

معرفی:

تشکیل بیوفیلم از طریق مجموعه‌ای از فرآیندهایی رخ می‌دهد که در مراحل اولیه کلونیزاسیون میکروبی، به طور بالقوه قابل برگشت است. با این حال، اگر تشکیل بیوفیلم پیشرفت کند، ریشه کن کردن و از بین بردن آن به طور چشمگیری دشوارتر می‌شود. تا حدی، دلیل آن این است که میکروارگانیسم های پلانکتونی (شناور آزاد و فرگایر) و کلنی های میکروبی که بیوفیلم را تشکیل می‌دهند، از نظر رفتارهای محافظتی، متفاوت رفتار می‌کنند. علاوه بر این، مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که بیوفیلم ممکن است در مهار ترمیم زخم نقشی داشته باشد.

نویسنگان: Bjarnsholt T1, Eberlein T2, Malone M3, Schultz G4
Full author details are on page 6

ترجمه از علی دهقان کارشناس علمی شرکت اتود

وجود بیوفیلم ممکن است در تمام زخمهای مزمن بهبود نیافته فرض شود اما برای تأیید وجود آن باید ارزیابی بالینی انجام شود. درمان مبتنی بر بیوفیلم باید چند وجهی باشد که درمانگران از یک رویکرد پایین آورنده بیوفیلم استفاده می‌کنند. این امر تا حد زیادی به دربید مناسب و استفاده از عوامل ضد بیوفیلم متکی است که می‌تواند در صورت مشاهده پیشرفت در معیارهای زخم، کاهش باید. در حال حاضر، نیاز به روش های بهتری برای تشخیص بیوفیلم - در حالت ایده آل آزمایش های تشخیصی از بستر زخم - و همچنین پروتکل های مراقبت از زخم مبتنی بر شواهد وجود دارد که به روشن شدن مسیرهای دربیدمان و پیگیری(فالوآپ) استفاده از مواد آنتی میکروبیال اثبات شده، کمک می‌کند

تعريف بیوفیلم

با توجه به تمام بحث ها و جدال ها پیرامون بیوفیلم و نقش آن در تاخیر بهبودی در زخم ها، تعریف این اصطلاح برای اطمینان از درک مولفه ها و مشخصات موضوعات مربوط به بیوفیلم است. بیوفیلم اغلب براساس مشاهدات آزمایشگاهی تعریف می‌شود. در تعاریف کلاسیک اغلب بیوفیلم به عنوان باکتری های متصل به سطوح، محصور در ماتریکس خارج سلولی خود تولید شده و مقاوم نسبت به آنتی بیوتیک ها (از جمله آنتی بیوتیک ها و داروهای موضعی یا پانسمان های آشته) توصیف می‌شود. علاوه بر این، توسعه بیوفیلم غالباً به صورت چند مرحله ای توصیف می‌شود که با اتصال اولیه سلولهای منفرد به یک سطح، بلوغ بیوفیلم و در آخر پراکندگی باکتری ها از بیوفیلم آغاز می‌شود.¹⁻³

با این حال، مشاهدات آزمایشگاهی، بر اساس مدل جریان سلول ها (cells flow) با استفاده از سطوح شیشه ای و محیط کشت تازه و اکسیژن دار که به طور مداوم باکتری بر آن گردش دارد، در مقایسه با شرایط موجود در زخم های مزمن بسیار متفاوت است.⁴ در اینجا (بستر زخم)، باکتری ها در معرض جریان مداوم محیط تازه قرار ندارند و به یک سطح شیشه ای متصل نیستند، بلکه سلول های بستر زخم و یا بافت های عمیق تر هستند.^{5,6}

در شرایط آزمایشگاهی، بیوفیلم مزمن زخم اغلب، اما نه همیشه، در یک ماتریکس محصور می‌شود، که حاوی مواد میزبان است، و باعث پراکندگی و مشکلات درمان می‌شود.

آیا بایوفیلم قابل دیدن است؟

بحث های زیادی درمورد آیا بایوفیلم، که طبیعت آن میکروسکوپی است، با چشم غیر مسلح دیده می‌شود یا خیر وجود دارد. پاسخ کوتاه این است: خیر، واقعاً نیست. جواب طلایع تر این است: پیچیده است، و در نهایت مهم نیست، با توجه به شواهد فرضیان را می‌توان در مورد بیوفیلم و نقش آن در تاخیر در ترمیم زخم ارائه داد. در شرایط مختلف سلامتی و بیمارهای انسان، بیوفیلم، در صورت رشد کردن، ممکن است شواهد را در سطح ماکروسکوپی نشان می‌دهد، یک نمونه از این مورد پلاک دهان است.⁹ با این حال، تصویر برای زخم های مزمن کمتر واضح است. برعکس از پزشکان از فناوری تحت عنوان "نشانه های بالینی" برای حضور بایوفیلم با چشم غیر مسلح استفاده کرده اند که بر اساس بافت های علمی نیست.¹⁰⁻¹² این علامت را شامل می‌دانند: یک لایه براق، "شفاف"، "لزج" بر روی سطح زخم غیر قابل بهبود بیان کرده اند و حضور اسلاف یا فیربرین و مواد ژلاینی که سریعاً بعد از فرایند از بین بردن مجدد تشکیل شود در مقایسه با اسلاف و سایر بافت های مرده ای که اغلب زمان تشکیل آنها طول می‌کشد.

با این وجود، جای بحث دارد که این "نشانه ها" ممکن است نمایانگر تظاهرات از حضور بیوفیلم باشد، بیوفیلم در واقع با چشم غیر مسلح دیده نمی‌شود.

بنابراین جدید اتحادیه جهان جوامع بهبود زخم (World Union of Wound Healing Societies) اشاره می‌کند که همه ای زخم های مزمن غیر قابل بهبود به طور بالقوه حاوی بیوفیلم ها هستند و بنابراین، تکیه بر نشانه های بصری و روایی غیرضروری است⁸.

در عوض، کادر درمان باید همه زخم های مزمنی که به درمان ها و مراقبت های استاندارد پاسخ نداده اند را حاوی بیوفیلم در نظر بگیرند و بنابراین، درمانها باید به منظور ایجاد اختلال موثر در بیوفیلم و اختلال در تشکیل و تشكیل مجدد انجام شود.

بعلاوه، در مواردی که عفونتهای مزمن زخم تنوانته اند به اندازه کافی به مواد آنتی بیوتیک و درمان های استاندارد پاسخ دهند، یا در مواقعی که عفونت های زخم دوره های سکون را تحریه می‌کنند که با دوره های حاد متنابوب می‌شوند، ظن به حضور بیوفیلم در زخم باید افزایش باید.

این علائم و اسناد که بر اساس شواهداند، نشان می‌دهد بیوفیلم نمی‌تواند فقط با عوامل ضد میکروبی ریشه کن شود، بنابراین منصفانه است که به صورت پیش فرض، ۵٪ فرض کنیم زخم های مزمن حاوی باکتری های با فنوتیپ بیوفیلم است.⁸

Management of wound biofilm

made easy



www.Alopanseman.com



alopanseman.com

از پلانکتونیک تا محافظت

میکروارگانیسم ها معمولاً شناور آزاد و منفرد تلقن می شوند که به آن پلانکتونیک نیز می گویند. با این حال ، باکتری ها به ذرت به صورت سلول منفرد ظاهر می شوند: در هوا ، در آب ، روی سطوح از جمله پوست و کل میکروبیوم انسان ما ، باکتری ها به صورت تجمعی وجود دارند (شکل 1 الف). انواع مختلف از باکتریها معمولاً در پوست افراد سالم ریافت می شود.

وقی این باکتری ها جمع شده و درون زخم قرار می گیرند ، ب حرکت می شوند (ب حرکت) (شکل 1 ب). در مراحل اولیه ، این قابل برگشت است و پاسخ ایمنی طبیعی بدن می تواند باکتری ها را از بین برد ، به ویژه در زخم های حاد و عروق. با این حال ، هنگامی که سیستم ایمنی بدن به خطر بیفتند یا اثربخشی آنتی بیوتیک ها و درمان های مراقبت از زخم کاهش یابد ، محیط حاصل می تواند به ایجاد بیوفیلم کمک کند. اینمکنی توسعه ایسکمی بافی یا نکروز ، تغذیه نامناسب یا بیماری زمینه ای تحت تأثیر قرار گیرد ، به عنوان مثال ، در دیابت. منبع 13.

به محض ایجاد میکروکلونی های پیغمبری خارج سلول (EPS) شناخته می شود و در نتیجه ، میکروکلونی های طور گسترشده ای نسبت به بیوسیدهای مقاوم می شوند - به عنوان مثال آنتی بیوتیک ها ، ضد عفونی کننده ها و آنتی سپتیک ها - (ظرف 6 تا 12 ساعت) منابع 18-20. پروتئین ها و آنزیم های مختلف ترشح به بیوفیلم کمک می کنند تا محکم در بستر زخم قرار گیرد 18-20.

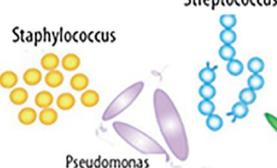
تربیک EPS با توجه به میکروارگانیسم های موجود متفاوت است ، اما به طور کل شامل پل ساکاریدها ، پروتئین ها ، گلیکولپیدها و DNA می باکتریایی است - که همه باکتری ها برای زنده ماندن و تکثیر بیشتر ، نیاز دارند (شکل 1 ج) 17،20،21.

علاوه بر این ، تصور می شود DNA باکتریایی آزاد شده توسط باکتریهای زنده یا مرده می تواند یک ساختار مهم برای ماتریکس EPS بیوفیلم فراهم کند.

در شرایط آزمایشگاهی ، بیوفیلم های بالغ باکتری های پلانکتون ، میکروکلونی ها و قطعات بیوفیلم را می بینند ، که می تواند به سایر قسمت های بستر زخم با سایر زخم ها پخش شود و به آنها متصل شود و کلی های جدید بیوفیلم را ایجاد کند. این جوامع میکروی ساکت و مختلط ، نمونه ای از بیوفیلم ، میکروارگانیسم ها را قادر می سازد تا "ههارت ها و توآنایی های" خود را به اشتراک بگذارد ، تزیینی از ماتریکس EPS ا تشکیل می دهد که گروه را محافظت می کند. 24،25. با این حال در داخل بدن ، باکتری ها رفتار متفاوت دارند.

به طور سنتی ، آنتی بیوتیک ها و ضد میکروب ها ، بدون در نظر گرفتن اینکه باکتری کجا پدید آمده است ، تولید می شوند. با این حال ، از آنجا که بیشتر زخم های آلوود حاوی باکتری های با رشد کند یا خاموش هستند ، تأثیر اکثر آنتی بیوتیک ها محدود است. بیوفیلم از باکتری ها و سایر میکروب های درگیر محافظت می کند ، بنابراین از زخم در برای درمان "جلوگیری" می کند ، و آن را به عنوان منبع تغذیه میکروکلونی حفظ می کند. بنابراین ، اتخاذ یک رویکرد چند جانبه برای ایجاد اختلال و ریشه کن کردن بیوفیلم ، برای اطمینان از عملکرد بهینه ضد میکروب های موضعی مهم است.

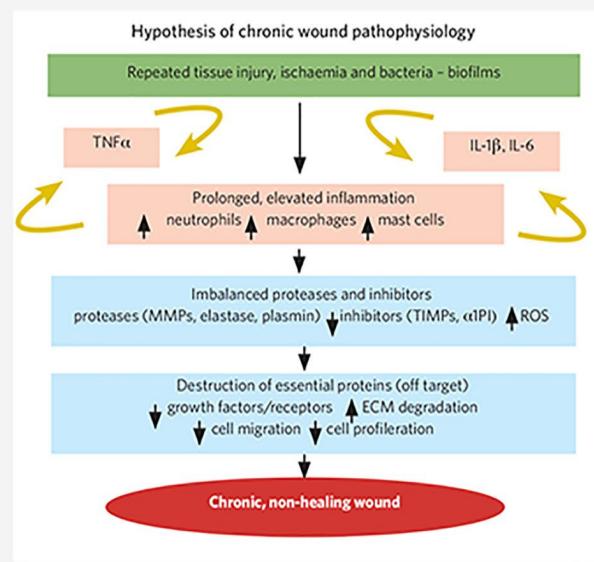
Streptococcus



شکل 1 (الف) باکتری های شناور آزاد و پلانکتونیک

شکل 1 (ب) اتصال اولیه و برگشت پذیر باکتری ها

شکل 1 (ج) باکتری های به عنوان یک "تیم" با هم همکاری می کنند تا به بقا و تکثیر هم کمک کنند



بنابراین ممکن است که پاسخ اینمی فرستی ایجاد کند تا باکتریهای "فرست طلب" با حدت کمتر، که در همان فضای جنگید، بر روی باکتریهای بیوفیلم تأثیر بگذارند.

شیوع و کشف بیوفیلم

کمتر از 10 مطالعه با استفاده از رویکردهای پذیرفته شده میکروسکوپ با تجزیه یا بدون تجزیه و تحلیل مولکولی، بیوفیلم را در زخم های مزمن غیر قابل بهبود مشاهده کرده اند. این مطالعات حضور بیوفیلم ها را در 60% تا 100% نمونه ها مشخص کرده است. ناهمگنی و توزیع فضایی بیوفیلم در داخل زخم های مزمن و محدودیت های روش های نمونه گیری فعلی در گرفتن "فضا سازی" بافتی بیوفیلم به این معنی است که شیوع بالقوه "واقعی" احتمالاً نزدیک به 100، است، برای تمام زخم های مزمن بیوفیلم در حداقل بخشی از بستر زخم وجود دارد 45-6. تستهای تشخیصی فعلی مستلزم گذشت زمان در آزمایشگاه است و هیچ آزمایش "استاندارد طلای" برای تعیین حضور بیوفیلم زخم و هیچ نشانگر زیستی قابل اندازه گیری وجود ندارد. این عوامل ممکن است یک چالش بالینی قابل توجهی ایجاد کنند زیرا تمایز بین بیماری زای فتوتیپ پلانکتونیک یا بیوفیلم در عفونت مزمن زخم مانع اصل درمان موثر است 8

در این نکته مهم است که با استفاده از هر دو روش کشت و استفاده از روش DNA برای شناسایی گونه های باکتریای موجود در نمونه های زخم، تفاوت بین رشد باکتریها به صورت پلانکتون یا رشد در جوامع بیوفیلم وجود ندارد. این امر فقط با میکروسکوپ یا با کشت انتخابی برای بیوفیلم ها محقق می شود.

در ماه مه 2015، انجمن اروپایی میکروبیولوژی بالینی و بیماریهای عفونی (ESCMID) گایدلاین های را برای تشخیص و درمان عفونتهای بیوفیلم منتشر کرد 46، 47، 48. با این حال، این دستورالعمل چندین سوال مهم را بی پاسخ می گذارد، از جمله اینکه آیا علاوه برای تصمیم گیری در مورد بیوبسی، محل زخم برای گرفتن نمونه و یا کافی بودن فقط یک نمونه ممکن است مفید باشد یا خیر.

در یک سطح سیستمیک، عوامل فیزیولوژیک شامل دیابت شیرین، نارسایی وریدی، سو تغذیه، بدخیمی، ادم، ترومما مکرر به بافت و اختلال در پاسخ میزان است.

اگر عوامل مستعد کننده به درستی درمان شوند، اکثر زخم های مزمن بهبود می یابند. به عنوان مثال، کاهش ادم در زخم های وریدی پا، آفلودینگ در زخم های پای دیابتی و زخم های فشاری، همراه با استفاده از اصول کنترل رطوبت در تمیم زخم. در سطح موضعی، بیوفیلم به دلیل ارتباط آن با ناهنجاریهای فتوتیپی سلولهای مشتق از اپیدرم و درم که در زخم های مزمن ساکن هستند و همچنین پاتوفیزیولوژی زخم مزمن، مانع تمیم می شود.

جدای از از تحقیقات در مورد بیوفیلم باکتریایی در زخم های مزمن، چندین آزمایشگاه به طور فعال تفاوت مولکولی بین زخم های بهبودپذیر و مزمن را بررسی کرده اند. از میان اولین تفاوت های عمدۀ مولکول شناسایی شده، افزایش قابل توجه دو خانواده اصل پروتئازهای ماتریسی (MMPs) و الاستاز نوتروفیل (NE)، عضوی از superfamily خانواده پروتئین سرین. منبع 26-32. فعالیت های افزایش یافته پروتئاز برای بهبود زخم های مزمن مضر است. این فعالیت ها شامل موادر زیر است:

- تخریب پروتئین های مهم خارج سلولی (ECM) از جمله پروتئین چسبنده چنددامنه ای فیبرونکتین 33، 26،

- از بین رفتن فاکتورهای مهم رشد از جمله فاکتور رشد پلاکت (PDGF)
- تخریب پروتئین های گیرنده کلیدی غشا برای فاکتورهای رشد

به طور مشابه، سیتوکین های پیش التهابی، از جمله فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین-1-آلفا (IL1- α)، در مقایسه با زخم های بهبود یافته در نمونه های گزودای زخم یا بیوبسی زخم های مزمن، افزایش مشترک اشاره دارند که در آن ایجاد بیوفیلم باکتریایی در زخم های حاد باعث تحریک التهاب مزمن می شود که به نوبه خود سلول های التهابی (نوتروفیل ها، ماکروفازها و ماست سل ها) را به بستر زخم می کشد، جایی که آنها پروتازها (MMPs و NE) را ترشح می کنند. و گونه های اکسیژن عال (ROS) را آزاد می کند.

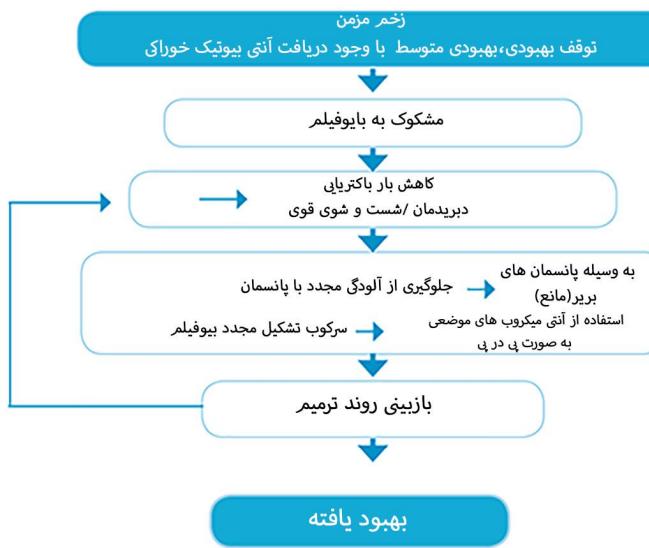
ایجاد بیوفیلم در زخم های حاد منجر به التهاب مزمن می شود. افزایش سطح سیتوکین های پیش التهابی منجر به افزایش تعداد نوتروفیل ها، ماکروفازها و ماست سل ها می شود که پروتازها و ROS ترشح می کنند، که به طور مزمن افزایش یافته و به طور تصادف (خارج از هدف) پروتئین های ضروری برای بهبود را از بین می بند. نتیجه این اتفاقات یک زخم مزمن و غیر قابل بهبود است (شکل 2).

37

بسیاری از زخم های حاد می توانند با وجود کلوفن شدن باکتری ها بهبود یابند. بیشتر زخم ها به دلیل فعل و افعالات بیمار، میزان و میکروب مزمن می شوند. در حال که برخی از زخم های مزمن ممکن است حاوی بیوفیلم باکتریایی باشند.

اگر بیماران تحت درمان به موقع و هدفمند مانند فشرده سازی (کامپرسن تراپی) و / یا آفلودینگ قرار بگیرند، بیوفیلم می تواند در صورت عدم وجود آنچه بیوتیک یا ضد عفونی کننده، بهبود یابد. این اتفاق به چه دلیل است؟

برخی از باکتریها بدخیم هستند (به عنوان مثال سودوموناس و برخی از سویه های استافیلکوکوس 38)، با این حال بسیاری از باکتریهای موجود در زخم ها عوامل عفونی فرست طلب هستند.



شکل 3 : اصول مدیریت بیوفیلم زخم

2. حذف بیوفیلم

حذف فیزیکی یا حمله بیوفیلم "پنجره‌ای از فرصت" را برای افزایش حساسیت ضد میکروبی باز می‌کند. استفاده از ضد میکروب‌ها پس از دبیریدمان ممکن است به جلوگیری از اصلاح بیوفیلم کم کند یا به از بین بردن فعال سلولهای میکروبی که در آن بیوفیلم باقی مانده وجود دارد، کم کند. از پانسمان‌های حاوی عوامل ضد میکروبی مانند PHMB ، نقره ، اسید استیک ، عسل و ید علیه میکروارگانیسم‌های پلانکتونیک و بیوفیلم استفاده شده است تا از اصلاح یا عنوان عوامل ضد باکتری اولیه جلوگیری کند.

ضد میکروب‌ها و مواد ضد بیوفیلم'

تا به امروز اصطلاح 'ضد بیوفیلم' با ضد میکروبی‌ها متراffد بوده است. با این حال ، کادر درمان نباید این دو را اشتباه بگیرند ، زیرا معنای آنها بسیار متفاوت است. عوامل ضد بیوفیلم غالباً (اما نه به طور انحصاری) ترکیبات جدید هستند که به طور مستقیم بر اجزای مختلف چرخه زندگی بیوفیلم تأثیر می‌گذارند ، مانند DNase که باعث پراکندگی می‌شود. به طور سنتی ، ضد میکروب‌ها طیف وسیع از باکتریوسیدال و باکتربیوسید ها هستند که بر روی خود باکتری‌ها مانند غشای سلول تأثیر می‌گذارند.

اکثر داروهای ضد میکروبی موضعی مورد استفاده در برابر بیوفیلم در مقابله از زخم هنوز همان ضد میکروب‌های سنتی است که (از طریق روش‌های مختلف) بر روی سلول‌های میکروبی در فتوتیپ بیوفیلم آزمایش شده و مشخص شده است که به نوعی دارای اثر است. اقدام اصلی این عوامل ضد میکروبی ، در صورت موفقیت ، تأثیر روی خود باکتری‌ها است (مانند مرگ غشای سلولی) ، که ممکن است منجر به اثرات پایین آورنده بیوفیلم کل شود. کادر درمان باید کاملاً آگاه باشند که فقط به این دلیل که یک محصول در شرایط آزمایشگاهی عملکرد خوب دارد لزوماً به معنای عملکرد خوب در شرایط زندگی نیست. یک بررسی فشرده از آزمایشات آنتی میکروبی علیه بیوفیلم ، برخی از موضوعات اساسی را که هم محققان و خمر کادر درمان باید در نظر بگیرند ، را بیان می‌کند.

درمان بیوفیلم در زخم‌های مزمن

بیوفیلم بالغ پس از ایجاد زخم در بدن ، تحمل بیشتری نسبت به درمان از خود نشان می‌دهد. این قضیه منجر به یک تغییر پارادایم متمرکز بر دبیریدمان شارپ و استفاده کمک از آنتی میکروب‌ها و سایر ترکیبات ضد بیوفیلم شده است. 49

این رویکرد مقابله از زخم مبتقی بر بیوفیلم ، رویکردی چند وجهی را در رابطه با مقابله ببا بیوفیلم ترویج می‌کند. 50 و در یک مطالعه کوچک نشان داده است که مسیر بھبودی را بهبود می‌بخشد. پیاده سازی درمان‌های موضعی شخصی و هدایت شده توسط تشخیص مولکولی گونه‌های باکتریایی ، منجر به پیشرفت‌های قابل توجه آماری و بالینی در بھبودی می‌شود 49. با این حال ، این بدان معنا نیست که قبل از شروع درمان به یک مطالعه آزمایشگاهی گسترش نیاز است ، بلکه به یک رویکرد جامع در درمان بیوفیلم نیاز دارد که رویکرد کاهشی برای درمان را در نظر می‌گیرد.

پژوهشان بالینی تشویق می‌شوند که رویکرد تهاجمی اولیه را در پیش بگیرند

برای درمان بیوفیلم موردی که سپس از طریق ارزیابی مداوم تجدید نظر می‌شود ، که ممکن است منجر به کنار گذاشتن درمان با ارجاع به خدمات تخصصی شود ، در صورتی که اگر درمان فعلی زخم را به سمت بهبودی نمی‌برد ، درمان‌های پیشرفتی در نظر گرفته شود. دبیریدمان مکرر در این روش ، با حذف فیزیک اجتماعات میکروبی ، مهمترین عامل باز کردن یک "پنجره" درمان است که در طی آن باکتریها بیشترین حساسیت را به ضد میکروب‌ها دارند.

شکل 3 اصول اساسی مدیریت زخم را، هنگامی که وجود بیوفیلم مشکوک باشد، نشان می‌دهد ، و زخم :

با وجود مقابله‌های استاندارد مطلوب ، نتوانسته است بهبود یابد آن طور که انتظار می‌رود به مداخلات موضعی یا سیستمیک ضد میکروبی پاسخ ندهد است 8. اصول کل برای راه حل‌های مقابله و درمان زخم حاوی بیوفیلم باید شامل 8:

1. آماده سازی بستر زخم

استفاده از چارچوب TIME (بافت ، عفونت / التهاب ، رطوبت ، لبه زخم) برای ارزیابی صحیح یک زخم و تنظیم یک برنامه درمان ضروری است. دبیریدمان شارپ یک از مولفه‌های اصلی در از بین بردن بافت نکروز ، سلاف و وجود میکروارگانیسم‌های پلانکتونی یا تحرک است. استفاده از محلول‌های موضعی پاک کننده زخم مبتقی بر سورفاکتانت روند دربیریدمان فیزیک را افزایش می‌دهد و برای استفاده توسط پژوهشان مقابله از زخم که قادر به انجام دبیریدمان شارپ نیستند مناسب است. این محصولات مبتقی بر سورفاکتانت باعث کاهش کشش سطحی (یا کشش سطحی) بین یک مایع و یک ماده جامد می‌شوند و به حذف کمک می‌کنند.

شده است ، ممکن است اطلاعات مفیدی در مورد مکان یابی بیوفیلم در سطح بستر زخم فراهم کند. محققان دریافتند که میزان سطح بستر زخم که باعث ایجاد لکه روی غشا می شود ، میزان اسلاف ایجاد شده در بستر زخم مزمن را در هفته بعد پیش بینی می کند.

آیا بیوفیلم بد است؟

آیا وجود بیوفیلم در زخم بد است؟ حقیقتاً تا حدی بستگی دارد. وجود بیوفیلم در بستر زخم در مقایسه با عدم وجود بیوفیلم یا عفونت خطزناک پلانکتونی نمی تواند مفید تلقی شود زیرا بیوفیلم به طور قطع باعث ایجاد برخی از التهاب های مزمن در نتیجه افزایش پروتازها و ROS می شود که بهبودی را مختلف می کند 37. واقعاً باید این سوال مطرح شود: قبل از ایجاد تأخیر بالیق قابل توجه در بهبود ، چه مقدار بیوفیلم می تواند در زخم وجود داشته باشد؟ تا به امروز ، داده های کمی وجود دارد که نشان می دهد در چه سطحی از بیوفیلم برای تأثیر منفی در بهبودی باید وجود داشته باشد. با این حال ، داده های موجود است که نشان می دهد در اکثر بیماران غیر ایمنی ، وجود بیشتر گونه های باکتریهای پلانکتونی به طور قابل توجهی اختلال در بهبودی ایجاد نمی کند ، احتمالاً به این دلیل که یک سیستم

کادر درمان همچنین باید از رابطه بین زمان قرار گرفتن در معرض و مکانیسم فعال شدن و دریافت بسیاری از پانسمان ها و محلول های زخم و بهبود اثر آگاهی داشته باشند. حساسیت ضد میکروبی بیوفیلم با زمان قرار گرفتن در معرض افزایش می یابد و کادر درمان هنگام تفسیر داده های مطالعات آزمایشگاهی محلول های شستشو که نتایج را بر اساس زمان قرار گرفتن در معرض در 24 ساعت گزارش کرده اند ، باید محظوظ باشند. بسیاری از محلول های شستشو فقط برای چند ثانیه یا چند دقیقه استفاده می شود (اکثر شرکت ها قرار گرفتن در معرض 15 دقیقه). در این سناریو بعید است که کادر درمان اثرات یکسانی را از مطالعات گزارش شده در مورد زمان قرار گرفتن در معرض 24 ساعته مشاهده کنند.

از نظر بالینی ، این بدان معناست که بسیاری از محلولهای ضد میکروبی موضعی که به عنوان محلولهای شستشو یا خیساندن استفاده می شوند ، نباید به عنوان تنها مورد درمان استفاده قرار گیرند ، بلکه باید بخشی از یک رویکرد چند جانبه را تشکیل دهند که مرکز آن دبریدمان شارپ است.

اگرچه پیشرفت چشمگیری در پیشگیری ، کشف و مدیریت بیوفیلم حاصل شده است ، اما تحقیقات بیشتری برای کاهش تأثیر بر روی بیماران و به طور یکسان در سیستم های مراقبت های بهداشتی لازم است. یک روش جدید ، غیرتهاجمی "نقشه زخم بیوفیلم" که توسط ناکاگامی و همکارانش توصیف

خلاصه

تحقیقات بیوفیلم همچنان با سرعت زیادی رشد و تکامل می یابند. روشن است که محققان هنوز در تلاشند تأثیر این فنوتیپ های میکروبی متحمل را بر روی زخم ها درک کنند. داده های بیشتری به ویژه در آزمایش عوامل قدیمی و جدید مورد نیاز است.

برای درک موثرترین روش های درمانی هنگامی که با کمبود اطلاعات متناقض در مورد بیوفیلم رویرو می شویم ، کادر درمان باید به برخی اصول اساسی توجه کنند. این شامل: افزایش دفعات تماس با بیمار برای انجام دبرید تهاجمی زخم و آماده سازی بستر زخم آماده سازی بستر زخم می تواند با بهبود در معیارهای زخم کاهش یابد.* اختلال و حذف بعدی بیوفیلم به ندرت تمام بیوفیلم موجود در زخم را ریشه کن می کند و بنابراین باید همراه با آن اقدامات اضافی انجام شود.

- آماده سازی بستر زخم با محلول موضعی پاک کننده زخم که می تواند بر پایه سورفاکtant باشد ، اما شامل ضد میکروبی تیپیکال یا روش دیگری برای تأثیر میکروب های پلانکتونی و / یا بی حرکت است.
- استفاده از داروهای ضد میکروبی موضعی برای ایجاد یک اثر ضد میکروبی پایدار به دنبال دبریدمان و WBP
- بیمار خود را مرتبأً بررسی و ارزیابی کنید و معیارهای زخم را کنترل کنید
- اطمینان حاصل کنید که استاندارد متغیرهای مراقبت از نزدیک کنترل شده و از آنها پیروی می شود ، فشرده سازی درمانی در VLU ها ، آفلود DFU ها ، ریواسکولاریزاسیون عروق در جایی که جریان محیط ضعیف وجود دارد ، و غیره 56

Bjarnsholt T¹, Eberlein T², Malone M³, Schultz G⁴

1. Costerton Biofilm Center, Department of Immunology & Microbiology, University of Copenhagen and Department of Clinical Microbiology, Rigshospitalet, Denmark
2. Dermatologist, Allergologist, Tissue Repair Specialist, German Wound Academy DWA, Hamburg, Germany

3. High Risk Foot Service, Liverpool Hospital, Sydney, Australia and Infectious Diseases and Microbiology, School of Medicine, Western Sydney University, Australia
4. Professor, Institute for Wound Research, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

اگر زخم با استفاده از مسیر درمانی انتخاب شده طی 4 هفته پیشافت نکرد ، بیمار و زخم باید دوباره ارزیابی شوند و یک رژیم جایگزین تواناق شود ، که ممکن است شامل مراجعه متخصص باشد. ضعف این تکنیک این است که ترجیحاً ماتریس آگزوپلیمرهای بیوفیلم واقع در سطح بستر زخم را تشخیص می دهد و ماتریس آگزوپلیمرهای بیوفیلم که در عمق ماتریس بستر زخم مدفون شده اند را تشخیص نمی دهد و بنابراین ممکن است آنطور که باید دقیق نباشد.⁸ علاوه بر این ، پروتکل های متناسب با مراقبت از زخم که به روش شدن مسیرهای دبریدمان و پیگیری استفاده از عوامل ضد میکروبی کمک می کند. این پروتکل ها در عین انعطاف پذیری باید مبتنی بر شواهد باشند ، به طوری که درمان و مدیریت تمام جنبه های مراقبت مبتنی بر بیوفیلم می تواند به نیازهای خاص بیمار و زخم اختصاص یابد.

REFERENCES

1. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284(5418): 1318-22
2. Sauer K, Camper AK, Ehrlich GD et al. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *J Bacteriol* 2002; 184(4): 1140-54
3. Klausen M, aes-Jørgensen A, Molin S et al. Involvement of bacterial migration in the development of complex multicellular structures in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Mol Microbiol* 2003; 50(1): 61-8
4. Bjarnsholt T, Alhede M, Eckhardt-Sorensen SR et al. The *In vivo* biofilm. *Trends Microbiol* 2013; 21(9): 466-74
5. James GA, Swogger E, Wolcott R et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16(1): 37-44
6. Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Fazli M et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *J Clin Microbiol* 2008; 46(8): 2717-22
7. Roberts AE, Kragh KN, Bjarnsholt T, Diggle SP. The limitations of *in vitro* experimentation in understanding biofilms and chronic infection. *J Mol Biol* 2015; 427(23): 3646-61
8. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Florence Congress, Position Document. *Management of Biofilm*. London: Wounds International 2016
9. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol* 1995; 15(3): 169-75
10. Metcalf DG, Bowler PG, Hurlow J. A clinical algorithm for wound biofilm identification. *J Wound Care* 2014; 23(3): 137-2
11. Lenselink E, Andriessen A. A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing biocellulose dressing in the treatment of biofilms in wounds. *J Wound Care* 2011; 20(10): 534-9
12. Hurlow J, Bowler PG. Potential implications of biofilm in chronic wounds: a case series. *J Wound Care* 2012; 21(3): 109-14
13. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Shultz GS. Biofilms Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3): 1-6
14. Hurlow J, Bowler PG. Clinical experience with wound biofilm and management: a case series. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55(4): 38-49
15. Costerton W, Veech R, Shriftall M et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003; 112(10): 1466-77
16. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol* 2002; 56: 187-209
17. Flemming HC, Neu TR, Wozniak DJ. The EPS matrix: the "house of biofilm cells". *J Bacteriol* 2007; 189(22): 7945-7
18. Costerton JW. The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: a hypothesis. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 3: S608-16
19. Bester E, Kroukamp O, Wolfaardt GM, et al. Metabolic differentiation in biofilms as indicated by carbon dioxide production rates. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76(4): 1189-197
20. Sutherland I. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology* 2001; 147(1): 3-9
21. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol* 2009; 11(7): 1034-43
22. Rice KC, Mann EE, Endres JL, et al. The *cidA* murein hydrolase regulator contributes to DNA release and biofilm development in *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(19): 8113-18
23. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(2): 67-93
24. Xavier JB, Foster KR. Cooperation and conflict in microbial biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(3): 876-81
25. Hibbing ME, Fuqua C, Parsek MR et al. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8(1): 15-25
26. Wysoki AB, Grinnell F. Fibronectin profiles in normal and chronic wound fluid. *Lab Invest* 1990; 63(6): 825-31
27. Ladwig GP, Robson MC, Liu R et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26-37
28. Trengove NJ, Stacey MC, Macauley S et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-52
29. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF et al. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 642-8
30. Liu Y, Min D, Bolton T et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 117-9
31. Raymond EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 951-61
32. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1011-6
33. Herrick SE, Sloan P, McGurk M et al. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 1992; 141(5): 1085-95
34. Pierce GF, Tarpley JE, Tseng J et al. Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. *J Clin Invest* 1995; 96(3): 1336-50
35. Cowin AJ, Hatzirodos N, Holding CA et al. Effect of healing on the expression of transforming growth factor beta(s) and their receptors in chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2001; 117(5): 1282-9
36. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in nonhealing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8(1): 13-25
37. Masl BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996; 4(4): 411-20
38. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 2008; 16(1): 2-10
39. Fazli M, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K et al. Non-Random Distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in Chronic Wounds. *J Clin Microbiol* 2009; 47(12): 4084-9
40. James GA, Zhao AG, Usui M et al. Microsensor and transcriptomic signatures of oxygen depletion in biofilms associated with chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2016; doi: 10.1111/wrr.12401
41. Han A, Zenilman JM, Melendez JH, et al. The importance of a multifaceted approach to characterizing the microbial flora of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2011; 19(5): 532-41
42. Neut D, Tijdsens-Creusen EJ, Bulstra SK et al. Biofilms in chronic diabetic foot ulcers — a study of 2 cases. *Acta Orthop* 2011; 82(3): 383-5
43. Oates A, Bowring FL, Boulton AJ, et al. (2014). The visualization of biofilms in chronic diabetic foot wounds using routine diagnostic microscopy methods. *J Diabetes Res* 2014, 153586
44. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *Journal of Wound Care* 2017 26(1): 20-5
45. Thomsen TR, Aashom MS, Rudkjøbing VB et al. The bacteriology of chronic venous leg ulcer examined by culture-independent molecular methods. *Wound Repair Regen* 2010; 18(1): 38-49
46. Holby N, Bjarnsholt T, Moser C et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21 Suppl 1: S1-25
47. Percival SL, Hill KE, Williams DW et al. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen* 2012; 20(5): 64-57
48. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. Executive summary: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1679-84
49. Dowd SE, Wolcott RD, Kennedy J et al. Molecular diagnostics and personalised medicine in wound care: assessment of outcomes. *J Wound Care* 2011; 20(5): 232, 234-2, 239
50. Wolcott RD, Rumbaugh KP, James G et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. *Journal of Wound Care* 2010; 19(8): 320-8
51. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003 Mar 1; 11(s1): S1-28
52. Schultz GS, Phillips P, Yang Q, Stewart P. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. *J Wound Care* 2010 Aug; 19(8): 320
53. Malone M, Goeres DM, Gosbell I et al. Approaches to biofilm-associated infections: the need for standardized and relevant biofilm methods for clinical applications. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2017; 15(2): 147-56, DOI: 10.1080/14787210.2017.1262257
54. Castaneda P, McLaren A, Tavaziva G et al. Biofilm Antimicrobial Susceptibility Increases With Antimicrobial Exposure Time. *Clin Orthop Relat Res* 2016 Jul; 474(7): 1659-64. doi: 10.1007/s11999-016-4700-z
55. Nakagami G, Schultz GS, Gibson DJ et al. Biofilm detection by wound blotting can predict slough development in pressure ulcers: A prospective observational study. *Wound Repair Regen* 2017; 25(1): 131-8
56. Wolcott RD, Rhoads DD. A study of biofilm based wound management in subjects with critical limb ischaemia. *J Wound Care* 2008; 17(4): 145-55



Supported by an educational from B Braun www.bbraun.com