



# **BİOFİLM ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM- TEDAVİ VE KORUNMA**

Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

# Biyofilm enfeksiyonlarının klinik önemi

- ✓ Tekrarlayan enfeksiyonlar
- ✓ Uzamış kronik enfeksiyonlar
- ✓ Antibiyotiğe dirençli enfeksiyonlar

## Tedavi yönetimi zor olan hasta grubu

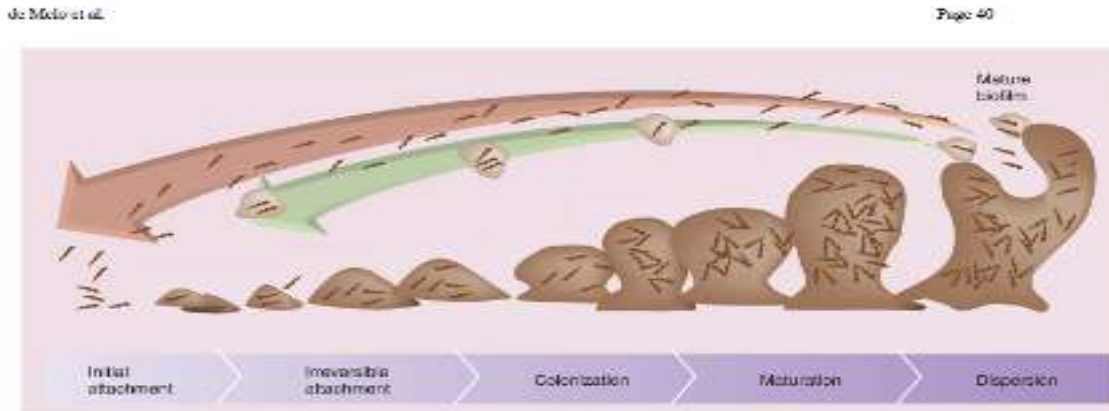


Figure 2. The five stages of biofilm development  
Initial attachment, irreversible attachment, colonization, maturation and dispersion.

# Biyofilm oluřturma eğilimi yüksek olan bakteriler

## Gram pozitif patojenler

- S. epidermidis*
- S. aureus*
- Bacillus*

## Candida sp,

- C. albicans*
- C. parapsilosis*

## Gram negatif patojenler

- Pseudomonas aeruginosa*
- E.coli*
- Klebsiella pneumoniae*
- Enterobacter*
- Flavobacterium*

*Alcaligenes*

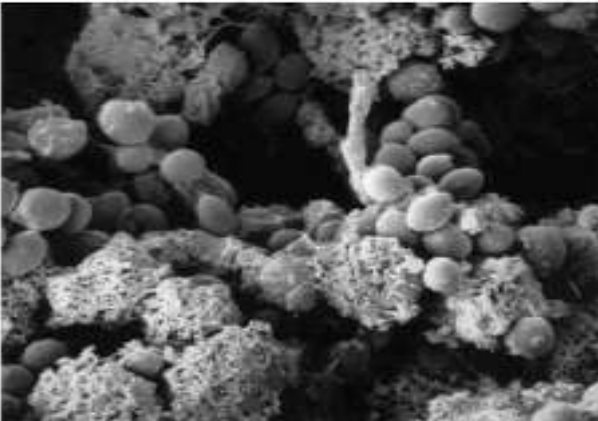
*Serratia marcescens,*

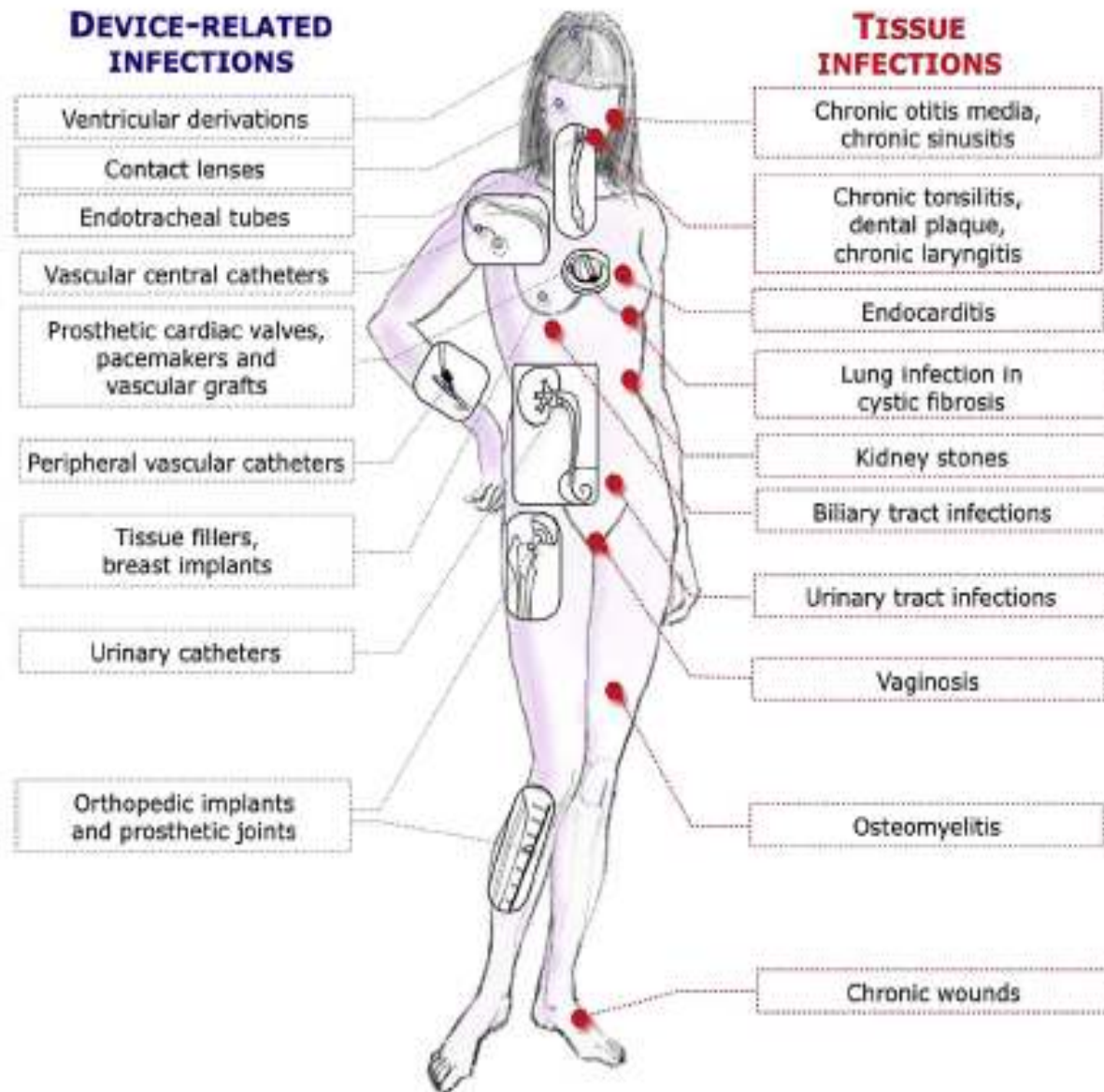
*Aeromonas hydrophila ve*

*Brucella melitensis*

*Burkholderia cepacia*

*Yersinia pestis*





**FIG. 1.** Typical biofilm infections (3) (reproduced with permission).

# Biyofilm enfeksiyonlarının klinik önemi

- ✓ Kistik fibrozisli hastalarda
  - Akciğer ve paranazal enfeksiyonların %80'inde kronik biofilm
  - Kronik yara enfeksiyonu (%1-2 )hastanın %60'ında biofilm gösterilmiş
- ✓ Ortopedik protezlerde postop ilk iki yılda %0,5-2
- ✓ İv kateter enfeksiyonlu YBÜ de yatan hastanın 1000 kateter gününün 5'inde KDi
- ✓ Entübe hastaların %9-27'sinde VIP
- ✓ Üriner kateterli hastaların ilk 10-14 gününden sonra %50'sinde kolonizasyon meydana gelmekte
- ✓ Mastektomi sonrası doku genişletici %2-24 enfeksiyon görülmektedir.

## ESCMID\* guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014

N. Høiby<sup>1,2</sup>, T. Bjarnsholt<sup>1,2</sup>, C. Moser<sup>1</sup>, G. L. Bassi<sup>3</sup>, T. Coenye<sup>4</sup>, G. Donelli<sup>5</sup>, L. Hall-Stoodley<sup>6</sup>, V. Holá<sup>7</sup>, C. Imbert<sup>8</sup>,  
K. Kirketerp-Møller<sup>9</sup>, D. Lebeaux<sup>10</sup>, A. Oliver<sup>11</sup>, A. J. Ullmann<sup>12</sup> and C. Williams<sup>13</sup>, for the ESCMID Study Group for Biofilms  
(ESGB) and Consulting External Expert Werner Zimmerli<sup>14</sup>

**APMIS**

ACTA PATHOLOGICA, MICROBIOLOGICA  
ET IMMUNOLOGICA SCANDINAVICA



APMIS 125: 304-319

© 2017 APMIS. Published by John Wiley & Sons Ltd.  
DOI 10.1111/apm.12673

REVIEW ARTICLE

### Antibiotic treatment of biofilm infections

OANA CIOFU,<sup>1</sup> ESTRELLA ROJO-MOLINERO,<sup>2</sup> MARÍA D. MACIÀ<sup>2</sup> and ANTONIO OLIVER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology and Microbiology, Faculty of Health and Medical Sciences, Costerton Biofilm Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Spain



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Applied and Environmental  
Microbiology®

MINIREVIEW



February 2017 Volume 83 Issue 3 e02508-16

Applied and Environmental Microbiology

## Control of Biofilm Formation: Antibiotics and Beyond

Ammar Algburi,<sup>a,b</sup> Nicole Comito,<sup>a</sup> Dimitri Kashtanov,<sup>c</sup> Leon M. T. Dicks,<sup>d</sup>  
Michael L. Chikindas<sup>c,e</sup>



# Biyofilm enfeksiyonları- korunma ve tedavi yöntemleri

## 1. Profilaksi

## 2. **Preemptif tedavi:** kolonizasyon eradikasyon tedavisi

Ör: Kistik fibrozisli hastada biyofilm enfeksiyonu önlemek için akciğerinde *P.aeruginosa*'ya uygun olarak aralıklı kolonizasyon eradikasyonu

## 3. **Empirik tedavi:** Klinik tanı +olası mikroorganizma tedavisi

## 4. **Kesin tedavi:** Klinik tanı + kültür duyarlılık sonucu ile tedavi

# Biyofilm enfeksiyonları- korunma ve tedavi yöntemleri

## Profilaksi yöntemi

- ✓ **Kısa süreli profilaksi:** cerrahi profilaksi ve bazı üriner kateterler için
- ✓ **Orta süreli profilaksi-** endotrakeal tüp, bazı santral venöz kateter (SVK) ve bazı üriner kateterler için
- ✓ Cerrahi ilişkili biyofilm enfeksiyonları önlemek için **perioperatif profilaktik** antibiyotik verilmesi



# Genel profilaksi önerileri

- ✓ Üriner kateter veya üretral stentli hastalarda
- ✓ Kısa süreli (1-2 haftalık) sistemik antibiyotik tedavi
  - Çok ilaca dirençli suşlarla süperenfeksiyon riski açısından önerilmemekte
- ✓ KIKDI profilaksi önerilmemekte
- ✓ Yara yeri biyofilm gelişimini önlemek için sistemik antibiyotik kullanımını destekleyen kanıt bulunmamakta
- ✓ Dolgu doku malzemelerinin enfeksiyonunu önlemek için, günümüzde öneri yok.

Hoiby N et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014 Clin Microbiol Infect. 2015;21 (1):S1-25.

# Biyofilm enfeksiyonları- korunma yöntemi

Topikal antibiyotik kullanımı

iv kateter, üriner kateter, trakeal tüp, eklem protezleri, ortopedik cerrahi kemik sementleri

- Ortopedik araç (**protez**) ilişkili **biyofilm** enfeksiyon insidansını azaltmak için - antibiyotik emdirilmiş materyaller(sıklıkla **gentamisin, tobramisin ve vankomisin**)

International Journal of Antimicrobial Agents 41 (2013) 272–277

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect



International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Current management of prosthetic joint infections in adults: results of an Emerging Infections Network survey

Jonas Marschall<sup>a,\*</sup>, Michael A. Lane<sup>a</sup>, Susan E. Beekmann<sup>b</sup>, Philip M. Polgreen<sup>b</sup>, Hilary M. Babcock<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Division of Infectious Diseases, Washington University School of Medicine, 660 S. Euclid, St. Louis, MO 63110, USA

<sup>b</sup> Department of Internal Medicine, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA, USA

# Biyofilm enfeksiyonları- korunma

## yöntemi

- ✓ Kısa süreli üriner kateterler- antimikrobiyal kaplı (nitrofurantain) biyofilm enfeksiyonlarını önlemek için öneriler zayıftır .
- ✓ Antibiyotik kaplanmış üriner kateterler biyofilm oluşumunu geciktirmekte ancak önlememektedir.

## Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial



Robert Pickard\*, Thomas Lam\*, Graeme MacLennan, Kath Starr, Mary Kilonzo, Gladys McPherson, Katie Gillies, Alison McDonald, Katherine Walton, Brian Buckley, Cathryn Glazener, Charles Boachie, Jennifer Burr, John Norrie, Luke Vale, Adrian Grant, James N'Dow

### Summary

**Background** Catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) is a major preventable cause of harm for patients in hospital. *Lancet* 2012; 380: 1927-35

Gümüş kaplı veya nitrofurantoin emdirilmiş kateterlerin semptomatik üriner sistem enfeksiyon insidansında azalma etkisi olmadığı için rutin kullanımda **önerilmemekte**

# Biyofilm enfeksiyonları- korunma

## Orta ve uzun süreli endotrakeal tüp (ETT) biofilm profilaksi yöntemleri yöntemi

- ✓ **Selektif dekontaminasyon** amacıyla orofarengeal/gastrik uygulanan topikal absorbe olmayan antibiyotiklerin profilakside kullanımı **önerilmemekte**
- ✓ İnhaler yüksek konsantrasyonda antibiyotik (Ör:Gentamisin) ETT **biofilminden koruduğu gösterilmiş**
- ✓ Gümüşlü ETT kaplanması ile entübasyondan sonra ilk 10 günde maksimal etki görülmüş VAP olan hastalarda da mortalite ve maliyette azalma gösterilmiş . **Gümüş kaplı ETT** kullanımı biyofilm profilaksisinde **önerilmekte**
- ✓ Mukus yıkayıcılar mekanik olarak biyofilmi ortadan kaldırmaya yönelik **yıkayıcı halka** ile tüp içinin yıkanması küçük hasta gruplarında **etkinliği gösterilmiş**
- ✓ Pediyatrik hastalarda ETT biofilmde **şişirilebilir balon yöntemiyle** ortadan kaldırılabilmesine dair sınırlı sayıda çalışma **kullanımı desteklenmekte**

# Biyofilm enfeksiyonları- korunma yöntemi

Endotrakeal tüp (ETT) biofilm profilaksi

Gümüş kaplı ETT kullanımını biyofilm profilaksisinde önerilmekte VAP olan hastalarda mortalite ve maliyette azalma gösterilmiş



**CHEST** CHEST 2010; 137(5):1015-1021 Original Research

CRITICAL CARE MEDICINE

## Association Between a Silver-Coated Endotracheal Tube and Reduced Mortality in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia

*Bekele Afessa, MD, FCCP; Andrew F. Shorr, MD, MPH, FCCP; Antonio R. Anzueto, MD; Donald E. Craven, MD; Regina Schinner, Dipl-Stat; and Marin H. Kollef, MD, FCCP*

Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study\* Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 11

Jordi Rello, MD, PhD; Marin Kollef, MD; Emili Diaz, MD, PhD; Albert Sandiumenge, MD; Yolanda del Castillo, MD; Xavier Corbella, MD; Regina Zachskorn, Dipl-Stat

# Biyofilm enfeksiyonları- korunma

## yöntemi **Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu(KİKDi)**

- ✓ SVK **klorheksidin** emdirilmiş swap süngerler ve örtüler KİKDi insidansını ciddi bir şekilde azaltmıştır
- ✓ **Gümüş sulphadiazine, minosiklin, rifampin** kaplanmış kateter
- ✓ **Antibiyotik kilit tekniği(AKT-profilaksi uygulaması)** konsantre antibiyotiklerin az miktarda kateter lümeninde 12-24 saat uygulanması. Bu AKT profilaksi uygulaması **tekrarlayan KİKDi deneyimli hastalarda** sınırlıdır
  - **Minosiklin -ETDA** hemodiyaliz hastalarında heparine göre daha üstün
  - **Taurolidine/sitrat** antibiyotiklerden çok biyositlere benzemekte, bakterilere ve mantarlara karşı antimikrobiyal özelliğe sahiptir
  - Yüksek riskli TPN alan hastalarda heparin ile **Taurolidine/sitrat** karşılaştırmalı raporlarda KİKDi azalttığı gösterilmiş. Heparinsiz tromboz riski artmakta

*Timsit JF Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults. Am J Respir Crit Care Med. 2012 15:1272-8.; Dümişen MJ Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. J Hosp Infect. 2012 ;80:304-9; Novikov A Impact of catheter antimicrobial coating on species-specific risk of catheter colonization: a meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control 2012;1:40.*

# Biyofilm enfeksiyonları- korunma

## yöntemi **Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu(KİKDi)**

### **Antibiyotik kilit tekniği (AKT)**

- ✓ Kemoterapi verilen, TPN alan yüksek riskli çocuk hematoloji hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda **%70 etanol uygulaması** heparinle karşılaştırıldığında KİKDi belirgin azalma saptanmış
- ✓ Günümüzdeki **metaanalizler etanol kilit** uygulamasının, **heparin kilit** uygulamasına göre KİKDi insidansında azalmada **daha etkili** olduğu gösterilmiş. Fakat tromboz riski artırabilmekte
- ✓ Mantar enfeksiyonlarını önlemek için amfoterisin B, etanol, veya ekinokandinler ümit vericidir

**Antibiyotik /antiseptik merhem** uygulamaları candida türlerini enfeksiyon veya kolonizasyonu açısından sınırlıdır.

*Broom JK A randomised controlled trial of Heparin versus Ethanol Lock Therapy for the prevention of Catheter Associated infection in Haemodialysis patients—the HEALTHY-CATH trial. BMC Nephrol 2012;13:146;*

*Wales PW Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience. J Pediatr Surg 2011;46:951–6; Walraven CJ, Lee SA. Antifungal lock therapy. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1–8.*



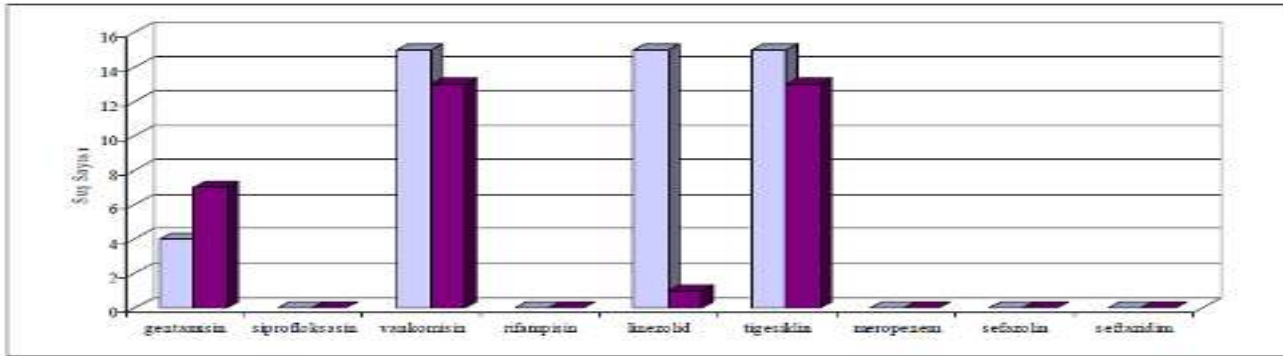
# Biyofilm enfeksiyonları- preemptif tedavi

- ✓ Mikroorganizması bilinen biyofilm enfeksiyonlu hastalarda klinik semptom veya bulgu olmadan erken preemptif antibiyotik tedavisi ile eradikasyon yapılabilir.
  - ✓ Kronik *P.aeruginosa*'lı akciğer enfeksiyonu olan kistik fibrozis'li hastalarda, **preemptif olarak sistemik veya inhaler antibiyotik** eradikasyon tedavisi ile aralıklı kolonizasyon önlenabilir
  - ✓ SVK hastanın klinik bulgu olmadan **tekrarlayan KNS üremeleri olan SVK** kolonizasyon durumunda antibiyotik kilit tedavisi (Ör: KNS için vankomisin gibi) uygulanabilir.
  - ✓ ViP
  - ✓ Kronik yara enfeksiyonu
  - ✓ Ortopedik alloplastik araçlar ilişkili enfeksiyonlarda
  - ✓ Üriner kateter ve üretral stent
  - ✓ Doku dolgu uygulamaları(Ör: göğüs implantlar )
- } veri yok


# Biyofilm enfeksiyonları- tedavi

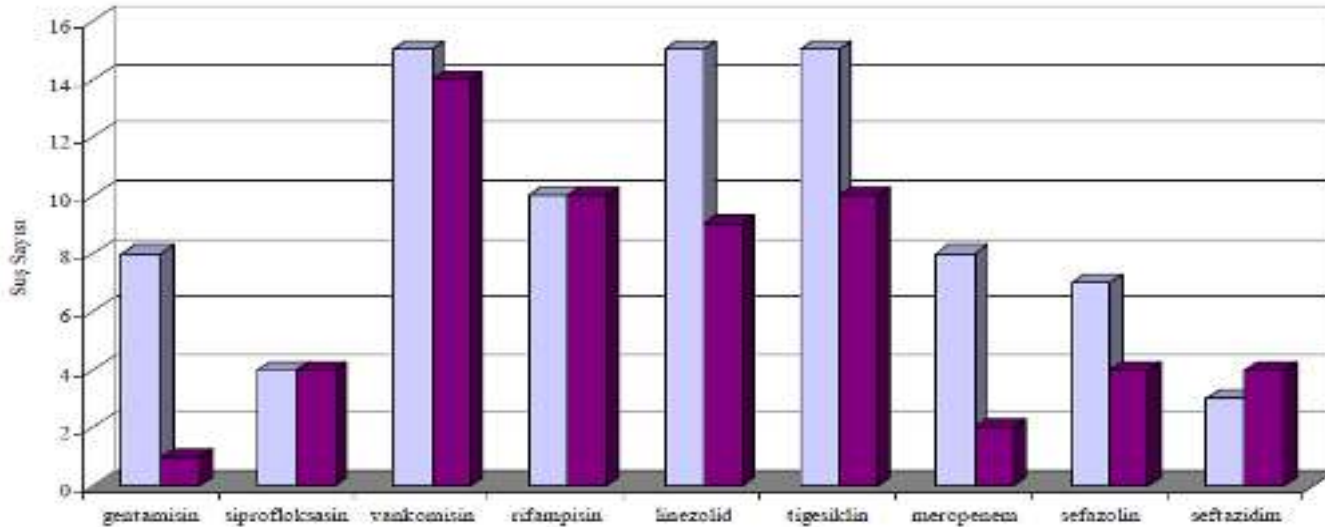
- ✓ Antibiyotik direnç riskini azaltmak için **kombinasyon tedavisi** başlanması önerilmekte
- ✓ Mevcut tedavi dozları **planktonik mikrobiyal enfeksiyon yayılmasını önleyen dozlar** olarak bilinmektedir
- ✓ Biyofilm enfeksiyonlarının baskılamak için gerekli olan antibiyotik konsantrasyonu bilinmiyor

- ✓ Tedavi etkinliğini klinik bulgu, semptomlar ve **kültür veya kültür bağımsız metodlar**, görüntüleme teknikleri değerlendirme
- ✓ Hastanın bu parametrelerinde olumlu yanıt olması durumunda tedavi kesildiğinde **biyofilmde mikroorganizma yaşaması veya relaps riski** artmaktadır



**Grafik 4.1.** MRSA İzolatlarının Planktonik ve Biyofilm Formlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Planktonik:  Biyofilm: 



**Grafik 4.2.** MRKNS İzolatlarının Planktonik ve Biyofilm Formlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Planktonik:  Biyofilm: 

# Biyofilm enfeksiyonları- tedavi

## Biyofilm oluşturan bakterilerin antibiyotik duyarlılığı azalmıştır

- ✓ Slime-pozitif KNS suşlarında 22 antimikrobiyal ajanın etkinliğinin araştırıldığı çalışmanın sonuçları
- ✓ Rifampisin dışında tüm ajanların biyofilm ortamında etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma
- ✓ Vankomisin (%63), teikoplanin (%52) ve pefloksasin (%30)

*Souli M, Giamarellou H. Antimicrob Agents Chemother, 1998*

# Protez enfeksiyon tedavisi

✓ **Protez enfeksiyonlarında** sinus traktı yoksa , etken duyarlı ise debritleme sonrası protezi çıkarmadan antibiyotikle enfeksiyon semptom süresince **biyofilme uygun antibiyotik kombinasyonu** ile uzun süre tedavi

✓ **Antibiyotik kombinasyonu** ile başlangıçta **cerrahi debritleme/ implant değişikliğinin** kombine edilmesi ve monoterapi de daha etkili olduğu kanıtlanmıştır

- Rifampisin özellikle stafilokok karşı özellikte +
- Florokinolonlar gram negatif basillere karşı etkili

# Kateter enfeksiyon tedavisi

- ✓ Daima **sistemik antibiyotik** ile **antibiyotik kilit tedavisi (AKT)** birlikte verilmeli
- ✓ AKT 100-1000 kat yüksek MİK deęerleri (12-24 saat )
- ✓ *S.aureus* hematojen komplikasyonlar nedeniyle kateterin çıkarılması önerilmekte (**MRSA için vankomisin yerine biofilm etkili olan daptomisin, linezolid, ve rifampisinli kombinasyonlar tercih edilmeli**)
- ✓ Kateter çıkarılmayan hastalarda antifungal kilit tedavi yapılabilmekte. **lipozomal Amfoterisin B ve ekinokandinlerden daha etkilidir.**

Toulet D Could liposomal amphotericin B lock solutions be useful to inhibit *Candida* spp. biofilms on silicone biomaterials? *J Antimicrob Chemother* 2012;67:430–2. Rijnders BJ, Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:90–4. Hoiby N et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014 *Clin Microbiol Infect.* 2015;21 (1):S1-25.

# VİP tedavisi

- ✓ Endotrakel tüp (ETT) biyofilmi için sistemik antibiyotik yeterli değildir
- ✓ Sistemik verilen antibiyotik konsantrasyonu akciğerde solunum kompartmanına planktonik bakterilere yeterli olmakta, **bronş ve balgam biyofilm de** üreyen bakteriler için konsantrasyonları **yetersiz kalmakta**
- ✓ **Sistemik ve inhale verilen kombine** antibiyotikler akciğerdeki tabakalara yüksek konsantrasyon da ulaşabilmekte

Hengzhuang W, Wu H, Ciofu O, Song Z, Høiby N. In vivo pharmacokinetics/ pharmacodynamics of colistin and imipenem in Pseudomonas aeruginosa biofilm infection. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2683–90.

Hoiby N et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014 Clin Microbiol Infect. 2015;21 (1):S1-25.



# Üriner kateter ilişkili enfeksiyon tedavisi

- ✓ Üriner kateterde antibiyotik tedavisi biyofilm varlığında yetersiz kalmakta
- ✓ Yanlızca mikroorganizmaların miktarını azaltmakt a
- ✓ Semptom ve idrar sonuçlarını baskılamakta eğer kateter çıkarılmazsa veya aynı yerden tekrar yerleştirilirse tedavi sonunda relapslar görülebilmektedir
- ✓ Böbrek atımlı antibiyotikle birlikte kateter ve stent değişimi birlikte uygulanmalı

Hooton TM Diagnosis, prevention, and treatment of catheter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:625–63.

Hoiby N et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014 Clin Microbiol Infect. 2015;21 (1):S1-25.

# Biyofilm enfeksiyonlarında- Yüksek doz topikal antibiyotik rejimleri

**Table 2** Summary of current topical antibiotic treatment regimens according to the site of biofilm infection

Biofilm site of infection	Antibiotic regimen	Duration	Route of administration	References
Lung infection in CF	0.5–2 MU colistin, twice daily 300 mg tobramycin, twice daily	Continuous 28 days on/off cycles	Inhalation Inhalation	(86–91)
	112 mg tobramycin dry powder, twice daily 75 mg aztreonam, three times daily	On/off cycles 28 days on/off cycles	Inhalation Inhalation	
	32.5 mg or 65 mg ciprofloxacin, once daily 240 mg levofloxacin, twice daily	28 days 28 days on/off cycles	Inhalation Inhalation	
Lung infection in non-CF bronchiectasis	1 MU colistin, twice daily 300 mg tobramycin, twice daily 32.5 mg ciprofloxacin, twice daily	Continuous 28 days 28 days	Inhalation Inhalation Inhalation	(92–96)
	80 mg gentamicin, twice daily	Continuous	Inhalation	
	3 drops ofloxacin 0.3%, three times daily 125 mg mupirocin + saline, twice daily	28 days –	Nasal drops Rinonasal rinses	
Rhinosinusitis	Mupirocin 2% ointment Metronidazole 0.8% gel	– –	Cutaneous Cutaneous	(97) (98)
Wounds	Silver sulfadiazine 1% cream	7 days	Cutaneous	(100)
Endotracheal tubes	120 mg vancomycin HCL + 2 mL saline, three times daily 80 mg gentamicin + 2 mL saline, three times daily	14 days 14 days	Inhalation Inhalation	(101) (102)
Catheters	3 mg/mL minocycline + 30 mg/mL EDTA	12–24 h	Catheter lumen	(78, 103–109)
	2 mg/mL linezolid + 2000 U/mL heparin	12–24 h	Catheter lumen	
	2.5 mg/mL vancomycin + 2500 or 5000 U/mL heparin	12–24 h	Catheter lumen	
	5 mg/mL cefazoline + 2500 or 5000 U/mL heparin	12–24 h	Catheter lumen	
	10 mg/mL cotrimoxazole + 2500 U/mL heparin	12–24 h	Catheter lumen	
	50 mg/mL daptomycin	24 h	Catheter lumen	
	10 mg/mL tigecycline	24 h	Catheter lumen	
	10 mg/mL rifampicin	24 h	Catheter lumen	
	0.5 mg/mL ceftazidime	12–24 h	Catheter lumen	
	0.2 mg/mL ciprofloxacin + 5000 U/mL heparin	12–24 h	Catheter lumen	
	1 mg/mL gentamicin + 2500 U/mL heparin	12–24 h	Catheter lumen	
2 mg/mL liposomal amphotericin B	8–12 h	Catheter lumen		
Orthopedic procedures	Minoocycline-rifampin	–	Coating	(110–113)
	1 g tobramycin + 12 or 24 MU colistin + 40 g polymethylmethacrylate	–	Intraoperative (beads)	
	40 mg/mL tobramycin + 1 g vancomycin + 10 mL packet of calcium sulfate	–	Intraoperative (beads)	
	2 mg/mL gentamicin aqueous solution	–	Intraoperative (injection)	

# Kronik yara enfeksiyonlarının tedavisi

- ✓ Kronik yara enfeksiyonlarında antibiyotik dışı tedaviler
  - ✓ (debritman, vakum tedavi gibi)
- ✓ Eğer tedavi edilecekse kombinasyonu tedavisi
  - farklı mekanizmalı iki antibiyotik
  - sistemik +lokal tedavi,
  - antibiyotik +lokal dezenfektan
- ✓ Yara iyileşmesini artırmak için Debritman daha rasyoneldir
- ✓ Debritman sonrası **topikal antimikrobiyaller biyofilm yeniden oluşmasını önlemek için** daha etkili saptanmış
  - Negatif basınçlı yara tedavileri, irrigasyon, kronik yaralarda biyofilm formasyonunu engellemekte bakteri yükünü azaltmakta

## REVIEW ARTICLE

## Antibiotic treatment of biofilm infections

OANA CIOFU,<sup>1</sup> ESTRELLA ROJO-MOLINERO,<sup>2</sup> MARÍA D. MACIÀ<sup>2</sup> and ANTONIO OLIVER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology and Microbiology, Faculty of Health and Medical Sciences, Costerton Biofilm Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Spain

- ✓ Biyofilmler çoklu direnç mekanizmaları (**fenotipik direnç**) nedeniyle antibiyotik tedavine karşı dayanıklıdırlar. Bu nedenle antibiyotik maruziyetine ile (**genetik direnç**) gelişimi ile biyofilm enfeksiyonları devamlılığını sağlamaktadır
- ✓ Biyofilmde çevresel faktörlerinde etkisiyle fenotipik ve genetik direnç mekanizmalarının arasında karşılıklı bilinmeyen bir etki oluşmakta
  - Biyofilm de PK/PD biyofilm parametrelerinin optimizasyonu
  - Yüksek doz topikal antibiyotikler
  - Kombine veya alternatif tedaviler veya
  - antibiyotik adjuvanlar

# Biyofilmlerin antibiyotik tolerans

Antibiyotikler	(Fiziksel) Biyofilm matriks ilişkili tolerans	Fizyolojik tolerans (yavaş üreyen ve düşük metabolik aktivite)	Edinilmiş tolerans
Beta laktam	Difüzyonu kısmen bozulmuştur	Bölünmeyen hücrelere etkileri yoktur	Beta laktamaz indüksiyonu ile hidrolize olan Beta laktam moleküllerin biyofilm difüzyonunu bozabilmektedir Düşük konsantrasyonlarda alginat genleri indükler Efluks pompa sistemlerini uyarır
Kinolon	Etkisi yok	Anaerobik ortam etkisini bozar	Efluks pompa sistemlerini uyarır
Aminoglikozit	Difüzyonda bozulma Katyon –sınırlı DNA oluşumu ve LPS değişimler ve antibiyotik alımında bozulma	Bölünmeyen hücrelere etkileri yoktur	Efluks pompa sistemlerinde aşırı uyarır Düşük konsantrasyonlarda biyofilm formasyonun uyarır
Antimikrobiyal peptitler ve diğer membran aktif biositler	Katyon –sınırlı DNA oluşumu ve LPS değişimler ve antibiyotik alımında bozulma		Efluks pompa sistemlerinde aşırı uyarır

# Biyofilm enfeksiyonları- Yeni tedavi ve korunma yaklaşımları

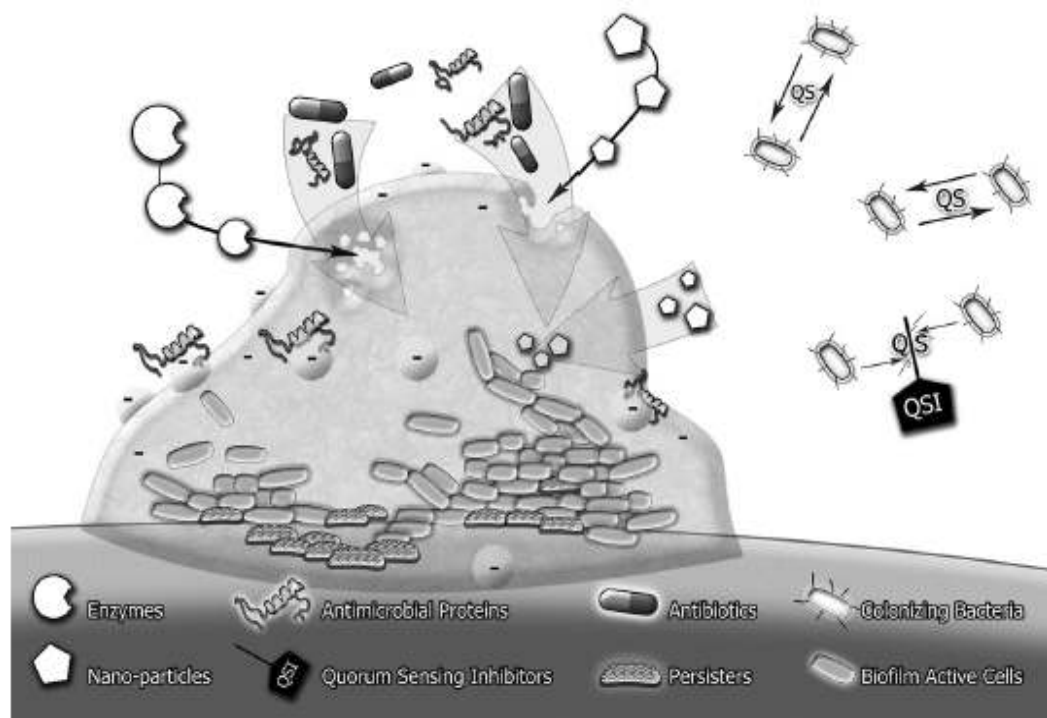
- ✓ Biyofilm etkili yeni antibiyotikler ve **eski ve yeni biyofilmi** kapsayan kombine tedaviler
- ✓ **Yeni antivirulan ilaçlar** özellikle quorum sensing inhibitör özellikte olan kombine antibiyotik ilaçlar
- ✓ Konakçı inflamatuvar cevap nedeniyle biyofilm infeksiyon etrafında doku hasarına yönelik **antiinflamatuvar yaklaşımlar**
- ✓ Biyofilm matriksini ayrıştıran ve eriten
- ✓ Biyofilm komponentlerini için **enzimler şelatörler** ile birlikte biyofilm ve planktonik evreye uygun antibiyotik tedavileri **amaçlanmalıdır**



## Control of Biofilm Formation: Antibiotics and Beyond

Ammar Algburi,<sup>a,b</sup> Nicole Comito,<sup>a</sup> Dimitri Kashtanov,<sup>c</sup> Leon M. T. Dicks,<sup>d</sup>  
 Michael L. Chikindas<sup>c,e</sup>

<sup>a</sup>Department of Biochemistry and Microbiology, Rutgers, The State University of New Jersey, New Brunswick



**FIG 1** Persistence of microbial pathogens in biofilms requires a sophisticated arsenal of killing machines to break their party.



# Biyofilm enfeksiyonları- Yeni tedavi ve korunma yaklaşımları

- ✓ **Biyofilm eriten** ilaçlarla antibiyotiklerin yeni kombinasyonları
- ✓ **Topikal antibiyotik rejimleri**
- ✓ **Antimikrobiyallerin USG, elektrik veya UV ışın ile kombinasyonu**
- ✓ **Lökopatch** (PMNL ve platelet zengin fibrinler infekte kronik ülserlerin lokal uygulamalar )
- ✓ **Aşılama**, kistik fibrozisli hastalarda kronik biyofilm enfeksiyonlarına etkili *P. aeruginosa* karşı aşı çalışmaları
- ✓ VIP korunması için ETT biyofilm yok etmek için mekanik araçlar ile araştırmalar Ör: **mukus yıkayıcıları**

## Review

## Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control

Steven L. Percival,<sup>1,2,3</sup> Louise Suleman,<sup>1</sup> Claudia Vuotto<sup>4</sup> and Gianfranco Donelli<sup>4</sup>

## Correspondence

Steven L. Percival

Steven.Percival@liverpool.ac.uk

<sup>1</sup>Institute of Ageing and Chronic Disease, University of Liverpool, Liverpool, UK<sup>2</sup>Surface Science Research Centre, University of Liverpool, Liverpool, UK<sup>3</sup>Scapa Healthcare, Manchester, UK<sup>4</sup>Microbial Biofilm Laboratory, IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy**Table 2.** Anti-biofilm technologies

Technology	Mechanism	Reference
<b>Surface modification</b>		
Silver	Antimicrobial	Rello <i>et al.</i> (2010); Chakravarti <i>et al.</i> (2005); Raad <i>et al.</i> (2011)
Hydrogels	Reduction of bacterial adhesion	Ahearn <i>et al.</i> (2000); Lai & Fontecchio (2002)
Antifouling polyurethanes	Reduction of bacterial adhesion	Francolini <i>et al.</i> (2014)
Antibiotics: minocycline/trifampicin	Antimicrobial	Darouiche <i>et al.</i> (1999)
Nanomodification: <i>Rhizopus arrhizus</i> lipase, trimethylsilane plasma coating	Reduction of bacterial adhesion	Machado <i>et al.</i> (2012); Ma <i>et al.</i> (2012a)
<b>Small molecules</b>		
Chelating agents: tetrasodium EDTA	Interference with metal ions important in biofilm formation	Percival <i>et al.</i> (2005)
Antivirulence compounds	Inhibits bacterial gene expression	Ma <i>et al.</i> (2012b)
<b>Bioactive molecules/enzymes</b>		
Bacteriophage virus	Antimicrobial	Yilmaz <i>et al.</i> (2013)
Bioactive peptides: human $\beta$ -defensin 3	Antimicrobial	Huang <i>et al.</i> (2012); Zhu <i>et al.</i> (2013)
Enzymic detergents	Antimicrobial	Ren <i>et al.</i> (2013)
Dispersin B	Antimicrobial	Kaplan <i>et al.</i> (2004); Donelli <i>et al.</i> (2007); Gawande <i>et al.</i> (2014)

# Biofilm enfeksiyonlarına yaklaşımları- yeni tedavi yöntemleri

SURGICAL INFECTIONS  
Volume 18, Number 4, 2017  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/sur.2017.065

## Future Research Opportunities in Peri-Prosthetic Joint Infection Prevention

Elie Berbari,<sup>1</sup> John Segreti,<sup>2</sup> Javad Parvizi,<sup>3</sup> and Sandra I. Berrios-Torres<sup>4,\*</sup>

Gelecekte protez enfeksiyonları önlemek için

- ✓ aşılarda
- ✓ antibiyotik kaplı protezler
- ✓ antibiofilm ajanları (ripi inhibitörleri)
- ✓ protez yüzeyinin değişimi (galvaniz ile kaplanması, nanoteknoloji)
- ✓ Yüksek riskli hastalara primer veya revizyon artroplastisi de antibiyotik yüklenmiş sabit sementler **önerilmekte**

## Ciprofloxacin and Rifampin Dual Antibiotic-Loaded Biopolymer Chitosan Sponge for Bacterial Inhibition

Carlos M. Wells, MSBE\*; Karen E. Beenken, PhD†; Mark S. Smeltzer, PhD†; Harry S. Courtney, PhD‡; Jessica A. Jennings, PhD\*; Warren O. Haggard, PhD\*

**ABSTRACT** Complex extremity wounds in Wounded Warriors can become contaminated with microbes, which may cause clinical outcomes resulting in amputation, morbidity, or even fatality. Local delivery of multiple or broad-spectrum antibiotics allows practicing clinicians treatment solutions that may inhibit biofilm formation. Propagation of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* is also a growing concern. The development of vancomycin-resistant *S. aureus* has become a critical challenge in nosocomial infection prevention in the USA, but to date has seen little occurrence in osteomyelitis. As an alternative, locally delivered ciprofloxacin and rifampin were investigated in a pre-clinical model for the prevention of biofilm in complex extremity wounds with implanted fixation device. *In vitro* assays demonstrated ciprofloxacin and rifampin possess an additive effect against Gram-negative *Pseudomonas aeruginosa* and were actively eluted from a chitosan sponge based local delivery system. In an *in vivo* orthopedic hardware-associated polymicrobial model (*S. aureus* and *Escherichia coli*) the combination was able to achieve complete clearance of both bacterial strains. *E. coli* was detected in bone of untreated animals, but did not form biofilm on wires. Results reveal the clinical potential of antibiotic-loaded chitosan sponges to inhibit infection through tailored antibiotic selection at desired concentrations with efficacy towards biofilm inhibition.

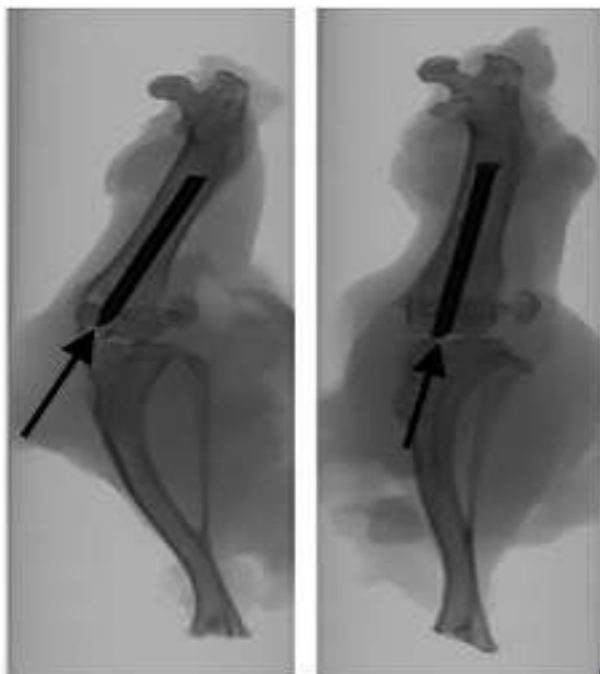


FIGURE 4. Pictured is an X-ray that shows the placement of the pin within the left femur. The arrow points to the point of insertion.

2018 yılı,  
invivo hayvan modeli  
CIP+RIF  
antibiyotiklerle  
yüklenmiş  
biyopolimer kitosin  
süngerlerin  
bakteriyel  
inhibisyonu

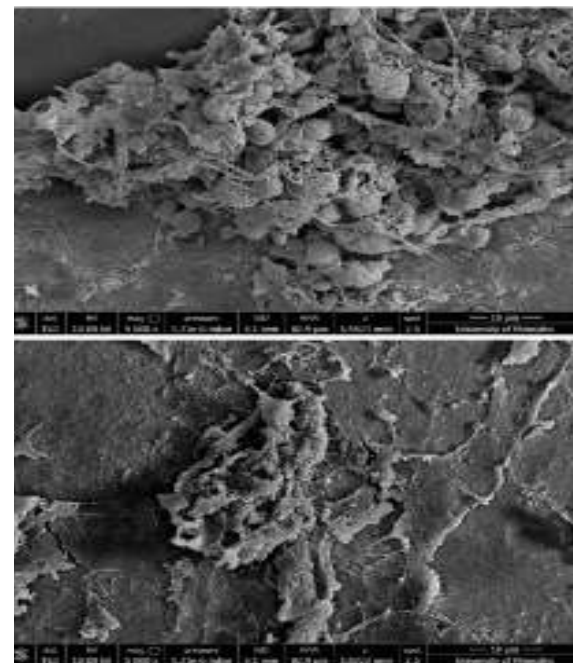


FIGURE 11. SEM image taken of the pin for a PBS pin with no antibiotic loading (top) with a discernible presence of *S. aureus*. Ciprofloxacin and rifampin treated pin (bottom) SEM image reveals no structures with the appearance of *S. aureus*.



# SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

## Successful treatment of biofilm infections using shock waves combined with antibiotic therapy

Received: 07 April 2015  
Accepted: 29 October 2015  
Published: 10 December 2015

Divya Prakash Gnanadhas<sup>1,3,†</sup>, Monalisha Elango<sup>1</sup>, S. Janardhanraj<sup>3</sup>, C. S. Srinandan<sup>1,4</sup>, Akshay Datey<sup>1,2</sup>, Richard A. Strugnell<sup>4</sup>, Jagadeesh Gopalan<sup>2,3</sup> & Dipshikha Chakravorty<sup>2,2</sup>

### 2015- Nature

Biofilm infeksiyonlu hayvan modelinde (Kronik pseudomonas akciğer infeksiyonu ve stafilokokal insizyon infeksiyonu olan) ciprofloksasin +şok dalga ile kombinasyonunda daha başarılı olduğu gösterilmiş

Medikal cihaz ilişkili biyofilm infeksiyonların tedavisinde antibiyotik tedavisi ile şok dalgaların kombinasyonu kullanılabileceğini göstermektedir.

Many bacteria secrete a highly hydrated framework of extracellular polymer matrix on suitable substrates and embed within the matrix to form a biofilm. Bacterial biofilms are observed on many medical devices, endocarditis, periodontitis and lung infections in cystic fibrosis patients. Bacteria in biofilm are protected from antibiotics and  $>1,000$  times of the minimum inhibitory concentration may be required to treat biofilm infections. Here, we demonstrated that shock waves could be used to remove *Salmonella*, *Pseudomonas* and *Staphylococcus* biofilms in urinary catheters. The studies were extended to a *Pseudomonas* chronic pneumonia lung infection and *Staphylococcus* skin suture infection model in mice. The biofilm infections in mice, treated with shock waves became susceptible to antibiotics, unlike untreated biofilms. Mice exposed to shock waves responded to ciprofloxacin treatment, while ciprofloxacin alone was ineffective in treating the infection. These results demonstrate for the first time that, shock waves, combined with antibiotic treatment can be used to treat biofilm infection on medical devices as well as *in situ* infections.

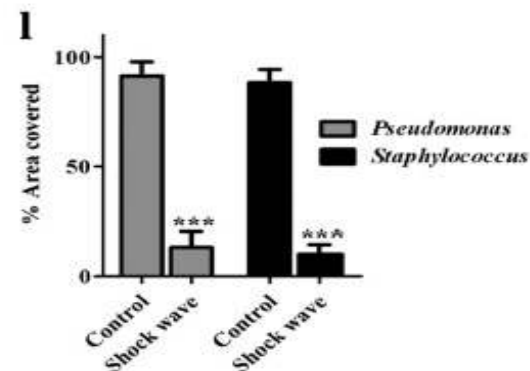
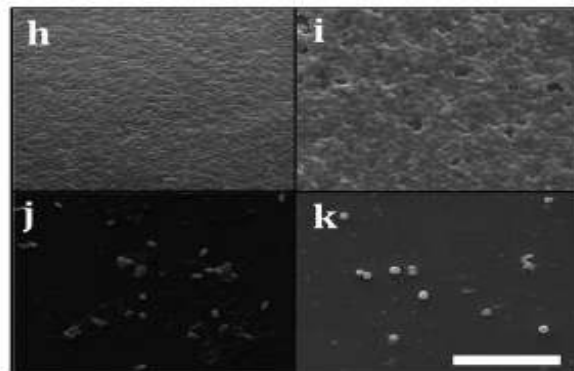
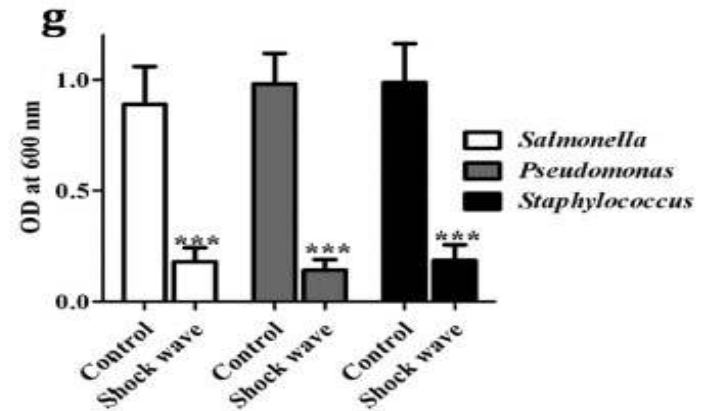
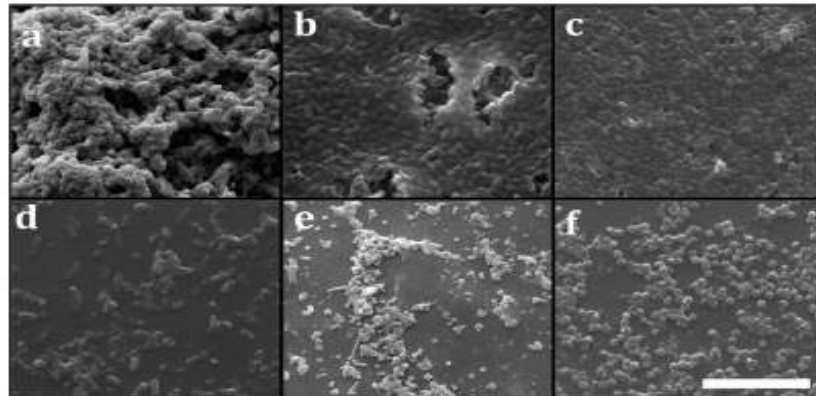
# SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

## Successful treatment of biofilm infections using shock waves combined with antibiotic therapy

Received: 07 April 2015  
Accepted: 29 October 2015  
Published: 10 December 2015

Divya Prakash Gnanadhas<sup>1,3,4</sup>, Monalisha Elango<sup>1</sup>, S. Janardhanraj<sup>3</sup>, C. S. Srinandan<sup>1,4</sup>, Akshay Datey<sup>1,2</sup>, Richard A. Strugnell<sup>4</sup>, Jagadeesh Gopalan<sup>2,3</sup> & Dipshikha Chakravorty<sup>1,2</sup>



# Biyofilm enfeksiyonları- Yeni tedavi yaklaşımları- fotodinamik tedavi

- ✓ Fotodinamik tedavi günümüzde daha çok topikal ve lokal etki için kullanılmakta
- ✓ çok az sayıda onay almış fotoantimikrobiyal ajan (TBO, metilen mavisi vb) bulunmakta
- ✓ **Avantajları**
  - geniş etki spektrumu göstermesi,
  - biyofilmdeki patojenleri eradike etmesi,
  - dokuya toksisitesinin olmaması veya minimal olması,
  - mikroorganizmaların direnç oluşturmaması,
  - proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olmaması,
  - memeli dokusuna zararsız olması,
  - etki süresinin dakikalar kadar çok kısa olması
  - uygulanmasının pratik ve
  - maliyetinin ucuz olmasıdır



# Biyofilm enfeksiyonları- Yeni tedavi yaklaşımları- fotodinamik tedavi

## Fotodinamik tedavi- klinik kullanımı

- ✓ Deri hastalıklarında,
- ✓ Diş tedavilerinde ve
- ✓ Tümörlü hücrelerin inhibisyonunda

## Antimikrobiyal etkileri nedeniyle

- ✓ sinüzit,
- ✓ keratit,
- ✓ otitis media,
- ✓ nekrotizan fasiit,
- ✓ intraabdominal apse,
- ✓ yanık/yara/deri enfeksiyonları,
- ✓ sistit,
- ✓ gastrik *Helicobacter pylori* enfeksiyonları,
- ✓ lokalize tüberküloz,
- ✓ fungal enfeksiyonlar ile ağız ve diş enfeksiyonları
- ✓ MRSA, VRE, *C albicans* ve HSV kaynaklı oral hastalıkların tedavisinde direnç sorununa karşı alternatif bir tedavi yöntemi



# NIH Public Access

## Author Manuscript

*Lasers Surg Med.* Author manuscript; available in PMC 2012 September 23.

Published in final edited form as:

*Lasers Surg Med.* 2011 September ; 43(7): 755–767. doi:10.1002/lsm.21080.

## Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications

Gitika B. Kharkwal<sup>1,2</sup>, Sulbha K. Sharma<sup>1</sup>, Ying-Ying Huang<sup>1,2,3</sup>, Tianhong Dai<sup>1,2</sup>, and Michael R. Hamblin, PhD<sup>1,2,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

<sup>3</sup>Aesthetic and Plastic Center of Guangxi Medical University, Nanning, PR China

<sup>4</sup>Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, Massachusetts

frontiers in  
**MICROBIOLOGY**

REVIEW ARTICLE  
published: 12 August 2014  
doi: 10.3389/fmicb.2014.00405



## Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens

Fabian Cieplik<sup>1\*</sup>, Laura Tabenski<sup>1</sup>, Wolfgang Buchalla<sup>1</sup> and Tim Maisch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Operative Dentistry and Periodontology, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>2</sup> Department of Dermatology, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

### Edited by:

Helen Zgurskaya, University of Oklahoma, USA

### Reviewed by:

George Tegos, University of New Mexico, USA

Ali Al-Ahmad, Universitätsklinikum Freiburg, Germany

Michael T. Ashby, University of Oklahoma, USA

### \*Correspondence:

Fabian Cieplik, DDS, Department of Operative Dentistry and Periodontology, University Medical Center Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany  
e-mail: fabian.cieplik@ukr.de

With increasing numbers of antibiotic-resistant pathogens all over the world there is a pressing need for strategies that are capable of inactivating biofilm-state pathogens with less potential of developing resistances in pathogens. Antimicrobial strategies of that kind are especially needed in dentistry in order to avoid the usage of antibiotics for treatment of periodontal, endodontic or mucosal topical infections caused by bacterial or yeast biofilms. One possible option could be the antimicrobial photodynamic therapy (aPDT), whereby the lethal effect of aPDT is based on the principle that visible light activates a photosensitizer (PS), leading to the formation of reactive oxygen species, e.g., singlet oxygen, which induce phototoxicity immediately during illumination. Many compounds have been described as potential PS for aPDT against bacterial and yeast biofilms so far, but conflicting results have been reported. Therefore, the aim of the present review is to outline the actual state of the art regarding the potential of aPDT for inactivation of biofilms formed *in vitro* with a main focus on those formed by oral key pathogens and structured regarding the distinct types of PS.

**Keywords:** photodynamic, aPDT, antimicrobial, biofilm, oral, antibiotic resistance

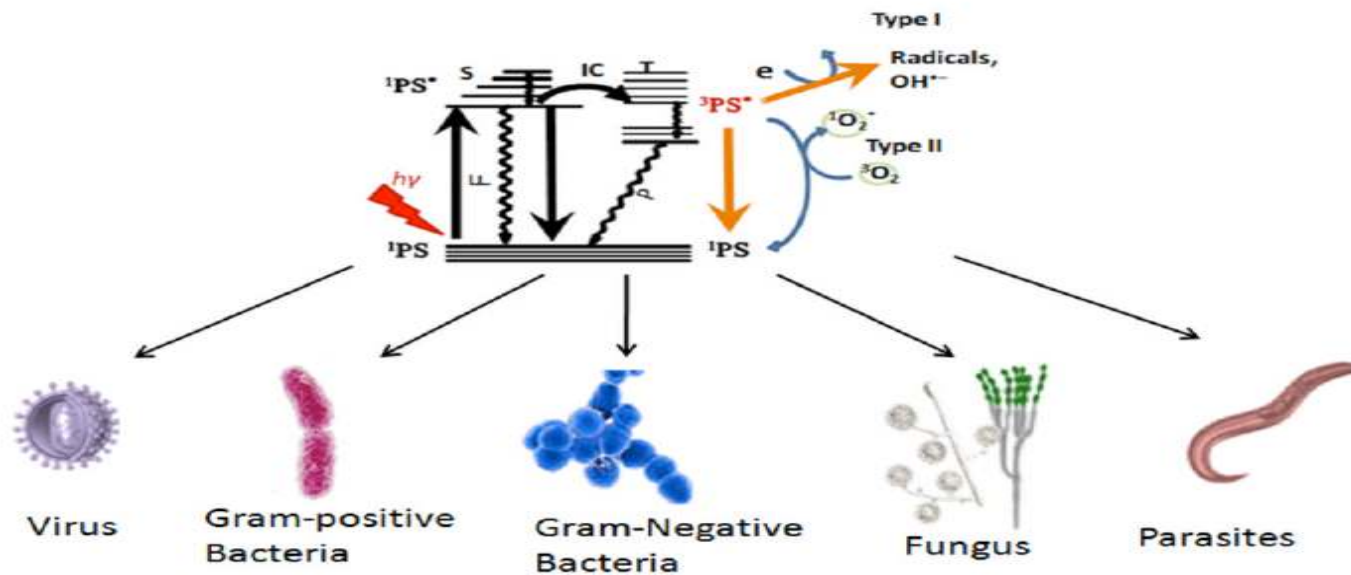


Fig. (2). Schematic mechanism of antimicrobial PDT

Type 1 and Type 2 photochemical mechanisms operate from photosensitizer triplet state producing ROS that are able to destroy all known microorganisms.

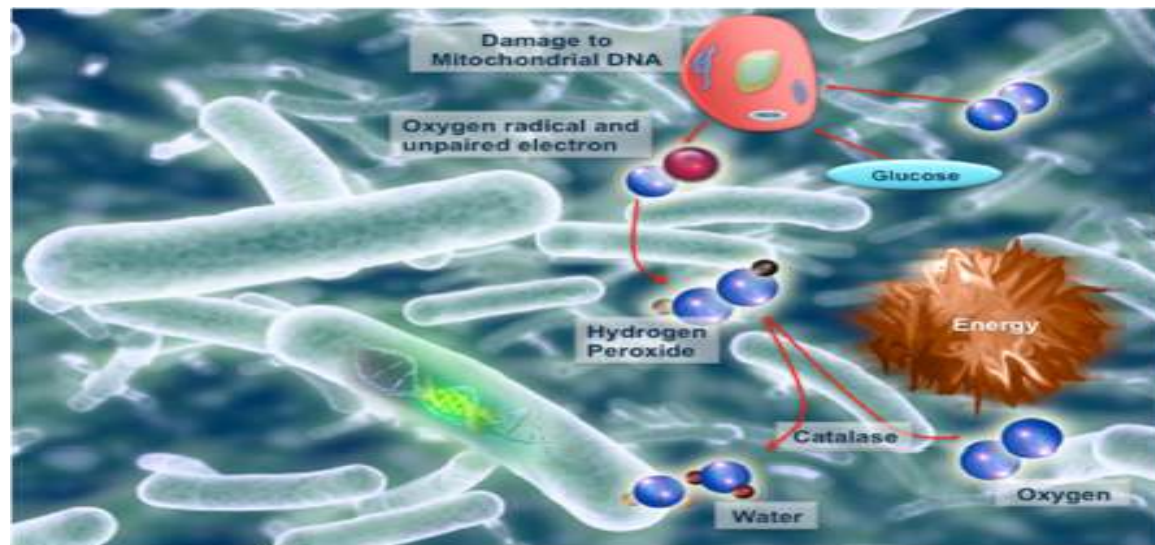


Figure 1. Production of ROS via leakage of  $O_2^{\bullet-}$  from mitochondrial respiratory chain. Further ROS ( $H_2O_2$  and  $\bullet OH$ ) are formed and defense systems such as catalase and SOD can be induced to mitigate the resulting damage and prevent excessive oxidative stress.





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Photodiagnosis and Photodynamic Therapy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pdpdt](http://www.elsevier.com/locate/pdpdt)



### Photoinactivation of single and mixed biofilms of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species using Phorodithazine<sup>®</sup>



Juliana Cabrini Carmello<sup>a</sup>, Fernanda Alves<sup>a</sup>, Ewerton Garcia de Oliveira Mima<sup>a</sup>,  
Janaina Habib Jorge<sup>a</sup>, Vanderlei Salvador Bagnato<sup>b</sup>, Ana Cláudia Pavarina<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Dental Materials and Prosthodontics, Araraquara Dental School, UNESP – Univ Estadual Paulista, Rua Humaitá, 1680, 14801-903, Araraquara, SP, Brazil

<sup>b</sup> Physics Institute of São Carlos, USP – Univ. de São Paulo, PO Box 369, 13560-970, São Carlos, SP, Brazil

Lasers Med Sci (2016) 31:605–610

DOI 10.1007/s10103-016-1876-0



ORIGINAL ARTICLE

### Action of antimicrobial photodynamic therapy on heterotypic biofilm: *Candida albicans* and *Bacillus atrophaeus*

Michelle Penckippi Silva<sup>1</sup> · Thais Alves dos Santos<sup>1</sup> · Patrícia Pimentel de Barros<sup>1</sup> ·  
Felipe de Camargo Ribeiro<sup>1</sup> · Juliana Campos Junqueira<sup>1</sup> ·  
Antonio Olavo Cardoso Jorge<sup>1</sup>

Published in final edited form as:

*Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 July ; 11(7): 669–693. doi:10.1586/14787210.2013.811861.

## Photodynamic inactivation of biofilm: taking a lightly colored approach to stubborn infection

Wanessa CMA de Melo<sup>1,2,3</sup>, Pinar Avci<sup>1,2</sup>, Milene Nóbrega de Oliveira<sup>3</sup>, Asheesh Gupta<sup>1,2,4</sup>, Daniela Vecchio<sup>1,2</sup>, Magesh Sadasivam<sup>1,5</sup>, Rakkiyappan Chandran<sup>1,5</sup>, Ying-Ying Huang<sup>1,2</sup>, Rui Yin<sup>1,2,6</sup>, Livia R Perussi<sup>7</sup>, George P Tegos<sup>1,2,8,9</sup>, Janice R Perussi<sup>3</sup>, Tianhong Dai<sup>1,2</sup>, and Michael R Hamblin<sup>1,2,10,\*</sup>

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 18 (2017) 24–33



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pdpdt](http://www.elsevier.com/locate/pdpdt)



A comparison of antibacterial and antibiofilm efficacy of phenothiazinium dyes between Gram positive and Gram negative bacterial biofilm

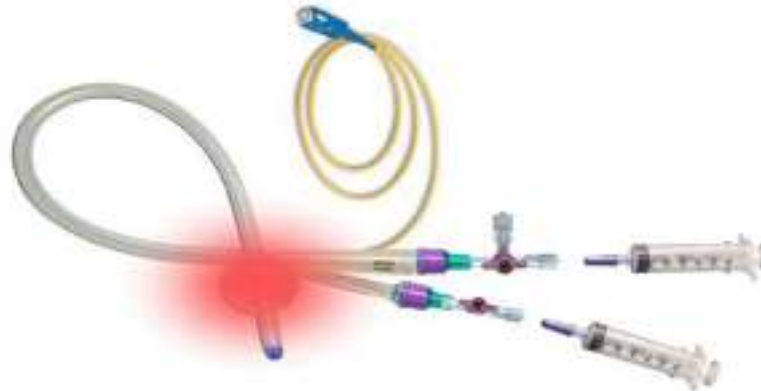


Lama Misba, Sahar Zaidi, Asad U. Khan \*

Medical Microbiology and Molecular Biology Lab., Interdisciplinary Biotechnology Unit, Aligarh Muslim University, Aligarh, UP, 202 002, India

Günümüzde lokalize enfeksiyonlarda kullanımı ile sınırlı  
Ancak son yıllarda geliştirilen kemilüminesans fotodinamik antimikrobiyal tedavi  
Gelecekte FDAT'nin endoskopi, fiberoptik aletler ve transkutanöz iğne kullanılarak  
enfeksiyonlu diğer bölgeler ile derin enfeksiyonların tedavisinde de kullanılacaktır

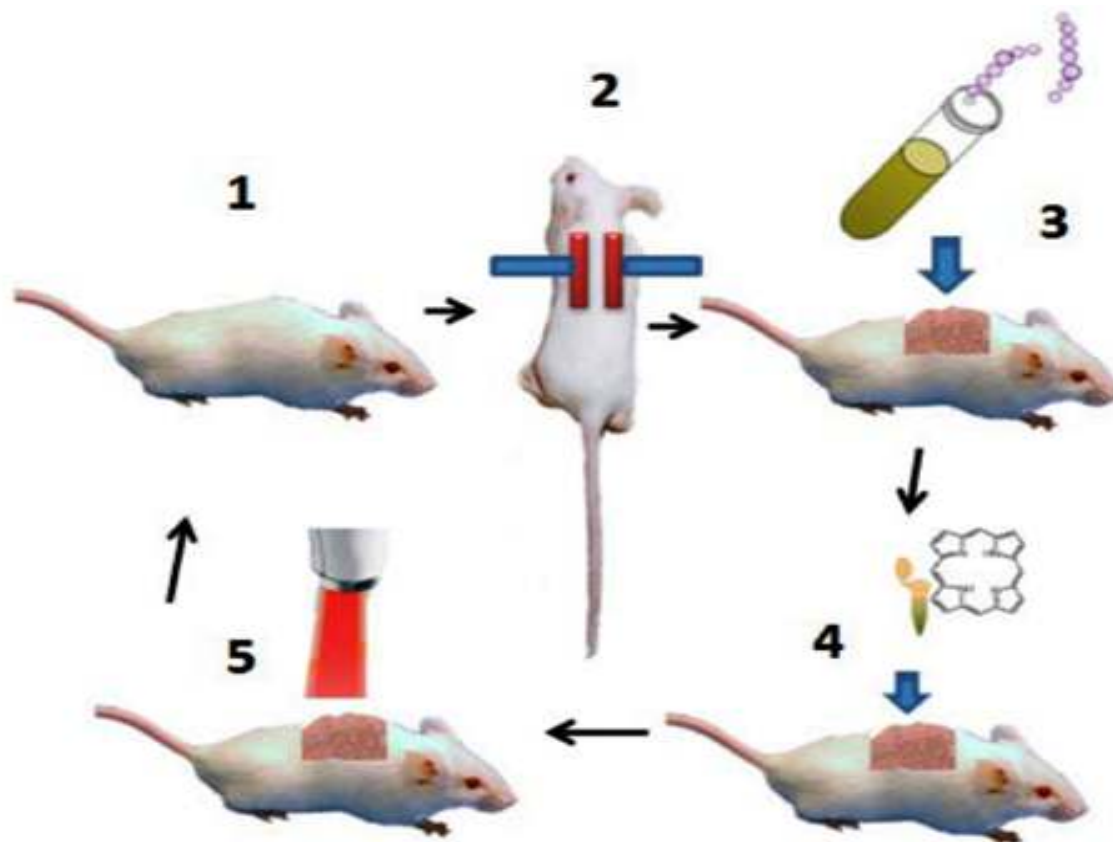
- **Medicine Innovation Program Innovation Grant: Dr. Gelfand Interview**
- Interview with 2015 Medicine Innovation Program grant winners: Photodynamic Therapy System for Prevention and Treatment of UTIs in Neurogenic Bladder



Photonic Foley

## Drug Discovery of Antimicrobial Photosensitizers Using Animal Models

Sulbha K. Sharma<sup>1</sup>, Tianhong Dai<sup>1,2</sup>, Gitika B. Kharkwal<sup>1,2</sup>, Ying-Ying Huang<sup>1,2,3</sup>, Liyi Huang<sup>1,2,4</sup>, Vida J. Bil De Arce<sup>1</sup>, George P. Tegos<sup>1,2,5</sup>, and Michael R. Hamblin<sup>1,2,6,7</sup>

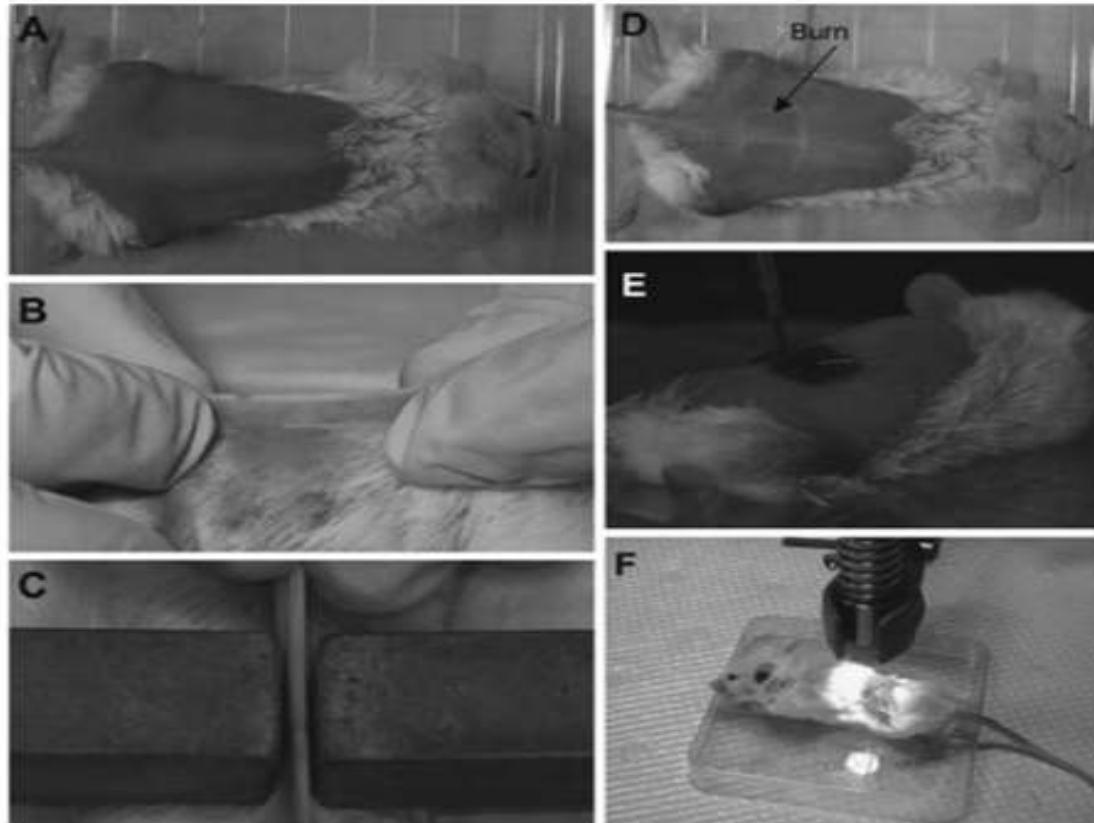


**Fig. (13).** Schematic illustration of procedures involved in carrying out PDT for burn infection  
1. Shave and anesthetize a mouse. 2. Press two heated brass blocks against an elevated skin fold. 3. Add suspension of bioluminescent bacteria with a pipette tip. 4. Add photosensitizer with a pipette tip. 5. Deliver red light from a suitable light source.



## Antimicrobial Photodynamic Inactivation and Photodynamic Therapy for Infections

Liyi Huang, Tianhong Dai, and Michael R. Hamblin



**Fig. 12.6.** Procedure of PDT for mouse burn infection. (a) Mouse is shaved and depilated on the back the day before experiment. (b) A skinfold is raised on the back of anesthetized mouse. (c) Two brass blocks that have been pre-heated to 95°C in boiling water are applied to either side of the skinfold for 10 s. (d) The resulting full-thickness burn on the mouse back measures 2 × 1 cm. (e) Fifteen minutes after application of the bacterial suspension to the mouse burn (not shown), MB solution is applied with a pipette tip. (f) Delivery of  $660 \pm 15$  nm light from a non-coherent light source to the MB-treated infected burn.



# Near-Infrared Light-Activated Thermosensitive Liposomes as Efficient Agents for Photothermal and Antibiotic Synergistic Therapy of Bacterial Biofilm

Yu Zhao, Xiaomei Dai, Xiaosong Wei, Yunjian Yu, Xuelei Chen, Xinge Zhang,\*<sup>ORCID</sup> and Chaoxing Li

Key Laboratory of Functional Polymer Materials of Ministry of Education, Institute of Polymer Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China

**S** Supporting Information

2. Schematic Illustration (Not Drawn to Scale) of the Photothermal-Sensitive Drug-Loaded Liposome as We Presumed"

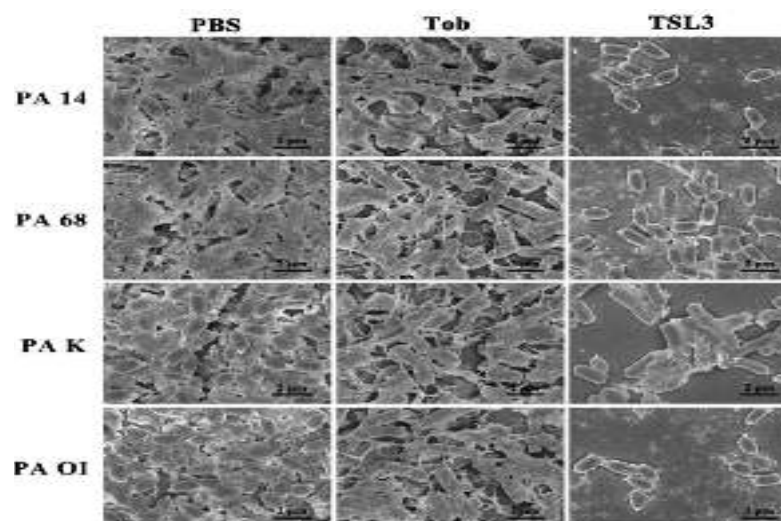
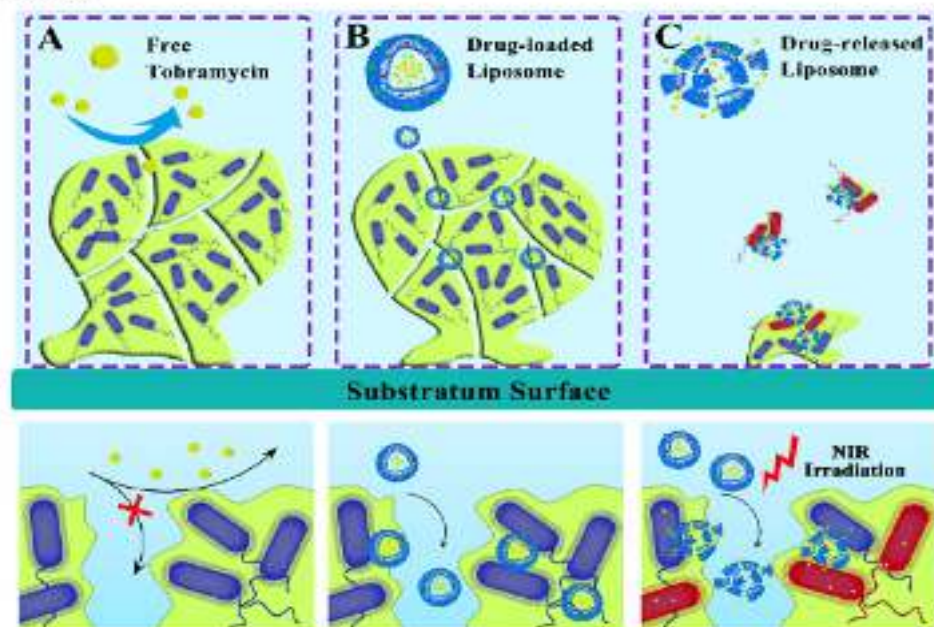
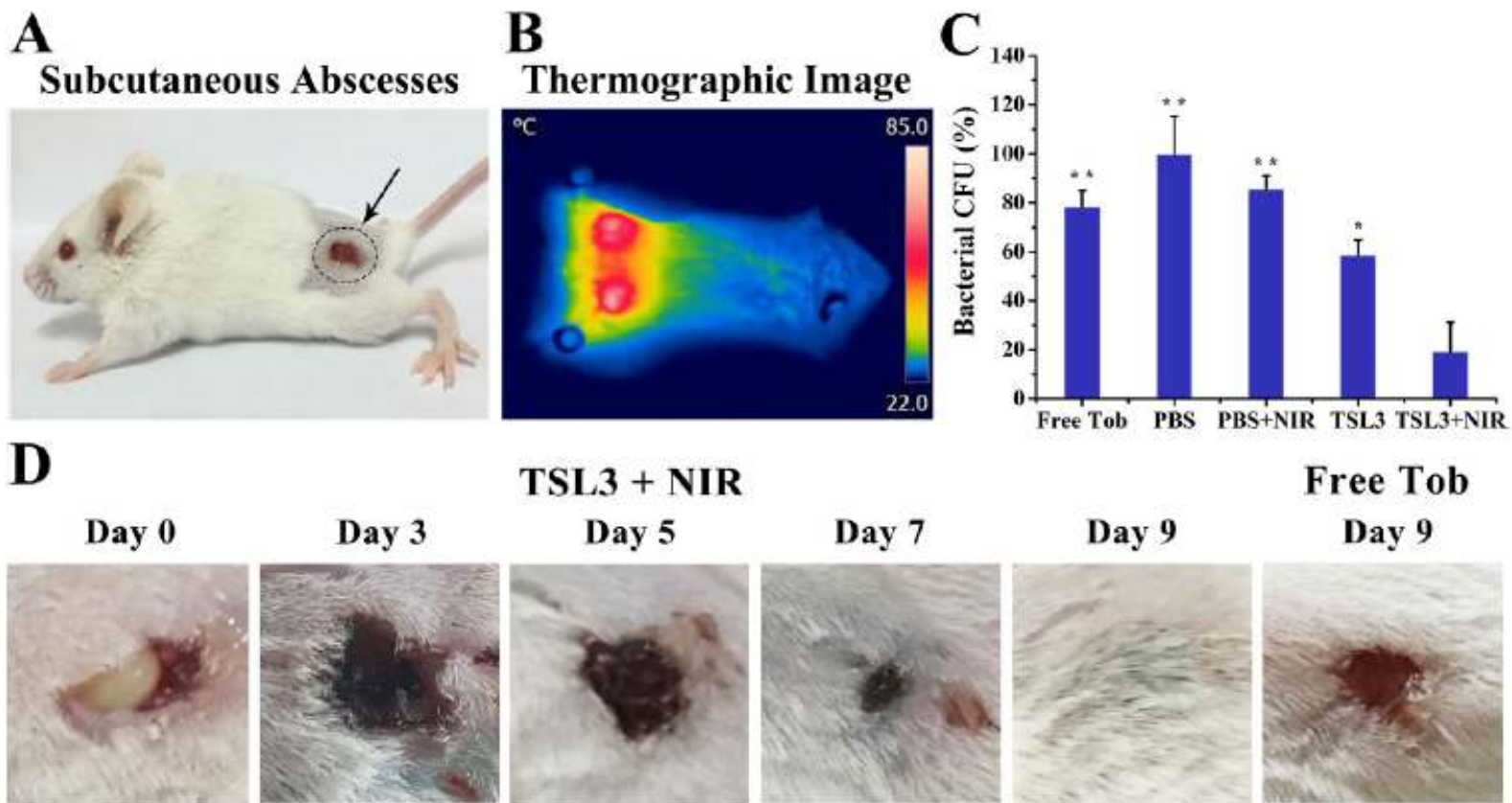


Fig. 2. SEM images of *P. aeruginosa* biofilm after treated with PBS, free tobramycin, and TSL3 under NIR irradiation.

antibiotics penetrated into the biofilm with a limited degree (A). Antibiotics encapsulated in the liposomes showed great penetration (B). The liposomes released the antibiotics, which could act directly on the bacterial biofilm under NIR irradiation (C).



**Figure 8.** Mouse model of subcutaneous abscess before treatment (A). Thermographic image of mouse with subcutaneous abscess following treatment by TSL3 under NIR irradiation (B). Quantitative analysis of bacterial CFU obtained from abscess tissues of each group (C). Images of infected skin after treatment with free tobramycin or TSL3 under NIR irradiation (D). The level of statistical significance was set at  $**p < 0.01$  or  $*p < 0.05$ .

# 2018 yılı – biofilm tedavi makaleleri

**İnatçı kronik rinosinuzit** tedavisinde polimikrobiyal biofilm ve çok ilaca dirençli bakteri infeksiyonlarında iki hafta oral antibiyotiklerle birlikte 10 gün, günde iki kez **topikal gümüş kolloidleri** yapılan etkinlik çalışması

Ooi ML *Topical Colloidal Silver for the Treatment of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. Front Microbiol. 2018 Apr 11;9:720.*

**Enfekte yara tedavisinde** 2 tabakalı **nitrik oksit üreten sistemler** ile bakteriyel ve fungal biofilm formlarının etkili olduğu gösterilmiş .(tek etkenli veya miks etkenli yaralarda) *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* ve *Candida* spp. Nitrik oksit üreten sistemlerin etkinliği gösterilmiş

Waite RD *Activity of a Nitric Oxide Generating Wound Treatment System against Wound Pathogen Biofilms. Int J Antimicrob Agents. 2018 Apr 14. pii: S0924-8579(18)30111-0*

**Kateter ilişkili kan dolaşım infeksiyonlarında** alternatif tedavide önerilen Etanol bazlı antibiyotik kilit tedavisi ile ilgili (25%-40%-70%) konsantrasyonları karşılaştırılmış en etkili olanın **%40 etanol +60IU heparinle** birlikte hazırlanan rejimin bakteriyel ve fungal biofilm metabolik aktivitesini azaltma etkisi gösterilmiş. 72 saat içinde eradikasyon sağlanmış

Alonso B *The optimal ethanol lock therapy regimen for treatment of biofilm-associated catheter infections: Results from an in vitro study. J Hosp Infect. 2018 Apr 10. pii: S0195-6701(18)30219-6.*

# Sonuçta

Günümüzde mevcut tedavi yöntemleri ile biofilm infeksiyonlarının tedavisi ve eradikasyonu hala sorunludur



**Yeni tedavi yöntemlerinin günlük hasta pratiğine uyumlu olabilmesi için çalışmalar devam etmekte**

**Biofilm infeksiyonlarının kesin tedavisi için daha etkili, daha pratik, daha uygulanabilir metodlara ihtiyaç devam etmektedir.**





• *Teşekkür ederim*