مقاله مروری
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۲، آذر ۱۳۹۲، ۷۶۸-۷۴۷

بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* و روش‌های پیشگیری و درمان‌های تازه آن

رضا قوطاسلو[۱]، بهناز صلاحی اشلقی[۲]

دریافت مقاله: ۹۱/۵/۱۴ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۱/۸/۲۱ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۱/۹/۲۰ پذیرش مقاله: ۹۱/۹/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: بیوفیلم‌های میکروبی در ۶۵٪ عفونت‌های انسان دیده می‌شوند. باکتری‌های موجود در بیوفیلم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند. *پسودوموناس ایروژینوزا* یکی از مهم‌ترین باکتری‌های ایجادکننده بیوفیلم می‌باشد. در این مقاله مروری سعی داریم آخرین تئوری‌های تشکیل بیوفیلم، دلایل مقاومت و روش‌های جدید پیشگیری و درمان بیوفیلم "*پسودوموناس ایروژینوزا*" را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری کلمات کلیدی بیوفیلم و مواد ضد بیوفیلم و درمان بیوفیلم و پسودوموناس ایروژینوزا در منابع اطلاعاتی Google Scholar, Elsevier Sciences, Ovid, ProQuest, DOAJ, Daneshyar network, Pub Med, و Integrated Digital Library مورد جستجو قرار گرفت.

یافته‌ها: درمان فعلی عفونت‌های منتسب به بیوفیلم سخت و پزشکان با معضلات زیادی روبرو هستند. به دلیل خواص متمایز بیوفیلم‌ها مقاومت دارویی زیادی داشته و نیاز به درمان متفاوت دارد. محققان به دلیل اهمیت بیوفیلم در ایجاد بیماری‌ها و مقاومت دارویی در جستجوی راه‌های مناسبی برای مهار و پیشگیری از تشکیل بیوفیلم هستند.

نتیجه‌گیری: به طور کلی تکنیک‌های مقابله با تشکیل بیوفیلم شامل تغییر پوشش سطحی و تکنیک‌های فیزیکی است. به دلیل مقاومت بیوفیلم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های فعلی، درمان‌های غیر متعارف گوناگونی از گوشه و کنار جهان گزارش شده است.

واژه‌های کلیدی: بیوفیلم، پسودوموناس ایروژینوزا، مواد ضد بیوفیلم

مقدمه

در طبیعت باکتری‌ها به دو شکل پلانکتونیک و بیوفیلم یافت می‌شوند [۱]. بیوفیلم‌های باکتریایی، تجمعات پیچیده باکتری‌ها هستند که در یک پوشش گلیکوکالیکس محصور شده و به سطوح مخاطی می‌چسبند [۲]. تشکیل بیوفیلم در گونه‌های مختلف

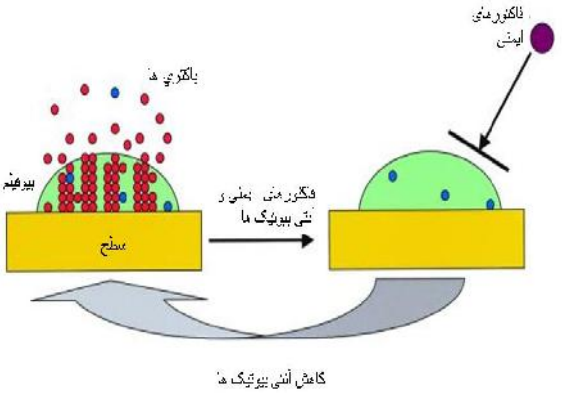
۱- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه آموزشی میکروبشناسی بالینی، دپارتمان میکروبشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
تلفن: ۳۳۶۴۶۶۱-۰۴۱۱، دورنگار: ۳۳۶۴۶۶۱-۰۴۱۱، پست الکترونیکی: rzgottaslo@yahoo.com
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

باکتری‌ها از جمله *پسودوموناس ایروژینوزا* مشاهده شده است. تشکیل بیوفیلم‌های پسودوموناسی در راه‌های هوایی بیماران سیستیس فیبروزیس، پنومونی همراه با ونتیلاتور و بیماران ریوی مزمن، یکی از عوامل مهم در طولانی شدن دوره درمان، تشدید علایم بالینی و حتی مرگ بیماران می‌باشد [۵-۳]. همچنین، بیوفیلم در عفونت‌های جسم خارجی مانند دریچه‌های مصنوعی قلب، دندان، کاتتر، مفصل مصنوعی و سوند ادراری مشاهده می‌شوند [۸-۶]. عفونت‌های بیوفیلم حتی در اشخاص سالم با سیستم ایمنی مناسب هم ندرتاً خوب شده و بافت مجاور بیوفیلم به دلیل پاسخ ایمنی دچار تخریب می‌شوند و تا زمانی که جراحی نشده و یا وسیله خارجی برداشته نشوند، عفونت پابرجا خواهد بود [۱۰-۹].

مهم‌ترین خاصیت متمایز بیوفیلم‌ها تفاوت در رشد آن‌ها می‌باشد که سبب مقاومت دارویی و نیاز به درمان متفاوت و روش‌های متمایز شناسایی بیوفیلم‌ها می‌گردد [۶]. این توده‌ها مانند اسپور باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بوده [۹] به طوری که بعضی از محققین ادعا می‌کنند که مقاومت بیوفیلم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها هزار برابر پلانکتونیک است [۱۰-۸، ۵]. بیوفیلم‌ها با عوامل ضد باکتریایی مثل ضدعفونی‌کننده‌ها، حرارت، خشک کردن از بین نمی‌روند و بر روی سطح باقی مانده و خصوصاً در بیمارستان‌ها سبب آلودگی و انتقال بیماری‌های عفونی می‌گردند [۱۱] و به طور فیزیکی از باکتری‌ها در برابر سیستم ایمنی میزبان و آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت می‌کند [۱۳-۱۲]. این پدیده یکی از علل عود بیماری‌های عفونی می‌باشد (شکل-۱).



شکل ۱- تأثیر آنتی‌بیوتیک و سیستم ایمنی بر علیه بیوفیلم

آنتی‌بیوتیک‌ها و سیستم ایمنی میزبان، بیشتر باکتری‌های موجود در سطح بیوفیلم را نابود کرده اما بر باکتری‌های عمق بیوفیلم تأثیر ندارند [۹]. پس از قطع آنتی‌بیوتیک، باکتری‌های مقیم بیوفیلم رشد و تکثیر پیدا نموده و بیماری عفونی برگشت دوباره‌ای خواهد داشت. از طرفی اگر سیستم ایمنی میزبان مشکل داشته باشد مقاومت دارویی و عود زودتر مشاهده می‌شود [۹، ۱].

این مطالعه با هدف بررسی آخرین تئوری‌های تشکیل بیوفیلم، دلایل مقاومت و روش‌های جدید پیشگیری و درمان بیوفیلم پسودوموناس ایروژینواز انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، کلمات کلیدی بیوفیلم و مواد ضد بیوفیلم و درمان بیوفیلم و *پسودوموناس ایرووژینوزا* در منابع اطلاعاتی Daneshyar network, DOAJ, Pub Med ProQuest, Ovid, Elsevier Sciences, Google Scholar و Integrated Digital Library در طی ۲۲ سال اخیر مورد جستجو قرار گرفت. مقاله‌های تکراری حذف شدند. در مجموع ۳۱۰ مقاله یافت شد و متن ۱۱۸ مقاله مرتبط مطالعه و در این مقاله مروری مورد استفاده قرار گرفت.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

بحث

مراحل تشکیل بیوفیلم: بیوفیلم در ۵ مرحله ایجاد می‌شود. مرحله نخست اتصال اولیه است که در عرض چند ثانیه و توسط نیروهای واندروالس (Vandervals) صورت می‌گیرد و برگشت‌پذیر است. پیلی (Pilli) و مولکول‌های چسبنده در این اتصال نقش دارند. مرحله دوم اتصال غیرقابل برگشتی است که حرکت سلول‌ها کم شده و باکتری‌ها تجمع می‌یابند. اگزوپلی‌ساکارید خارجی تولید شده که در مورد *پسودوموناس ایروژینوزا* از جنس آلژینات است و نقش خانه را برای میکروارگانیسم‌ها ایفا می‌نماید. مرحله سوم با افزایش ضخامت تا ۱۰ میلی‌متر و با اتصال و تجمع باکتری‌ها همراه است. بیوفیلم با افزایش ضخامت به بیش از ۱۰ میلی‌متر تشکیل می‌گردد. در مرحله آخر، تولید سلول‌های دختر و جدا شدن سلول‌ها اتفاق می‌افتد. بعضی از مقالات این مرحله را " حرکت موقت" می‌نامند [۱۴].

دلیل ایجاد بیوفیلم: میکروارگانیسم‌های موجود در بیوفیلم به سطوح چسبیده و در بین آن‌ها تقسیم کار صورت می‌گیرد. در واقع، قابلیت متابولیکی جامعه سلولی در سطح مطلوبی افزایش می‌یابد. کلونیزاسیون راحت‌تر صورت می‌گیرد و در برابر جریان خون و ادرار پابرجا مانده و باکتری‌های بیوفیلم از دسترس سیستم ایمنی میزبان مانند فاگوسیتوز در امان می‌مانند. انتقال ژن راحت‌تر صورت می‌گیرد و به دنبال آن ژن‌های ویرولانس تولید و غلظت بالایی از سم خارجی (اگزوتوکسین) ایجاد می‌شود. کوئروم سنسینگ (Quorum Sensing) یک نوع ارتباط خاص بین باکتری‌ها است و به تشکیل بیوفیلم باکتری‌ها کمک نموده و آن‌ها را در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت می‌کند [۱۰-۵]. در بیماران دچار سیستیک فیبروزیس، *استافیلوکوک اوریوس* و *پسودوموناس ایروژینوزا* اغلب باهم یافت می‌شوند [۱۶-۱۵]. گزارش شده است که *پسودوموناس ایروژینوزا* ماده‌ای به نام HQNO (2-heptylquinoline-N-oxide-hydroxy-) تولید می‌کند که باعث تشکیل کلنی‌های ریز استافیلوکوک اوریوس با رشد آهسته و بیوفیلم می‌گردد. در واقع استافیلوکوک توانایی زندگی در مجاورت *پسودوموناس ایروژینوزا* را پیدا می‌نماید [۱۷]. در بیماران سیستیک فیبروزیس کلنی‌های ریز *استافیلوکوک اوریوس* با رشد آهسته فراوان جدا می‌شود و درمان آن‌ها سخت است [۱۷]. HQNO سبب تحریک تولید بیوفیلم در استافیلوکوک‌های نرمال می‌گردد اما روی استافیلوکوک اوریوس کلنی‌های ریز چنین تأثیری ندارد [۱۸]. بنابراین، تولید این ماده در بیماران سیستیک فیبروزیس باعث تشکیل کلنی‌های ریز *استافیلوکوک اوریوس*، مزمن شدن عفونت‌ها، تولید بیوفیلم و مقاومت‌های دارویی می‌گردد.

تشخیص بیوفیلم: می‌توان از میکروسکوپ نوری برای شناسایی بیوفیلم در نمونه‌های بالینی استفاده کرد، گرچه تشخیص قطعی با تکنیک‌های هیبریدیزاسیون DNA و رنگ آمیزی اختصاصی ماتریکس مقدور است [۶]. نمونه‌برداری معمولی برای کشت و آنتی‌بیوگرام بیوفیلم مناسب نیست و روش‌های خاصی برای کشت، شناسایی و آنتی‌بیوگرام بیوفیلم وجود دارند.

دلایل مقاومت بیوفیلم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها: پس از این که اهمیت بیوفیلم‌ها در ایجاد عفونت‌ها خصوصاً عفونت‌های بیمارستانی مشخص گردید، تحقیق روی مکانیسم مقاومت‌های دارویی بیوفیلم‌ها افزایش پیدا کرد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

[۶]. تاکنون درباره علل مقاومت باکتری‌های مقیم بیوفیلم چهار دلیل اصلی ارایه شده است:

الف) فنوتیپ تطبیقی: فنوتیپ مقاوم در بیوفیلم تطابق پیدا نموده و باقی می‌ماند و توسط آنتی‌بیوتیک از بین نمی‌رود. بعد از مدتی فنوتیپ مقاوم، نوع غالب خواهد بود. حدس می‌زنند که حدود ۰/۱٪ تا ۱۰٪ باکتری‌های بیوفیلم مقاوم باشند [۱۹]. زمانی که آنتی‌بیوتیک قطع می‌گردد باکتری‌ها رشد مجدد کرده و فعالیت خود را آغاز نموده و یک بیوفیلم تازه تشکیل می‌دهند و به همین دلیل بیماری عفونی عود پیدا می‌کنند [۹].

ب) محدودیت ورود آنتی‌بیوتیک: خصوصیات اگزوپلی‌ساکارید مانع درمان مؤثر بیوفیلم‌ها می‌گردد. آنتی‌بیوتیک به اگزوپلی‌ساکارید وارد شده اما در آن رقیق شده و زمانی که به سلول باکتری می‌رسد غلظت کافی برای از بین بردن باکتری‌ها را پیدا نمی‌کند [۲۰]. به همین علت در درمان بیوفیلم توصیه می‌شود دارو با دوز بالا تجویز شود. در واقع بیوفیلم به عنوان سد غیر قابل نفوذ عمل کرده و مانع نفوذ آنتی‌بیوتیک شده و یا با مولکول‌های اگزوپلی‌ساکارید واکنش می‌دهد [۲۱]. شارژ منفی اگزوپلی‌ساکارید از ورود آنتی‌بیوتیک‌های با شارژ مثبت مانند آمینوگلیکوزیدها به دلیل اتصال مولکولی یا واکنش شیمیایی جلوگیری می‌نماید. اگر آنتی‌بیوتیک به سطوح بیوفیلم اتصال یابد طبیعی است که نمی‌تواند به عمق بیوفیلم نفوذ و اثر نماید [۹، ۱]. ماتریکس بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* حاوی آلژینات، پروتیین‌های میزبان و DNA خارج سلولی است [۲۴-۲۲]. DNA خارج سلولی در باکتری‌های گرم مثبت و منفی در نگهداری ساختمان سه بعدی بیوفیلم شرکت دارد [۲۴]. DNA ژنومیک در سطح بیوفیلم قرار دارد [۲۵]. DNA اصلی بیوفیلم از باکتری‌های مرده یا سلول‌های ایمنی میزبان و DNA غشای سیتوپلاسمی‌منشا می‌گیرد [۲۷-۲۶، ۵]. DNA خارج سلولی در فعالیت ضد آنتی‌بیوتیکی بیوفیلم نقش داشته و به علت آنیونیک بودن، به عنوان جذب‌کننده کاتیونیک عمل می‌نماید [۵]. این کار باعث تغییر ژن‌های لیپوپلی‌ساکارید و مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌گردد. Mulcahy و همکاران معتقدند غلظت‌های بالای DNA در ماتریکس بیوفیلم سبب القای اپرون PhoPQ و PmrAB تنظیم‌کننده مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کاتیونیک می‌گردد. از طرفی DNA خارج سلولی سبب افزایش مقاومت به آمینوگلیکوزیدها [حدود ۶۴۰ برابر] می‌شوند اما روی بتالاکتام‌ها و فلیوروکینولون‌ها تأثیر ندارد [۵].

پ) متابولیسم کاهش یافته و رشد آهسته: سلول‌های موجود در عمق بیوفیلم از نظر متابولیکی غیرفعال بوده و به همین دلیل به دارو کمتر حساس هستند [۲۹-۲۸]. اکسیژن و گلوکز در سطح بیوفیلم مصرف شده و در عمق بیوفیلم فضای بی‌هوازی حاکم است. باکتری‌ها در شرایط بی‌هوازی با رشد آهسته و یا عدم رشد مواجه هستند [۳۰]. از طرفی حساسیت و مقاومت باکتری‌ها به سن بیوفیلم هم ارتباط دارد. بیوفیلم‌های کهنه (بیش از ۱۰ روز) مقاوم‌تر از بیوفیلم‌های تازه (کمتر از ۲ روز) هستند [۳۱]. به همین دلیل پیشگیری اهمیت پیدا می‌کند و توصیه می‌شود بیوفیلم‌ها زودتر شناسایی و درمان شوند. از طرفی بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها مانند آمینوگلیکوزیدها به علت محیط بی‌هوازی، تجمع مواد اسیدی و کاهش pH در بیوفیلم کاهش فعالیت نشان می‌دهند [۹]. محیط اسموتیک بالای بیوفیلم منجر به القای پاسخ استرس می‌گردد. عده‌ای معتقدند دلیل اصلی رشد آهسته

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

باکتری‌ها در عمق بیوفیلم بـه دلیـل کمبـود مـواد غـذایی نبوده بلکه به علت پاسخ عمـومی بـه اسـترس در بیـوفیلم است [۳۴-۳۲]. در زمان استرس پاسخ‌های فیزیولـوژیکی در باکتری بوجود آمده و سلول را از اثـرات شـوک، سـرما، حرارت، اسیدیته و آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت می‌کنند [۳۵]. تنظیم‌کننده اصلی استرس فـاکتور سـیگما [RpoS] اسـت که در مرحله توقف منحنی رشـد اعمـال تـأثیر مـی‌نمایـد [۳۲]. مطالعات اخیر ثابت می‌کند که در بیوفیلم به دلیـل تعداد بالای سلول، RpoS القا و منجر به پاسخ استرسـی و تولید تره‌هالوز (محافظـت کننـده اسـمولاریته) و کاتـالاز (محافظت‌کننـده رادیکـال هیدروکسـیل) مـی‌شـود [۳۶]. Foley به روش RT-PCR (Real Time- PCR) نشـان داد که در خلط بیماران سیستیک فیبـروزیس میـزان RpoS-mRNA بالا است [۳۷]. در *پسودوموناس ایروژینوزا* فاکتور سیگمای دیگری به نـام Alg اسـت کـه پاسـخ اسـترس را تنظیم می‌نماید [۳۷، ۳۳].

ت) ژن‌های مقاومت اختصاصی: یکی از علـل مقاومـت دارویی بیوفیلم داشتن ژن‌های اختصاصی مقاومت است که در نوع پلانکتونیک بیان نمی‌شوند [۳۹-۳۸، ۸]. جهش در باکتری‌های بیوفیلم در مقایسه با فرم پلانکتونیـک زیـاد و انتقال افقی ژن راحت‌تر صورت می‌گیرد و به همین دلیـل به طور دسته جمعی به آنتی‌بیوتیک‌هـا مقـاوم مـی‌شـوند. اغلب باکتری‌های بیوفیلم دارای مقاومت چندگانه هسـتند [۶]. ژن ampC سبب مقاومت بـه بتالاکتـام‌هـا مـی‌گـردد. بیانampC توسط AmpR تنظـیم مـی‌شـود و نزدیـک ژن ampC قرار دارد [۴۰]. در مطالعات قبلی نشان داده شـده که AmpR تنظیم‌کننده ampC و کویروم سنسینگ اسـت [۴۱، ۶]. AmpR در بیان بـیش از ۱۰۰ ژن پسـودوموناس *ایروژینوزا* نقش دارد [۴۲]. دانشمندان آمریکایی معتقدنـد AmpR در تنظیم بیوفیلم به طور مستقیم و غیر مسـتقیم نقش دارد. توانایی تولید بیوفیلم در سویه‌های جهش یافته در ژن ampR بهتر از سویه‌های بـدون جهـش اسـت. ایـن موضوع نشان‌دهنده نقش تنظیم‌کنندگی منفی AmpR در تولید بیوفیلم می‌باشد. Zhang و همکاران در سـال ۲۰۰۸ یک سیستم جدید خروج دارو در *پسودوموناس ایروژینـوزا* ایجادکننده بیوفیلم یافته‌اند و به نظر می‌رسـد در مقاومـت آنتی‌بیوتیکی بیوفیلم‌هـا نقـش دارد [۴۳]. پمـپ افلاکـس مذکور سبب مقاومت بـه آمینوگلیکوزیـدها و کینولـون‌هـا شده و در باکتری‌های بیوفیلم نسبت به فـرم پلانکتونیـک بیشتر بیان می‌شوند. ژن arr (response aminoglycoside regulator) در *پسودوموناس ایروژینوزا* تنظیم کننده پاسخ به آمینوگلیکوزیدها است. این ژن بـرای تحریـک و ایجـاد بیوفیلم مقاوم به آمینوگلیکوزیدها ضروری می‌باشـد [۴۴]. این ژن، یک آنزیم فسفودی استراز غشاء داخلی باکتری را کد کرده که سوبسترای این آنزیم ترکیبی به نام di-GMP حلقوی می‌باشد. di-GMP حلقوی، یک پیـام‌بـر ثانویـه در سلول بـاکتری اسـت کـه اتصـالات بـه سـطوح را تنظـیم می‌نماید. با موتاسیون در ژن arr، فعالیت فسفو دی استراز کاهش و سویه‌های جهش یافته قادر به تشکیل بیـوفیلم و مقاومت به توبرامایسین نمی‌باشند. تحقیقات نشان می‌دهد که تشکیل بیوفیلم توسط باکتری مـی‌توانـد یـک واکـنش اختصاصی باکتری برای دفاع در برابر آنتی‌بیوتیک باشد که اسـاس مولکـولی ایـن پاسـخ، در تغییـر سـطح di-GMP حلقوی است و با تمرکز بر این مکانیسم، می‌توان داروهـا و راهکارهای جدیدی برای درمان عفونت‌های مزمن ناشـی از باکتری‌های تشکیل دهنـده بیـوفیلم طراحـی نمـود [۴۴]. علاوه بر دلایل فوق، علل دیگری ممکن اسـت در مقاومـت باکتری‌های مقیم بیوفیلم دخالت داشته باشند.

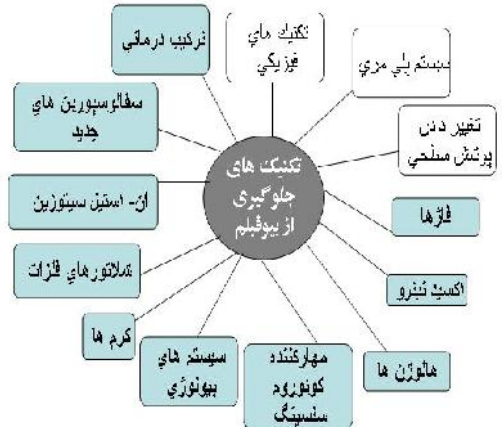
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

مهارکننده‌های بیوفیلم و تکنیک‌های مقابله با تشکیل بیوفیلم: محققان به دلیل اهمیت بیوفیلم در ایجاد بیماری‌ها و مقاومت دارویی در جستجوی راه‌های مناسبی برای مهار و پیشگیری از تشکیل بیوفیلم هستند. حداقل غلظت مهاری مواد ضد میکروبی در حضور بیوفیلم افزایش قابل توجهی دارد [۴۸] و این موضوع در زخم‌های ناشی از سوختگی اهمیت زیادی دارد [۴۷-۴۵]. به طور کلی تکنیک‌های مقابله با تشکیل بیوفیلم شامل تغییر پوشش سطحی و تکنیک‌های فیزیکی است. ۱)

تغییر پوشش سطحی: موادی از جنس پلی اتیلن گلیکول، پلی اتیلن اکسید و پلی اورتان هیدروفیل ساخته شده که بدلیل خاصیت فیزیکوشیمیایی خاص خود بیوفیلم تشکیل نداده و یا به صورت پاسیو مانع اتصال باکتری می‌شوند. متأسفانه این نوع تغییر پوشش سطحی غیر فعال، محدودیت‌های زیادی داشته و بیشتر به گونه باکتری ارتباط دارد [۱۴]. کار دیگری که می‌توان انجام داد استفاده از پوشش ضدباکتریایی روی وسایل پزشکی مانند کاتتر و آنژیوکت است که به نام پوشش سطحی فعال معروف است. با این کار، از اتصال باکتری‌ها در اولین قدم جلوگیری می‌شود. چند ساعت پس از عمل پیوند پوشش آنتی‌بیوتیکی روی پیوند می‌کشند تا از اتصال باکتری و تشکیل بیوفیلم جلوگیری شود. آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل آموکسی‌سیلین، ریفامپین و مینوسایکلین استفاده می‌گردد. از دیگر مواد شیمیایی می‌توان از ترکیب مینوسایکلین EDTA (ethylene-diamine-tetraacetic acid)، توروالیدین (taurolidine)، اتانل، اسید هیدرروکلریک نام برد [۵۲-۴۹].

۲) تکنیک‌های فیزیکی: یک سری روش‌های فیزیکی است که به تنهایی و یا به همراه مواد ضد میکروبی و آنتی‌بیوتیک‌ها بکار می‌رود (شکل ۲).



شکل ۲- تکنیک‌های جلوگیری از بیوفیلم

بیوالکتریک‌ها از تشکیل بیوفیلم جلوگیری و از طرفی سبب افزایش فعالیت آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شوند. در این روش به همراه تجویز آنتی‌بیوتیک از جریان الکتریکی ضعیف ۲-۵، ۱ ولتی استفاده می‌شود [۵۳]. امواج اولتراسوند با فرکانس پایین (۷۰کیلوهرتز) سبب تسهیل انتقال آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل بیوفیلم می‌گردند. اولتراسوند احتمالاً باعث افزایش انتقال مواد غذایی و اکسیژن شده و در نتیجه رشد باکتری‌ها را افزایش می‌دهد و به همین دلیل آنتی‌بیوتیک‌ها مؤثر تر خواهند بود [۵۴]. از تکنیک فتودینامیک در بیوفیلم‌های پوست و دهان استفاده می‌گردد. داروهای حساس به نور تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن نموده و منجر به مرگ باکتری‌های موجود در بیوفیلم می‌شوند. طی یک مطالعه روی بیوفیلم‌های حفره دهان، نشان داده شده که نور لیزر هلیوم/ نیون در حضور آبی تولوییدون سبب مرگ ۹۵٪ باکتری‌ها می‌شود [۵۵].

۳) سیستم پلی مری: ذرات نانو پلی‌استر، هیدروژل، میسل‌ها و فیبرها ناقلین مؤثر داروها می‌باشند. این ذرات

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

آنتی‌بیوتیک‌ها را به محل ضایعه رسانده و باعث مرگ باکتری‌ها می‌گردند [۵۷-۵۶].

ترکیب درمانی: تعدادی از محققین فعالیت هم‌افزایی و ترکیب درمانی را بر علیه بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* پیشنهاد می‌کنند [۵۹-۵۸]. Tr´e-Hardy و همکاران فعالیت آزمایشگاهی داروهای توبرامایسین/ کلاریترومایسین بر علیه بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* را مورد بررسی قرار داده و مقدار فعالیت دو داروی فوق را پس از ۱۲ ساعت و ۱۲ روز مورد مطالعه قرار دادند [۵۸]. در این تحقیق تأثیر دو دارو بیشتر از تأثیر هرکدام به تنهایی بود. این محققان نشان دادند که توبرامایسین/کلاریترومایسین اثر سینرژیستی ضد بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* داشته که احتمالاً به دلیل افزایش نفوذپذیری در بیوفیلم می‌باشد. نویسندگان مقاله معتقدند این داروها روی بیوفیلم بالغ هم مؤثر بوده و توصیه می‌نمایند در بیماران دارای بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* مانند بیماران سیستیک فیبروزیس از ترکیب توبرامایسین/ کلاریترومایسین استفاده شود. گزارش شده که کلاریترومایسین روی حرکت باکتری اثر گذاشته و مانع تشکیل بیوفیلم می‌گردد [۶۰]. گروه علمی‌مطالعه سیستیک فیبروزیس گزارش کرده است که توبرامایسین/ کلاریترومایسین روی آنزیم گوانوزین دی-فسفات-دی مانوز دهیدروژناز اثر گذاشته و از سنتز آلژینات جلوگیری می‌نماید [۶۱].

سفالوسپورین‌های جدید: دانشمندان با توجه به قدرت خارق‌العاده *پسودوموناس ایروژینوزا* در تشکیل بیوفیلم، ایجاد جهش و مقاومت آنتی‌بیوتیکی به دنبال کشف داروهای جدیدی هستند. یکی از شایع‌ترین جهش‌های تطبیقی *پسودوموناس ایروژینوزا* عامل عفونت‌های ریه، غیرفعال شدن ژن mucA است که منجر به تولید بیش از حد آلژینات می‌گردد [۶۲]. سویه‌های موکوییدی *پسودوموناس ایروژینوزا* باعث کاهش کلیرانس باکتریایی و همچنین مهار فاگوسیتوز، فعال شدن کمپلمان، نفوذ آنتی‌بیوتیک و خنثی‌سازی رادیکال‌های اکسیژن می‌گردد [۶۳]. اخیراً سفالوسپورین جدیدی به نام CXA-101 تحت کارآزمایی بالینی قرار گرفته و به نظر می‌رسد برتری‌های خاصی علیه *پسودوموناس ایروژینوزا* دارد [۶۴]. نشان داده شده که این داروی نوین در بیماران ریوی مزمن و سیستیک فیبروزیس مناسب و در برابر جهش‌های ایجاد شده در *پسودوموناس ایروژینوز* مقاوم است [۶۶-۶۵]. Riera و همکاران در سال ۲۰۱۰ میزان فعالیت CXA-101 در بیماران مزمن ریوی دچار عفونت پسودوموناسی را با سفتازیدیم، مروپنم و سیپروفلوگساسین مورد مقایسه قرار دادند [۶۷]. این مطالعه نشان می‌دهد که CXA-101 فعالیت باکتری‌کشی مستقل از غلظت دارو داشته و قدرتمندترین دارو بر علیه سویه‌های موکوییدی جهش یافته *پسودوموناس ایروژینوزا* می‌باشد. فراوانی جهش‌های *پسودوموناس ایروژینوزا* زمانی که در معرض CXA-101قرار می‌گیرد بسیار کم [کمتر از ۵×۱۰^{-۱۱}] است. این مطالعه قویاً ثابت می‌کند که جهش‌های منفرد در *پسودوموناس ایروژینوزا* تولیدکننده بیوفیلم توانایی القای مقاومت نسبت به CXA-101 نمی‌باشد. چنین خاصیت جالب توجه CXA-101 را برای درمان بیماران دچار عفونت مزمن ریوی و سیستیک فیبروزیس، برونشکتازی بسیار ایده‌آل می‌سازد و بهتر است در مدل‌های حیوانی نیز آزمایش شود.

ان- استیل سیتوزین: ان- استیل سیتوزین ماده ضد باکتریایی غیر آنتی‌بیوتیکی است [۱۹]. اثر ضدباکتریایی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

این ماده احتمالاً مهار رقابتی سیتوزین یا واکنش با پروتیین‌های باکتری‌ها به دلیل داشتن گروه سولفیدریل می‌باشد [۶۸]. ان- استیل‌سیتوزین لیزکننده موکوس است [۶۹]. اثبات شده که این ماده مانع تشکیل بیوفیلم می‌گردد [۷۱-۷۰] و باعث کاهش تولید ماتریکس پلی‌ساکاریدی خارج سلولی و اختلال در بیوفیلم بالغ می‌شود [۷۲، ۷۰]. Zhao و همکارش اثر ان- استیل سیتوزین روی بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* را مورد مطالعه قرار دادند [۶۹]. MIC این ماده روی ۱۸ *پسودوموناس ایروژینوزا* بین ۱۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود. این دو محقق چینی اثر ان- استیل سیتوزین و سیپروفلوگساسین را بر روی بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* آزمایش کرده و گزارش نموده‌اند که‌این دو خاصیت هم افزایی دارند. اگر عفونت با بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* مزمن شود، درمان آن سخت می‌گردد [۷۳]. به همین دلیل یافتن داروهای جدید ضد بیوفیلم مانند ان- استیل سیتوزین اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد. خاطر نشان می‌گردد هنوز ان-استیل‌سیتوزین کارآزمایی بالینی نشده است. می‌توان ان-استیل‌سیتوزین را به شکل آیروسل، خوراکی یا داخل وریدی تجویز نمود. شکل آیروسل برای درمان عفونت‌های مزمن ریوی مانند سیستیک فیبروزیس، برونشکتازی، برونشیت مزمن مناسب بوده و باعث مهار تولید بیوفیلم می‌گردد.

شلاتورهای فلزات: شلاتورهای فلزات مانند EDTA سبب لیز و افزایش حساسیت به عوامل ضد میکروبی در شکل پلانکتونیکی باکتری‌ها می‌شود [۷۴]. به همین دلیل EDTA به عنوان نگهدارنده در اغلب محصولات بکار می‌رود [۷۵]. Raad و همکارانش ترکیب EDTA با مینوسایکلین را برای جلوگیری از تشکیل بیوفیلم *استافیلوکوک اپیدرمیدیس*، *استافیلوکوک اوریوس*، *کاندیدا آلبیکانس* و *پسودوموناس ایروژینوزا* مورد بررسی و گزارش نموده‌اند که‌این دو باعث کاهش شدید باکتری‌های بیوفیلم می‌شوند [۷۶]. Kite و همکارانش گزارش کرده‌اند که EDTA دارای سه سدیم باعث مرگ بیوفیلم‌های کاتترها می‌شود [۷۷]. Ayres و همکاران عقیده دارند EDTA سبب افزایش نفوذپذیری در بیوفیلم‌ها می‌گردد [۷۸]. Banin و همکاران معتقدند EDTA بر روی سلول‌های *پسودوموناس ایروژینوزا* زنده بیوفیلم تأثیر دارد [۷۹]. این اثر به دلیل خاصیت شلات‌کننده کاتیون‌های دو ظرفیتی است. این یون‌ها در پایدار کردن ساختار ماتریکس آلژینات نقش دارد. قبلاً نقش کلسیم در پایدار کردن بیوفیلم باکتری‌ها گزارش شده است [۸۱-۸۰]. EDTA یون‌های آهن، منیزیم و کلسیم باکتری را شلات کرده و باعث عدم اتصال به بیوفیلم می‌شود. Banin و همکارانش معتقد هستند EDTA با شلات کردن منیزیم لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌های گرم منفی سبب آزاد شدن لیپوپلی‌ساکارید و مرگ باکتری می‌شود. این محققین آمریکایی ادعا دارند که اثر باکتری‌کشی EDTA هزار برابر جنتامایسین است. همچنین، گزارش نموده اند که در درمان بیوفیلم‌های *پسودوموناس ایروژینوزا* ترکیب جنتامایسین/ EDTA بسیار مؤثرتر است [۷۹].

کرم‌ها: به دلیل مقاومت بیوفیلم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های فعلی، درمان‌های غیر متعارف گوناگونی از گوشه و کنار جهان گزارش شده است. Van der Plas و همکاران برای رفع این معضل اثر کرم‌ها روی بیوفیلم *استافیلوکوک اوریوس* و *پسودوموناس ایروژینوزا* را مورد آزمایش قرار دادند [۸۲]. محققان هلندی کرم‌ها را در درمان بیوفیلم‌های هر دو باکتری مورد مطالعه مؤثر گزارش

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

کرده‌اند اما روی *پسودوموناس ایروژینوزا* دیرتر اثر می‌نمایند. در مورد بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* مقدار ماده مؤثر بیشتری نسبت به نوع استافیلوکوکی مورد نیاز است. آن‌ها پیشنهاد می‌کنند اگر کرم‌ها به همراه آنتی‌بیوتیک به کار رود تأثیر آن بیشتر خواهد بود. قبلاً استفاده از کرم‌های استریل Lucilia sericata در درمان زخم‌ها خصوصاً زخم‌های جراحی مورد استفاده قرار گرفته است [۸۴-۸۳]. کرم‌های مذکور بافت اضافی زخم‌ها را برداشته و از پاسخ آماسی جلوگیری و سبب تسریع بهبودی زخم‌ها می‌شود [۸۵]. مولکول‌های مترشحه و دفعی کرم‌ها عامل این اثر شگفت‌انگیز می‌باشد [۸۲].

کشف اهداف دارویی جدید بر علیه *پسودوموناس ایروژینوزا* موجود در بیوفیلم با کمک کامپیوتر: با توجه به عدم تأثیر مناسب آنتی‌بیوتیک‌های فعلی بر علیه *پسودوموناس ایروژینوزا* موجود در بیوفیلم، دانشمندان دنبال اهداف دیگری در این باکتری‌های مقاوم هستند. برای نیل به این هدف، مدل‌های کامپیوتری در کانون توجه قرار دارند [۸۶] که در این راستا ژنوم باکتری و مسیرهای متابولیکی کمک‌کننده خواهد بود. یکی از این سیستم‌های بیولوژی کامپیوتری کبری (Constraint-Based Reconstruction and Analysis= COBRA) می‌باشد [۸۷]. سیستم کبری توانایی تحلیل ژن‌های شبکه‌های بیوشیمیایی باکتری‌ها را داشته و می‌توان از آن برای طراحی، پیشگویی و سازماندهی پارامترهای ناشناخته به کار برد [۸۹-۸۸]. هم اکنون یکی از نیازهای مبرم جامعه پزشکی داروهای مؤثر بر بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* می‌باشد و اهداف متابولیکی باکتری‌ها نامزد مناسبی برای نسل جدید داروهای ضد بیوفیلم هستند [۹۰].

تأثیر عسل بر روی بیوفیلم: استفاده از مواد طبیعی مانند عسل برای درمان بیوفیلم به دلیل معضلات فراوان درمان فعلی بیوفیلم‌ها مورد توجه قرار گرفته است. برای درمان عفونت‌های زخم سوختگی، عسل از قدیم الایام به کار رفته و طی چندین مطالعه خاصیت ضد باکتریایی آن نشان داده شده است [۹۲-۹۱]. Alandejani و همکاران در آزمایشگاه تأثیر عسل روی بیوفیلم باکتری‌ها از جمله *پسودوموناس ایروژینوزا* را مورد بررسی قرار دادند [۹۳]. این محققین ادعا می‌کنند عسل خاصیت باکتری‌کشی خوبی بر علیه باکتری‌های بیوفیلم داشته و میزان باکتری‌کشی آن برای از بین بردن *پسودوموناس ایروژینوزا* ۹۱٪ است.

مهارکننده‌های کوئوروم سنسینگ: حدود ۱۰٪ از ژنوم *پسودوموناس ایروژینوزا* (حدود ۳۰۰ ژن) نقش تنظیم‌کننده کوئوروم سنسینگ داشته و لاکتون‌ها سیگنال اصلی شروع کننده کوئوروم سنسینگ می‌باشند [۹۴]. محققان با توجه به نقش مهم کوئوروم سنسینگ در ایجاد بیوفیلم، دنبال مهارکننده‌های کوئوروم سنسینگ برای مقابله با بیوفیلم هستند. مهارکننده‌های کوئوروم سنسینگ به طور طبیعی و ساختگی وجود دارند [۶]. چندین گزارش مبنی بر اثرات خوب مهارکننده‌های کوئوروم سنسینگ در کنترل بیوفیلم و مقاومت‌های دارویی وجود دارد [۹۶-۹۵، ۶]. محققان با تغییراتی روی مهارکننده‌های طبیعی سعی دارند از آن‌ها برای درمان بیوفیلم استفاده نمایند [۶]. تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها مانند ماکرولیدها خصوصاً آزیترومایسین، سفتازیدیم و سیپروفلوگساسین روی کوئوروم سنسینگ *پسودوموناس ایروژینوزا* اثر مهاری دارند. کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که آزیترومایسین سبب بهبود وضعیت عمومی بیماران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

سیستیک فیبروزیس می‌گردد [۹۸-۹۷]. هم‌اکنون آزیترومایسین برای درمان عفونت‌های مزمن بیوفیلم مانند سیستیک فیبروزیس استفاده می‌شود [۶]. در سیر، ماده مهارکننده کوروم سنسینگ وجود دارد که می‌توان مصرف آن را در عفونت‌های مزمن ریوی توصیه کرد. از طرفی سیر باعث افزایش فعالیت گلبول‌های چند هسته‌ای می‌گردد [۹۹]. Kiran و همکاران برای بررسی اثر مهارکننده‌های کوروم سنسینگ از آنزیم لاکتوناز استخراج شده از پلاسمیدها استفاده کردند که سبب تخریب لاکتون می‌شود [۹۶]. این محققان هندی نشان دادند لاکتوناز اثر قابل توجهی در از بین بردن بیوفیلم داشته و باعث کاهش MIC جنتامایسین و سیپروفلوگساسین می‌گردد. این تحقیق ارزش مهارکننده‌های کوروم سنسینگ را نشان داده و بنابراین می‌توان با دستکاری مسیر ساخت کوروم سنسینگ، جلوی تشکیل بیوفیلم و مقاومت دارویی متعاقب آن را گرفت. در آینده با طراحی و ساخت داروهای مهارکننده کوروم سنسینگ شاهد بهبود مقاومت‌های دارویی خواهیم بود.

هالوژن‌ها: Kim و همکاران معتقدند سلول‌های خفته بیوفیلم مهم‌ترین عامل مقاومت باکتری‌های موجود در بیوفیلم به آنتی‌بیوتیک‌ها است [۱۰۰]. سلول‌های عمق بیوفیلم به دلیل کاهش غلظت اکسیژن و مواد غذایی به حالت خفته در آمده و همانندسازی انجام نمی‌دهند [۳۳]. اغلب آنتی‌بیوتیک‌های رایج روی سلول‌های خفته تأثیر نمی‌گذارند [۱۰۲-۱۰۱، ۳۳]. از طرفی کاهش اکسیژن در عمق لایه‌های بیوفیلم سبب تشدید مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌گردد [۱۰۳]. به دلیل عدم تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها روی سلول‌های خفته بیوفیلم، مواد ضدمیکروبی غیرآنتی‌بیوتیکی مانند کلرها به دلیل عملکرد جداگانه‌ای که دارند توصیه شده است [۱۰۰].

اکسید نیترو: هم چنانکه توضیح داده شد سلول‌های بیوفیلم در مرحله آخر تشکیل بیوفیلم کنده و آزاد می‌شوند. مکانیسم دقیق این عمل هنوز مشخص نیست و احتمالاً به علت کوروم سنسینگ و فرایند پیچیده تمایز صورت می‌گیرد [۱۰۴]. استرس اکسیداتیو و استرس نیتروساتیو در این امر دخالت دارند [۱۰۵]. استرس اکسیداتیو در اثر تولید واسطه‌های اکسیژن مانند O2-, H2O2, HO- و استرس نیتروساتیو در اثر واسطه‌های نیتروژن مانندNO, ONOO-, HNO2 و N2O3 ایجاد می‌شود [۱۰۶]. در نتیجه پروتیین‌ها و اسیدهای نوکلییک دچار آسیب می‌شوند. آب اکسیژنه نقش کشنده روی باکتری‌ها داشته و کوروم سنسینگ نقش مهمی‌در مقاومت در برابر هیدروکسید هیدروژن دارد. آب اکسیژنه سبب جهش در ژن کدکننده فاکتور ضد سیگما شده و بالاخره باعث تبدیل بیوفیلم به شکل آزاد می‌شود [۱۰۴]. Yoon و همکاران نشان دادند که در شرایط بی‌هوازی واسطه‌های نیترواستاتیو خاصیت کوروم سنسینگ خود را از دست می‌دهند [۱۰۷]. این مواد غیر از خاصیت اتولیز در مسیرهای تنظیمی‌زیادی شرکت دارند [۱۰۸]. تولید NO در *پسودوموناس ایروژینوزا* سبب فعال شدن ژن‌های متابولیسم بی‌هوازی باکتری می‌گردد و در شرایط بی‌هوازی حاکم بر بیوفیلم راحت تر ایجاد می‌شود [۱۰۹]. Barraud و همکاران گزارش کردند که *پسودوموناس ایروژینوزا* در مرحله توقف رشد در شرایط بی‌هوازی تولید رادیکال‌های آزاد نیتروژن کرده و از شکل بیوفیلم به شکل آزاد تبدیل می‌گردد [۱۰۸]. این محققین معتقدند NO سیگنال آغازین تبدیل بیوفیلم به شکل آزاد است و نقش

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

تنظیم‌کننده دارد. این محققین انگلیسی پیشنهاد می‌نمایند که از این گاز برای درمان بیوفیلم استفاده گردد. گاز NO اتصال اولیه باکتری‌ها به سطوح را کاهش داده و باعث تمایز فرم بیوفیلم به پلانکتونیک می‌شود (شکل۳).



شکل ۳- تأثیر اکسید نیترو روی بیوفیلم

با کتری آزاد به آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر مواد ضدمیکروبی بیشتر حساس می‌باشند. از طرفی اگر NO به همراه آنتی‌بیوتیک مصرف شود تأثیر آن بیشتر است.

در سال ۲۰۰۲ مولکول آزادکننده مونواکسید کربن معرفی شده است [۱۱۰]. این ترکیبات حاوی فلزاتی است که به شکل ناپایدار به CO متصل هستند. دانشمندان معتقدند CO آزاد شده از این مولکول‌ها به پروتیین‌های زنجیره انتقال الکترون متصل و منجر به کاهش مصرف اکسیژن و مرگ باکتری می‌شود [۱۱۲-۱۱۱]. بنابراین می‌توان CO را جزو مواد ضد میکروبی محسوب کرد. Murray و همکاران یک مولکول آزاد کننده مونواکسید کربن به نام CORM-2 شناسایی نموده‌اند که روی بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* اثر مهاری داشته و از بلوغ بیوفیلم جلوگیری نموده و بالاخره سبب مرگ باکتری می‌شود. اگر CORM-2 با توبرامایسین مصرف شود اثر هم افزایی دارد [۱۰۶].

فاژ درمانی: استفاده از فاژها برای مبارزه و کنترل بیوفیلم‌ها چندین مزیت دارد. اولاً در محل عفونت تکثیر پیدا نموده و در فاز لیتیک یک فاژ داخل یک باکتری شده و تبدیل به صدها فاژ می‌گردد. ثانیاً تعدادی از فاژها آنزیم‌هایی تولید نموده که اثر تخریبی روی ماتریکس بیوفیلم دارد [۱۱۴-۱۱۳]. Curtin و همکاران در آزمایشگاه نشان دادند که فاژها روی بیوفیلم استافیلوکوک اپیدیمیدیس تأثیر خوبی دارد [۱۱۵]. چندین مطالعه دیگر نشاندهنده تأثیر فاژها روی بیوفیلم است [۱۱۴-۱۱۳، ۱۱۷-۱۱۶]. Fu و همکاران اثر فاژها روی بیوفیلم *پسودوموناس ایروژینوزا* را بررسی و گزارش نمودند که اثر مهاری دارد [۱۱۸]. این محققین آمریکایی معتقدند استفاده از کوکتل فاژها بر روی وسایل پزشکی یک راه مناسب برای کاهش کلونیزاسیون باکتری و بیوفیلم است. آنها توصیه می‌کنند فاژ درمانی روی موجودات زنده هم آزمایش شود. جدول ۱ راه‌های احتمالی آینده برای مهار بیوفیلم را نشان می‌دهد.

جدول ۱- راه‌های احتمالی مهار بیوفیلم در آینده

جلوگیری از	راه‌ها
اتصال اولیه و کلونیزاسیون	اختلال در خصوصیات سطحی ایمپلنت‌ها
رفتار گروهی	جلوگیری از کوروم سنسینگ
کشته شدن کامل میکروارگانیسم	با فعالیت بیشتر روی باکتری‌های مقاوم
تشکیل بیوفیلم	جلوگیری از تشکیل ماتریکس پلی ساکاریدی
کشته شدن میکروارگانیسم‌ها	با افزایش نفوذ پذیری بیوفیلم
تشکیل بیوفیلم	با خاموش کردن ژن‌های کد کننده بیوفیلم

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

نتیجه‌گیری

با توجه به بررسی متون به عمل آمده باکتری‌های موجود در بیوفیلم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند. درمان بیوفیلم هنوز یکی از معضلات مهم بشر بوده و نیاز به مطالعه بیشتری دارد. به طور کلی از بین بردن بیوفیلم‌ها پس از تشکیل سخت و طاقت فرسا است و بهتر است از تشکیل بیوفیلم جلوگیری شود. در این راستا شناساگرهای تشکیل بیوفیلم در تشخیص زود هنگام بیوفیلم کمک‌کننده خواهند بود. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های آهسته رهش یا به همراه حاملین پلی‌مری مؤثر می‌باشند. تحقیق روی ژنوم باکتری و طرز تشکیل بیوفیلم در افزایش درک ما از خصوصیات فیزیولوژی بیوفیلم کمک می‌نماید. طراحی کامپیوتری اهداف جدیدی را ارایه کرده و با کمک سیستم‌های بیولوژیکی آنرا برای درمان بیوفیلم پیشنهاد می‌نماید. شناسایی ژن‌های ویرولانس مؤثر بر تشکیل بیوفیلم و کلونیزاسیون راه را برای درمان بهتر بیوفیلم هموار می‌نماید. درک عمیق کویروم سنسینگ و نقش آن در تشکیل بیوفیلم یکی دیگر از راه‌های مقابله می‌باشد. با توجه به عدم تأثیر مناسب آنتی‌بیوتیک‌های فعلی بر علیه *پسودوموناس ایروژینوزا* موجود در بیوفیلم دانشمندان دنبال اهداف درمانی دیگری هستند.

References

[1] Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents and Chemother* 2001; 45(4): 999-1007.

[2] Gilpin DF, Graham J, Elborn JS, Tunney MM. Biofilm foundation and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates cultured before and after antibiotic treatment of an acute exacerbation of pulmonary infection. *J Cyst Fibros* 2008; 7(2): S39.

[3] Wagner VE, Iglewski BH. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in CF infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35(3): 124-34.

[4] Parsek MR, Greenberg EP. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends Microbiol* 2005; 13: 27-33.

[5] Mulcahy H, Charron-Mazenod L, Lewenza S. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *PLoS Pathog* 2008; 4(11): e1000213.

[6] Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu S. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Intern J Antimicrob Agents* 2010; 35 322-32.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

[7] Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB: Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15[2]: 194-222.

[8] Fricks-Lima J, Hendrickson CM, Allgaier M, Zhuo H, Wiener-Kronish JP, Lynch SV, et al. Differences in biofilm formation and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from airways of mechanically ventilated patients and cystic fibrosis patients. *Intern J Antimicrob Agents* 2011; 37, 309-15.

[9] Stewart PS, Costerton JW, "Antibiotic resistance of bacteria in biofilms". *Lancet* 2001, 358, 135-8.

[10] Bjarnsholt T, Jensen PØ, Fiandaca MJ, Pedersen J, Hansen CR, Andersen CB, *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 547-58.

[11]Branda SS, Vik S, Friedman L, Kolter R. Biofilms: the matrix revisited. *Trends Microbiol* 2005; 13(1): 20-6.

[12]Hoyle BD, Jass, Costerton JW. The biofilm glycocalyx as a resistance factor. *J Antimicrob Chemother*1990; 26: 1-5

[13]Von Eiff C, Heilmann C, Peters G. New aspects in the molecular basis of polymer-associated infections due to staphylococci. *Eur J Clin Microbiol* 1999; *Infect Dis* 18: 843-6.

[14] Prasanna SS, Doble M. Medical biofilms – Its formation and prevention using organic molecules. *J Ind Instit Sci* 2008; 88: 1.

[15] Hoffman LR, Deziel E, D'Argenio DA, Lepine F, Emerson J, McNamara S, et al. Selection for *Staphylococcus aureus* small-colony variants due to growth in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(52): 19890-5.

[16] Harrison F: Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology* 2007; 153[Pt 4]: 917-23.

[17] Biswas L, Biswas R, Schlag M, Bertram R, Gotz F: Small-colony variant selection as a survival strategy for *Staphylococcus aureus* in the presence of *Pseudomonas aeruginosa Appl Environ Microbiol* 2009; 75(21): 6910-2.

[18]Mitchell G, Séguin DL, Asselin A, Déziel E, Cantin AM, Frost EH, Michaud S, Malouin F. *Staphylococcus aureus* sigma B-dependent emergence of small-colony variants and biofilm production following exposure to *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-heptylquinoline-N-oxide. *BMC Microbiol* 2010; 10: 33.

[19] Roberts ME, Stewart PS. "Modeling protection from antimicrobial agents in biofilms through the formation of persister cells". *Microbiology* 2005; 151: 75-80.

[20] Dibdin GH, Assinder SJ, Nichols WW, Lambert PA, "Mathematical model of β-lactam penetration into a biofilm of *Pseudomonas aeruginosa* while undergoing simultaneous inactivation by released β-lactamases", *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 757-69.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

[21] Donlan RM, Costerton JW, "Biofilms: survivalmechanisms of clinically relevant microorganisms". *Clin Microbiol Rev* 2002, 15: 167-93.

[22] Ryder C, Byrd M, Wozniak DJ. Role of polysaccharides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Curr Opin Microbiol* 2007; 10: 644-8.

[23] Moreau-Marquis S, Stanton BA, O'Toole GA. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation in the cystic fibrosis airway. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 595-9.

[24]Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, Mattick JS. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science* 2002; 295: 1487.

[25] Allesen-Holm M, Barken KB, Yang L, Klausen M, Webb JS. A characterization of DNA release in *Pseudomonas aeruginosa* cultures and biofilms. *Mol Microbiol* 2006; 59: 1114-28.

[26] Qin Z, Ou Y, Yang L, Zhu Y, Tolker-Nielsen T. Role of autolysinmediated DNA release in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Microbiology* 2007; 153: 2083-92.

[27] Schooling SR, Beveridge TJ. Membrane vesicles: An overlooked component of the matrices of biofilms. *J Bacteriol* 2006; 188: 5945-57.

[28] Spoering AL, Lewis K. Biofilms and planktonic cells of *Pseudomonas aeruginosa* have similar resistance to killing by antimicrobials. *J Bacteriol* 2001; 183: 6746-51.

[29] Keren I, Kaldalu N, Spoering A, Wang Y, Lewis K. Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 230: 13-8.

[30] Gilbert P, Collier PJ, Brown MR. Influence of growth rate on susceptibility to antimicrobial agents: Biofilms, cell cycle, dormancy, and stringent response. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1865-8.

[31] Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 114-22.

[32] Mah TC, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *TRENDS in Microbiol* 2001; 9 (1): 34-9.

[33] Brown MRW, Allison DG, Gilbert P. Resistance of bacterial biofilms to antibiotics: a growth-rate related effect? *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 777-83.

[34] Brown, M.R. and Barker, J. Unexplored reservoirs of pathogenic bacteria: protozoa and biofilms. *Trends Microbiol* 1999; 7: 46-50.

[35] Hengge-Aronis R. Regulation of gene expression during entry into stationary phase. In *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology* 1996 (Neidhart, F.C. *et al.*, eds), pp: 1497-512, ASM Press.

[36] Liu X*l.* Global adaptations resulting from high population densities in *Escherichia coli* cultures. *J. Bacteriol* 2000; 182: 4158-64.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

[37] Foley I. General stress response master regulator *rpoS* is expressed in human infection: a possible role in chronicity. *J. Antimicrob. Chemother* 1999; 43: 164-5

[38] Lynch SV, Dixon L, Benoit MR, Brodie EL, Keyhan M, Hu P, et al. Role of the rapA gene in controlling antibiotic resistance of Escherichia coli biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3650-8.

[39] Dagostino L, Goodman AE, Marshall KC: Physiological responses induced in bacteria adhering to surfaces. *Biofouling* 1991; 4: 113-9.

[40] Lindquist S, Lindberg F, Normark S Binding of the *Citrobacter freundii* AmpR regulator to a single DNA site provides both autoregulation and activation of the inducible ampC beta-lactamase gene. *J Bacteriol* 1989; 171: 3746-53.

[41] Bouza E, Burillo A, Munoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 265-74.

[42] Balasubramanian D, Schneper L, Merighi M, Smith R, Narasimhan G. The Regulatory Repertoire of *Pseudomonas aeruginosa* AmpC ß- Lactamase Regulator AmpR Includes Virulence Genes. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e34067.

[43] Zhang L, Mah TF. Involvement of a Novel Efflux System in Biofilm-Specifi Resistance to Antibiotics. *J Bacteriol* 2008; 190(13): 4447-52.

[44] An S, Wu, Zhang LH. Modolution of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm dispersal by a cyclic Di-GMP phosphodiesterse with a putative hypoxic sensing domain. *App Enviroment Microbio*l 2010; 76(24): 8160-73.

[45] Yousefi S, Farajnia S, Nahaei MR, Akhi MT, Ghotaslou R, Soroush MH, et al. Detection of metallo-β-lactamase–encoding genes among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in northwest of Iran. *Diagnos Microbio Infect Dis* 2010; 68: 322-25.

[46]Rastegar LA, Bahrami HH, Alaghebandan R. "*Pseudomonas* infections in Tohid Burn Center", Iran. *Burns* 1998; 24; 637-41.

[47]Ghorashi Z, Nazemi N, Ghotaslou R, Ghorashi S. Pattern of *Pseudomonas aeruginosa* drug resistance in Tabriz children hospital. *Pakistan J Biological Sci* 2010; 13: No 8

[48]Olson ME, Ceri H, Morck DW, Buret AG, Read RR. "Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics", *Can J Vet Res* 2002; 66: 86-92.

[49]Piozzi A, Francolini I, Occhiaperti L, Venditti M, Marconi W. "Antimicrobial activity of polyurethanes coated with antibiotics: a new approach to the realization of medical devices exempt from microbial colonization", *Int J Pharm* 2004; 280: 173-83.

[50] Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, Beer J, D.Korholz. "Ethanol-lock technique in the treatment

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter", *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 616-21.

[51] Barbaric D, Curtin J, Pearson L, Shaw PJ. "Role of hydrochloric acid in the treatment of central venous catheter infections in children with cancer". *Cancer* 2004; 101: 1866-72.

[52]Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, "Minocycline ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer". *Clin Infect Dis* 2003; 36: 116-9.

[53]Costerton W, Ellis B, Lam K, Johnson F, Khoury AE. "Mechanism of electrical enhancement of efficacy of antibiotics in killing biofilm bacteria". *Antimicrob Agents Chemo* 1994; 38: 2803-9.

[54]Rediske AM, Roeder BL, Nelson JL, Robison RL, Schaalje GB, Robison RA. "Pulsed ultrasound enhances the killing of *Escherichia coli* biofilms by aminoglycoside antibiotics in vivo". *Antimicrob Agents Chemo* 2000; 44: 771-2.

[55]O'Neill JF, Hope CF, Wilson M. "Oral bacteria in multispecies biofilms can be killed by red light in the presence of toluidine blue". *Lasers Surg Med* 2002; 31: 86-90.

[56]Freiberg S, Zhu XX. "Polymer microspheres for controlled drug release". *Int J Pharm* 2004; 282: 1-18.

[57] Varde NK, Pack DW. "Microspheres for controlled drug delivery". *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 35-51.

[58] Tr´e-Hardy M, Vanderbist F, Traore H, Devleeschouwer MJ. In vitro activity of antibiotic combinations against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and planktonic cultures. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 329-36

[59] Abdi-Ali A, Mohammadi-Mehr M, Agha Alaei Y. Bactericidal activity of various antibiotics against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 196-200.

[60] Odds FC. Synergy, antagonism, and what the chequerboard puts between them. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 1.

[61] Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group; Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.

[62] Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 1996; 60: 539-44.

[63] Pedersen S, Kharazmi SA, Espersen F. *Pseudomonas aeruginosa* alginate in cystic fibrosis sputum and the inflammatory response. *Infect Immun* 1990; 58: 3363-8.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

[64] Moya B, Zamorano L, Juan C. Activity of a new cephalosporin, CXA-101 [FR264205], against b-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants selected in vitro and after antipseudomonal treatment of Intensive Care Unit patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1213-7.

[65] Takeda S, Ishii Y, Hatano K. Stability of FR264205 against AmpC b- lactamase of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 443-5.

[66] Bulik CC, Christensen H, Nicolau DP. In vitro potency of CXA-101, a novel cephalosporin, against resistant phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa*, including multi-drug resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 557-9.

[67] Riera E, Macia'MD, Mena A, Mulet X, Pe´rez JL, Ge Y, Oliver A. Anti-biofilm and resistance suppression activities of CXA-101 against chronic respiratory infection phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa* strain PAO1. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1399-404.

[68] El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, Abolella HA, Abd El-Baky RM, Gad GF. Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. *Pol J Microbiol* 2009; 58: 261-7.

[69] Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa. BMC Microbiol* 2010; 10: 140.

[70]Marchese A, Bozzolasco M, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM: Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms. *Intern J Antimicrob Agent* 2003; 22: S95-S100.

[71] Schwandt LQ, Van Weissenbruch R, Stokroos I, Mei HC Van der, Busscher HJ, Albers FW: Prevention of biofilm formation by dairy products and acetylcysteine on voice prostheses in an artificial throat. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 726-31.

[72] Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H: *N*-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 4814-22.

[73] Martinez-Solano L, Macia MD, Fajardo A, Oliver A, Martinez JL: Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1526-33.

[74] Turakhia MH, Cooksey KE, Characklis WG. Influence of calcium-specific chelant on biofilm removal. *Appl Environ Microbiol* 1983; 46: 1236-8.

[75] Raad I, Hachem R, Tcholakian RK, Sherertz R. Efficacy of minocycline and EDTA lock solution in preventing catheter-related bacteremia, septic phlebitis, and endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 327-32

[76] Raad I, Chatzinikolaou I, Chaiban G, Hanna H, Hachem R, Dvorak T, eta l. In vitro and ex vivo

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

activities of minocycline and EDTA against microorganisms embedded in biofilm on catheter surfaces. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3580-5.

[77] Kite PK. Eastwood S. Sugden, Percival SL. Use of in vivo generated biofilms from hemodialysis catheters to test the efficacy of a novel antimicrobial catheter lock for biofilm eradication in vitro. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3073-6.

[78] Ayres HM, Payne DN, Furr JR, Russell AD. Effect of permeabilizing agents on antibacterial activity against a simple *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Lett Appl Microbiol* 1998; 27: 79-82.

[79] Banin E, Brady KM, Greenberg EP. Chelator-Induced Dispersal and Killing of *Pseudomonas aeruginosa* Cells in a Biofilm. *Appl Enviroment Microbiol* 2006; 72: (3): 2064-9.

[80] Kierek K, PI. Watnick. The *Vibrio cholerae* O139 O-antigen polysaccharide is essential for Ca2_-dependent biofilm development in sea water. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14357-62.

[81] Huang J, KL. Pinder. Effect of calcium on development of anaerobic acidogenic biofilms. *Biotechnol Bioeng* 1995; 45: 212-8.

[82] van der Plas MJA, Jukema GN, Wai SW, Heleen CM. Dogterom B. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrobial Chemother* 2008; 61: 117-22.

[83] Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L. Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21: 2030-1.

[84] Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 446-51.

[85] Horobin AJ, Shakesheff KM, Pritchard DI. Promotion of human dermal fibroblast migration, matrix remodelling and modification of fibroblast morphology within a novel 3D model by *Lucilia sericata* larval secretions. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1410-8.

[86] Sigurdsson G, Fleming RMT, Heinken A, Thiele IA Systems Biology Approach to Drug Targets in Pseudomonas aeruginosa Biofilm. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e34337.

[87] Palsson B. Systems biology: properties of reconstructed networks. Cambridge: Cambridge University Press. Xii. 2006; pp: 322.

[88] Orth JD, Thiele I, Palsson BO. What is flux balance analysis? *Nat Biotechnol* 2010; 28: 245-8.

[89] Feist AM, Palsson BO. The growing scope of applications of genome-scale metabolic reconstructions using Escherichia coli. *Nat Biotech* 2008; 26: 659-67.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

[90] Lee DS, Burd H, Liu J, Almaas E, Wiest O. Comparative genomescale metabolic reconstruction and flux balance analysis of multiple Staphylococcus aureus genomes identify novel antimicrobial drug targets. *J Bacteriol* 2009; 191: 4015-24.

[91] Dunford C, Cooper R, Molan P. The use of honey in wound management. *Nurs Stand* 2000; 15: 63-8.

[92] Brudzynski K. Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys. *Can J Microbiol* 2006; 52: 1228-37.

[93] Alandejani T, Marsan J, Ferris W, Slinger R, Chan F. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Otolaryng Head and Neck Surg* 2009; 141: 114-8.

[94] Kohler T, Perron GG, Buckling A, van Delden C. Quorum sensing inhibition selects for virulence and cooperation in *Pseudomonas aeruginosa. PLoS Pathog* 2010; 6: e1000883.

[95] Rahmati S, Yang S, Davidson AL, Zechiedrich EL. Control of the AcrAB multidrug efflux pump by quorum-sensing regulator SdiA. *Mol Microbiol* 2002; 43: 677-85.

[96] Kiran S, Sharma P, Harjai K, Capalash N Enzymatic quorum quenching increases antibiotic susceptibility of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Iran J Microbio* 2011; 3 (1): 1-12.

[97] Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of longterm treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. *Thorax* 2002; 57: 212-6.

[98] Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-56.

[99] Bjarnsholt T, Jensen PØ, Rasmussen TB, Christophersen L, Calun H, Hentzer M. Garlic blocks quorum sensing and promotes rapid clearing of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Microbiology* 2005; 151: 3873-80.

[100] Kim J, Hahn JS, Franklin MJ, Stewart PS, Yoon J. Tolerance of dormant and active cells in *Pseudomonas aeruginosa* PA01 biofilm to antimicrobial agents. *J Antimicrobial Chemother* 2009; 63: 129-35.

[101] Richards LA. Spatial heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and how it affects antibiotic tolerance. PhD thesis, Montana State University, Bozeman, USA. 2006.

[102] Walters MC, Roe F, Bugnicourt A. Contribution of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 317-23.

[103] Hill D, Barbara R, Pajkos A. Antibiotic susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* isolates

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

derived from patients with cystic fibrosis under aerobic, anaerobic, and biofilm conditions. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5085-90.

[104] Hoang TT, Kutchma AJ, Becher A, Schweizer HP. Integration proficient plasmids for *Pseudomonas aeruginosa*: site-specific integration and use for engineering of reporter and expression strains. *Plasmid* 2000; 43: 59-72.

[105] Hassett DJ, Cuppoletti J, Trapnell B, Lymar SV, Rowe JJ, Yoon SS, et al. Anaerobic metabolism and quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in chronically infected cystic fibrosis airways: rethinking antibiotic treatment strategies and drug targets. Adv. *Drug Delivery Rev* 2002; 54: 1425-43.

[106] Murray TS, Okegbe C, Gao Y, Kazm ierczak BI, Motter lini R, et al. The carbon monoxi de releasing molecule CORM-2 Attenu ates *Pseudomona aeruginosa* Biofilm for motion. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e354 99.

[107] Yoon SS, Hennigan RF, Hilliard GM, Ochsner UA, Parvatiyar K, Kamani HL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* anaerobic respiration in biofilms: relationships to cystic fibrosis pathogenesis. *Dev Cell* 2002; 3: 593-603.

[108] Barraud N, Hassett DJ, Hwang S, Rice SA, Kjelleberg S, Webb1 JS. involvement of Nitric Oxide in biofilm dispersal of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacterial* 2006; 188(21): 7344-53.

[109] Firoved AM, Wood SR, Ornatowski W, Deretic V, Timmins GS. Microarray analysis and functional characterization of the nitrosative stress response in nonmucoid and mucoid Pseudomonas aeruginosa. *J Bacteriol* 2004; 186: 4046-50.

[110] Motterlini R, Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, Mann BE. Carbon monoxide-releasing molecules: characterization of biochemical and vascular activities. *Circ Res* 2002; 90: E17-24.

[111] Nobre LS, Seixas JD, Romao CC, Saraiva LM. Antimicrobial action of carbon monoxide-releasing compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4303-7.

[112] Davidge KS, Sanguinetti G, Yee CH, Cox AG, McLeod CW. Carbon monoxide-releasing antibacterial molecules target respiration and global transcriptional regulators. *J Biol Chem* 2009; 284: 4516-24.

[113] Hanlon GW, Denyer SP, Olliff CJ, Ibrahim LJ. Reduction of exopolysaccharide viscosity as an aid to bacteriophage penetration through Pseudomonas aeruginosa biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 2746-53.

[114] Hughes KA, Sutherland IW, Jones MV. Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: the role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiology* 1998; 144: 3039-47.

[115] Curtin, JJ, Donlan RM. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

Staphylococcus epidermidis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1268-75.

[116] Cerca N, Oliveira R, Azeredo J. Susceptibility of Staphylococcus epidermidis planktonic cells and biofilms to the lytic action of Staphylococcus bacteriophage K. Lett. *Appl Microbiol* 2007; 45: 13-317.

[117] Corbin BD, McLean RJC, Aron GM. Bacteriophage T4 multiplication in a glucose-limited Escherichia coli biofilm. *Can J Microbiol* 2001; 47: 680-4.

[118] Fu W, Forster T, Mayer O, Curtin JJ, Lehman SM, Donlan RM. Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* on catheters in an In Vitro model system. *Antimicrobial Agents and Chemother* 2010; 54(1): 397-404.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]

Biofilm of *Pseudomonas Aeruginosa* and New Preventive Measures and Anti- Biofilm Agents

R. Ghotaslou[1], B. Salahi Eshlaqghi[2]

Received: 04/08/2012 Sent for Revision: 11/11/2012 Received Revised Manuscript: 10/12/2012 Accepted: 17/12/2012

Background and Objective: Microbial biofilms are responsible for 65% of human infections, and are resistance to antibiotics. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the most important biofilm producing bacteria. This review tries to explain the last mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation, the reasons for its resistance to antimicrobial agents, as well as new preventive measures and anti- biofilms agents.

Materials and Methods: In this review article, the information resources including Pub Med, Daneshyar network, DOAJ, ProQuest, Ovid, Elsevier Sciences, Google Scholar, and Integrated Digital Library were searched using pseudomonas biofilm, anti-biofilm and biofilm treatment as the key words.

Results: Routine antimicrobial treatments fail to eradicate biofilms. Because of the distinctive properties of biofilm, it requires a different treatment. Biofilms are important in drug resistance, therefore scientists are exploring appropriate ways to control and prevent biofilm formation.

Conclusion: In conclusion, surface modification and physical methods are techniques that prevent biofilm formation. Due to resistance of biofilm to current antibiotics, various unconventional treatments have been reported from around the world.

Key words: Biofilm, *Pseudomonas aeruginosa*, Anti- Biofilm agents

Funding: This study did not have any supported.

Conflict of interest:. None declared

How to cite this article: Ghotaslou R, Salahi Eshlaqghi B. Biofilm of *Pseudomonas Aeruginosa* and New Preventive Measures and Anti- Biofilm Agents. *J Rafsanjan Univ Med Sc*i 2013; 12(9): 747-68. [Farsi]

1- Associated Prof., Dept. of Microbiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author) Tel: (0411) 3364661, Fax: (0411) 3364661, E- mail: rzgottaslo@yahoo.com

2- MSc Student of Midwifery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1392.12.9.4.4]