T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

FARKLI MEME İMPLANT YÜZEYLERİNDE BİYOFİLM OLUŞUMUNU ÖNLEMEK İÇİN YENİ BİR YAKLAŞIM: BAKTERİYOFAJ TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Oğuzhan KARASU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Sühan AYHAN

ANKARA
EKİM 2023

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

FARKLI MEME İMPLANT YÜZEYLERİNDE BİYOFİLM OLUŞUMUNU ÖNLEMEK İÇİN YENİ BİR YAKLAŞIM: BAKTERİYOFAJ TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Oğuzhan KARASU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Sühan AYHAN

ANKARA
EKİM 2023

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-8269 proje numarası ile desteklenmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Oğuzhan Karasu
Baba Adı	Gökhan
Doğum Yeri/Tarihi	[redacted]
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 7
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Farklı Meme İmplant Yüzeylerinde Biyofilm Oluşumunu Önlemek İçin Yeni Bir Yaklaşım: Bakteriyofaj Tedavisi

JÜRİ KARARI: JÜRİ TEZİ ONAYLAMIŞTIR. TEZ BAŞARILI BULUNMUŞTUR. UZMANLIK SINAVINA GİRMEYE HAK KAZANMIŞTIR.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

[redacted]

KISALTMALAR

ALCL : Anaplastik Large Cell Lenfoma

BIA : Meme implantı ilişkili

DNA : Deoksi- ribo Nükleik Asit

FDA : Food and Drug Associaton

PDMS : Polidimetil Siloksan

RNA : Ribo Nükleik Asit

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ..... İİ

İÇİNDEKİLER ..... İİİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Bakteriyofajlar 5

2.1.1. Morfoloji 12

2.1.2. Bakteriyofaj ile Bakteri İlişkisi, Replikasyon ve Yaşam Siklüsu 15

2.1.2.1. Litik Siklus (Virülent Faj) 17

2.1.2.2. Lizojenik Siklüs (Ilımlı Faj) 19

2.1.2.3. Enfeksiyon Tipleri (Litik veya Lizojenik Karar) 22

2.1.3. Bakteriyofajlarda İndüklenme Mekanizmaları 24

2.1.4. Bakteriyofaj Direnç Mekanizmaları 25

2.1.5. Bakteriyofajların Güvenirliği 26

2.1.5.1. Bakteriyofajların Antibiyotiklere Karşı Üstünlükleri 28

2.1.6. Bakteriyofajların Uygulama Alanları 29

2.1.6.1. Bakteriyofaj ve Faj Terapisi 33

2.1.7. Biyofilm ve Bakteriyofaj Etkileşim Çalışmaları 37

2.2. İmplant Materyalleri 39

2.2.1. Silikon İmplant Materyalleri 48

2.2.2. Meme Büyütmede Kullanılan İmplant Çeşitleri 48

2.2.2.2 Silikon İmplantlar 49

2.2.2.3 Poliüretan İmplantlar 51

2.3. Kapsül Kontraktürü 52

2.3.1. Biyofilm ve Bakteri ile ilişkisi 60
2.3.2. Kapsül Kontraktürü Antibiyotik İrrigasyonu Ve Profilaksisi 62
3. GEREÇ VE YÖNTEM 66
3.1. BAKTERİ KULLANIMI 66
3.2. BAKTERİYOFAJ İZOLASYONU 66
3.3. GRUPLAR VE AÇIKLAMALARI 68
3.4. CERRAHİ PROSEDÜR 71
3.5. KOLONİ SAYIMI 76
3.6. MİKRO TİTRASYON PLAKA YÖNTEMİ VE ÖLÇÜMÜ 76
3.7. MRNA İZOLASYONU VE ÖLÇÜMÜ: 78
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 81
4. BULGULAR 82
5. TARTIŞMA 122
6. ÖZET 131
7. SUMMARY 133
8. KAYNAKLAR 135
9. ÖZGEÇMİŞ 147

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme implantları meme rekonstrüksiyonu veya estetik amacıyla kullanılan yaygın tıbbi cihazlardır. Ancak, meme implantlarının uzun süreli kullanımıyla ilişkilendirilen önemli bir sorun, implant yüzeylerinde oluşan biyofilmlerin varlığıdır. Biyofilm mikroorganizmaların bir yüzey üzerinde oluşturduğu yapışkan bir matris içinde toplandığı ve bu matrisin bakteri ve diğer patojenlerin mekanik ve kimyasal saldırılardan korunmasını sağladığı yapıdır. Meme implantlarında biyofilm oluşumu, enfeksiyon riskini artırabilir ve komplikasyonlara yol açabilir, bu da hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

Meme cerrahisinde kullanılan silikon implantlar yüzey farklılığına göre 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlar düz, pürtüklü ve poliüretan köpük ile kaplanmış olanlardır. Klinikte poliüretan tabaka ile kaplı implantlarda kapsül kontraktürünün diğer implantlara göre daha az görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu durum poliüretan tabakanın doku uyumunun daha iyi olmasına, lokal antibiyoterapi etkinliğinin daha fazla olmasına ve sonuç olarak biyofilm oluşumunun daha az olmasına bağlanmaktadır.

Meme implantı çevresinde kapsül kontraktürü ya da BIA-ALCL gelişmesi birden fazla sebebe bağlı olup, subklinik bakteriyel inflamasyon suçlanan

etkenlerden biridir. Çözüm için antibakteriyel irrigasyon çözeltileri ile bakteri yükünü azaltmak, lökotrien reseptör antagonistleri ile inflamasyonu azaltmak gibi seçenekler literatürde mevcuttur.

Günümüzde, meme implantlarının yüzeylerinde biyofilm oluşumunu önlemek için alınan çeşitli önlemlerin etkinliği sınırlıdır veya potansiyel yan etkilere sahiptir. Bu nedenle yeni ve etkili bir yaklaşımın geliştirilmesi, meme implantlarının uzun süreli kullanımında daha güvenli ve başarılı sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir.

Günümüzde bakterilerin antibiyotiklere karşı giderek artan direnci, tıp dünyasını alternatif tedavi yöntemleri arayışına yönlendirmiştir (1). Bu bağlamda, birçok otorite, bakteriyofaj tedavisinin en yüksek potansiyele sahip alternatif tedavi yöntemi olduğunu kabul etmektedir. Bakteriyofajların yeni tedavi stratejileri arasında yüksek litik etki göstermeleri, kolay ve ekonomik bir şekilde üretilebilmeleri gibi etmenler bulunması faj terapisinin popülerliğini tekrar artırmıştır. antibiyotik etki mekanizmasından farklılık gösteren bakteriyofaj etki mekanizması sürekli değişim geçirerek dirençli bakterilerin yok edilmesine katkı sağlar (2). Polonya'da kurulan bir faj tedavi merkezinde bakteriyofaj tedavisinin antibiyotik tedavisine göre 2-8 kat daha az maliyetli olduğu ortaya konulmuştur (3).

Bakteriofaj ile çalışmalar çoklu ilaç dirençli bakteriyel enfeksiyonlarda, ortopedik implantlarda ve kardiyak implantlarda 2010 yılından beri mevcut olup

umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bakteriyofaj bakteri hücre içine girip lizise neden olarak sadece hedefe yönelik etki göstermektedir. Etki mekanizmasının bakteri varlığına bağlı ve spesifik olması, memeli canlıya yönelik yan etkisi bulunmaması ve uzun süreli varlığını sürdürebilmesi antibiyotik çözeltilerine göre avantajlarıdır. Bakteriyofaj tedavisi, bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde umut vaat eden bir yöntem kabulü görmektedir. Ancak, bu tedavi yönteminin geliştirilmesi ve uygulanması sürecinde daha fazla araştırma ve çalışma gerekmektedir. Bakteriyofajlar, antibiyotiklerin yerine geçebilecek güvenli ve etkili tedavi seçeneklerinden biri olarak düşünülmektedir. (4) (5) (6) Ancak literatürde meme implantı üzerinde bakteriyofajların kullanıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Hipotez:

Bu çalışmanın temel amacı, farklı meme implant yüzeylerinde biyofilm oluşumunu engellemek için yeni bir yaklaşım sunmaktır: Bakteriyofaj tedavisi. Bakteriyofajlar, bakterilere özgü virüslerdir ve bakterileri enfekte ederek çoğalmalarını engellemektedir. Bakteriyofajlar, özellikle antibiyotik direncine sahip bakterilerin kontrol altına alınmasında umut verici bir alternatif olarak görülmektedir.

Bu çalışmada farklı meme implant yüzeylerinde biyofilm oluşumunu önlemek için uygun bakteriyofajların seçilmesi ve bunların implant yüzeyine uygulanması süreci araştırılmaktadır. Ayrıca bakteriyofaj tedavisinin meme implantlarının uzun süreli kullanımında enfeksiyon riskini azaltma potansiyelini ve komplikasyonları önlemedeki etkinliğini değerlendirmektedir. Sonuçlar, meme

implantlarındaki biyofilm oluşumuyla ilişkili sorunları azaltmak için etkili tedavi yaklaşımının geliştirilmesine yönelik temel oluşturacaktır. Dolayısıyla araştırma meme implantlarının uzun süreli başarı oranını artırmak ve hastalarda yaşam kalitesini arttırmak için önemli bir adım olacaktır. Ayrıca, bakteriyofaj tedavisinin diğer tıbbi cihazlarda ve cerrahi uygulamalarda biyofilm oluşumunu önlemede potansiyelini keşfetmek için temel teşkil edebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde bakteriyofajlar, implant ve kapsül kontraktürüne yönelik literatür bilgisi sunulmaktadır.

2.1. Bakteriyofajlar

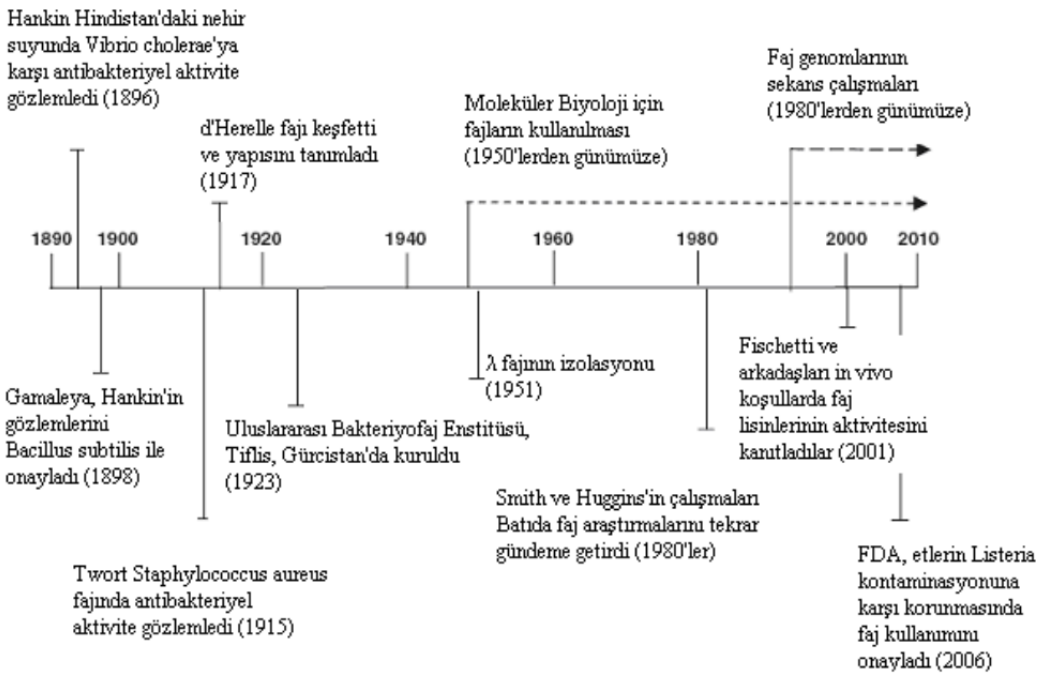
Bakteriyofajlar, Yunanca "bakteri" ve "yemek" kelimelerinden türetilen, bakterileri yiyen anlamına gelen bir terimdir. Fajlar, bakterilerin bulunduğu neredeyse her yerde bulunurlar, özellikle hayvan ve insanlık dışkıları, toprak, termal su, kanalizasyon, atık su, akarsu, dere, gıda işletmeleri ve gıdalarda oldukça yaygındır (7). Dünya üzerinde sayıları yaklaşık 1031 olan bu organizmalar, en yaygın mikroorganizmalardır (8). Fajlar, çoğalan ve sadece prokaryotik hücreleri enfekte edebilen spesifik viral patojenlerdir. Bu nedenle insanlar, hayvanlar ve bitkiler için zararsızdır (9). Bakteriyofajlar, sadece elektron mikroskobu (EM) ile görülebilen bakteri virüsleridir ve ışık mikroskobu ile görülemezler (10). Fajlar temel olarak nükleik asit ve çevresindeki protein kılıftan ibarettir (11). Bu kılıfa "kapsid" adı verilir. Kapsid, tekrarlayan polipeptitlerden ve protein alt birimlerinden (kapsomer) meydana gelir. Kapsomer adedi bakteriyofaj tipine bağlı olmak kaydıyla diziliş, büyüklük, şekil ve sayı bakımından farklılık gösterebilmektedir. Nükleik asit ise tek-çift zincirli RNA veya tek-çift zincirli DNA şeklinde olabilmektedir (12).

Bakteriyofajlar yüzyıllar önce keşfedilmiştir. İlk kez 1896’da İngiliz bakteriyolog E.H. Hankin tarafından Hindistan'daki Yamuna ve Ganj nehirlerinde yapılan keşifte suların Vibrio cholerae başta olmak üzere çok sayıda bakteriyi inhibe edici etkisi olduğu gözlenmiştir. 1901’de Emmerich ve Löw tarafından

antimikrobiyal bir maddenin bakteri kültüründe lize gerçekleştirdiği bildirilmiştir (8). 1915'te İngiliz bakteriyolog Twort, Micrococcus spp. bakterileriyle yaptığı deneylerde ilginç bir gözlem gerçekleştirmiştir. Çalışmasında, bazı bakteri kolonilerinin yenmiş veya kesilmiş gibi göründüğünü fark etmiş, bu nedenle bakterilerin geçemediği bir filtreden geçebilen bir mikroorganizma olduğunu düşünmüştür. Twort'un yaptığı gözlem, aslında bakteriyofajların varlığını işaret eden önemli bir bulgudur. İlk kez 1917'de Fransız D'Herelle tarafından kullanılan bakteriyofaj terimi (13), Burnette ve Schlesinger'in 1930'larda doğruladığı bulgularla bakteri virüsü olarak nitelendirilmeye başlanmıştır (14). D'Herelle'nin doğrulanan bulguları atık sulardan aldığı örnekleri filtreledikten sonra bakteri ihtiva etmeyen filtratların dizanteri bakteri kültürlerine eklendiğinde imha gerçekleştirdiği şeklindedir. Bu olayın ardından d'Herelle, bu canlıların "ultravirüsler" olduğunu belirterek "bakteriyofaj" adını vermiştir. Keşiften hemen sonra, dizanteri hastalığına yakalanmış bir çocuğun tedavisini fajlarla gerçekleştirmiş ve başarı kazanmıştır (15). d'Herelle'nin bu dikkat çekici keşfi, bakteriyofajların varlığının ve özelliklerinin anlaşılmasını sağlamıştır.

George Eliava tarafından Tiflis, Gürcistan'da faj tedavisinin geliştirilebilmesi için Eliava Enstitüsü açılmıştır. 1923'te açılan bu enstitü, faj çalışmaları yürüten birçok bilim insanına fajları tedavi amacıyla kullanmak için çeşitli yöntemler geliştirme fırsatı sunmuştur. Böylece faj tedavisinin potansiyeli ve fajların bakterilere karşı etkileri daha iyi anlaşılmıştır. Araştırmalar neticesinde bakteriyofajların elektron mikroskobunda incelenebileceği belirlenmiştir. Bu

gelişmeler fajların özellik, yapı ve tedavi amacıyla kullanımını belirleme ve geliştirme yolunda önemli adımlar olmuştur. Eliava Enstitüsü, faj terapisi alanında birçok önemli çalışma gerçekleştirmiş, antibiyotik direnci ile mücadelede ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde umut vaat eden bir seçenek bulunmasına katkı sağlamıştır (16). Ayrıca İkinci Dünya Savaşı sırasında, dizanteri tedavisinde kullanmak üzere "polyfagin" adlı faj preparatı üretilmiştir. Bu faj preparatı, bakteriyofajların dizanteriye yol açan bakteriler karşısında etkili kullanım amacıyla geliştirilmiştir (15). Şekil 2.1'de bakteriyofajların gelişim kronolojisi paylaşılmaktadır.

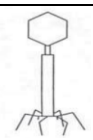
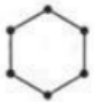


Şekil 2.1. Bakteriyofajların tıp literatürüne girişimi ve kullanımının tarihsel şeması

Kaynak: (17)

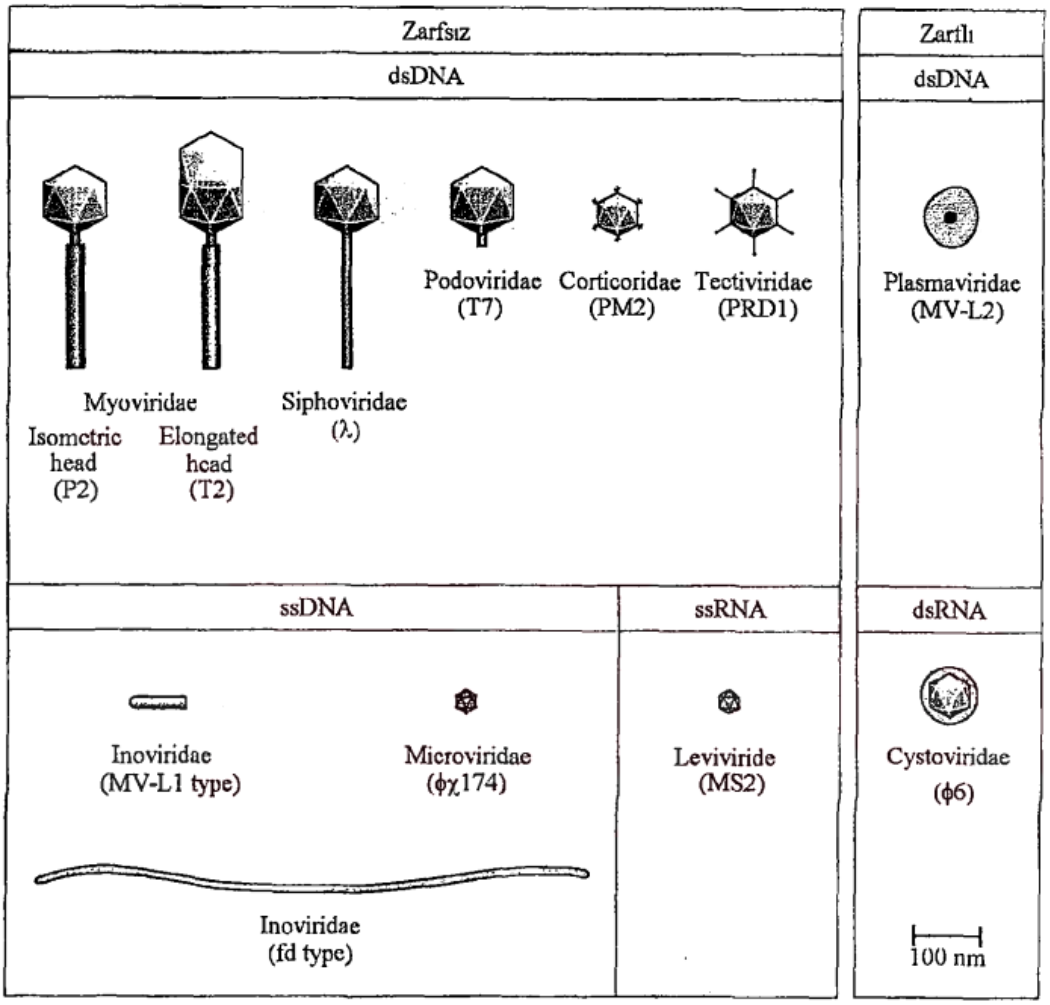
1960’lardan sonraki yıllarda, endüstride kullanılan fermente ürünlerin sık sık bozularak büyük maddi zararlara yol açması ve buna neden olan etkenin litik bir bakteriyofaj kontaminasyonu olduğunun belirlenmesi bu konudaki araştırmalar hızlandırmıştır. Bakteriyofaj biyolojisi üzerine klasik çalışmalar 1940-1950 yıllarında Delbrück ve çeşitli araştırmacı gruplar tarafından benzer bakteriyofajlar E. coli'de T1-T7 şeklinde numaralandırılmıştır. 1960’larda kimyasal ve fiziksel araştırmalar başlatılmıştır. Bu dönemde yararlanılan T bakteriyofajlarından özellikle T2, T4, T6 arasında yüksek benzerlik saptanmış ve bunlar "T-even bakteriyofajları" olarak adlandırılmıştır (18). Bradley (10) bakteriyofajları morfolojilerine, kuyruk yapılarına ve taşıdıkları nükleik asit tiplerine göre A'dan Fye kadar 6 farklı sınıfa ayırmıştır (Tablo 2.1). Bu sınıflandırmada, T-even bakteriyofajları grup A'ya, T1 ile T5 bakteriyofajları grup B'ye, T3 ile T7 bakteriyofajları grup C'ye, kuyruksuz bakteriyofajlar baş büyüklüğüne uygun grup D ile grup E'ye ve ipliksi bakteriyofajlar ise grup F'ye dahil edilmiştir. Araştırmada, morfotip A ve B'nin diğerlerine oranla daha sık mevcudiyeti ifade edilmiştir. A grubunda kuyruk yapısında bir yaka adı verilen yapı, baş kısmına bağlıdır. Kuyruk, boru şeklinde ve kasılabilir bir öz kısma ve bunu çevreleyen bir örtüye sahiptir. Ayrıca, kuyruk tablası adı verilen bir yapı ile sonlanmakta ve burada bakteriyofajın konak hücre yüzeyindeki özgül reseptörlere yapışmasını sağlayan fıbril ve dikenler bulunmaktadır. Grup B ve C bakteriyofajlarında ise yaka ve kuyruk örtüsü bulunmamaktadır. Bu sınıflara dahil olan fajlar, kuyruk yapıları ve baş morfolojileri açısından farklılık göstermektedir (19; 20).

Tablo 2.1. Bakteriyofajların Sınıflandırılması

Grup	Bakteriyofaj Morfolojisi	Nükleik Asit Tipi	Biçim
A	Kılıflı, Kasılabilir Uzun kuyruklu	dsDNA	
B	Kılıflı, Uzun kasılamayan kuyruklu	dsDNA	
C	Kılıfsız, Kısa kasılamayan kuyruklu	dsDNA	
D	Kuyruksuz, büyük kapsomerli	ssDNA	
E	Kuyruksuz, küçük kapsomerli	ssRNA	
F	Başsız, filamantöz/ ipliksi	ssDNA	

Kaynak: (10; 21)

Daha sonraki çalışmalarda bakteriyofajlar, öncelikle nükleik asitlerinin çift/tek zincirli DNA/RNA olması ve zarf içerikleri yönünden gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmada bakteriyofaj büyüklükleri, şekilleri, kuyruk yapıları ve EM'deki görüntüleri aracılığıyla bir dizi familya belirlenmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 1.2. Bakteriyofajlar

Kaynak: (22)

Ackermann (23) tarafından yapılan çalışmada, bakteriyofajlar nükleik asit ve morfolojik yapısına göre Ackermann Sınıflandırması adı altında kategorize edilmiştir. Bu sınıflandırmada fajlar pleomorfik, flamentöz, polihedral, kuyruklu fajlar olmak üzere dört biçimde kategorize edilmiştir. Tüm fajlar tek bir takım olan Caudovirale altında 13 aileye ayrılmıştır (Tablo 2.2). Sınıflandırmada kuyruklu fajların büyük bir oranının (%96) yer aldığı belirtilmiştir. Kuyruklu fajlar, çift sarmallı DNA'ya sahip olup kısa ya da uzun kuyruğa sahiptir. Bu grupta Myoviridae, Siphoviridae ve Podoviridae aileleri bulunmaktadır.

Myoviridae ailesi, kuyruklu fajların %25'ini oluştururken, kasılabilir kuyruğa sahiptir. Siphoviridae ailesi, %61'lik bir oranla uzun kuyruğa sahip fajları içermekte ve en yaygın olan ailedir. Podoviridae ailesi ise %14'lük bir oranla kısa kuyruğa sahip fajları içermektedir. Polihedral bakteriyofajlar ise tek ya da çift zincirli DNA ya da RNA içerir ki bu grupta Microviridae (tek zincirli DNA), Corticoviridae (çift zincirli DNA), Tectiviridae (çift zincirli DNA), Leviviridae (tek zincirli RNA) ve Cystoviridae (çift zincirli RNA) aileleri bulunmaktadır. Pleomorfik fajlar ise DNA'ya sahip olup bu grupta Plasmaviridae (çift zincirli DNA) ve Fuselloviridae (çift zincirli DNA) aileleri yer alır (24).

Tablo 2.2. Ackerman Sınıflandırılması

Morfoloji	Nükleik Asit	Takını ve Familya	Cins	Örnek	Özellikleri
Kuyruklu	DNA. ds. L	*Caudovirales*	15		
		Myoviridae Siphoviridae	6	T4	Kontraktil kuyruk
		Podoviridae	6	λ	Uzun kuyruk
			3	T7	Kısa kuyruk
Polilıedral	DNA. ss. C	*Microviridae*	4	ϕX174	Lipit içeren kompleks kapsid
	ds. C. T	*Corticoviridae*	1	PM2	Lipoprotein kaplı kapsid
	ds. L	*Tectiviridae Leviviridae*	1	PRD1	
	RNA. ss. L	*Cystoviridae*	2	MS2	
	ds. L, S		1	Φ6	
Filamentöz	DNA. ss. C	*Inoviridae*	2	fd	Lipit zarf
	ds. L ds, L	*Lipothrbcviridae*	1	TTV1	Uzun veya kısa filament
		Rudiviridae	1	SIRV	TMV benzeri
Pleomorfik	DNA. ds. C. T	*Plasnıaviridae*	1	L2	Zarf, lipid. kapsid yok
	ds. C. T	*Fuselloviridae*	1	SSV1	Limon formlu, kapsid yok

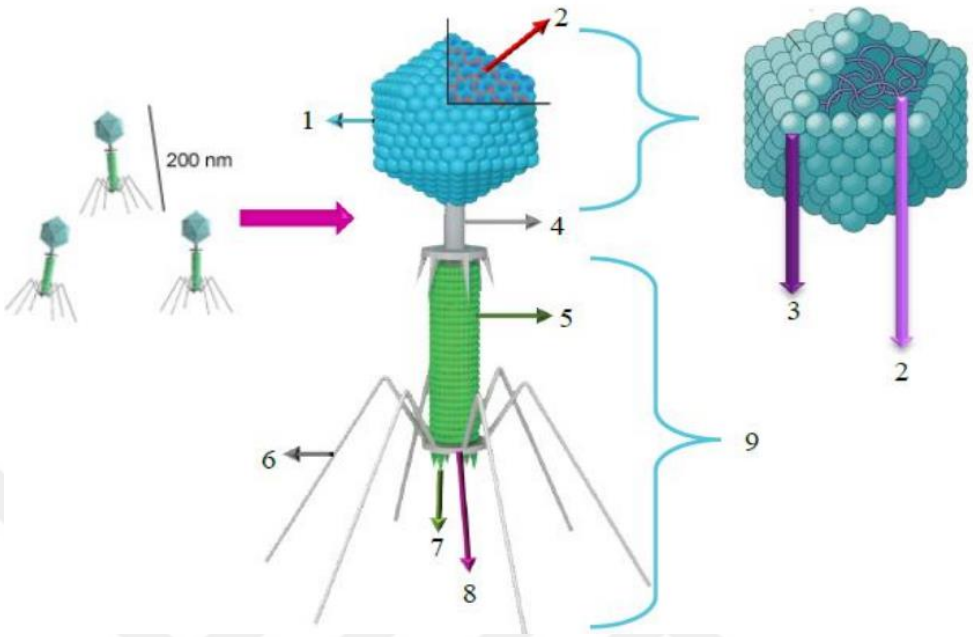
Kaynak: (25)

2.1.1. Morfoloji

Fajlar, protein ve nükleik asitlerden oluşan mikroorganizmalardır. Genetik materyallerini diğer virüsler gibi kapsit veya proteinde taşımaktadır. Fajlar, nükleik asit olarak tek veya çift sarmallı DNA veya RNA'ya sahip olabilirler, ancak büyük bir kısmı DNA taşır (24). Bakteriyofajların genomları farklı türler arasında değişiklik gösterebilir. Bir faj genomu, bir bakteri genomu büyüklüğüne yakın olabileceği gibi 500 kilo baz büyüklüğüne kadar da uzanabilir. Fajlar, ribozomları olmadığından protein sentezi yapamaz ve hücresel enerji üretemezler. Bu nedenle zaruri hücre içi parazitler halinde yaşamlarını sürdürebilmek için spesifik konakçı ihtiyacı duymaktadır (8). Fajların lipit içermemesi nedeniyle kloroforma dayanıklıdırlar ve bu özellikleri sayesinde bakteri ortamından ayrıştırılmaları oldukça kolaydır (Kılıç 2008). Fajlar bakterilerden olabildiğince küçük olup elektron mikroskobu ile görüntülenebilen mikroorganizmalardır. 80-100 nm genişliğe, 200 nm uzunluğa sahip olan T4 fajın büyük faj olup 24-200 nm boyut ve 5*10-13 gram ortalama ağırlıkta değişim göstermektedir (26).

Tipik faj, genetik materyalin ihtiva edildiği boyun, baş, kuyruk lifleri ve kuyruktan oluşan bir yapıya sahiptir. Baş kısmında, nükleik asit molekülleri birleşerek bir yumak şeklini oluşturur ve bu yapı protein kılıfıyla kaplanmıştır. Bu protein kılıfına "kapsit" denir ve bir dizi birbirine benzeyen alt birimden oluşan prizma şeklinde bir yapıdır. Kapsitler genellikle altıgen şekline sahiptir ve polipeptit ünitelerinden oluşan kapsomerlerin birleşiminden oluşmaktadır. Genetik materyalin ihtiva edildiği kapsit ve nükleik asidi meydana getiren karmaşık yapıya "nükleokapsid" adı verilir (24). Kompleks bir faja ait görsel Şekil 2.3'te

sunulmuştur. Baş (1), nükleik asit (2), kapsomer (3), boyun (4), kuyruk kını (5), kuyruk iplikçikleri (6), kuyruk dikeni (7), taban plakası (8), kuyruktan (9) oluşan yapıda bakteriyofajların virüs benzeri organizmalar olduğu görülmektedir. Kuyruk genelde 50-100 nm uzunluk ve 30 nm genişliğindedir. Faj tipine bağlı olarak kuyruk yapısı değişiklik gösterebilir. Bazı fajlarda hiç kuyruk bulunmazken, bazılarında ise kısa, basit veya karmaşık yapıda olabilir. Faj kuyrukları, konakçı hücreye adsorpsiyonu sağlamakla görevlidir. Yani kuyruk, fajın konakçı hücreye tutunmasını sağlar. Kuyruk içerisinde yer alan öz yapı, genetik materyalin konakçı hücreye aktarımını gerçekleştirir. Bu öz yapıyı çevreleyen protein yapılar, kuyruk kınıdır. Enfeksiyon esnasında kasılan kuyruk kını, konakçı hücreye nükleik asidin aktarımını sağlar. Bu şekilde, bakteriyofajların baş-kuyruk-boyun yapısı enfeksiyon sürecinde önemlidir. Baş, konakçı hücreye bağlanmayı sağlar; boyun, baş ve kuyruğu bir arada tutar; kuyruk ise konakçı hücreye tutunma ve genetik materyal aktarımında gereken yapıları içerir (21).



Şekil 2.2. Bakteriyofaj görüntüsü ve organizma yapılarının açıklaması

Baş (1), nükleik asit (2), kapsomer (3), boyun (4), kuyruk kını (5), kuyruk iplikçikleri (6), kuyruk dikeni (7), taban plakası (8), kuyruk (9)

Kaynak: (21)

Fajlar, kuyruk iplikçiklerine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bazı fajların uç yapısı topuz şeklinde olabilirken, bazılarında özgül bir uç yapısı bulunmaz. Fajların konakçı spesifikliği, kuyruk bölümündeki proteinlerden kaynaklanır. Bu proteinler, konak bakterinin hücre çeperinde yer alan reseptörlere (taykoyik asit; flagella, pili, protein, lipopolisakkarit) bağlanarak diğer mikrofloraya zarar vermeden konak hücresi dışında kalır (27). Kuyruk iplikçiklerinde bulunan lizozim enzimi, fajın spesifik bakterinin hücre duvarını parçalayarak genetik materyalini sitoplazmaya enjekte etmesini sağlar (8). Çoğu faj çok spesifik olmasına rağmen, bazı fajların spesifikliği daha düşük izlenebildiğinden birçok bakteriyi enfekte edebilir. Ricci ve Piddock (28) tarafından yürütülen bir

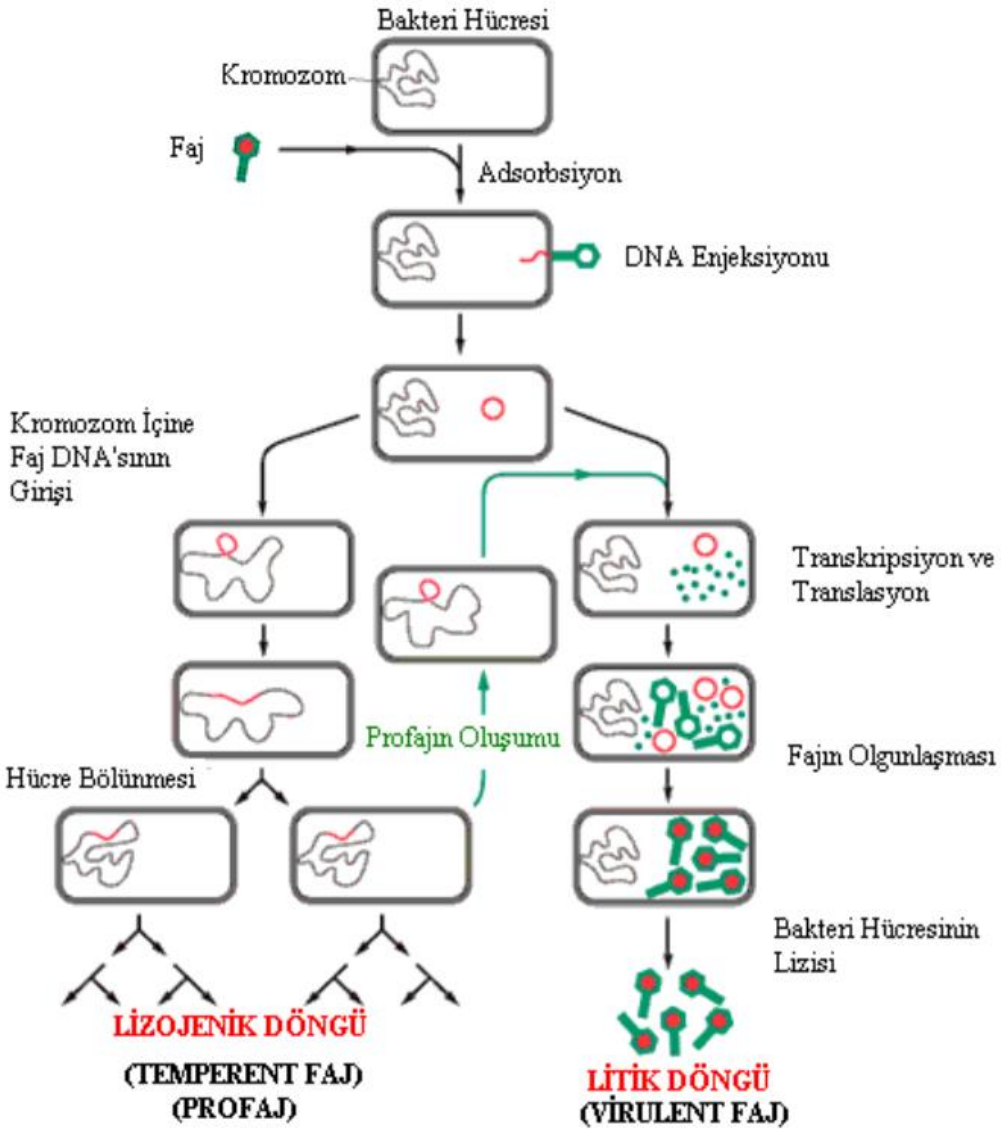
araştırmada, Salmonella'ya özgü olan ST27, ST29 ve ST35 fajlarının sadece TolC reseptörlerine sahip Salmonella serovarlarını enfekte edebildiği belirlenmiştir. Diğer Enterobacteriaceae familyasında yer alan türler üzerinde ise etkili değildir. Bu nedenle daha düşük spesifikliğe sahip bazı fajların çeşitli bakteri türlerini enfekte edebildiği belirtilerek duruma yerel adaptasyon adı verilmiştir (29).

2.1.2. Bakteriyofaj ile Bakteri İlişkisi, Replikasyon ve Yaşam Siklüsu

Bakteriyofajlar, bakterilerin içinde çoğalan ve üreyen virüslerdir. Bakteriyofajların replikasyonu, konakçı bakteri hücresine girmeleri ve onun içinde çoğalmalarıyla başlar. Replikasyon süreci, fajın genetik materyalini çoğaltarak yeni faj partiküllerinin oluşmasını içerir. Bir bakteriyofajın replikasyonu genellikle iki farklı yolla gerçekleşir: Litojenik Siklus ve Litis Siklus (30; 31; 32; 33; 13). Bakteriyofajlarda litik ve lizojenik yaşam siklusu farklı evrelerden oluşmaktadır (Şekil 2.4).

Bakteriyofajlar, hücresel mekanizmaları ve ribozom sahibi olmadığından enerji ve protein üretememekte, zorunlu hücre içi parazitler olarak nitelendirilmektedir. Fajlar, çoğalabilmek için farklı bir hücreye girmek ve orada replike olmak zorundadır. Bu süreç "enfeksiyon", fajın enfekte ettiği hücre "konakçı" adını almaktadır. Her faja özgü bir konakçı vardır. Konakçı hücreler enfekte edildiğinde genelde karar verilebilecek iki yaşam siklüsu bulunmaktadır. Nadir görülen üçüncü bir yaşam döngüsü olan "filamentli" döngü, fajların özgün özelliklerinden biridir. Bu döngüde, fajlar litik ve lizojenik siklüslardaki gibi konakçı hücrenin çoğalma mekanizmasını kullanarak çoğalır. Ancak filamentli

yaşam döngüsünde, konak hücre ölmez ve sürekli olarak fajlar üretilir, çevreye salınmazlar (34; 35).



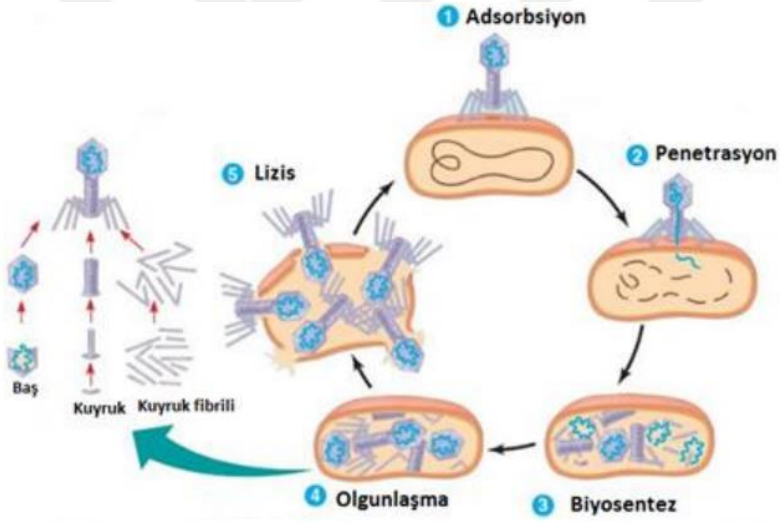
Şekil 2.3. Bakteriyofajlarda Yaşam Siklüsu

Bakteriyofajların yaşam siklüsu operatör bölgelerine bağlanan CI ve CRO proteinleri arası önceliğe bağlıdır. Bağlanma CRO proteini ile gerçekleştiğinde litik, CI proteini ile gerçekleştiğinde lizojenik yaşam siklüsu başlamaktadır (36).

Bakteriyofaj DNA'sının kendisini replike ederek progen viruslar oluşturması ve hücre parçalanması neticesinde yaşam siklüsu litik; bakteriyofaj DNA'sına entegre olarak progen virion oluşturmayan, bölünerek çoğalan bakteri ve bakteriyofaj nükleik asidin paralel çoğalması neticesinde yaşam siklüsu lizojenik siklüs olarak adlandırılmaktadır (37).

2.1.2.1.Litik Siklus (Virülent Faj)

Litik siklüs adsorbsiyon (1), penetrasyon (2), biyosentez (3), olgunlaşma (4) ve lizis (5) basamaklarından oluşmaktadır



Şekil 2.4. Litik Bakteriyofaj Siklusu

Kaynak: (21)

Tutunma/Adsorbsiyon: Kuyruklu fajların hedef bakterinin yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Kuyruk lifleri, kapsül yüzeyine tutunarak adsorpsiyon sürecini başlatır. Kuyruksuz fajlar ise özgül reseptörlere bağlanarak adsorpsiyon gerçekleştirir. Bu çünkü fajın hangi konakçı bakteriye özgül olduğunu belirlediğinden enfeksiyonun ilk ve en önemli aşamasıdır. Gram-negatif

bakterilere tutunma proteinler, lipopolisakkaritler ve oligosakkaritler gibi reseptörler aracılığıyla gerçekleşirken, teikoyik asit gibi gram-pozitif bakterilerin bağlanma bölgeleri farklıdır. Bunun nedeni murein tabakasının karmaşık yapısıdır. Fajler genelde Mg2+ ve Ca2+ gibi iki değerliğe iyonlara ihtiyaç duymaktadır. Böylece faj ve bakteri partiküllerinin negatif yükünü nötralize ederek adsorpsiyonu kolaylaştıran bu iyonlar temasın yaklaşık 300 saniye sonrasında adsorpsiyon aşamasını tamamlamaktadır (8).

Penetrasyon: Bakteriyofajların konakçı hücreye tutunup genetik materyalini aktardıkları bu aşama fajların tamamı için spesifiktir. Dolayısıyla her bir faj belirli bir konakçıya özgüdür. Genetik bilginin konakçı hücreye enjeksiyonunda genelde kısalan kuyruk lifleri aracılığıyla kuyruk, bakteri hücre duvarını penetre eder. Kapsitte taşınan genetik materyal geçtiği kuyruk kanalından periplazmik boşluğa ulaşır. Daha sonra, faj bakterinin hücre membranında açtığı boşluktan kolaylıkla hücre sitoplazmasına geçer ve boşluk derhal onarılır. Genetik materyalin salınımının ardından hücre duvarında bulunan faj kılıfı, hayalet faj adını almaktadır. Konakçıya enjekte olan nükleik asit ise "vejetatif faj" olarak adlandırılır. Bu süreçte, fajların konakçıya penetrasyon yapması ve genetik materyali aktarması için özel adaptasyonlara sahip olduğu söylenebilir. Bu adaptasyonlar, fajların spesifik olarak belirli bakteri türlerine tutunabilmesini ve genetik materyallerini aktarabilmesini sağlar (38).

Biyosentez ve Olgunlaşma: Fajlar dönemi konakçı hücre içinde geçirmektedir. Kuyruk, baş ve diğer yapıların sentezlendiği bu dönem, latent dönem olarak da adlandırılabilmektedir. Genetik bilgileri konakçı hücre

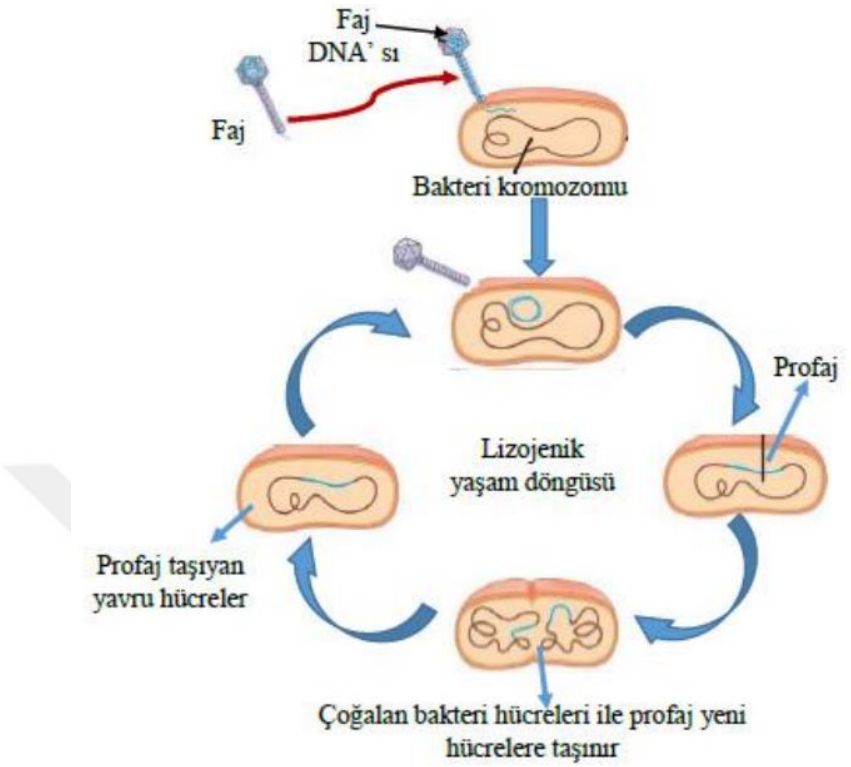
sitoplazmasında geçen fajların, olgunlaşmasına dek geçen süreci kapsamaktadır. Fajlar, bir bakteriye enfekte olduktan sonra faj genetik materyali bakteri hücresine girer ve bakteri ribozomları tarafından protein sentezi başlatılır. Faj, bakteri hücresinin metabolizmasını bozar ve kendi genomunun replikasyonunu sağlar. Bu süreçte faj bileşen ve enzimleri ayrı ayrı sentezlenmesine rağmen birleşmeye başlamaktadır (8).

Lizis: Bakteri hücresinde belirli bir miktara olgunlaşarak ulaşan fajların kendilerine ait protein ve enzimlerden yararlanarak bakteriyi lize etmesi bakteriden çıkarak serbest forma kavuşması söz konusudur. Holin proteinleri ve lisin kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Holin proteinleri, viral proteinlerden biri olan holin, hücre membranında gözenekler meydana getirir. Bu gözenekler hücreye zarar verir ve hücrenin bütünlüğünü bozar. Diğer bir bileşen ise viral bir enzim olan endolizin veya lisin enzimidir. Bu enzim, hücre duvarının (peptidoglukan) parçalanmasını sağlar. Holin proteinleri, iç membranda açtığı porlar ile lisin enziminin peptidoglukan tabakasına ulaşmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak, peptidoglukan tabakasının parçalanmasıyla hücre lize olur ve fajlar serbest hale geçer. Bu süreç, bakteriyi enfekte eden fajların çoğalmasını sağlayarak yeni fajların ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Lizis, fajların üreyebilmeleri ve yayılabilmeleri için önemli bir mekanizmadır (39).

2.1.2.2. Lizojenik Siklüs (Ilımlı Faj)

Lizojenik yaşam döngüsünde, fajlar konakçı hücreye adsorbe olarak DNA'larını enjekte etmektedir. Ancak penetrasyon aşamasından sonra latent dönem gerçekleşmemektedir. Yani yeni sentezlenmiş faj partiküllerinin oluşumu

gözlenmemektedir. Bunun yerine, faj DNA'sı rekombinasyon yoluyla bakteri kromozomuna dahil olarak lizojeni sürecini gerçekleştirmiş olur. Konakçı hücrenin DNA'sına bağlanan faj genetik materyaline "profaj" adı verilir. Bir faj taşıyan bakteri, böylelikle "lizojenik bakteri" olarak adlandırılır. Litik döngü ile temel farkı fajın konakçı hücreyi lize etmemesi olan bu siklüsta koşullar uygunluğunu sürdürdükçe faj, konak hücrede varlığını sürdürür hatta hücrenin yeni jenerasyonlarında da bulunabilir. Lizojenik döngü, konakçı hücrenin çoğalmasına olanak sağlar. Ancak uygun olmayan ortam koşullarında (değiştirilen inkübasyon sıcaklığı, tükenen besin kaynakları vb.), faj indüksiyonu adını alan süreçle profajları etkinleştirir. Bu durumda, lizojenik bakteri litik hayat devrine girer ve virülant hale gelen faja dönüşür. Faj indüksiyonu, konak bakteri hücresinin mitomisin C gibi antibiyotiklere, azot gazına veya UV ışınlarına maruz bırakıldığında gerçekleşebilir (40).



Şekil 2.5. Lizojenik Bakteriyofaj Siklusu

Kaynak: (21)

Represör, 236 amino asitten oluşan ve monomer yapıda bulunan bir proteindir. Bu proteinin monomerleri, birbirlerine 40 amino asit ile bağlı olan amino ve karboksil domainlerini içerir. Represör proteinleri genellikle dimer oluşturma eğilimindedir, yani iki monomer bir araya gelerek stabil bir yapı oluştururlar. Represör proteini, DNA'ya amino uçlarıyla bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Negatif ve pozitif düzenleyici olarak çalışabilir. Bu şekilde represör proteini bakteriyofajın litik yaşam siklusunu veya lizojenik yaşam siklusunu belirlemekte rol oynar. Eğer ortamda yeterli miktarda represör proteini bulunursa, diğer tüm bakteriyofaj genlerinin transkripsiyonu bloke edilir ve profaj oluşumu engellenir. Bu durumda bakteriyofaj, konağını enfekte edemez ve

lizojenik yaşam siklusunu tercih eder. Ancak represör proteini eksik veya düşük miktarda ise, bakteriyofaj litik yaşam siklusuna geçerek konak hücrenin ölümüne yol açar. Bu şekilde represör proteini, bakteriyofajların genetik materyallerini kontrol ederek yaşam sikluslarını düzenler ve konak hücrenin hayatta kalma stratejilerine etki eder (41).

2.1.2.3. Enfeksiyon Tipleri (Litik veya Lizojenik Karar)

Bakteriyofajlarda litik veya lizojenik yaşam siklusuna karar, erken mRNA oluştuktan sonra verilmektedir. Litik ve lizojenik karar mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bakteriyofaj kromozomu üzerinde bulunan promotor ve operatör bölgelerinin kontrolü altında olduğu varsayılmaktadır. Lambda bakteriyofajı genomunda, CL ve CRO gen bölgeleri ve bu bölgelerin transkripsiyonunu başlatan promotor kısımları bulunmaktadır. CL gen bölgesinin promotoru "repressör bağlama promotoru" (PRM), CRO gen bölgesinin promotoru ise "sağ promotor" (PR) olarak adlandırılır. Promotor, RNA polimerazın DNA'ya bağlandığı ve transkripsiyonun başladığı bölgedir. Operatör ise mRNA ve diğer bilgilerin kodlandığı esas genleri içeren bölgedir. Lambda bakteriyofajında operatör bölgesi OR1, OR2 ve OR3 bölgelerinden oluşur. Bu operatör bölgeleri, hücrenin farklı koşullarına bağlı olarak repressör proteinlerin bağlanmasını ve gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlar. Litik ve lizojenik karar mekanizması, bu promotor ve operatör bölgeleri üzerindeki regülasyon etkileşimleriyle belirlenir. Örneğin, lizojenik siklusun başlaması için CRO proteininin sentezlenmesi gerekmektedir. Bunun için PRM promotoru üzerinden transkripsiyon gerçekleşir ve CRO proteininin üretimi sağlanır. Litik siklusun

başlaması için ise CRO proteininin sentezlenmemesi veya bastırılması gerekmektedir. Represör proteini lizojenik veya litik yaşam kararında önem arz etmektedir. Bu proteinin üç operatöre (ORİ, OR2 ve OR3) bağlanma yeteneği vardır. Eğer represör protein ORİ ve OR2'ye bağlanırsa, RNA polimeraz OR3'e bağlanarak transkripsiyonu sola doğru yönlendirir ve lizojenik evreyi başlatır. Ancak, eğer represör protein OR3'e bağlanırsa, RNA polimeraz ORİ ve OR2'ye bağlanarak transkripsiyonu sağa doğru yönlendirir ve litik evreyi başlatır. Bu durumda, represör proteini hangi operatöre bağlandığına bağlı olarak hücrenin lizojenik veya litik evreye geçip geçmeyeceğini belirler. Bakteriyofaj DNA'sı konak hücreye enjekte edildiğinde, konağın RNA polimeraz enzimi, bakteriyofaj kromozomunda bulunan sağ (PR) veya sol (PL) promotöre bağlanarak transkripsiyonu başlatır. Bu promotörler, belirli bir DNA dizisine tanımlanan bir bölgedir ve transkripsiyon sürecinin başlamasını sağlar. Transkripsiyonun başlamasıyla birlikte çok erken faz proteinleri sentezlenir. Bu erken proteinler, bakteriyofaj kromozomunda bulunan N ve cro gen bölgelerini etkinleştirir ve N ve Cro proteinlerinin sentezini sağlar. Bakteriyofaj N gen bölgesi, enfeksiyonun ilk evresinde erken proteinlerin sentezlenmesini kontrol eder. Bu erken proteinler, represörü etkinleştirerek bakteriyofajın lizojenik evreye girmesini veya litik evreye geçmesini sağlar. Bu karar, çevresel şartlar ve tam olarak bilinmeyen diğer faktörler tarafından da etkilenebilir. Erken faz proteinleri ayrıca rekombinasyon ve DNA replikasyon genlerini aktive eder. Geç dönemde ortaya çıkan proteinler ise litik evrede baş, kuyruk ve liz genlerini, lizojenik evrede ise cl ve ini genlerini aktive eder. Bu proteiner, bakteriyofajın tamamlanması için gerekli olan yapısal

bileşenleri ve diğer önemli proteinleri sentezler. Bu süreç, bakteriyofaj enfeksiyonunun farklı evrelerinde farklı genlerin etkinleştirilmesiyle düzenlenir ve kontrol edilir. Bu, bakteriyofajın konağa yayılmasını sağlar ve yeni virüs partiküllerinin üretilmesini tetikler (41; 22).

2.1.3. Bakteriyofajlarda İndüklenme Mekanizmaları

Lizojenik döngüde replike olan bakteriyofajlar, in vitro ya da in vivo ortamlarda çeşitli etkenlerle indüklenerek litik evreye geçebilir. Bu indüksiyon süreci genellikle UV ışınları ve kimyasal ajanlar gibi indükleyici ajanlar tarafından gerçekleştirilir. İn vivo ortamda, ilaçlar veya hücre içinde meydana gelen belirli olaylarla indüksiyonun gerçekleştiği düşünülmektedir. İn vitro olarak, en etkili indükleyici kimyasal ajanlardan biri mitomisin C'dir. İndüksiyon süreci, kullanılan mitomisin C konsantrasyonuna bağlı olarak değişebilir. Laktobasil suşlarının indüklenmesi için gereken minimum mitomisin C konsantrasyonu genellikle 0.2 mg/ml olarak belirlenmiştir. İndüksiyonda sıcaklık ve kültürün yaşının önemli faktörler olduğu bilinmektedir (42). Sıcaklığın etkisi suşlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir, ancak kültürün erken logaritmik fazda olması gerekmektedir. UV ve mitomisin C gibi ajanlar, DNA molekülleri arasında rekombinasyonu sağlayan RecA adlı bir bakteriyel proteini etkileyerek çalışır. Bu ajanlar, RecA proteininin davranışını değiştirerek yüksek spesifikliğe sahip bir proteaz haline getirir. Bu proteaz, represör moleküllerini keserek operatör bölgesine bağlanmasını engeller. Böylece lizojen içinde dimer oluşturabilen monomer miktarı azalır ve operatör bölgesine bağlanacak dimer yeterli miktarda

bulunmaz. Sonuç olarak, RNA polimeraz ORİ ile OR2 bölgelerine bağlanarak litik siklusun başlamasına neden olur (41).

2.1.4. Bakteriyofaj Direnç Mekanizmaları

Bakteriler, bakteriyofaj enfeksiyonlarına karşı çeşitli mekanizmalarla direnç geliştirebilirler. Bu mekanizmalar genellikle üç grup altında toplanır: adsorpsiyon inhibisyonu, restriksiyon modifikasyon sistemi ve abortif enfeksiyonlar. Adsorpsiyon inhibisyonu, bakteriyofajların bakteri hücrelerine yapışmasını engelleyen bir mekanizmadır. Bu inhibisyon, mutasyonlar veya adsorpsiyon inhibisyonunu kodlayan bir plazmid aracılığıyla oluşabilir. Araştırmalar, hücre yüzeyinde bulunan şekerlerin bir polimer aracılığıyla reseptörlerin maskelenerek bakteriyofaja direnç sağlandığını göstermiştir. Ayrıca, bazı plazmidler aracılığıyla bakteriler birden fazla bakteriyofaja karşı direnç kazanabilir ve plazmid içeren suşlarda hücre yüzey antijenlerinin adsorpsiyonu engellemede önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Isıya duyarlılık da adsorpsiyonun bloklanmasında etkili bir mekanizmadır (43).

Restriksiyon/modifikasyon enzimleri, bakteriye giren yabancı DNA'yı tanıyarak parçalayan ve DNA'dan gen veya segment çıkarmak için spesifik bölgelerde kesim yapan enzimlerdir. Ayrıca, sentezlenen DNA'nın bazılarını modifiye etmek için sitozin veya pirimidin bazlarına metil grupları eklerler. Konağın iyi gelişmiş restriksiyon endonükleazlara sahip olması, bakteriyofaja karşı koruyucu bir faktördür. Abortif enfeksiyonlar, bakteriyofajların adsorbe olmasına ve DNA'nın girmesine rağmen enfeksiyon siklusunun durduğu ve progen oluşmadığı olaylardır. Replikasyonun yavaş ilerlediği bakteriyofajlarda

abortif mekanizma etkilidir ve bakterilerin direnç geliştirmesine yardımcı olur. Bakterilerin aynı bakteriyofajı lizojenik olarak taşıması, immünite geliştirmesi veya başka bir lizojenik bakteriyofaj içermesi gibi faktörler de bakteriyofaja karşı direnci artırabilir. Lizojenik bakterilerde profaj normal koşullarda stabildir, ancak lizojenik siklusun spontane olarak sonlanması da mümkündür. Bakteriler, spontan salınan bakteriyofaja karşı immün yanıt geliştirir çünkü bu bakteriyofaj DNA'sı konak içinde replike olmaz. Bu mekanizmalar bakterilerin bakteriyofajlara karşı dirençli olmasını sağlar ve bakterilerin sağ kalımını etkileyebilir. Ancak, bakteriyofajlar da bu mekanizmalara uyum sağlayabilir ve bu nedenle bakteri-faj etkileşimleri karmaşık bir evrimsel sürece tabidir (22).

2.1.5. Bakteriyofajların Güvenirliği

Fajlar, bakterilere özgü konakçı hücreleri tanımlama yeteneklerinden dolayı sadece hedeflenen bakterilere etki ederler. Diğer bakteri türleri ve hücreler üzerinde etkili olmazlar. Yapılan araştırmalar, yüksek konsantrasyonlarda bile oral olarak tüketildiklerinde fajların insanlar için zararsız veya toksik etkili olmadığını göstermektedir. Spesifik araştırmalar da fajların tıbbi kullanımının herhangi bir yan etkiye neden olmadığını ortaya koymuştur. Fajlar Sovyetler Birliği'nde bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Araştırmalar gram (+) veya gram (-) bakterilerin yol açtığı bulaşıcı hastalıkların klinik tedavi veya profilaksisinde fajların uygun olduğunu göstermiştir. Bu kullanım sürecinde insanlarda faj nedenli olumsuz etkiyle karşılaşılmamıştır. (8; 39; 44). Bruttin ve Brussow (45) tarafından gönüllü insanlarla yürütülen bir

araştırmada, E. coli'yi enfekte eden T4 kolifajının 105 pob/mL içme suyuna ilavesinde hiçbir yan etki oluşmadığı gözlenmiştir.

Fajların güvenli olduğunu kanıtlayan bir başka durum doğa, su, gıda ve sindirim sisteminde yaygın olarak bulunmalarıdır. Örneğin, deniz sularında mililitrede 107-109 pob/g düzeyinde faj bulunduğu belirtilmektedir. Bakteriyofajlar doğrudan bakterilerle ilişkilidir, bu nedenle işlem görmemiş tüm gıdalarda faj bulunabilir. Fermente gıdalar ve taze sebzeler incelendiğinde, bakteriyofajların bol miktarda bulunduğu görülmektedir (44).

Fermente gıdalar, farklı bakterilere etkiyen fajlar açısından zengin bir kaynaktır. Süt ürünleri özellikle peynir ve peyniraltı suyu, bakteriyofajların bulunabileceği iyi bir kaynaktır. Örneğin, İsveç Emmental peyniri, Propionibacterium freudenreichii'yi enfekte eden fajların düzeyinin 7x105 pob/g olduğu belirlenmiştir (46). Arjantin'deki süt ürünlerinde ise faj düzeyi 109 pob/g olarak rapor edilmiştir (47). Fermente edilmemiş gıdalarda da fajlar bulunabilir. Çeşitli çalışmalarda, E. coli fajlarının hazır gıda, çiğ sebze, marul, mantar, sığır eti, domuz, taze tavuklarda yaklaşık 104 pob/g düzeyinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, günlük olarak tüketilen gıdalarla birlikte büyük miktarlarda faj alınmaktadır. Araştırmalar, bu fajların güvenli bir şekilde tüketilebileceğini ve GRAS (Genel Olarak Kabul Edilen) nitelikte olduğunu göstermektedir (44).

2.1.5.1. Bakteriyofajların Antibiyotiklere Karşı Üstünlükleri

Fajlar, antibiyotiklere kıyasla farklıdır. Fajlar, milyonlarca yıl boyunca bakterilerle birlikte evrimleşmiştir ve bu süreçte direnç geliştirme olasılıkları neredeyse yok denecek kadar azdır. Fajlar, antibiyotiklerin aksine mutasyon neticesinde direnç kazanabilen bakterilerle tekrar savaşabilir. Bu da fajların değişen koşullara karşı duyarlılığını gösterir. Bunun yanı sıra, etkili bir faj, hedeflediği bakteriyi tamamen öldürünceye kadar enfeksiyonu sürdürebilir (48). Kimyasal antibiyotikler genellikle birçok farklı bakteri türünü hedef aldığı için bağırsak florasına zararlı olabileceğinden başka enfeksiyonlara yol açabilir. Ancak fajlar, sadece belirli bir veya birkaç bakteriyi hedef alır. Dolayısıyla hastalık etkeni bakterinin doğru bir şekilde tanımlanması ve buna uygun bir virüs seçimi gerekmektedir. Faj terapisi, bu avantajı sayesinde dar spektrumlu antibiyotik terapisine benzer. Bununla birlikte en az iki bakterinin enfeksiyon yarattığı durumlarda dezavantaj oluşturabilir. Bu sorunu çözmek için farklı faj karışımları kullanılabilir. Bakteriyofajların bir diğer problemi bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğramalarıdır. Fajlar doğrudan enfeksiyonla temas ederek etki gösterirler ve açık yaralara uygulandıklarında en iyi tedavi seçeneği olarak kabul edilirler. Ancak sistemik enfeksiyonlarda, yani vücudun genelinde yayılan enfeksiyonlarda bu uygulama şu an için pratik değildir. Bu nedenle, faj terapisiyle ilgili araştırmaların in vivo çalışmalarla desteklenmesi ve klinik araştırmalara öncelik verilmesi önemlidir. Bu zamana kadar faj terapisinin insanlara uygulanmaya başlandığı zamanlardan itibaren herhangi bir yan etkisi gözlenmemiştir. Bu da faj terapisinin güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir (49). Son olarak,

genetik mühendislik yaklaşımlarıyla fajlar dezavantajları avantaja çevrilebilir hale gelmiş ve çok yönlü kullanımlara imkan sağlamıştır. Fajların üretimi kolay ve ucuzdur ve doğada bol miktarda bulunmaları da avantajlarının arasında sayılabilir (50).

2.1.6. Bakteriyofajların Uygulama Alanları

Bakteriyofajlar, farklı uygulama alanlarında kullanılan mikrobiyal ajanlardır. Bakteriyofajların bu farklı uygulama alanları, mikrobiyal kontrol ve gıda güvenliği gibi konularda önemli avantajlar sunmaktadır. Ancak, uygulamalarının etkinliği ve güvenliği daha fazla araştırma ve geliştirme çalışmaları gerektirmektedir (51; 52):

- Faj Tiplendirme: Fajlar, bozulma etmenleri ve gıda kaynaklı patojenlerin tespitinde ve tanımlanmasında kullanılır. Bu yöntem, gıdalarda bakteri varlığının izlenmesi ve salgınların önlenmesi için önemlidir.
- Rekombinant DNA Teknolojisi: Fajlar, gen aktarım aracı (vektör) olarak kullanılabilir. Genetik mühendislik çalışmalarında fajlar, istenen genlerin hedef bakteri hücrelerine taşınmasında kullanılabilir.
- Faj Terapisi: Fajlar, antibiyotiklere alternatif olarak bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Özellikle S. aureus, S. Typhimurium, S. Enteritidis, Vibrio cholera, E. coli, Shigella gibi patojen bakteriler karşısında etkili oldukları gösterilmiştir. Faj terapisi, biyosanitasyon ve biyokoruyucu amaçlar için kullanılan fajların genellikle virülant veya litik fajlar olması

önemlidir. Bunun nedeni, litik fajların bakteri hücrelerini enfekte ederek çoğalmalarını sağlaması ve ardından hedef bakteriyi lize etmesidir (53; 44).

- Biyosanitasyon: Fajlar, gıda endüstrisinde biyosanitasyon aracı olarak kullanılır. Alet ekipmanların yüzeylerinin dezenfeksiyonunda ve biyofilm oluşumunu engellemede etkili olabilirler. Bu, gıdalarda hijyenin sağlanması ve kontaminasyon riskinin azaltılması için önemlidir.
- Biyokoruyucu: Fajlar, işlenmiş gıda ürünlerinde, taze sebze-meyvelerde ve karkaslarda kontaminasyonu önlemek amacıyla kullanılabilir. Bu, gıda güvenliğini artırmaya ve hastalık riskini azaltmaya yardımcı olur.

Gıda endüstrisinde, WHO tarafından paylaşılan verilere göre gelişmiş ülke popülasyonlarının %5-10'u gıdadan kaynaklanan hastalık nedeniyle olumsuzluk yaşamaktadır (54). Avrupa Birliği'nde (AB), Campylobacter, Salmonella ve Listeria gibi başlıca bakteriler gıda kaynaklı enfeksiyonlara neden olmakta ve yılda 380 bin insanı etkilemektedir (21). Gıdalar, tarladan çatala kadar olan üretim sürecinde patojen bakteri bulaşına maruz kalabilir. Dolayısıyla gıda zincirinin her basamağında gıdaya bulaşabilecek patojenlere karşı önlem almak için bakteriyofajlar doğal antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır (55; 56). Bakteriyofajlar patojen bakteriler karşısında spesifik inhibitör etkiye sahip olmaları, kolaylıkla bulunabilme ve izole edilebilme özellikleri, tanımlanan yan etkilerinin olmaması, kolay üretilebilme yeteneği gibi avantajlara sahiptir. Bu nedenlerle antibiyotiklere ve kimyasal koruyuculara alternatif olarak kullanılabilmektedir (57; 58; 59). Ayrıca eklendikleri gıdalardaki duyusal,

kimyasal ve fiziksel özelliklerini olumsuz etkilemez, hayvan ve insanlarda toksik etki yaratmaz.

Fajların kullanımının avantajları arasında, ilave edildikleri gıdaların fiziksel, kimyasal ve duyusal etkilememeleri, insan ve hayvanlara toksik etki göstermemeleri, sadece hedef patojen ve bozulmaya neden olan bakterilerin gelişimini kontrol altında tutmaları yer almaktadır. FDA tarafından onaylanmış olan ListexTM-P100 ve ListShieldTM kokteyl fajları, önceden hazırlanmış et ürünlerinde ve ambalaj malzemelerinde Listeria monocytogenes'e karşı etkilidir. Ayrıca fajlar bakteri tanımlamada, moleküler biyolojide model sistem niteliğinde, gıdalarda patojen bakteri varlığını belirlemede kullanılmaktadır (21).

Günümüzde antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sıkça kullanılan bir yöntemdir. Ancak antibiyotiklerin bilinçsiz ve aşırı kullanımı sonucunda antibiyotik direnci hızla artmaktadır. Bu durum, özellikle fırsatçı patojenlere karşı etkili olan antibiyotiklerin azalmasına ve çoklu dirençli bakteri suşlarını ortaya çıkarmaktadır (1). Antibiyotik direncinin artması, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir. Ancak son yıllarda antibiyotik araştırmaları ve keşifleri oldukça yavaşlamıştır ve mevcut antibiyotik seçenekleri sınırlıdır. Bu nedenle, antibiyotiklere alternatif tedavi stratejileri geliştirmek ve uygulamak önem kazanmıştır. Bakteriyofajlar, bu soruna cevap olarak önemli bir potansiyele sahiptir. Bakteriyofajlar, spesifik bakteri türlerine özgü olarak etki eden ve onları yok eden virüslerdir. Faj tedavisi, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için fajların kullanılması anlamına gelir (60; 61). Faj tedavisi, antibiyotik tedavisine kıyasla daha düşük maliyetli olabilir. Polonya'da kurulan bir faj tedavi

merkezi tarafından yapılan bir hesaplamada, metisilin dirençli S. aureus (MRSA) enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik tedavisinin 2-8 kat daha fazla maliyetli olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, antibiyotik direnci sorununa çözüm olarak faj tedavisi önemli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Ancak faj tedavisinin etkinlik ve güvenliğini değerlendirebilmek için daha fazla araştırma gereklidir. Ayrıca fajların kullanımıyla ilgili düzenlemeler ve yönergeler de geliştirilmelidir (3).

Bakteriyofajlar, biyoteknoloji alanında çeşitli amaçlarla kullanılabilecek manipüle edilebilir yapıları nedeniyle potansiyel arz etmektedir. Son dönemlerde fajların modern biyoteknolojide daha etkili çalışmalara kaynak sağladığı gösterilmiştir. Özellikle çoklu antibiyotik dirençli bakteri türlerine karşı alternatif tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (62). Fajlar, doğal olarak endolizin enzimini içerirler ve bu enzimin tedavi amaçlı kullanımı, özellikle Gram pozitif bakterilerin hücre duvarındaki peptidoglikanlara karşı etkili olduğu için umut vericidir. Antibiyotiklere oranla yan etkileri azdır (63). Fajlar ayrıca bakteri tanımlama sürecinde kullanılan faj tiplendirme yönteminde de önemli bir rol oynarlar. Bakterilere spesifik olmaları sayesinde patojen bakteri suşlarının tanımlanması daha kolay ve hızlıdır. Ayrıca fajlar DNA ve protein aşılarının taşıyıcısı olarak kullanıldıkları gibi, birçok protein ve antikor üretimi için de idealdir. Petrol ve tarım endüstrisinde de fajlar biyokontrol ajanı olarak kullanılmaktadır. Örneğin şeftali, lahana ve biber bitkilerinde Xanthomona spruni gibi patojen suşlar fajlarla biyolojik olarak kontrol edilebilmektedir. Bakteriyofajların bu çeşitli kullanım

alanları, onları biyoteknoloji, araştırma ve tedavi amaçlı önemli bir kaynak haline getirmektedir (62).

Fajların bakterilerdeki litik aktiviteleri, antibiyotik alternatifi olarak yararlanmalarını sağlamaktadır. Özellikle antibiyotiklere direnç artışı yaşanan son dönemlerde popülarite kazanan faj terapisi çok sayıda avantaj sunmaktadır. Antibiyotikler vücuttaki normal flora bakterilerini etkileyebilirken, fajlar sadece hedeflenen patojenleri hedef aldığı için normal flora üzerinde minimum etkiye sahiptir. Bu durum, gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımına bağlı olarak flora bozulmasının ve yeni direnç mekanizmalarının gelişmesinin önüne geçebilir. Fajlar, bakteriler tarafından da dirence karşı geliştirilebilir. Ancak fajlarda antibiyotikler kadar hızlı ve yaygın bir direnç beklenmemektedir. Bununla birlikte, fajların kullanıldığı fermentasyon teknolojisi gibi alanlarda istenmeyen etkiler gözlenebilir. Örneğin, sütün mayalanma sürecinde faj kontaminasyonu ürünün tat, koku ve yapısal özelliklerini etkileyebilir. Enfeksiyon hastalık tedavisinde antibiyotik alternatifi olan faj terapisinin her tedavi yöntemi gibi avantaj ve dezavantajı olduğu unutulmamalıdır. Araştırmalar ve teknolojik gelişmeler, faj terapisinin etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir (64).

2.1.6.1.Bakteriyofaj ve Faj Terapisi

1980'lere kadar faj terapisi hakkında çok az çalışma mevcuttur. Ancak sonraki yıllarda, hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar faj terapisinin faydalarını gösteren raporların yayınlanmasına başlandı ve bu alana olan ilgi arttı. Örneğin, yapılan çalışmalarda bakteriyemiye sahip fareler, fatal enfeksiyonlu dana, koyun ve tavuklar ile P. aeruginosa'nın neden olduğu cilt enfeksiyonlarına

sahip tavşanlar üzerinde tek dozluk faj enjeksiyonunun son derece olumlu bir tedavi yanıtı sağladığı bildirildi (48).

Bir araştırmada, fajların logaritmik üreme modellerinden yola çıkarak yapılan çalışmalar, E. coli O18:K1:H7 suşuyla farklı dozlarda enfekte edilen farelerde faj solüsyonundan tek enjeksiyonluk tedavinin son derece etkili olduğunu göstermiştir (65). Bu şekilde tek bir dozda elde edilen verimli sonuçlar, fajların logaritmik üreme özelliğinden dolayı çoğu antibiyotik ve antibiyotik kombinasyonuna kıyasla önemli avantajlar sunmaktadır (48). Gram negatif bakterilere bağlı çok çeşitli enfeksiyonlar antibiyotik direnci yayılımının önemli bir sorun olduğu günümüzde, antibakteriyel faj terapisinin özellikle Enterobacteriaceae ailesi üyeleri üzerinde etkili bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak, başarılı bir bakteriyofaj terapisi için fajın uygulama şekli, faj konsantrasyonu, tedavi dozu, faj direnci, elde edilen fajın nötralizasyonu ve hedeflenen bakteriye ulaşılabilirlik gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır (66). Ayrıca, fajlar atıksu kalitesinin iyileştirilmesinde de önemli bir role sahiptir. Hastane atık suları, kanalizasyon suları ve bazı bölgelerde ağır kirlilik etkisine maruz kalan nehirlerin temizlenmesinde fajların kullanılabileceği gösterilmiştir (67).

Faj terapisi, eski Sovyetler Birliği ve Finlandiya arasındaki Kış Savaşı sırasında askerlerin açık yara enfeksiyonlarına karşı kullanılmıştır (68). Elektron mikroskobunun icadı ile fajlar görselleştirilmeye başlanmıştır. Antibiyotiklerin 1940'larda kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, özellikle batı ülkelerinde antibiyotikler faj tedavisinin yerini almıştır. Bakteriyofajlar konakçı bakterileri

için spesifiktir ve memeli hücrelerini etkilemezler. Fajların özellikle çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu akut ve kronik enfeksiyonları tedavi etmek için terapötik ajanlar olarak uygulanması üzerinde çalışılmıştır (69). Günümüzde, antibiyotik direnci kriziyle başa çıkmak için litik bakteriyofajların ve enzimlerinin kullanımı araştırmacılar ve ilaç şirketleri tarafından yeniden ilgi görmektedir. klinik deneylerde kullanılan fajlar, faj kokteylleri ve bu fajların litik enzimleri gibi biyoteknolojik ürünler, tıbbi araştırmalar ve tedaviler için önemli bir potansiyele sahiptir. Fajlar, bakteriyofaj olarak da bilinen virüs benzeri organizmalardır ve özellikle antibiyotik dirençli enfeksiyonların kontrolünde umut vadeden bir yaklaşım sunar (70; 71; 72)

D'Hérelle (L'Oréal)'nin faj tedavisi denemelerine katkıda bulunmasıyla birlikte, birçok ilaç girişimcisi fajlarla ilgilenmeye başlamış ve fajlar giderek popüler hale gelmiştir. Paris'teki d'Hérelle'nin laboratuvarında Eli Lilly & Co, Parke-Davis, Squibb & Sons ve Swan-Myers gibi şirketler, çeşitli türlerde ve formlarda fajlar üretmiştir (73; 74). Bu fajlar, ağızdan alınabilecek, belirli bir bölgeye uygulanabilecek şekillerde hazırlanmıştır. Sprey tüpleri, lavmanlar veya enjeksiyonlar için kullanılabilen fajlar da üretilmiştir. Tifo, kolera, dizanteri ve diğer birçok bulaşıcı hastalığın tedavisinde fajlar kullanılmıştır. Ancak, 1928 yılında Alexander Fleming'in penisilini keşfetmesiyle antibiyotiklerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Antibiyotikler, bakterilerin büyümesini engelleyen kimyasal maddelerdir ve antibiyotik dönemi başlamıştır. Bu nedenle, batı ülkelerinde bakterilere karşı faj kullanımı önemini kaybetmiştir ve faj tedavisi üzerindeki

araştırmalar yarıda kalmıştır. Ancak Sovyetler Birliği'nde 1940'lardan beri fajlar, antibiyotiklere alternatif olarak kullanılmaya devam etmiştir (50).

Günümüzde çeşitli tedavi yöntemleri hala uygulanabilmektedir. Örneğin, iltihaplı derin yaralar veya ciddi radyasyon yanıkları faj terapisi ile tedavi edilebilmektedir. Bu tedavide, doktorlar deriye benzer bir materyalden yapılmış bakteriyofajla aşılanmış bez parçalarını açık yaraların üzerine yerleştirmektedir. Bu bezler, çevreye zarar vermeden doğada çözünebilen biyomateryallerdir. Bu tedavi, batı dünyası için bakteriyel enfeksiyon tedavisinde yeni gelişmelerin habercisi olarak görülmektedir. Bakteriyofaj kullanımı, insan tedavisinin yanı sıra veterinerlik, gıda endüstrisi, genetik mühendislik gibi alanlarda da mevcuttur. Ayrıca, Ağustos 2006'da ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), bazı etlerde Listeria monocytogenes bakterisinin öldürülmesi amacıyla bakteriyofaj kullanımını onaylamıştır. Faj terapisinin tıbbi bir geçerliliğe ulaşacağı konusunda bazı araştırmacılar şüphelerini dile getirmektedir. Büyük ölçekli klinik testler yapılmadığından ve literatürde yeterli bilgi henüz bulunmadığından, faj tedavisinin etkinliği belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra, antibiyotiklere dirençli bakteri türlerinin artışı nedeniyle bu alanda araştırmalar devam etmektedir (50).

Faj terapisinin antibiyotikler keşfedilmeden önce, d'Hérelle tarafından şarbon, veba ve kolera gibi hastalıklara neden olan bakterilerden izole edilen fajların ilk kez 1919’da dizanteriye, aerosol ve enjeksiyon olmak üzere farklı dozaj formlarıyla uygulandığı bildirilmektedir (69).

Faj terapisi, litik döngüye sahip olan fajların kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Fajlar, bakteriyi enfekte ederek parçalayarak hem bakterinin ölümüne neden olur hem de enfeksiyon bölgesinde çoğalarak diğer bakterileri enfekte ederek enfeksiyon kaynağını yok eder. Fajlar, konaklarına özgüdür ve sadece belirli türleri enfekte eder. Bu nedenle, etki spektrumu dışındaki bakterilere zarar vermez ve normal flora üzerinde olumsuz etkileri olmaz. Faj terapisi ayrıca, antibiyotik kullanımına bağlı gelişen sekonder enfeksiyonları da önleyebilir. Fajlar, enfeksiyon bölgesinde çoğalarak enfeksiyona neden olan bakterilerle eş zamanlı olarak ürer ve döngüsünü devam ettirirler. Bu nedenle, sistemik yan etki görülme olasılığı düşüktür. Gürcistan'ın Eliava Enstitüsü'nün faj çalışmaları ve faj terapisi uygulamalarında öncüdür. Faj terapisi, antibiyotik direncinin önemli bir sorun haline geldiği günümüzde alternatif bir tedavi seçeneği olarak yeniden değer kazanmaktadır (75).

2.1.7. Biyofilm ve Bakteriyofaj Etkileşim Çalışmaları

Fajlar, biyofilmdeki bakterilere duyarlılık gösterebilir ve faj reseptör bölgelerine bağlı olarak etkileşimler oluşturabilir. Biyofilmler, fajların ulaşabileceği su dolu kanallarla açık bir yapıya sahiptir. Bazı araştırmacılar, sulak biyofilmlerin viral boyutlu parçacıkları içine alabildiğini ve bu su sütunlarıyla çevrili olarak viral konsantrasyonların yaklaşık 100 kat arttığını gözlemlemiştir (76). Hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler de fajların biyofilmde tutunmasını etkileyebilir (49).

Çoğu çalışma şu ana kadar fajlarla serbest (planktonik) bakteriler arasında yapılmışken, biyofilm topluluklarıyla ilgili araştırmalar henüz başlangıç

aşamasındadır. Bilinen bir gerçek olarak, biyofilmlerin yüzeylerde baskın bir bakteriyel yaşam tarzına sahip olduğu bilinmektedir. Bakteriyofajlar 20. yüzyılın başlarındaki keşiflerden itibaren araştırılmaya başlanmış olmasına rağmen, ilk biyofilm-bakteriyofaj çalışması 1995 yılında yayınlanmıştır. Faj kullanımıyla biyofilm tedavisi karmaşık bir süreçtir ve genellikle litik fajlar tercih edilir. Bu tedavi sürecinde birkaç temel adım gerçekleştirilir. İlk ve en önemli adım, hedef bakteriye bağlanabilen bir bakteriyofajın adsorpsiyonudur (tutunması). Ancak, bakteriyofajların biyofilm tabakasına nüfuz etmesi zor olabilir çünkü bakteriler, EPS (ekstraselüler polimerik madde) matriksine gömülüdür. Fajlar, konakçının yüzeyinde bulunan hedef spesifik reseptörlere ulaşabilmeli ve biyofilm tabakasına nüfuz edebilmelidir. Fajların, EPS matriksi içerisine difüzyon ile veya faj ile ilişkili enzimlerin varlığı sayesinde nüfuz edebilme yetenekleri bulunmaktadır (77). Bu süreçte, fajların biyofilm tabakasına nüfuz etmesini kolaylaştırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin, fajlarla kaplanmış nanopartiküller kullanarak biyofilm tabakasına yerleştirilebilirler veya fajlar, biyofilm tabakasını parçalamak için özel enzimlerle modifiye edilebilirler. Bu şekilde fajlar, biyofilm tabakasını yıkmak ve bakterileri hedefleyerek enfeksiyonu tedavi etmek için daha etkili bir şekilde kullanılabilirler.

Faj polisakkarit depolimeraz enzimleri, doğal olarak izole edilen fajlarda genellikle yaygın olarak bulunmaz, ancak genetik mühendislik uygulamaları ile bu enzim genlerini ifade eden fajlar üretilebilir. Bu fajlar, erken evre biyofilm oluşumunu (yüzeye yapışan bakterileri) etkili bir şekilde öldürme yeteneğine sahiptir. Bir çalışmada, laminer akış rejimi altında paralel bir plaka akış odasının

cam yüzeyine yapışmış bakteri hücrelerinin, faj φS1 ile 60 dakika boyunca etkili bir şekilde öldürüldüğü bildirilmiştir. Hücrelerin yüzeyden uzaklaştırılması ise 20 dakika sürmüş ve biyofilm kütle azalması yaklaşık %90 oranında kaydedilmiştir (78). Başka bir çalışmada ise Staphylococcus epidermidis'ten kaynaklanan biyofilm oluşumunu azaltmak için tedavi öncesi kateter yüzeyinin faj ile kaplanması denemiştir (79). Genel olarak, biyofilm-bakteriyofaj etkileşim çalışmalarında tek bir bakteri türünün litik fajlar ile kontrol edilebildiği görülmüştür. Tam bir biyofilm yok olmasından bahsedilmese de biyofilmdeki biyokütlede anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (78). Bu çalışmalar, fajların biyofilm oluşumunu engellemekte veya azaltmada potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak, tam bir biyofilm eradikasyonu için daha fazla araştırma gerekmektedir.

2.2. İmplant Materyalleri

İmplant, vücut içine yerleştirilen bir cihaz veya yapay bir materyal olup tıp, diş hekimliği ve biyoteknoloji gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. implantların kronolojik tarihi oldukça eskiye dayanmaktadır (80).

- M.Ö. 500-400: Etrüskler tarafından yapılan protezde dana dişleri altın bantlar içine yerleştirildi.
- 1893: Pre-Columbian döneme ait bir kafatasında taştan yapılmış bir lateral diş bulundu.
- 1723: Fouchard, "Tenon" adını verdiği köklere vidalanan yapay çiviler kullandı.

- 1725: Lapeyode ve Liere, çene kırıklarının fiksasyonunda gümüş ve alüminyum teller kullandı.
- 1840: Lagenmack, metalik vida ve tırnakları kemik içinde kullanmaya başladı.
- 1887: Harris, platin kaplı kurşun bir post üzerine yerleştirilen porselen kronları denedi.
- 1891: Znamenski, porselen, gutaperka ve kauçuktan elde ettiği yapay dişleri çene kemiği içine yerleştirdi.
- 1900: Payne, saf altın köklerle lateral ve birinci küçük azı dişlerinin çekim yaralarını tedavi etti.
- 1909: Lambotte, kırık fiksasyonlarında ve implant türlerinde altın, nikel, gümüş, bakır ve alüminyum gibi metalleri kullandı.
- 1913: Greenfield, kemik içine yerleştirilen kafes tipi implantlarda iridoplatinum kullanmayı denedi.
- 1936: Venable ve Stuck, deneylerinde bazı metallerin vücut sıvılarıyla galvanik reaksiyonlar oluşturduğunu ve korozyonun ortaya çıktığını saptadılar.
- 1939: Strock, metalik implantların ametaliklere göre daha doku dostu olduğunu savundu.
- 1940: Formiggini, paslanmaz çelik ve tantal implantlar geliştirdi.
- 1943: Dahi ve Heinberg, supperiostal "Vitallium" implantları uyguladılar.
- 1956: Scales, paslanmaz çelik ve krom-kobalt alaşımlarından elde ettiği implantları karşılaştırmalı olarak denedi.
- 1963: Hovell ve Robinson, "Vitallium" implantları histopatolojik olarak incelediler.

- 1969: Kaketa ve Suziki, krom-kobalt alaşımlarından yapay kökleri mikroskobik olarak incelediler.
- 1974: Chiarenze, titanyum ve porselen kemik içi implantlarda mikroskobik bulgular elde etti.

Kronolojiden de izlendiği gibi, tarihi gelişim süresince gereç ve yöntem olarak pek çok implant türü çeşitlenmiştir. Genellikle vücut fonksiyonlarını düzeltmek, desteklemek veya geliştirmek için kullanılan implant türleri (80; 81);

- Tıbbi İmplantlar: Tıbbi implantlar, tıbbi tedavi amacıyla vücuda yerleştirilen cihazlardır. Örneğin, kalp pili, kalça protezi, diz eklemi protezi gibi implantlar bu kategoridedir.
- Dental İmplantlar: Dental implantlar, eksik dişleri yerine koymak için kullanılan yapay diş kökleridir. Bu implantlar, titanyum veya seramik gibi malzemelerden yapılmıştır ve çene kemiğine entegre olurlar.
- Kozmetik İmplantlar: Kozmetik implantlar, estetik amaçlarla kullanılan implantlardır. Örneğin, meme implantları veya dudak dolgusu gibi kozmetik amaçlı implantlar bu kategoriye girer.
- Elektronik İmplantlar: Elektronik implantlar, elektronik bileşenlerin vücuda yerleştirildiği ve özel bir işlevi yerine getirdiği cihazlardır. Örneğin, beyin pili, işitme implantı veya retinal implant gibi elektronik implantlar bu gruba dahildir.
- Kontraseptif İmplantlar: Kontraseptif implantlar, doğum kontrolünü sağlamak için kullanılan cihazlardır. Bu implantlar vücutta hormon salgılayarak gebeliği önlemeye yardımcı olurlar.

İmplant materyali vücut içine yerleştirilen tıbbi cihazlar veya protezler için kullanılan bir malzemedir. Bu nedenle, implant materyalinin bazı özelliklere sahip olması önemlidir. Bu özellikler, bir implant materyalinin etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için önemlidir. Ancak her implant türü için gereken spesifik özellikler farklı olabilir, bu nedenle her bir durumda materyal seçimi dikkatlice yapılmalıdır (80; 81).

- Korozyon direnci: İmplant materyallerinde aranan özelliklerden biri korozyon direncidir. Korozyon, metalin yüzeyine ve derinliğine etki eden bir fizikokimyasal parçalanma olayıdır. Ağız ortamı, metalin korozyonu için uygun bir ortamdır çünkü içerisinde oksijen, klor, fosforik asit ve laktik asit gibi korozif bileşikler bulunabilir. Oksijen, korozyonun gerçekleşmesinde önemli bir rol oynar. Bir implant materyali seçilirken, korozyona dirençli olması önemlidir. Soy metaller genellikle korozyona dirençlidir çünkü serbest enerjileri pozitiftir. Ancak, bazı metaller oksidasyon veya kimyasal reaksiyonlarla kendilerini korozyona karşı koruyacak bir tabaka geliştirirler. Bu metaller "pasif" olarak adlandırılır ve krom buna bir örnektir. Ayrıca, implant materyalinin vücut için zararlı iyonlar açığa çıkarmaması önemlidir. Korozyon sonucunda ortaya çıkan iyonlar hücre ölümlerine ve başka sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle, implant materyali iyon salınımını minimize etmelidir. Son olarak, implant materyalinin biyouyumluluğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Biyouyumluluk, implantın vücut dokularıyla uyumlu olması ve inflamasyon veya immünolojik tepkilere neden olmaması demektir. 25-37

- Toksik Olmama/ Biyouyumluluk: İmplantların toksik olmama özelliği ve doku dostluğu, vücut için yabancı olan metallerin kullanımından kaynaklanan sorunları ele alır. Yapay bir madde canlı dokulara yerleştirildiğinde, dokuların bu maddeye vereceği tepki göz önünde bulundurulmalıdır. Bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. 1937 yılında Venable, Stuck ve Beach tarafından yayınlanan metalik implant çalışmalarında, vücut sıvılarıyla temas halinde birçok metalin elektrolitik reaksiyona neden olduğu belirtilmiştir. Dokularda ortaya çıkan metal tuzları, hücrelerde proliferasyona (çoğalma) yol açarken, aynı zamanda kemik oluşumunu da olumsuz etkileyebilir. Başka bir deyişle, vücut sıvılarıyla etkileşim halinde iyonlaşan metaller, implant malzemesi olarak başarısızlıkla sonuçlanabilir. Asal metallerin dokular tarafından tolere edilebilmesi, öncelikle iyonlaşmamasına bağlıdır. Bu bağlamda, implant malzemelerinin seçiminde toksik olmama ve doku dostluğu önemli faktörlerdir. İdeal bir implant malzemesi, vücutta inert (tepki vermeyen) olmalı ve dokularla uyumlu olmalıdır. Biyouyumluluk, bu malzemeyle temas eden dokuların sağlıklı bir şekilde işlev görmesini ve implantın uzun vadede başarılı olmasını sağlar. Modern tıp ve malzeme bilimi, biyouyumlu implant malzemelerinin geliştirilmesi konusunda büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Örneğin, titanyum ve titanyum alaşımları gibi metaller, doku dostu özelliklere sahiptir ve yaygın olarak kullanılan implant malzemeleridir. Ayrıca, seramikler ve polimerler de biyouyumlu ve toksik olmayan implant malzemeleri olarak değerlendirilir.

- Mekanik özellikler, implantların vücutta uygulandığı bölge ve fonksiyonuna bağlı olarak değişir. İmplant materyallerinden beklenen özellikler dayanıklılık (kalça protezleri gibi büyük değerdeki ağırlıklara karşı dayanıklı olması gereken implantlarda, materyal yeterli mukavemet sağlamalıdır), bükülebilirlik (kemik vidalarında olduğu gibi implantların bükülebilme özelliği önemlidir. Bu sayede vidaların yerleştirilmesi ve uyum sağlaması kolaylaşır), çiğneme kuvvetlerine direnç (ağız içinde kullanılan implantlarda, çiğneme kuvvetlerinin etkilerini karşılayabilme yeteneği önemlidir. Bu nedenle dental implant gövdesi ve postlarının ince yapıda olması gereklidir), yüksek elastisite modülü (İmplant materyalinin yüksek elastisite modülüne sahip olması istenir. Bu özellik, materyalin esnemesini önler ve stabil bir implant yapımına olanak sağlar), düşük özgül ağırlık (implant materyali düşük özgül ağırlığa sahip olmalıdır. Yüksek özgül ağırlığa sahip bir implant, ağızda istenmeyen sonuçlara yol açabilir), son çekme dayanımı ve sertlik (iyi bir çekme dayancı ve sertliğe sahip materyaller, çiğneme kuvvetlerine karşı dirençli olurlar ve tercih edilirler).
- Abrazyon ve yıpranma direnci: İmplant materyallerinde aranan özelliklerden biri, abrazyon ve yıpranma direncidir. Abrazyon, iki yüzeyin sürtünmesiyle oluşan madde kaybına verilen isimdir. İmplantların başarılı bir şekilde fonksiyon görmesi için abrazyonun önlenmesi önemlidir. Abrazyonu azaltmak için ilk olarak yüzey pürüzlülüklerinin düzeltilmesi, tesviye ve polisaj işlemleri yapılabilir. Ayrıca, implant materyalinin sertlik özelliğinin yüksek olması da abrazyonun azalmasına yardımcı olur. Özellikle eklemlerde

kullanıldığında, implantların birbirleriyle ilişkili olan bölgelerinde veya kemikle temas eden kısımlarında aşınmanın meydana gelmesi başarısızlığa yol açabilir. Ağız içerisinde ise, kullanılan protezlerin hareketli olması durumunda ortaya çıkabilecek aşınma, protezin stabilitesini olumsuz etkiler.

- Homojenite: İmplant materyali homojenite, implantın yapıldığı malzemenin içindeki bileşenlerin homojen bir şekilde dağıldığı anlamına gelir. Bu, malzemenin istikrarlı ve tutarlı bir şekilde performans göstermesini sağlar. Bir implant materyalinin homojen olması önemlidir çünkü homojen dağılım, malzemenin mekanik özelliklerinin, kimyasal direncin ve biyouyumluluğun daha tutarlı ve öngörülebilir olmasını sağlar. Ayrıca, homojenite, implantın uzun ömürlülüğünü ve dayanıklılığını artırabilir. İmplant materyalleri genellikle titanyum, seramik veya polimer gibi malzemelerden yapılır. Bu malzemelerin üretimi sırasında homojeniteye dikkat edilir ve gerekli kalite kontrol adımları uygulanır. İmplant malzemeleri, belirli spesifikasyonlara ve standartlara uygun olarak üretilir ve test edilir. Homojenite, implantların başarılı bir şekilde entegre olmasını ve istenmeyen reaksiyonların ve komplikasyonların olasılığını azaltır. Bununla birlikte, herhangi bir implant prosedüründe, implantın doğru bir şekilde seçilmesi, yerleştirilmesi ve bakımının yapılması da önemlidir. Uygulayan hekimin talimatlarına uymak ve düzenli kontroller yapmak, implantın uzun vadeli başarısını sağlamaya yardımcı olur.
- Ekonomik Olma: Tek başına gereç seçiminde rol oynayacak değerde olmamakla beraber yan etken olarak düşünülebilecek bir konudur. Doğadan

tek başına elde edilişleri ya da alaşım olarak bileşimi oluşturan öğelerin yüksek parasal değerlerde olması gerek araştırma gerekse uygulama alanlarında güçlükler doğurabilir.

İmplant materyalleri tıbbi amaçlarla kullanımının tarihçesi oldukça eski zamanlara dayanmaktadır. MÖ 3000 yılına kadar uzandığı düşünülmektedir. Peru'da bu dönemde trepanasyon defektlerinin onarımında altın ve gümüş materyaller kullanılmıştır. 1500'lerde ise yarık damak onarımında altın plakaların kullanıldığı bilinmektedir. 1565 yılında Petronius, kraniyal defektler için altın plakanın alloplastik bir materyal olarak kullanımını tanımlamıştır. 20. yüzyılda implant materyalleri konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 1902 yılında Meyer ve 1907 yılında Robb, herni ve abdominal fasya onarımında gümüş tellerin kullanımını tanımlamışlardır. Ancak, sentetik materyallerin tıp alanında yaygın olarak kullanılması, biyomateryal bilimindeki gelişmelerle 1940'lı yıllarda 2. Dünya Savaşı ve savaş sonrası dönemde gerçekleşmiştir. Bu dönemde birçok uyumlu implant üretilmiştir. İmplant materyalleri genellikle otojen (kendinden alınan) dokuların yerine koyma, büyütme, sabitleme, güçlendirme ve yedekleme gibi amaçlarla kullanılmaktadır (82; 83). Otojen dokular plastik cerrahide genellikle ilk tercih edilen seçenektir. Ancak, bazı klinik senaryolarda implantların kullanılması daha uygun olabilir. Radyoterapi gibi durumlar, implant kullanımının enfeksiyon veya doku delinmesi gibi komplikasyonlara yol açabileceği durumlarda otojen dokuların tercih edilmesini gerektirebilir (82). İdeal bir implant materyali yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamalı, mikroorganizmaların üremesine olanak sağlamamalı, steril edilebilir olmalı ve toksik, alerjen ya da

karsinojenik özelliklere sahip olmamalıdır. Ayrıca, biyouyumlu olmalı, gerilime ve deformasyona dayanıklı olmalı, kolay şekillendirilebilmeli ve bazı durumlarda radyolusen özelliğe sahip olmalıdır. İmplant seçimi yaparken kapsül oluşumu ve doku içi büyümenin etkili faktörler olduğu unutulmamalıdır. Örneğin, kemik yedeği veya prolen meşin gibi yapılar sert bir yapıya sahip olup çevre dokuya entegre olmasını sağlarken, silikon Hunter çubukları gibi materyallerin ise kapsül oluşturarak tendon greftinin kaymasına neden olabileceği beklenir (83). Bu kapsamda implant materyalleri temelde 5 grupta incelenebilmektedir (Tablo 3).

Tablo 2.3. İmplant Materyalleri

METALLER	**POLİMERLER**
• Altın • Kobalt - krom • Paslanmaz Çelik • Platin • Titanyum	• Silikon • Politetrafloroetilen • Polyester • Polipropilen • Polietilen • Polimetilmetakrilat • Biyo-yıkılabilir polyesterler
YAPIŞTIRICILAR	SERAMİKLER
• Fibrin doku yapıştırıcı • Siyanoakrilat	• Hidroksiapatit • Trikalsiyum fosfat
BİYOLOJİK MATERYALLER	
• Deri türevleri • Biyoprostetik fileler	

Kaynak: (84)

2.2.1. Silikon İmplant Materyalleri

Geçmiş son 50 yılda , özellikle de sosyal medyanın da etkisiyle estetik uygulamalar ve ameliyatlar belirgin şekilde artmış ve en sık ameliyatlardan olan meme büyütme de bu konuda trend haline gelmiştir. (85)

İlk implant uygulaması tarihte Czerny tarafından 19. yy sonlarında hastadan alınan lipom dokusunun heterotopik otogreft olarak kullanılmasıyla olmuştur. 1950 lere kadar yine meme büyütme ameliyatlarında çeşitli materyaller denenmiş olup başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu dönemden sonra geliştirilen silikon implant materyalleri günümüze kadar gelmiş olup her yeni jenerasyonda dezavantajları ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Günümüzde en çok kullanılan implant materyalidir. Silisyum ve Oksijen atomlarından oluşan polimer bir bileşiktir. Polidimetil Siloksan (PDMS) meme implantında kullanılan silikon polimeri olup biyo uyumluluğu yüksektir. PDMS maddesinin çapraz bağları düzenlenerek akışkanlık ve viskozitesi değiştirilebilmektedir. Meme büyütmede jel yapı hidroksillenerek vinil bağları oluşturmaktadır. Dış kısmı güçlü bir kabuk formasyonuna getirmek için silis ile güçlendirilir. (86)

2.2.2. Meme Büyütmede Kullanılan İmplant Çeşitleri

2.2.2.1 Salin İmplantlar

1965’ te Fransada üretilmiştir. İmplant poş cebine yerleştirildikten sonra şişirilmesine olanak sağlar. ABD de yaygın olarak kullanılmaktadır. Öğrenim eğrisi uzun ve tecrübe gerektirmektedir. Uzun dönemde sönme, doğal olmayan

görünüm, aşırı şişirildiğinde rippling ve bubble görünüm sık rastlanan komplikasyonlardandır.

2.2.2.2 Silikon İmplantlar

İlk Silikon implantlar Cronin ve Gerow tarafından keşfedilmiştir.İlk meme implantı kalın kabuklu orta viskoziteli olup ilk kadın hastada 1964 te kullanılmıştır. Aynı zamanda implant satabilitesi için Dakron yamalarla göğüs duvarına tespit edilmesi sağlanmıştır.20 yıllık sürede %50 ye yakın sessiz rüptür saptanmıştır. İleriki dönem takiplerinde kapsüler kontraktür sık olarak gözlenmiştir.

İkinci kuşak silikon implantlar ise daha ince dış kabuk tasarlanmış ve dakron eklenmeden kapsül kontraktürü azaltılması amaçlanmıştır. Yine doğal meme hissiyatı için daha düşük viskoziteli jel kullanılmıştır. Fakat bu tasarım kapsüler kontraktürü önlemekte başarısız olup aynı zamanda silikon jel ‘kanaması’ denen tabloyu oluşturmuştur. İnce kabuktan sızan silikon jelin periprostetik kapsülde tespit edildiği gözlenmiştir. Bu yüzden fenomene bu ad verilmiştir.(85)

Üçüncü kuşak silikon implantlar ise 1980lerde çıkmıştır. Bu implantlarda 2 katlı silikon dış kabuğun arasında florosilikon bariyer olmasıyla karakterizedir. Amaç silikon sızıntısını önlemek ve implant rüptürü önüne geçebilmektir. Sonuç olarak dış kabuk ömrü uzamış ve kapsül kontrakütürü azalmıştır. (87) (88)

1980 lerde bu yıllarda implant gelişmesi sürerken aynı zamanda implantlar ve hasta güvenliği ilişkisi sorgulanmıştır. Yapılan araştırmalarda silikon implant ve bağ doku hastalıkları arasında korelasyon saptanmıştır. (85) (89) (90). Bu

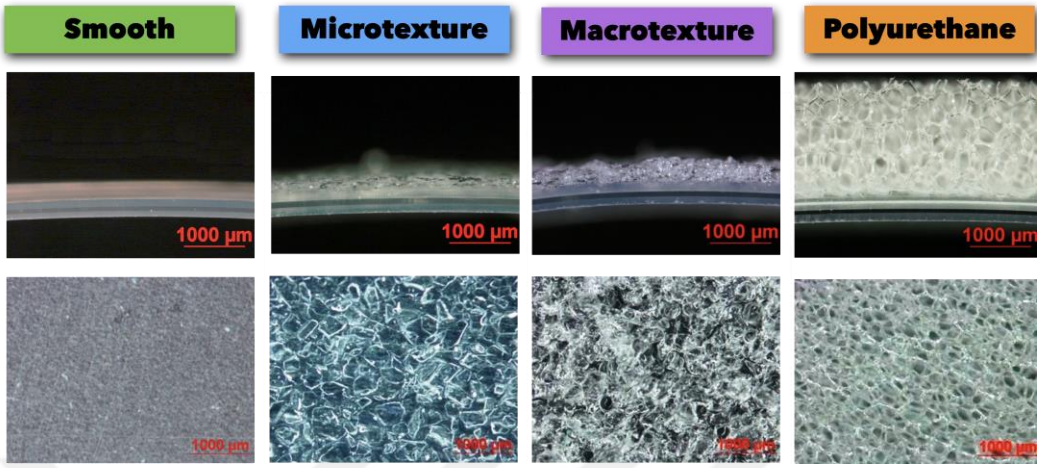
bulgular 3. Kuşak implantların 1992 yılında FDA tarafından ABD ‘ de yasaklanmasıyla sonuçlanmıştır. (85) Arkasından geliştirilen 4. Ve 5. Kuşak materyaller FDA ve ASTM tarafından sıkıca belli kriterler altında denetlenmiştir.

Beşinci kuşak implantlarda anatomik şekilli implantlar da geliştirilmiştir. Sadece daha koheziv jel ile doldurulmakla kalmayıp aynı zamanda dış yüzeyi ilk defa pürtüklü hal almıştır. Pürtüklü kabuk yapılması yöntemi firmadan firmaya farklı olup temel amaç düz yüzeyli implantlarda görülen kapsül kontraktürünü azaltmaktır. Bu implantlar 2012 ve 2013 de FDA den onay almıştır.

İmplant Yüzeyleri:

Yüzey şekillendirmesi ilk defa 1970 li yıllarda başlamış olup silikon kabuğu ince bir poliüretan yüzey ile kaplanmasıyla oluşmuştur. Kapsül kontraktürü azalması ile bu implantlar 1980 lerde popüler hale gelmiştir. (91) (85) (92)

Poliüretan materyal indirgenmesiyle gelişen 2-toluenediamine maddesinin hayvan çalışmalarında karsinojenik etkisi nedeni ile bu implantlar bir süre FDA tarafından yasaklanmıştır. Mevcut firmalar silikon yüzeyleri pürtüklü hale getirecek teknolojiler geliştirmiştir.



Şekil 2.7: İmplant yüzeyleri elektron mikroskobunda görünümü

İmplantlarda por boyutlarının stabilizasyona etki ettiği ama kapsül kontraktüründe fark yaratmadığı gözlenmiştir.

2.2.2.3 Poliüretan İmplantlar

1969 da Ashley tarafından geliştirildi. 1. Kuşak implantlara göre kapsül kontraktürünü ciddi azaltmıştır.. 1989 da Silimed Poliüretan implantların üretimine başlaması ile popüler hale gelmiştir. Köpük yapısı sayesinde lineer fibrozis oluşmasını önleyerek kontraktürün önüne geçebilmektedir. Hayvan deneylerinde poliüretan yıkımıyla meydana gelen 2.4- diaminotoluen maddesi açığa çıkıp sarkoma yatkınlık yaratsa da insanlarda bu görülmemiştir. (83) Bir süre bu nedenle yasaklansa da güncel olarak kullanıma tekrar girmiştir. Kapsül kontraktürü azalttığı ilk kullanıldığı dönemden beri gösterilmiştir.(85)Ayrıca pozitif yüklü tek meme implant materyalidir. Elektriksel yük adezyon ile doğrudan ilişkili olup poliüretan kaplı implantların avantajlarından biridir. (93)

2017 yılında yapılan çalışmada ALCL vakalarında pürtüklü implantların da sorumlu olması gösterildikten sonra popülerliği artmıştır. (94)



Şekil 2.8. İmplant yüzeylerinin elektrostatik yükü. Meme implantlarında sadece Poliüretan kaplı implantların pozitif yüklü olduğu vurgulanmıştır.(93)

2.3. Kapsül Kontraktürü

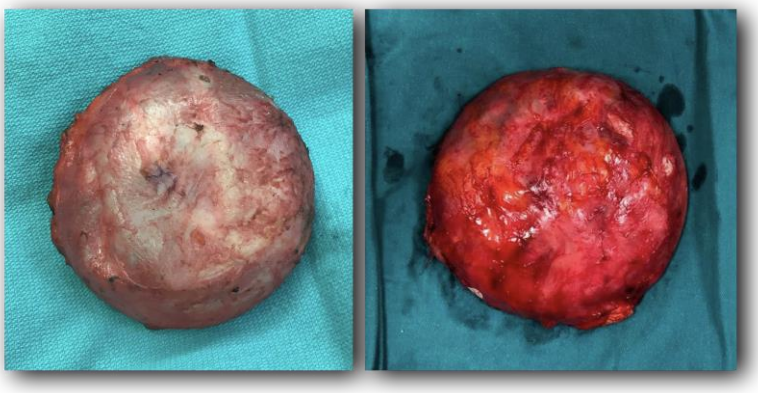
Memelilerde biyomedikal implantlar vücuda yerleştirildiğinde, belirli bir yara iyileşme tepkisi gelişir. Bu süreç çeşitli hücre etkileşimleri ve kompleks bir inflamasyonun başlamasıyla karakterizedir (95; 96). İmplant yüzeyine fibroblastlar göç ederek kollajen kapsül oluşumunu tetikler. Bu fibroblastlar daha sonra düz kas aktin ifade eden miyofibroblastlara dönüşür (97). Miyofibroblastlar, implantı çevreleyen ve çevre dokulardan ayıran kapsülün oluşumunu sağlar. Ancak zamanla miyofibroblastlar kontraksiyonu başlatabilir, bu da implantın distorsiyonuna, migrasyonuna ve sertliğine neden olabilir. Bu istenmeyen yan etki

kapsül kontraktürü olarak adlandırılır (98). Kapsül formasyonu üç tabakadan oluşur (99):

- İç tabaka: İnce ve düzenli kollajen yapıya sahip sinovyum benzeri doku.
- Ara tabaka: Gevşek areolar dokudan oluşur.
- Dış tabaka: Kollajen, vasküler doku ve miyofibroblast açıdan zengin olan bu tabakanın kontraksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Kalın kapsül dokuda, bu tabaka hipertrofik skar vb. histolojik özellikler göstermektedir (100).

İmplant yerleştirme işleminden sonra en sık görülen lokal komplikasyonlardan biri kapsül kontraktürüdür. Bu durum, meme büyütme (%5-19) veya rekonstrüksiyon işlemi sonrasında (%19-25) da ortaya çıkabilir. Kapsül, implantın yerleştirilmesinden sonra başlayan bir yabancı cisim reaksiyonu sürecinde oluşur. İlk aşamada, implantın yerleştirilmesiyle birlikte kan ve yabancı cismin yüzeyi etkileşime girer ve geçici bir eritrosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, bağ dokusu hücreleri ve fibrin tabakası oluşur. Bu sürecin akut fazında, inflamasyon mediatörleri ve hücreleri etkindir. Zamanla, akut inflamasyon yerini kronik inflamasyona bırakır ve yabancı cisim dev hücreleri ile birlikte fibrozis ve kapsül oluşumu gerçekleşir. Oluşan kapsül, iç hücresel tabakadan (T hücreleri ve makrofajlar), orta tabakadan (gevşek bağ doku) ve dış vasküler tabakadan (sıkı bağ doku) oluşur. Bazı durumlarda, biyofilm oluşumu veya silikon partikül dökülmesi gibi dış faktörler, inflamatuar süreci uzatarak kronik inflamasyona yol açabilir ve sonuç olarak kapsüler fibrozis meydana gelebilir. Kapsül kontraktürünün temel nedeni, kontrolsüz inflamatuar yanıtla ilişkili aşırı fibrozis ve kollajen birikimidir. Kapsül kontraktürü, meme implantlarının etrafında oluşan

sertleşme ve sıkışma durumudur. Bu durumu açıklamak için öne sürülen iki ana teori vardır: subklinik bakteriyel enfeksiyon/biyofilm oluşumu ve kronik inflamasyon. Subklinik bakteriyel enfeksiyon veya biyofilm oluşumu teorisi, implant etrafındaki kapsül dokusunda gizli bir bakteriyel enfeksiyon veya biyofilm oluştuğunu öne sürer. Subklinik enfeksiyonlar belirgin semptomlara neden olmadığından, bu enfeksiyonlar genellikle fark edilmez. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar, kapsül kontraktürü olan hastalardan alınan kültürlerde bakteri üremesi ve periprostetik enfeksiyonlarla ilişki olduğunu göstermiştir. Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes, Escherichia coli gibi bakteri türleri kapsül kontraktürünün en yaygın sebepleridir. Antibakteriyel maddelerle implant ve meme cebinin yıkanması, enfeksiyon kaynaklı kapsül kontraktürü oranlarını azaltmıştır. Kronik inflamasyon teorisi ise kapsül kontraktürünün hipertrofik skarlaşmaya benzer şekilde gerçekleşen kronik inflamasyon süreciyle ilişkili olduğunu öne sürer.



Şekil 2.8. Kapsül oluşumu ameliyat sonrası kapsül ve implant tahliyesi sonrası görüntü. Sol: Pürtüklü Yüzey Sağ: Poliüretan Yüzey (93)

Bu teoriye göre, implant etrafındaki kapsül dokusunda artan proinflamatuar mediatör seviyeleri fibroza yol açar. Hematom veya rezidüel kan birikimi, bakteri sayısını artırmanın yanı sıra bu bölgede yüksek düzeyde proinflamatuar sitokin birikimine neden olur. Bu nedenle, cerrahi bölgeye dren uygulanması hematom ve kapsül kontraktürü gelişimi riskini azaltabilir. Ayrıca, inflamatuar mediatörlerle zenginleşmiş seroma sıvısı da bölgelerde bakteriyel artışı ve biyofilm oluşumunu tetikleyebilir. Meme kanseri sonrası mastektomi ve radyasyon tedavisi, kapsül kontraktürü gibi komplikasyonların oluşumuna katkıda bulunabilen faktörlerdir. Radyasyon tedavisi, fibrozis adı verilen doku sertleşmesinin oluşumunu artırabilir. Ayrıca, subpektoral rekonstrüksiyonlarda radyasyon tedavisi, pektoral kasın skarlaşmasına neden olabilir, bu da ağrı, implant yer değiştirmesi ve kapsül kontraktürü gibi komplikasyonları artırabilir. Yeni çalışmalar, Transforming Growth Factor-β (TGF-β) adlı bir proteinin fibrozis ve radyasyon kaynaklı kapsül kontraktürünün oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu etkilerin önlenmesi için TGF-β sinyal iletiminin inhibisyonuyla elde edilen olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Kapsül kontraktürü, meme implantlarının çevresindeki doku kapsülünün sertleşerek daralması ve sıkışması durumunda ortaya çıkan bir komplikasyondur. Bu durumun şiddeti, meme memesi doğal yumuşaklığından sert, ağrılı ve şekli bozulmuş bir meme görünümüne kadar değişebilir. Kapsül kontraktürü, ilerleyişini etkileyen birçok faktör içermektedir. Bu faktörler arasında genetik yatkınlık, cerrahi teknik, implant tipi ve yerleştirme yeri, enfeksiyon gibi etkenler bulunabilir (90-91). Kapsül kontraktürünün şiddetini değerlendirmek amacıyla

Baker ve Baker-Spear tarafından geliştirilen sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmalar aşağıdaki gibidir:

Tablo 2.4. Kapsüler Kontraktür Sınıflandırılması

Meme rekonstrüksiyonu sonrası (Baker)		Augmentasyon mamoplasti sonrası	
Evre IA	Meme tamamen normal, memenin onarılmış olduğu söylenemez.	Class I	Meme tamamıyla normal, hiç kimse memenin büyütüldüğünü söyleyemez.
Evre IB	Yumuşak, ancak mastektomiden dolayı fizik muayene veya gözlemle implant farkedilebiliyor.	Class II	Minimal kontraktür, cerrahi uygulandığını söyleyebilirim, fakat hastanın şikayeti yok.
Evre II	İmplant ile rekonstrükte edilmiş meme hafif sertlikte, gözlemle veya fizik muayene ile farkedilebiliyor.	Class III	Orta düzeyde kontraktür, hasta sertlik hisseder.
Evre III	İmplant ile rekonstrükte edilmiş meme orta sertlikte. İmplant kolaylıkla farkedilebiliyor, ancak sonuç hala kabuledilebilir olarak değerlendirilir.	Class IV	İleri kontraktür, sadece gözlemle çok belirgin.
Evre IV	Kabul edilemez estetik sonuçla ve/veya belirgin hasta semptomlarıyla giden ve cerrahi girişim gerektiren ağır kapsül kontraktürü		

Kaynak: (84)

Bu iki klinik derecelendirme ölçeği dışında diğer derecelendirme ölçekleri önerilmiştir, bu ölçekler derecelendirmeyi nesnelleştirmeye çalışırlar. Bunların bir örneği, kapsülün basıncını belirlemek için kullanılan Aplanasyon Tonometrisidir (101). Bunun dışında kapsül kalınlığının Baker sınıflandırması ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için memelerin manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve

ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesiyle yapılan bir çalışmada kapsül kalınlığı ile Baker derecesi bir korelasyon göstermesine rağmen, ince kapsüllü hastalarda ciddi distorsiyon görülebildiği de tespit edilmiştir. İmplantın yüzey ve içerik özellikleri kapsül kontraktürünün oluşumu ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Kontraktür ile implant yüzey dokusu, bakteri kolonizasyonu, implantın yerleşim yeri ve implant dolgu malzemesinin türü arasındaki ilişkileri araştıran birçok çalışma vardır. Pürtüklü (textured) yüzeylere sahip silikon implantların, pürüzsüz yüzeyli implantlara kıyasla anlamlı derecede daha az kapsül kontraktürü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunun yanında silikon implantların salin implantlara kıyasla daha fazla kapsül kontraktürüne sebep olduğu bildirilmiştir. Meme implantının yerleşim planı ve kapsül kontraktürü arasında da ilişki bildirilmiş olup, subglandüler yerleşimli implantların submusküler veya subfasiyal yerleşimli implantlara kıyasla daha yüksek oranda kontraktür oluşturduğu raporlanmıştır. Bu durumun sebebi subglandüler bölgeye yerleştirilen implantların yüzeyinde bakteriyel kontaminasyonun fazla olmasıdır (102).

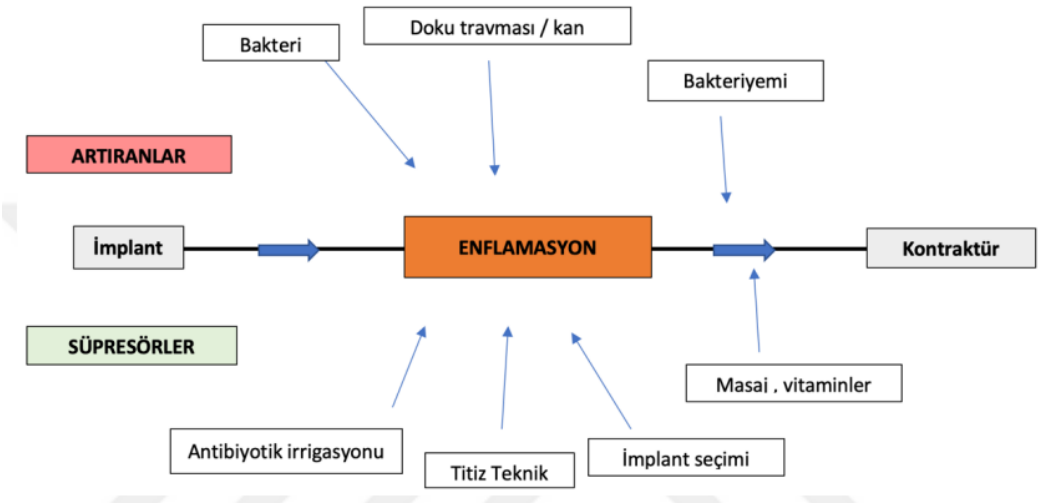
Kapsüler kontraktür, meme implantlarının etrafındaki kapsül dokusunun sertleşmesi ve büzüşmesidir. Genellikle silikon meme implantlarıyla ilişkilendirilen bir komplikasyondur. Kapsüler kontraktürün ciddiyeti Baker skorlaması kullanılarak belirlenebilir. Bu skala göre, Baker Evre 1 ve 2 hafif ila orta derecede kontraksiyonu, Evre 3 ve 4 ise daha şiddetli kontraksiyonu temsil eder. Bir çalışmada kapsül kontraktürünü değerlendirmek için görüntüleme yöntemlerini kullandı. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) kullanarak kapsül kalınlıklarını ölçtüler ve bu kalınlıkları Baker skorlarıyla

ilişkilendirildi. Çalışmanın bulgularına göre, ultrasonografi ile yapılan ölçümlerde Baker Evre 1 ve 2 için ortalama 1.14 mm, Evre 3 ve 4 için ise 2.39 mm kapsül kalınlığı tespit edildi. MR değerlendirmesi sonucunda ise Evre 1 ve 2 için ortalama 1.39 mm, Evre 3 ve 4 için ise 2.62 mm kalınlık bildirildi. Bu bulgular, kapsül kontraktürünün tanısında görüntüleme yöntemlerinin kullanılabileceğini ve Baker skorlarıyla kapsül kalınlıklarının ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Ancak, cerrahi tedavinin gerekliliği konusunda bu çalışma bir değerlendirme yapmamaktadır. Cerrahi prosedür ihtiyacı, kapsüler kontraktürün ciddiyetine ve semptomlara bağlı olarak belirlenmelidir (103).

Kapsül kontraktürü, meme protezlerinin yerleştirildiği dokunun sertleşmesi ve daralmasıdır. Bu durum, protezin etrafındaki kapsülün normalden daha kalın ve sıkı olmasına ve meme implantının şeklinin bozulmasına neden olabilir. Kapsül kontraktürüne yol açan sebepler hala tartışmalıdır, ancak çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bugün için, kapsül kontraktürü sürecinin çok faktörlü bir sorun olduğu kabul edilmektedir. Enfeksiyon teorisi, destekleyici kanıtların bulunduğu önde gelen bir etiyoloji olarak kabul edilirken, diğer teorilerin henüz yeterli kanıt sunamadığı bilinmektedir. Kontraktürün gelişimini etkileyen faktörler arasında bakteri, doku travması, kan gibi tetikleyiciler, titiz cerrahi teknik, implant tipi ve enflamasyonu baskılayan etkenlerin dengesi yer alır (104; 105).

- Hipertrofik Skar Hipotezi: Bu hipoteze göre, kapsül kontraktürü, protezin yerleştirildiği alanın yara iyileşme sürecinde anormal bir tepki olarak ortaya çıkar. Yara iyileşmesi sırasında oluşan hipertrofik skarlar, kapsülün sıkılaşmasına neden olabilir.

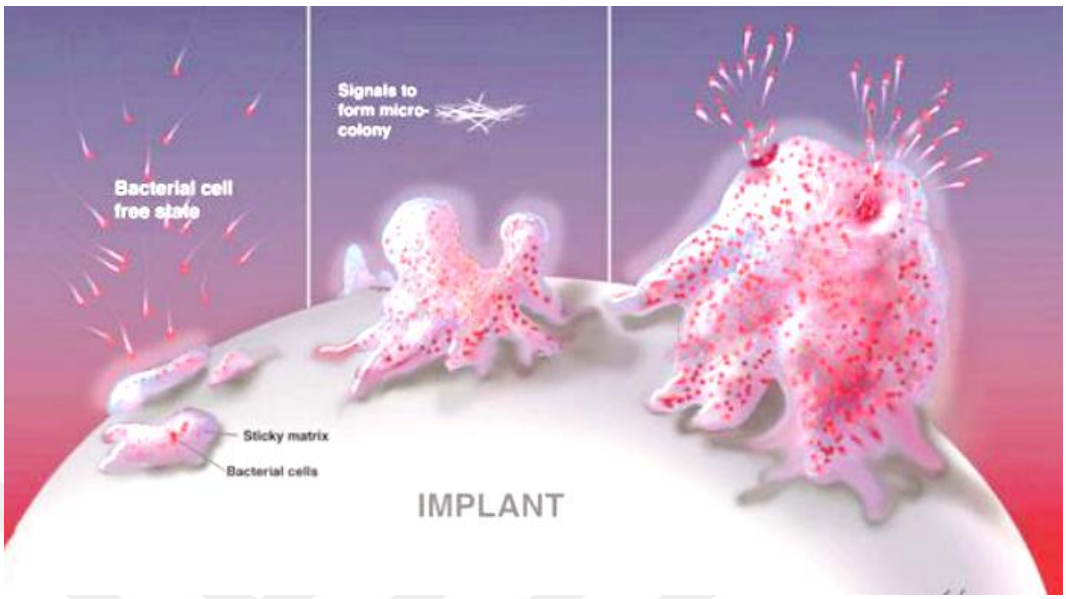
- Miyofibroblastlar: Miyofibroblastlar, yara iyileşmesi sırasında önemli bir rol oynayan hücrelerdir. Bazı araştırmalar, miyofibroblastların kapsül kontraktürünün gelişiminde etkili olduğunu öne sürmektedir. Bu hücrelerin aşırı üremesi veya aktivasyonu, kapsülün sıkılaşmasına yol açabilir.
- Silikon Jel Sızıntısı: Bazı çalışmalar, silikon jel implantlardan sızan silikonun kapsül kontraktürünü tetikleyebileceğini öne sürmektedir. Ancak, bu konuda kesin bir kanıt bulunmamaktadır.
- Hematom Teorisi: Yara iyileşmesi sırasında oluşan hematomlar, kapsül kontraktürü gelişimine katkıda bulunabilir. Kan birikmesi, enflamasyonu artırabilir ve kapsülün sıkılaşmasına yol açabilir.
- Yaş ve Enfeksiyon Teorisi: Kapsül kontraktürünün yaşla birlikte artabileceği ve enfeksiyonun da kontraktür gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyon, protez çevresindeki enflamasyonu ve fibrozisi artırarak kapsül kontraktürüne neden olabilir.



Şekil 2.8. Kapsüler Kontraktürün Etiyolojisi *(84)*

2.3.1. Biyofilm ve Bakteri ile ilişkisi

Doğada, bakteri türleri serbest yüzen (planktonik) ve yüzeye yapışık (biyofilm) formlarda bulunur. Planktonik bakteriler, herhangi bir katı yüzeye yapıştıklarında biyofilm oluşumu gerçekleştirirler (100). Bu süreç, tutunma, olgunlaşma ve dispersiyon evrelerinden oluşur. İlk evre, bakteri ve yüzey arasında geçici bağlantılar şeklinde başlar ve zamanla bu bağlantılar güçlenerek kalıcı hale gelmektedir (106). Bir sonraki evre olan olgunlaşma evresinde, bakteriler çoğalır ve ekstraselüler polimerik madde (EPS) adı verilen maddeyi sentezler. EPS, polisakkarid, protein, lipid ve nükleik asitlerden oluşur ve çeşitli işlevlere sahiptir. EPS, bakterileri birbirlerine ve yüzeylere bağlar, besin sağlar ve biyofilm tabakası için koruyucu bir bariyer oluşturur (107). Biyofilm büyüdükçe ve olgunlaştıkça daha karmaşık bir yapı haline gelir. Farklı mikroçevreler oluşur, pH, oksijen konsantrasyonu, besin durumu ve hücre yoğunluğu gibi faktörlerde farklılık gösterir. Biyofilm içindeki hücreler, metabolik aktivite açısından farklılık gösterebilir ve bu da biyofilm tabakasını tek tip tedavilere dirençli kılar (108).



Şekil 2.9. Biyofilm Gelişimi (tutunma, olgunlaşma ve dispersiyon)

Kaynak: (109)

Biyofilm döngüsünün son aşaması, planktonik hücrelerin biyofilm tabakasından ayrılması ve çevreye yayılmasıdır. Bu süreç, detaşman olarak adlandırılır ve biyofilmlerin sağ kalımını ve hastalık bulaşmasını kolaylaştırır. Detaşman, bakterilerin biyofilm yapılarından koparak serbest hale gelmelerini ve yeni yüzeylere veya ortamlara yayılmalarını içerir. Bu şekilde, bakteriler diğer alanlarda yeni biyofilm oluşumlarına katkıda bulunabilirler. Örneğin, Staphylococcus epidermidis ve Propionibacterium acnes gibi bakteriler, detaşman yoluyla çevrede enfeksiyonlara neden olabilirler. Staphylococcus epidermidis, cilt florasının bir parçası olan bir bakteridir ve özellikle implantlarda bulunan materyallerde sıklıkla izole edilir. Propionibacterium acnes ise meme implantlarından sıkça izole edilen bir bakteri türüdür ve cilt ile bağırsağın kommensal bir bileşeni olarak kabul edilir. Cerrahlar, implant çevresine erişimi

kolaylaştırmak için peri-areolar ve trans-areolar yaklaşımları tercih ettiklerinde, bu bakterilerin implant çevresine ulaşması daha olasıdır. Biyofilm yapıları, antibiyotiklere karşı güçlü direnç gösterebilir. Bu direnç, çeşitli mekanizmalar tarafından sağlanır. Biyofilm büyümesiyle birlikte, yapı antibiyotiklere ve farklı kimyasal maddelere karşı dirençli hale gelmek için genetik değişikliklere uğrar. Bunun yanı sıra, biyofilm içindeki bakteriler multidrug effluks transporterlarını yükseltirler ve antibiyotiklerin etkinliğini azaltarak direnç geliştirirler. Ayrıca, biyofilmlerde biriken ekstraselüler matris gibi bileşenler, antibiyotikleri parçalayan enzimler gibi adaptif tepkiler geliştirerek direncin oluşmasına katkıda bulunabilir. Biyofilm döngüsünün son aşaması olan detaşman, biyofilm tabakasından ayrılan planktonik hücrelerin çevrede hayatta kalmasını ve hastalık bulaşmasını kolaylaştırır. Bu süreçte, Staphylococcus epidermidis ve Propionibacterium acnes gibi belirli bakteri türlerinin rol aldığı örnekler görülmektedir. Biyofilm yapıları, antibiyotiklere karşı dirençli olabilir ve detaşmana eşlik eden genetik ve adaptif yanıtlarla bu direnci artırabilirler (84).

2.3.2. Kapsül Kontraktürü Antibiyotik İrrigasyonu Ve Profilaksisi

Kapsül kontraktürü oranlarını azaltmaya yönelik çeşitli stratejilerin başarılı olduğu belirtilmektedir. Yapılan yayınlarda, kapsül kontraktürünün genellikle kullanılan implantın veya uygulanan cerrahi yaklaşımın bir sonucu olduğu gösterilmiştir (110). Araştırmalar, meme altı insizyonunun tercih edilmesinin (111), implantın submusküler plana yerleştirilmesinin, pürüzsüz implantlara alternatif olarak pürtüklü implantların kullanılmasının (112), ameliyat öncesi intravenöz (IV) antibiyotiklerin verilmesinin ve dren kullanımının etkili olduğunu

ortaya koymuştur (113). Ayrıca, pudra içermeyen eldiven kullanımı, kortikosteroid tedavisi, immünomodülatör ve antienflamatuvar ilaçlar gibi faktörlerin de kapsül kontraktürü riskini azaltabileceği belirtilmektedir (114).

Meme büyütme ameliyatı sırasında meme implantlarının yerleştirilmesi ve kapsüler kontraktürün minimize edilmesine yönelik cerrahi tekniklerin tercih edilmesi, optimal sonuçlar elde etmek için önemlidir (115). Meme poşunun irrigasyonu, genel olarak kullanılır ve önerilir, ancak irrigasyonun ayrıntılı teknik detayları hala tam olarak belirlenmemiştir. Subklinik enfeksiyon teorisi, kapsüler kontraktürü tetikleyebilecek birçok bakteri olduğunu göstermiştir ve mevcut yıkama solüsyonlarının çoğunun geniş spektrumlu koruma sağlayamamasına neden olur (105). İlk bilimsel çalışmalarda, betadin, ikili antibiyotik solüsyonu (polimiksin B ve gentamisin), sefazolin, basitrasin gibi yıkama solüsyonlarının istenilen bakterilere karşı yetersiz koruma sağladığı görülmüştür. Adam ve arkadaşları, 50 ml betadin, 80 mg gentamisin, 1 gram sefazolin ve 500 ml salin içeren solüsyonun en optimal geniş spektrumlu korumayı sağladığını belirtmiştir (116). FDA, bu çalışmalardan sonra betadin kullanımını önermeyerek kontrendike göstermiştir, bu nedenle betadin içermeyen solüsyonlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır (117). Bu in vitro çalışmalar sonucunda, 50.000 ünite basitrasin, 1 g sefazolin, 80 mg gentamisin ve 500 ml salin içeren antibiyotikli solüsyon önerilmiştir. Ardından gerçekleştirilen klinik çalışmalarda meme büyütme ameliyatı sonrası kapsüler kontraktürde %4-5 oranında azalma, rekonstrüksiyon sonrasında ise %3 oranında azalma raporlanmış ve in vitro veriler doğrulanmıştır (118). Atravmatik paket diseksiyonu ve künt enstrüman kullanımı, cildin ve çevre

dokunun irrigasyon solüsyonu ile temizlenmesi, implant temasından önce eldivenlerin değiştirilmesi ve implantın aseptik olarak minimal manipülasyonla yerleştirilmesi gibi ek yöntemler de önerilmektedir (105).

İmplant tipi ve kapsül kontraktürü. İmplantların tasarımı, yapıları ve dolgu içerikleri kapsül kontraktürünün gelişimini etkileyebilir. Daha yeni jenerasyon implantlar, daha az kapsül kontraktürü insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle pürüzlü yüzeyli anatomik şekle sahip implantlar, daha az kapsül kontraktürü riski taşıyabilir. Poliüretan implantlar da kapsül kontraktürünü azaltabilmektedir, ancak bu etkinin implant yüzeyinden ziyade implantın biyokimyasal etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Implant yüzey dokusunun kapsül kontraktürüne etkisi hakkındaki çalışmalar karışık sonuçlar vermektedir. Cerrahi teknik de implant yüzeyinin kapsül kontraktürü üzerinde etkili olabilir. Pürüzlü yüzeyli implantların subglandüler pozisyona yerleştirilmesi kapsül kontraktürü riskini azaltabilirken, submüsküler plan gibi farklı tekniklerde bu etki görülmemiştir. Yüzey tekstürünün kapsül kontraktürü üzerindeki etkisini destekleyici kesin veriler bulunmamaktadır. Dolgu materyali tipinin de kapsül kontraktürü üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Daha eski jenerasyon implantlar, jel sızdırma özelliğine sahip oldukları için daha yüksek kapsül kontraktürü riski taşıyabilir. Ancak, stabil formlu ve yapışkan silikon jel içeren implantların kullanımıyla daha düşük oranda kapsül kontraktürü görülebilmektedir. İmplant büyüklüğü, projeksiyonu ve şekli de kapsül kontraktürü gelişimini etkileyebilir. Geniş hacimli implantlar daha fazla komplikasyon riski taşıyabilir ve reoperasyon ihtiyacını

artırabilir. İmplant ve meme boyutlarını eşleştiren doku bazlı planlama yöntemi ise komplikasyonları azaltabilir (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından G.Ü. ET – 22.091 kod numaralı çalışma etik kurul onayı almış olup, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi' nde (GÜDAM) gerçekleştirildi. Çalışmada toplam ağırlıkları 230 (+20) gram olan Wistar Albino türü dişi sıçanlar kullanıldı. Deneyde 3 ana grup (9 subgrup) ve her grupta altışar (6) adet olmak üzere 54 adet deney hayvanı kullanıldı.

3.1.BAKTERİ KULLANIMI

Tüm implant yüzeyleri Etilen Oksit gaz sterilizasyonu sonrası Staphylococcus Epidermidis ATCC 35984 suşunda 24 saat bekletildi.

3.2.BAKTERİYOFAJ İZOLASYONU

Atık su arıtma tesislerinden 50'şer ml steril numune kaplarına alınarak, soğuk zincir altında laboratuvara getirilen örnekler, derhal baktariyofaj izolasyonuna tabi tutulacaktır. Atık su örneklerinden 10 ml alınacak, steril 0,22 µm çaplı milipor filtreden geçirilerek steril tüplere aktarılacaktır. Böylece atık su örnekleri kontamine oldukları bakteri ve partiküllerden arındırılacaktır. Bakteriyofaj zenginleştirmesi amacıyla filtratlardan 500'er µl alınarak, 7 adet 2'şer ml'lik steril ependorf tüplere aktarılacak ve üzerlerine BHI (Brain Hearth Infusion) Brot'da 37°C'de 1 gece zenginleştirilmiş referans *S. epidermidis* suşundan 1 ml inokule edilerek 37ºC'de 1 gece inkübasyona bırakılacaktır. İnkübasyonu takiben her bir ependorf tüpüne 100 µl kloroform ($CHCl_3$) eklenecektir. Karışım hafifçe

karıştırıldıktan sonra 3000 × *g*′de 15 dakika santrifüj edilecektir. Santrifüj işlemini takiben üstte kalan sıvı (bakteriyofaj içeren) ayrı bir tüpe aktarılacak. Spot ekim testi için, her bir dilüsyondan 10 µl kullanılacaktır. Dilüsyonların spot ekim testi için, 90 ml'lik petrilerde iki katlı agarlar hazırlanacaktır. Bu amaçla 4 mm kalınlığında dökülmüş ve 4ºC'de muhafaza edilen LB (Luria Bertani) agar'ın (LB broth + %1,5 agar + 10 mM $CaCl_2$) üzerine tüplerde 3 ml olarak hazırlanmış, 50ºC'ye soğutulmuş ve 37°C'de 1 gece BHI'de zenginleştirilmiş *S. epidermidis* kültüründen 200 µl (10^8 kob/ml) ve faj filtratından 100 µl (10^7 pob/ml) eklenmiş LB soft agar (LB broth + %0,75 agar + 10 mM $CaCl_2$) dökülecektir. Agarların oda sıcaklığında donmasını takiben, atık su numunelerinden elde edilen filtrat referans suşu barındıran çift katlı petrilere belirli aralıklarla 10'ar µl damlatılarak ekimleri yapılacaktır. Damlaların emilmesini takiben petriler 37ºC'de 24 saat inkübe edilecektir. İnkübasyon sonunda bakteriyofajlar agarların üzerinde oluşmuş plaklar (berrak zon) şeklinde tespit edilecektir. Agar üzerinde oluşan 1-5 adet plak, steril mikropipet ucuyla alınan bakteriofajlar lize etmiş olduğu suşun BHI'de 37°C'de 1 gece inkübe edilmiş 1,5 ml'lik zenginleştirmesine inoküle edilecek 37ºC'de 24 saat inkübe edilecektir. İnkübasyonu takiben tüplere 100'er µl kloroform eklenecek, hafifçe karıştırılacak ve 3000 × *g*'de 15 dakika santrifüj edilecektir. Santrifüjü takiben süpernatantlar alınarak steril ependorf tüplerine aktarılacaktır. Bu şekilde izole edilerek zenginleştirilen saf litik bakteriyofaj süspansiyonlarının bir kısmı 4ºC'de, bir kısmı da steril gliserin eklenerek (% 20 v/v) -86ºC'de muhafaza edilecektir.

Bakteriyofajların İn-Vitro Litik Etkinliklerinin Tespiti

Belirlenen aday fajların konak *S. epidermidis* suşuna in-vitro olarak litik etkinlikleri, BHI'da 37°C'de 1 gece zenginleştirilmiş (12-18 saat), log-üreme fazındaki *S. epidermidis* suşuna farklı enfeksiyon çokluklarında (MoI, Multiplicity of Infection, faj sayısı/bakteri) eklenmesi ile farklı sürelerde (0., 1., 3., 6. ve 24. saatler) alınan örneklerden faj ve bakteri sayımlarının gerçekleştirilmesi ile değerlendirilecektir. Bu kapsamda, OD_{600} değerleri doğrultusunda BHI ile 10^2 ve 10^4 kob/ml düzeyinde seyreltilen *S. epidermidis* kültürleri, son titresi 10^8 pob /ml (plak oluşturan birim/ml) faj olacak şekilde infekte edilerek, 37°C'de 48 saat inkübe edilecektir. *S. epidermidis* sayımı için belirtilen sürelerde alınan örneklerden OD_{600} değerlerindeki azalmalar kaydedildikten sonra hazırlanan 10 katlı sulandırmalar, çift seri damla plak yöntemiyle TSA agara ekilecek ve petriler 37°C'de bir gece inkübasyona bırakılacaktır. İnkübasyonu takiben, koloni sayımları gerçekleştirilerek kob/ml'deki azalmalar kaydedilecektir. Elde edilen sonuçlar in-vivo modellerdeki biyokontrol deneylerine ışık tutacaktır.

3.3. GRUPLAR VE AÇIKLAMALARI

Çalışmada kullanılan implant yüzeyleri düz, pürtüklü ve poliüretan implantlardan 2 x 1 cm ölçüleri ile dikdörtgen olarak kesilen yüzeylerdir. Her bir sıçana 3 farklı yüzey yapısına sahip implant yüzeyleri yerleştirildi. Toplamda 3 farklı sıçan grubu oluşturularak farklı yüzeye sahip implantların biyofilm oluşumu ve bakteri yükü açısından farkları incelendi.(Tablo 3.1)

Kontrol Grubu (Grup 1): *Staf. Epidermidis* ile 24 saat boyunca kontamine edilen implant yüzey materyallerinin yerleştirildiği hayvanlar, herhangi bir tedavi uygulanmaksızın 6. Saat, 24. Saat ve 1. Ayda feda edilecek ve alınan örnekler bakteri yükü ve biyofilm oluşumu açısından fenotipik olarak konvansiyonel bakteri sayımı, biyofilmin kantitatif olarak ölçümü ve moleküler olarak adherans genin kantitasyonu yapılarak değerlendirilecektir.

2. Antibiyotikli Deney Grubu (Grup 2): *Staf. Epidermidis* ile 24 saat boyunca kontamine edilen ve sonrasında 5 dakika boyunca antibiyotik çözeltisi içinde bekletilen implant yüzey materyallerinin yerleştirildiği hayvanlar, 6. Saat, 24. Saat ve 1. Ayda feda edilecek ve alınan örnekler bakteri yükü ve biyofilm oluşumu açısından fenotipik olarak konvansiyonel bakteri sayımı, biyofilmin kantitatif olarak ölçümü ve moleküler olarak adherans genin kantitasyonu yapılarak değerlendirilecektir.

3. Bakteriyofajlı Deney Grubu (Grup 3): *Staf. Epidermidis* ile 24 saat boyunca kontamine edilen ve sonrasında, inokule edilen bakteriye yönelik hazırlanan litik bakteriyofaj çözeltisinde 5 dakika boyunca bekletilen implant yüzey materyallerinin yerleştirildiği hayvanlar, 6. Saat, 24. Saat ve 1. Ayda feda edilecek ve alınan örnekler bakteri yükü ve biyofilm oluşumu açısından fenotipik olarak konvansiyonel bakteri sayımı, biyofilmin kantitatif olarak ölçümü ve moleküler olarak adherans genin kantitasyonu yapılarak değerlendirilecektir.

GRUP 1 **6. SAAT**	*Staphylococcus Epidermidis*	N/A
GRUP 1 **24. SAAT**	*Staphylococcus Epidermidis*	N/A
GRUP 1 **30.GÜN**	*Staphylococcus Epidermidis*	N/A
GRUP 2 **6 SAAT**	*Staphylococcus Epidermidis*	Rifampisin- Sefazolin
GRUP 2 **24. SAAT**	*Staphylococcus Epidermidis*	Rifampisin- Sefazolin
GRUP 2 **30. GÜN**	*Staphylococcus Epidermidis*	Rifampisin- Sefazolin
GRUP 3 **6. SAAT**	*Staphylococcus Epidermidis*	***Litik Bakteriyofaj***
GRUP 3 **24. SAAT**	*Staphylococcus Epidermidis*	***Litik Bakteriyofaj***
GRUP 3 **30.GÜN**	*Staphylococcus Epidermidis*	***Litik Bakteriyofaj***

Tablo 3.1. Deney grupları özet görünümü

3.4.CERRAHİ PROSEDÜR

Tüm gruplardaki sıçanlara poş hazırlama işlemi aynı teknikle uygulandı. 45 mg/kg Ketamin HCl ve 5 mg/kg Xylazine intramusküler uygulanarak anestezi şartlarında tüm sıçanların dorsumu tıraş edildi. Povidon iyodin ile tüm dorsum temizlendikten sonra steril cerrahi alan örtünmesini takiben birbiri ile bağlantısı olmayan; biri ense bölgesinden vertikal kesi ile diğer ikisi her iki skapula altından vertikal kesiler ile girilerek cilt altı hazırlanan poşlara, 3 farklı yüzey yapısına sahip, 2x1 cm ebatlarında implant yüzeyleri steril olarak yerleştirildi. Grup 1 de ek bir işlem yapılmadan 4/0 Tekmon Doğsan sütür ile poş kapatıldı. Grup 2 de implant yüzeyleri yerleştirilmeden Rifampisin ve Sefazolin çözeltisinde 5 dk bekletildi. Grup 3 de Litik Bakteriyofaj çözeltisinde 5 dk. bekletildi. Ardından süreyi takiben random olarak düz, pürtüklü ve poliüretan yüzeyler her sıçana steril olarak yerleştirildi. 4/0 Tekmon (Doğsan) sütür ile poşlar cildi dikilerek kapatıldı.

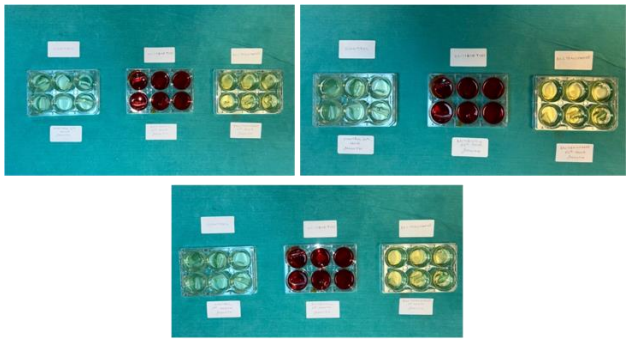
6. saat gruplar sürenin bitimini takiben Povidon İyodin ile tekrar silinip steril cerrahi örtünmeyi takiben eski insizyonlarından açıldı. Makroskopik değerlendirmenin ardından örneğin yarısı (1x1 cm) 50 ml steril konik tabanlı falkon tüplerine aktarılarak bakteri kantitasyonu ve optik dansitometri ölçümü için ayırıldı. Diğer yarısı (1x1 cm) 50 ml steril konik tabanlı falkon tüplerinde mRNA kantitasyonu için ayrıldı. Dokuların alınması sonrası sıçanlar intra kardiyak kan alınarak feda edildi.



Şekil 3.1 : Kullanılan Rifampisin ve Sefazolin preparatları



Şekil 3.2 . Staf. Epidermidis suşu ile 24 saat bekletilen implant yüzeyleri



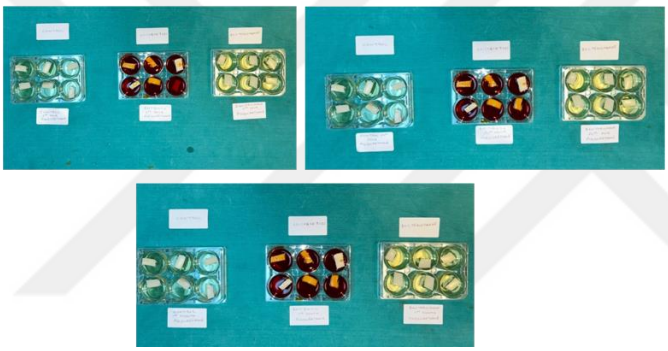
Şekil 3.3. Düz İmplant yüzeylerinin Kontrol, Antibiyotik solüsyonu ve Bakterioyofaj Solüsyonunda Görüntüsü

Sol Üst: 6. Saat gruplar Sağ Üst: 24. Saat gruplar Alt: 30. Gün gruplar



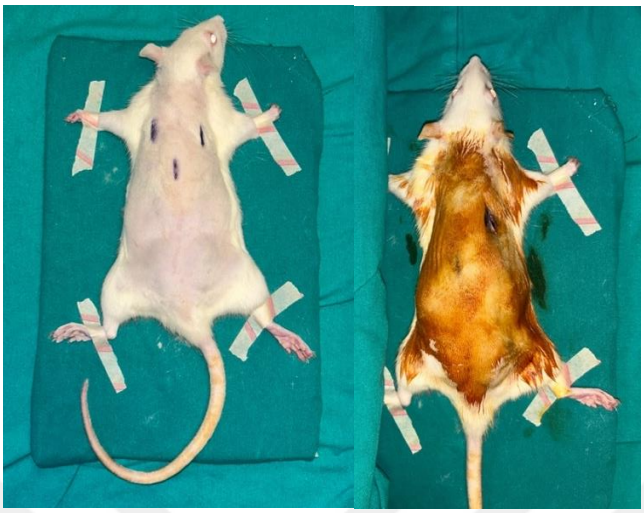
Şekil 3.4 Pürtüklü İmplant yüzeylerinin Konrol Antibiyotik solüsyonu ve Bakterioyofaj Solüsyonunda Görüntüsü

Sol Üst : 6. Saat gruplar Sağ Üst: 24. Saat gruplar Alt: 30. Gün gruplar



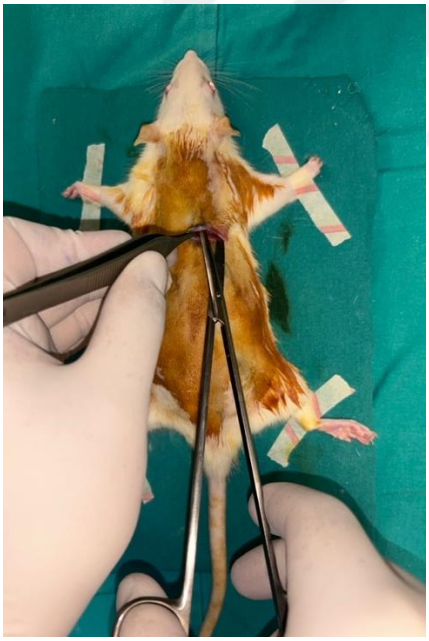
Şekil 3.5. Poliüretan İmplant yüzeylerinin Kontrol, Antibiyotik solüsyonu ve Bakterioyofaj Solüsyonunda Görüntüsü

Sol Üst : 6. Saat gruplar Sağ Üst: 24. Saat gruplar Alt: 30. Gün gruplar



Şekil 3.6.Soldaki Şekil: Asepsi öncesi Cerrahi Planlama

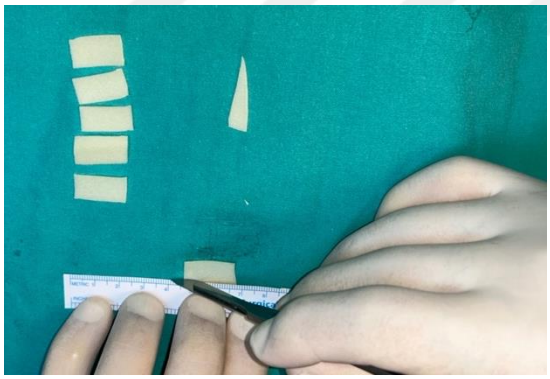
Sağdaki Şekil: Cerrahi Asepsi Sonrası Görünüm



Şekil 3.7. İmplant Yüzeylerine Uygun Cilt Altı Poş Açma İşlemi



Şekil 3.8. Açılan Cilt Altı Poşa Pürtüklü İmplant Yüzeyi Yerleştirilmesi



Şekil 3.9. 2x1 cm lik İmplant Yüzeyleri Hazırlanması Örnek Görünümü



Şekil 3.10. 2x1 cm ebatlarında hazırlanan Düz, Pürtüklü ve Poliüretan İmplant Örnek Görünümü

3.5.KOLONİ SAYIMI

Sıçanlardan çıkan implantların yüzeyindeki bakteri sayısının belirlenmesi için implantlar 1 ml PBS içerisine alınıp yüzeye tutunmuş bakterilerin çözeltiye geçmesi için 10 dk ultrasonik banyoda ve ardından 1 dakika vortekste tutuldu. PBS çözeltisi ile seri seyreltme işlemleri yapılıp canlı bakteri sayılarının belirlenmesi için TSA besiyerine yayma yöntemi kullanılarak 100 mikro litre ekildi. 18 saat 37 ^{o}C de etüvde besiyerlerinde üreyen koloniler sayıldı. Besi yerlerinde üreyen koloni sayısı ve ilgili seyreltme faktörü kullanılarak mililitrede bulunan bakteri sayısı hesaplandı. Bu yöntem mikro organizmaların sayımında altın standart yöntemdir.

3.6. MİKRO TİTRASYON PLAKA YÖNTEMİ VE ÖLÇÜMÜ

Ekstrakte edilen implantların yarısı kesildi ve 50 ml steril konik tabanlı falkon tüplerine aktarıldı. Tüpler, 37 derecede 24 saat çalkalayıcı inkübatörde bekletilerek, bakterilerin kontraksiyon materyali ve implant üzerinden besiyerine geçerek üremesi sağlandı. Her bir deney ve kontrol grubu için farklı mikrotitrasyon plakası kullanıldı. Her bir implant için, 180 ul, %2 glikoz ve %2 sükroz içeren brain heart infusion besiyeri 96 kuyucuklu düz tabanlı mikrotitrasyon plakalarında yer alan kuyucuklara aktarıldı. Her bir implant için 3 adet kuyucuk kullanıldı. 200 ul besiyeri içeren 6 adet negatif kontrol kuyucuğu kullanıldı. Ekstrakte edilen implantların inkübe edildiği tüplerden 20 ul örnek, 180 ul besiyeri içeren kuyucaklara aktarıldı ve totaled 200 ul elde edildi. Mikrotitrasyon plakaları 37 derecede 24 saat çalkalayıcı inkübatörde bekletildi.

İnkübasyon sonrası kuyucuklarda yer alan besiyerleri, biyofilm tabakasına zarar vermemeye özen gösterilerek ve her bir kuyucuk için farklı ve uygun mikropipetler kullanılarak, plakalardan uzaklaştırıldı. Besiyerinin uzaklaştırılmasından sonra her kuyucuk 3 kere 300 ul steril PH 7.2 fosfat buffer saline ile yıkandı. Her bir yıkama ve her bir kuyucuk için farklı mikropipetler kullanıldı. Yıkama sonrası plakalar 60 derecede 60 dakika sıcak havada bekletilerek, kuyularda kalan bakterilerin fiksasyonu sağlandı. Fiksasyon sonrası her bir kuyucuğa 150 ul kristal viyole aktarılarak oda sıcaklığında 15 dakika beklenerek bakterileirn boyanması sağlandı. Boyama sonrası kuyucuklarda yer alan boya, her bir kuyucuk için farklı ve uygun mikropipetler kullanılarak, aspire edildi. Aspirasyon sonrası geriye kalan boya çeşme suyu altında yıkanarak uzaklaştırıldı. Yıkama sonrası plakların oda sıcaklığında kuruması beklendi ve spektrofotometrik ölçüm yapılmadan 30 dakika önce, 150 ul %95 etanol solüsyonu kuyucuklara aktarılarak plakaların kapağı kapatıldı. Kristal viyole ile boyalı her bir kuyucuğun optik dansitesi mikrotitrasyon plaka okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Her bir implant için kuyucukların ortalama optik dansiteleri ve negatif kuyucukların standart deviasyonu hesaplandıktan sonra, "ODc = negatif kontrol kuyucuklarının ortalama optik dansitesi + (3xStandart deviasyon)" formülü kullanılarak cut-off değeri belirlendi. Test edilen kuyucukların son optik dansite (OD) değerleri ise OD = Kuyucukların OD ortalaması – ODc formülü" kullanılarak hesaplandı. Cut off (ODc) değerinin altında kalan OD değerleri, sıfır olarak kabul edildi.

3.7.MRNA İZOLASYONU VE ÖLÇÜMÜ:

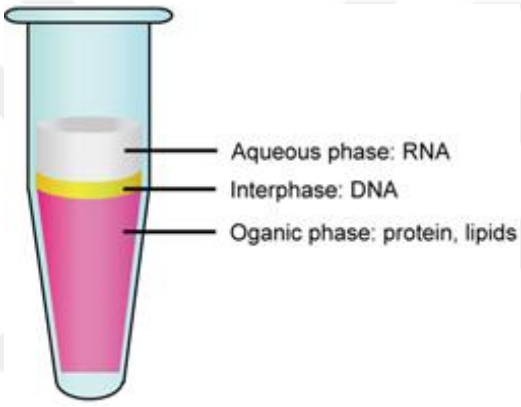
mRNA gen ekspresyon çalışması için gelen 162 adet IcaA, sdgB, sdrG, sesl genlerinin real time PCR analizleri yapılmıştır. Deney uygulamalarında uygun housekeeping gen normalizatör olarak kullanılmıştır.

Analiz gurupları içerisinde tüm grupların gen ekspresyon analizlerini çıkartmak için $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Livak, 2001) metodu kullanılmıştır. Hasta grubu baz alınarak kontrol grubunun kat değişimi (Fold change, FC) hesaplanmıştır.

Total RNA Ekstraksiyon

Bakterilerden total RNA ekstraksiyonu DiaRex Total RNA Ekstraksiyon Kit ile yapıldı. Kısaca silikon yapıda tutunmuş olan numune içeriklerini alabilmek için 1,5 mL mikrosantrifüj tüp içerisine 500 µL 1X steril PBS solüsyonu eklendir. Üzerine silikon yapılar eklendikten sonra 30-60 saniye vorteks yapıldı ve 10 dakika silikon yapıda tutunan hücrelerin ortama salınması için inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sırasında her 3 dakika da bir vorteks yapılarak içeriğin tamamen dışarı salınması sağlandı. Ardından silikon yapı dışarı çıkartıldı ve içerik 10.000x g' de 10 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonunda süpernatant uzaklaştırıldı ve üzerine 100 µL (TE Tamponunda 5 mg/mL lizozim) Lizozim solüsyonu eklendi ve 37 °C 10 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonunda üzerine 600 µL Lizis solüsyonu eklendi ve iyice vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonunda lizat üzerine 1 hacim mutlak etanol eklendi ve pipetaj yapıldıktan sonra tüm içerik kolona aktarıldı. Kolon 8.000x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı ve alt sıvı uzaklaştırıldıktan sonra kolon üzerine

500 µL Yıkama Solüsyonu-1 eklendi ve kolon 8.000x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı ve alt sıvı uzaklaştırıldı. Ardından kolon 2 defa 500 µL Yıkama Solüsyonu-2 ile yıkama işlemi yapıldı ve kolon 1,5mL mikrosantrifüj tüp içerisine alındı. Üzerine 50 µL Elüsyon solüsyonu eklendikten sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonunda kolon 8.000x g'de 1 dakika santrifüj yapılarak total RNA elde edildi.



Şekil 3.17: RNA ekstraksiyonu şematik görünümü

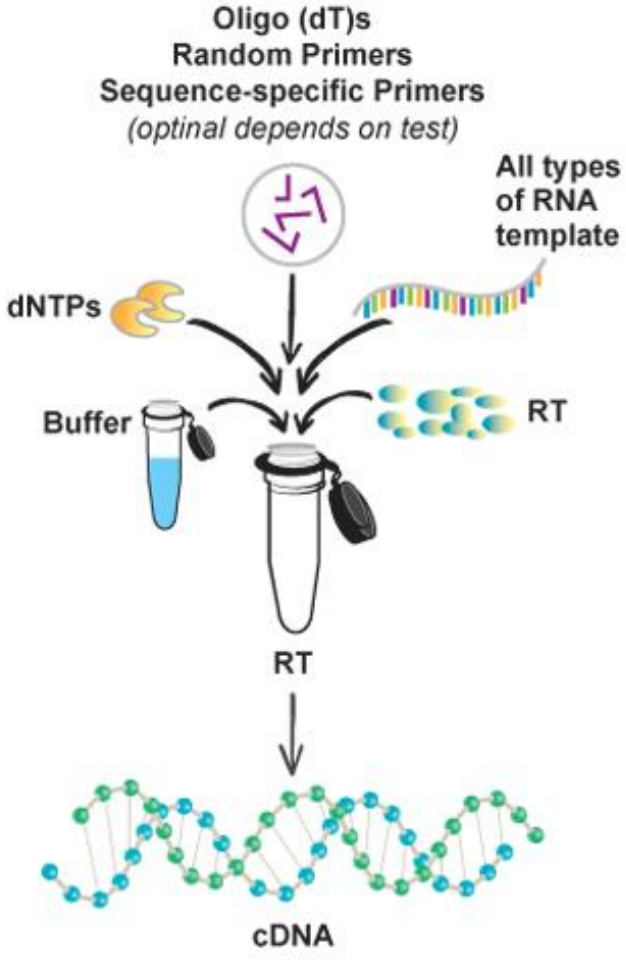
Nükleik Asitlerin Spektofotometrik Ölçümleri(Nano Gram Değerleri) Ve Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Total RNA ekstraksiyon işleminden elde edilen numunelere ait nükleik asit yükleri (ng değerleri) çalışmanın sonraki basamaklarda kullanılmak üzere belirli bir ng değerine sabitlenir. Bu işlem qPCR aşamasında tutarsız sonuçların önüne geçilebilmesi için önem arz etmektedir**.**

Reverse Transkriptaz (cDNA) İşlemi

mRNA gen ekspresyonu çalışmalarında pre-mRNA ve mature-mRNA yapılarının tespiti için Oligo(dT) ve Random Hexamer primerleri ile Revers

Transkriptaz işlemi yapılmaktadır. Bu primerler mRNA zincirini uzatarak bir yapıyı kararlı hale getirmektedir. Daha sonra Reverse Transkriptaz enzimi mRNA dizisinin karşı kopyasını sentezler. Elde edilen cDNA, standart PCR için bir şablon olarak kullanılabilir**.**

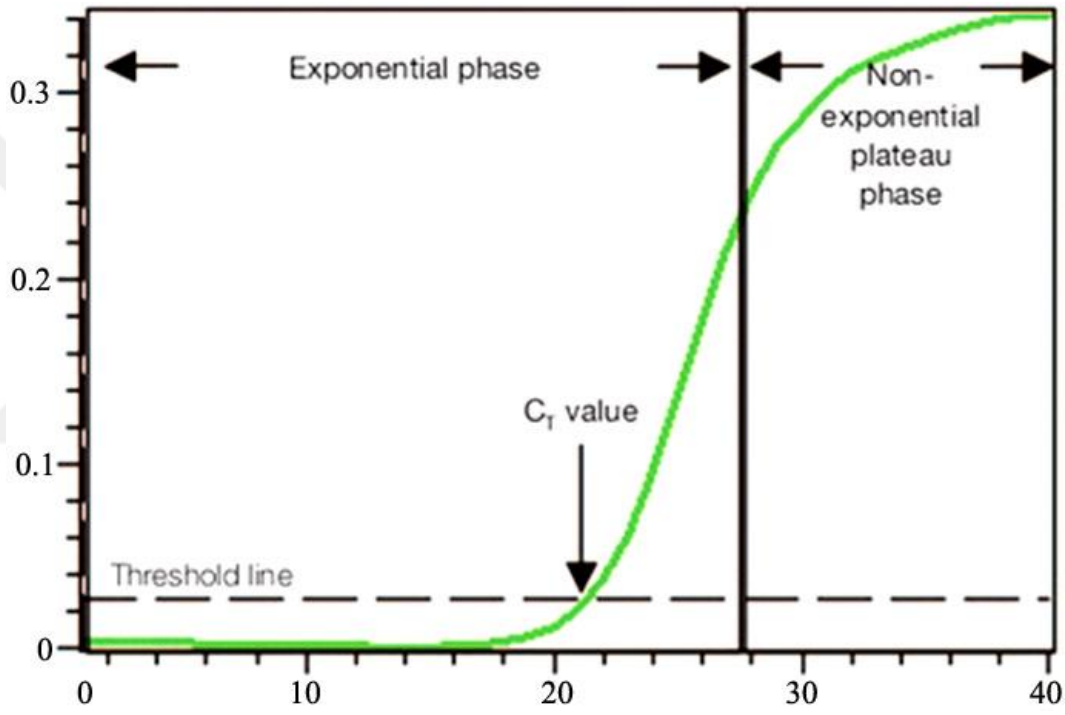


Şekil 3.18: Reverse transkriptaz işlemi

qPCR mRNA Gen Ekspresyon Analizleri

Son aşamada mRNA dizileriyle oluşturulan cDNA zincirleri, relative ekspresyon analizlerinde kullanılır. Hasta ve kontrol gruplarında bulunan

numunelerin herbiri için, ilgili mRNA ve ona uygun referans genine ait dizilerin real time PCR cihazı ile çoğaltılması sağlanır. İşlem sonucunda cihazdan alınan veriler $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ metodu ile değerlendirilir. 40 döngü üzerinden yapılan çalışmalarda florasan değerinin eşik değerini geçtiği (Threshold çizgisini kestiği) noktadan alınan eşik değeri (Ct, Cp, Cq) hesaplamalarda kullanılır.



Şekil 3.19 : Florasan değeri eşik çizgiyi geçtiği yerin grafiksel görünümü

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlanmasında ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Normallik testleri için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Dağılımlar normal dağılıma uymadığı için, nonparametrik testler kullanıldı. İkiden fazla grup farkı için Kruskal Wallis testi, iki grup arasındaki fark için Mann Whitey U testi kullanıldı. İlişkisel tarama analizlerinde Spearman's rho korelasyon analizi ve lineerizasyon sapmalarından dolayı Genelleştirilmiş Lineer Model (Logit)

kullanıldı. (119) Tüm analizler %95 güven aralığı ve 0.05 anlamlılık düzeyinde, SPSS 25.0 for Windows programında gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 54 adet sıçan yer aldı. Her bir sıçana düz, pürtüklü ve poliüretan implantlardan birer tane yerleştirildi. Toplamda kullanılan 162 implant 3 gruba bölündü. İlk grup kontrol, ikinci grup antibiyotik ve üçüncü grup ise bakteriyofaj grubudur. 6. Saat, 24. Saat ve 30. Günde alınan örneklerden elde edilen sonuçlar analiz edildi.

Düz implant yüzeyleri ; 6. saat ölçümünde sdgB2, sdrG2 genleri, koloni sayısı ve biyofilm ortalamaları kontrol grubunda en yüksek düzeydeydi. IcaA2 ve sesl2 ortalama değerleri ise antibiyotik grubunda daha yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre tüm mRNA ölçümleri ile koloni ve biyofilm ortalama değerlerinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Düz implant yüzeyleri 6. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	Kontrol		Faj		Antibiyotik		p değeri*
	Ortalama	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	
IcaA2_ddCt	1.2267	0.1529	1.3683	0.0725	**1.5493**	**0.2805**	0.022
sdgB2_ddCt	**1.6300**	**0.1604**	1.2917	0.2774	1.3250	0.2371	0.040
sdrG2_ddCt	**1.8050**	**0.2147**	1.3117	0.1461	1.3100	0.1192	0.005
sesl2_ddCt	1.0767	0.2514	1.0750	0.3235	**1.7717**	**0.4347**	0.008
Koloni	**4.650.000,0000**	**1.561.729,8102**	1.244.000,0000	216.547,4544	2.806.666,6667	3.530.272,8884	0.012

Biyofilm	**0.0019**	**0.0047**	0.0003	0.0008	0.0000	0.0000	0.586

*Kruskal Wallis Testi.

Düz implant yüzeyleri 6. saat grupların ikili kıyaslama sonuçlarına göre kontrol grubu ile faj grubu arasında sdrG2 ile sesl2 genleri ortalama farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubuyla antibiyotik grubu arasında tüm mRNA ekspresyon değerlerinin farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Faj grubu ile antibiyotik grubu arasında sadece sesl2 gen düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Düz implant yüzeyleri 6. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	0.132	**0.015**	0.065
sdgB2_ddCt	0.065	**0.015**	0.699
sdrG2_ddCt	**0.004**	**0.002**	0.999
sesl2_ddCt	0.937	**0.004**	**0.009**
Koloni	**0.002**	0.065	0.394
Biyofilm	0.937	0.699	0.699

Pürtüklü implant yüzeyleri 6. saat sonunda tüm mRNA ekspresyon düzeyleri ve koloni sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0.05$). Biyofilm değerinin gruplar arasındaki farkı ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Pürtüklü implant yüzeyleri 6. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	Kontrol		Faj		Antibiyotik		p değeri*
	Ortalama	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	
IcaA2_ddCt	**2.1850**	**0.3175**	0.6767	0.0787	0.9433	0.1237	0.001
sdgB2_ddCt	**2.0717**	**0.1676**	0.9067	0.2750	0.9333	0.2865	0.003
sdrG2_ddCt	**2.1617**	**0.1441**	0.9350	0.1709	0.9517	0.1658	0.003
sesl2_ddCt	**1.5050**	**0.5100**	0.6317	0.1532	1.0183	0.2006	0.002
Koloni	**8.950.000,0000**	**3.243.300,7878**	546.666,6667	100.133,2446	362.000,0000	118.159,2146	0.001
Biyofilm	0.0053	0.0129	**0.0068**	**0.0081**	0.0031	0.0076	0.565

*Kruskal Wallis Testi.

Pürtüklü implant yüzeyleri 6.saat sonunda grupların ikili kıyaslama sonuçlarına göre kontrol grubu ile faj grubu arasında tüm mRNA ekspresyon düzeyleri ve koloni sayısı farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubuyla antibiyotik grubu arasında da benzer şekilde, tüm mRNA ekspresyon düzeyleri ve koloni sayısı farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Faj grubu ile antibiyotik grubu arasında ise mRNA ekspresyonunun ICAA2 ve sesl2 genlerinin değerleri ile koloni sayısı değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Pürtüklü implant yüzeyleri 6. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.004**
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.937
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.699
sesl2_ddCt	**0.004**	**0.026**	**0.009**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.015**
Biyofilm	0.485	0.937	0.485

Poliüretan implant yüzeyleri 6. saat sonuçlarının tüm mRNA ekspresyon ortalama değerleri ile koloni sayısı ve biyofilm ortalama değerleri kontrol grubunda en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre ise mRNA ve koloni sayısı ortalamasının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0.05$), biyofilm ortalama değerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Poliüretan implant yüzeyleri 6. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	**Kontrol**		**Faj**		**Antibiyotik**		**p değeri***
	Ortalama	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	
IcaA2_ddCt	**2.3400**	**0.6485**	0.3750	0.1150	0.6800	0.1221	0.001
sdgB2_ddCt	**2.2233**	**0.2440**	0.6217	0.2974	0.4750	0.2233	0.003
sdrG2_ddCt	**2.1867**	**0.4490**	0.4083	0.2224	0.6817	0.2413	0.002
sesl2_ddCt	**1.9583**	**0.6252**	0.4383	0.0679	0.5117	0.1836	0.003
Koloni	**11.100.000,0000**	**3.019.271,4353**	258.333,3333	120.069,4244	236.000,0000	58.240,8791	0.003
Biyofilm	**0.0281**	**0.0345**	0.0196	0.0191	0.0131	0.0224	0.707

*Kruskal Wallis Testi.

Poliüretan implant yüzeyi 6. saat ikili grup kıyaslama sonuçlarına göre mRNA ve koloni sayısı ortalama değerlerinin kontrol-faj grupları ve kontrol-antibiyotik grupları arasındaki farkları anlamlıydı ($p<0.05$) ve biyofilm oluşumu açısından farkı ise anlamlı değildi ($p>0.05$). Faj grubu ile antibiyotik grupları arasında ise mRNA ekspresyonunun IcaA2 gen değeri farkı anlamlı olan tek parametreydi ($p<0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Poliüretan implant yüzeyi 6. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.002**
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.485
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.132
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.485
Koloni	**0.002**	**0.002**	0.699
Biyofilm	0.818	0.589	0.589

Düz implant yüzeyi için 24. saat sonuçlarına göre tüm mRNA ekspresyon ortalama değerleri ile koloni ve biyofilm ortalama değerleri kontrol grubunda en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre ise mRNA ve koloni sayısı ortalamasının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0.05$), biyofilm ortalama değerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Düz implant yüzeyi 24. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	Kontrol		Faj		Antibiyotik		p değeri*
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
IcaA2_ddCt	**2.0783**	**0.3675**	1.1217	0.1321	1.0550	0.1885	0.003
sdgB2_ddCt	**1.4300**	**0.2358**	0.9717	0.1615	1.2250	0.1642	0.007
sdrG2_ddCt	**1.9650**	**0.4000**	0.7217	0.3425	1.2400	0.2572	0.002
sesl2_ddCt	**1.4133**	**0.1432**	0.9717	0.1617	1.0283	0.1927	0.008
Koloni	**16.333.333,3333**	**4.457.203,9068**	20.000,0000	7.071,0678	26.000,0000	7.402,7022	0.002
Biyofilm	**0.0628**	**0.0218**	0.0241	0.0375	0.0457	0.0104	0.182

*Kruskal Wallis Testi.

Düz implant yüzeyi 24. saat sonuçlarının ikili grup kıyaslamalarına göre kontrol grubu ile faj grubu arasında biyofilm dışındaki tüm mRNA ve koloni sayısı farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol ile antibiyotik grubu arasında ise mRNA ekspresyonunun sdgB2 geni ve biyofilm dışındaki tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Faj grubu ile antibiyotik gruplarında da, sdgB2 ve sdrG2 gen değerleri dışındaki tüm farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ve birbirine benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Düz implant yüzeyi 24. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.589
sdgB2_ddCt	**0.002**	0.240	**0.026**
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.004**	**0.026**
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.015**	0.485
Koloni	**0.002**	**0.002**	0.310
Biyofilm	0.180	0.132	0.394

Pürtüklü implant yüzeyi için 24. saat sonuçlarına göre tüm mRNA ekspresyon ortalama değerleri ile koloni sayısı ve biyofilm ortalama değerleri kontrol grubunda en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre hem tüm mRNA ekspresyon düzeyleri, hem de koloni sayısı ve biyofilm değerlerinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9.Pürtüklü implant yüzeyi 24. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	**Kontrol**		**Faj**		**Antibiyotik**		**p değeri***
	Ortalama	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	
IcaA2_ddCt	**3.1100**	**0.2134**	0.8080	0.1737	0.7000	0.2151	0.004
sdgB2_ddCt	**3.4017**	**0.3775**	0.6850	0.2089	0.7450	0.1803	0.003
sdrG2_ddCt	**3.2117**	**0.2928**	0.3917	0.2727	0.8083	0.1083	0.001
sesl2_ddCt	**2.7733**	**0.2490**	0.6450	0.1362	0.7267	0.2061	0.003
Koloni	**31.000.000,0000**	**10.198.039,0272**	2.233,3333	752,7727	2.166,6667	752,7727	0.003
Biyofilm	**0.1958**	**0.0448**	0.0106	0.0233	0.0145	0.0100	0.002

*Kruskal Wallis Testi.

Pürtüklü implant yüzeyi için 24. saat sonuçlarının ikili grup kıyaslamalarına göre kontrol grubu ile faj grubu arasında tüm mRNA, koloni sayısı ve biyofilm düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Aynı durum kontrol grubu ile antibiyotik grupları arasında da geçerliydi ve tüm mRNA, koloni sayısı ile biyofilm düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Faj grubu ile antibiyotik grubu arasında ise sadece sdrG2 gen ekspresyon farkı anlamlı olup ($p<0.05$), iki grup arasındaki diğer farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. Pürtüklü implant yüzeyi 24. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	**0.004**	**0.002**	0.662
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.818
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.015**
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.699
Koloni	**0.002**	**0.002**	0.818
Biyofilm	**0.002**	**0.002**	0.180

Poliüretan implant yüzeyi için 24. saat sonuçlarına göre tüm mRNA ekspresyon ortalama değerleri ile koloni ve biyofilm ortalama değerleri kontrol grubunda en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre hem tüm mRNA ekspresyon düzeyleri, hem de koloni sayısı ve biyofilm değerlerinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Poliüretan implant yüzeyi 24. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	**Kontrol**		**Faj**		**Antibiyotik**		**p değeri***
	Ortalama	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	
IcaA2_ddCt	**3.2900**	**0.2910**	0.4400	0.2371	0.4150	0.2730	0.003
sdgB2_ddCt	**3.5217**	**0.2680**	0.4950	0.2057	0.6183	0.2660	0.003
sdrG2_ddCt	**3.4867**	**0.4348**	0.2050	0.1844	0.6267	0.0914	0.001
sesl2_ddCt	**2.8750**	**0.2530**	0.5533	0.1346	0.4850	0.1440	0.002
Koloni	**47.866.666,6667**	**11.663.047,0576**	1.333,3333	516,3978	1.166,6667	408,2483	0.001
Biyofilm	**0.6497**	**0.1221**	0.0000	0.0000	0.0044	0.0050	0.001

*Kruskal Wallis Testi.

Poliüretan implant yüzeyi için 24. saat sonuçlarının ikili grup kıyaslamalarına göre kontrol ile faj grubu arasında tüm mRNA, koloni ve biyofilm düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Aynı durum kontrol ile antibiyotik grupları arasında da geçerliydi ve tüm mRNA, koloni ile biyofilm düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Faj ile antibiyotik grubu arasında ise sadece sdrG2 ekspresyon farkı anlamlı olup ($p<0.05$), iki grup arasındaki diğer farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. Poliüretan implant yüzeyi 24. Saat mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.999
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.589
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.002**
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.180
Koloni	**0.002**	**0.002**	0.699
Biyofilm	**0.002**	**0.002**	0.180

Düz implant yüzeyi için 30. gün sonuçlarına göre tüm mRNA ekspresyon ortalama değerleri ile biyofilm ortalama değerleri kontrol grubunda en yüksek düzeydeydi. Koloni ortalaması ise faj grubunda daha yüksekti. Fark analizi sonuçlarına göre ise mRNA ve koloni ortalamasının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0.05$), biyofilm ortalama değerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4. 13. Düz implant yüzeyi 30. gün mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	Kontrol		Faj		Antibiyotik		p değeri*
	Ortalama	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	
IcaA2_ddCt	**0.6700**	**0.2708**	0.3767	0.3747	0.1123	0.0304	0.011
sdgB2_ddCt	**0.2217**	**0.0880**	0.1117	0.0542	0.1433	0.0489	0.073
sdrG2_ddCt	**0.6017**	**0.1972**	0.1125	0.0471	0.1167	0.0383	0.003
sesl2_ddCt	**0.3833**	**0.2412**	0.0583	0.0117	0.1188	0.0359	0.001
Koloni	333,3333	516,3978	**1.666,6667**	**1.032,7956**	1.500,0000	547,7226	0.022
Biyofilm	**0.0257**	**0.0103**	0.0054	0.0028	0.0416	0.0641	0.050

*Kruskal Wallis Testi.

Düz implant yüzeyi için 30. gün sonuçlarının ikili grup kıyaslamalarına göre kontrol ile faj grubu arasında mRNA ekspresyonlarından IcaA2 dışında tüm mRNA, koloni ve biyofilm düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol ile antibiyotik grubu arasında ise sdgB2 dışındaki tüm mRNA ve koloni düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Faj ile antibiyotik grubu arasında ise sadece sesl2 ekspresyon farkı anlamlı olup ($p<0.05$), iki grup arasındaki diğer farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4. 14. . Düz implant yüzeyi 30. gün mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	0.132	**0.002**	0.132
sdgB2_ddCt	**0.041**	0.180	0.310
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.937
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.004**	**0.002**
Koloni	**0.041**	**0.015**	0.699
Biyofilm	**0.002**	0.699	0.394

Pürtüklü implant yüzeyi için 30. gün sonuçlarına göre tüm mRNA ekspresyon ortalama değerleri ile koloni ve biyofilm ortalama değerleri kontrol grubunda en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre hem tüm mRNA ekspresyon düzeyleri hem de biyofilm değerlerinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Koloni için ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4. 15. Pürtüklü implant yüzeyi 30. gün mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	**Kontrol**		**Faj**		**Antibiyotik**		**p değeri***
	Ortalama	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	
IcaA2_ddCt	**0.7000**	**0.2010**	0.0563	0.0412	0.0550	0.0217	0.006
sdgB2_ddCt	**0.3040**	**0.1756**	0.0417	0.0422	0.0500	0.0141	0.007
sdrG2_ddCt	**0.4240**	**0.1577**	0.0482	0.0163	0.0583	0.0214	0.005
sesl2_ddCt	**0.3880**	**0.1605**	0.0333	0.0103	0.0567	0.0103	0.001
Koloni	**1.200,0000**	**1.095,4451**	500,0000	836,6600	340,0000	511,4685	0.413
Biyofilm	**0.0221**	**0.0078**	0.0013	0.0012	0.0043	0.0089	0.016

*Kruskal Wallis Testi.

Pürtüklü implant yüzeyi için 30. gün sonuçlarının ikili grup kıyaslamalarına göre kontrol ile faj grubu arasında tüm mRNA ekspresyon düzeyleri ve biyofilm düzeyleri arasındaki farklar anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol ile antibiyotik grupları arasında da tüm mRNA ekspresyon düzeyleri ve biyofilm düzeyleri arasındaki farklar anlamlıydı ($p<0.05$). Faj ile antibiyotik grubu arasında ise sadece sesl2 ekspresyon farkı anlamlı olup ($p<0.05$), iki grup arasındaki diğer farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4. 16 Pürtüklü implant yüzeyi 30. gün mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	**0.004**	**0.004**	0.818
sdgB2_ddCt	**0.009**	**0.004**	0.240
sdrG2_ddCt	**0.004**	**0.004**	0.394
sesl2_ddCt	**0.004**	**0.004**	**0.009**
Koloni	0.329	0.329	0.937
Biyofilm	**0.004**	**0.030**	0.699

Poliüretan implant yüzeyi için 30. gün sonuçlarına göre tüm mRNA ekspresyon ortalama değerleri ile koloni ve biyofilm ortalama değerleri kontrol grubunda en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre hem tüm mRNA ekspresyon düzeyleri, hem de koloni ve biyofilm değerlerinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4. 17. Poliüretan implant yüzeyi 30. gün mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının kıyaslanması

Grup	**Kontrol**		**Faj**		**Antibiyotik**		**p değeri***
	Ortalama	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	**Ortalama**	**Std. Sapma**	
IcaA2_ddCt	**0.5683**	**0.3806**	0.0275	0.0125	0.0503	0.0184	0.002
sdgB2_ddCt	**0.3250**	**0.1677**	0.0292	0.0215	0.1867	0.3647	0.011
sdrG2_ddCt	**0.3650**	**0.1303**	0.0317	0.0160	0.0383	0.0172	0.003
sesl2_ddCt	**0.3100**	**0.2662**	0.0183	0.0117	0.0467	0.0103	0.001
Koloni	**3.833,3333**	**2.562,5508**	0,0000	0,0000	1,6667	4,0825	0.001
Biyofilm	**0.0054**	**0.0029**	0.0001	0.0002	0.0003	0.0006	0.001

*Kruskal Wallis Testi.

Poliüretan implant yüzeyi için 30. gün sonuçlarının ikili grup kıyaslamalarına göre kontrol ile faj grubu arasında tüm mRNA ekspresyon düzeyleri, koloni ve biyofilm düzeyleri arasındaki farklar anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol ile antibiyotik grupları arasında sdgB2 dışındaki tüm mRNA ekspresyon düzeyleri ve biyofilm düzeyleri arasındaki farklar anlamlıydı ($p<0.05$). Faj ile antibiyotik grubu arasında ise sadece sesl2 ekspresyon farkı anlamlı olup ($p<0.05$), iki grup arasındaki diğer farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4. 18. Poliüretan implant yüzeyi 30. gün mRNA, koloni ve biyofilm sonuçlarının ikili grup kıyaslamaları (p değerleri)

	Kontrol-faj	**Kontrol-Antibiyotik**	**Faj-antibiyotik**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.093
sdgB2_ddCt	**0.002**	0.065	0.310
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.485
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.009**
Koloni	**0.002**	**0.002**	0.699
Biyofilm	**0.002**	**0.002**	0.699

Düz implant yüzeyi kontrol grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre sdrG2 dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4. 19. Düz implant yüzeyi kontrol grubunun ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.002**
sdgB2_ddCt	0.132	**0.002**	**0.002**
sdrG2_ddCt	0.699	**0.002**	**0.002**
sesl2_ddCt	**0.026**	**0.004**	**0.002**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.002**
Biyofilm	**0.002**	**0.004**	**0.002**

Düz implant yüzeyi faj grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre sesl2 dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4. 20 Düz implant yüzeyi faj uygulamasının ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.002**
sdgB2_ddCt	**0.026**	**0.002**	**0.002**
sdrG2_ddCt	**0.004**	**0.002**	**0.002**
sesl2_ddCt	0.589	**0.002**	**0.002**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.002**
Biyofilm	0.310	**0.004**	0.394

Düz implant yüzeyi antibiyotik grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre sdgB2 ve sdrG2 dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4. 21. Düz implant yüzeyi antibiyotik uygulamasının ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	**0.009**	**0.002**	**0.002**
sdgB2_ddCt	0.310	**0.002**	**0.002**
sdrG2_ddCt	0.485	**0.002**	**0.002**
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.002**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.002**
Biyofilm	**0.002**	**0.002**	0.180

Pürtüklü implant yüzeyi kontrol grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4. 22. Pürtüklü implant yüzeyi kontrol grubunun ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.004**	**0.004**
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.004**	**0.004**
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.004**	**0.004**
sesl2_ddCt	**0.004**	**0.004**	**0.004**
Koloni	**0.002**	**0.004**	**0.004**
Biyofilm	**0.002**	0.082	**0.004**

Pürtüklü implant yüzeyi faj grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre sdrG2 ve koloni farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre yine biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4. 23. Pürtüklü implant yüzeyi faj uygulamasının ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	0.247	**0.002**	**0.004**
sdgB2_ddCt	0.093	**0.002**	**0.002**
sdrG2_ddCt	**0.004**	**0.002**	**0.015**
sesl2_ddCt	0.818	**0.002**	**0.002**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.009**
Biyofilm	0.699	0.818	0.589

Pürtüklü implant yüzeyi antibiyotik grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre IcaA2 geni, sesl2 geni ve koloni sayısı farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre yine biyofilm hariç tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4. 24. Pürtüklü implant yüzeyi antibiyotik uygulamasının ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	**0.026**	**0.002**	**0.002**
sdgB2_ddCt	0.240	**0.002**	**0.002**
sdrG2_ddCt	0.093	**0.002**	**0.002**
sesl2_ddCt	**0.041**	**0.002**	**0.002**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.004**
Biyofilm	0.065	0.394	0.132

Poliüretan implant yüzeyi kontrol grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre tüm ölçüm farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.25).

Tablo 4. 25. Poliüretan implant yüzeyi kontrol grubunun ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	**0.004**	**0.002**	**0.002**
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.002**
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.002**
sesl2_ddCt	**0.041**	**0.002**	**0.002**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.002**
Biyofilm	**0.002**	0.999	**0.002**

Poliüretan implant yüzeyi faj grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre koloni farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre sdrG2 geni ve biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.26).

Tablo 4. 26. Poliüretan implant yüzeyi faj grubunun ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	0.699	**0.002**	**0.002**
sdgB2_ddCt	0.589	**0.002**	**0.002**
sdrG2_ddCt	0.132	**0.002**	0.180
sesl2_ddCt	0.093	**0.002**	**0.002**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.002**
Biyofilm	0.065	0.093	0.699

Poliüretan implant yüzeyi antibiyotik grubunda zamana göre 24. saate 6. saate göre koloni farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 6. saate göre sdgB2 geni ve biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 30. günde 24. saate göre sdrG2 geni ve biyofilm dışındaki tüm ölçümler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.27).

Tablo 4. 27. Poliüretan implant yüzeyi antibiyotik uygulamasının ölçüm zamanına göre ikili karşılaştırmalar (p değerleri)

	6. saat-24. saat	**6.saat-30. gün**	**24. saat-30. gün**
IcaA2_ddCt	0.065	**0.002**	**0.041**
sdgB2_ddCt	0.310	0.132	**0.041**
sdrG2_ddCt	0.485	**0.002**	**0.002**
sesl2_ddCt	0.699	**0.002**	**0.002**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.002**
Biyofilm	0.999	0.818	0.394

Kontrol grubunda 6. saat implant yüzeyi türüne göre düz implant yüzeyi ile pürtüklü implant yüzeyi arasında sesl2 geni ve biyofilm dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Düz implant yüzeyi ile Poliüretan implant yüzeyi arasında sdrG2 geni ve biyofilm dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Pürtüklü implant yüzeyi ile poliüretan implant yüzeyinin tüm ölçümleri birbirine benzemekteydi ve gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.28).

Tablo 4. 28. Kontrol 6. saat implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.004**	0.818
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.310
sdrG2_ddCt	**0.009**	0.093	0394
sesl2_ddCt	0.093	**0.004**	0.180
Koloni	**0.015**	**0.002**	0.310
Biyofilm	0.937	0.240	0.240

Kontrol grubunda 24. saat implant yüzeyi türüne göre düz implant yüzeyi ile pürtüklü implant yüzeyi arasında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Benzer şekilde, düz implant yüzeyi ile poliüretan implant yüzeyi arasında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). **Pürtüklü implant yüzeyi ile poliüretan implant yüzeyinin koloni ve biyofilm dışındaki tüm ölçümleri birbirine benzemekteydi ve gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi** ($p>0.05$) (Tablo 4.29).

Tablo 4. 29. Kontrol 24. saat implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.394
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.485
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.132
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.699
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.026**
Biyofilm	**0.002**	**0.002**	**0.002**

Kontrol grubunda 30. gün implant yüzeyi türüne göre düz ile pürtüklü implant yüzeyleri arasında tüm ölçüm farkları birbirine benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Düz ile Poliüretan implant yüzeyleri arasında IcaA2, sdgB2 ve sesl2 genleri dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Pürtüklü ile poliüretan implant yüzeylerinin koloni ve biyofilm ölçümleri anlamlı derecede farklılaşırken, mRNA farkları ise birbirine benzerdi (Tablo 4.30).

Tablo 4. 30. Kontrol 30.gün implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	0.931	0.699	0.931
sdgB2_ddCt	0.429	0.310	0.931
sdrG2_ddCt	0.177	**0.041**	0.999
sesl2_ddCt	0.931	0.589	0.329
Koloni	0.247	**0.002**	**0.009**
Biyofilm	0.537	**0.002**	**0.004**

Faj grubunda 6. saat implant yüzeyi türüne göre düz ile pürtüklü implant yüzeyleri arasında sdgB2 geni ve biyofilm dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Düz ile Poliüretan implant yüzeyleri arasında biyofilm dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Pürtüklü ile poliüretan implant yüzeylerinin sdgB2 geni ve biyofilm dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.31).

Tablo 4. 31. Faj 6. saat implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.002**
sdgB2_ddCt	0.065	**0.004**	0.093
sdrG2_ddCt	**0.004**	**0.002**	**0.004**
sesl2_ddCt	**0.026**	**0.002**	**0.015**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.004**
Biyofilm	0.240	0.093	0.240

Faj grubunda 24. saat implant yüzeyi türüne göre düz ile pürtüklü implant yüzeyleri arasında sdgB2, sdrG2 genleri ve biyofilm dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Düz ile Poliüretan implant yüzeyleri arasında biyofilm dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Pürtüklü ile poliüretan implant yüzeylerinin sadece IcaA2 gen ölçümleri arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.32).

Tablo 4. 32. Faj 24. saat implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	**0.017**	**0.002**	**0.030**
sdgB2_ddCt	0.065	**0.002**	0.132
sdrG2_ddCt	0.065	**0.009**	0.132
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.394
Koloni	**0.002**	**0.002**	0.065
Biyofilm	0.589	0.180	0.394

Faj grubunda 30. gün implant yüzeyi türüne göre düz ile pürtüklü implant yüzeyleri arasında koloni sayısı dışında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Düz ile Poliüretan implant yüzeyleri arasında tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Pürtüklü ile poliüretan implant yüzeylerinin sadece sesl2 geni ve biyofilm ölçümleri arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.33).

Tablo 4. 33. Faj 30.gün implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	**0.015**	**0.002**	0.093
sdgB2_ddCt	**0.026**	**0.009**	0.937
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.132
sesl2_ddCt	**0.009**	**0.002**	**0.041**
Koloni	0.093	**0.015**	0.394
Biyofilm	**0.026**	**0.002**	**0.026**

Antibiyotik grubu 6. saat sonuçlarına göre tüm ikili implant yüzeyi karşılaştırmalarında da, sadece biyofilm ortalamaları birbirine benzemekteydi ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bunun dışındaki tüm ölçümlerin ikili gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.34).

Tablo 4. 34. Antibiyotik 6. saat implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.009**
sdgB2_ddCt	**0.041**	**0.002**	**0.015**
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.041**
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.004**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.015**
Biyofilm	0.699	0.394	0.589

Antibiyotik grubu 24. saat sonuçlarına göre tüm ikili implant yüzeyi karşılaştırmalarında da, sadece pürtüklü-poliüretan implant yüzeylerinin IcaA2 ve sdgB2 genlerinin değerlerinin ortalamaları birbirine benzemekteydi ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bunun dışındaki tüm ölçümlerin ikili gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.35).

Tablo 4. 35. Antibiyotik 24. saat implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	**0.015**	**0.002**	0.132
sdgB2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.310
sdrG2_ddCt	**0.002**	**0.002**	**0.015**
sesl2_ddCt	**0.026**	**0.002**	**0.026**
Koloni	**0.002**	**0.002**	**0.041**
Biyofilm	**0.002**	**0.002**	**0.041**

Antibiyotik grubu 24. saat sonuçlarına göre düz ile pürtüklü implant yüzeyi arasındaki tüm ölçümler, düz ile poliüretan implant yüzeyi arasında ise sdgB2 geni dışındaki tüm ölçümlerin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Pürtüklü-poliüretan implant yüzeyleri arasında ise tüm ölçüm değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.36).

Tablo 4. 36. Antibiyotik 30.gün implant yüzeyi türüne göre fark analizi sonuçları

	Düz-Pürtüklü	**Düz-Poliüretan**	**Pürtüklü-Poliüretan**
IcaA2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.699
sdgB2_ddCt	**0.002**	0.065	0.818
sdrG2_ddCt	**0.015**	**0.002**	0.132
sesl2_ddCt	**0.002**	**0.002**	0.180
Koloni	**0.015**	**0.002**	0.240
Biyofilm	**0.015**	**0.002**	0.394

Koloni sayısı ile implant türü, grup, ölçüm zamanı, biyofilm ve mRNA ekspresyon arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçlarına göre koloni sayısıyla ölçüm zamanı (r=-0.730; p<0.01), uygulama grupları (r=-0.399; p<0.01), mRNA ekspresyonlarından IcaA2 (r=0.850; p<0.01), sdgB2 (r=0.878; p<0.01), sdrG2 (r=0.871; p<0.01), sesl2 (r=0.856; p<0.01) eve biyofilm (r=0.209; p<0.01) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (Tablo 4.37).

Tablo 4. 37. Koloni sayısı ile implant türü, grup, ölçüm zamanı, biyofilm ve mRNA ekspresyon arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Koloni	**r**	**p**
Zaman	-0.730**	0.000
Grup (1= Kontrol, 2=faj, 3=antibiyotik)	-0.399**	0.000
Numune_türü	-0.123	0.119
IcaA2_ddCt	0.850**	0.000
sdgB2_ddCt	0.878**	0.000
sdrG2_ddCt	0.871**	0.000
sesl2_ddCt	0.856**	0.000
Biyofilm	0.209**	0.008

**p<0.01

Koloni sayısı ile ilişkisi anlamlı olan uygulama grubu, mRNA ve biyofilm değerlerinin çok değişkenli analizi için yapılan Genelleştirilmiş Lineer Model (Logit) analizi sonuçlarına göre çok değişkenli boyutta koloni sayısı üzerinde biyofilm (B=46272635,167; p<0.01) ve uygulama grubunun (B=2612146,858; p<0.05) etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır. Analizde zaman değişkeni alınmamıştır, çünkü üç grup için de, 30. gün sonu iyileşme için önemli bir ko - integrasyon içermektedir. Elde edilen bu sonuçlar, koloni uygulaması üzerinde antibiyotik ve faj uygulamasının çok değişkenli modelde de aynı etkiyi gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo 4.38).

Tablo 4. 38. Koloni sayısı ile ilişkisi anlamlı olan uygulama grubu, mRNA ve biyofilm değerlerinin çok değişkenli analizi için yapılan Genelleştirilmiş Lineer Model (Logit) analizi sonuçları

Parametreler	B	Std. Hata	95% Wald Güven Aralığı		Hipotez Testi		
			Minimum	Maksimum	Wald X^2	df	p
(Kesişim)	-3758966,000	699208,8588	-5129390,180	-2388541,819	28,902	1	,000
[Grup=Kontrol]	2612146,858	1072893,5214	509314,197	4714979,519	5,928	1	,015
[Grup=Faj]	807390,368	871178,7217	-900088,551	2514869,286	,859	1	,354
[Grup=Antibiyotik]	Referans		.	.	.	.	.
IcaA2_ddCt	1308117,880	1255290,6397	-1152206,564	3768442,324	1,086	1	,297
sdgB2_ddCt	1055155,960	1331807,7361	-1555139,237	3665451,157	,628	1	,428
sdrG2_ddCt	2239544,115	1351864,1984	-410061,026	4889149,256	2,744	1	,098
sesl2_ddCt	874805,109	1186033,0173	-1449776,890	3199387,107	,544	1	,461
Biyofilm	46272635,167	3563823,3877	39287669,680	53257600,655	168,584	1	,000
(Ölçüm)	19121251503735,043	2137820908861,0823	15358510118988,447	23805841597685,550			

5. TARTIŞMA

Meme implantı ile meme rekonstrüksiyonu ve büyütme mammoplasti ameliyatlarında kullanılır. Son 50 yılda popülaritesi oldukça artmıştır. (85) Kapsül oluşumu meme implantında doğal bir süreçtir. Kapsülün aşırılığı ve artmış fibrozisle giden süreç kapsül kontraktürünü oluşturur. (120) Kapsül kontraktürü nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. İmplant yüzeyi tipi, intrinsik inflamatuar yanıtlar, silikon oozing etkisi, genetik, radyasyon, cerrahi teknik ve subklinik bakteriyel inflamasyon gibi çeşitli nedenler suçlanmaktadır. (121)

Kapsül kontraktürünün oluşumunu azaltmak için ilk yapılan girişimlerden biri implant yüzeyini poliüretan köpükle kaplamaktır. (85) Bu süngerimsi poliüretan dış kabuk lineer kapsül kontraktürü oluşumunu önleyerek kapsül kontraktürü insidansını azaltmıştır. Sistemik inflamatuar yanıtı baskılamak için Lökotrien reseptör antagonistleri kullanılmıştır ve bu tedavi yöntemiyle başarılı sonuçlar da alınmıştır. (122) Özellikle bakıldığında montelukast kullanımı ile başarılı sonuçlar alınırken zafirlukast ile yapılan çalışmalarda istatiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. (123) Radyasyona maruz kalmış sıçanlarda kapsül kontraktürü geliştirilen hayvan modellemesinde kullanılan kollagenaz enziminin oluşan kontrakte olan kapsülü degrade ettiği gösterilmiştir. (124) Tavşan modelinde çalışılan kapsül kontraktürü üzerinde şok dalgaları kullanılmış ve kontraktür olan kapsül yapısının zayıfladığı , kollajen depozisyonunun azaldığı ve skar formasyonun azaldığı gözlenmiştir. (125)

Bu tedavilerin genel olarak yararı olsa da yaygın olarak subklinik bakteriyel inflamasyonun kontraktüre neden olduğu düşünülmektedir. Staf.

Epidermidis insan cildinde doğal konakçı olarak bulunmakla birlikte en sık görülen bakteri çeşididir. (126) Yapılan çalışmalarda tek etkenin sorumlu olmadığı kapsüler kontraktür nedeniyle (Baker 3-4) opere edilen hastalarda diğer etkenler P. acnes, Staf. Aureus E. coli ve Corynebacterium suşları da saptanmıştır. (127)Bakteriyel inflamasyonu arttıran nedenlerden insizyonun yeri, subglanduler cep açılarak implant konması, antibiyotik irrigasyonu olmaması suçlanmıştır. İmplant türüne göre de bakteri adezyonu ve biyofilm oluşumu da kolay olmaktadır. Poliüretan implantlarda antibiyotik solüsyonunu süngerimsi yapısıyla daha iyi tuttuğu gözlenmiş, mikro pürtüklü implantlarda antibiyotiği daha az tuttuğu ve daha fazla kapsül kontraktürüne yol açabildiği görülmüştür. (128)

Kapsül kontraktürü önüne geçebilmek amacıyla povidon iyodin ya da antibiyotik irrigasyonları da kullanılmaktadır. İki metodun da bakteri yükü ve kapsül kontraktürünü önlemede başarılı olduğu gözlenmiştir. (129)Yine subfasyal plana cep açılıp implantın konulması, pudrasız eldiven giyilmesi, insizyon seçiminde intramamaryan foldun tercih edilmesi kapsül kontraktürünü önlemede yardımcıdır. İmplantı açılan cebe yerleştirirkem Keller Funnel kullanmanın ise yararı olmadığı gözlenmiştir. (130)

Üçlü antibiyotik kullanımı artık günümüzde popüler hale gelmiştir. Önerilen Solüsyon 500 ml serum fizyolojik içinde 1g sefazolin, 80 mg gentamisin ve 50,000 IU basitrasindir. (131) Antibiyotik irrigasyonu kontraktürü azalttığı gözlense de serum fizyolojik irrigasyonu ve asepsi ve antisepsi metotları uygulanınca kontraktürü aynı derecede azalttığı gözlenmiştir. (124)

İmplantın povidon iyodin ile irrigasyonu elastomer kılıfı degrade ettiğinden dolayı FDA tarafından 2000 yılından beri önerilmemektedir. (132) Günümüzde hala povidon iyodin ile irrigasyonu kullanan araştırmalar ve merkezler mevcut olup olumlu etkileri bildirilmiştir.

Meme implantı sonrası enfeksiyon vakalarında da diğer tıbbi enfeksiyon hastalıklarında olduğu kadar günümüzde antibiyotik dirençli suşlar bildirilmekte olup tedavisi yabancı cisim ile biyofilm oluşumu arttığından dolayı zordur. Yapılan deneysel çalışmada da MRSA (Metisilin Dirençli Staf. Aureus) suşu ile kontamine edilen implantların olduğu sıçanlarda biyofilmin antibiyotik etkisini ciddi derece azalttığı ve vankomisinin olgunlaşmış biyofilme etki etmediği gözlenmiştir. (133) Antibiyotik direnci tıp dünyasının günümüzde ve gelecekte önemli sorunlarından biridir. Enfeksiyonların; organların fonksiyon kaybı, uzun süre hospitalizasyon ve hatta ölüme götürebilecek kadar tedavisi imkânsız hale gelmektedir. Yeni geliştirilen antibiyotiklerin sayısı ve çeşidi azalmakta ya da yan etkileri de ciddi hasarlara yol açmaktadır.

Meme implantında bakterilerin suçlandığı tek konu kapsül kontraktürü değildir. BIA-ALCL gelişen meme implantı konulan hastalarda pürtüklü yüzeyli implantlar ve bakteriler suçlanmaktadır. (134) (135) (136) (137)

Bakteriyofaj tedavisi geçtiğimiz yüzyılda Avrupada popüler halde iken Penisilin icadı ile önemini yitirmiş ve Sovyet ülkelerinde araştırılamaya devam etmiştir. Artan bakteri direnci ve antibiyotiklerin çaresiz kalması nedeni ile 2010 lu yıllardan itibaren tekrardan çalışmalara başlanmıştır. (138) 20. Yüzyılda

başarıya ulaşan ve 1940 lı yıllarda kolera, shigella gibi epidemik vakaların çözümünde rol almıştır. Yapılan araştırmaların doğu ülkelerinde olması ve yetersiz olması nedeni ile modern tıp uzak durmuştur. Güncel araştırmalarla güvenilirliği de artan fajın insan organizmasına da yan etkisi olmadığı gösterilmiştir. (139)

Bakteriyel direncin temel mekanizmalarından biri biyofilm oluşumu ve antibiyotik rejimlerinin biyofilm tabakasına girememesidir. Matür bir biyofilm oluştuktan sonra MRSA (Metisilin Dirençli Staf. Aureus) suşları üzerinde yapılan hayvan deneyleri modelinde Vankomisinin etki etmediği gözlenmiştir. Bakteriyofaj çözeltisi kullanıldığı zaman biyofilm tabakasının azalmasıyla antibiyotik tedavilerinin başarısının arttığı gözlenmiştir. (140)

Salmonella spp. antibakteriyel direnci yüksek, taşıyıcı olarak varlığını sürdürebilmesi epidemi yapma potansiyeli nedeni ile tedavisi zor hastalıklardandır. Safradan eliminasyonu olmadan tedavi kür olmuş sayılamaz ve taşıyıcı yolu ile bulaştırma devam etmektedir. Bakteriyofaj kokteyli ile yapılan klinik çalışmada tamamen sistemden eradike edildiği gösterilmiştir. (141)

Oluşan biyofilm tabakasını depolimeraz enzimleriyle geçebilen bakteriyofajların genetik olarak 160'a yakın enzim kodladığı ve kullandığı görülmüştür. İleri dönem araştırmaların bu enzimlerle yapılarak anti bakteriyel tedavilerin moleküler düzeyde de etkili olacağı düşünülmektedir. (142)

Literatürde yapılan deneysel ve klinik araştırmalarda da bakteriyofaj çözeltilerin dirençli enfeksiyonlara yararlı olacağı ve aynı zamanda tedavi maliyetlerini de azalttığı gözlenmiştir. (143) Kalp ve akciğer nakli yapılan enfekte

hasta gruplarında dirençli enfeksiyonların gelişmesi nedeni ile bakteriyofaj terapisi kullanılmış ve 1 hasta hariç mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. (144)Yara iyileşmesinde de enfekte yara iyileşmesinde bozukluklar olmakta geç iyileşme, kötü skar oluşumu vs. durumlar gözükmektedir. Kronik yara ile ilgili yapılan klinik araştırmada biyofilm üreten Staf aureus ile kolonize olan hastalara bakteriyofaj terapisi yapılmış olup biyofilm yıkımında ve tedavinin başarılı olmasında etkili olduğunu göstermiştir. (145)

Bütün ilaçlara dirençli (pan drug resitant) Klebsiella suşu ile fraktür sonrası enfekte olan olgu sunumunda kullanılan bakteriyofaj tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Antibiyotik direnci olmasına karşın bakteriyofaj ile kullanımı sinerjistik olarak etkisini arttırmıştır. (146)

Bakteriyofaj ile meme implantında kapsül kontraktürü literatürde çalışılmamıştır. Yine implant ile ilişkili enfeksiyonlar ve bakteriyofaj çalışması bulunmamaktadır. Yabancı cisimler, bakteri kolonizasyonu ve biyofilm oluşumu açısından elverişli yerler olup tedaviyi de zorlaştırmaktadır. Kapsül kontraktürü üzerinde sayısız yapılan araştırmalar ile sistemik anti inflamatuar ilaçlar, antibakteriyel irrigasyon yöntemleri, cerrahi teknikler denenmiştir. Antibiyotik rejimleri lokal irrigasyon solüsyonları olarak da uygulanmakta olup her ilaç gibi etkisi belirli bir yarı ömüre bağlıdır. Bakteriyofajlar ise doğal antibakteriyel tedavi yöntemi olup etkisi sadece belirli suşa spesifik, yarılanma ömrü olmaması, canlı bir organizma olup mutasyon geçirebilmesi gen aktarımı ile modifiye edebilmesi, biyofilm oluşumunu önlemesi ya da oluşmuş biyofilmin azaltılması gibi çok fonksiyonlu yeni nesil silahlardır.

Bakteriyofajın memeli canlılarda yan etki yapmaması güvenilir bir tedavi sınıfına sokmaktadır. Güvenilirlik testlerinin eski yayınlarda eski bilimsel yöntemlerle yapılması ve ilaç olabilmesi için dozaj standartlarının olmaması temel endişelerdendir. Daha önce yapılan çalışmalarda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Bu yüzden çalışmamızda bakteriyofaj terapisini seçtik.

Çalışmamızı, kontamine edilmiş farklı meme implant yüzey modellerinde bakteriyofaj tedavisinin antibiyotik tedavisiyle karşılaştırılması üzerine kurguladık. Üç farklı implant türü kullanarak yapılan deneyde, uygulanan tedavi yönteminin implant türleri üzerinde farklı etkisi olup olmadığını araştırdık. Süreyi kısa ve uzun dönem olarak planlayıp örneklemleri 6. Saat, 24. Saat ve 30. Gün olarak alacak şekilde tasarladık. Tüm gruplarda implant yüzeyleri Staf. Epidermidis suşu ile kontamine edildikten sonra, ek olarak antibiyotik grubunda sefazolin, rifampisin solüsyonunda; bakteriyofaj grubunda ise bakteriyofaj solüsyonunda 5 dk. süre ile bekletildi. Ardından sıçanların dorsal bölgesinde, biri orta hatta, ikisi her iki skapula altında hazırlanan ceplere implant yüzeyleri yerleştirilip deri insizyonu kapatıldı. Örnekler hazırlanan ceplerde 6. Saat, 24. Saat ve 30. Gün bekletildikten sonra insizyonlar açılarak numuneler toplandı.

Numunelerin 6.saatte değerlendirilmesinin amacı, biyofilm oluşumunun henüz gerçekleşmeden ilerleyen zamanda bakteri kolonizasyonunda artış olup olmadığının ve uygulanan tedavinin etkinliğinin takip edilebilmesi için bir eşik değeri saptanmasıdır. 30. Gün sonuçlarının değerlendirilmesinin amacı ise uzun dönemde tedavinin yanıtını ve bu yanıtta konak bağışıklığının etkisini inceleyebilmektir. Elde edilen sonuçlar koloni sayısı ve biyofilm oluşumu

açısından değerlendirildi. Aynı zamanda moleküler düzeyde bakteri aktivitesini tespiti için mRNA analizleri de yapıldı.

6.Saat sonuçlarına bakıldığında pürtüklü ve poliüretan implant yüzeylerinde antibiyotik ve faj grupları kontrol grubuna göre mikroplak titrasyon testi (biyofilm) hariç tüm parametrelerde anlamlı çıkmıştır. Düz implantta ise antibiyotik grubunun faj grubu ve kontrol grubuna göre koloni sayımı ve mikroplak titrasyon testi haricinde anlamlı çıktığı gözlenmiştir. Biyofilmin anlamlı çıkmaması 6.saatin biyofilm için erken olmasına bağlanmıştır.

24.saat sonuçlarına bakıldığında hem düz hem pürtüklü hem de poliüretan implant yüzeylerinde tüm parametrelerde antibiyotik ve faj gruplarının kontrol grubuna göre üstün olduğu gözlenmiştir. Antibiyotik ve faj grupları arasında da istatiksel olarak fark saptanmamıştır.

30. gün sonuçlarında genel olarak faj ve antibiyotik grupları kontrol gruplarına göre üstün çıkmıştır. Fakat faj ve antibiyotik grupları arasında fark saptanmamıştır.

Süreye göre sonuçlar kıyaslandığında ise düz numunede kontrol grubuna bakıldığında 30. Gün; 24. Saat ve 6. saate göre değerler istatiksel olarak daha anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuç da konak bağışıklığından dolayı olduğu düşünülmektedir.

Pürtüklü ve poliüretan implant yüzeylerinde faj ve antibiyotik gruplarında genel olarak tablo aynı olup biyofilm oluşumu (mikrotitrasyon plaka) süreye göre anlamlı değildir. Bu da biyofilm oluşumunu erken dönemde önleme de etkin olduğunu göstermektedir.

Pürtüklü ve poliüretan ve düz implant numune kontrol gruplarında 30. Günde görünen istatistiksel olarak anlamlı düşüş konak bağışıklığına bağlanmaktadır.

İmplant gruplarına göre bakıldığında ise Pürtüklü ve Poliüretan implantlar düz implant yüzeylerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bakteri yükü açısından, pürtüklü implant yüzeyi ve poliüretan implant yüzeyi arasında genel olarak bir anlamlı fark bulunamamıştır. Pürtüklü ve Poliüretan implant yüzeyleri arasında antibiyotikli gruplarda 24. Saatte belirgin fark bulunup poliüretan üstün olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmada Faj kokteylinin antibiyotik kadar etkili olabileceği gösterilmiştir. 30. Gün sonuçları uzun dönemde konak bağışıklığının etkisini göstermek açısından değerli olmuştur. Pürtüklü ve Poliüretan yüzeyli implantlar biyofilm ve bakteri yükü açısından dolaylı olarak öngörebileceğimiz kapsül kontraktürü açısından düze implantlara göre daha avantajlıdır.

Çalışma meme implantları üzerinde bakteriyofaj ile antibiyoterapi yapılan ilk çalışmadır. Çalışmada kullanılan faj türü litik fajdır. Çalışmanın ilk olması ve örneklem sayısı fazla olduğundan antibiyotik ve bakteriyofajların sinerjistik etkilerine bakılamamıştır. Sonraki çalışmalarda dizayn edilerek sonuçların daha anlamlı çıkabileceği düşünülmektedir.

Kaynak yetersizliğinden implant yüzeyleri kullanılmış olup çalışmanın mini implantlar ile kapsül kalınlık ölçümü yapılamaması çalışmamızın eksiklerindendir. Çalışmamızda kullanılan bakteri biyofilm yapabilen Staf. Epidermidis suşu kullanılmış olup antibiyotik tedavisine duyarlı bir suştur. Sonuçların Bakteriyofaj ve antibiyotik tedavi grupları arasında benzer çıkması bu

nedenle olağandır. Dirençli bir suş ile çalışıldığında Bakteriyofaj tedavisinin üstün olacağı düşünülmektedir. Bakteriyofaj tedavisinin implantlara klinik uyarlamasının az tercih edilmesinin nedeni etik problemler, estetik kaygılar, yeni gelişen bir tedavi olması olarak sıralanabilir. Klinik çalışmalarda bozulmuş yara iyileşme modellerinde, enfekte yaralarda, kronik iyileşmeyen yaralarda denenmesi ile etkinliği ve güvenilirliği açısından yol gösterecektir.

Bakteriyofaj ile bakteriyel enfeksiyonların tedavisi umut verici bir yöntemdir. Yaptığımız çalışmada antibiyotik uygulanan gruplarla benzer sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Antibiyoterapi uygulanan grup ile arasında fark olmasa da konulacak implant çeşidi de bakteriyel yükü azaltmak açısından yararlıdır. Pürtüklü ve poliüretan yüzeyli implantlar benzer olmakla birlikte iki çeşit implantta da bakteri yükünü azaltmak için bakteriyofaj da kullanılabilir. Bakteriyofaj tedavisi 21. Yüzyılda daha fazla araştırılmaya başlanmış olup, gelecek yıllarda artan çalışmalar ile birlikte eski yayınlara göre daha objektif ve kanıtlanabilir bilimsel araştırmalarla antibiyoterapide güvenilir bir alternatif olduğu gösterilecektir.

6. ÖZET

Kapsül oluşumu meme implantı sonrası görülen doğal bir süreçtir. Kapsül kontraktürü ise ilerleyici ve artmış fibrozisle seyreden patolojik bir durumdur. Kapsül kontraktürü meme implant revizyonlarının en sık nedenlerinden biridir. En çok suçlanan etkenlerden biri ise subklinik bakteriyel inflamasyondur.

Lokal antibiyoterapinin daha önceki çalışmalarda etkisi gösterilmiştir. Günümüzde artan antibiyotik dirençleri ise başka tedavilerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Bu sebeple lokal antibiyotik irrigasyonuna alternatif olarak faj terapisi kullanılmıştır.

Çalışmada 54 Wistar Albino sıçanlar ve 2x1 cm boyutlarında 162 implant (54 düz, 54 pürtüklü ve 54 poliüretan kullanılmıştır. Çalışma kontrol grubu, antibiyotik irrigasyon grubu ve faj grubuna ayrılmıştır. Süre olarak ise 3 gruba ayrılmıştır (6.saat, 24. Saat ve 30. Gün). Tüm implant yüzeyleri Staf. Epidermidis suşu ile kontamine edilmiştir. Lokal antibiyoterapi olarak sefazolin ve rifampisin kullanılmıştır. Analiz olarak implant üst yüzeylerinden alınan örneklerde koloni sayısı, mikrotitrasyon plaka yöntemi ile biyofilm tespiti ve mRNA transkripsiyon genlerin analizi yapılmıştır.

Sonuç olarak 6. Saat biyofilm hariç tüm değerlerde antibiyotik ve faj anlamlı olarak etkili bulunmuştur. Faj ve antibiyotik arasında ise anlamlı fark çıkmamıştır. 6. saat biyofilm oluşumu açısından erken bir süre olduğundan alınan örneklerin istatistiksel olarak benzer çıkması olağan karşılanmıştır.

24.saat ve 30. Gün analizlerinde tüm parametrelerde antibiyotik ve faj gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı etkili olduğu gösterilmiştir. Yine faj ve antibiyotik grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

İmplant türlerine göre bakıldığında ise Faj ve Antibiyotik gruplarında pürtüklü ve poliüretan implantlar da daha etkili sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Pürtüklü ve poliüretan sonuçları ise benzer çıkmıştır.

Faj terapisi antibiyoterapiye alternatif etkili bir tedavi yöntemidir. Klinik araştırmalar ile elde edilecek sonuçlar daha iyi yol gösterecektir.

7. SUMMARY

Capsule formation is a natural process seen after breast implants. Capsular contracture is a pathological condition that progresses with progressive and increased fibrosis. Capsular contracture is one of the most common causes of breast implant revisions. One of the most blamed factors is subclinical bacterial inflammation.

The effect of local antibiotic therapy has been shown in previous studies. Today, increasing antibiotic resistance has made it necessary to investigate other treatments. For this reason, phage therapy has been used as an alternative to local antibiotic irrigation.

In the study, 54 Wistar Albino rats and 162 implants of 2x1 cm size (54 smooth, 54 textured and 54 polyurethane were used. The study was divided into control group, antibiotic irrigation group and phage group. It was divided into 3 groups in terms of duration (6th hour, 24th hour and 30th Day). All implant surfaces were contaminated with Staph. Epidermidis strain. Cefazolin and rifampicin were used as local antibiotics. As analysis, colony count in the samples taken from the implant upper surfaces, biofilm detection by microtitration plate method and mRNA transcription genes analysis were performed.

As a result, antibiotic and phage groups were found to be significantly more effective than the control group at all values except the 6th hour biofilm. There was no significant difference between the phage and antibiotic groups. Since the

6th hour is an early process in terms of biofilm, it was considered normal that the samples taken were statistically similar.

In the 24th hour and 30th day analyses, it was shown that the antibiotic and phage groups were significantly more effective than the control group in all parameters. Again, no statistically significant difference was detected between the phage and antibiotic groups.

When looked at according to implant types, it has been shown that more effective results are obtained with textured and polyurethane implants than smooth implants in the Phage and Antibiotic groups. The textured and polyurethane implants comparison turned out to be similar.

Phage therapy is an effective alternative treatment method to antibiotic therapy. The results obtained from clinical studies will provide better guidance.

8. KAYNAKLAR

1. *Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics.* **Kutateladze, M. ve Adamia, R.** 12, 2010, Trends in biotechnology, Cilt 28, s. 591-595.

2. *Bacteriophages can treat and prevent Pseudomonas aeruginosa lung infections.* **Debarbieux, L., ve diğerleri.** 7, 2010, J Infect Dis., Cilt 201, s. 1096-1104.

3. *Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment.* **Miedzybrodzki, R., ve diğerleri.** 2007, Postepy Hig Med Dosw (Online), Cilt 61, s. 461-465.

4. *Bacteriophage Therapy for Difficult-to-Treat Infections: The Implementation of a Multidisciplinary Phage Task Force (The PHAGEFORCE Study Protocol).* **Onsea J, Uyttebroek S, Chen B, Wagemans J, Lood C, Van Gerven L, Spriet I, Devolder D, Debaveye Y, Depypere M, Dupont L, De Munter P, Peetermans WE, van Noort V, Merabishvili M, Pirnay JP, Lavigne R, Metsemakers WJ.** basım yeri bilinmiyor : Viruses, 2021 Aug.

5. *Bacteriophage therapy for bone and joint infections.* **Gibb BP, Hadjiargyrou M.** basım yeri bilinmiyor : Bone Joint J., 2021 Feb, Cilt 103-B(2):234-244.

6. *Bacteriophage Therapy for Staphylococcus Aureus Infections: A Review of Animal Models, Treatments, and Clinical Trials.* **Plumet L, Ahmad-Mansour N, Dunyach-Remy C, Kissa K, Sotto A, Lavigne JP, Costechareyre D, Molle V.** basım yeri bilinmiyor : Front Cell Infect Microbiol., 2022 Jun 17, Cilt 12:907314.

7. *Virioplankton: viruses in aquatic ecosystems.* **Wommack, K.E. ve Colwell, R.R.** 1, 2000, Microbiol Mol Biol Rev., Cilt 64, s. 69-114.

8. *Bacteriophages: Biology and Applications.* **Kutter, E. ve Sulakvelidze, A.** 2004, Phage Ecology, s. 129-164.

9. *Bacteriophages in dairy products: pros and cons.* **Mc Grath, S., Fitzgerald, G.F. ve van Sinderen, D.** 4, 2007, Biotechnol J., Cilt 2, s. 450-455.

10. *Ultrastructure of bacteriophage and bacteriocins.* **Bradley, E.** 4, 1967, Bacteriol Rev., Cilt 31, s. 230-314.

11. **Özyurt, Ş.** *Doğal (yerel) Streptococcus salivarius subsp. thermophilus ve Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus suşlarında endüstriyel öneme sahip özelliklerin araştırılması.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2005.

12. **Karali, M.** *Paenibacillus dendritiformis izolatlarında bakteriyofaj/bakteriyosin varlığının ve konak genişliğinin araştırılması.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize, 2019.

13. **Gökçe, Ö.** *Lactobacillus delbrueckii Bakteriyofajı LL-H'nin Konakçı Spektrumu.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 2010.

14. **Akan, E.** *Genel ve Özel Viroloji.* basım yeri bilinmiyor : Medikal Yayıncılık, 1994.

15. *The road to phage therapy.* **Adhya, S. ve Merril, C.** 2006, Nature, Cilt 443, s. 754-755.

16. **Kurtböke, İ.** *Bacteriophages.* basım yeri bilinmiyor : Company Secretary, 2012.

17. *Bacteriophage and their lysins for elimination of infectious bacteria.* **O'Flaherty, S., Ross, R.P. ve Coffey, A.** 4, 2009, FEMS Microbiology Review, Cilt 33, s. 801-819.

18. *Neutralızatıon Of Anımal Vıruses.* **Mandel, B.** 1978, Advances In Vırus Research, Cilt 23, s. 205-261.

19. **Ptashne, M.** *A Genetic Switch Gene Control and Phage Lamda.* basım yeri bilinmiyor : Blackwell Scientific Publications and Cell Press, 1986.

20. **Kayser, F.H., ve diğerleri.** *Medical Microbiyology.* basım yeri bilinmiyor : Thieme, 2005.

21. **Urgancı, N.N.** *Salmonella Enteritidis' özgün SEnt-P5 ve SEnt-P6 bakteriyofajların karakterizasyonu.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Niğde, 2019.

22. **Alpay, Ş.** *Vajinal kaynaklı laktobasillerde bakteriyofaj ve bakteriyosinlerin araştırılması.* basım yeri bilinmiyor : Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1999.

23. *Bacteriophage observations and evolution.* **Ackermann, H.W.** 4, 2003, Res Microbiol., Cilt 154, s. 245-251.

24. *5500 Phages examined in the electron microscope.* **Ackerman, H.W.** 2, 2007, Arch Virol., Cilt 152, s. 227-243.

25. **Taş, B.** *Salmonella Typhimurium Ve Escherichia Coli O157:H7"nin Sütte Gelişimi Üzerine Bakteriyofajların Etkisi.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Niğde, 2018.

26. *Curated list of prokaryote viruses with fully sequenced genomes.* **Ackermann, H.W. ve Kropinsk, A.M.** 7, 2007, Research in Microbiology, Cilt 158, s. 555-566.

27. *Exploring the risks of phage application in the environment.* **Meaden, S. ve Koskella, B.** 2013, Frontiers in Microbiology, Cilt 4, s. 358.

28. *Exploiting the Role of TolC in Pathogenicity: Identification of a Bacteriophage for Eradication of Salmonella Serovars from Poultry.* **Ricci, V. ve Piddock, L.J.V.** 5, 2010, Appl Environ Microbiol., Cilt 76, s. 1704-1706.

29. *Statistical structure of host–phage interactions.* **Flores, C.O., ve diğerleri.** 28, 2011, PNAS, Cilt 108, s. 288-297.

30. **Sainsbury, D. ve Singleton, P.** *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology.* basım yeri bilinmiyor : Wiley-Interscience, 1993.

31. *Evidence of a restriction/modification system in Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis CNRZ 326.* **Auad, L., ve diğerleri.** 1998, Current Microbiology, Cilt 36, s. 271-273.

32. *Molecular interaction between LTAs and L. delbrueckii phages depends on D-Alanyl and α-glucose substitution of poly(glycerophosphate) backnones.* **Raisaneen, L., ve diğerleri.** 2007, J. Bacteriol., Cilt 189, s. 4135-140.

33. *Süt endüstrisinde sorun yaratan termofilik fajlar.* **Acar Soykut, E. ve Tunail, N.** 2, 2009, Gıda, Cilt 34, s. 107-113.

34. *Evaluation of a biocontrol preparation consisting of Enterobacter asburiae JX1 and a lytic bacteriophage cocktail to suppress the growth of Salmonella Javiana associated with tomatoes.* **Ye, J., ve diğerleri.** 11, 2009, Journal of Food Protection, Cilt 72, s. 2284-2292.

35. *Lytic bacteriophages.* **Sharma, M.** 2, 2013, Bacteriophage., Cilt 3, s. 1-6.

36. *Bacteriophages and Phage-Derived Proteins – Application Approaches.* **Drulis Kawa, Z., Majkoska Skrobek, G. ve Maciejewska, B.** 14, 2015, Curr Med Chem., Cilt 22, s. 1757-1773.

37. *Biotechnology of lactic acid bacteria with special reference to bacteriophage resistance.* **Daly, C., Fitzgerald, G.F. ve Davis, R.** 2, 1996, Antonie Van Leeuwenhoek., Cilt 70, s. 99-110.

38. *Viral capsids: Mechanical characteristics, genome packaging and delivery mechanisms.* **Roos, W.H., ve diğerleri.** 12, 2007, Cell Mol Life Sci., Cilt 64, s. 1484-1497.

39. *Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections.* **Hanlon, G.W.** 2, 2007, Int J Antimicrob Agents., Cilt 30, s. 118-128.

40. **Lacroix, C.** *Protective Cultures, Antimicrobial Metabolites and Bacteriophages for Food and Beverage Biopreservation.* basım yeri bilinmiyor : Woodhead Publishing, 2011.

41. *A Genetic Switch: Gene Control and Phage λ.* **Goodfellow, P.N.** 12, 1987, J Med Genet., Cilt 24, s. 789-790.

42. *Lysogeny in lactobacilli.* **Yokokura, T., ve diğerleri.** 1974, J. Gen. Microbiol., Cilt 84, s. 277-284.

43. *Bacteriophage and bacteriophage resistance in lactic acid bacteria.* **Hill, C.** 1-3, 1993, FEMS Microbiology Reviews, Cilt 12, s. 87-108.

44. *Bacteriophage for biocontrol of foodborne pathogens: calculations and considerations.* **Hagens, S. ve Loessner, M.J.** 1, 2010, Curr Pharm Biotechnol., Cilt 11, s. 58-68.

45. *Human Volunteers Receiving Escherichia coli Phage T4 Orally: a Safety Test of Phage Therapy.* **Bruttin, A. ve Brussow, H.** 7, 2005, Antimicrob Agents Chemother., Cilt 49, s. 2874-2878.

46. *Occurrence of Propionibacterium freudenreichii bacteriophages in Swiss cheese.* **Gautier, M., ve diğerleri.** 7, 1995, Applied and Environmental Microbiology, Cilt 61, s. 2572-2576.

47. *Thermophilic lactic acid bacteria phages isolated from Argentinian dairy industries.* **Suarez, V.B., ve diğerleri.** 10, 2002, Journal of Food Protection, Cilt 65, s. 1597-1604.

48. *Phage Therapy in the Past and Future Prospects.* **Carlton, R.M.** 5, 1999, Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, Cilt 47, s. 267-274.

49. *Biotechnological war against biofilms. Could phages mean the end of device-related infections?* **Del Pozo, J.L., ve diğerleri.** 9, 2007, Int J Artif Organs., Cilt 30, s. 805-812.

50. **Çeçe, E.N.** *Staphylococcus epidermidis Biyofilmlerine Karşı Antimikrobiyal Aktivite Gösteren Bakteriyofajların İzolasyon Ve Karakterizasyonu.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ankara, 2011.

51. *Bacteriophages and their application in food safety.* **Garcia, P., ve diğerleri.** 6, 2008, Lett Appl Microbiol., Cilt 47, s. 479-485.

52. *Application of bacteriophages for detection of foodborne pathogens.* **Schmelcher, M. ve Loessner, M.J.L.** 2017, Bacteriophage, Cilt 4.

53. *Transducing fragments in generalized transduction by phage P1. I. Molecular origin of the fragments.* **Ikeda, H. ve Tomizawa, J.I.** 1, 1965, J Mol Biol., Cilt 14, s. 85-109.

54. **CDC.** *Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet): FoodNet 2015 Surveillance Report (Final Data).* basım yeri bilinmiyor : U.S. Department of Health and Human Services. https://www.cdc.gov/foodnet/reports/annual-reports-2015.html, 2017.

55. *Nisin-bacteriophage crossresistance in Staphylococcus aureus.* **Martínez, B., ve diğerleri.** 3, 2008, Int J Food Microbiol., Cilt 122, s. 253-258.

56. *Phage and their lysins as biocontrol agents for food safety applications.* **Coffey, B., ve diğerleri.** 2010, Annu Rev Food Sci Technol., Cilt 1, s. 449-468.

57. *Bacteriophage Control of Foodborne Bacteria.* **Greer, G.G.** 5, 2005, Journal of Food Protection, Cilt 68, s. 1102-1111.

58. *Correlation of Campylobacter bacteriophage with reduced presence of hosts in broiler chicken ceca.* **Atterbury, R.J., ve diğerleri.** 8, 2005, Appl Environ Microbiol., Cilt 71, s. 4885-4887.

59. *Phage inactivation of Staphylococcus aureus in fresh and hard-type cheeses.* **Bueno, E., ve diğerleri.** 1, 2012, Int J Food Microbiol., Cilt 158, s. 23-27.

60. *The need for new antibiotics.* **Livermore, D.M.** 4, 2004, Clin Microbiol Infect., s. 1-9.

61. *Taking inventory: antibacterial agents currently at or beyond phase 1.* **Bush, K., Macielag, M. ve Weidner-Wells, M.** 5, 2004, Curr Opin Microbiol., Cilt 7, s. 466-476.

62. *Bacteriophages and their implications on future biotechnology : a review.* **Haq, I.U., ve diğerleri.** 1, 2012, Viroloji, Cilt 9.

63. *Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens.* **Viertel, T.M., Ritter, K. ve Horz, H.P.** 9, 2014, J Antimicrob Chemother., Cilt 69, s. 2326-2336.

64. **Çelik, B.** *Çoğul dirençli acinetobacter baumannii suşuna özgü litik bakteriyofaj araştırılması.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 2017.

65. *In vivo growth rates are poorly correlated with phage therapy success in a mouse infection model.* **Bull, J.J., Otto, G. ve Molineux, I.J.** 2, 2012, Antimicrob Agents Chemother., Cilt 56, s. 949-954.

66. *Bacteriophage therapy against Enterobacteriaceae.* **Xu, Y., ve diğerleri.** 1, 2015, Virol Sin., Cilt 30, s. 11-18.

67. *Seasonal change and fate of coliphages infected to Escherichia coli O157:H7 in a wastewater treatment plant.* **Tanji, Y., ve diğerleri.** 5, 2003, Water Res., Cilt 37, s. 1136-1142.

68. *A Wake-Up Call: We Need Phage Therapy Now.* **Moelling, K., Broecker, F. ve Willy, C.** 12, 2018, Viruses, Cilt 10, s. 688.

69. *A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens.* **Wittebole, X., De Roock, S. ve Opal, S.M.** 1, 2014, Virulence, Cilt 5, s. 209-218.

70. *Bacteriophages as therapeutic agents.* **Sulakvelidze, A. ve Morris, J.** 2001, Annals of Medicine, s. 507-509.

71. *Bacteriophage lysins as effective antibacterials.* **Fischetti, V.A.** 5, 2008, Curr Opin Microbiol., Cilt 11, s. 393-400.

72. *Bacteriophage virion-associated peptidoglycan hydrolases: Potential new enzybiotics.* **Rodríguez Rubio, L., ve diğerleri.** 4, 2013, Critical Reviews in Microbiology, Cilt 39, s. 427-434.

73. *Bacteriophage therapy.* **Sulakvelidze, A., Alavidze, Z. ve Morris, J.G.** 3, 2001, Antimicrob Agents Chemother., Cilt 45, s. 649-659.

74. *Phage treatment of human infections.* **Abedon, S.T., ve diğerleri.** 2, 2011, Bacteriophage, Cilt 1, s. 66-85.

75. **Khorshidtalab, M.** *Atık Sulardan Litik Bakteriyofaj İzolasyonu Ve Karakterizasyonu.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, 2016.

76. *Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework.* **Sutherland, I.W.** 2001, Microbiology, Cilt 147, s. 3-9.

77. *The use of phages for the removal of infectious biofilms.* **Azeredo, J. ve Sutherland, I.** 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. , Cilt 9, s. 261-266.

78. **Sillankorva, S.** *The use of bacteriophages to control biofilms.* basım yeri bilinmiyor : PhD. thesis, University of Minho, 2008.

79. *Using bacteriophages to reduce formation of catheterassociated biofilms by Staphylococcus epidermidis.* **Curtin, J.J. ve Donlan, R.M.** 2006, Antimicrobial Agents an Chemotherapy, Cilt 50, s. 1268-1275.

80. **Suca, S.** *Köpeklere uygulanan kemik-içi implantlarda, 5 ayrı metalik alaşıma karşı doku reaksiyonlarının incelenmesi.* basım yeri bilinmiyor : Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1977.

81. **Uyan, P.** Biyomalzemeler. [Çevrimiçi] 30 04. 2019. http://w3.bilecik.edu.tr/metalurjivemalzeme/wp-content/uploads/sites/30/2019/05/B%C4%B0YOMALZEMELER-DERS-NOTU-2019-biyoseramikler.pdf.

82. **Breitbart, A.S. ve Valerie, J.A.** Implant Materials. [kitap yaz.] S. Mathes. *Plastic Surgery.* basım yeri bilinmiyor : Saunders-Elsevier, 2006, s. 58-63.

83. **King, T.** Implant Materials. [kitap yaz.] C. Thorne. *Grabb and Smith Plastic Surgery.* basım yeri bilinmiyor : Williams & Wilkins, 2016, s. 4-69.

84. **Ertekin, C.** *Sıçanlarda CSA-131 İçeren Hidrojelle Kaplanmış Silikon İmplant Kullanımının Biyofilm Ve Kapsül Kontraktürü Gelişimi Üzerinde Etkilerinin Değerlendirilmesi.* basım yeri bilinmiyor : Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, 2021.

85. **Kaoutzanis C, Winocour J, Unger J, Gabriel A, Maxwell GP.** The Evolution of Breast Implants. . *Semin Plast Surg.* 2019 Nov., Cilt 33(4):217-223. .

86. **Breitbart, A.** Implant Materials. [kitap yaz.] C.H.Thorne. *Grabb & Smith'a Plastic Surgery.* basım yeri bilinmiyor : Lippincott Williams & Wilkins. , 2010, s. 58-65.

87. **Price JE Jr, Barker DE.** Initial clinical experience with “low bleed” breast implants. *Aesthetic Plast Surg .* 1983, Cilt 7(04):255–256.

88. **Barker DE, Retsky M, Searles SL.** New low-bleed implant–Silastic II. *Aesthetic Plast Surg .* 1985, Cilt 9(01):39–41.

89. **van Nunen SA, Gatenby PA, Basten A.** Post-mammoplasty connec- tive tissue disease. . *Arthritis Rheum .* 1982;, Cilt 25(06):694–697.

90. **H., piera.** Scleroderma after silicone augmentation mammo- plasty. *JAMA.* 1988, Cilt 260(02):236–23.

91. **Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, Slicton A, Maxwell GP.** U.S. Core Clinical Study Group. highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. *Plast Reconstr Surg .* 2007, Cilt 120(07, Suppl 1):40S–48S.

92. **Handel N, Jensen JA, Black Q, Waisman JR, Silverstein MJ.** The fate of breast implants: a critical analysis of complications and out- comes. . *Plast Reconstr Surg.* 1995, Cilt 96(07):1521–153.

93. *Farklı İmplant Yüzey Teknolojilerinin Klinik Yansımaları.* **Ayhan, Sühan.** İstanbul : Meme Kanserinde Yeni Yaklaşımlar Eğitim Toplantısı, 2020.

94. **Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, et al.** Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: high-surface-area textured implants are associated with increased risk. *Plast Reconstr Surg. .* 2017, Cilt 140(4):645-654.

95. *The inflammatory cell influx and cytokines changes during transition from acute inflammation to fibrous repair around implanted materials.* **Gretzer, C., ve diğerleri.** 6, 2006, J Biomater Sci Polym Ed., Cilt 17, s. 669-687.

96. *Foreign body reaction to biomaterials.* **Anderson, J.M., Rodriguez, A. ve Chang, D.T.** 2008, Semin Immunol., Cilt 20, s. 86-100.

97. *Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice.* **Headon, H., Kasem, A. ve Mokbel, K.** 5, 2015, Arch Plast Surg., Cilt 42, s. 532-543.

98. *Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture.* **Siggelkow, W., ve diğerleri.** 6, 2003, Biomaterials, Cilt 24, s. 1101-1109.

99. *A systematic review and meta-analysis of capsular contracture rate after breast augmentation with textured and smooth breast prostheses.* **Zhai, P., ve diğerleri.** 1, 2022, Gland Surg., Cilt 11, s. 166-174.

100. *Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases.* **Hall Stoodley, L., Costerton, J.W. ve Stoodley, P.** 2, 2004, Nat Rev Microbiol., Cilt 2, s. 95-108.

101. *Applanation tonometry for the evaluation of breast compressibility.* **Gylbert, L.O.** 3, 1989, Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg., Cilt 23, s. 223-229.

102. **Hasanov, U.** *Sıçanlara Silikon Blok Yerleştirilmesi Sonrası Radyoterapi İle Oluşturulan Kapsül Kontraktürü Modelinde Nanofat Greft Uygulamasının Kapsül Kontraktürü*

Oluşmasına Etkilerinin Araştırılması. basım yeri bilinmiyor : Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 2023.

103. *Capsular contracture of the breast: working towards a better classification using clinical and radiologic assessment.* **Zahavi, A., Sklair, M.L. ve Ad El, D.D.** 3, 2006, Ann Plast Surg., Cilt 57, s. 248-251.

104. *Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules.* **Pajkos, A., ve diğerleri.** 5, 2003, Plast Reconstr Surg., Cilt 111, s. 1605-1611.

105. *Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed?* **Adams, W.P.** 1, 2009, Clin Plast Surg., Cilt 36, s. 119-126.

106. *Dental plaque formation.* **Rosan, B. ve Lamont, R.J.** 13, 2000, Microbes Infect., Cilt 2, s. 1599-1607.

107. *Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents.* **Mah, T.F. ve O'Toole, G.A.** 1, 2001, Trends Microbiol., Cilt 9, s. 34-39.

108. *A three dimensional computer model of four hypothetical mechanisms protecting biofilms from antimicrobials.* **Chambless, J.D., Hunt, S.M. ve Stewart, P.S.** 3, 2006, Appl Environ Microbiol., Cilt 72, s. 2005-2013.

109. *Risk of breast implant bacterial contamination from endogenous breast flora, prevention with nipple shields, and implications for biofilm formation.* **Wixtrom, R.N., ve diğerleri.** 8, 2012, Aesthet Surg J., Cilt 32, s. 956-963.

110. *Intra-operative techniques to reduce the risk of capsular contracture in patients undergoing aesthetic breast augmentation - A review.* **Horsnell, J.D., Searle, A.E. ve Harris, P.A.** 5, 2017, Surgeon, Cilt 15, s. 282-289.

111. *Capsular contracture rate in a low-risk population after primary augmentation mammaplasty.* **Blount, A.L., ve diğerleri.** 4, 2013, Aesthet Surg J., Cilt 33, s. 516-521.

112. *Risk factor analysis for capsular contracture: a 5-year Sientra study analysis using round, smooth, and textured implants for breast augmentation.* **Stevens, W.G., ve diğerleri.** 5, 2013, Plast Reconstr Surg., Cilt 132, s. 1115-1123.

113. *Contamination in smooth gel breast implant placement: testing a funnel versus digital insertion technique in a cadaver model.* **Moyer, H.R., ve diğerleri.** 2, 2012, Aesthet Surg J., Cilt 32, s. 194-199.

114. *Reducing Capsular Contracture Formation in Breast Augmentation with Silicone Implants: Experimental Study on Rats.* **Aladari, N., ve diğerleri.** 8, 2022, Appl. Sci., Cilt 12, s. 4056.

115. *The process of breast augmentation: 4 sequential steps to optimizing outcomes for patients.* **Adams, W.P.** 6, 2008, Plast Reconstr Surg., Cilt 122, s. 1892-1900.

116. *Optimizing breast pocket irrigation: an in vitro study and clinical implications.* **Adams, W.P., ve diğerleri.** 1, 2000, Plast Reconstr Surg., Cilt 105, s. 334-338.

117. *Optimizing breast-pocket irrigation: the post-betadine era.* **Adams, W.P., ve diğerleri.** 6, 2001, Plast Reconstr Surg., Cilt 107, s. 1596-1601.

118. *Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study.* **Adams, W.P., Rios, J.L. ve Smith, S.J.** 7, 2006, Plast Reconstr Surg., Cilt 118, s. 46-52.

119. **Yılmaz K, Turanlı M.** A Multi-disciplinary Investigation of Linearization Deviations in Different Regression Models. *Asian Journal of Probability and Statistics. .* 2023 Apr , Cilt 29;22(3):15-9. .

120. **Maxwell.** Breast Augmentation in Plastic Surgery. *S. Mathes, Editor. .* 2006, , Cilt Saunders-Elsevier. p. 1-33.

121. **Y., Bachour.** Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going? . *Aesthetic Plast Surg. .* 2021 Jun, Cilt 45(3):1328-1337.

122. **DC., Hammond.** Commentary on: Treatment and Prevention of Periprosthetic Capsular Contracture in Breast Surgery With Prosthesis Using Leukotriene Receptor Antagonists: A Meta-Analysis. . *Aesthet Surg J. .* 2022 Apr, Cilt 12;42(5):495-496. .

123. **Paşca A, Bonci EA, Chiuzan C, Jiboc NM, Gâta VA, Muntean MV, Matei IR, Achimaş-Cadariu PA.** Treatment and Prevention of Periprosthetic Capsular Contracture in Breast Surgery With Prosthesis Using Leukotriene Receptor Antagonists: A Meta-Analysis. *Aesthet Surg J. .* 2022 Apr , Cilt 12;42(5):483-494. .

124. **Diehm YF, Jost Y, Kotsougiani-Fischer D, Haug V, Splinter M, Häring P, Berger MR, Debus J, Kneser U, Fischer S.** The Treatment of Capsular Contracture Around Breast Implants Induced by Fractionated Irradiation: The Collagenase of the Bacterium Clostridium Histolyticum as a Novel Therapeutic Approach. *Aesthetic Plast Surg. .* 2021 Jun, Cilt 45(3):1273-1281.

125. **Chen PC, Kuo SM, Jao JC, Yang SW, Hsu CW, Wu YC.** Noninvasive Shock Wave Treatment for Capsular Contractures After Breast Augmentation: A Rabbit Study. *Aesthetic Plast Surg. .* 2016 Jun, Cilt 40(3):435-45.

126. **Del Pozo JL, Tran NV, Petty PM, Johnson CH, Walsh MF, Bite U, Clay RP, Mandrekar JN, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R.** Pilot study of association of bacteria on breast implants with capsular contracture. . *J Clin Microbiol. .* 2009 May, Cilt 47(5):1333-7. .

127. **Ajdic D, Zoghbi Y, Gerth D, Panthaki ZJ, Thaller S. The.** Relationship of Bacterial Biofilms and Capsular Contracture in Breast Implants. . *Aesthet Surg J. .* 2016 Mar, Cilt 36(3):297-309.

128. **Manav S, Ayhan MS, Deniz E, Özkoçer E, Elmas Ç, Yalinay M, Şahin E.** Capsular contracture around silicone miniimplants following bacterial contamination: an in vivo

comparative experimental study between textured and polyurethane implants. . *J Plast Reconstr Aesthet Surg. .* 2020 Sep;, Cilt 73(9):1747-1757.

129. **Awad AN, Heiman AJ, Patel A.** Implants and Breast Pocket Irrigation: Outcomes of Antibiotic, Antiseptic, and Saline Irrigation. *Aesthet Surg J. .* 2022 Jan , Cilt 12;42(2):NP102-NP111.

130. **E., Swanson.** The Keller Funnel, Capsular Contracture, and Conflict of Interest: A Review. . *Ann Plast Surg. .* 2023 Aug , Cilt 1;91(2):301-306.

131. **Drinane JJ, Bergman RS, Folkers BL, Kortes MJ.** TRevisiting Triple Antibiotic Irrigation of Breast Implant Pockets: A Placebo-controlled Single Practice Cohort Study. . *Plast Reconstr Surg Glob Open. .* 2013 Nov , Cilt 7;1(7):e55. .

132. **Jewell ML, Adams WP Jr.** Betadine and Breast Implants. . *Aesthet Surg J.* 2018 May , Cilt 15;38(6):623-626. .

133. **Arad E, Navon-Venezia S, Gur E, Kuzmenko B, Glick R, Frenkiel-Krispin D, Kramer E, Carmeli Y, Barnea Y.** Novel rat model of methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected silicone breast implants: a study of biofilm pathogenesis. *Plast Reconstr Surg. .* 2013 Feb, Cilt 131(2):205-214. .

134. **Walker JN, Hanson BM, Pinkner CL, Simar SR, Pinkner JS, Parikh R, Clemens MW, Hultgren SJ, Myckatyn TM.** Insights into the Microbiome of Breast Implants and Periprosthetic Tissue in Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Sci Rep. .* 2019 Jul , Cilt 17;9(1).

135. **Mempin M, Hu H, Vickery K, Kadin ME, Prince HM, Kouttab N, Morgan JW, Adams WP Jr, Deva AK.** Gram-Negative Bacterial Lipopolysaccharide Promotes Tumor Cell Proliferation in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Cancers (Basel). .* 2021 Oct.

136. **Kadin ME, Adams WP Jr, Inghirami G, Di Napoli A.** Does Breast Implant-Associated ALCL Begin as a Lymphoproliferative Disorder? . *Plast Reconstr Surg. .* 2020 Jan;, Cilt 145(1):30e-38e.

137. **DeCoster RC, Clemens MW, Di Napoli A, Lynch EB, Bonaroti AR, Rinker BD, Butterfield TA, Vasconez HC.** Cellular and Molecular Mechanisms of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. . *Plast Reconstr Surg. .* 2021 Jan , Cilt 1;147(1):30e-41e.

138. **AV., Letarov.** History of Early Bacteriophage Research and Emergence of Key Concepts in Virology. . *Biochemistry (Mosc). .* 2020 Sep;85(9):1093-1010.

139. **Golkar Z, Bagasra O, Pace DG.** Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries. .* 2014 Feb , Cilt 13;8(2):129-36.

140. **Kebriaei R, Lev KL, Shah RM, Stamper KC, Holger DJ, Morrisette T, Kunz Coyne AJ, Lehman SM, Rybak MJ.** radication of Biofilm-Mediated Methicillin-Resistant

Staphylococcus aureus Infections In Vitro: Bacteriophage-Antibiotic Combination. *Microbiol Spectr. .* 2022 Apr 27, Cilt 10(2):e0041122.

141. **Var I, AlMatar M, Heshmati B, Albarri O.** Bacteriophage Cocktail Can Effectively Control Salmonella Biofilm on Gallstone and Tooth Surfaces. Curr Drug Targets. . 2023, Cilt 24(7):613-625. .

142. **Pires DP, Oliveira H, Melo LD, Sillankorva S, Azeredo J.** Bacteriophage-encoded depolymerases: their diversity and biotechnological applications. . *Appl Microbiol Biotechnol. .* 2016 Mar, Cilt 100(5):2141-51. .

143. **Gibb BP, Hadjiargyrou M.** Bacteriophage therapy for bone and joint infections. . *Bone Joint J. .* 2021 Feb, Cilt 103-B(2):234-244.

144. **Tkhilaishvili T, Potapov E, Starck C, Mulzer J, Falk V, Trampuz A, Schoenrath F.** Bacteriophage therapy as a treatment option for complex cardiovascular implant infection: The German Heart Center Berlin experience. *J Heart Lung Transplant. .* 2022 May, Cilt 41(5):551-555. .

145. **Seth AK, Geringer MR, Nguyen KT, Agnew SP, Dumanian Z, Galiano RD, Leung KP, Mustoe TA, Hong SJ.** Bacteriophage therapy for Staphylococcus aureus biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care. . *Plast Reconstr Surg. .* 2013 Feb, Cilt 131(2):225-234. .

146. **Eskenazi A, Lood C, Wubbolts J, Hites M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, Askilashvili L, Kvachadze L, van Noort V, Wagemans J, Jayankura M, Chanishvili N, de Boer M, Nibbering P, Kutateladze M, Lavigne R, Merabishvili M, Pirnay JP.** Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae. . *Nat Commun. .* 2022 Jan , Cilt 18;13(1):302.

147. *Bacteriophages for Plant Disease Control.* **Jones, J.B., ve diğerleri.** 2007, Annual Review of Phytopathology, Cilt 45, s. 245-262.

148. **Çemen, A.** *Domates Bakteriyel Benek Hastalığı (Pseudomonas syringae pv. tomato)'nın Biyolojik Mücadelesinde Bakteriyofajların Kullanım Olanakları.* basım yeri bilinmiyor : Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2017.

149. *Control of Bacterial Spot on Tomato in the Greenhouse and Field with Hmutant Bacteriophages.* **Flaherty, J.E., ve diğerleri.** 5, basım yeri bilinmiyor : Hortscience, 2000, Hortscience, Cilt 35, s. 882-884.

150. *Textured surface, nonsilicone gel breast implants: four years' clinical outcome.* **Ersek, R.A. ve Salisbury, A.V.** 1997, Plast Reconstr Surg,, Cilt 100, s. 1729-1739.

151. *Silicone Breast Implants: History, Safety, and Potential Complications.* **Bridges AJ, Vasey FB.** 2638–2644., basım yeri bilinmiyor : Arch Intern Med, 1993;, Cilt 153(23).

152. *Breast implants. A review.* **Van Zele D, Heymans O. 104(2):158-65.** 158-65., : Acta Chir Belg., 2004 Apr, Cilt 104(2).

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Oğuzhan Karasu

Doğum Tarihi:

Doğum Yeri:

Akademik Unvanı: Araştırma Görevlisi

İş Telefonu:

Cep Telefonu:

E-postası:

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Aldığı Sertifikalar:

Küçük Hayvan Modellerinde Mikrovasküler Cerrahi Eğitimi 2022 Caceres İspanya

Canlı Hayvan Modellerinde Perforatör Flep Diseksiyon Teknikleri 2022 Caceres İspanya

Temel Mikro Cerrahi Kursu 2022 Konya Türkiye

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Lisans	EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	2011- 2017
Pratisyen Hekim	IĞDIR DEVLET HASTANESİ ACİL SERVİS	2017-2018
Tıpta Uzmanlık	GAZİ ÜNİVERSİTESİ PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI	2018-2023
Doktora	Avrupa Mikrocerrahi Okulu (RMES) Master of Reconstructive Microsurgery Doktora Programı	2022 -

ESERLER

1) Erdal, A. I., Findikçioğlu, K., Karasu, O., Özkoçer, S. E., & Elmas, Ç. (2022). Use of erythropoietin and fibrin glue mixture for peripheral nerve repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *149*(2), 395-403.
2) Pasinlioğlu, B., Çenetoğlu, İ. S., Karasu, O., Özkoçer, S. E., & Elmas, Ç. (2023). Comparison of the effects of skin microneedling with cupping therapy and microneedling alone: an experimental study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *151*(6), 1233-1241.
3) Sibar, S., & Karasu, O. (2021). Endoscopic Orbital Reconstruction With Temporalis Muscle Flap. *Journal of Craniofacial Surgery*, *32*(1), e49-e50.
4) Sibar, S., Karasu, O., Erol, G., Findikçioğlu, K., & Börcek, A. Ö. (2022). Comparison of the Results of Suture and Resorbable Plate-Screw Fixation in Craniosynostosis. *Annals of Plastic Surgery*, *89*(4), 385-390.
5) Şibar, S., Karasu, O., Deniz, E., Demirbaş, B., & Küçükkarapinar, M. (2023). Comparative Evaluation of Naltrexone Implants Placed in Different Anatomical Regions According to the

Suitability for Opioid Treatment and Wound Placement: A Plastic Surgery Perspective. *Türkiye Klinikleri. Tip Bilimleri Dergisi*, *43*(1), 96-103.