



Biyofilm oluşumu ve kontrollü antibiyotik salımı

Biofilm production and controlled release of antibiotics

Berna Kankılıç¹, Feza Korkusuz²

¹Türk Standardları Enstitüsü, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

İmplant ilişkili enfeksiyonlar hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, tedavi masrafları oldukça yüksek olan tablolardır. Çoğunlukla cerrahi prosedürler sırasında meydana gelen kontaminasyon ile gelişen enfeksiyon sonrasında geleneksel tedavi yöntemi, implantın eksplante edilmesi sonrasında enfeksiyon bölgesine debridmanı uygulaması ve hastaya yaklaşık 4-6 hafta boyunca intravenöz olarak uygulanan antibiyotik tedavisidir. Enfeksiyona neden olan patojen türleri oldukça çeşitli olup, bunların birçoğu kendilerini dış ortamlardan koruyarak çoğalmalarını ve yayılmalarını sağlayan ve üç boyutlu bir yapı olan biyofilm oluşturma kabiliyetine sahiptir. Biyofilm oluşumu enfeksiyon tedavisini oldukça güçleştirdiği için erken dönemde biyofilmin oluşmasını engellemek tedavinin ana noktalarından biridir. Ancak enfeksiyon bölgesinde kan dolaşımının azalması ve biyofilme mücadele için oldukça yüksek dozlarda antibiyotiğe gerek duyulması nedeniyle kontrollü antibiyotik salım sistemleri gün geçtikçe daha önemli hale gelmektedir. Bu sistemler taşıdıkları antibiyotiği doğrudan enfeksiyon bölgesine taşıdıkları için toksik reaksiyonlara neden olmamakta ve enfeksiyon daha kolay şekilde kontrol altına alınabilmektedir. Kontrollü antibiyotik salım sistemleri farklı biyomalzemelerin tek başına veya çoklu kullanımı ile oluşturulabilmekte olup, tek başına implant olarak ya da metal implantların yüzeyine kaplanarak kullanılabilirlerdir.

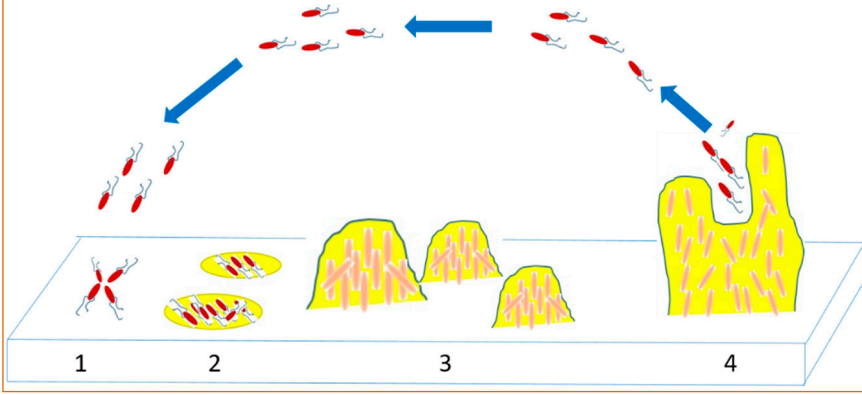
Anahtar sözcükler: implant ilişkili enfeksiyon; biyofilm; antibiyotik; kontrollü salım

Implant-related infections are those that negatively affect the quality of life of the patient and have high treatment costs. After the infection, which mostly occurs during the surgical procedures, with the contamination, the traditional treatment method is debridement to the infection site after the implant is explanted and the antibiotic treatment administered intravenously to the patient for about 4-6 weeks. The types of pathogens that cause infection are quite diverse, many of which have the ability to create biofilm, a three-dimensional structure that protects themselves from external environments and allows them to multiply and spread. Since biofilm formation makes infection treatment very difficult, it is one of the main points of treatment to prevent the formation of biofilm in the early period. However, due to the decreased blood circulation in the infection area and the need for high doses of antibiotics to combat biofilm controlled antibiotic release systems are becoming more and more important day by day. Since these systems carry the antibiotic directly to the infection site, they do not cause any toxic reactions and the infection can be controlled more easily. Controlled antibiotic release systems can be manufactured alone or with multiple uses of different biomaterials, and can be used as implants alone or by coating on the surface of metal implants.

Key words: implant-related infection; biofilm; antibiotic; controlled release

Günümüzde biyomedikal teknolojilerin gelişmesi ve ortalama insan ömrünün artması nedeniyle implant kullanımı giderek artmaktadır. İmplant kullanımı her ne kadar hasta yaşam kalitesini yükseltse de, implant ilişkili enfeksiyon riski olası ve yaygındır.^[1] İmplant üretiminde biyoyumluluğu kanıtlanmış biyomalzemeler kullanılmasına rağmen, cerrahi yolla invaziv olarak yerleştirilen bu tıbbi cihazlar konakta immun yanıt oluşturmaktadır. İmplant ilişkili enfeksiyonlar; bu immun yanıt, patojen ve biyomalzeme de içeren karmaşık etkileşimler nedeniyle ortaya

çıkılmaktadır.^[2] İmplant ilişkili enfeksiyonlar çoğunlukla cerrahi sırasında mikrobiyal kontaminasyon yoluyla meydana gelmektedir ve bu patojenlerden bazıları biyofilm oluşturma özelliğine sahiptir. İmplant ilişkili enfeksiyonlarda biyofilm oluşturma becerisine sahip en sık rastlanan patojenler *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S.epidermidis*) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*)'dır.^[3,4] Biyofilm, bu patojenlerin bir yüzeye, ki implant ilişkili enfeksiyonlarda bu yüzey implantın kendisidir, geri dönüşümsüz tutulmuşu ile oluşan üç boyutlu ekstrasellüler polimerik bir



Şekil 1. Biyofilm oluşumu aşamaları:

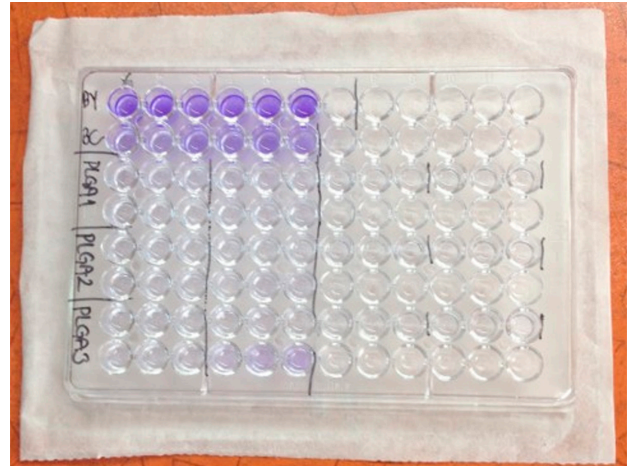
1. Yüze yapışma aşaması.
2. Mikro koloni oluşumu ve ekstrasellüler polimerik madde üretimi aşaması.
3. Olgunlaşma ve üç boyutlu yapı oluşturma aşaması.
4. Kopma ve ayrılma aşaması.

matristir.^[5] Gross ve ark. patojende bulunan teikoik asitlerin biyofilm oluşumunun önde gelen nedeni olduğunu belirtmiştir.^[6] Ayrıca, polisakkarit hücreler arası adhezinin (PIA) de biyofilm oluşumunda rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^[7] Biyofilm oluşumu dört aşamadan meydana gelmektedir. İlk aşama olan tutunmada patojen van der Waal's kuvveti veya elektrostatik etkileşimler yardımı ile yüzeye bağlanır. Bir sonraki aşama olan mikro koloni oluşturmada yüzeye yapışan ve stabil hale gelen patojen bölünerek çoğalmaya başlar ve ekstrasellüler polimerik madde üretimi gerçekleşir. Giderek çoğalan patojenler mikro koloniler oluşturur ve bir sonraki aşama olan olgunlaşma evresine geçilir.^[5] Bu aşamada biyofilm ortamında bakteriler, eşik hücre yoğunluğuna ulaşırlar ve *quorum* veya çoğunluk algılaması olarak bilinen kemotaksi ile iletişim kurabilirler.^[8] Biyofilmin üç boyutlu yapısı yine bu aşamada oluşmaktadır. Son aşama olan kopma ve ayrılmada ise, olgun patojen durağan formdan hareketli forma geçer, biyofilmden ayrılarak enfekte olmamış bölgelere göç eder ve yeni biyofilmler oluşturur (Şekil 1).^[2] Biyofilm patojenleri antibiyotik ajanlar, fagositoz, oksijen radikali ve proteaz savunmaları gibi dış çevre koşullarından korur. Bir diffüzyon bariyeri olarak hareket ederek antimikrobiyal ajanların geçirgenliğini azalttığından, biyofilm içindeki patojenleri yok etmek için daha yüksek antimikrobiyal ajan konsantrasyonlarına ihtiyaç vardır.^[9]

Biyofilmler, doku kültürü plakası, tüp yöntemi, Kongo Kırmızısı Agar yöntemi, biyoluminesan analizi ve floresan mikroskopisi gibi çeşitli tekniklerle saptanabilir. En sık kullanılan biyofilm tespit yöntemi olan doku kültürü plakası yönteminde biyofilm oluşturan bakteriler, 1% glikoz içeren triptikaz soya besi yerine inoküle edilir. Bakteri kültürü, kuyucuk başına 200 µl olacak şekilde 96 kuyucuklu doku kültürü plakasına yerleştirilir. Plaka 37°C'de 24-48 saat inkübe edilir.

Daha sonra planktonik bakteriler dökülür ve kuyular yıkanır. Kuyucuklar %0,1 kristal viyole boya ile doldurulur ve daha sonra fazla lekeden kurtulmak için su ile yıkanır. Kalan kristal viyole boya %95 etanol ile çözündürülür ve optik yoğunluk (OD) 620 nm'de ELISA okuyucuda ölçülür (Şekil 2).^[10]

Başka bir teknik olan tüp yönteminde, bakteriler %1 glikoz içeren triptikaz soya besi yerine inoküle edilir, ancak bu sefer test tüpleri bir doku kültür plakası yerine kullanılır. Doku kültürü yönteminde olduğu gibi aynı prosedürler uygulanır, ancak bu sefer biyofilm oluşumu kontrol suşlarına göre kalitatif olarak tespit edilir. Biyofilm oluşumu zayıf/hiç, orta veya güçlü olarak skorlanır. Kongo Kırmızısı Agar yönteminde, Kongo Kırmızısı indikatörü sakkaroz içeren beyin kalp infüzyon agar içine eklenir. Mikroorganizmalar Kongo Kırmızısı Agar plakalarına inoküle edilir ve 37°C'de 24 saat inkübe edilir.



Şekil 2. Kristal viyole yöntemi ile biyofilm oluşumu tespiti. Koyu mor renkli kuyucuklar biyofilm oluşturan mikroorganizma varlığını göstermektedir.

Siyah koloniler içeren kuru kristaller kalitatif biyofilm oluşumu sağlamaktadır.^[11] Xiong ve ark. biyoluminesan bakterilerle fare enfeksiyonu modelinde biyofilm oluşumunu izlemiştir.^[12] Lux operon sokulan *S.aureus* ve *P.aeruginosa*, bir görüntüleme sistemi yardımıyla gerçek zamanlı olarak izlenir. Ayrıca floresan bakterilerde biyofilm oluşumunun tespiti için çok fotonlu lazer tarama mikroskopisi de kullanılmaktadır.^[13]

Biyofilm oluşumunun da gerçekleşmiş olduğu enfeksiyonun sistemik veya parenteral ilaç iletimi ile ortadan kaldıramadığı durumlarda kontrollü ilaç salım sistemleri dikkat çekmektedir. Enfeksiyon nedeniyle enfekte olan bölgede kan dolaşımı bozulduğundan, sistemik olarak verilen ilaçlar çoğu zaman enfeksiyon alanına ulaşmamaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemleri içerdikleri ilacı doğrudan enfeksiyon alanına iletirken, ilacın etkinliğini artırmak ve toksik etkilerini azaltmak gibi avantajlara da sahiptir. Kontrollü ilaç salımında, ilaç konsantrasyonu istenen etki süresi için terapötik seviyededir.^[14]

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaç için bir taşıyıcı bulunmalı ve ilaç diffüzyon, kimyasal reaksiyon veya çözücü aktivasyonu ile serbest bırakılmalıdır. Diffüzyon sistemlerinde, bir matris (monolitik sistemler) veya bir rezervuar (membran sistemleri) vardır ve ilaçlar bu sistemler yoluyla yayılır. Bir matriste; ilaç eşit olarak çözülür veya dağıtılır^[15], rezervuar sistemlerinde ilaçlar taşıyıcı^[16] ile çevrelenir.

Kimyasal olarak kontrol edilen ilaç salım sistemlerinde, ilaç taşıyıcı materyalin su veya kimyasal reaksiyonla bozulmasıyla salınır. Ayrıca ilaç, su veya kimyasal reaksiyonla bozunabilen ve ilacı serbest bırakabilen kararsız bağlarla taşıyıcı materyale de bağlanabilir. Çözücü ile aktive edilen mekanizmada ise, taşıyıcı materyalin şişmesi veya harici suyun sisteme girip verdiği ozmotik etki ile ilaç serbest bırakılmaktadır. İlaç salım sistemleri biyobozunmaz ve biyobozunur sistemler olarak sınıflandırılabilir ve üretimlerinde metal, polimer, seramik veya farklı malzeme gruplarının birleştirilerek oluşturduğu kompozitler gibi birçok farklı taşıyıcı madde kullanılabilir.

Ortopedi alanında biyofilm oluşturabilen bakterilerden kaynaklı implant ilişkili enfeksiyonların tedavisinde kontrollü ilaç salım sistemleri ile gerçekleştirilen birçok farklı çalışma bulunmaktadır.

Kankilic ve ark. tarafından yapılan çalışmada, vankomisin içeren poli-l-laktik asit (PLLA)/β-TCP kompozitleri, metisiline dirençli *S.aureus*'u (MRSA) in vitro olarak kontrol etmek üzere geliştirilmiştir. Vankomisin içermeyen kompozitler negatif kontrol olarak kullanılmış ve başka bir gruptaki kompozitler vankomisin salımını uzatmak için PLLA solüsyonuna daldırılarak kaplanmıştır. Kaplanmış kompozitler altı hafta boyunca in

vitro ortamda vankomisin salgılamıştır. Sıçan modelinde implant ile ilişkili osteomyeliti (IRO) kontrol etmek için de aynı vankomisin içeren kompozitler kullanılmıştır. IRO modeli, titanyum partikülleri ile tibial defekt içine metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) inokülasyonu ile oluşturulmuştur. Enfeksiyon modeli üç hafta sonra radyografik analiz ile doğrulanmıştır. Sahte (*sham*) operasyon da yapılmış ve kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Kompozitlerin implantasyonundan sonra, radyolojik ve histolojik skorlar 1. ve 6. haftalarda mikrobiyolojik bulgularla birlikte ölçülmüştür. IRO vankomisin içeren kompozitlerde ortadan kalkmış ve MRSA sadece vankomisin içermeyen kompozitlerden izole edilmiştir.^[17]

Aragon ve ark. kemik enfeksiyonu tedavisinde kullanılmak üzere elektrosprey metoduyla rifampisin içeren poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA) partikülleri üretmiş ve sonra bu partikülleri elektrospining yöntemi ile üretilmiş polikaprolakton nanofiberler üzerine tutturmuşlar ve emilebilir iskeleler elde etmişlerdir. Gerçekleştirilen ilaç salım çalışmalarına göre rifampisin ilk altı saat içerisinde başlangıç patlaması ile birlikte ortama yüksek oranda salınmış olup, 28 gün boyunca iskeleden ilaç salımı devam etmiş ve ilacın %82'si salınmıştır. Gerçekleştirilen mikrobiyolojik çalışmalara göre salınan ilaç miktarının *S.aureus* ve *Escherichia coli* (*E.coli*)'nin elimine edilmesi için yeterli olduğu bulunmuş olup, ilaç salımı gerçekleştiren bu iskele sistemi ile kemik enfeksiyonlarının önüne geçilebileceği belirtilmiştir.^[18]

Balato ve ark. kolistin ve linezolid dahil olmak üzere farklı antibiyotikler içeren kemik çimento disklerinin yüzeyindeki biyofilm büyümesini kantitatif olarak değerlendirmiştir. Vankomisin içeren kemik çimentosu, bakteriyel inokülasyondan 96 saat sonra MRSA biyofilm oluşumunu azaltmada etkili bulunmamıştır. Buna karşı linezolid, klindamisin ve aminoglikozit yüklü çimento hala etkili olarak bulunmuştur. 72 ve 96 saatlik gözlemlerde *S.epidermidis* biyofilm sadece tobramisin ve gentamisin disklerinde mevcuttur. 48 saatlik gözlemden başlayarak tüm zaman aralıklarında kolistin yüklü çimento disklerinde *P.aeruginosa* biyofilmleri bulunurken, tobramisin veya gentamisin disklerinde bu biyofilm hiç saptanmamıştır. Çalışma sonuçlarına göre farklı türde bakteriler için farklı türde ilaç kullanımının önemli olduğu ve tedavi öncesi patojen kaynağının bulunup tedavinin bu şekilde planlanmasının önemli olduğu belirtilmektedir.^[19]

Barros ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada aktif farmasötik içerik kullanmak yerine salım sisteminde bakteriyofajları kullanmayı tercih etmişlerdir. Bakteriyofajlar mevcut antimikrobiyal kemoterapi tedavilerine göre belirli bakteri suşlarını enfekte etme ve öldürme kapasitesine sahiptir. Çalışmada

bakteriyofaj yüklü aljinat nanohidroksiapatit hidro-jeller üretilmiş ve enfeksiyon kontrolü ve doku rejenerasyonu açısından incelenmiştir. Bakteriyofaj yüklü hidro-jeller osteoblast hücre proliferasyonunu inhibe etmezken, *ex vivo* embriyonik civiv femoral segmental defekt modeline yapılan implantasyonda osteojenik yanıt görülmüştür. Mikrobiyolojik çalışmalara göre tasarlanan taşıyıcı sistem çoklu ilaç direnci bulunan *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*)'in yapışmasını ve kolonizasyonunu önlemektedir.^[20]

Horprasertkij ve ark. ortopedik enfeksiyonlarının yönetimi için kullanılan yöntemlerden biri olan implant yüzeyinin kaplanması için vankomisin yüklü poli(laktid-ko-glikolid) nanoküreler ve gentamisin yüklü poli(laktid-ko-glikolid) nanoküreleri sprey kaplama yöntemi ile Schanz çivilerinin (pinlerinin) yüzeyine yerleştirmişlerdir. Kaplamada bulunan vankomisin ve

gentamisin ilk günde görülen patlama etkisi ile birlikte 70 gün boyunca salınmış ve kümülatif olarak bu süre içerisinde nanokürelere yüklenen vankomisin %97.57'si ve gentamisin %80.59'unun in vitro ortamda salındığı tespit edilmiştir. *In vitro* antimikrobiyal testler *S.aureus* ve *E.coli* ile gerçekleştirilmiştir. Yazarlar enfeksiyonun önlenmesi için ilk altı saat içinde bakteri adhezyonunun engellenmesinin enfeksiyonun önlenmesinde önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. Elde edilen verilere göre antibiyotik yüklü nanoküreler bir haftaya kadar *S.aureus* ve *E.coli* üremesini engellemiş ve sağladıkları uzun süreli salım süresine göre implant ilişkili kemik enfeksiyonlarının önlenmesinde iyi bir strateji olabilecekleri belirtilmiştir.^[21]

Implant ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde kullanılan diğer kontrollü antibiyotik salım sistemleri çalışmaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kontrollü antibiyotik salım sistem çalışmaları

Kaynak	Macha ve ark. ^[22]	Qiao ve ark. ^[23]	Pawar ve ark. ^[24]
Malzeme	Vankomisin yüklü hidroksiapatit içeren poli laktik asit (PLA) film kompoziti.	Moksifloksasin içeren PLGA mikroküre (MOX-PLGA) ve moksifloksasin/rifampisin içeren PLGA mikroküre (MOX/RIF-PLGA).	Vankomisin, siprofloksasin ve sefuroksim içeren kitosan süngerler.
Amaç	Dental, ortopedik ve nöral protezlerde ilaç salımı gerçekleştiren kaplama geliştirmek.	Ortopedik enfeksiyonların tedavisinde ilaç salımı gerçekleştiren PLGA mikrokürenin etkinliğinin değerlendirilmesi	Ortopedik implant ilişkili enfeksiyonlarda farklı antibiyotik türleri içeren kitosan süngerlerin ilaç salım sistemi olarak kullanılmasının araştırılması.
Metod	Deniz mercanı hidrotermal metod yardımıyla hidroksiapatite dönüştürülmüştür. Nano ve mezo gözeneklere sahip hidroksiapatite vakum yardımı ile gentamisin yüklemesi gerçekleştirilmiş ve kloroformda çözülen PLA ile karıştırılmıştır. Farklı bir deney grubu için PLA yalnızca gentamisin ile karıştırılmıştır. Elde edilen kompozitler daldırma yöntemi ile Ti6Al4V disklerle ve vida şeklindeki dental implant yüzeyine kaplanmıştır. <i>S.aureus</i> ve <i>P.aeruginosa</i> suşları ile kompozit yüzeylerinde statik biyofilm oluşumu değerlendirilmiştir.	Her iki deney grubundaki mikroküreler çift emülsiyon çözücü buharlaştırma metodu ile üretilmiştir. Bir hafta boyunca 10 mg mikroküreden salınan ilaç miktarları yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ölçülmüştür. Kirby-Bauer metoduyla mikrokürelerin antimikrobiyal etkinlikleri iki farklı <i>S.aureus</i> suşunda (211447779 ve 21872738) değerlendirilmiştir. Mikrokürelerden salınan antibiyotik miktarlarının biyofilm oluşturma inhibisyonları kalitatif ve kantitatif olarak kristal şivile ve konfokal lazer tarama mikroskopisi (CLSM) ile test edilmiştir.	Farklı antibiyotikler içeren kitosan süngerler dondurarak kurtuma yöntemiyle elde edilmiştir. Süngerlerden salınan antibiyotik miktarları tespit edilmiş ve in vitro antibakteriyel etkileri Kirby-Bauer yöntemi ile değerlendirilmiştir. In vivo çalışma için altı haftalık erkek Spraque-Dawley sıçanlarında sırtlarında oluşturulan cep inzisyonlarına kitosan süngerler yerleştirilmiş ve 42 gün boyunca süngerlerden salınan antibiyotik miktarları HPLC ile tespit edilmiştir.
Sonuçlar	Her iki deney grubunda 15 hafta boyunca gentamisin salınımı gerçekleşirken, hidroksiapatit içeren kompozitlerde salım miktarları diffüzyon zorluğu nedeniyle daha az miktardadır. Buna rağmen her iki grupta biyofilm yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ve bu kompozitlerin implant ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde umut vaat edici olabileceği belirtilmiştir.	İlaç salım sonulanna göre 24 saat içerisinde antibiyotiklerin hiç biri patlama etkisi göstermemiştir. Bir hafta sonunda MOX-PLGA'dan moksifloksasinin %81,2'si salınırken, MOX/RIF-PLGA'dan salınan antibiyotik miktarı moksifloksasin için %67,9 iken rifampisin için %54,4'tür. <i>S.aureus</i> 211447779 için MOX/RIF-PLGA MOX-PLGA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı daha geniş inhibisyon zonu oluştururken, <i>S.aureus</i> 21872738 MOX-PLGA'ya karşı direnç gösterirken, MOX/RIF-PLGA mikroküreleri inhibisyon etkisi göstermektedir. Kristal şivile ve CLSM testlerine göre her iki mikroküre öncül ve olgun biyofilmlere karşı etkiliyken MOX/RIF-PLGA mikrokürelerin biyofilm inhibisyonuna etkisi daha yüksek olarak bulunmuştur.	Tüm kitosan sünger çeşitlerinde antibiyotikler ilk birkaç saatte patlama etkisi göstererek ortama salınmışlardır. Vankomisinin hidrofilik özelliğinden dolayı ilk üç gün içerisinde süngerde bulunan miktarın 98 %'si ortama salınırken, diğer antibiyotikler daha kontrollü salım gerçekleştirmiştir. 13 gün sonunda siprofloksasinin %97'si salınırken bu oran sefuroksim için yalnızca %53'tür. Yazarlar salım sonuçlarına göre siprofloksasin ve sefuroksim içeren süngerlerin ortopedik implant ilişkili enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisi için daha etkili olabileceğini belirtmiştir. Bu bilgilere göre gerçekleştirilen Kirby-Bauer çalışması da benzer sonuçları ortaya koymuştur. Vankomisin içeren süngerlerin sağladığı inhibisyon zonu 48 saat boyunca devam ederken, siprofloksasin 13 gün ve sefuroksim ise 25 gün boyunca inhibisyon zonu oluşturmaya devam etmiştir. Bu nedenle, in vivo hayvan çalışması yalnızca siprofloksasin ve sefuroksim içeren kitosan süngerlerle gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresince siprofloksasin ve sefuroksim için belirlenebilir tepe plazma konsantrasyonları sırayla 8,9 µg/mL ve 8,46 µg/mL'dir. Her ne kadar toplam plazma konsantrasyonları çalışma sürecinde azalma göstermiş olsa da, ortalama tepe plazma konsantrasyonları toksik düzeylerin altında kalmış ve 42 gün boyunca <i>S.aureus</i> 'un minimum inhibitör konsantrasyonundan daha fazla olarak bulunmuştur.

Derlenen tüm çalışmalara göre kontrollü antibiyotik salım sistemleri ile erken dönemde biyofilm oluşumunun engellenmesi enfeksiyonun kontrolü için altın kurallardandır. Enfeksiyona neden olan patojenlerin çeşitliliği göz önüne alındığında kontrollü ilaç salım sistemlerinde patojen çeşidine göre antibiyotik seçimi ve seçilen antibiyotikğin hidrofilik özelliklerine göre sistemlerin uzun süre boyunca kontrollü salım gerçekleştirecek şekilde tasarlanması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Drago L, Clerici P, Morelli I, Ashok J, Benzakour T, Bozhkova S, Alizadeh C, del Sel H, Sharma HK, Peel T, Mattina R, Romanò CL. The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma (WAIOT) procedures for Microbiological Sampling and Processing for Periprosthetic Joint Infections (PJIs) and other Implant-Related Infections. *J Clin Med* 2019;8(7):933. [Crossref](#)
2. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(7):397–409. [Crossref](#)
3. Tuon FF, Cieslinski J, Ono AFM, Goto FL, Machinski JM, Mantovani LK, Kosop LR, Namba MS, Rocha JL. Microbiological profile and susceptibility pattern of surgical site infections related to orthopaedic trauma. *Int Orthop* 2019;43(6):1309–13. [Crossref](#)
4. Oliveira WF, Silva PMS, Silva RCS, Silva GMM, Machado G, Coelho LCBB, Correia MTS. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis infections on implants. *J Hosp Infect* 2018;98(2):111–7. [Crossref](#)
5. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, Hussain T, Ali M, Rafiq M, Kamil MA. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chinese Med Assoc* 2018;81(1):7–11. [Crossref](#)
6. Gross M, Cramton SE, Götz F, Peschel A. Key role of teichoic acid net charge in Staphylococcus aureus colonization of artificial surfaces. *Infect Immun* 2001;69(5):3423–6. [Crossref](#)
7. Lerch MF, Schoenfelder SM, Marincola G, Wencker FD, Eckart M, Förstner KU, Sharma CM, Thormann KM, Kucklick M, Engelmann S, Ziebuhr W. A non-coding RNA from the intercellular adhesion (ica) locus of Staphylococcus epidermidis controls polysaccharide intercellular adhesion (PIA)-mediated biofilm formation. *Mol Microbiol* 2019;111(6):1571–91. [Crossref](#)
8. Ma L, Feng S, Fuente-Núñez CDL, Hancock RE, Lu X. Development of molecularly imprinted polymers to block quorum sensing and inhibit bacterial biofilm formation. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018;10(22):18450–7. [Crossref](#)
9. Omar A, Wright JB, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial biofilms and chronic wounds. *Microorganisms* 2017;5(1):9–23. [Crossref](#)
10. Peeters E, Nelis HJ, Coenye T. Comparison of multiple methods for quantification of microbial biofilms grown in microtiter plates. *J Microbiol Methods* 2008;72(2):157–65. [Crossref](#)
11. Hassan A, Usman J, Kaleem F, Omair M, Khalid A, Iqbal M. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. *Braz J Infect Dis* 2011;15(4):305–11. [Crossref](#)
12. Yang F, Cui W, Xiong Z, Liu L, Bei J, Wang S. Poly(L, L-lactide-co-glycolide)/tricalcium phosphate composite scaffold and its various changes during degradation in vitro. *Polym Degrad Stab* 2006;91(12):3065–73. [Crossref](#)
13. Bryers JD. Medical biofilms. *Biotechnol Bioeng* 2008;100(1):1–18. [Crossref](#)
14. Mauri E, Negri A, Rebellato E, Masi M, Perale G, Rossi F. Hydrogel-nanoparticles composite system for controlled drug delivery. *Gels* 2018;4(3):74–85. [Crossref](#)
15. Liechty WB, Kryscio DR, Slaughter B V., Peppas NA. Polymers for Drug Delivery Systems. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2010;1:149–73. [Crossref](#)
16. Langer R, Peppas NA. Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology. *AIChE J* 2003;49(12):2990–3006. [Crossref](#)
17. Kankilic B, Bilgiç E, Korkusuz P, Korkusuz F. Vancomycin containing PLLA/ β -TCP controls experimental osteomyelitis in vivo. *J Orthop Surg Res* 2014;9:114. [Crossref](#)
18. Aragón J, Feoli S, Irusta S, Mendoza G. Composite scaffold obtained by electro-hydrodynamic technique for infection prevention and treatment in bone repair. *Int J Pharm* 2019;557:162–9. [Crossref](#)
19. Balato G, Roscetto E, Vollaro A, Galasso O, Gasparini G, Ascione T, Catania MR, Mariconda M. Bacterial biofilm formation is variably inhibited by different formulations of antibiotic-loaded bone cement in vitro. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019;27(6):1943–52. [Crossref](#)
20. Barros JAR, de Melo LDR, da Silva RAR, Ferraz MP, de Rodrigues Azeredo JCV, de Carvalho Pinheiro VM, Colaço BJA, Raposo Fernandes MH, de Sousa Gomes P, Monteiro FJ. Encapsulated bacteriophages in alginate-nanohydroxyapatite hydrogel as a novel delivery system to prevent orthopedic implant-associated infections. *Nanomedicine* 2020;24:102145. [Crossref](#)
21. Horprasertkij K, Dwivedi A, Riansuwan K, Kiratisin P, Nasongkla N. Spray coating of dual antibiotic-loaded nanospheres on orthopedic implant for prolonged release and enhanced antibacterial activity. *J Drug Deliv Sci Technol* 2019;53:101102. [Crossref](#)
22. Macha IJ, Karacan I, Ben-Nissan B, Cazalbou S, Müller WH. Development of antimicrobial composite coatings for drug release in dental, orthopaedic and neural prostheses applications. *SN Applied Sci* 2019;1(1):68. [Crossref](#)
23. Qiao Z, Yuan Z, Zhang W, Wei D, Hu N. Preparation, in vitro release and antibacterial activity evaluation of rifampicin and moxifloxacin-loaded poly(D, L-lactide-co-glycolide) microspheres. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47(1):790–8. [Crossref](#)
24. Pawar V, Bulbake U, Khan W, Srivastava R. Chitosan sponges as a sustained release carrier system for the prophylaxis of orthopedic implant-associated infections. *Int J Biol Macromol* 2019;134:100–12. [Crossref](#)