

# Biyofilm ve Biyofilme Yaklaşım

---

Prof.Dr.Ayşe Willke  
UDAİS 2016, İstanbul

# Biyofilm tanımı

---

- ❑ Cansız ya da canlı yüzeylere
- ❑ Geri dönüşümsüz olarak tutunup çoğalan
- ❑ Ekstrasellüler polimerik yapıdaki matriks (slime ya da glikokaliks) içindeki mikroorganizma topluluğudur

# Biyofilm tanımı

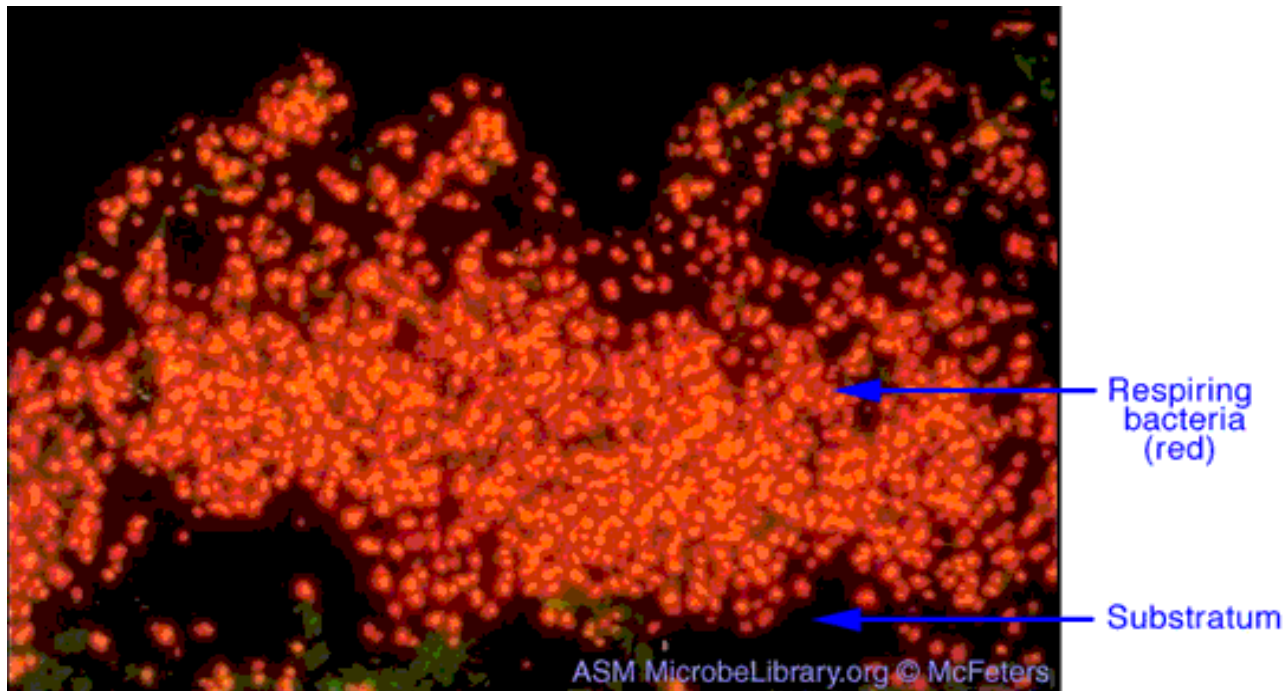
---

- ❑ Kolonizasyondan farklı olarak m.o.lar matriks içindedir
- ❑ Birbirleriyle haberleşme, gen transkripsiyonu gibi özellikleri ile
- ❑ Planktonik mikroorganizmalardan farklı bir fenotip oluştururlar

# Biyofilmin basitçe tanımı

---

- Yüzeyle tutunarak ekstra sellüler matriks içinde birlikte yaşayan mikroorganizma topluluğu



## Antonie von Leeuwenhoek 17.yüzyıl

---



Kendi diş (plağı)  
kazıntılarını  
kendi yaptığı  
mikroskopta  
inceleyerek bakterileri  
gösteren bilim adamı

# Biyofilm özellikleri

---

- ❑ Hidrotermal kayalarda, fosillerde 3.2 milyar yıldır varlığı gösterilmiştir
- ❑ Mikroorganizmalar sanıldığığının aksine %65-80 oranında biyofilmler oluşturarak yaşarlar, enfeksiyon oluştururlar

# Biyofilm özellikleri

---

- Mikroorganizmaların varlığını sürdürmesinin evrensel stratejisi biyofilm oluşumudur
- Oysa mikrobiyolojik çalışmaların çoğu planktonik (serbest) yaşayanlarla yapılmıştır

# Biyofilmin oluřtuęu yerler

---

- Sıvı ve nemli ortamla teması olan yerlerde
- Mikroorganizmaların yaşadığı yumuşak dokuda
- Hava ile sıvının temas ettiği yüzeylerde





# Biyofilm özellikleri

---

- Medikal önemi yanında endüstriyel sorunlara da yol açar
  - Her türlü borunun tıkanması
  - Yüzeylerin korozyonu
  - Gıda tezgahlarının kontaminasyonu

# Biyofilm özellikleri

---

- ❑ Bakteriler dışında funguslar, protozoonlar, viruslar, algler de biyofilm oluşturur
- ❑ Genellikle birden fazla tür hatta cins birliktedir
- ❑ Sanayide bazan toksik maddelerin temizlenmesinde kullanılır

# Biyofilmin önemi

Soğutma suyu



Gıda üretimi



Dişler



Petrol çıkarma

Gemi tekneleri

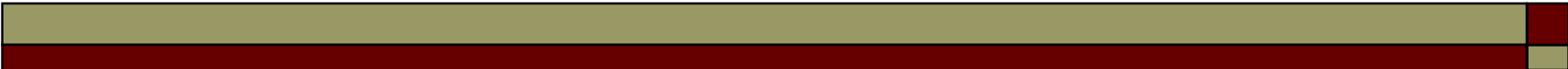


İçme suyu

Kağıt imalatı



Medical Implants



# **Biyofilmle ilişkili hastalıklar**

---

- ❑ Dental plaklar
- ❑ Kateter (trakeal, damar, üriner, şant) enfeksiyonları
- ❑ Eklem ve kalp protez enfeksiyonları
- ❑ Endokardit
- ❑ Kistik fibrozis
- ❑ Kontak lens enfeksiyonları
- ❑ Böbrek taşları

# Biyofilmle ilişkili hastalıklar

---

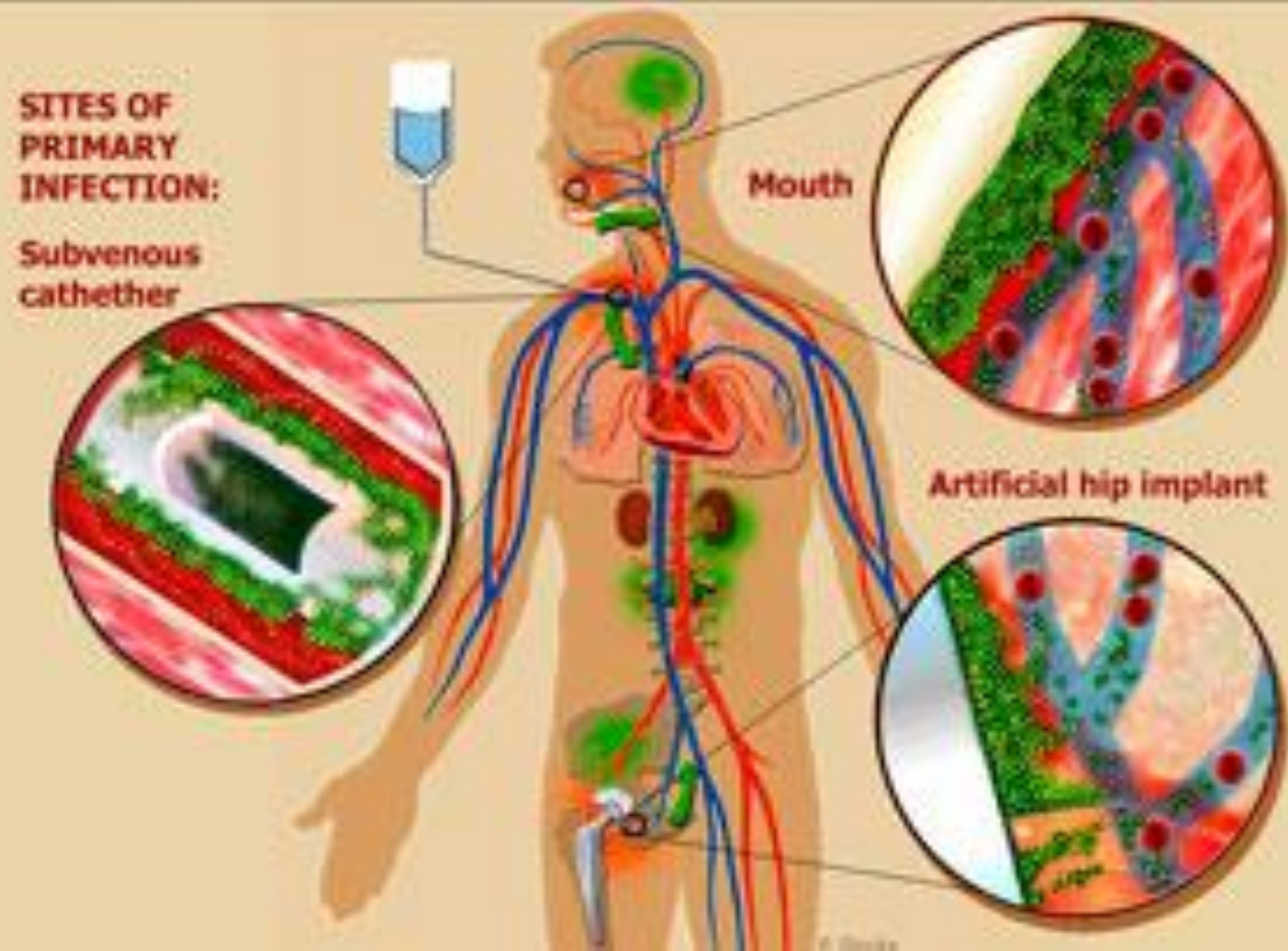
- ❑ Osteomiyelit
- ❑ Kronik sinüzit
- ❑ Kronik otitis media
- ❑ Vajinal tamponlara bağlı TSS
- ❑ Prostatit
- ❑ Kronik enfeksiyonlar, **diyabetik ayak enf.**

# Biyofilmle ilişkili hastalıklar

---

- ❑ Nekrotizan fasiit
- ❑ Safra yolu enfeksiyonları
- ❑ Kolera gibi gastrointestinal enfeksiyonlar
- ❑ CAPD peritoniti
- ❑ Greft enfeksiyonu
- ❑ Penil protez enfeksiyonu
- ❑ Safra yolu stent obstrüksiyonu
- ❑ Sütür enfeksiyonu

# Sites of **Primary** and **Secondary** Biofilm Infection





# Biyofilm

---

Mikroorganizmaların doğada varlığını sürdürmek için de kullandıkları bir yaşam tarzıdır;

- ❑ Leptospira
- ❑ Legionella
- ❑ Vibrio spp



# Biyofilm nasıl oluşur?

---

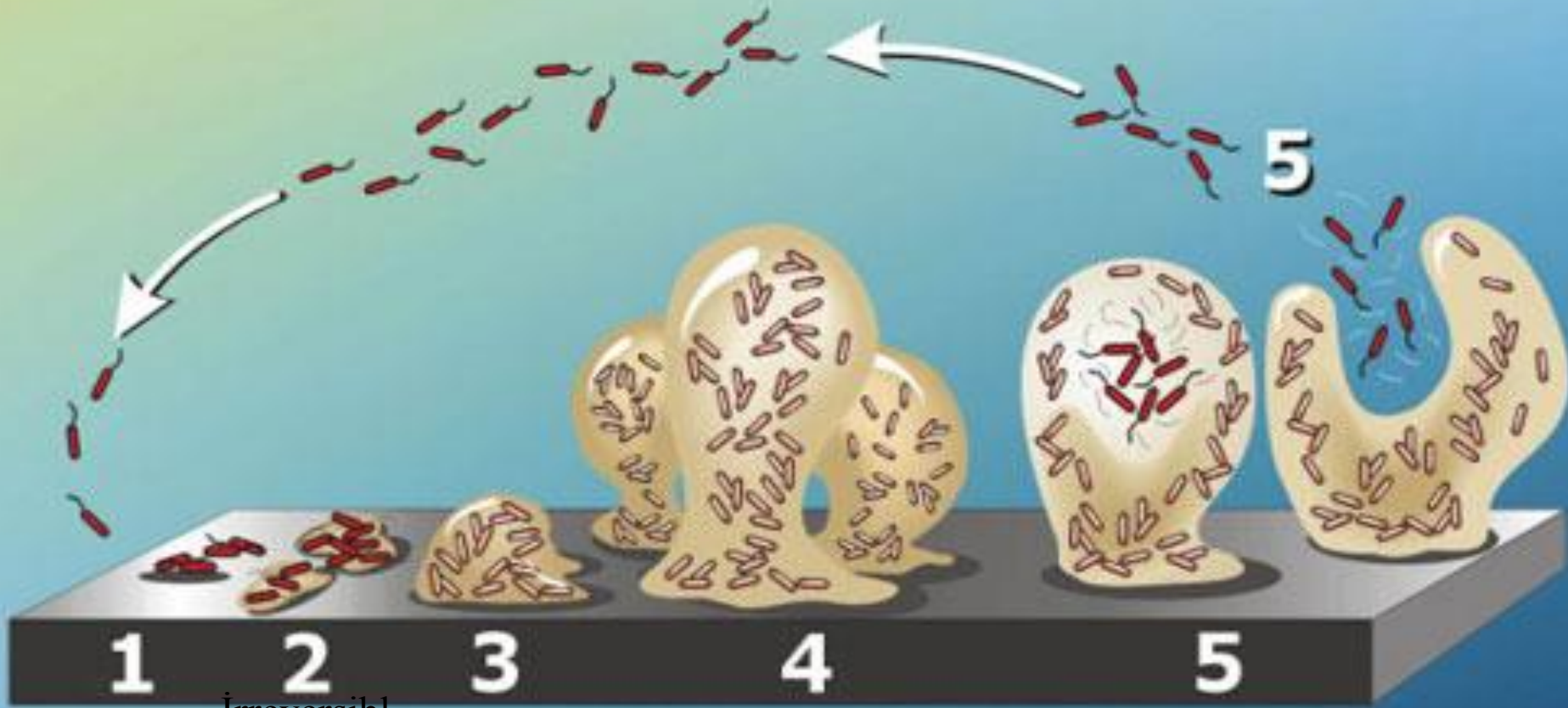
- ❑ Medikal anlamda biyofilm oluşumu 5 basamakta gerçekleşir
- ❑ Buna geçmeden önce m.o.lar olay yerine nasıl ulaşmaktadır
- ❑ Sağlıklı bir bireyin günde ortalama 30 kez kanına bakteri karışmaktadır. Diş fırçalarken, traş olurken, kaşınırken veya bir yere çarpınca vb

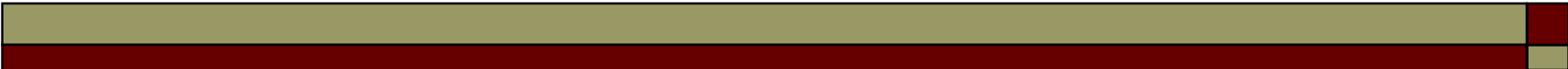
# Biyofilm nasıl oluşur?

---

- ❑ Yani her gün defalarca bakteriyemi geçirmekteyiz, normal vücudun savunma sistemleri bunları yok eder. Ama vücutta bakterilerin tutunacağı yüzeyler varsa, örn:
- ❑ Katater, stent, yapay kalp kapağı, ortopedik protez veya ölü dokular varsa Örnek:
- ❑ Diyabetik ayak veya cerrahi alan enf.u gibi
- ❑ Bu bakteriler tutunma şansı bulur

# Biyofilm oluřma basamakları: Birbirini izleyen 5 evre

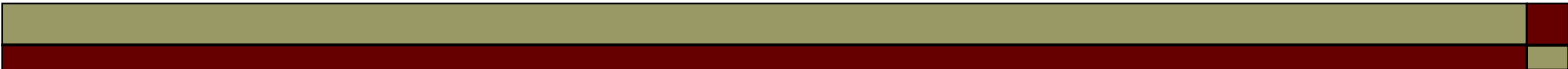




# **Biyofilm oluşumunun 1. basamağı**

---

- ❑ Saniyeler sürer
- ❑ Yüzeye reversibl bağlanma vardır, bazı hücreler ayrılabilir
- ❑ Logaritmik çoğalma fazındadır m.o.lar



# **Biyofilm oluşumunun 2. basamağı**

---

- ❑ Birinci basamaktan dakikalar sonra başlar
- ❑ Bağlanma irreversibldir, adezinler rol oynar
- ❑ Bakteriler yüzey adezinleri ile diğer hücrelere de bağlanır

# Biyofilm oluşumunun 2. basamağı

---

- Bu evrede çoğalma devam eder, QS gen aktivasyonu
- Hücreler arası iletişimi sağlayan kimyasal sinyaller göndermeye başlar (QUORUM SENSING)
- Sinyal yoğunluğu belli bir düzeye ulaştınca ekzosellüler polimerik madde (EPS: slime) salınımı sağlayan genetik mekanizmalar aktive olur

# Biyofilm oluşumunun

## 2. basamağı(devam)

---

- ❑ Mikroorganizma agregatları oluşur, çevresi matriks ile sarılıdır
- ❑ Matriks yapısının %50-90'nını EPS, kalanı proteinler, eDNA vb moleküllerden oluşur
- ❑ EPS yapışkan oldukça hidrate bir maddedir,
- ❑ EPS planktonik bakterileri, gıdaları, mineral, kristal, korozyon maddelerini yakalar
- ❑ Giderek bu yapı tabakalar halinde kalınlaşır

# Biyofilm oluşumunun 3. basamağı

---

- Biyofilm kalınlığı 10µm yi aştığında başlar
- I. Matürasyon basamağı da denir
- Tipik olarak biyofilm mikrokolonileri
  - %10-25'i bakteri hücrelerinden
  - %75-90'ı EPS matriksten oluşur



# Biyofilm oluşumunun 4.ve 5. basamağı

---

- Biyofilm kalınlığı  $100\mu\text{m}$ 'yi aştığında 4. basamak ve 2. olgunlaşma dönemi denir
- Biyofilmin 5.basamağında hücre ayrılmaları görülür
  - 4.aşamadan birkaç gün sonradır
  - Bakterilerin bazıları planktonik forma dönüşür
  - Biyofilmi terkeder, yeni yüzeylere doğru yola çıkar
  - Biyofilm bir mikroorganizma yuvasıdır

# Biyofilm bakterilerinin yayılması

---

- ❑ Biyofilmden ayrılan bakteriler sadece kan yoluyla değil;
- ❑ Kayarak,
- ❑ Yuvarlanarak,
- ❑ Saçılarak ve
- ❑ Akarak da yakın dokulara yayılırlar



**Biyofilm hareketleri: Koparak ayrılma dışında, kayarak, yuvarlanarak, saçılarak, akarak da yayılır**

# Biyofilm yapısı

---

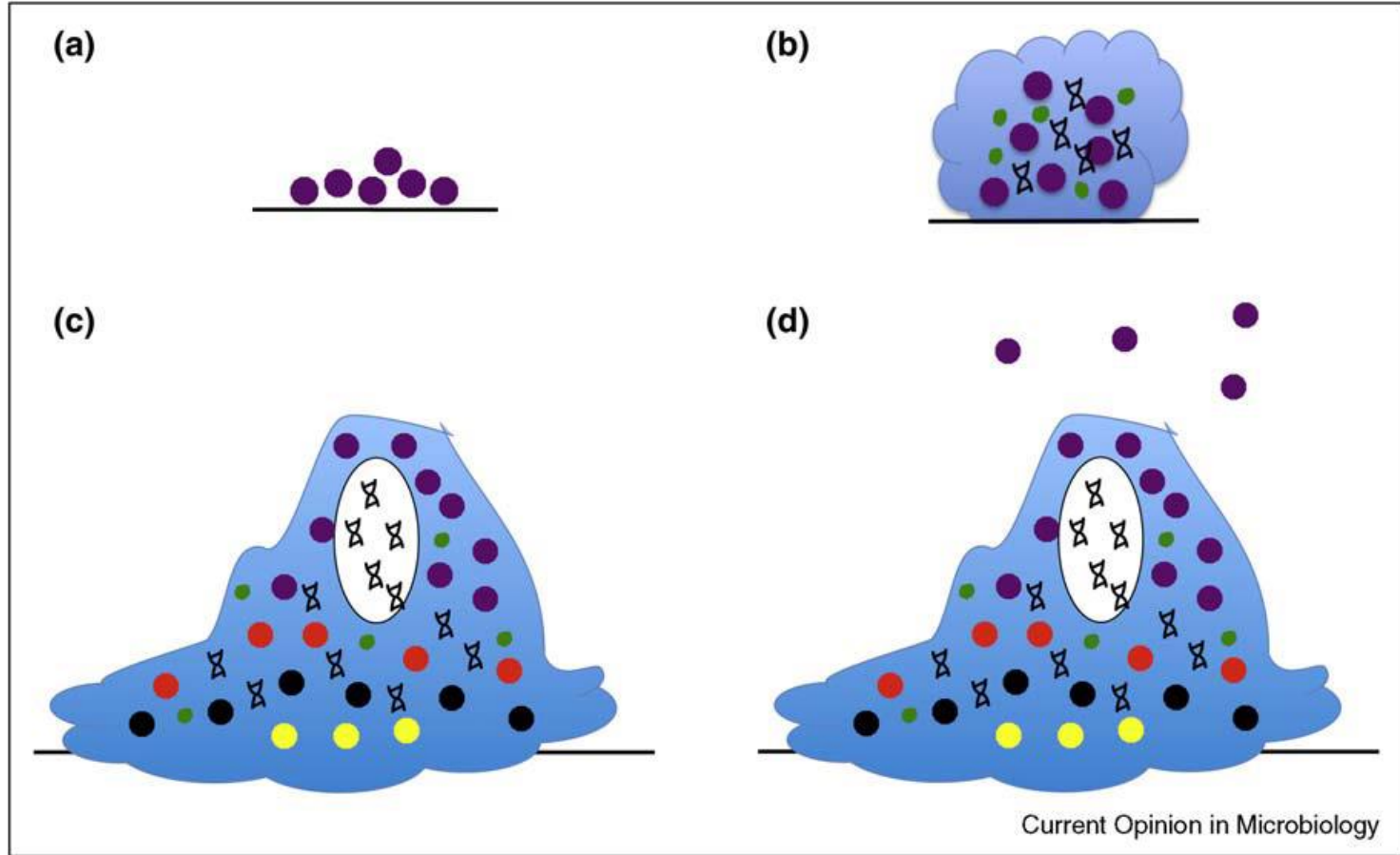
- ❑ Biyofilm içindeki bakteri topluluğu serbest yaşayan bakterilere göre farklı bir fenotip çizer
- ❑ Matriks içindeki bakteriler homojen değildir;
- ❑ En alttakiler ölü bakterilerdir
- ❑ Onun üstünde durağan (sesil) diyebileceğimiz açlık sınırında yaşayan yavaş çoğalanlar vardır

# Biyofilm yapısı

---

- ❑ Onun üzerinde anaerop/mikroaerofil üreyenler
- ❑ En üstte de normal, hızlı üreyenler bulunur
- ❑ Biyofilm yapısı içinde su ve besinlerin dolaştığı küçük kanallar vardır

# Biyofilm oluşumunun řematik çizimi



**Sarı: Ölü bakteriler, Siyah: dormant bakteriler, Mor: aerop,  
Kırmızı: anaerop/mikroaerobik**

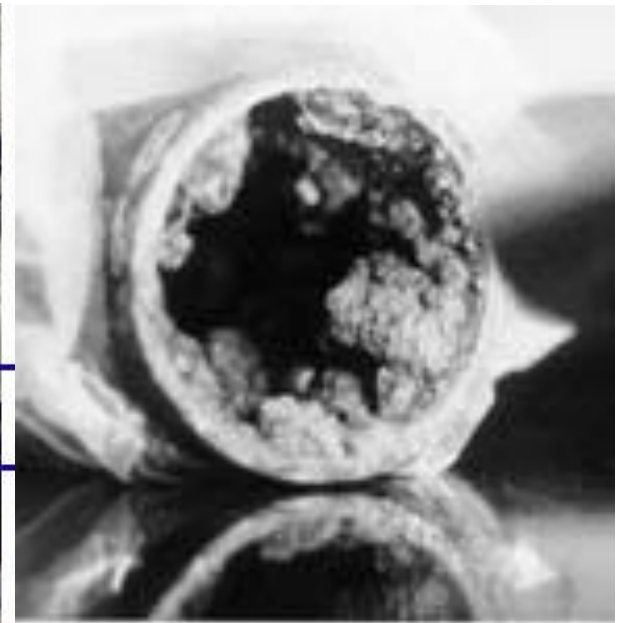
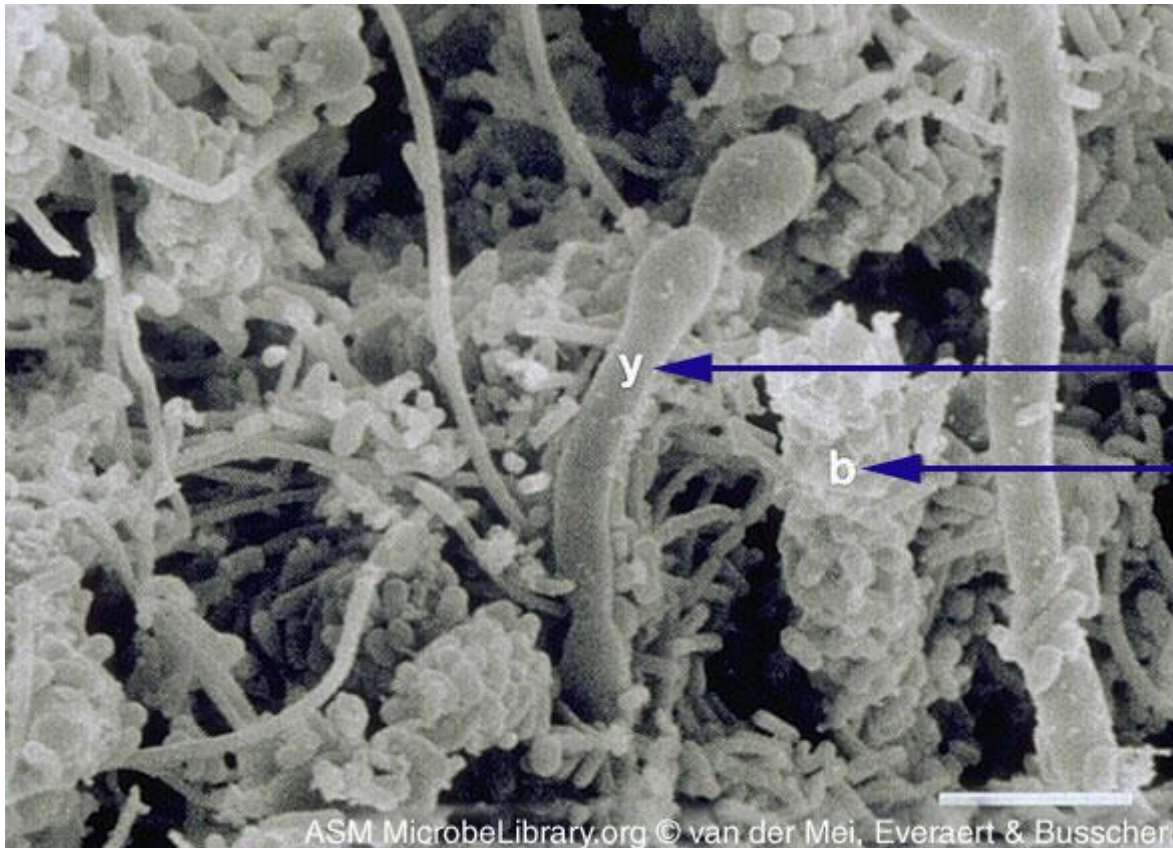
# Bu kanallar

---

- ❑ Besinlerin dağıtılmasında
- ❑ Atıkların temizlenmesinde rol oynar
- ❑ Biyofilme ait adeta ilkel bir dolaşım sistemidir



# Biyofilm morfolojisi



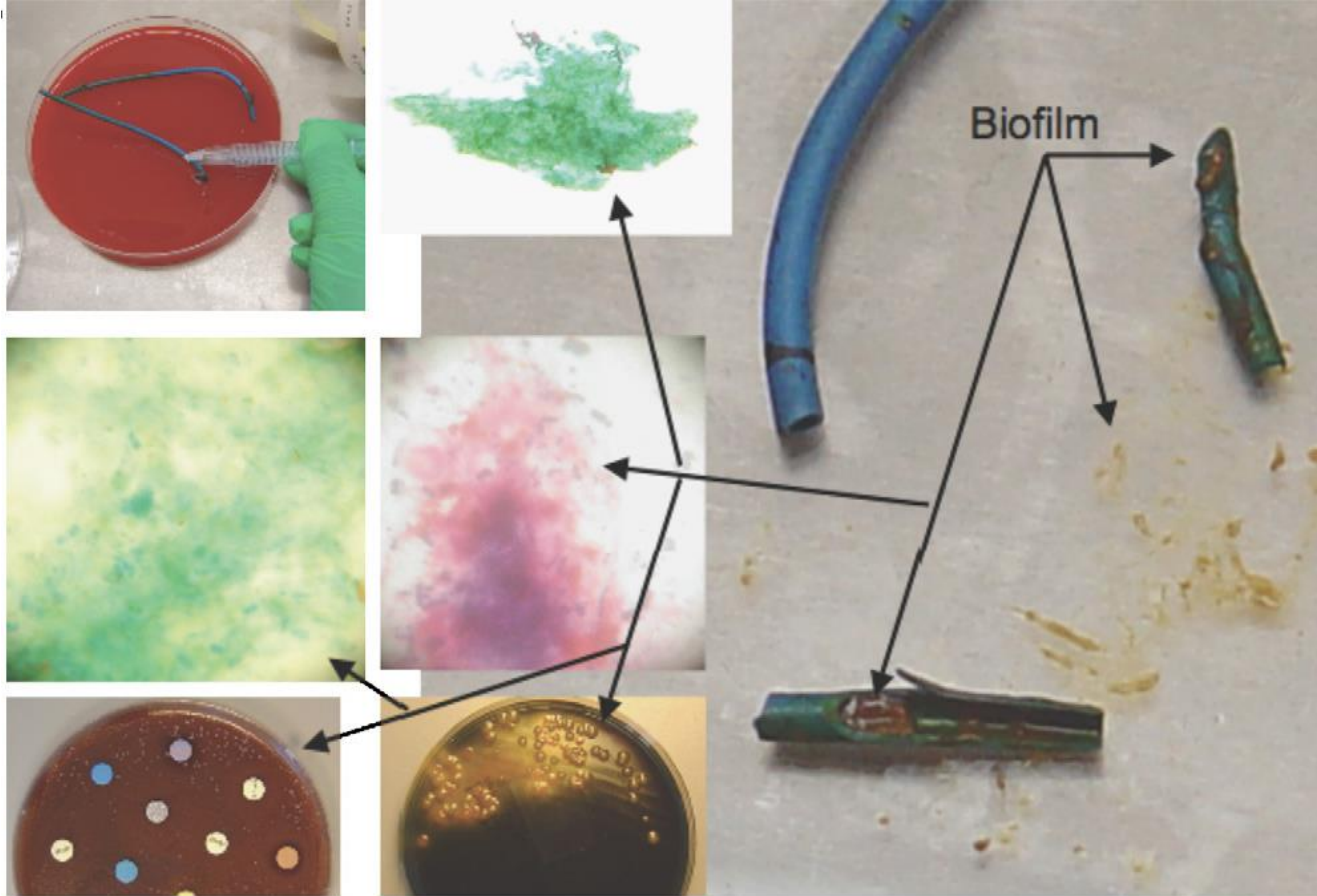


# Biyofilm içindeki m.o.lar

---

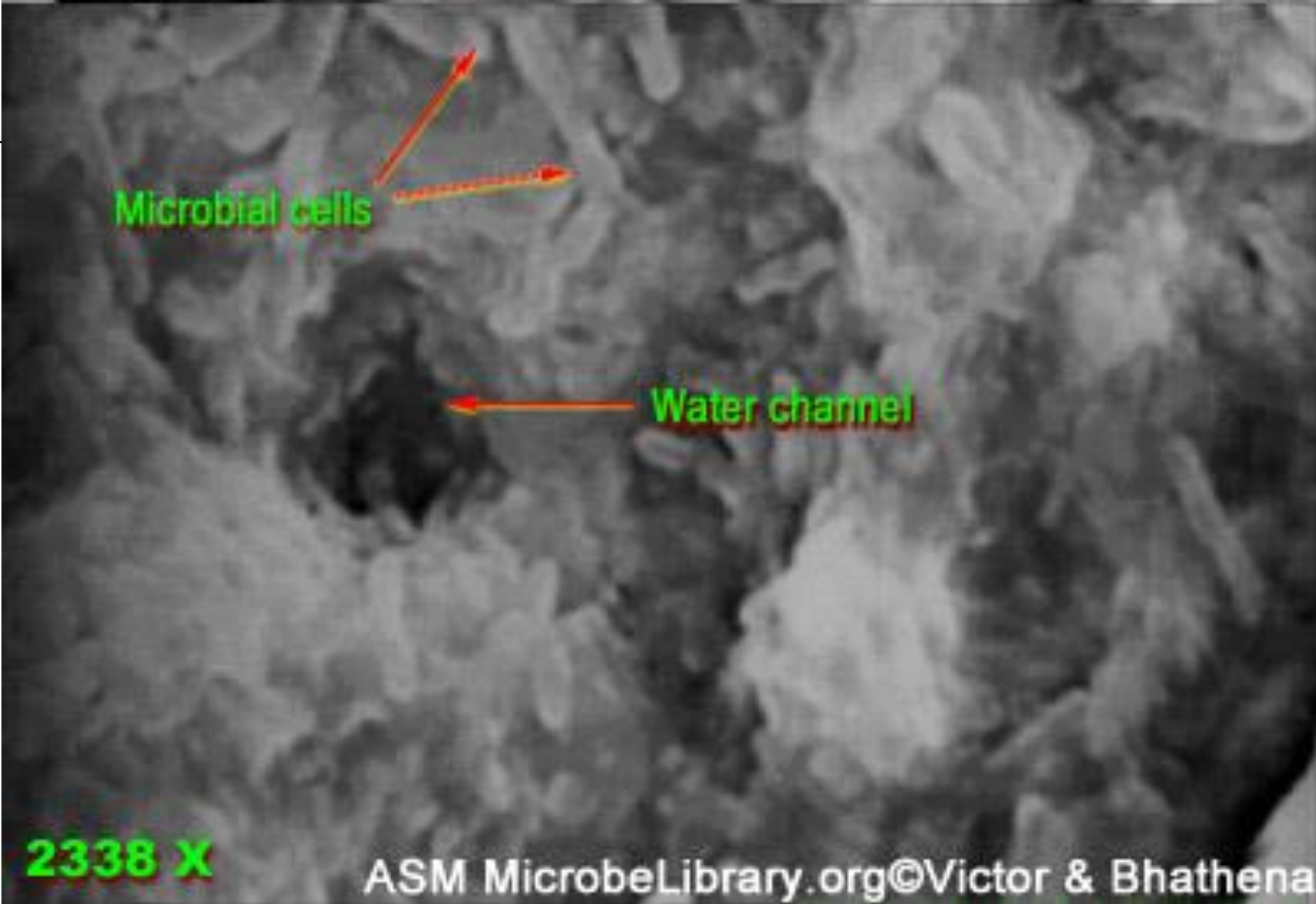
- ❑ Birbiriyle işbirliği içinde
- ❑ İş bölümü yaparak
- ❑ Gıda paylaşımı ile
- ❑ Koordine bir şekilde yaşarlar
- ❑ Kendine ait metabolizması ile biyofilm
- ❑ “çok hücreli canlıları” taklit eder.

# Safra yolu stendinde biyofilm



Kan kültüründeki ile aynı E.coli üremiş

Intern J Antimicrob Agents 35 (2010) 322–332



Microbial cells

This scanning electron micrograph (SEM) shows a dense field of microbial cells, which appear as irregular, elongated structures. A prominent dark, irregularly shaped region in the center-left is identified as a water channel. Red arrows point from the text labels to their respective features in the image.

Water channel

2338 X

ASM MicrobeLibrary.org©Victor & Bhathena

# Biyofilm bakterileri

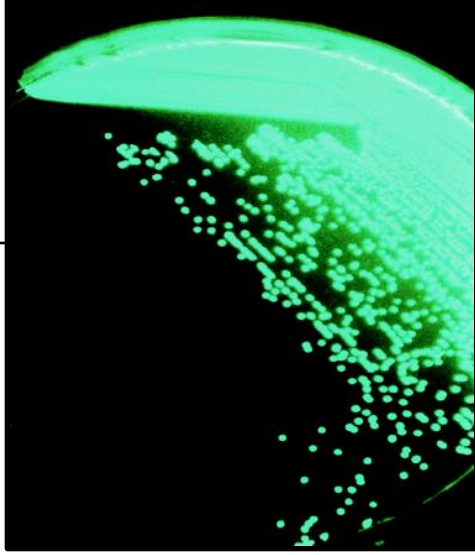
---

- Açlık sınırında yaşar
- Yavaş çoğalır, antibiyotik etkisinden korunur
- Gıdaları su kanallarından molekül difüzyonu ve sıvı akımı ile temin eder
  - Sıvı akım gücü bakteri üreme kontrolünde rol oynar
  - Çevreye yakın olanlar daha hızlı ürer
- Çevrelerindeki matriks bunları dış etkilere korur
  - Antibiyotik
  - Antikor
  - Toksik maddeler

# Quorum sensing

---

- Bakterilerin sosyal bir yaşamları olduğu ilk defa 1970'lerin başında bir deniz bakterisi olan *Vibrio fischeri* üzerinde yapılan çalışmalar sırasında ortaya çıktı



- Bu bakteride biyolüminesens (biyoışırma)'ın kollektif bir çalışma ile oluşturulduğu keşfedildi



- *Vibrio fischeri* kökenleri yalnız olduklarında ışık retemeyip ancak çoğalıp belli bir sayıya ulaştıklarında, hepsi birden aynı anda ışık üretmeye başlıyorlar
- Denizde yaşayan kafadan bacaklı (bobtail squid gibi) canlılar üzerinde

# Quorum sensing

---

- ❑ Hücreler arası sinyal sistemi
- ❑ Hücre dışı kimyasal moleküllerle, feromonlarla hücreler arası iletişim ağı
- ❑ Yüzeye tutunan bakteriler çevrede kaç bakteri olduğunu anlayabilir bu sistemle
- ❑ Çevresinde yoğun bakteri olan bir bakteri o topluluğa katılma eğilimi gösterir
- ❑ Hücre dışı enzim ve hücresel lizinlerin üretimini düzenler
- ❑ Biyofilm oluşumunda temel bir rolü var

# Quorum sensing molekülleri biyofilm oluşumunu düzenler

---

- ❑ Koloni oluşumunu kontrol eder
- ❑ Üreme hızını düzenler
- ❑ Türler arası iletişimi sağlar
- ❑ Toksin üretiminde rol alır
- ❑ İnvazif özellikleri belirler

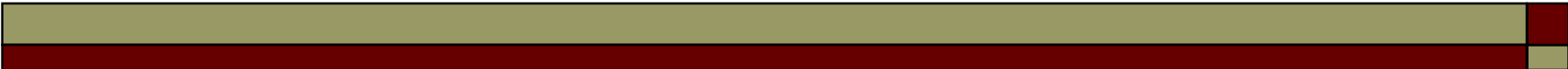




# Quorum sensing

---

- Birçok gram negatif
- Gram pozitif bakteriler
- İnsan, hayvan ve bitki patojeni tarafından yaygın olarak kullanıldığı anlaşıldı

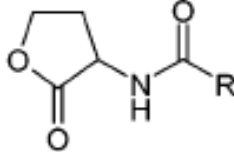
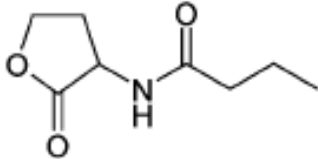
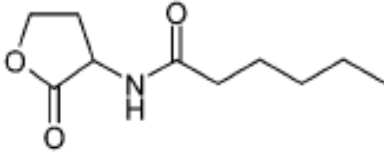
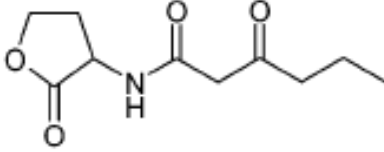
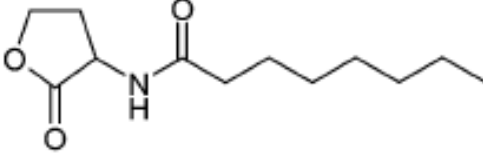
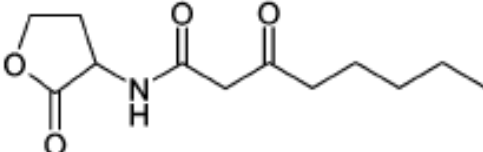
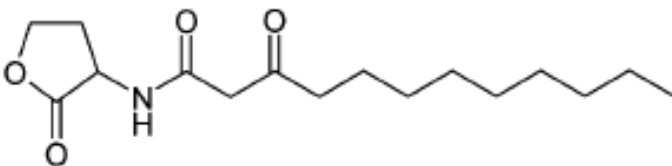


---

## **Bakteriler birbirleriyle haberleşme amacıyla 3 tip sinyal molekülü kullanıyor**

- 1. Acyl-homoserine lactones (AHLs) → Gram negatif**
- 2. Autoinducer peptides (AIPs) → Gram pozitif**
- 3. Autoinducer-2 (AI-2) → Gram negatif ve gram pozitif**

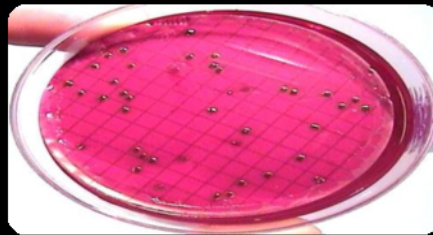
# Gram (-) bakterilerin sinyal molekülleri

|                                                       | Structure                                                                            | Microorganism                           |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| N-acyl-homoserine lactone (AHL)                       |    |                                         |
| N-butyryl-homoserine lactone (C4-HSL)                 |    | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (RhII)    |
| N-hexanoyl-homoserine lactone (C6-HSL)                |    | <i>Chromobacterium violaceum</i> (CvII) |
| N-3-oxo-hexanoyl-homoserine lactone (3-oxo-C6-HSL)    |    | <i>Vibrio fischeri</i> (LuxI)           |
| N-octanoyl-homoserine lactone (C8-HSL)                |   | <i>Burkholderia cepacia</i> (CePI)      |
| N-3-oxo-octanoyl-homoserine lactone (3-oxo-C8-HSL)    |  | <i>Agrobacterium tumefaciens</i> (Tral) |
| N-3-oxo-dodecanoyl-homoserine lactone (3-oxo-C12-HSL) |  | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (LasI)    |

# SOCIO-MICROBIOLOGY

## BIOFILMS AND QUORUM SENSING IN INFECTIOUS DISEASES

Dr.T.V.Rao MD



# Biyofilm enfeksiyonlarının tanısı

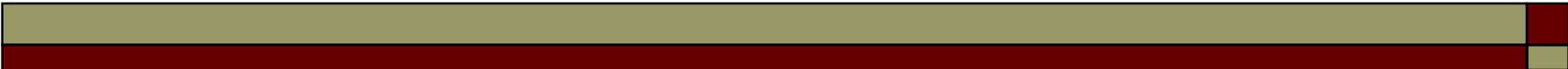
---

- Tanı sorunludur, enfeksiyon kliniği varsa ve;
  - Kültür negatifse
  - Mikroskopi pozitif kültür negatifse
  - Koloni sayısı az ise
  - Antibiyotik direnci varsa

# Çıkarılan kateterde biyofilm saptama yöntemleri

---

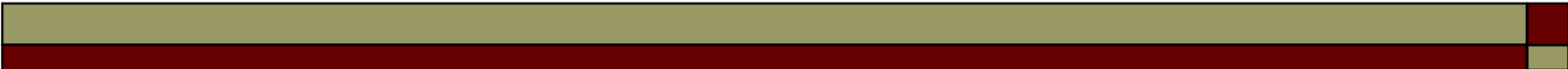
- ❑ Kateter ucu Gram boyama (Cooper)
- ❑ Kateter ucu akridin orange boyama
- ❑ Scanning E/M
- ❑ Maki yöntemi



# Biyofilm gösterme yöntemleri

---

- ❑ TCP metodu (doku kültürü plak yöntemi)
- ❑ Tüp yöntemi
- ❑ Kongo kırmızısı agar yöntemi
- ❑ Bioluminesans inceleme
- ❑ Reflecting spectroscopy
- ❑ Piezoelektrik sensor



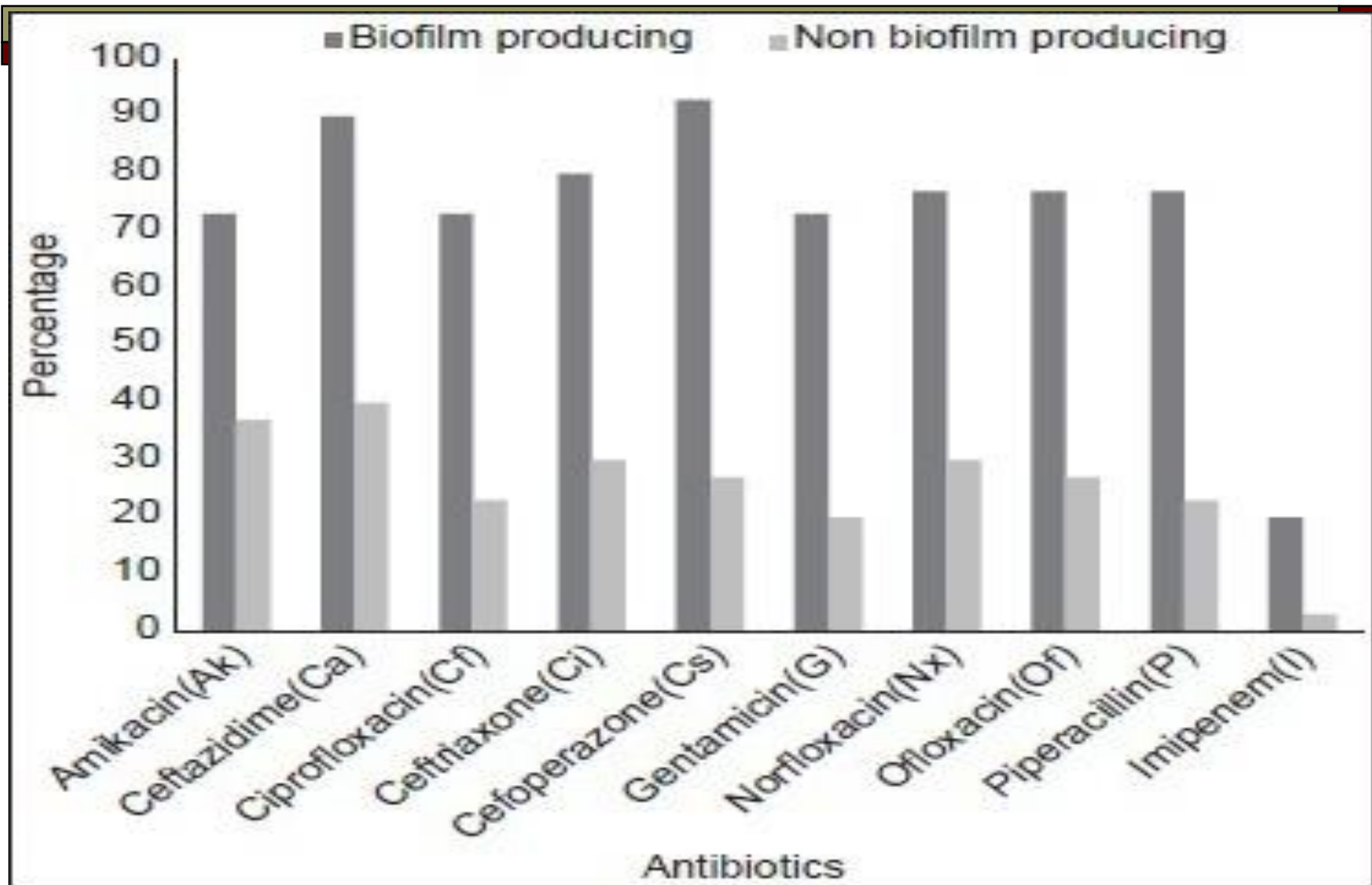
# **Biyofilm içindeki ~~mikroorganizmalar dirençlidir~~**

- ❑ Antimikrobiyal ilaçlar
- ❑ Dezenfektanlar
- ❑ Germisidler güç etkiler

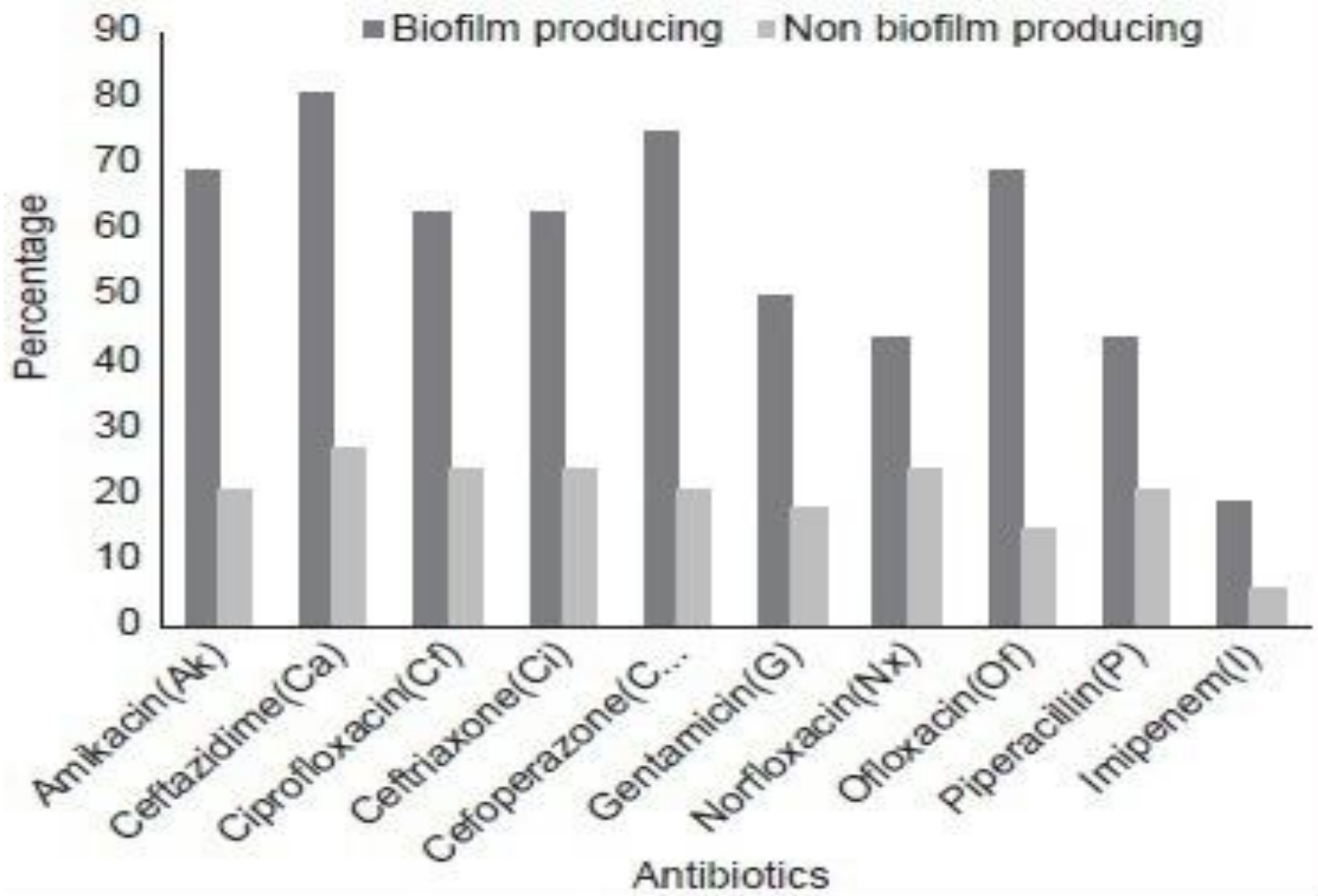


| Bakteri                         | Antibiyotik | Planktonik fenotip<br>MIC/MBC (mg/L) | Biyofilm fenotipi<br>MIC/MBC (mg/L) |
|---------------------------------|-------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| S.aureus<br>NCTC 8325-4         | Vankomisin  | 2 (MBC)                              | 20 (a)                              |
| P.aeruginosa<br>ATCC 27853      | İmipenem    | 1 (MIC)                              | > 1024 (b)                          |
| E.coli<br>ATCC 25922            | Ampisilin   | 2 (MIC)                              | 512 (b)                             |
| P.pseudomallei                  | Seftazidim  | 8 (MBC)                              | 800 (c)                             |
| Streptococcus<br>sangius<br>804 | Doksisiklin | 0.063 (MIC)                          | 3.15 (d)                            |

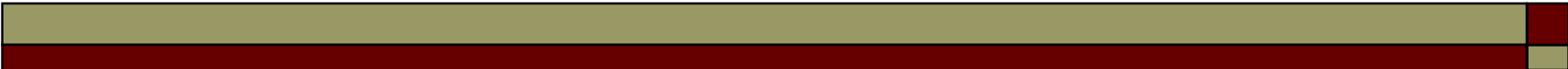
(a): %99 azaltan konsantrasyon, (b): Minumum biofilm eradikasyon konsantrasyonu  
(c): yaklaşık %99 azaltan konsantrasyon, (d): %99.9 azaltan konsantrasyon



*Acinetobacter baumannii*'nin biofilm yapan ve yapmayan kökenlerinin aby direnci



*Pseudomonas aeruginosa*'nın biofilm yapan ve yapmayan kökenlerinin aby direnci



# Biyofilm içindeki bakteriler

---

- ❑ Yüzeyde olan bakteriler antibiyotikten etkilenir
- ❑ Derindekiler bir enfeksiyon odağı olarak kalır

# Neden daha dirençliler?

---

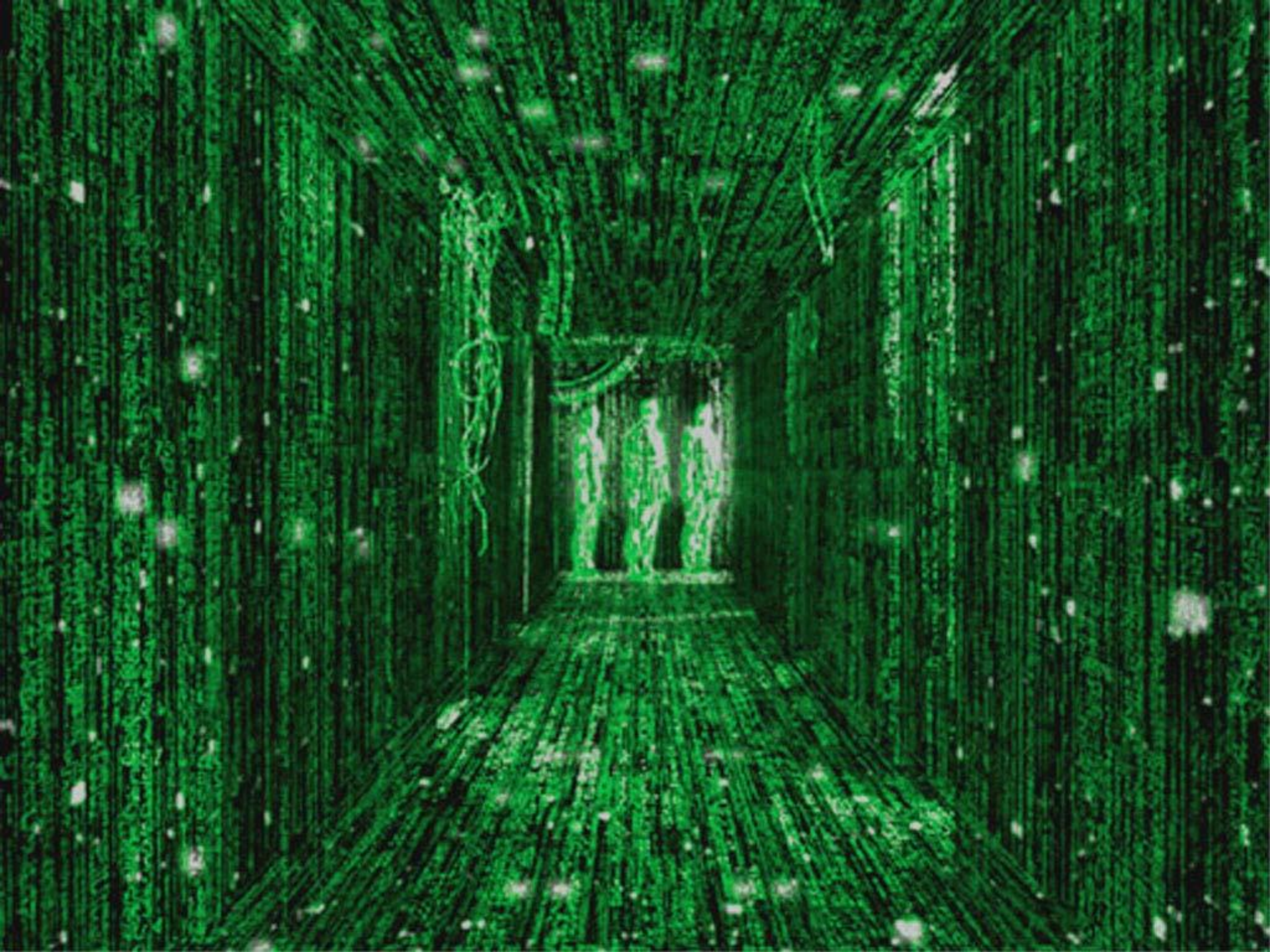
- ❑ Matrikse aby penetrasyonundaki güçlük
- ❑ Üreme hızının yavaşlaması
- ❑ Biyofilme bağlı fizyolojik değişiklikler





Lacimeh  
STUDIOS





# Matriks aby difüzyonunu engeller

---

- **P.aeruginosa enf.da siprofloksasin:**
  - **Biyofilm yoksa 40sn.de**
  - **Biyofilm varsa 21 dk.da enf. yerine ulaşır**
  - **Pseud aljinatını eriten aljinat liyaz eklenirse ulaşım kolaylaşır**



# Biyofilm bakterilerinin üreme hızı

---

- ❑ Bakteri ne kadar hızlı ürerse aby o kadar etkili
- ❑ Bir çalışmada biyofilm içeren balgamda *P.aeruginosa* üreme hızı 2-3 saat bulunmuştur
- ❑ Yeni (<10 gün) oluşmuş biyofilm bakterileri aby etkisine daha duyarlı
- ❑ Cerrahi profilaksi etkili

# Fizyolojik çevre değişiklikleri

---

□ Biyofilm bakterileri stres durumundadır

- DNA harabiyeti
- Reaktif oksijen varlığı
- Osmotik baskı
- Gıda azlığı
- Toksik metabolitler

stres yaratır

# Fizyolojik çevre değişiklikleri

---

- ❑ Stres durumunda gen regülasyonunu sağlayan rpoS (RNA polimeraz sigma) genleri aktive olur
- ❑ rpoS mikroorganizmanın çoğalması yavaşlayınca aktive olur
- ❑ Aşırı mutasyona uğrayan yeni fenotip ortaya çıkar

# Fizyolojik çevre değişiklikleri

---

- Endojen reaktif oksijen (ROS)yükü artar
- Enflamasyonla p.n.l lerin ROS maruz kalır
- Mutasyon artışı aby direncini indükler
  - AmpC tipi beta laktamazlar → Beta laktam
  - gyrA mutasyonları → Kinolon
  - Eflux pompa sistemi artışı →
  - Çoklu ilaç eflux pompa sistemi → Tobramisin
  - Pmr sistem mutasyonları → Kolistin

# Kolistin ve tobramisin

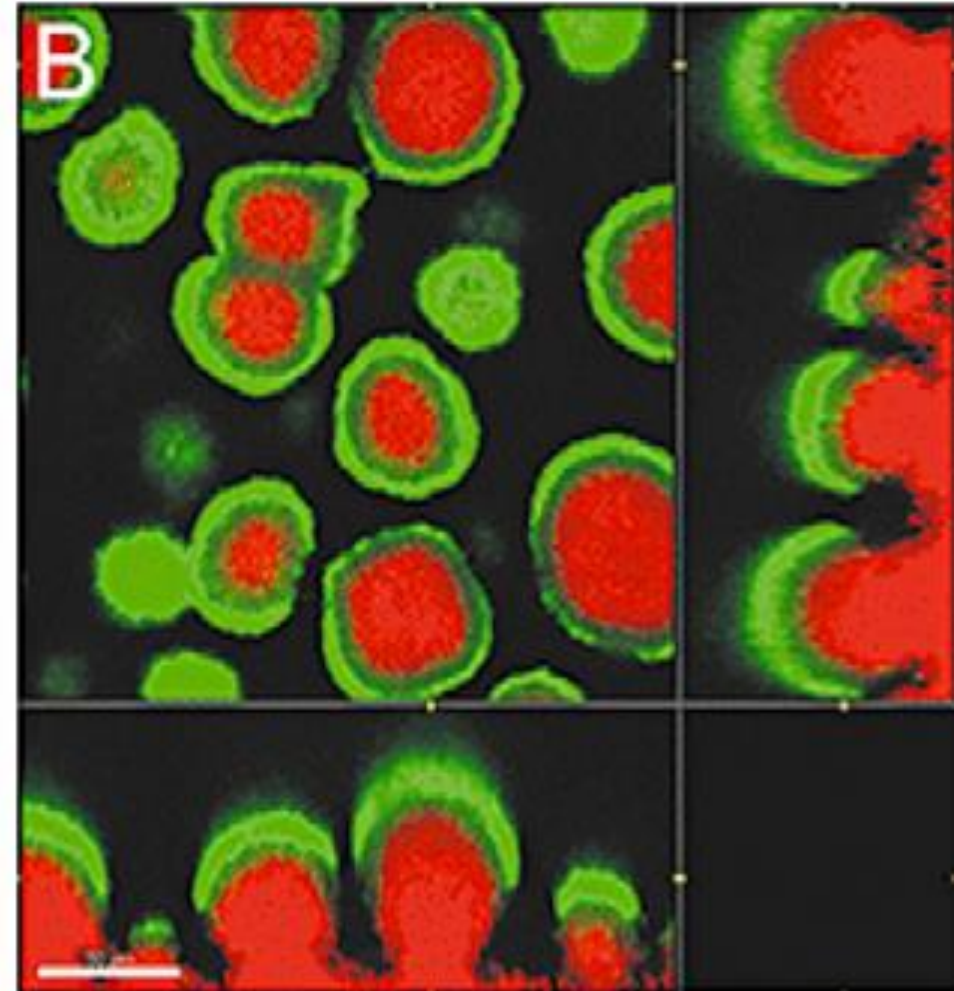
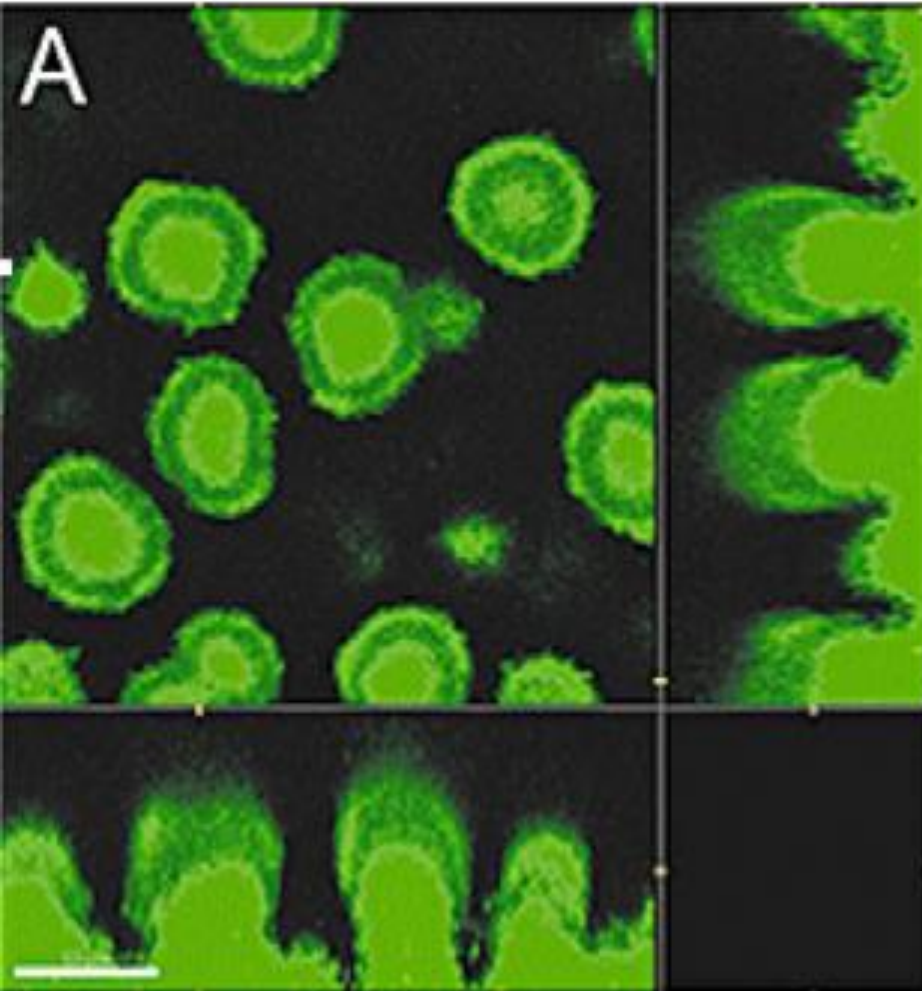
---

- ❑ Kolistin *P.aeruginosa*'nın bölünmeyen formuna etkili tek aby.
- ❑ Biyofilm yüzeyindekilere etkili olmayabilir, bunlara da kinolonlar etkili
- ❑ İn vitro kolistin+siprofloksasin tüm tabakalara etkili
- ❑ Bu kombinasyon kistik fibrozisli hastalarda da etkili

control

+ colistin

*P. aeruginosa* PAO1

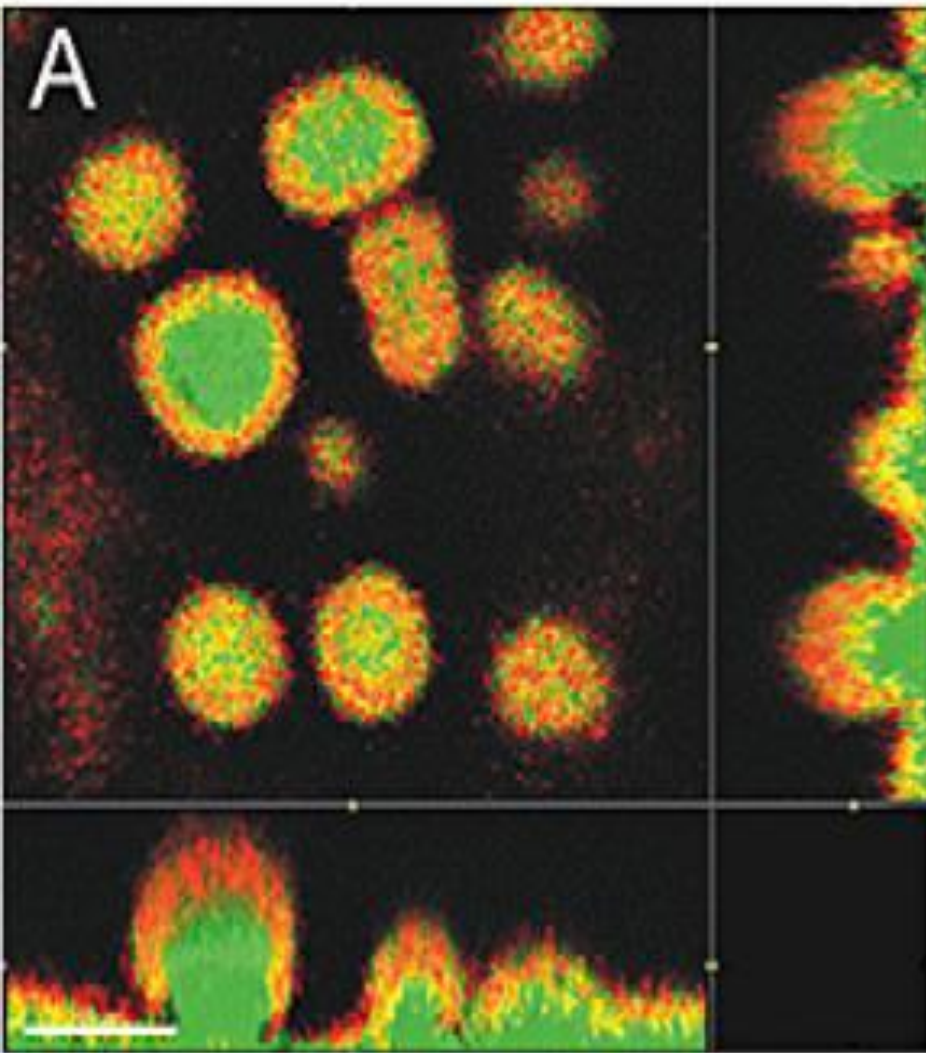


Yeşil renk: Canlı bakteriler  
Kırmızı renk: Ölü bakteriler

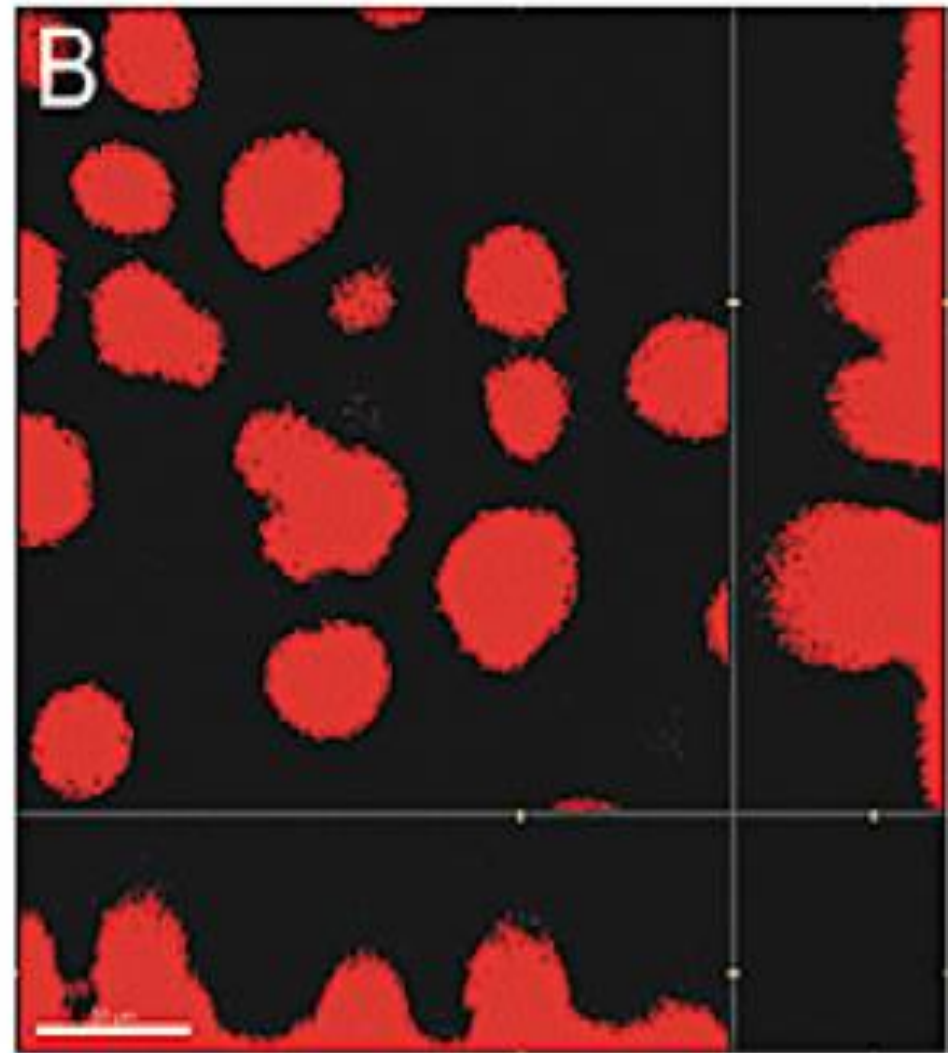
*Intern J Antimicrob Agents* 35 (2010) 322



+ ciprofloxacin



+ ciprofloxacin + colistin



Yeşil renk: Canlı bakteriler  
Kırmızı renk: Ölü bakteriler

*Intern J Antimicrob Agents 35 (2010) 322*

# Kistik fibrozisli hastada akciğerde P.aeruginosa enf profilaksi ve tedavisi

---

- Hijyen ve izolasyon
- Erken eradikasyon tedavisi
  - Oral siprofloksasin
  - Nebülüze kolistin 3 hafta
  - Nebülüze tobramisin: 3 ay
- Nebülüze DNaz
- Sürekli antibiyotikle baskılama tedavisi



# Biyofilm eradikasyon yöntemleri

---

- ❑ Mekanik (sonikasyon vb) harabiyet/uzaklaştırma
- ❑ İmmün modülasyon (düşük doz azitromisin, doksisisiklin)
- ❑ Lokal antimikrobikler (gümüş veya tobramisin)
- ❑ Biyofilm penetrasyonu iyi olan ilaçlar (Örn: Rifampisin (kombine), daptomisin, ekinokandinler)

# Biyofilm varlığında aby tedavi süresi daha uzun mu olmalı?

---

- ❑ Olgun bir biyofilm tabakası çıplak gözle bile görülebilen yapışkan bir oluşumdur
- ❑ Biyofilm varlığında enfeksiyonun sadece aby tedavisi ile iyileşmesi olanaksızdır

# Biyofilm varlığında aby tedavi süresi daha uzun mu olmalı?

---

- Tedavide enfeksiyonun yerine göre Örnek;
  - Kateter varsa çıkarılması
  - Diyabetik ayak ve diğer deri yumuşak doku enfeksiyonlarında cerrahi debridman
  - Yabancı cismin çıkarılması, uzaklaştırılması gerekir

# Biyofilm varlığında aby tedavi süresi daha uzun mu olmalı?

---

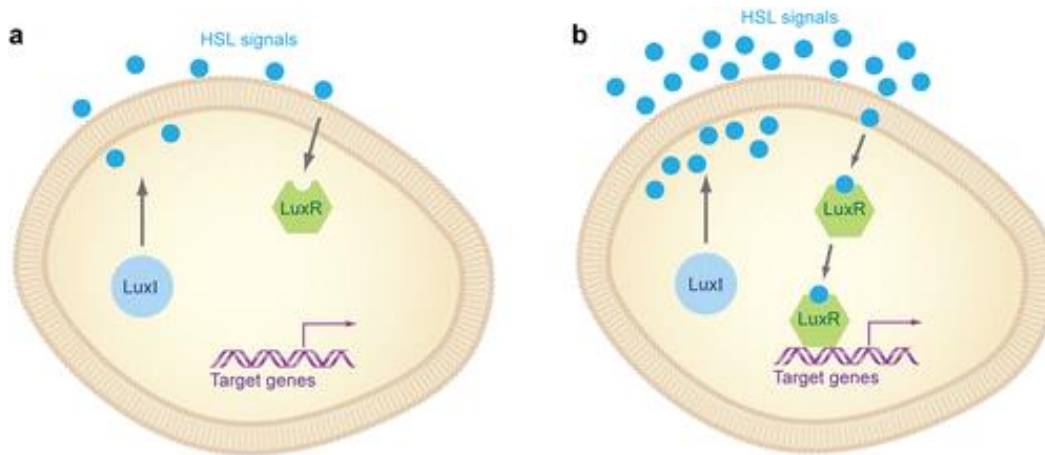
- ❑ Bazan da kalıcı kateterlerin ve biyomedikal protezlerin çıkarılması olanaksızdır
- ❑ Her iki durumda da biyofilm varlığında aby tedavi süresi daha uzundur

# Quorum sensing inhibisyonu için kullanılan stratejiler

Sinyal molekülünün  
(AHL autoinducer)  
üretiminin  
önlenmesi

Sinyal molekülünün  
yıkılması ( AHL sinyal  
molekülünün hidrolizi)

Sinyalinin  
alınmasının  
önlenmesi (LuxR-  
Tipi reseptör  
proteine  
bağlanacak  
analogların  
geliştirilmesi)





# QS inhibitörleri

---

- 1- Doğal İnhibitörler
- 2- Sentetik Analoglar
- 3- Bazı İlaçlar

# QS inhibitörleri

---

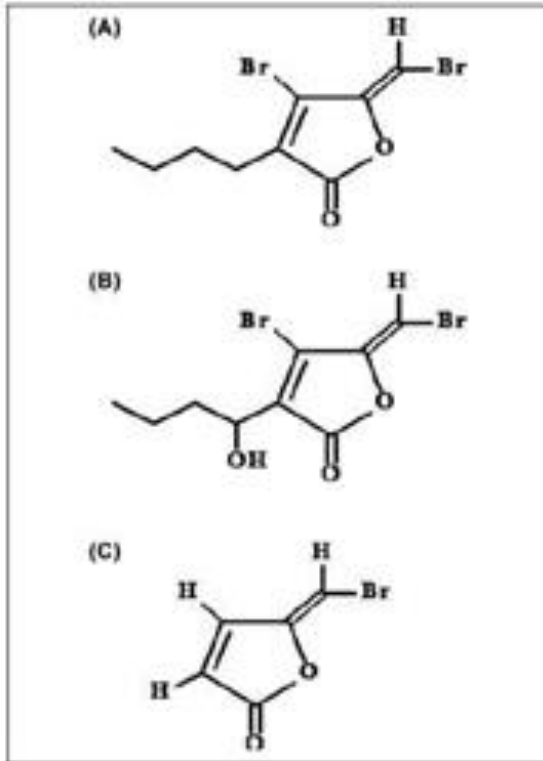
- *P.aeruginosa* QS molekülleri;
  - Azitromisin ve siprofloksasin sub inhibitör dozlarında inhibe ediliyor
  - Bu iki aby kistik fibroziste kombine kullanılıyor
- Sarımsak ekstraktları dirençli biyofilm bakterilerini antibiyotiklere duyarlı hale getiriyor

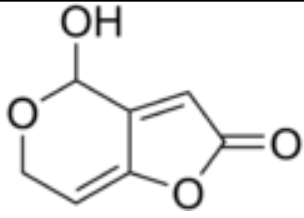




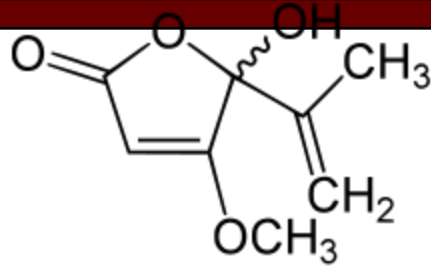
# 1- Doğal İnhibitörler

Gram-negatif bakterilerde çevreyi algılama sistemini bloke ettiği tespit edilen ilk bileşik, kırmızı bir deniz algı olan *Delisea pulchra*'dan izole edilen halojenlenmiş furanonlardır.

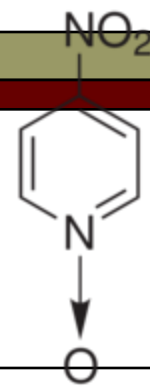




Patulin



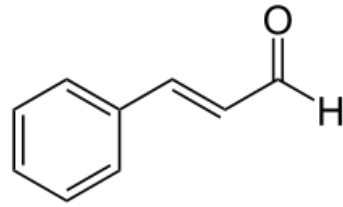
Penicillic asit



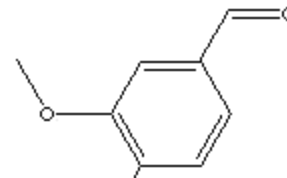
4-nitro-pyridine-*N*-oxide (4-NPO)



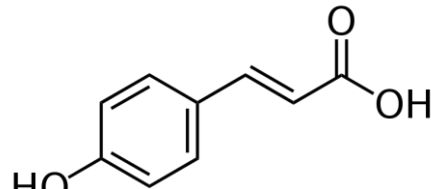
sarımsak özütü



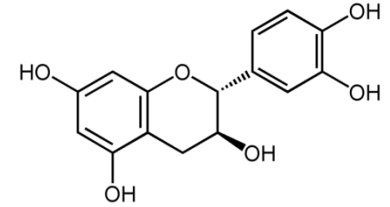
cinnamaldehyde



vanillin



*p*-coumaric acid



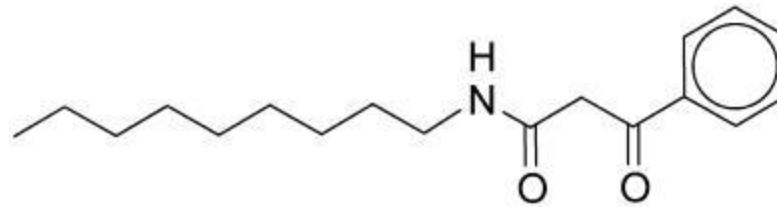
catechin

- gibi birkaç doğal bileşiğin daha Gram-negatif bakterilerin çevreyi algılama sistemini etkilediğini rapor edilmiştir.

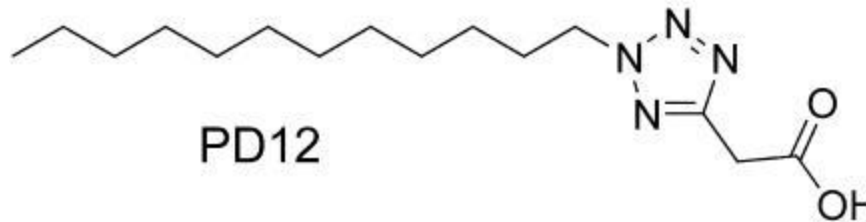
- 
- 
- Ancak bu bileşiklerin çoğunun ya toksik olmaları ya da tolere edilebilir dozlarda etki gösterememeleri nedeniyle insan kullanımına çok uygun olmadıkları görülmüştür.

## 2- Sentetik Analoglar ve Sentetik Bileşikler

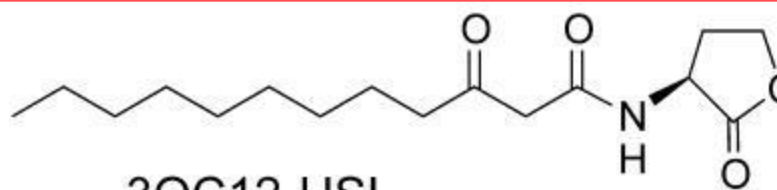
Hücreler arası iletişimi sağlayan sinyalin alınmasını önlemek amacıyla reseptöre (LuxP karşı yarışan sentetik moleküller



V-06-018



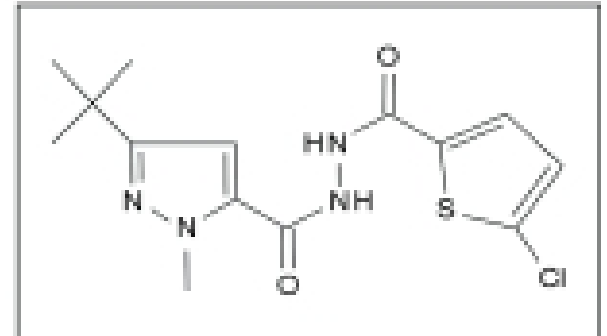
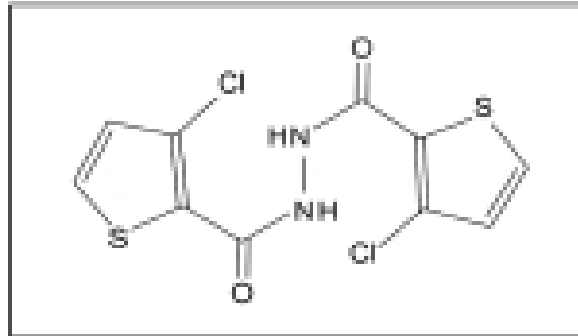
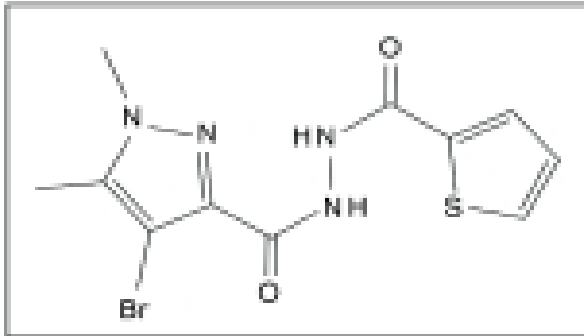
PD12



3OC12-HSL

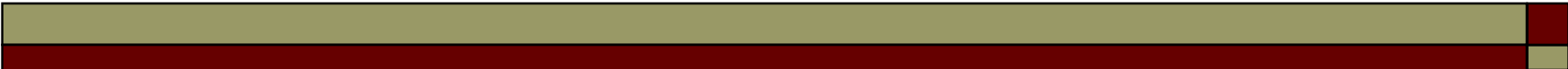
*P. aeruginosa* sinyal molekülü

Bilgisayar destekli molekül dizaynı ile QSI molekül taraması çalışmaları ile yapısal olarak AHL' lara benzerlik göstermeyen bazı moleküllerin de bazı bakteri türlerinde QS sistemini inhibe ettiği görülmüştür.



### 3- Bazı Bilinen İlaçlar

- İlaç pazarındaki bazı ilaçların kullanımlarına neden olan biyolojik etkilerine ~~ilave olarak quorum sensing aktivitesine de sahip oldukları~~ gösterilmiştir
- Bazı makrolid ve non-makrolid antibiyotiklerin sub-MIC değerlerinde, Gram (-) bakterilerin quorum sensing sistemi üzerine etkileri bildirilmiştir
- Salicylic acid, nifuroxazide ve chlorzoxazone'un *P. aeruginosa* quorum sensing sistemini inhibe ettiği görülmüştür.

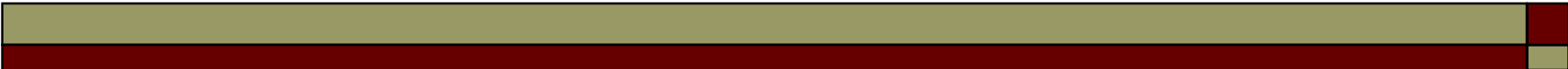
- 
- 
- Tobramycinin , *P. aeruginosa* da elastaz üretimini azalttığı gözlenmiştir.
  - Bilinen ilaç moleküllerinin bakteriyel QS üzerindeki etkileri onların farklı medikal uygulamalarda kullanılma potansiyelleri olduğunu göstermektedir

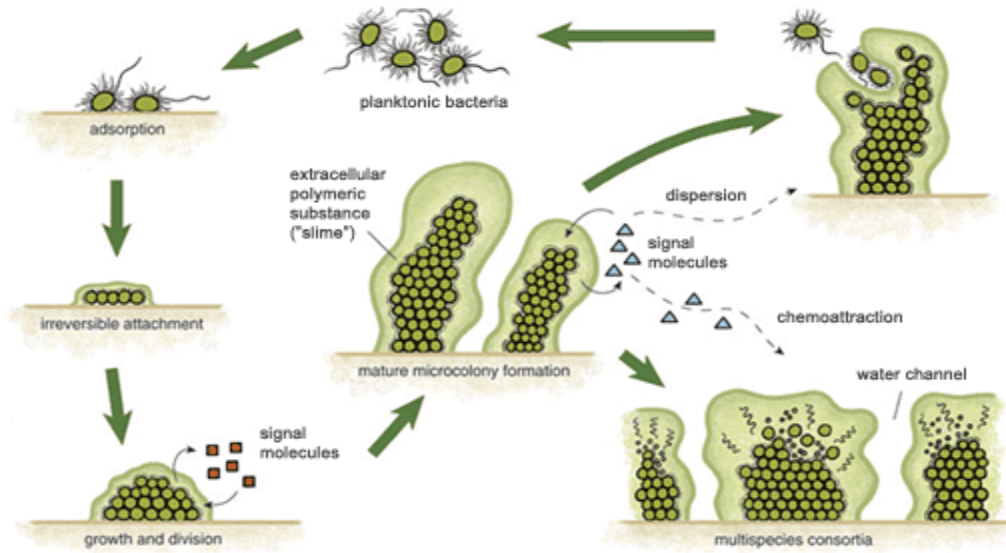


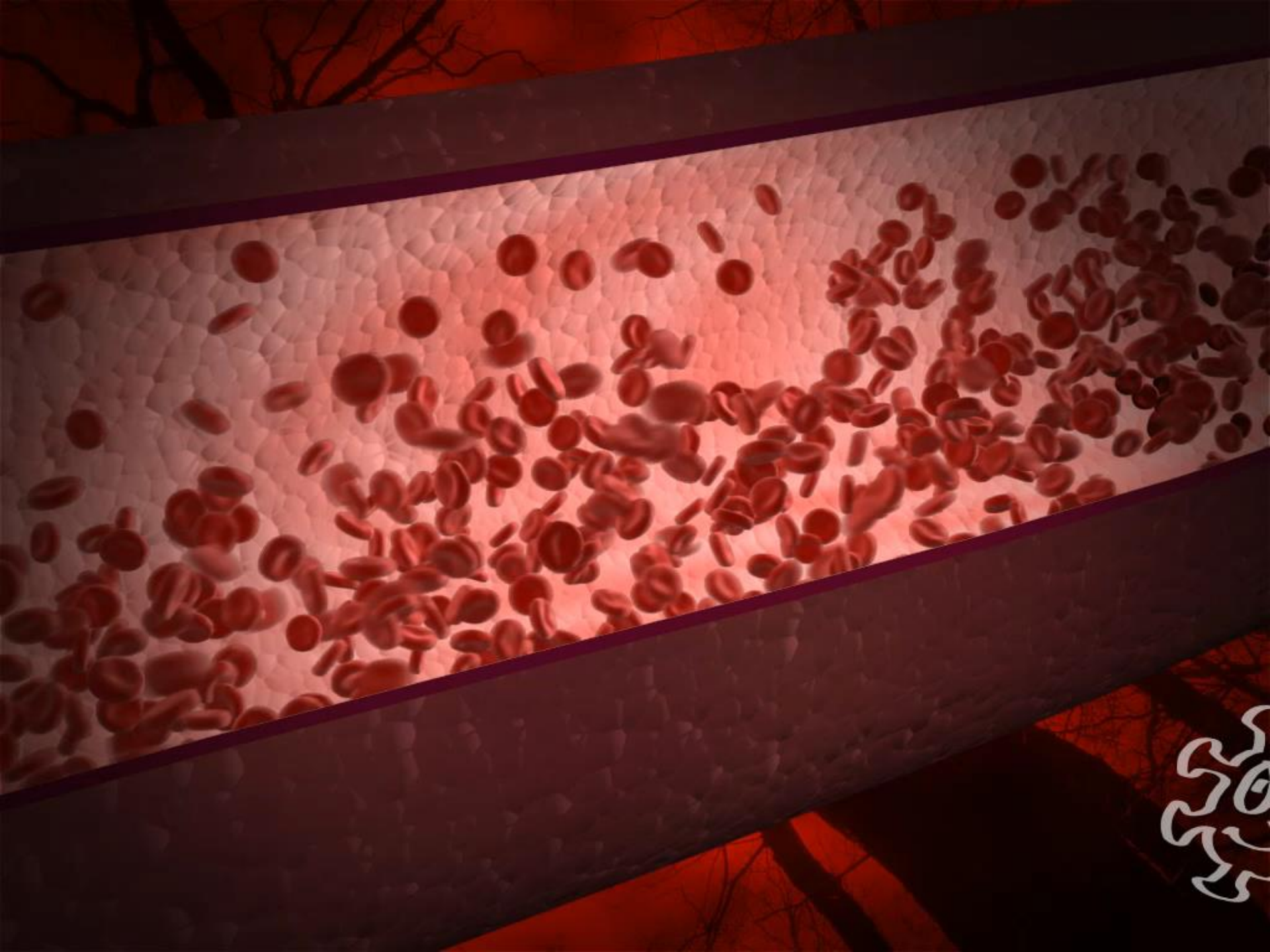
Eğer insan kullanımına uygun QS inhibitörler geliştirilebilirse, bu moleküllerin antibiyotiklerden farkı ne olacak?

- Üremeyi direk olarak etkilemeyeceklerinden, dirençli bakterilerin gelişimine neden olmayacakları,
- konakta mevcut faydalı bakteri komünitelerini yok etmeyecekleri umulmaktadır.



- 
- 
- QS inhibitörlerinin mevcut antibiyotiklerle birlikte kullanılarak onların etkisini artıracakları ve raf ömrünü uzatacağı umulmaktadır.





55



---

TEŞEKKÜR EDERİM.