

UYGULAMALI YARA BAKIM KURSLARI / 2025-2026

12-13 EYLÜL 2025 / 19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



VII. UYGULAMALI YARA BAKIM KURSU / SAMSUN

Biyofilm Nedir?

Klinik Önemi?

Nasıl Önlenir?



Arzu ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Biyofilm Nedir?

Bakteriyel biyofilmler;

«polisakkaritler, salgılanan proteinler
ve hücre dışı DNA'lardan oluşan,
kendi ürettikleri polimer matrislerle bir arada tutulan,
karmaşık, yüzeye bağlı bakteri topluluklarıdır»

KEŞKE BU KADAR

BASİT OLSA😊

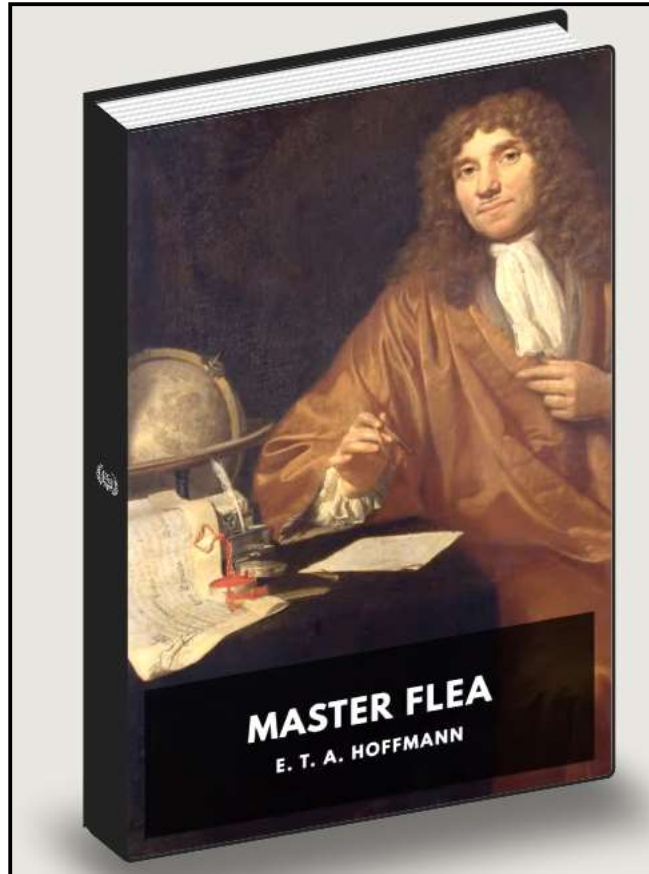


Dünyadaki bakteri hücrelerinin

yaklaşık %40-80'inin biyofilm oluşturabildiği anlaşılmıştır

NEREDEN ÇIKTI BU BİYOFİLM??

- Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723)



microorganisms



Editorial

Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723): Master of Fleas and Father of Microbiology

Ulrich Kutschera ^{1,2}

¹ AK Evolutionsbiologie, 79104 Freiburg im Breisgau, Germany; kutscherau@gmail.com

² I-Cultiver, Inc., Manteca, CA 95336, USA

The Dutch scientist and entrepreneur Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723) was the first to discover and describe microorganisms (protists, bacteria), living beings he characterized as “animalcules” (little animals). Using single-lensed microscopes created for his own, **private research, he was able to see and draw microbes for the first time in the history of biomedical sciences. As a result, he became later known as the “father of microbiology”.**

In this Editorial, I want to commemorate the 300th anniversary of van Leewenhoek’s death at the age of 90 years by briefly analyzing and summarizing his scientific legacy in different branches of microbiology, from medical aspects (pathogenic microbes in all kinds of organisms) to symbiotic relationships. In addition, van Leeuwenhoek’s neglected agenda of “public understanding of microscopic biology” is outlined, with reference to his status as a key figure in one of E.T.A. Hoffmann’s famous romantic fairy tales of 1822, *Master Flea* (Figure 1).

BIOFILMS, MICROBIAL ECOLOGY AND ANTONI VAN LEEUWENHOEK

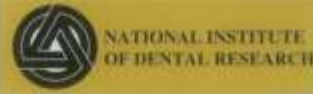
Bacteria are remarkably adept at surviving feast and famine, capable of adjusting their needs to accommodate highly diverse environments. Scientific inquiry has discovered a number of the microbial characteristics that facilitate bacteria's agile adaptations to changing environments. Among them is the capacity to form and maintain biofilms.

Many of us have had the experience while hiking to have slipped or fallen on wet rocks near a stream. This is not only because water tumbles over these rocks and makes them hazardous, but also because colonies of slippery, slimy creatures often will have made such rock surfaces their home. Among the culprits most likely to fell a hiker is something called a "biofilm," a community of affluent and well-fed bacteria.

Biofilm is the communal form in which bacteria prefer to live. Ironically, though, it is not how most people or even microbiologists have thought about the habitat of bacteria. The common perception is that they are isolated individual microbes. But when food is truly plentiful, bacteria adopt the sedentary life of living in a

biofilm community. They adhere to an inviting surface—be it a rock, a tooth, a dental implant, removable dental prostheses or even water-pumping machinery or the hull of a boat. In such environments, they switch on the genes that make the thick, slimy covering that gives them their community name.

This slime protects them; a bacterium residing in a biofilm is hidden from predators and is 500 times more resistant to antibiotics than when free floating. It also acts as a net to catch food.



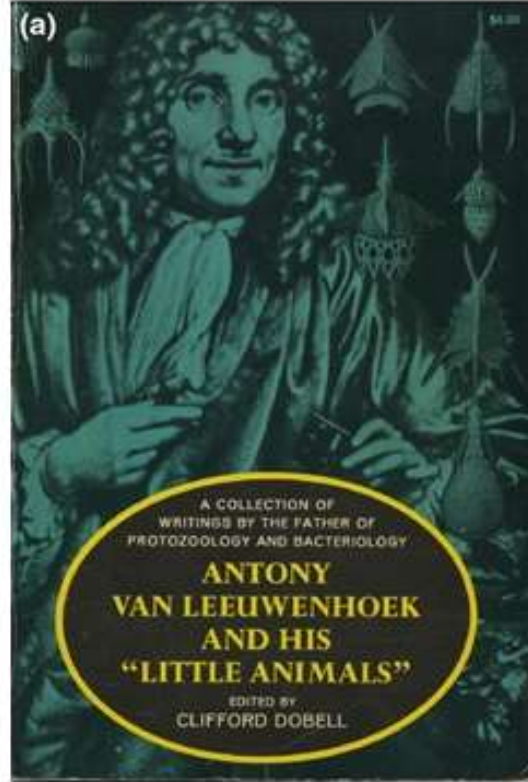
In the 17th century, a dry-goods merchant named Antoni van Leeuwenhoek first observed "animalcules" swarming on all living or dead matter. Leeuwenhoek's curiosity and inventiveness were remarkable. He documented one microscopic observation after another. He discovered the "animalcules" in the tartar on his teeth and, even after meticulous cleansing, the remaining opaque deposits

isolated between his teeth "as thick as if it were batter." These deposits, he observed, contained a mat of various forms of bacteria. Biofilms per se were not recognized until 1978 and it has taken almost two decades for clinicians and scientists to take another and even more serious look.

In July 1996, the National Institute of Dental Research in Bethesda, Md., hosted an international conference called "Microbial Ecology and Infectious Disease," which included Nobel laureate Joshua Lederberg. Two months later, the American Society for Microbiology hosted a conference on biofilms in Snowbird, Utah. All this renewed interest arose in part from a growing recognition of the sheer havoc that biofilms can wreak.

For instance, biofilms are implicated in the rejection of artificial dental and medical prostheses and in a number of infectious diseases. We now appreciate that biofilms are everywhere: on teeth (Figure), inside the gut and the bladder, on rocks by streams and even in water-pumping machines.

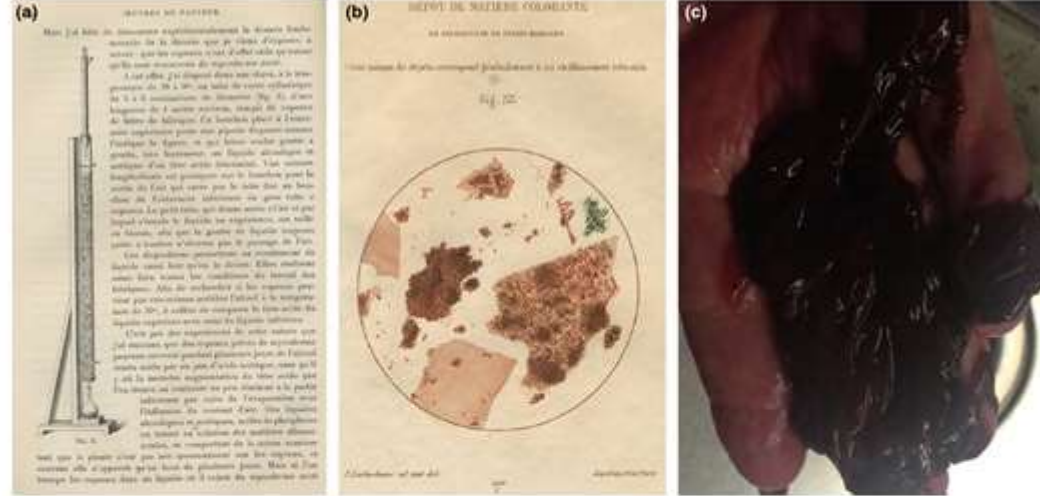
A number of scientific investigations are beginning to unravel the conditions under



Şekil 1

(a) Kendi ağzında mikrobiyal biyofilmleri ilk gözlemleyen ve tanımlayan Antony van Leeuwenhoek (1632–1723). (b) ASM genel toplantısında satın alınan bir kopyası olan 'mikroskopi'.

Mikrobiyolojinin öncüsü Fransız bilim insanı Louis Pasteur (1822–1895)



Şekil 2

Louis Pasteur'ün çizimleri. (a) Kayın ağacı yongalarının yüzeyinde büyüyen bakteriler tarafından *Mycoderma aceti*'nin şarabı sirkeye fermente etmesini incelemek için ürettiği cihaz. 'Sirke anası' biyofilmlerdir. Bu yongalar uzun yıllar kullanılabilir ve benzer cihazlar hala kullanılmaktadır. (b) Yüzeylerine yapışan mikroorganizma kümeleri (tipik biyofilmler) içeren Beaujolais kırmızı şarabından elde edilen Dépôt. (c) Özel bir evde kırmızı şarabın sirkeye fermente edildiği bir kavanozdan büyük bir 'sirke anası'.

Biyofilmin içine filmi kim koydu?

Bir terimin atık su mühendisliğinden tıbbı ve ötesine geçişı

- Yüzeylerde bakteriyel yapışma, kümeleşme ve çoğalmayı ifade eden 'film' terimi;
 - 1933 'de deniz mikrobiyolojisinde **yapışan** bakterileri serbest yüzen '**planktonik**' bakterilerden ayırt etmek için kullanılıyordu
- Göl suyuna maruz bırakılan slaytlarda "oldukça düzgün bir film" halinde mikroorganizmaların geliştiğı gösterilmiştir
- Bu tür filmlerin antimikrobiyallerle kontrol altına alınması incelendi
 - Biyofilmlerdeki mikropların tek planktonik hücrelerden çok daha zor öldürüldüğü keşfedildi

Biyofilm terimi tıbbı 1985 yılında JW Costerton tarafından tanıtılmıştır

«Kendi ürettiği bir matrisle çevrili ve yüzeylere yapışan veya dokularda ya da salgılarda bulunan kümelenmiş mikropların gözlemlenmesi»

- ✓ Mikrobiyoloji kadar eskidir, ancak **biyofilm enfeksiyonu kavramı** ve özellikle kronik enfeksiyonlar açısından tıptaki önemi 50 yıldan azdır

öncülük etti

«***Biyofilm***» terimi, canlı organizmada yerleşik büyümenin tanımını için en uygun sözcük olarak giderek kabul görmeye başladı

- ✓ Biyofilmlerin önemi 1993 yılında Amerikan Mikrobiyoloji Derneđi tarafından kabul edildi

Biyofilmler: Mikrobiyal bir yuva

- Kronik *P. aeruginosa* akciğer enfeksiyonu olan kistik fibrozlu (KF) hastaların
 - 1970-1972 yılları arasında; balgam Gram boyalı yaymaların rutin mikroskopik incelemesi
 - 1974-1978 yılları arasında; ölen KF hastalarının AC otopsi örneklerinde
- Bol miktarda mukusla çevrili kümelenmiş bakterilerin (yığınlar) görüldüğü gösterildi



Prokaryotlar ve ökaryotlar veya tek hücreli ve çok hücreli organizmalar arasında simbiyotik bir ilişki

How Bacteria Stick

In nature (but not in laboratory cultures) bacteria are covered by a "glycocalyx" of fibers that adhere to surfaces and to other cells. Adhesion might be prevented by a new kind of antibiotic.

by J. W. Costerton, G. G. Geesey and K.-J. Cheng

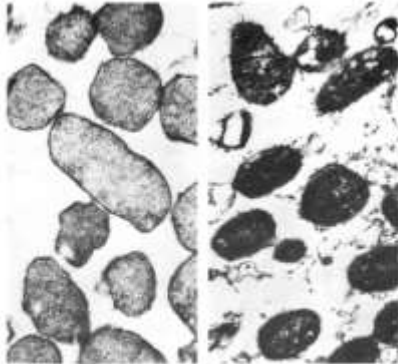
Bacteria stick, tenaciously and often with exquisite specificity, to surfaces ranging from the human tooth to lung and the interior of a cave to a rock submerged in a fast-moving stream. They do so by means of a mass of tangled fibers of polysaccharides, or branching sugar molecules, that extend from the bacterial surface and form a hollow "glycocalyx" surrounding an individual cell or a colony of cells. The adhesion mediated by the glycocalyx determines particular locations of bacteria in most natural environments;

more specifically, it is a major determinant in the initiation and progression of bacterial diseases ranging from dental caries to pneumonia. These major—and, with the benefit of hindsight, rather obvious—facts about the bacterial cell surface have become known only within the past decade. Ironically the main reason for the late discovery of the bacterial glycocalyx and its functions was the long reliance by microbiologists on an otherwise easily effective investigative system: the pure laboratory culture of an individual

bacterial strain. To generate and maintain a glycocalyx a bacterial cell must expend energy, and in the protected environment of a pure culture the glycocalyx is a metabolically expensive luxury conferring no selective advantage; cells that fabricate these elaborate coatings are usually eliminated from pure cultures by uncoated mutants that can devote more of their energy budget to proliferation. Microbiologists have largely studied such naked mutants.

In a competitive natural environment populated by several kinds of bacteria, on the other hand, selection favors cells that are protected, and enabled to adhere to a desirable surface, by a glycocalyx. It was only in 1969 that Jon L. Roth of the University of Georgia demonstrated carbohydrate fibers surrounding bacteria in an aquatic system and Jon W. Sutherland of the University of Edinburgh Medical School characterized the surface polysaccharides of bacteria taken from natural environments, thus drawing attention to the universality of what we now know as the glycocalyx. Since then studies in our laboratories at the University of Calgary and at the Agriculture Canada Research Station at Lethbridge in Alberta, and in a number of other laboratories, have made it clear that the glycocalyx is essential to the biological success of most bacteria in most of the varied natural environments in which they are observed.

The polysaccharide-coated surface is not a peculiarity of the bacterial cell. The main rigid polysaccharide cell wall of higher plants was among the first microscopic structures described by Robert Hooke in 1665. The analogous surface of animal cells—a glycocalyx like that of bacteria—was described only in 1971, by Vincent T. Marchion and his colleagues at the National Institute of Arthritis, Metabolism, and Digestive Diseases. They isolated and identified glycoproteins arrayed in the membrane of animal cells and showed that the polysaccharide fibers they bear extend outward from the membrane to form



NAKED BACTERIA (left) are from a typical pure laboratory culture of *Escherichia coli*; the glycocalyx-coated bacteria (right) are *Pseudomonas* cells from a natural human bladder. In both preparations the cells were stained with ruthenium red, which it takes up by any polyanionic glycocalyx fibers that are present. The bacterial glycocalyx was ignored until recently because the familiar pure laboratory strains do not need it and therefore do not fabricate it.

- Belirli koşullar altında, bu simbiyotik mikroorganizmaların büyümesi kontrol edilemez hale gelebilir
- Bakteriler, UV radyasyonu, kuruma, sınırlı besinler, aşırı pH, aşırı sıcaklık, yüksek tuz konsantrasyonları, yüksek basınç ve antimikrobiyal maddeler gibi çevresel streslere yanıt olarak biyofilmler oluştururlar

Prokaryotlar ve ökaryotlar veya tek hücreli ve çok hücreli organizmalar arasında simbiyotik bir ilişki

How Bacteria Stick

In nature (but not in laboratory cultures) bacteria are covered by a "glycocalyx" of fibers that adhere to surfaces and to other cells. Adhesion might be prevented by a new kind of antibiotic.

by J. W. Costerton, G. G. Geesey and K.-J. Cheng

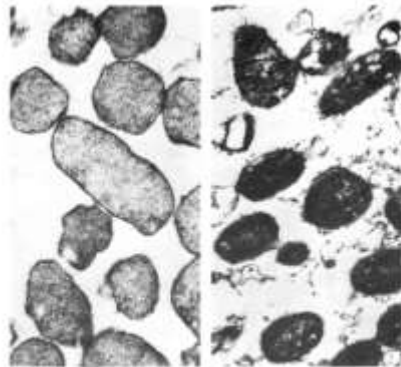
Bacteria stick, tenaciously and often with exquisite specificity, to surfaces ranging from the human tooth or lung and the intestine of a cow to a rock submerged in a fast-moving stream. They do so by means of a mass of tangled fibers of polysaccharides, or branching sugar molecules, that extend from the bacterial surface and form a holistic "glycocalyx" surrounding an individual cell or a colony of cells. The adhesion mediated by the glycocalyx determines particular locations of bacteria in most natural environments;

more specifically, it is a major determinant in the initiation and progression of bacterial diseases ranging from dental caries to pneumonia. These major—and, with the benefit of hindsight, rather obvious—facts about the bacterial cell surface have become known only within the past decade. Ironically the main reason for the late discovery of the bacterial glycocalyx and its functions was the long reliance by microbiologists on an otherwise easily effective investigative system: the pure laboratory culture of an individual

bacterial strain. To generate and maintain a glycocalyx a bacterial cell must expend energy, and in the protected environment of a pure culture the glycocalyx is a metabolically expensive luxury conferring no selective advantage; cells that fabricate these elaborate coatings are usually eliminated from pure cultures by uncoated mutants that can devote more of their energy budget to proliferation. Microbiologists have largely studied such naked mutants.

In a competitive natural environment populated by several kinds of bacteria, on the other hand, selection favors cells that are protected, and enabled to adhere to a desirable surface, by a glycocalyx. It was only in 1969 that Jon L. Roth of the University of Georgia demonstrated carbohydrate fibers surrounding bacteria in an aquatic system and Jon W. Sutherland of the University of Edinburgh Medical School characterized the surface polysaccharides of bacteria taken from natural environments, thus drawing attention to the universality of what we now know as the glycocalyx. Since then studies in our laboratories at the University of Calgary and at the Agriculture Canada Research Station at Lethbridge in Alberta, and in a number of other laboratories, have made it clear that the glycocalyx is a essential to the biological success of most bacteria in most of the varied natural environments in which they are observed.

The polysaccharide-coated surface is not a peculiarity of the bacterial cell. The main rigid polysaccharide cell wall of higher plants was among the first microscopic structures described by Robert Hooke in 1665. The analogous surface of animal cells—a glycocalyx like that of bacteria—was described only in 1971, by Vincent T. Marchion and his colleagues at the National Institute of Arthritis, Metabolism, and Digestive Diseases. They isolated and identified glycoproteins arrayed in the membrane of animal cells and showed that the polysaccharide fibers they bear extend outward from the membrane to form



NAKED BACTERIA (left) are from a typical pure laboratory culture of *Escherichia coli*; the glycocalyx-coated bacteria (right) are *Pseudomonas* cells from an infected human bladder. In both preparations the cells were stained with ruthenium red, which it takes up by any polyanionic glycocalyx fibers that are present. The bacterial glycocalyx was ignored until recently because the familiar pure laboratory strains do not need it and therefore do not fabricate it.

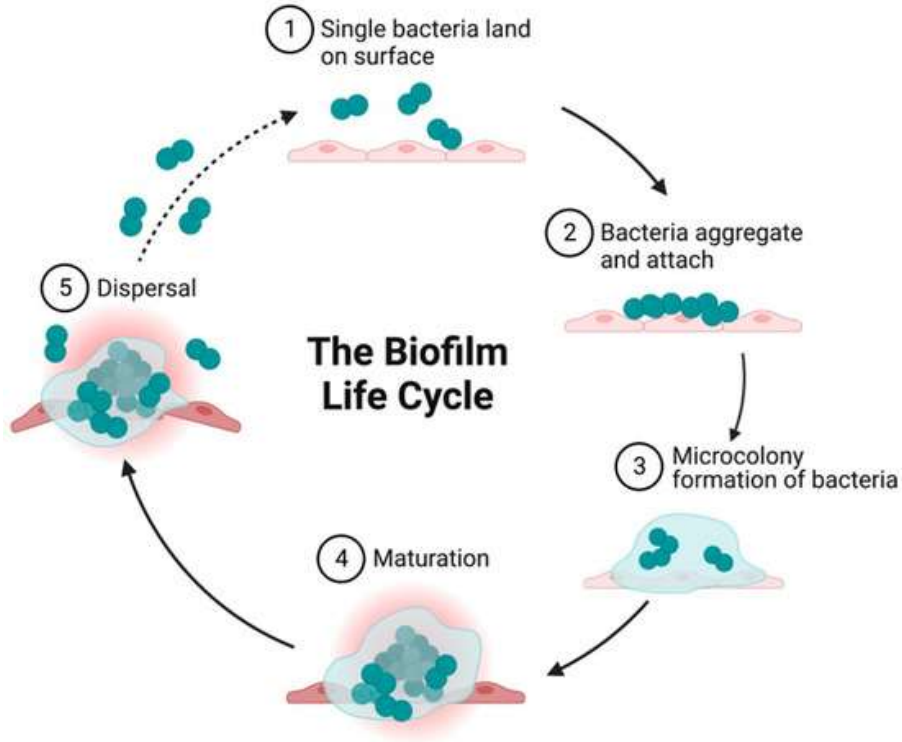
- Katı-sıvı kesişimi bir yüzey (kan veya su gibi) mikroorganizma tutunması ve büyümesi için mükemmel bir ortam
- Biyofilm kolonisindeki hücrelerin yakın ilişkisi;
 - Besin varlığında; gen alışverişi ve çoğunluk algılama (QS) sisteminde değişimin oluşmasını teşvik eden koşulları yaratır

Biyofilm geliştirme yeteneği mikropların hayatta kalma çabasıdır

- Oligotrofik ortamlarda daha güçlü büyüme yeteneği
- Besin kaynaklarına daha iyi erişim
- Biyositlere ve konak bağışıklığına karşı daha iyi hayatta kalma
- Gelişmiş organizma verimliliği ve etkileşimleri
- Daha fazla çevresel istikrar



Biyofilmin üç boyutlu mimarisinin oluşumu birkaç aşamalı bir süreçtir



- Tek bir planktonik bakterinin yüzeylere geri dönüşümlü tutunması

1. Geri dönüşümlü bağlanma

- Bakteri yüzeylere tutunması

2. Geri dönüşümsüz bağlanma

- EPS salgılatarak yapıyı oluşturur

3. EPS üretimi

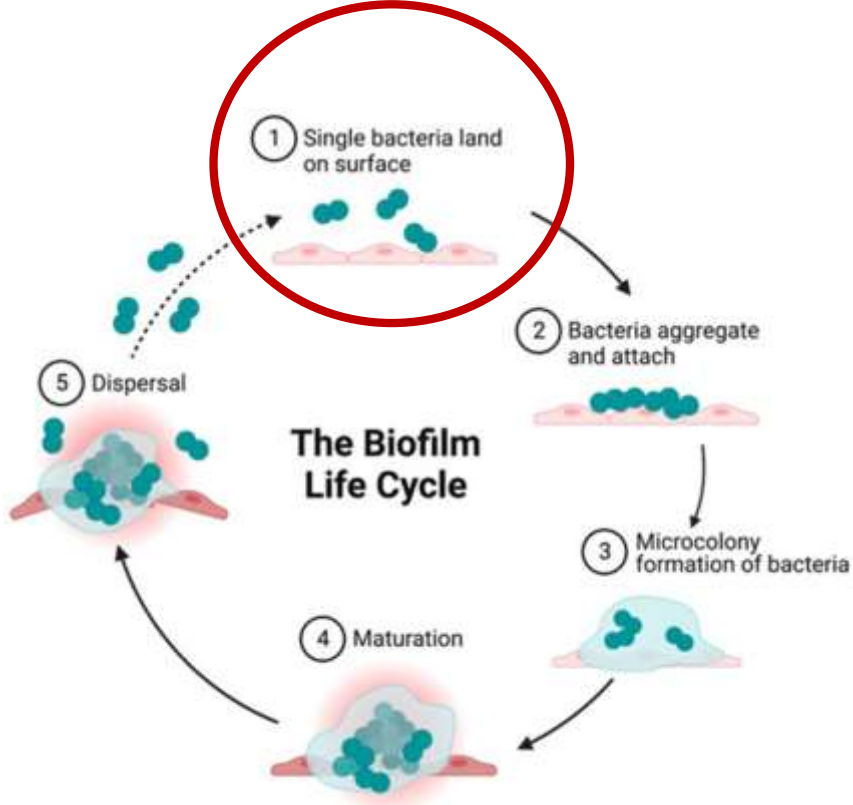
- Olgunlaşmış bir yapıya ulaşır

4. Biyofilmin olgunlaşması

5. Dağılma/kopma

- Tamamen olgunlaşmış bir yapıya ulaşmış bakterilerin hücrelerinin tekrar planktonik bir duruma geçmesi ve böylece başka yerlerde biyofilm oluşturmaları

Initial Attachment; planktonik bakteriler herhangi bir yüzeyle karşılaştığında başlar



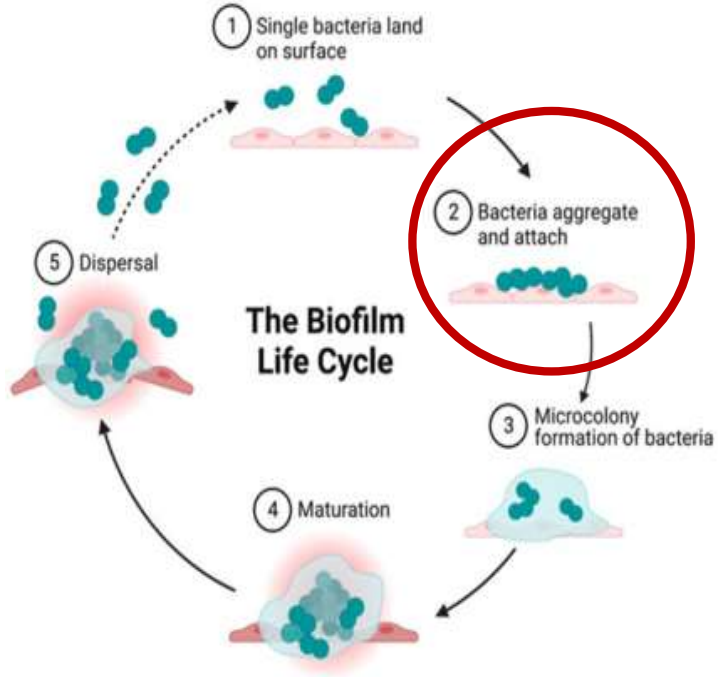
Bakterinin yapışma derecesini belirleyen faktörlerin kümülatif etkisi

Yapışmayı engellemeye çalışan itme kuvvetlerinin etkisi

Yüzeye geri döndürülemez şekilde bağlanılabilme ve tabaka oluşturma

Bakteriyel Yapışma ve Toplanma

Belirli adhezin proteinler ile en dış katman arasında moleküler olarak koordineli bir bağlanma



- Gevşekçe birbirine bağlı organizmalar;
 - Yüzey malzemeleri ve/veya pili, fimbria ve fibrillerde veya her ikisinde bulunan reseptöre özgü ligandlarla etkileşime giren EPS oluşturarak yapışma süreciyle katılaşır
- Organizmalar bağlı oldukları yüzeye daha güvenli bir şekilde yapışır



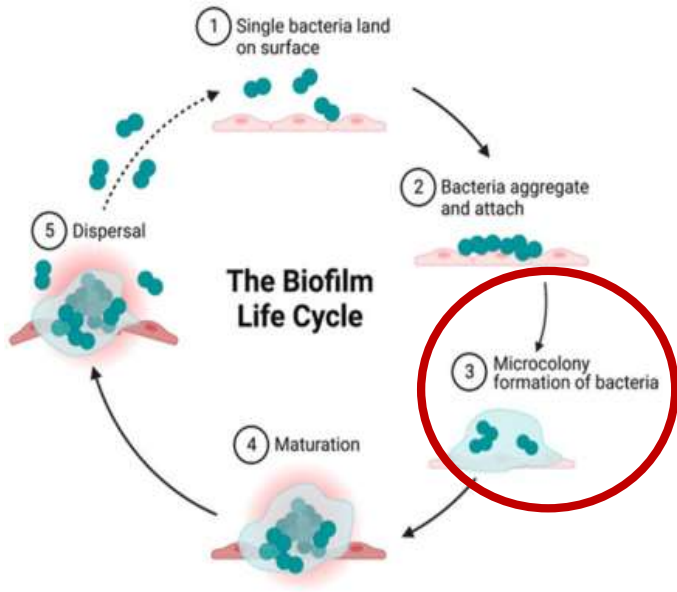
TABLE 1 The main planktonic adhesion regulatory factors.

Planktonic adhesion-related factors	Effect	Ref.
Physical-chemical factors Flagella and pili Wall teichoic acids (WTA) Hydrophobic and electrostatic interaction van der Waals, Brownian motion Osmotic stress	<i>Related to the initial adhesion and eventual dispersion of planktonic bacteria.</i> Wall teichoic acids (WTA) located on the bacterial surface are critical in maintaining bacterial membrane integrity, escaping host defenses, and mediating toxicity. The main driving force for the movement of planktonic bacteria from irregular solid-liquid patterns to initial adhesion. Promotes bacterial adhesion to the surface of clinical biomaterials. Supports initial attachment of bacteria to the contact surface and increases adhesion; Brownian motion provides impetus for planktonic bacteria. The lower the density of bacteria the greater the effect of Brownian motion. The effect on planktonic bacteria depends on the infectious position of the and the implant surface topography. Bacteria exposed to shear stress distribute mechanical stress along the pili.	(Gonzalez et al., 2018) (Yin et al., 2019) (Carniello et al., 2018) (Chen et al., 2014) (Zhang et al., 2015) (Geisel et al., 2022) (Krsmanovic et al., 2021)
Cellular surface components MSCRAMMs Fimbriae and pili CWA proteins	(i) Drive attachment to the surface of implant and host intercellular communication, leading to biofilm formation. (ii) The activity of Fimbriae depends on the integrity of host. A vital virulence factor for survival in specific states and immune infections.	(Dziewanowska et al., 2000) (O'Neill et al., 2008) (Foster et al., 2014)
CWA and CDB	(i) CWA binds to Fimbriae to enhance bacterial adherence and facilitate biofilm formation.	(Jiang et al., 2013)
MSCRAMMs, SdrC, SdrD, and SdrE	(i) The binding of Fimbriae and CDB with similar affinity promotes the firm binding of <i>S. aureus</i> to tissue cells. (ii) Binds fibrinogen, collagen and keratin. (iii) All are pathogenic antigens of <i>S. aureus</i> . (iv) SdrC enhances bacterial attachment to plastic surfaces, but whether it is associated with the hydrophobicity of the proteins is still ambiguous. (v) In blood, SdrC increases virulence and stability of <i>S. aureus</i> .	(Towell et al., 2021) (Gogoi-Tiwari et al., 2015) (Feuillie et al., 2017)
Acidic surface, ATR, homophilic protein, ATR	(i) Help initial attachment to acidic surface like polystyrene or glass. (ii) Increased expression promotes bacterial adhesion, leading to higher release of eDNA.	(Kaplan et al., 2012) (Rosman et al., 2021) (Mashruwala et al., 2017)
Sortase	(i) Sortase is prevalent in most Gram-positive bacteria and has a vital effect on the interaction of <i>S. aureus</i> with fluid environment. (ii) Mutations in the Sortase-dependent pathway can anchor surface CWA proteins to the outer membrane of Gram-positive bacteria. (iii) Mediates the maturity of pili.	(Jiang et al., 2013) (Sugimoto et al., 2017) (Bhat et al., 2021)
PIA Leptin	Participates in the formation of biofilms, bacterial virulence and drug resistance. Keep bacteria increasing in biofilms by binding to heparan sulfate (HS) in EPS.	(Wuet et al., 2017) (Passos da Silva et al., 2019)

Planktonik yapışma ile ilgili faktörler	Etkileri	Referans.
Fiziko-kimyasal faktörler Kamçı ve pilus	Planktonik bakterilerin ilk tutunması ve son dağılımı ile ilgilidir.	(Gonzalez et al, 2018)
Duvar teikoik asitleri (WTA'lar)	Bakteri yüzeyinde bulunan duvar teikoik asitleri (WTA'lar), bakteriyel membran bütünlüğünün korunmasında, konak savunmasından kaçmada ve toksisiteye aracılık etmede hayati öneme sahiptir.	(Yin ve et al, 2019)
Hidroforik ve elektostatik etkileşim van-der Waals, Brown hareketi Kesme gerilimi	Planktonik bakterilerin düzensiz hareketlilik modellerinden ilk tutunmaya geçişindeki temel itici güçtür. Klinik biyomalzemelerin yüzeyine bakteriyel tutunmayı teşvik eder. Bakterilerin temas yüzeyine ilk tutunmasını destekler ve tutunmayı artırır; Brown hareketi, planktonik bakteriler için itici güç sağlar. Bakteri yoğunluğu ne kadar düşükse, Brown hareketinin etkisi o kadar büyük olur.Planktonik bakteriler üzerindeki etki, implant yüzeyinin topografisine ve enfeksiyon pozisyonuna bağlıdır. Kayma gerilimine maruz kalan bakteriler, mekanik gerilimi pili boyunca dağıtır.	(Carniello et al, 2018) (Chenet a, 2014) (Zhang et a, 2015) (Geisel et a, 2022) (Krsmanovic et ai, 2021)
Yapışkan matris moleküllerini (MSCRAMM'ler) tanıyan mikrobiyal yüzey bileşenleri FnBPA ve FnBPB CWA proteinleri	(i) cerrahi implantın yüzeyine tutunmayı sağlar ve hücreler arası iletişimi artırarak biyofilm oluşumuna yol açar; (ii) FnBP'lerin aktivitesi, SarA'nın bütünlüğüne bağlıdır. SarA, simbiyotik durumlarda ve invaziv enfeksiyonlarda hayatta kalmak için hayati bir virülans faktörüdür.	(Dziewanowska et a, 2000) (O'Neill et a, 2008) (Foster et ai, 2014)
ClfA ve ClfB	(i) ClfA, bakteriyel virülansı arttırmak ve biyofilm oluşumunu kolaylaştırmak için FnBPA'ya bağlanır.	(Claes et a, 2018)
SdrC, SdrD, SdrG ve SdrE	(ii) FnBPB ve ClfB'nin benzer afiniteyle bağlanması, <i>S. aureus</i> 'un doku hücrelerine sıkıca bağlanmasını destekledi. (i) Fibrinojen, kolajen ve keratiniyi bağlar; (ii) Heps <i>S. aureus</i> 'un patojenik antijenleridir . (iii) SdrC, bakterilerin plastik yüzeylere bağlanmasını artırır, ancak proteinlerin hidrofobisitesiyle ilişkili olup olmadığı hala belirsizdir. (iv) Kanda, SdrD, <i>S. aureus</i> 'un virülansını ve canlılığını artırır	(Towell et a, 2021) (Gogoi-Tiwari et a, 2015) (Feuillie et a, 2017)
Otolitik enzimler AtIA, homolog protein AtIE	(i) Polistiren veya cam gibi abiyotik yüzeylere ilk tutunmayı destekler (ii) Artan ifade bakteriyel otolizi teşvik ederek daha yüksek eDNA emisyonuna yol açar.	(Kaplan et a 2012) (Rosman et a, 2021) (Mashruwala et a, 2017)
Sortase	(i) Sortaz, çoğu Gram pozitif bakteride yaygındır ve <i>S. aureus</i> 'un sıvı ortamla etkileşiminde hayati bir etkiye sahiptir . (ii) Sortaz'a bağlı yoldaki mutasyonlar, yüzey CWA proteinlerini Gram pozitif bakterilerin dış zarına sabitleyebilir. (iii) Pili hareketliliğini düzenler.	(Jiang et a, 2013) (Sugimoto et a 2017) (Bhat et a, 2021)
PIA lektinleri	Biyofilm oluşumuna, bakteriyel virülansa ve ilaç direncine katılır. EPS'deki ekzopolisakkarit Psl'ye bağlanarak biyofilimde bakteri çoğalmasında sağlar.	(Wuet a, 2017) (Passos da Silva et a, 2019)

Mikrokoloni oluşumu; çoğalma ve hücre bölünmesi

- EPS ve mikro topluluklar içindeki spesifik kimyasal sinyallerle tetiklenir

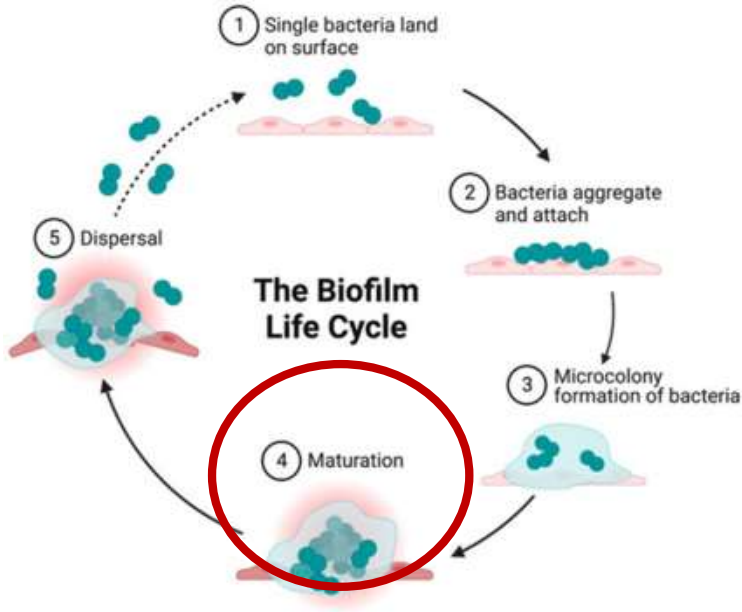


- **Sintrofik ilişki;** Enerji ihtiyaçları için belirli substratları kullanmak üzere birbirlerine güvenen 2 veya daha fazla metabolik olarak farklı bakterinin birleşmesidir
 - Substrat değişimi,
 - Önemli metabolik ürünlerin akışı
 - Metabolik atıkların uzaklaştırılması

Anaerobik sindirimin gerçekleşmesi ve karmaşık organik maddelerin parçalanması için en az 3 farklı bakteri türünün mevcut olması gerekir

Olgunlaşma

Bağlı hücrelerin olgunlaşıp daha da geliştiği aşama



- Bağlı bakteri hücreleri tarafından **sinyal faktörlerinin** salgılanmasıyla sağlanır
 - Bakteriyel virülansı artırmak için gen düzenlemesi
 - Biyofilm-spesifik genlerin ekspresyonu
- Hücrelerden EPS salınmasıyla başlayan süreç; yapının stabilize edilmesiyle devam eder; antimikrobiyal ajanlardan korunma
 - Örneğin, *P. aeruginosa*;
 - ✓ Olgunlaşma boyunca biyofilm stabilitesi sağlayan benzersiz sakkaritler (aljinat, Pel ve Psl) üretir

Olgunlaşma

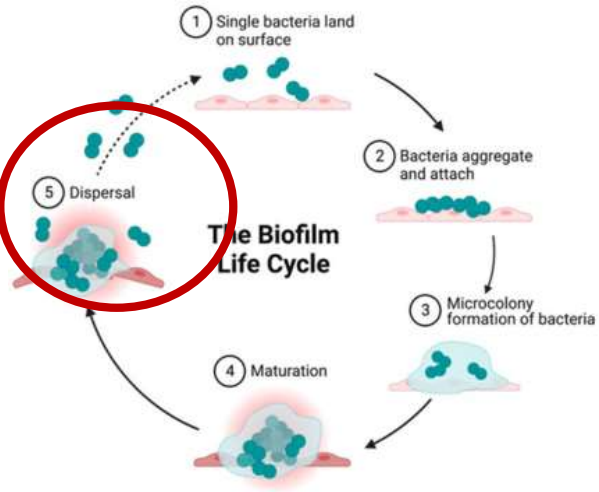
Bağlı hücrelerin olgunlaşıp daha da geliştiği aşamadır

- **Aşama I;** hücre-hücre teması; N-asile homoserin lakton (AHL) gibi otoindükleyici sinyal moleküllerinin sentezi
- **Aşama II;** mikrokoloni boyutunun ve kalınlığının yaklaşık **100 μm 'ye** genişlemesi; **yerleşik bir mikrokoloninin** tanımıdır

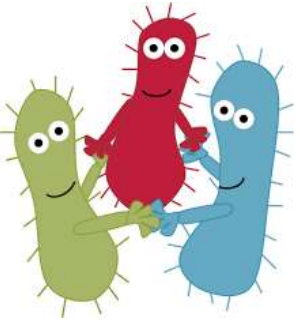
- Biyofilmdeki bakteriler arası sürekli bağlantı, aktif işbirlikleri
- Bakteriler bitişik grupların boyutlarını ve yakınlıklarını tanıyabilir
- Yakın hücrelerle etkili şekilde bağ kurabilen kümeler oluşturulur

- Gen ve protein ifadesi artık tüm bakteri kolonisi tarafından düzenlenir
 - EPS salınımı devam ederken, hücre agregasyonunu, kimyasal bağlanma, QS ve mikro-makrokolonilerin oluşturulması

Dağılma; mikrotohumlama

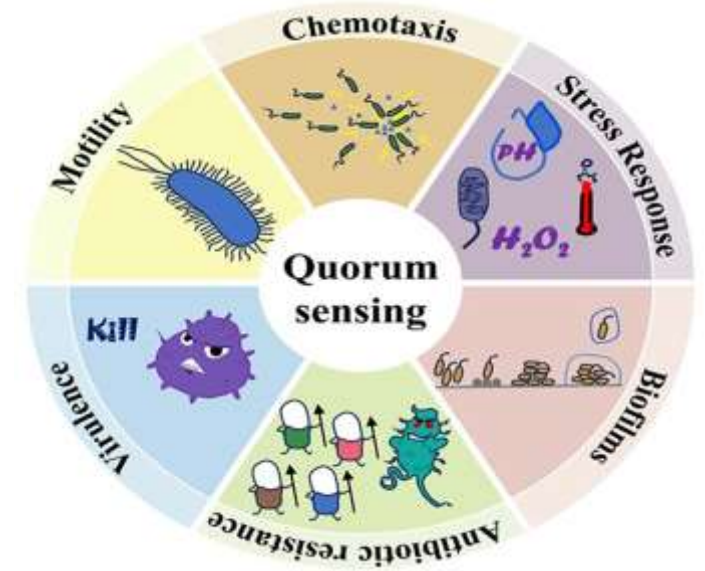


- Biyofilm yaşlandıkça kaynaklar kısıtlanır
- Toksik metabolik yan ürünler birikir
- Mikrobiyal hücreler; enfekte olmuş konağın diğer alanlarına dağılır
- Gen düzenleme yolları ve EPS'nin parçalanmasında rol oynayan ek mekanizmalar ile gerçekleştirilir
- Biyofilmi sabitleyen polisakkarit matrisi çözülür
- Bakterilerin üst tabakası serbest bırakılır

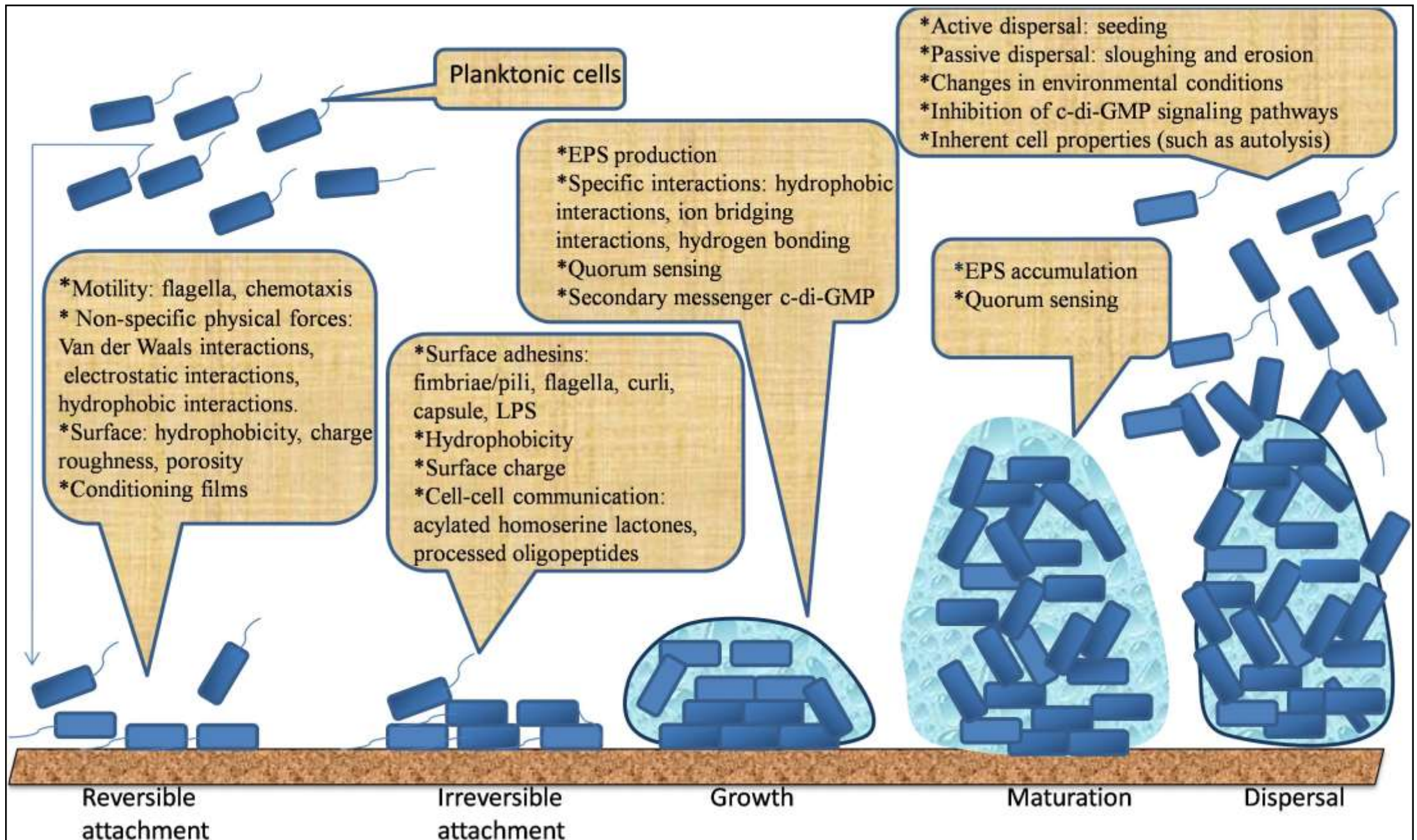


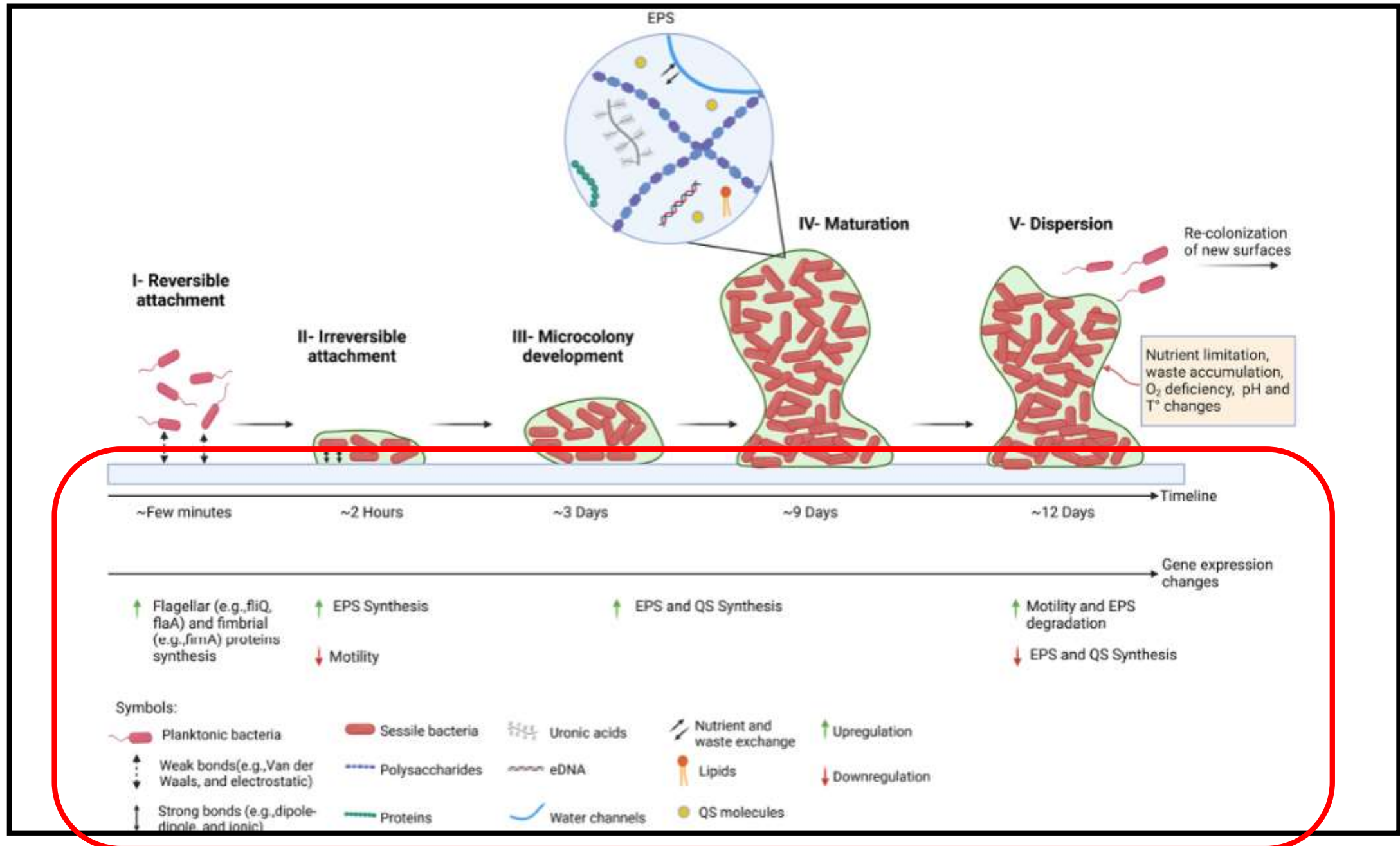
Quorum Sensing: hücre-hücre etkileşimi yöntemi

- QS ve biyofilm oluşumu süreçleri birbirine bağlıdır
- QS geni aktive edildiğinde;
 - Biyofilm gelişmesi sağlanır
 - Olgunlaşma ve parçalanma süreçlerini koordine eder
- Yalnızca belirli bir hacimde minimum miktarda bakteri bulunduğunda mümkündür



- ✓ Bu süreci engellemek biyofilmlere karşı değerli bir silah olabilir
- ✓ «Yeterlilik azaltma» (quorum quenching) yapabilen ürünler için çeşitli araştırmalar yapılmakta...





Biyofilm Nedir?

Klinik Önemi?

Sağlık hizmetleri ortamlarında biyofilmler

- Tıbbi cihaz yüzeylerinde
- Ölü dokularda (örneğin kemik sekestrasyonları)
- Canlı dokuların içinde geliştiği gösterilmiştir
 - Örn; akciğer dokusu, diş yüzeyleri..

Tedavisi zor enfeksiyonlar ve yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili

Cihaz ilişkili olmayan enfeksiyonlar

Medikal cihazlar

Biyofilm oluşturan bakteriler

Referanslar

Kontakt lensler

Santral venöz kateterler

İdrar kateterleri

Periton diyaliz kateterleri

Mekanik kalp kapakları

Beyin omurilik sıvı kateterleri

Meme implantları

Ortopedik implantlar

Diş implantları

Ses protezleri

Kalp pilleri

Rahim içi cihazlar

Safra stentleri

- Periodontit; *Streptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*
- Kistik Fibroz; *P. aeruginosa*
- Kronik otit; *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*
- **Kronik yara; polimikrobiyal (cilt+ anaerobik)**
- Kronik sinüzit
- Doğal kapak endokarditi
- Prostatit
- Enfeksiyöz böbrek taşları
- Safra yolu enfeksiyonları

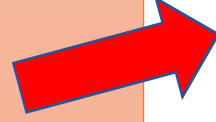
[Akciğerleri, 2013](#)

[2014](#)

Biyofilm Oluşturan Patojenlerle Enfekte Kronik Yaraların Patogenezi ve **Tedavi Zorlukları**

- **Kronik yaralar;**

- Diyabetik ayak ülserleri
- Venöz bacak ülserleri
- Bası ülserleri
- Cerrahi bölge enfeksiyonları
- Apseler
- Travma ülserleri



- Anjiyogenez
- Kök hücre aktivasyonu
- Dermis; hücre dışı matris şekillenmesi

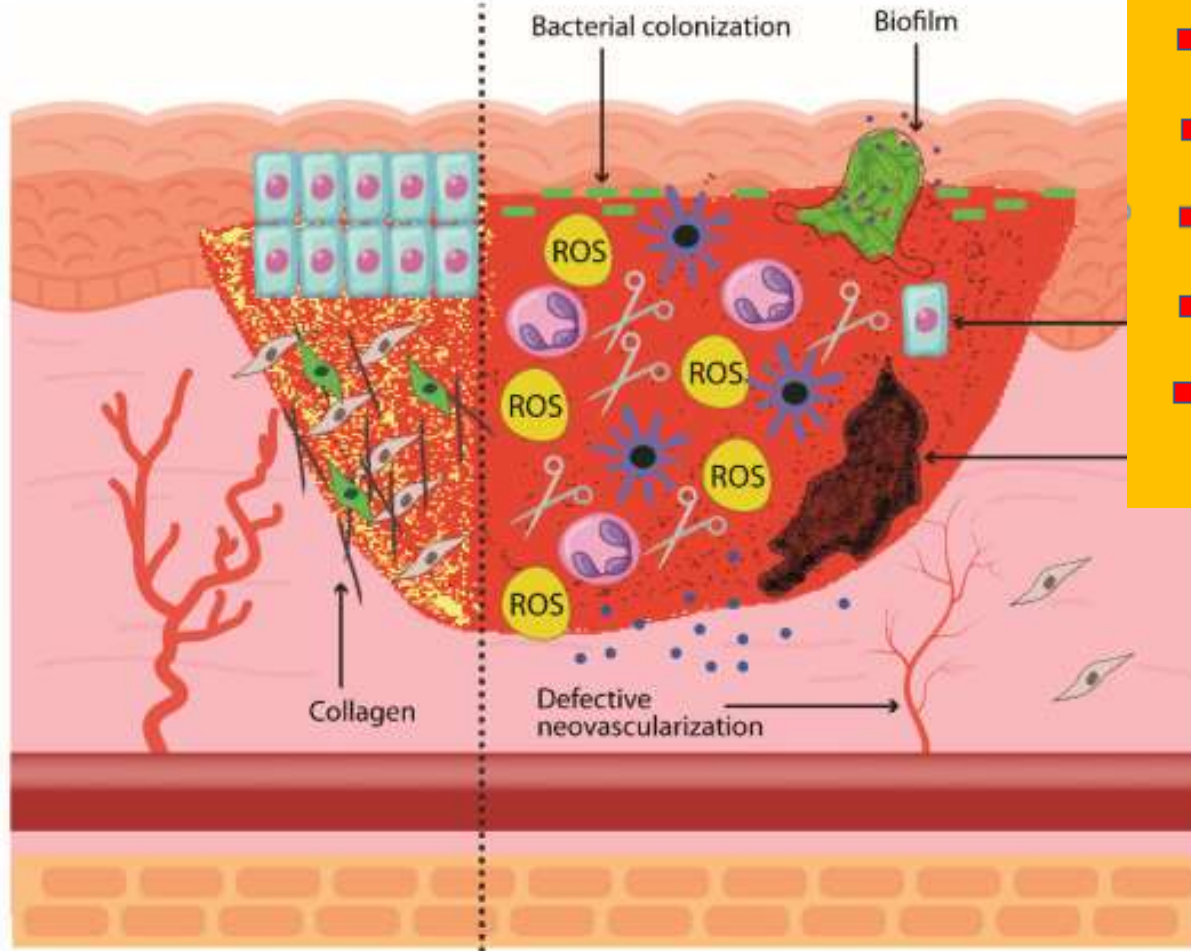
BOZULUR



- ✓ Eksüdasyon
- ✓ Tekrarlayan enfeksiyon
- ✓ Doku nekrozu
- ✓ Kusurlu yeniden epitelizasyon
- ✓ Azalmış anjiyogenez
- ✓ Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi

Biyofilm oluşumu ile

- Kronik inflamasyonun başlamasından sorumlu olabilir
- Biyofilm üreten bakteriler ile enfeksiyon varlığında yara sıvılarında
 - IL-6, IL-10, IL-17A ve TNF- α gibi spesifik inflamatuvar mediyatörlerin artışı ve ülser boyutunu etkilediği gösterilmiş
 - Bağışıklık sisteminin sürekli uyarılması, kronik inflamasyonun kötüleşmesi ve kronik yara döngüsünün devam etmesi
 - Oksidatif stres ve reseptörlerin ve sitokinlerin proteaz aracılı bozulması yara yatağı yaşlanmasına katkıda bulunur



HEALING WOUND

- Synthesis of extracellular matrix (ECM)
- Angiogenesis
- Re-epithelization

CHRONIC WOUND INFECTED BY BIOFILM-FORMING PATHOGENS

- Elevated macrophages
- Elevated neutrophils
- Elevated MMPs
- Elevated ROS
- Fibroblast senescence

- ➔ İyileşmeyi geciktiren devam eden bir inflamatuvar faz
- ➔ Biyofilm oluşumu
- ➔ Azalmış mikrosirkülasyon
- ➔ Sitokin ve büyüme faktörlerinin azalması
- ➔ Cilt disbiyozu
- ➔ Çoklu ilaca dirençli mikropların neden olduğu enfeksiyonlar

Kronik yaralar biyofilm oluşumu için ideal bir ortam oluşturur!

- ✓ Nekrotik doku ve döküntüler bakteriyel tutunmaya izin verir
- ✓ Zayıflamış konak bağışıklığı; enfeksiyon duyarlılığı artar

Article

Biofilm is a Major Virulence Determinant in Bacterial Colonization of Chronic Skin Ulcers Independently from the Multidrug Resistant Phenotype

Enea Gino Di Domenico ^{1,*}, Ilaria Farulla ¹, Grazia Prignano ¹, Maria Teresa Gallo ¹, Matteo Vespaziani ¹, Ilaria Cavallo ¹, Isabella Sperduti ², Martina Pontone ¹, Valentina Bordignon ¹, Laura Cilli ¹, Alessandra De Santis ¹, Fabiola Di Salvo ¹, Fulvia Pimpinelli ¹, Ilaria Lesnoni La Parola ³, Luigi Toma ⁴ and Fabrizio Ensoli ¹

¹ Clinical Pathology and Microbiology, San Gallicano Institute, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), 00144 Rome, Italy; ilariafarulla@libero.it (I.F.); grazia.prignano@ifo.gov.it (G.P.); maria.teresa.gallo@ifo.gov.it (M.T.G.); mvespaziani@yahoo.it (M.V.); ilaria.cavallo90@gmail.com (I.C.); martinapontone@hotmail.it (M.P.); valentina.bordignon@ifo.gov.it (V.B.); laura81cl@libero.it (L.C.); alessandra21@libero.it (A.D.S.); fabiola-91@hotmail.it (F.D.S.); fulvia.pimpinelli@ifo.gov.it (F.P.); fabrizio.ensoli@ifo.gov.it (F.E.)

² Biostatistics, San Gallicano Institute, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), 00144 Rome, Italy; isabella.sperduti@ifo.gov.it

³ Department of Dermatology, San Gallicano Institute, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), 00144 Rome, Italy; ilaria.lesnoni@ifo.gov.it

⁴ Infectious Disease Consultant, Regina Elena National Cancer Institute, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), 00144 Rome, Italy; luigi.toma@ifo.gov.it

* Correspondence: enea.didomenico@ifo.gov.it; Tel.: +39-06-5266-2956; Fax: +39-06-5266-5396

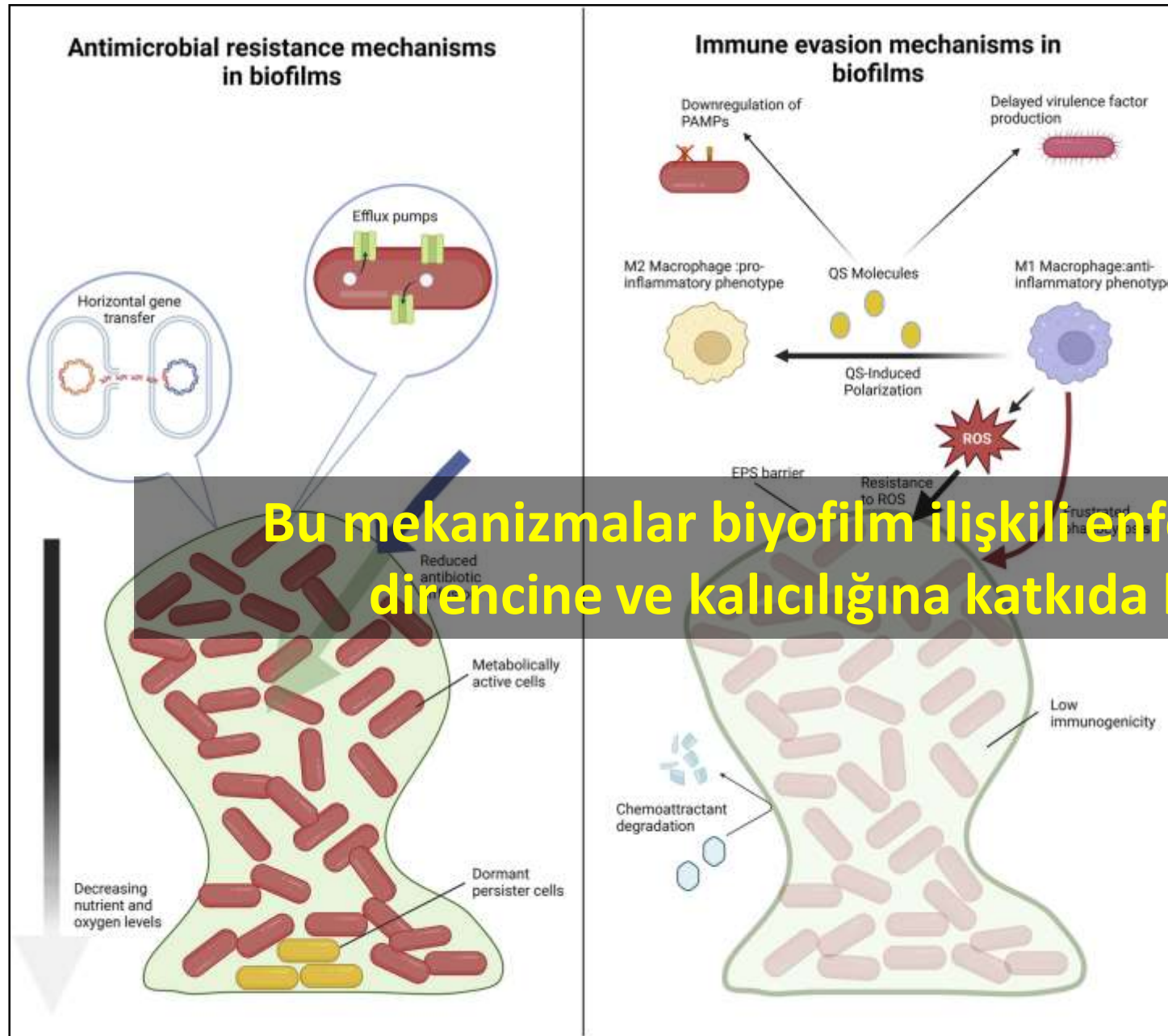
Academic Editor: Martin Welch

Received: 25 March 2017; Accepted: 11 May 2017; Published: 17 May 2017

Abstract: Bacterial biofilm is a major factor in delayed wound healing and high levels of biofilm production have been repeatedly described in multidrug resistant organisms (MDROs). Nevertheless, a quantitative correlation between biofilm production and the profile of antimicrobial drug resistance in delayed wound healing remains to be determined. Microbial identification, antibiotic susceptibility and biofilm production were assessed in 135 clinical isolates from 87 patients. Gram-negative bacteria were the most represented microorganisms (60.8%) with MDROs accounting for 31.8% of the total isolates. Assessment of biofilm production revealed that 80% of the strains were able to form biofilm. A comparable level of biofilm production was found with both MDRO and not-MDRO with no significant differences between groups. All the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 80% of *Pseudomonas aeruginosa* MDR strains were found as moderate/high biofilm producers. Conversely, less than 17% of *Klebsiella pneumoniae* extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), *Escherichia coli*-ESBL and *Acinetobacter baumannii* were moderate/high biofilm producers. Notably, those strains classified as non-biofilm producers, were always associated with biofilm producer bacteria in polymicrobial colonization. This study shows that biofilm producers were present in all chronic skin ulcers, suggesting that biofilm represents a key virulence determinant in promoting bacterial persistence and chronicity of ulcerative lesions independently from the MDRO phenotype.

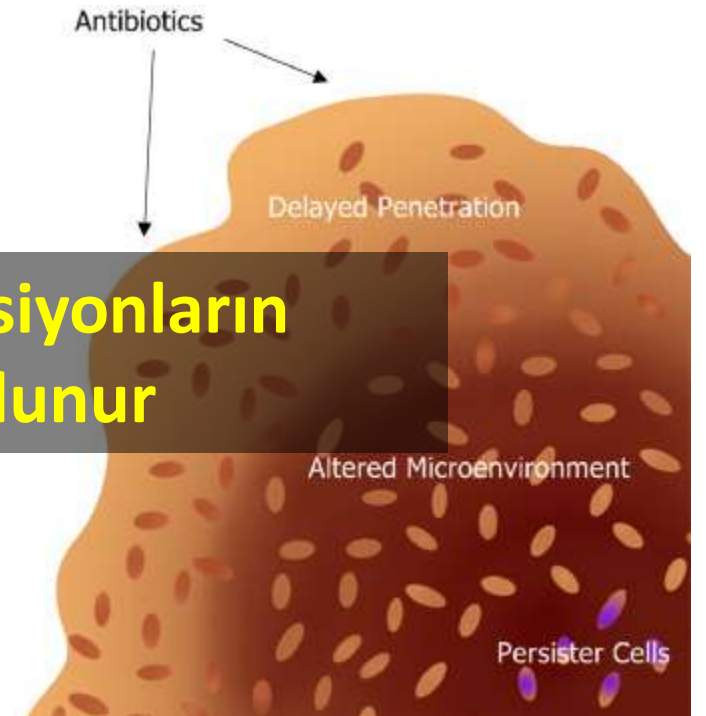
Keywords: skin ulcer; MDRO; biofilm; wound; MRSA; ESBL; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Acinetobacter baumannii*

- **Kronik yaralardan izole 153 suş analizi**
- %74,4 MDR organizma
- %78,9 biyofilm oluşturma yeteneğine sahip MDR olmayan organizma
- *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *S. pneumoniae*'nin biyofilm kültürlerinde mutasyon sıklıkları artıyor



Bu mekanizmalar biyofilm ilişkili enfeksiyonların direncine ve kalıcılığına katkıda bulunur

Biyofilmin antibiyotiklere karşı savunması



Kronik yaralarda biyofilm yaygın mı?

- 50 kronik yara örneği
 - 30'unda biyofilm (%60)
- 16 akut yara örneği
 - 1'inde biyofilm (%6)

James GA et al;2008

- 8 prospektif kohort analizi
- 185 kronik yara
 - Kronik yaralarda biyofilm prevalansı %78

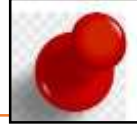
Malone M et al;2017

- Meta-analiz; 12 ülke, 24 çalışma
- 2666 lezyon
 - Asya çalışmalarında %73
 - Genel yaygınlık %68

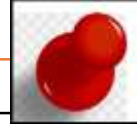
Coelho M et al;2025

Kronik yaralarda biyofilmlerin yaygınlığını değerlendirmek kolay değil!

Biyofilm oluşumu



- **Kronik –yara- enfeksiyonu kısır döngüsü**
- Sorumlu en yaygın mo; *S.aureus* ve *P.aeruginosa* (%63 ve %25)



- Diyabetik durum daha yavaş yara iyileşmesi ve artmış biyofilm kalınlığı ile ilişkili
- Diyabetik ülserlerde yüksek bir bakteriyel karmaşıklık mevcut



- Biyofilmler genellikle topikal ve sistemik antibiyotiklere dirençlidir
- EPS nedeniyle antimikrobiyal tedavinin etkinliği azalır
- Bakteriler arası plazmit aracılı antimikrobiyal direnç genlerinin değişimi

- Bağışıklıktan kaçış
- Tedavi başarısızlığı

Biyofilm Nedir?

Klinik Önemi?

Nasıl Önlenir?



Nasıl tanırız??

- Çıplak göz; Yara biyofilmlerinin çıplak gözle görülebilmesi ?
 - Genellikle 100 μm 'den küçüktür ve makroskobik olarak ayırt edilemez
- Örneklemeye; Mikroskobik yöntemler (ESCMID-2014)
 - Birden fazla bölgeden debridmandan sonra biyopsi veya kazıma tercih edilen yöntem
 - Elektron mikroskobu (SEM) ve konfokal lazer taramalı mikroskobu (CLSM)
- Klinik tanımlamalar
- Diğer.....



- Çıplak gözle; sarımsı yarı saydam jelatinimsi tabaka olarak görülebilir
- Pigment salgılayabilen bakterilere bağlı yara görünümü değişebilir
 - *S. aureus* ksantofilleri; soluk sarı
 - *P. aeruginosa*; soluk yeşil
- Yara yüzeyinde veya daha derin ve heterojen yerleşimli bulunabilir
 - Kolonizasyonunun derinliği farklı bakteri türleri arasında değişiklik gösterir
 - Anaerobik bakteriler daha derindir
- Çıkarılması kolaydır, ancak hızla yeniden oluşması da kolaydır
 - Kronik yara biyofilmlerine özgü bir klinik özelliktir
 - Debridmandan sonra yarada kalan serbest bakteriler, antimikrobiyal ajanlara karşı artan dirençle 24 saat içinde biyofilmi hızla yeniden oluşturabilir
- Ölü dokulardan ayırt edilmesi zordur

Bir yaranın biyofilm içerme olasılığının klinik göstergeleri

2017-Dünya Biyofilm Sempozyumu

- Antibiyotik veya antiseptik tedaviye direnç *[güçlü kanıt]*
- Uygun antibiyotik veya antiseptik kullanılmasına rağmen tedavi başarısızlığı *[güçlü kanıt]*
- Gecikmiş iyileşme *[zayıf kanıt]*
- Tekrarlayan enfeksiyon/alevlenme döngüleri *[zayıf kanıt]*
- Aşırı nem ve yara eksüdası *[zayıf kanıt]*
- Düşük düzeyde kronik inflamasyon *[zayıf kanıt]*
- Düşük düzeyde eritem *[zayıf kanıt]*

2019-Dünya Yara İyileştirme Dernekleri Federasyonu

- Rutin yara yönetimi sonrasında yara iyileşmesi belirtisi olmaması
- Antibiyotikler kesildikten sonra durgun yara iyileşmesi ve lokal veya sistemik enfeksiyonun tekrar ortaya çıkması
- Yaranın soluk veya hafif kırmızimsı şişmiş tabanı, kötü kokulu nekrotik dokularla birlikte olabilen çok miktarda sarı sızıntı veya salgı ve düşük kaliteli granülasyon dokuları
- Yaranın düzenli debridmanı, antibakteriyel pansumanlar, hassas antibakteriyel ilaçlar ve bakteriyel biyofilm giderici ilaçlarla etkili tanısal tedavi

Bakteriyel biyofilm tespit teknikleri

Teknik	Tanım	Güçlü yönleri	Sınırlılıklar
Kültür temelli teknikler	Biyofilm oluşumunu tespit etmek için özel ortamlarda bakteri yetiştirilmesi (örneğin tüp yöntemi, mikrotiter plaka testi, CRA yöntemi)	Basit, uygun maliyetli, yaygın olarak kullanılan; kantitatif (örneğin, mikrotiter plaka testi) ve cihazların sonikasyonu yoluyla tespiti iyileştirebilir	Kültürde üretilmeyen bakterileri, polimikrobiyal enfeksiyonları tespit edememe, gözlemci değişkenliği, spesifik olmama, düşük duyarlılık ve protokol değişkenliği ile sınırlıdır
Mikroskopik teknikler	CLSM, SEM ve TEM'i içerir. Biyofilmlerin yerinde incelenmesini sağlar, biyofilm morfolojisi ve yapısının ayrıntılı görüntülerini sunar ve genellikle floresan boyama ile zenginleştirilir	Yüksek çözünürlüklü, kültürden bağımsız; biyofilmlerin detaylı görselleştirilmesi (örneğin, CLSM 3 boyutlu görüntüler sunar); biyofilm morfolojisi ve hücresel kompozisyonun belirlenmesinde etkilidir	Yüksek maliyet, karmaşıklık, numunenin bozulma potansiyeli (örneğin SEM); biyofilm hidrasyon durumunun korunamaması; ileri düzeyde uzmanlık ve ekipman gerektirir
Moleküler yöntemler	PCR, qPCR, FISH ve NGS gibi teknikler. Biyofilmle ilişkili genlerin tespiti, mikrobiyal DNA/RNA analizi ve biyofilm içindeki mikrobiyal türlerin tanımlanması için kullanılır	Hızlı, kültürden bağımsız; kültürlenemeyen organizmaları tanımlayabilir; yüksek hassasiyet (örneğin NGS); polimikrobiyal enfeksiyonlarda ve biyofilm düzenleyici genlerin incelenmesinde faydalıdır	Yanlış pozitif sonuçlar verebilir (canlı ve ölü DNA); yüksek maliyet ve karmaşıklık (örneğin, NGS ve FISH); biyofilm dinamiklerini izlemeden genetik bilgiyle sınırlıdır; özel ekipman ve uzmanlık gerektirir

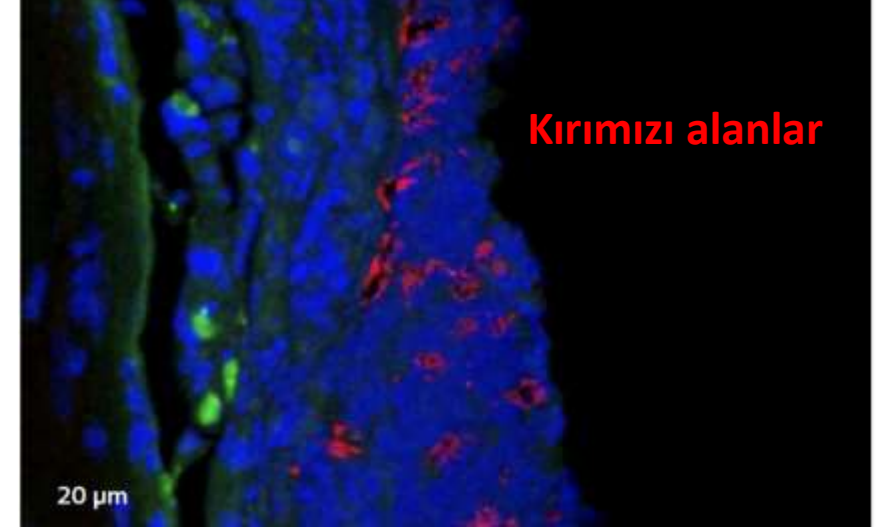
*CLSM:Confocal Laser Scanning Microscop, SEM: Scanning Electron Microscopy, TEM: Transmission Electron Microscopy

Bakteriyel biyofilm tespit teknikleri

Biyokimyasal Analizler	XTT redüksiyon testi, tetrazolyum boyası XTT'yi renkli formazana dönüştürerek sağlam biyofilmlerdeki hücrelerin metabolik aktivitesini ölçer.	Biyofilm yapısını bozmadan metabolik aktiviteyi ölçer; Candida biyofilmlerini incelemek ve ilaç duyarlılığını değerlendirmek için faydalıdır	Biyofilmlerin yaşa bağlılığı; biyofilm matriksinden etkilenme; deneysel koşullara bağlı değişkenlik
İmmünolojik yöntemler	Belirli biyofilm bileşenlerini tespit etmek için mAb'lerin kullanımı, Radyoaktif işaretli mAb'ler tıbbi implantlardaki biyofilm varlığının in vivo görüntülenmesinde kullanılır .	Yüksek hassasiyet ve spesifiklik; planktonik ve biyofilm durumları arasında ayrım yapılmasını sağlar; tıbbi cihazlardaki biyofilm varlığının invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmesini sağlar; çift tanı ve tedavi uygulamaları için potansiyele sahiptir	Biyofilm matrisine sınırlı penetrasyon; antijen heterojenliğiyle ilgili zorluklar; yüksek üretim maliyetleri; daha az yaygın biyofilm oluşturan patojenler için sınırlı uygulanabilirlik
FTIR ve Raman spektroskopisi	Proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ve lipitler gibi biyofilmin hücre dışı ve hücresel elemanlarının analizi için ileri moleküler düzeyde teknikler.	Ayrıntılı moleküler bilgiler sağlar; biyofilm "parmak izlerini" tanımlar; biyofilm dinamiklerini ve bileşimini anlamaya yardımcı olur	Araştırma ortamlarıyla sınırlıdır; maliyeti yüksektir; özel ekipman ve uzmanlık gerektirir; rutin tanılama için yaygın olarak bulunmaz

Biyofilm/ölü doku (carrion)

Ayırt edici noktalar	Bakteriyel biyofilm	Ölü doku
Görünüm	Şeffaf jel içeren açık sarı	Gevşek sarı renk
Doku yoğunluğu	Sıkıca bağlı, mekanik olarak çıkarılması kolay değil, keskin aletlerle tutulması gerekiyor	Gevşek bağlantılar, mekanik olarak kolayca çıkarılabilir
Enzimlerin ve otolitik temizleme yardımcı maddelerinin etkilerine karşı duyarlılık	Düşük	Yüksek



Confocal laser scanning microscopy

- Ayırt edebilmek zor
- Ölü doku, genellikle yara yüzeyini aynı zamanda biyofilmle kaplar
- Biyofilmdeki bakterilerin büyümesi ve yayılması için kültür ortamı haline gelebilir

BİYOFLM GELİŖMESİNİ ÖNLEMEK MÜMKÜN MÜ?



➤ İlk yapışmayı önle

➤ Biyofilmi boz

➤ Biyofilm dağılımı sırasında planktonik bakterilerin yayılmasını durdur

➤ Kombine immünoterapi

KEŖKE BU KADAR

BASİT OLSA😊

Kronik yara biyofilmlerinin yönetimi

Yara debridmanı ve sistemik antimikrobiyal tedavi

Klinik debridman yöntemleri

Debridmanın sınıflandırılması	Avantajları	Dezavantajları	Travmatik biyofilm üzerindeki etkisi
Cerrahi debridman	Klinik debridmanın 'altın standardı'. Nispeten kısa bir sürede yaradan büyük miktarda nekrotik ve kısmen inaktif dokuyu çıkarabilir.	Debridmanın etkisi, cerrahın klinik deneyimine bağlıdır ve nekrotik doku tamamen çıkarılmaz veya çok fazla normal doku çıkarılarak normal dokuya zarar verilir. Aynı zamanda, travma büyüktür ve yaradan kolayca kanamaya neden olarak hastanın ameliyat sonrası ağrısını şiddetlendirir.	Trabeküler biyofilmin bozulması, kısmi trabeküler biyofilmin uzaklaştırılması Tüm nekrotik ve kısmen inaktif dokular uzaklaştırılırsa, derin trabeküler dokuların biyofilmi bozulabilir.
Mekanik debridman	Düşük maliyetli, basit ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ameliyatta anesteziye gerek yoktur.	Normal doku ve yeni epitel zarar görebilir.	Travmatik biyofilmin parçalanması ve kısmen çıkarılması.
Enzimatik debridman	Klinik prosedür basittir ve sadece yaranın nekrotik dokusunun debridmanını hedefler.	Tedavi daha maliyetlidir, iyileşmesi daha uzun sürer ve yara enfeksiyonunu tetikleyebilir veya kötüleştirebilir.	Travmatik biyofilmin parçalanması ve kısmen çıkarılması.
Kendiliğinden çözünen debridman	Sadece yaranın nekrotik dokusunu hedef alan, yaranın epitelizasyonunu sağlayan ve fibrozis oluşumunu azaltan basit bir klinik işlemdir.	Travma değişikliklerinin doğru ve zamanında değerlendirilememesi ve temizleme süresinin uzaması travma enfeksiyonunu tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir ve travma eksüdası travma etrafındaki normal cildi tahriş edebilir.	Yaraya uygulanan pansumanın etki mekanizmasına bağlı olarak trabeküler biyofilm üzerinde farklı etkiler meydana gelecektir.
Biyolojik debridman	Sadece yaranın nekrotik dokusu hedef alınarak yapılan debridman, oldukça etkili ve güvenli olup, hastada belirgin bir ağrıya neden olmaz.	Yaralarda sürünme sırasında larvaların görünümü ve oluşan kaşıntı hasta için rahatsız edici olabilir. Bazı hastalarda alerjik reaksiyonl ve enfeksiyonlar gelişebilir.	Travmatik biyofilmin parçalanması ve kısmen çıkarılması.
Ultrasonik debridman	Klinik operasyon basittir, sadece yara yüzeyindeki nekrotik doku debridmanını hedefler ve hastanın ağrısı belirgin değildir.	Debridman sırasında aerosolize bakteri yayılımına neden olma riski vardır.	Travmatik biyofilmin parçalanması ve kısmen çıkarılması.
Su jeti debridmanı	Debridman oldukça etkili ve güvenli olup hastanın ağrısı önemli düzeyde değildir.	Debridman sırasında aerosolize bakteri yayılımı, yaranın intraoperatif hemostazının etkili olmaması ve daha fazla kanama riski vardır.	Travmatik biyofilmin belirgin şekilde ortadan kaldırılması.
Düşük sıcaklık plazma radyofrekans ablasyon debridmanı	Travmatik nekrotik ve kısmen inaktive olmuş dokuları etkili ve kapsamlı bir şekilde uzaklaştırabilir ve bakteriyel nebulize yayılım daha az zararlıdır.	Kesici başlığın elektrot teli, ameliyat sırasında kolaylıkla hasar görmektedir, bu da yara temizleme süresinin uzamasına ve emiş deliğinin kolayca tıkanmasına neden olmaktadır.	Travmatik mikroorganizmaları ve biyofilmleri doğrudan öldürür.

Mikroorganizmaların metabolik süreçlerini doğrudan düzenleyen antimikrobiyal tedaviler

➤ Faj tedavisi

- Dirençli bakterilerin lizisi
- Mikrobiyataya zarar vermeden yüksek özgüllük
- Düşük yan etki
- Kendi kendine çoğalma yeteneği
- Biyofilm oluşum aşamasındaki hücreler üzerindeki etkisi



- ❑ 4 saatlik faj tedavisinden sonra bakteri sayısında ve metabolik aktivitede azalma
- ❑ 24 saatteki ikinci faj tedavisinden sonraki bakteriyel azalma belirgin düşük
- ❑ Optimum etkinlik için erken verilmeli (*Milho C, et al; 2019*)

Mikroorganizmaların metabolik süreçlerini doğrudan düzenleyen antimikrobiyal tedaviler

➤ Nanoteknoloji

- Metal nano i
- Çinko na
- Altın; yük
- Poli-(laktik-ko

- Popülasyon etkisi inhibitörleri
- Aptamerler
- Peptit nükleik asitler
- Biyolojik bozunmada rol oynayan enzimler
- Antimikrobiyal peptitler
- Katabolit kontrol proteini A.....

tifler değiller

üre kullanıldığında
ksisite lokal veya

nçli bakteri suşlarının

➤ Mavi ışık tedavisi ; 400 -470 nm dalga boyları (en iyi antibakteriyel aktivite 405 nm'de)

- Fibroblast proliferasyonunu, göçünü, anjiyogenezi ve kollajen sentezini teşvik
- Bakterisidal ve antibiyofilm etki

❑ Daha fazla araştırma ihtiyacı.....

Biyofilm mikroortamını değiştiren terapötik yaklaşımlar

➤ pH ayarlaması; alkali ortamı asite çevirme

- Asetik asit (%1 ve %5), sitrik asit, borik asit ve askorbik asit
- Bakteriyel virülansı azaltır; biyofilmi oluşumunu, bakteriyel büyüme ve üremeyi engeller

- ☐ Antibiyotik aktiviteleri üzerine farklı etkiler
- ☐ Daha fazla araştırma ihtiyacı.....

➤ Negatif basınçlı yara tedavisi

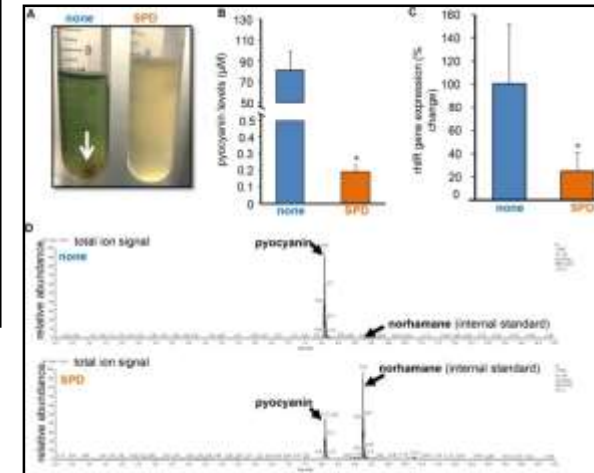
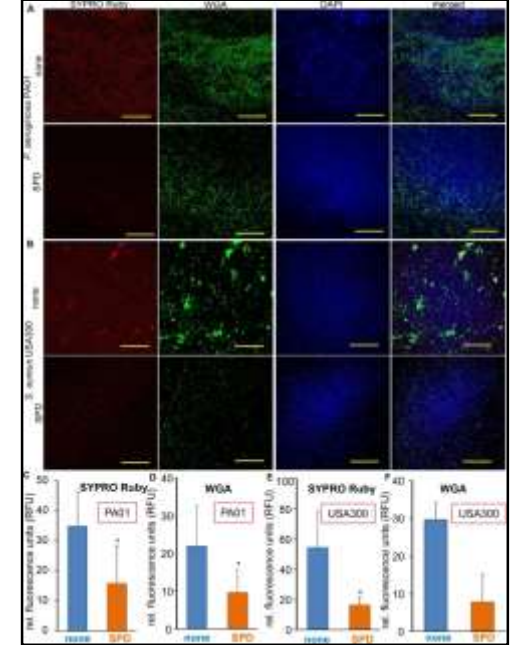
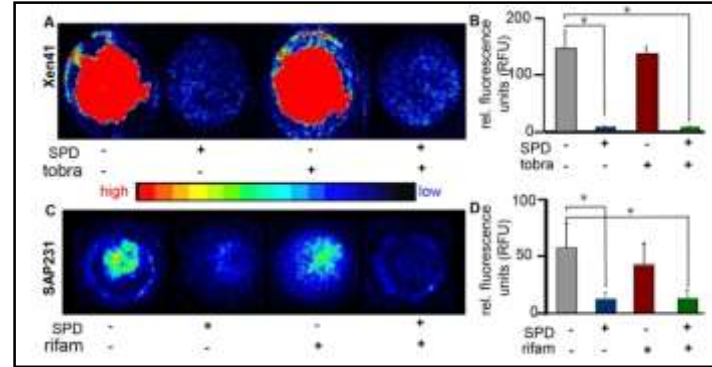
- Biyofilmi teşvik edecek materyal sürekli uzaklaşır
- Granülasyon dokusunu ve neovaskülarizasyonu artırır
- Biyolojik yük azalır

- ☐ Ekipman ve eğitimli personel ihtiyacı
- ☐ İyi yönetilmezse bakteriyel çoğalma...

Biyofilm mikroortamını değiştiren terapötik yaklaşımlar

➤ Yüzey aktif maddeler ile çalışmalar mevcut

- FDA onaylı yüzey aktif madde polimer pansumanları
- Virulans faktörlerin inhibisyonu
- Bakteriyel biyofilm inhibisyonu
- Antibiyotikler ile sinerjik etki
- Bakteri agregasyonu ve EPS matris oluşumunu engelleme
- Biyofilmin planktonik forma dönüřtürülmesi



Biyofilm mikroortamının modifikasyonu

➤ Probiyotikler



- Patojenlerle rekabet ve antipatojenik bileşiklerin üretimi
- Yaygın olarak kullanılan probiyotik '***Lactobacillus plantarum***'
 - *Organik asit üretimi* ❑ Umut verici alternatif bir tedavi
 - *QS ve virülans faktörlerinin ifadesinin azalması*
 - In vitro çalışmalarda; *P. aeruginosa*, MRSA'da büyüme ve biyofilm önleme etkisi
- ***Lactobacillus rhamnosus*** lizatı; yara epitelizasyonunu destekleme

Biyofilm mikroortamının modifikasyonu

➤ Mezenkimal kök hücreler

- Doğrudan ve dolaylı antimikrobiyal özellik
 - Hücre içi hedeflere bakterisidal etki
 - Toll benzeri reseptör sinyalleme aracılığıyla immün sisteme etki

- ❑ Umut verici bir tedavi yaklaşımı
- ❑ Daha çok çalışma gerekli

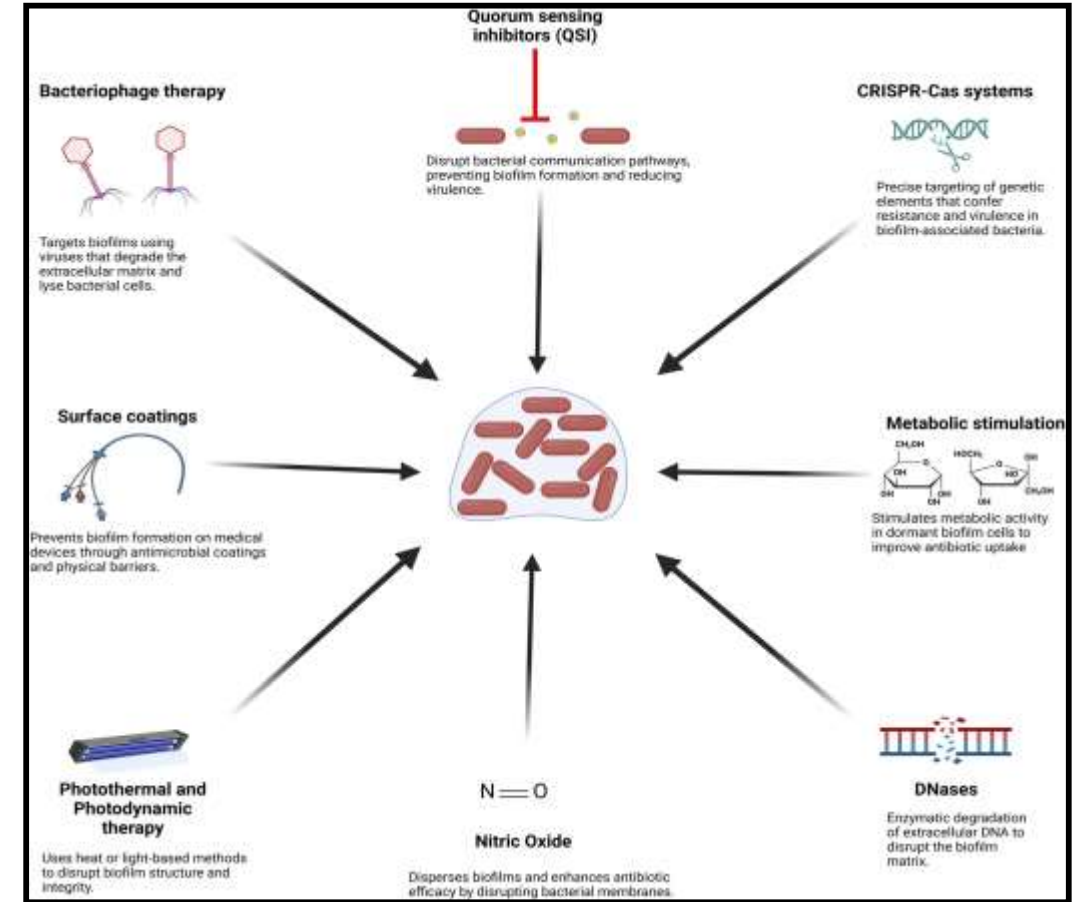
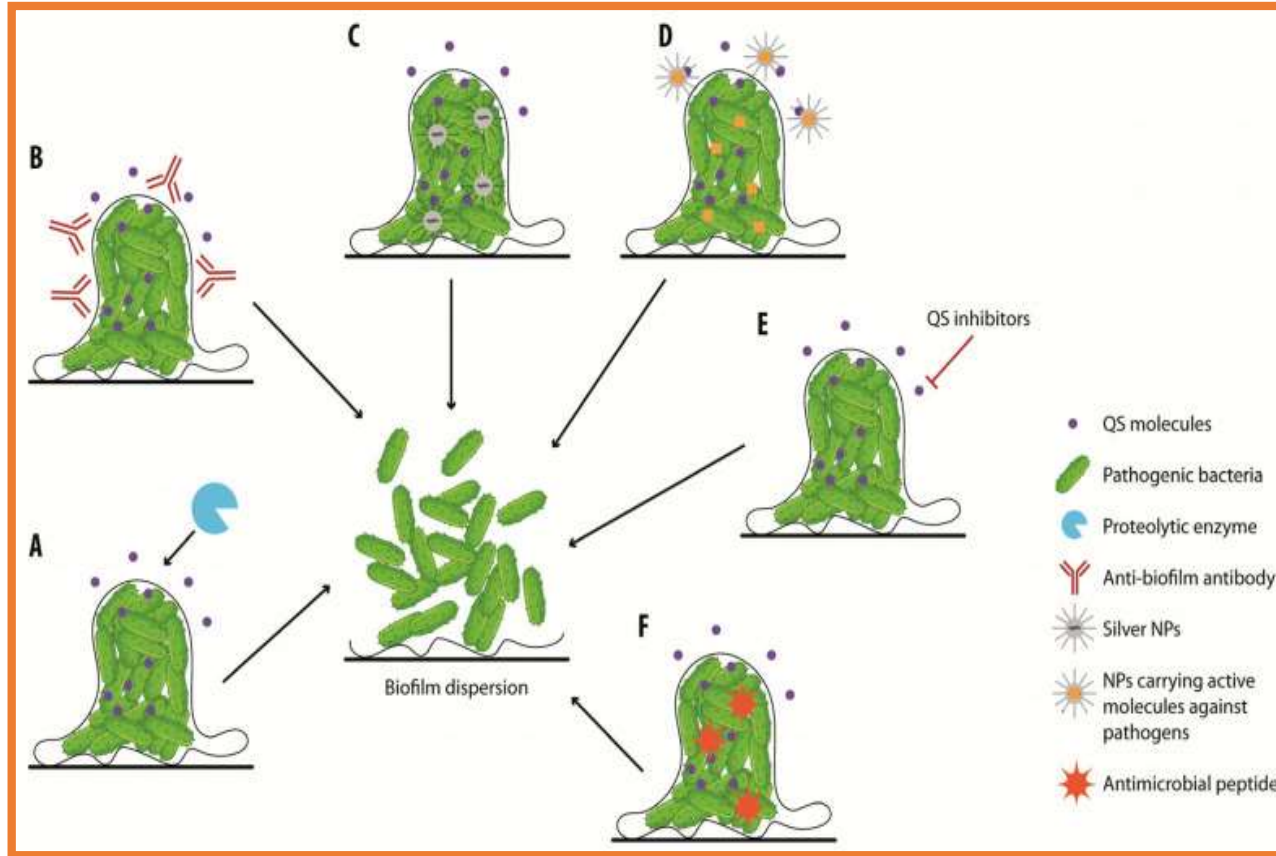
➤ Biyofilmleri parçalama



- ✓ Yüksek ozmotik basınç , asidik pH değeri
- ✓ Antibakteriyel, ucuz
- ✓ Biyofilm üretimini ve bakteriyi
- ✓ Popülasyon etkisine müdahale
- ✓ Olgun biyofilm oluşumunu ortadan kaldırmak

- ❑ Optimum bal konsantrasyonları
- ❑ Balın klinik standardizasyonu
- ❑ Daha çok çalışma gerekli

Therapeutic method	Mechanism of effects	Stage of biofilm formation				Ref.
		Initial adhesion	Colony formation	Maturation	Dispersion and second adhesion	
QSI and other signal blockers						
RsaL	Reduces QS signals and securing homeostasis by performing a counter role to LasR.	×	□□	✓□	×	(Kang et al., 2017) (Cole et al., 2018) (Balaban et al., 2007)
Urea	Interfering with the quorum sensing pathway, inactivating it.	×	□□	✓□	×	(Wang et al., 2017; Sethupathy et al., 2020)
RIP	Downregulates TRAP/AGR system and disorders biofilm formation.	×	✓□□	✓□	×	
Indole	Perturbs bacterial QS and inhibiting biofilm formation and virulence factor emission.	×	✓□□	✓□	×	
AHL lactonase	Degrades or inactivates AHL.	×	✓□	✓□	□	(Liu et al., 2018)
Implant topography	Prevent bacterial adhesion, mechanical stress sterilization.	✓□	×	×	✓□	(Yi et al., 2019; Khalid et al., 2020; Velic et al., 2021; Zheng et al., 2021)
Nanotopological structural surface						
Nanomaterials						
Gallium (Ga)-based	Gallium(III) exhibits superior multi-targeted antibacterial activity.	✓□□	✓□□	✓□□	✓□	(Vinueza & McConnell, 2021; Li et al., 2022)
(i) ICG-Ga NPs	Maintaining pro-inflammatory antibacterial microenvironment and reduce NO release.					
(ii) Ga nanodroplets						
Graphene-based	improving bactericidal efficacy and reduce adverse effects in the treatment.	✓□□	✓□□	✓□□	✓□□	(Dasari Shareena et al., 2018)
(i) graphene oxide (GO)		✓□	✓□□	✓□□	✓□□	(Hardiansyah et al., 2020)
(ii) Magnetic Graphene-Based Sheets	Capture and destroy bacteria by high frequency magnetic field.					(Lin et al., 2022)
Mn-based	Activating cellular and humoral adaptive immunity against bacterial infections.					(Zhang et al., 2021)
(i) hybrid membrane@MnOx@PpIXP	As an immune adjuvant to activate cytotoxic T cells.					
(ii) Manganese salts						
Antimicrobial agents						
host defense peptide (HDP)	Multifunctional effectors of the innate immune system with antibacterial and pleiotropic immunomodulatory properties.	✓□□	✓□□	✓□	✓□	(Yu et al., 2020)
Human Calprotectin (CP)		✓□	✓□□	✓□	✓□□	(Nakashige et al., 2015)
D-tyrosine		✓□	✓□□	✓□	✓□	(Yu et al., 2016)
DNase	Chelates iron, manganese, zinc and other trace elements necessary for bacterial metabolic survival, leading to disruption of bacterial metabolism.	×	✓□	×	✓□	(Novotny et al., 2016)
Artificial monoclonal antibodies	Inhibits bacterial biofilm formation and triggers decomposition with species specificity.	□□	✓□	×	□□	
	Degrades eDNA in biofilms.					
	Specifically targeting certain components of the biofilm surface.					
Immunotherapy						
Dendritic cells (DCs)	(i) Inducing IgA production.	✓□	✓□□	✓□□	□□	(Akazawa et al., 2018; Mi et al., 2021)
(i) nanovaccines synergized with adoptive DC transfer.	(ii) Initiating specific immunity such as T-cells by directly phagocytosing bacteria and presenting antigens.	✓□	✓□□	✓□	□□	(Xiao et al., 2021)
(ii) Activation of cGAS-STING-IFN I		✓□	✓□□	✓□□	□□	(Zhou et al., 2022)
Neutrophils	killing bacteria directly after activation.					(Kim et al., 2021; Wang et al., 2021)
(i) neutrophil-derived drug delivery systems.	M1 polarization promotes the elimination of biofilms.					(Rao et al., 2020; Fu et al., 2021)
Macrophages	M2 polarization was not conducive to biofilm removal.					(Guo et al., 2020)
(i) MW-responsive engineered pseudo-macrophages.						
(ii) CuFeS ₂ nanocubes (NCs).						



Biyofilm azaltma ve kronik yara iyileşmesini destekleme stratejileri

- Enzimatik debridman (A), anti-biyofilm antikorları (B), nanopartiküller (C), anti-biyofilm nanopartiküller (D), QS inhibitörleri (E) antimikrobiyal peptitler (F)

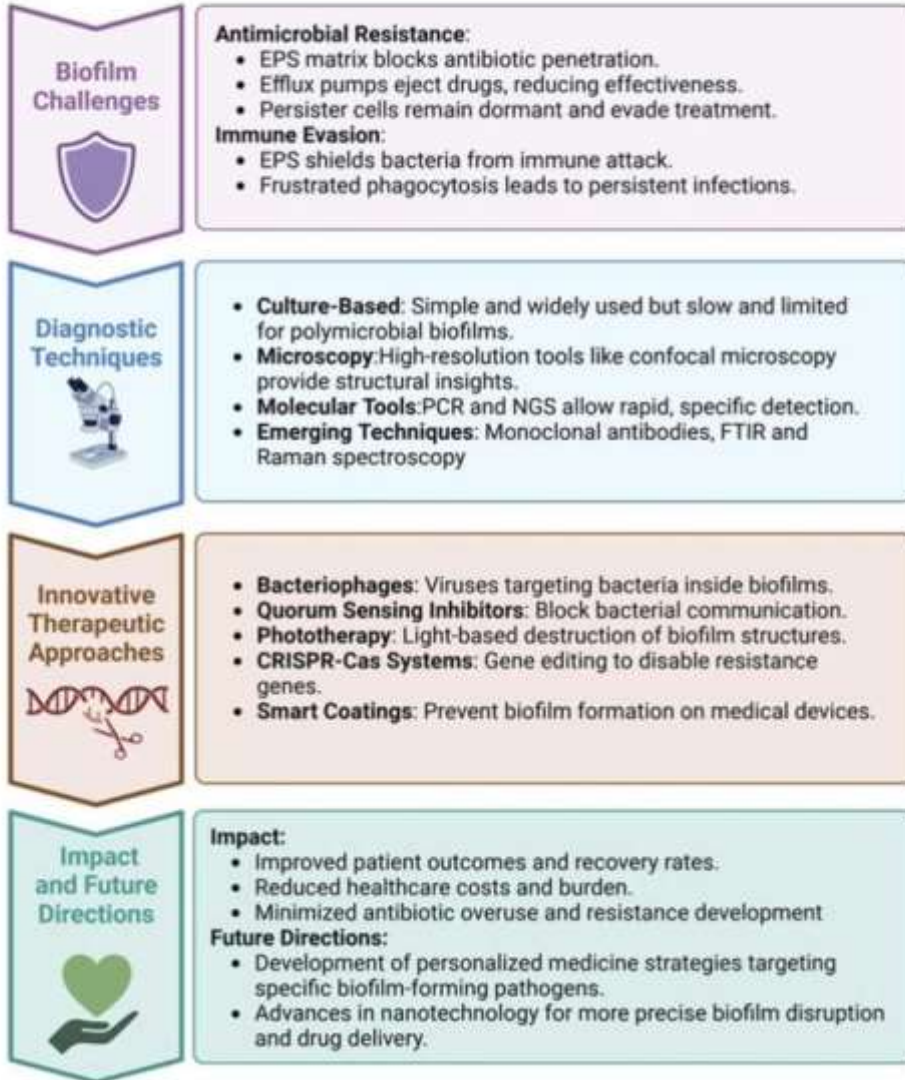
Yeni tedavi yaklaşımları

Cavallo I, et al; Bacterial Biofilm in Chronic Wounds and Possible Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)* 2024

Grari et al. A comprehensive review on biofilm-associated infections: Mechanisms, diagnostic challenges, and innovative therapeutic strategies. *The Mikrobe*. 2025;

Tackling Biofilm-Associated Infections: Challenges, Diagnostics, and Innovations

A Path from Challenges to Solutions in Biofilm-Associated Infections



- Biyofilm özellikleri
 - Yara evresi
- ✓ Mücadele kişiselleştirilmeli.....