

Kronik Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Biyofilmin Önemi

Yrd. Doç. Dr. Ş. Barçın ÖZTÜRK
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.



İçerik

- Yara iyileşmesi
- Kronik yara
- Biyofilm - yara ilişkisi
- Diyabet - biyofilm - yara ilişkisi
- Tedavi Stratejileri

Yara iyileşmesi

İnflamasyon fazı

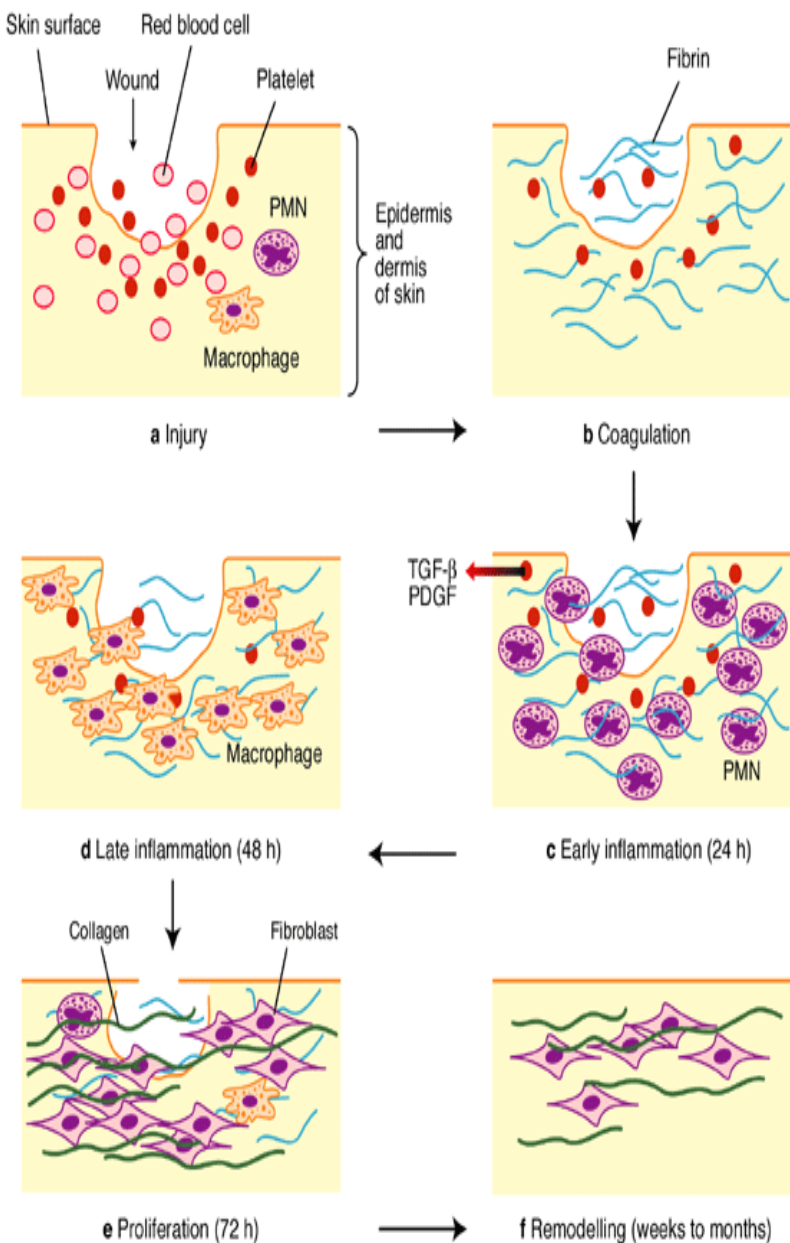
- 4-6 gün

Proliferasyon fazı

- 2-3 hafta

Maturasyon (remodeling) fazı

- 3 hafta-2 yıl



The phases of cutaneous wound healing

Inflamasyon fazı

(Metabolitler toplanır, 1-6 gün)

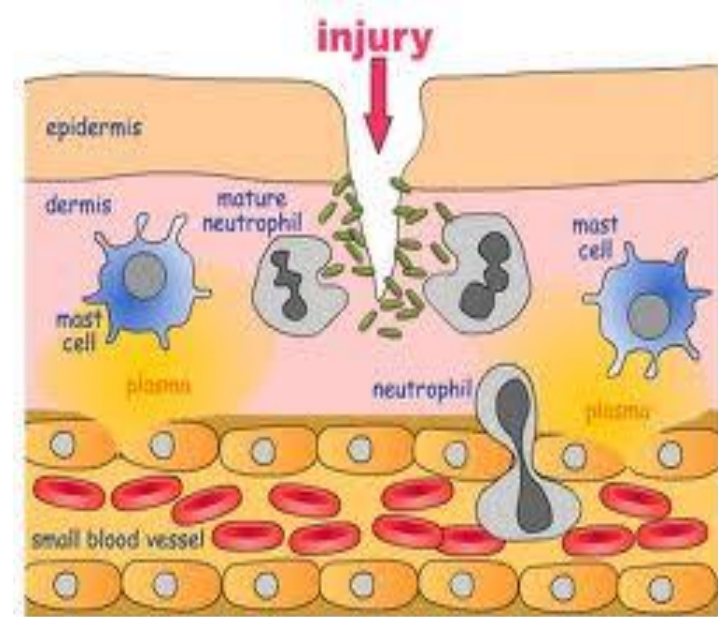
Yaralanma anında başlar

Erken dönem (hemostaz)

Platelet

Geç dönem (fagositoz)

Makrofaj



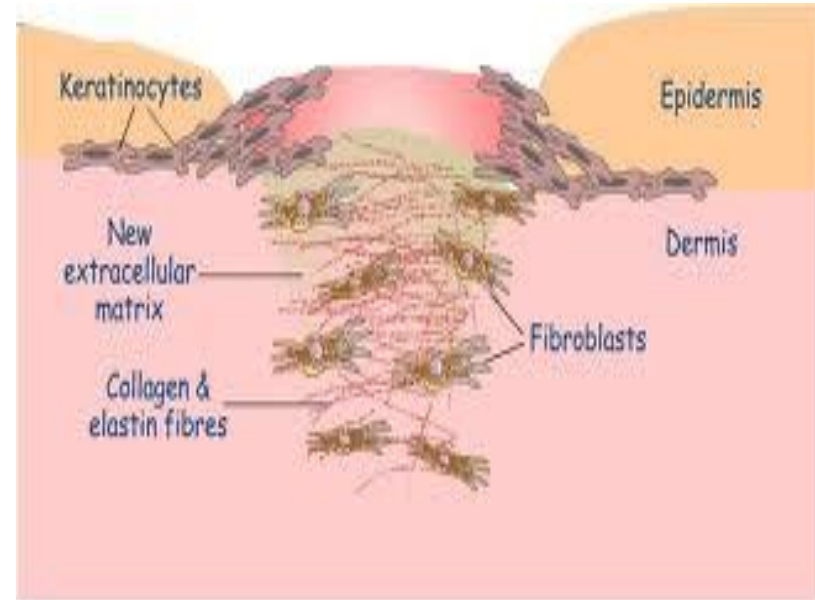
Kızarıklık, şişlik, sıcaklık,
ağrı, fonksiyon kaybı

Proliferasyon fazı

(Angioplazi & Fibroplazi, 6-14 gün)

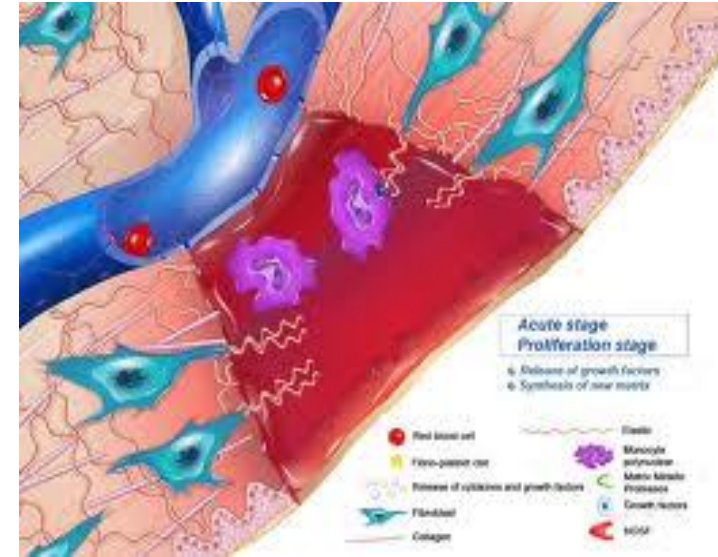
Fibroblast

- Kollajen sentezi
- Angiogenez
- Epitelizasyon
- Doku kuvveti dereceli olarak artar
- Beslenme önemli



Maturasyon fazı

(Remodelling, 14-21 gün)



- Kollajen çapraz bağlarla şekillenir
- Doku kuvveti daha da artar
- Normal kuvvetin %80' i
- 2 yıla kadar sürebilir



Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

- Enfeksiyon
- İskemi (Sigara, DM, Şok, Anemi)
- Malnütrisyon, dehidratasyon
- Yaş
- DM
- Steroidler/sitotoksik ilaçlar
- Obezite
- Bağ dokusu ve damar hastalıkları
- Üremi
- Karaciğer hastalıkları



Akut yaralar

- Beklenen sürede iyileşir
- Etken geçicidir
- İyileşmeyi engelleyen faktörler az sayıdadır
- İyileşme devamlıdır

Kronik yaralar

- İyileşmeyen, yavaş iyileşen
- Etken devamlıdır
- İyileşmeyi engelleyen bir çok sistemik ve lokal faktör vardır
- Yara sıklıkla tekrar eder



Kontaminasyon

- Yarada replike olmayan organizma varlığı
- Tüm kronik yaralar kontaminedir
- Endojen flora ve/veya çevre kaynaklı



Kolonizasyon

- Doku hasarı olmaksızın, mikroorganizmaların replikasyonu ve yaraya adhere olması
 - nemli yüzey >> biyofilm >> kronik kolonizasyon
- Yara iyileşme sürecini tek başına geciktirmez

İnfeksiyon

- Eşlik eden konak doku hasarı ile birlikte yarada replike olan mikroorganizma varlığı



Bozuk / Yetersiz konak yanıtı

Yetersiz
mikroorganizma
konusu

Kronik
inflamatuvar
faz

Biyofilm

İyileşmeyen yaralar

- uzamış inflamasyon
- yetersiz re-epitelizasyon
- bozuk matriks şekillenmesi

Microreview

Evolving concepts in biofilm infections

Luanne Hall-Stoodley^{1,2*} and Paul Stoodley^{1,2}

¹Center for Genomic Sciences, Allegheny-Singer Research Institute, Pittsburgh, PA 15212, USA.

²Department of Microbiology and Immunology, Drexel University College of Medicine, Allegheny Campus, Pittsburgh, PA 15212, USA.

growth that allows bacteria to survive in hostile environments and to colonize new niches by various dispersal mechanisms (Hall-Stoodley and Stoodley, 2005; Purevdorj-Gage *et al.*, 2005; Mai-Prochnow *et al.*, 2008). Biofilm bacteria demonstrate coordinated behaviour with the formation of complex three-dimensional structures (Fig. 1) and functionally heterogeneous bacterial commu-

- Eski bir prokaryotik adaptasyon
 - Bakterinin olumsuz ortamlarda hayatta kalması
 - Çeşitli dağılma mekanizmaları ile yeni odakların kolonize olması
- Koordineli davranış gösterirler
- Fenotipik heterojenite



Biyofilm - Yara İlişkisi

- İnflamasyon
 - Serbest radikaller
 - Litik enzimler
 - Proteinazlar
- Artmış mikrobiyal yük
 - Artmış eksudat
 - Azalan büyüme faktörleri
 - Matriks metalloproteinazlarında artma

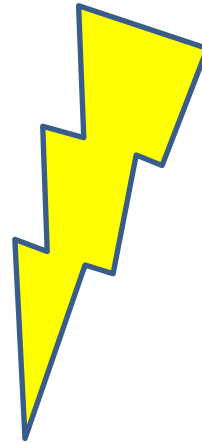
Biyofilm İnfeksiyonları Tanı Kriterleri (Parsek - Singh Kriterleri)

- Yüzeyle ilişkili patojenik bakteriler
- İnfekte doku >> matriks kaplı hücre kümesi (mikrobiyal agregat)
- Lokalize infeksiyon
- Antibiyotiklere duyarlı planktonik bakteriler >> tedavi yanıtsızlığı
- Negatif kültür sonucu >> klinik infeksiyon
- Konağın farklı dokularında bakteriyel mikrokoloniler >> yetersiz klirens

Parsek MR, Singh PK Annu Rev Microbiol 2003, 57:677-701.



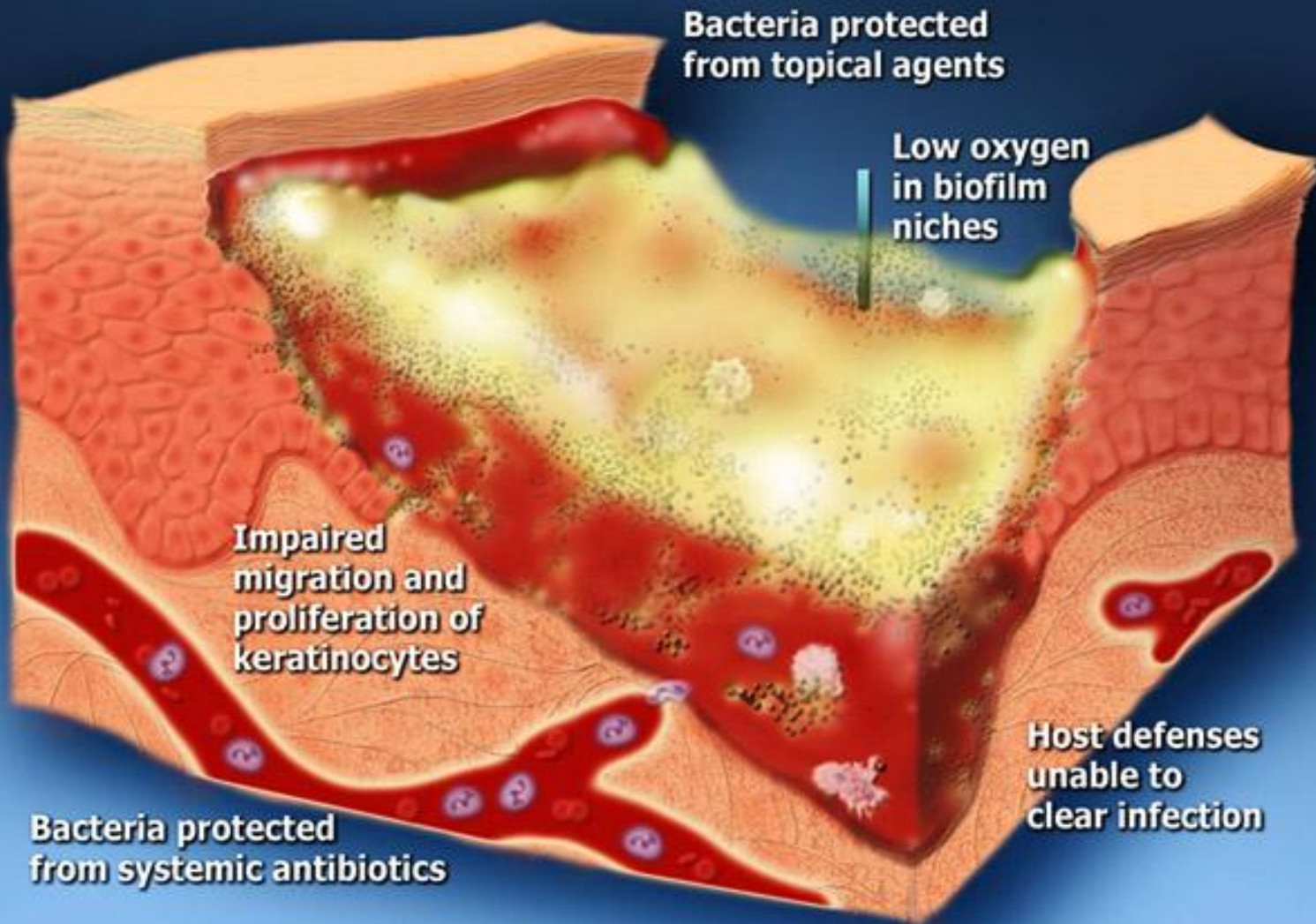
- ✓ Kollajen, fibronektin
- ✓ Hasarlı doku
- ✓ Polimikrobiyal etkileşim



S.aureus
P.aeruginosa

- 
- Biyofilm varlığı kronik yaraların iyileşmesinde birincil engeldir
 - Matür biyofilm içindeki bakteriler, geleneksel tedavilerin birçoğuna oldukça dirençlidirler

Bacterial biofilm is a major barrier to wound healing



Pseudomonas aeruginosa

- Aljinik asit üretimi

- yüksek ozmolarite
- yüksek oksijen basıncı
- etanol maruziyeti
- azot sınırlaması

Hiperglisemi
Sorbitol
etkisi

- Glukozun bakteri tarafından kullanılabilir olması

ekzopolisakkarit

ve b

bakteriyi gerilim oluşturan
güçlerden ve inflamatuvar
hücrelerin fagositozundan korur

presyonu

arttırır



Pseudomonas aeruginosa

- Polimorf nüveli nötrofiller (PMN) >> biyofilmde EPS matriks içinde immobilizedir
- PMN lerin varlığı, *Pseudomonas aeruginosa* biyofilminin gelişimini artırır



Staphylococcus aureus

- Glikokaliks veya yapışkan matriks tabakası içinde gömülü çok katmanlı biyofilm
- Polisakkarid İntersellüler Adezin (PIA) >> spesifik polisakkarid antijen >> intersellüler adezyon (ica) gen bölgesi
 - Glikoz, etanol, ozmolarite, sıcaklık, oksijen düzeyleri ve tetrasiklin gibi antibiyotikler >> ica düzenlenmesi



Tedavi Stratejileri

- Ulaşılabilirlik >> diğer biyofilm infeksiyonlarından farkı
- Biyofilmi baskılamak >> konak savunması/iyileşme mekanizmaları !!
- Biyofilm metabolik farkları >> eradikasyon zor!!



Biyofilmi Önlemek/Azaltmak

- Bakteriyel bağlanmanın önlenmesi
- Topikal antimikrobiyal penetrasyonunu arttırmak için biyofilmi hasarlamak
- Quorum sensing ile araya girme
- Bakterinin biyofilmden ayrılmasını sağlamak

Davis SC et.al. Curr Diab Rep 2006 Dec;6(6): 439-45

Tedavi

- Laktoferrin
- Xylitol
- Gallium
- Dispersin B



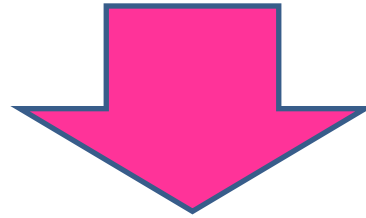


Tedavi

- Ultrason debritmanı
 - Quarum sensing' e zarar verir
 - Koordineli virulansı azaltır
 - Breakthrough

Özetle

- Diyabet
 - yüksek kan glukoz düzeyleri
 - mikroanjiyopatinin sağladığı doku hipoksisi



Diyabetik ayak infeksiyonlar
Biyofilm oluşumu

Wound Biofilm Center



**Phil
Fleckman,
MD**

**John
Olerud, MD**

**Phil
Stewart**

**Garth
James**

**Randy
Wolcott,
MD**

Güncel Tedavi

- Sık debritleme
- Biyofilm üzerine etkili pansuman/dezenfektanlar
- Antibiyotik
- SABİR
- İNAT



