

بیوفیلیم های باکتریایی

• شهاب الدین رحمانی فرد

کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، گروه
میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی
زنجان، زنجان، ایران
shahabrahmanifar@gmail.com

• دکتر حبیب ضیغمی

دانشیار میکروب شناسی پزشکی، مدیر گروه میکروب شناسی
و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
zeighami@zums.ac.ir

چکیده

بیوفیلیم میکروبی ساختاری از جامعه میکروب ها می باشد که به صورت متصل به سطوح زنده یا غیر زنده یافت می شوند. این ساختارهای سه بعدی همواره در داخل یک ماتریکس پیچیده محصور شده اند. تشکیل بیوفیلیم در هر دو رده باکتری های گرم مثبت و گرم منفی مشاهده می شود. در حقیقت یکی از اصلی ترین مکانیسم های بقاء باکتری ها در محیط های مختلف استفاده از همین توان تولید بیوفیلیم و زندگی در آن می باشد. شکل گیری آن ها طی چندین مرحله مختلف انجام می شود که طی آن باکتری از فرم پلانکتونی و آزاد در محیط به فرم متصل به سطوح و ثابت تبدیل می شود. در مسیر انجام این رخداد باکتری ها اقدام به تولید و ترشح ترکیباتی با محوریت پروتئین ها می کنند که عملاً جامعه آن ها را در برابر شرایط محیطی ایزوله می کند. این ماتریکس قابلیت جذب سایر میکروب های موجود در محیط و در مجاورت خود را نیز دارد. عوارض گسترده ای ناشی از تولید بیوفیلیم در مسیر سلامت و زیست انسان ها ایجاد می شود. درصد بالایی از بیماری های عفونی مزمن

ناشی از توان بیوفیلیم زایی باکتری ها است. همچنین به دلیل شرایط اختصاصی حاکم در محیط بیوفیلیم درمان و استفاده از آنتی بیوتیک های علیه آن هم یکی از اصلی ترین چالش های پیش روی علم پزشکی محسوب می شود.
واژگان کلیدی: بیوفیلیم میکروبی، ماتریکس خارج سلولی، بیماری های عفونی، آنتی بیوتی

مقدمه

بیوفیلیم (Biofilm) باکتریایی فضایی محصور به دور میکروب ها است که باعث افزایش اتصال به سطوح بیولوژیکی و غیربیولوژیکی و ایجاد شرایطی مبهم از وضعیت رشد آن ها می شود. تولید بیوفیلیم در فسیل هایی به قدمت ۳,۲ میلیارد سال و در هر دو دودمان باکتری ها و آرکی باکتری ها مشاهده شده است. تولید بیوفیلیم یکی از ویژگی های باستانی و جدایی ناپذیر در چرخه زندگی پروکاریوت ها بوده و همچنین یک عامل کلیدی برای زنده ماندن در محیط های متنوع می باشد. در حقیقت باکتری ها برای در امان ماندن از شرایط نامساعد نظیر قحطی و یا

قبل از تشکیل بیوفیلم سلول‌ها به صورت آزاد در محیط شناور هستند. با شروع اتصال سلول‌ها به سطح باکتری از فرم پلانکتونیک (Planktonic) به فرم بی پایه (Sessile) تغییر می‌کند [۲]. بیوفیلم باکتری دو نقش اساسی و مختلف دارد. اول این که می‌تواند باعث حفاظت جامعه سلولی باکتریایی در برابر آسیب‌های خارجی و تهدید کننده حیات میکروارگانیسم‌ها شود. همچنین باعث زمینه سازی ایجاد آسیب‌های حاد و مزمن برای میزبان می‌شود. در بدن میزبان ماکروفاژها با سهولت بیشتری می‌توانند سلول‌های پلانکتونیک را فاگوسیت کرده و از بین ببرند. باکتری‌هایی که توان رشد در بیوفیلم را دارند به سادگی می‌توانند از دست سیستم ایمنی میزبان گریخته و بنابراین عفونت‌های مزمن ایجاد کنند [۳].

کمبود مواد غذایی یا فرار از سیستم ایمنی میزبان و مواجهه با مواد ضد میکروبی اقدام به تولید بیوفیلم می‌کنند [۱]. نخستین نشانه‌های تشکیل بیوفیلم با اتصال سلول‌های محیط به سطح بروز پیدا می‌کند. دو نوع اصلی از سلول‌ها بر اساس نوع اتصال به سطح وجود دارد:

۱. بی پایه (Sessile) به سلول‌هایی که غیرمتحرک و ثابت هستند و درون بیوفیلم قرار دارند گفته می‌شود. (شکل شماره ۱- قسمت ۱)
۲. آزادزی (Planktonic) سلول‌هایی که آزادانه در فاز آبی شناور هستند و درون بیوفیلم محصور نیستند. (شکل شماره ۱- قسمت ۱)



شکل ۱: در قسمت اول سلول‌های آزاد و متصل به سطح مشخص هستند. سلول‌های آزادزی (Planktonic) آزادانه در فاز آبی شناور هستند و درون بیوفیلم محصور نیستند در حالی که سلول‌های بی پایه (Sessile) به سلول‌هایی که غیرمتحرک و ثابت هستند و درون بیوفیلم قرار دارند گفته می‌شود. پس از اتصال سلول‌ها به سطح جامد با ترشح ماتریکس خارج سلولی بیوفیلم تشکیل و گسترش پیدا می‌کند. پس از بلوغ بیوفیلم سلول‌ها جدا شده و مجدد در محیط رها می‌شوند [۱].

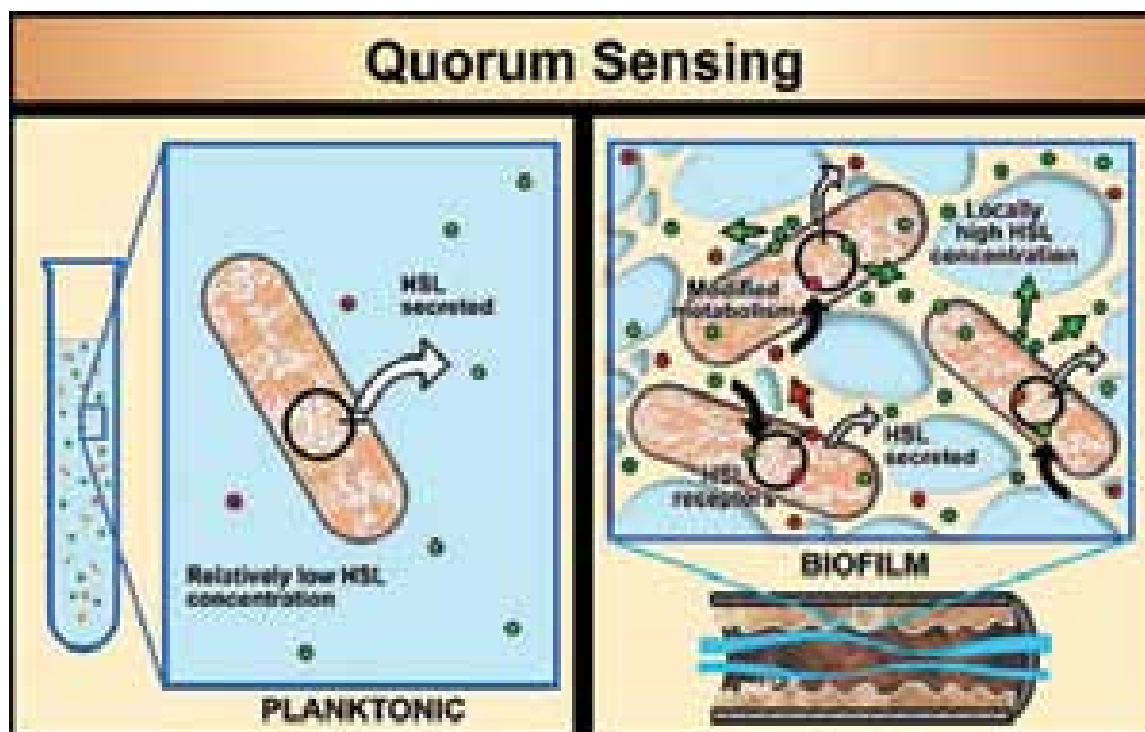
ماتریکس خارج سلولی

ماتریکس خارج سلولی یا اگزوپلی ساکارید (Exopolysaccharide, EPS) که بیش از ۹۰ درصد وزن خشک بیوفیلم را تشکیل می‌دهد؛ باعث تسهیل اتصال به سطوح و تشکیل میکروکلنی و مقاومت به مواد ضد میکروبی می‌شود [۴]. بیوفیلم‌ها ممکن است متشکل از یک یا چند گونه میکروبی مختلف باشند. به بیوفیلم‌هایی که از یک گونه باکتری به وجود می‌آید **monoculture** و بیوفیلم‌هایی که متشکل از گونه‌های مختلف باکتری‌ها می‌باشند و اغلب روی سطوح مخاطی بدن مثل روده‌ها رشد می‌کنند **multiculture** گویند [۵]. ماتریکس خارج سلولی که توسط خود باکتری‌ها تولید شده و از سلول‌ها به خوبی حفاظت می‌کند مولکول‌هایی با واحدهای تکراری هستند که با پیوند شیمیایی خاصی به هم متصل هستند. این ترکیبات در حقیقت پلیمرهایی با وزن مولکولی بالا هستند که توسط میکروارگانیسم‌ها به محیط بیرونی ترشح می‌شود. دلیل نام گذاری آن‌ها به ماتریکس خارج سلولی هم همین است که پس از سنتز و ترشح با خاصیت چسبندگی که دارند می‌توانند فضایی دور میکروب ایجاد کنند که به خوبی ساختارهای سلول را در خود محصور و از آن در برابر انواع تهدیدات محیطی حفاظت کند [۶]. یکی از مهم‌ترین وظایف ماتریکس خارج سلولی ایجاد یکپارچگی از نظر فیزیولوژیکی و عملکردی برای سلول‌هایی است که در آن محصور شده‌اند. خاصیت بیوشیمیایی زیرساخت‌های تشکیل دهنده ماتریکس خارج سلولی باعث ایجاد این توانمندی در زمینه حفظ عملکرد جمعی سلول‌ها می‌شود [۶]. اگزوپلی ساکاریدها همچنین نقش مهمی هم در عفونت‌های ریشه ای دندان دارند. عفونت ریشه ای عفونت‌هایی چند میکروبی هستند که عمدتاً متشکل از باکتری‌های بی‌هوازی مختلف هستند. ماتریکس خارج سلولی معمولاً نقش مهمی در توسعه عفونت‌های ریشه ای دندان در بدن میزبان دارند [۷].

سیستم حد نصاب و بیوفیلم میکروبی

باکتری‌ها برای این که در محیط‌های مختلف مثل محیط

بیرون یا داخل بدن انسان بقا داشته باشند، نیازمند درک شرایط محیطی و پاسخ به آن شرایط هستند. به عبارت دیگر باید برای حفظ بقای خویش، خود را با شرایط موجود آداپته نمایند که این عمل از طریق بیان ژن‌های مختلف صورت می‌گیرد. باکتری‌ها در طی تکامل و برای پاسخ به چالش‌های محیط بیوتیک (زیستی) و آبیوتیک (غیرزیستی) که در آن مستقرند یک سری ابزارها را به کار گرفته‌اند تا به وسیله آن‌ها رفتار خود را تغییر دهند. مکانیسم مهم مرتبط با آداپته کردن باکتری با محیط اطراف، فرآیند کوئوروم سنسینگ است که می‌توان آن را نوعی سیستم دو جزئی قلمداد کرد که در ضمن تفاوت‌های عمده ای نیز با آن دارد [۸]. معمولاً فرآیندهایی توسط کوئوروم سنسینگ کنترل می‌شوند که یک باکتری واحد قادر به انجام دادن آن‌ها نیست؛ ولی زمانی که گروهی از باکتری‌ها در کنار هم باشند قادر به اتخاذ عملکرد گروهی برای انجام آن خواهند بود. بنابراین کوئوروم سنسینگ به باکتری‌ها این امکان را می‌دهد که مانند ارگانیسم‌های چند سلولی عمل نمایند [۹]. تولید بیوفیلم تحت کنترل عوامل ژنتیکی مختلفی می‌باشد که اکثراً تحت تأثیر جمعیت باکتری‌ها فعالیت می‌کنند. یکی از فعالیت‌های رگولاتوری و تنظیمی مؤثر در تولید بیوفیلم باکتری‌ها سیستم سیگنالینگ بین سلولی یا همان کروم سنسینگ می‌باشد [۱۰]. میکروارگانیسم‌ها طیف گسترده ای از مولکول‌های کوچک سیگنال ترشح می‌کنند که می‌توانند با وابستگی به غلظت باعث سرکوب یا بیان ژن‌های مختلفی شوند. این ژن‌ها در حقیقت تحت تأثیر سیستم حدنصاب باکتری‌ها می‌باشد. این ترکیبات را اغلب به نام خود القاگر یا (Auto-inducers (AIs می‌شناسند. خود القاگرها بر اساس ساختار شیمیایی طبقه‌بندی می‌شوند. بر روی باکتری‌ها برای ترکیبات خود القاگر گیرنده وجود دارد [۱۱]. (شکل شماره ۲) از جمله مهم‌ترین سیستم‌های مؤثر در فرآیند سنجش حد نصاب که توسط باکتری‌ها استفاده می‌شود عبارت‌اند از آسیل هموسرین لاکتون (Acyl Homoserine Lactones) [۸]، پپتید خود القاگر [۱۲] و خود القاگر ۲ [۱۰]. (شکل شماره ۲)



شکل ۲: باکتری با استفاده از گیرنده‌های سطح خود که نسبت به مولکول‌های ترشحی از سایر باکتری‌ها حساس است میزان تراکم میکروارگانیسم‌های محیط را احساس می‌کند. تولید این ترکیبات پروتئینی تحت تأثیر سیستم حد نصاب باکتری‌ها می‌باشد [۹].

سیگنالینگ کوئوروم سنسینگ در تنظیم بیان فاکتورهای ویروالانس به کار می‌رود، تخریب آن منجر به پیشگیری از عفونت‌های میکروبی خواهد شد و انگیزه خوبی را برای توسعه درمان‌هایی بر پایه مهار کوئوروم سنسینگ باکتریایی ایجاد نموده است. چندین شرکت بیوتکنولوژیکی حمایت از طراحی مواد برای مهار سیستم کوئوروم سنسینگ در باکتری‌ها برای کاهش بیماری زایی و جلوگیری از تشکیل بیوفیلم باکتریایی را متقبل شده‌اند [۱۳].

تشکیل بیوفیلم در محیط

مطالعات به عمل آمده بر روی بیوفیلم در میکروارگانیسم‌های گوناگون باعث طرح یک مدل عمومی برای اکثر باکتری‌ها شده است. این مدل را می‌توان به هر دو نوع سلول متحرک و ساکن تعمیم داد. در باکتری‌های غیرمتحرک زمانی که شرایط برای تشکیل

مهار کروم سنسینگ و مهار تشکیل بیوفیلم

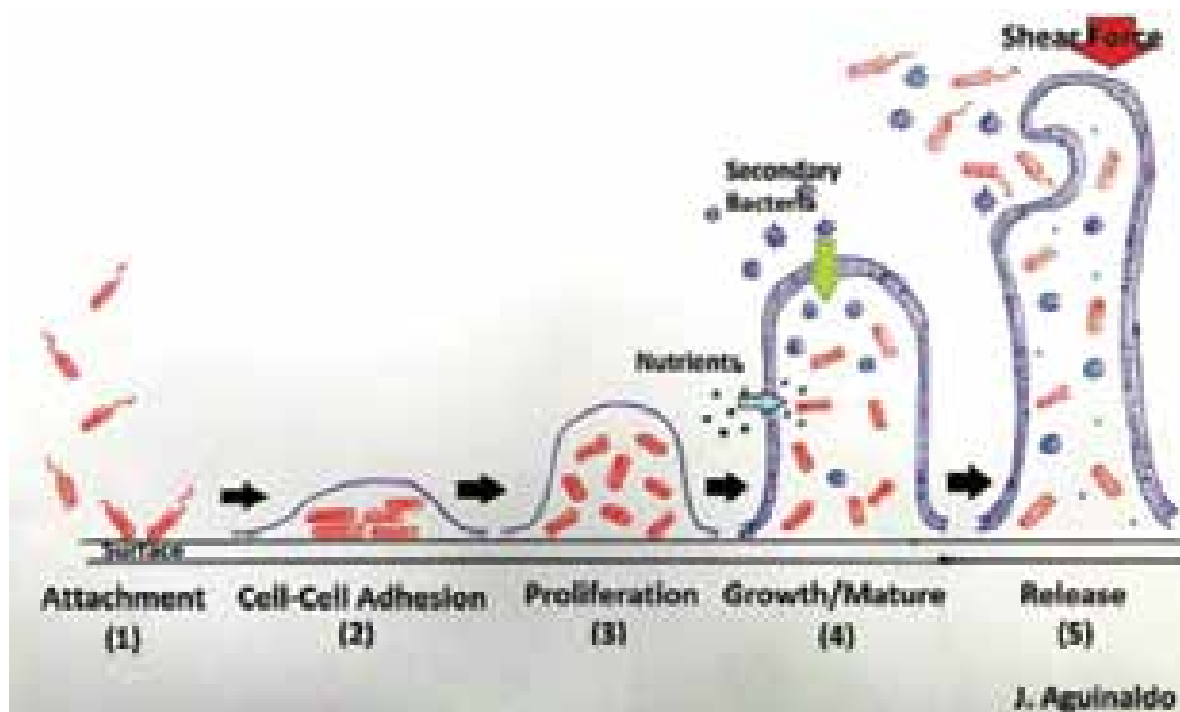
با توجه به نقش بسیار مهم تولید بیوفیلم در بروز بیماری‌های مزمن و حاد مختلف و تأثیر کنترلی سیستم کروم سنسینگ در این فرایندها مشخصاً مهار سیستم ارتباطی بین سلول‌ها می‌تواند به عنوان راه مناسبی برای کنترل بیماری‌های ایجاد شده توسط باکتری‌ها باشد [۸]. به مکانیسم‌هایی که به منظور مداخله با ارتباطات بین سلولی در باکتری‌ها تکامل یافته است، کوئوروم کوئنچینگ اطلاق می‌شود که به معنی "مهار کوئوروم سنسینگ" است [۱۳]. کشف راه‌های درمانی و داروهای جدید، یکی از عرصه‌های تحقیقاتی مهم در دهه اخیر است و به مهم‌ترین مسئله پزشکی مدرن تبدیل شده است. در واقع از آنجا که بروز مقاومت به درمان سنتی با آنتی بیوتیک‌ها رو به افزایش است، نیاز به یافتن راه حلی مناسب برای مقابله با این بحران احساس می‌شود [۱۴]. در واقع از آنجا که سیستم

با انجام همین فرآیندها به هم متصل می‌شوند. برای بسیاری از میکروارگانیسم‌های متحرک نقش اساسی تاژک در آغاز فرآیند تولید بیوفیلم مشخص شده است [۱۵]. تشکیل بیوفیلم طی ۵ مرحله کلی اتفاق می‌افتد. ویژگی‌های هر کدام از مراحل در گونه‌های مختلف متفاوت می‌باشد اما صفات کلی همگی یکسان است.

۵ مرحله اصلی در تشکیل بیوفیلم عبارت‌اند از:

- ۱- اتصال به سطح
- ۲- تشکیل لایه اولیه
- ۳- تشکیل میکروکلنی‌های اولیه
- ۴- تولید ماتریکس خارج سلولی
- ۵- تولید ساختار سه بعدی و فرم بالغ بیوفیلم [۲]. (شکل شماره ۳)

بیوفیلم مساعد می‌شود باکتری‌ها اقدام به افزایش چسبندگی سطح خارجی خود می‌کنند. این کار از طریق بیان برخی ترکیبات خارج سلولی انجام می‌شود. این افزایش چسبندگی باعث اتصال سلول به سلول و سلول به سطح زمانی که باکتری با سطوح روبرو هستند می‌شود. برای مثال زمانی که یک گونه از خانواده استاف پروتئین‌های سطحی نظیر Bap، باعث افزایش اتصال سلول به سلول می‌شوند [۱۵]. در مورد باکتری‌های متحرک زمانی که شرایط به نفع تولید بیوفیلم باشد تغییرات فراوانی در سطح میکروارگانیسم‌ها ایجاد می‌شود. باکتری‌ها اقدام به جای‌گیری بر روی سطوح کرده و تغییر سبک زندگی چشمگیری انجام می‌دهند. تحرک کاهش یافته و تولید محصولات سازنده ماتریکس خارج سلولی افزایش می‌یابد و سلول‌ها همزمان



شکل ۳- پنج مرحله اصلی در تشکیل بیوفیلم: مرحله اول اتصال به سطح به صورت برگشت پذیر بوده و استحکام چندانی ندارد. (مرحله ۱) پس از آن بین سلول‌ها اتصال سست برقرار شده و ماتریکس خارج سلولی شروع به ترشح می‌کند. (مرحله ۲) در مراحل بعدی ساختار بیوفیلم شکل خود را به دست آورده و سایر باکتری‌ها که همچنان در محیط هستند به این ساختار متصل می‌شوند. پس از بلوغ ساختار بیوفیلم سلول‌ها مجدداً به محیط رها می‌شوند. (مرحله ۵)

آخرین مرحله تشکیل بیوفیلم به عنوان تکامل شناخته شده است و مرحله ای است که بیوفیلم نهاده شده و شاید تنها در شکل و اندازه تغییر کند اما به مرحله ثبات رسیده است [۲]. وقتی بیوفیلم به درستی و کامل شکل گرفت شامل کانال‌هایی می‌شود که مواد غذایی می‌توانند در آن جای گیرند [۱۷، ۱۶]. صفت بسیار مهم و جالب بیوفیلم این است که سلول‌های داخل آن می‌توانند به صورت نوبه ای از داخل بیوفیلم خارج شوند. در مسیر بیماری‌ها این خاصیت نقش بسیار مهمی ایفا کرده و باعث ایجاد عوارض بلند مدت آن می‌شوند. یعنی در حقیقت خروج نوبه ای سلول‌ها از فرم تکامل یافته بیوفیلم باعث ایجاد حالت مزمن بیماری در بدن میزبان می‌شود [۲].

پخش و گسترش بیوفیلم

مرحله بسیار مهم و با اهمیت در روند تکامل سلول‌ها و جامعه تشکیل شده در داخل بیوفیلم مرحله گسترش سلول‌ها و باکتری‌های محصور در ماتریکس خارج سلولی به محیط اطراف می‌باشد. گسترش بیوفیلم در اصل یک گزینه انتخابی برای میکروب‌ها محسوب می‌شود و الزام اجرایی ندارد [۱۸]. در باکتری UPEC افزایش غلظت آهن خارج سلولی باعث پراکندگی سلول‌ها از داخل بیوفیلم می‌شود. یعنی محرک تبدیل حالت بیوفیلم به فرم پلانکتونی غلظت آهن می‌باشد [۲۰، ۱۹]. در حالی که پخش بیوفیلم در سودوموناس آئروژینوزا وابسته به افزایش غلظت کربن و نیترژن می‌باشد [۲۲، ۲۱]. با متلاشی شدن بیوفیلم و پخش باکتری‌های پلانکتونیک در داخل بدن سیستم ایمنی به صورت مداوم درگیر باکتری‌ها خواهد بود و به علت این که قسمت عمده ذخیره باکتری‌های بیماری‌زا در داخل بیوفیلم مستقر هستند و به سادگی از بین نمی‌روند بیماری فرم مزمن پیدا کرده و سیستم ایمنی در نابودی آن دچار مشکل خواهد شد [۲۳].

انواع عفونت‌های ناشی از بیوفیلم

بیوفیلم باکتری‌ها نقش به سزایی در ایجاد بیماری‌های عفونی به خصوص بیماری‌های مزمن در بدن میزبان دارند. طیف گسترده از عفونت‌ها مرتبط با بیوفیلم و تشکیل آن در بدن دارند. تخمینی وجود دارد که حدود ۸۰ درصد بیماری‌های عفونی ناشی از تأثیر بیوفیلم باشد [۲۴، ۱]. سیر پیشرفت عفونت‌ها بسته به نوع حاد

و مزمن تفاوت دارند. عفونت‌های حاد سریع تر تشکیل شده و بروز پیدا می‌کنند اما عفونت‌های مزمن سیر آهسته تری دارند [۲۵].

بیوفیلم باکتری‌ها می‌تواند منجر به عفونت‌های واژینوز باکتریایی [۲۶]، عفونت‌های دستگاه ادرار [۲۷]، عفونت گوش میانی [۲۸]، تشکیل پلاک دندانی یا لثه ای [۲۹]، عفونت‌های مرتبط با کاتترها و مفاصل مصنوعی، عفونت ناشی از لنزهای تماسی و حتی عفونت‌هایی که کمتر شایع هستند اما اهمیت بالایی دارند و حتی می‌توانند کشنده باشند نظیر اندوکاردیت، عفونت سیستمیک فایبروزیس، عفونت دریچه‌های مصنوعی قلب و ... شوند [۷، ۱]. مطالعات اخیر روشن کرده است که بیوفیلم باکتریایی می‌تواند باعث ترمیم زخم‌های پوستی که دچار مشکل هستند شود [۳۱، ۳۰] و همین طور بازده مواد و ترکیبات از بین برنده میکروب‌ها کاهش چشم گیر پیدا کند [۳۲]. بیوفیلم در ۸۰ درصد بیماران تحت عمل جراحی سینوزیت یافت شده است [۳۳]. برخی مطالعات از تشکیل بیوفیلم در سطوح داخلی رحم گواهی می‌دهد [۳۴].

نکته جالبی است که در سطوح زیستی تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام باکتری استافیلوکوکوس اورئوس اقدام به تشکیل بیوفیلم می‌کند [۳۵]. ساده‌ترین و معمول‌ترین نوع بیوفیلم در بدن پلاک‌های دندانی می‌باشد [۳۶]. گونه‌های پیش‌آهنگ در تشکیل پلاک، استرپتوکوک‌ها بوده و از این بین، استرپتوکوکوس موتانس مهم‌ترین فاکتور اتیولوژیکی عمده در تشکیل پلاک، پوسیدگی، بیماری‌های پریودنتال می‌باشد [۳۷]. بیماری مهم دیگر ناشی از بیوفیلم سیستمیک فایبروزیس می‌باشد. ارتباط بین بیماری سیستمیک فایبروزیس و باکتری سودوموناس آئروژینوزا و نقش بیوفیلم در آن از سال ۱۹۶۰ مشخص شده است. فنوتیپ‌های مخاطی از سودوموناس آئروژینوزا عامل ایجاد بیماری‌های مزمن سیستمیک فایبروزیس هستند و کلنی‌های غیرمخاطی معمولاً غیربیماری‌زا و بی‌خطر تلقی می‌شوند [۳۸]. در سیستم ادراری و عفونت‌های آن هم بیوفیلم نقش مهمی دارد. بیوفیلم باکتری‌ها نقش به سزایی در ایجاد، تداوم و گسترش بیماری‌های دستگاه ادراری ایفا می‌کنند. بیوفیلم می‌تواند باعث عود مجدد بیماری، مزمن شدن فرآیندها و پروستاتیت حاد شود. با توجه به صفات بیوفیلم از بین بردن آن‌ها دشوار است و این موضوع باعث می‌شود درمان عفونت‌های ادراری ناشی از

ناشی از بیوفیلیم شود [۴۵]. راه دیگری که به عنوان روش بسیار مؤثر برای مقابله با بیوفیلیم استفاده می‌شود کاتترهای پوشیده با هیدروژل می‌باشد. هیدروژل ترکیباتی نامحلول، آب دوست بوده که می‌توانند آب را در خود به دام ببندازند. این ویژگی می‌تواند باعث کاهش چسبندگی باکتری به سطح کاتتر شده و در نتیجه از توسعه بیوفیلیم جلوگیری کند [۴۶]. سایر روش‌ها عبارت‌اند از Iontophoresis [۴۷]، امواج مایکروویو [۴۸] و استفاده از لیپوزوم [۴۹].

بحث و نتیجه گیری

گسترش روز افزون مقاومت میکروب‌ها در برابر داروهای ساخته دست بشر، به همراه توانایی‌های ذاتی نظیر تولید بیوفیلیم، چالش‌های پیش رو در علم پزشکی را گسترده از سابق کرده است. مصرف بی رویه داروهای ضد میکروبی سبب تسریع مقاومت‌های گسترده در بین جوامع مختلف میکروبی شده است. این موضوع به همراه استقرار باکتری‌ها در بدن درون ساختار بیوفیلیم سبب بروز مشکلات فراوان و عذیده ای در راه توسعه روش‌های درمانی مؤثر برای مقابله با بیماری‌های عفونی می‌شود. تلاش‌های محققان در سال‌های اخیر متمرکز بر توسعه روش‌های درمانی جدید و مؤثر بدون ایجاد مقاومت‌های دارویی در جوامع میکروبی می‌باشد. فهم مکانیسم زیست، بقا و گسترش میکروب‌ها درون ساختار بیوفیلیم و نقش این ویژگی در گسترش بیماری‌های مزمن به عنوان کلیدی برای کشف روش‌های مقابله مؤثر با میکروب‌ها می‌باشد. با وجود تحقیق‌های گسترده روی بیوفیلیم میکروب‌ها همچنان نقاط مبهم فراوانی درباره مکانیسم عملکرد آن‌ها وجود دارد که همین موضوع اهمیت مطالعات آتی بر روی این ساختارها را روشن می‌سازد.

بیوفیلیم باکتری‌ها با استفاده از چند آنتی بیوتیک مختلف مقدور باشد [۳۹]. علاوه بر بیماری‌هایی که ذکر شد، بیماری‌هایی نظیر اوتیت مدیا [۲۸]، عفونت ناشی از لنزهای تماسی [۴۰]، سندرم شوک سمی، تورم، عفونت‌های عورتی و مسدود سازی مجاری ادرار [۴۱] عفونت ناشی از کاترها و ابزار آلات پزشکی [۴۲] و بسیاری عوارض خطرناک دیگر ناشی از بیوفیلیم باکتری‌ها می‌باشد.

مهار بیوفیلیم در عصر پسا آنتی بیوتیکی

روش‌های درمانی مبتنی بر آنتی بیوتیک به دلایل مختلف پاسخ مناسب به عفونت‌ها را در اختیار نمی‌گذارد این موضوع باعث ایجاد زمینه مطالعاتی برای یافتن روش‌های مدرن درمان عفونت‌های ناشی از بیوفیلیم شده است [۴۳]. استفاده از آنتی بیوتیک برای از بین بردن میکروب‌های مستقر در بیوفیلیم دچار چالش‌های متعددی است. به طور مثال جلوگیری از نفوذ آنتی بیوتیک به داخل بیوفیلیم و همچنین از بین رفتن دارو در برابر آنزیم‌های تخریب کننده از جمله مشکلاتی است که باعث ناتوانی دارو در راستای از بین بردن میکروب‌های بیوفیلیم می‌شود. بیوفیلیم به طور میانگین تا هزار برابر مقاوم تر از فرم پلانکتونی در برابر داروهای از بین برنده میکروب می‌باشد [۱۴]. از جمله جدیدترین روش‌های درمان مذکور استفاده از کاتترهای پوشیده با هیدروژل یا آنتی بیوتیک، استفاده از نانوذرات، مهارکننده‌های آنزیم‌های بیوفیلیم، لیپوزوم، باکتریوفاژها و ... می‌باشد. یکی از بهینه‌ترین راه‌های مبارزه با باکتری‌ها استفاده از باکتریوفاژها هستند. حدود ۹۹٫۹٪ میکروب‌ها در طی حمله باکتریوفاژها از بین می‌روند [۴۴]. راه دیگر استفاده از ترکیبات نانوذرات نقره است که می‌تواند باعث کاهش ۴۵٪ عفونت‌های ادراری

References

- 1- Hall-Stoodley, L., J.W. Costerton, and P. Stoodley, *Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nature reviews microbiology*, 2004. 2(2): p. 95-108.
- 2- Costerton, J.W., et al., *Bacterial biofilms in nature and disease. Annual Reviews in Microbiology*, 1987. 41(1): p. 435-464.
- 3- Gabriliska, R.A. and K.P. Rumbaugh, *Biofilm models of polymicrobial infection. Future microbiology*, 2015. 10(12): p. 1997-2015.
- 4- Staudt, C., et al., *Volumetric measurements of bacterial cells and extracellular polymeric substance glycoconjugates in biofilms. Biotechnology and bioengineering*, 2004. 88(5): p. 585-592.
- 5- Wu, Z., et al., *Evidence for broad-spectrum biofilm inhibition by the bacterium Bacillus sp. strain SW9. Applied and*

environmental microbiology, 2013. 79(5): p. 1735-1738.

6- Dragoš, A. and Á.T. Kovács, *The Peculiar Functions of the Bacterial Extracellular Matrix*. Trends in Microbiology, 2017.

7- Costerton, J.W., P.S. Stewart, and E.P. Greenberg, *Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections*. Science, 1999. 284(5418): p. 1318-1322.

8- Deep, A., U. Chaudhary, and V. Gupta, *Quorum sensing and bacterial pathogenicity: from molecules to disease*. Journal of laboratory physicians, 2011. 3(1): p. 4.

9- Hammer, B.K. and B.L. Bassler, *Quorum sensing controls biofilm formation in Vibrio cholerae*. Molecular microbiology, 2003. 50(1): p. 101-104.

10- Reading, N.C. and V. Sperandio, *Quorum sensing: the many languages of bacteria*. FEMS microbiology letters, 2006. 254(1): p. 1-11.

11- Parsek, M.R. and E.P. Greenberg, *Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms*. Trends in microbiology, 2005. 13(1): p. 27-33.

12- Thomas, C.M. and K.M. Nielsen, *Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria*. Nature reviews microbiology, 2005. 3(9): p. 711-721.

13- Adak, S., et al., *Quorum quenching—an alternative antimicrobial therapeutics*. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. Formatex Research Center, Badajoz, 2011.

14- Arias, C.A. and B.E. Murray, *Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge*. New England Journal of Medicine, 2009. 360(5): p. 439-443.

15- Lemon, K.P., D.E. Higgins, and R. Kolter, *Flagellar motility is critical for Listeria monocytogenes biofilm formation*. Journal of Bacteriology, 2007. 189(12): p. 4418-4424.

16- Böhme, A., U. Risse Buhl, and K. Küsel, *Protists with different feeding modes change biofilm morphology*. FEMS microbiology ecology, 2009. 69(2): p. 158-169.

17- Stoodley, P. and Z. Lewandowski, *Liquid flow in biofilm systems*. Applied and environmental microbiology, 1994. 60(8): p. 2711-2716.

18- Flemming, H.-C., et al., *Biofilms: an emergent form of bacterial life*. Nature Reviews Microbiology: (9)14.2016, p. 563-575.

19- Garcia, E.C., A.R. Brumbaugh, and H.L. Mobley, *Redundancy and specificity of Escherichia coli iron acquisition systems during urinary tract infection*. Infection and immunity, 2011. 79(3): p. 1225-1235.

20- Cegelski, L., et al., *Small-molecule inhibitors target Escherichia coli amyloid biogenesis and biofilm formation*. Nature chemical biology, 2009. 5(12): p. 913-919.

21- Drenkard, E. and F.M. Ausubel, *Pseudomonas biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation*. Nature, 2002. 416(6882): p. 740-743.

22- Whitchurch, C.B., et al., *Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation*. Science, 2002. 295(5559): p. 1487-1487.

23- Monds, R.D. and G.A. O'Toole, *The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review*. Trends in microbiology, 2009. 17(2): p. 73-87.

24- Bjarnsholt, T., *The role of bacterial biofilms in chronic infections*. Apmis, 2013. 121(s136): p. 1-58.

25- Mosby, I., *Mosby's dictionary of medicine, nursing & health professions*. 2013: Elsevier Health Sciences.

26- Verstraelen, H. and A. Swidsinski, *The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment*. Current opinion in infectious diseases, 2013. 26(1): p. 86-89.

27- Soto, S.M., *Importance of biofilms in urinary tract infections: new therapeutic approaches*. Advances in Biology, 2014.

28- Wessman, M., et al., *Mucosal biofilm detection in chronic otitis media: a study of middle ear biopsies from Greenlandic*

patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2015. 272(5): p. 1079-1085.

29- Marsh, P.D., D.A. Head, and D.A. Devine, Dental plaque as a biofilm and a microbial community—Implications for treatment. *Journal of Oral Biosciences*, 2015. 57(4): p. 185-191.

30- Edwards, R. and K.G. Harding, Bacteria and wound healing. *Current opinion in infectious diseases*, 2004. 17(2): p. 91-96.

31- Percival, S.L. and P.G. Bowler, Biofilms and their potential role in wound healing. *Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice*, 2004. 16(7): p. 234-240.

32- Stewart, P.S. and J.W. Costerton, Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet*, 2001. 358(9276): p. 135-138.

33- Tajudeen, B.A., J.S. Schwartz, and J.N. Palmer, Understanding biofilms in chronic sinusitis. *Current allergy and asthma reports*, 2016. 16(2): p. 1-6.

34- Hardy, L., et al., Bacterial biofilms in the vagina. *Research in Microbiology*, 2017.

35- Li, L., et al., The Global Regulon *sarA* Regulates β -Lactam Antibiotic Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* In Vitro and in Endovascular Infections. *Journal of Infectious Diseases*, 2016. 214(9): p. 1421-1429.

36- Rostami, N., et al., A Critical Role for Extracellular DNA in Dental Plaque Formation. *Journal of Dental Research*, 2016: p. 0022034516675849.

37- Saini, S., H. Noorani, and P. Shivaprakash, Correlation of plaque nitric oxide levels with plaque *Streptococcus mutans*, plaque pH and decayed, missing and filled teeth index of children of different age groups. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 2016. 34(1): p. 17.

38- Govan, J.R. and V. Deretic, Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiological reviews*, 1996. 60(3): p. 539-574.

39- Flores-Mireles, A.L., et al., Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*, 2015. 13(5): p. 269-284.

40- Jain, N., P. Bhosale, and V. Tale, Biofilm Formation on Contact Lenses by Bacterial Pathogens. *Journal of Pharmacy Research Vol*, 2016. 10(1): p. 50-53.

41- Schultz, L.N., et al., Struvite stone formation by ureolytic biofilm infections, in *The Role of Bacteria in Urology*. 2016, Springer. p. 41-49.

42- Percival, S.L., et al., Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. *Journal of medical microbiology*, 2015. 64(4): p. 323-334.

43- Kåhrström, C.T., Entering a post-antibiotic era? *Nature Reviews Microbiology*, 2013. 11(3): p. 146-146.

44- Jo, A., T. Ding, and J. Ahn, Synergistic antimicrobial activity of bacteriophages and antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Food Science and Biotechnology*, 2016. 25(3): p. 935-940.

45- Agnihotri, S., S. Mukherji, and S. Mukherji, Size-controlled silver nanoparticles synthesized over the range 5–100 nm using the same protocol and their antibacterial efficacy. *RSC Advances*, 2014. 4(8): p. 3974-3983.

46- Konstantelis, A.A., et al., Antimicrobial-impregnated and-coated shunt catheters for prevention of infections in patients with hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*, 2015. 122(5): p. 1096-1112.

47- Del Pozo, J.L., M. Rouse, and R. Patel, Bioelectric effect and bacterial biofilms. A systematic review. *The International journal of artificial organs*, 2008. 31(9): p. 786.

48- Lee, M.H., et al., Removal and sterilization of biofilms and planktonic bacteria by microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure. *New Journal of Physics*, 2009. 11(11): p. 115022.

49- Alhajlan, M., M. Alhariri, and A. Omri, Efficacy and safety of liposomal clarithromycin and its effect on *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2013. 57(6): p. 2694-2704.