Review

Candida biofilms and their less susceptibility to antifungal drugs

Sadegh Khodavaisy[1], Faezeh Mohammadi[2], ShirinSadat Hashemi Fesharaki[3], Shahla Samieeifard[4], Peyman Solimani[5], Hamid Badali[2*]

1. Department of Medical Parasitology and Mycology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
2. Department of Medical Parasitology and Mycology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Medical Parasitology and Mycology, Invasive Fungi Research Center (IFRC), Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
4. Department of Medical Microbiology, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
5. Department of Medical Microbiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

* .Corresponding Author: E-mail: Badalii@yahoo.com

(Received 28 October 2014; Accepted 5 February 2015)

Abstract

Candida species as opportunistic pathogens are liable to attack immunocompromised hosts and are the most common fungi isolated from nosocomial infections. Biofilms are structured microbial communities that are attached to a surface. Formation of biofilms by Candida species have been demonstrated on a number of devices, including central venous catheters, cardiovascular devices and urinary catheters. Successful management in the treatment of Candida biofilms depends on early diagnosis and treatment, the adequate choice of therapy and antifungal resistance. Biofilms formed by these organisms are associated with drastically enhanced ability to express resistance against most antifungal agents including amphotericin B and fluconazole. The expression of drug efflux pumps during the early phase of biofilm formation and alterations in membrane sterol composition contribute to resistance of these biofilms against antifungal agents. In this review, we will focus on the antifungal resistance exhibited by Candida biofilms and discuss the mechanisms underlying this resistance.

Keywords: Biofilm, Candida species, Antifungal therapy, Antifungal resistance, Nosocomial infections.

J Clin Exc 2014; 3(1): 58-71 (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

مجله تعالی بالینی
آموزشی- پژوهشی
دوره سوم شماره ۱ (۷۱-۵۸)

اهمیت مقاومت های دارویی در بیوفیلم کاندیدایی

صادق خداویسی[۱]، فائزه محمدی[۲]، شیرین السادات هاشمی فشارکی[۳]، شهلا سمیعی فرد[۴]، پیمان سلیمانی[۵]، حمید بدلی[۲*]

چکیده

بیماری‌های تهاجمی و سیستمیک ایجاد شده بوسیله گونه‌های کاندیدا در میزبان‌های مستعد علی‌رغم درمان دارویی و جراحی از میزان مرگ و میر بالایی برخوردار می باشند. کاندیدیازیس یکی از بیماری‌های تهدید کننده حیات می‌باشد که تشخیص سریع و بموقع و شناسایی عوامل ایجاد کننده به همراه درمان دقیق می‌تواند از بروز موارد مرگ و میر بکاهد. بیوفیلم در واقع به معنای اتصال، تجمع و تراکم پیچیده ارگانیسم‌ها بر روی سطوح مختلف خصوصا سطوح پلیمریک است. با توجه به این که گونه‌های کاندیدایی ایجاد کننده بیوفیلم از حساسیت کمتری نسبت به داروهای ضدقارچی بجز اکینوکاندین‌ها و فرم لیپیدی آمفوتریسین B نشان می‌دهند، بنابراین درمان این نوع عفونت‌های ایجاد شده در حال حاضر بایستی بوسیله داروهای ضد قارچی دیگری با اثرات ضد قارچی بالا و سایتوتوکسیسیتی کمی صورت گیرد. مکانیسم‌های مقاومت نظیر موتاسیون در هدف، کاهش نفوذپذیری سلول، پمپ‌های انتشاری و تغییر آنزیم‌ها بنظر می‌رسد که دلیل اصلی کاهش حساسیت ضدمیکروبی در بیوفیلم باشد. لذا مروری بر مقاومت‌های دارویی و مکانیسم‌های مقاومت در بیوفیلم‌های کاندیدیایی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: بیوفیلم، کاندیدا، درمان ضد قارچی، مقاومت دارویی، عفونت‌های بیمارستانی.

مقدمه

بیوفیلم به فرم اجتماعات میکروبی شامل؛ یک مجموعه و یا ترکیبی از گونه‌های باکتری و قارچی گفته می‌شود که با اتصال به یک سطح، تشکیل ساختار می‌دهند(۱). در بسیاری از محیط‌های طبیعی، میکروارگانیسم‌ها نسبت به سلول‌های Free-Floathing یا پلانکتونی بیشتر به صورت تشکیل بیوفیلم می‌باشند. میکروارگانیسم‌های منفرد در بیوفیلم‌ها در ماتریکس پلیمرهای خارج سلولی غالبا لزج جا دارند و مشخصا کمتر در معرض عوامل ضد میکروبی قرار می‌گیرند(۲).

اولین نمونه شناخته شده بیوفیلم در سیستم‌های پزشکی، پلاک دندانی بر روی سطوح دندان بوده است. بسیاری از عفونت‌های ایمپلنتی در جمعیت‌های میکروبی، برروی سطوح قطعاتی مانند سوندها و دریچه‌های قلب یافت می‌شود(۴،۳).

۱. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، ایران
۲. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران
۵. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
*نویسنده مسئول: مازندران، ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، دانشکده پزشکی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی Email: badalii@yahoo.com.
تاریخ دریافت:۱۳۹۳/۸/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات:۱۳۹۳/۱۰/۱۴ تاریخ پذیرش:۱۳۹۳/۱۱/۱۶

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

کاندیدا، پاتوژن فرصت‌طلبی است که قادر به ایجاد بیماری در افراد دارای نقص ایمنی و یا تضعیف شده می باشد. گونه‌های کاندیدا از عوامل اصلی عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی هستند(۵). اهمیت آنها به عنوان پاتوژن‌های بیمارستانی در ارتباط با فاکتورهای ناشی از روش‌های مدرن پزشکی به‌ویژه مصرف داروهای سیتوتوکسیک و سرکوب کننده ایمنی، آنتی‌بیوتیک‌های قوی و انواع مختلف قطعات ایمپلنت می‌باشد.

براساس مطالعات انجام شده، کاندیدا چهارمین عامل متداول عفونت‌های بیمارستانی شناخته می‌شود(۶). برروی سطوح کاتترها و سوندهای اینترواسکولاری و ادراری و نیز سایر ایمپلنت‌ها مانند؛ دریچه‌های پروستاتیک قلبی، بیوفیلم ناشی از کاندیدا، قابل تشخیص است(۷). همچنین مایع تزریقی از طریق سوند می‌تواند آلوده شود اما غالبا ارگانیسم‌ها از پوست بیمار و یا دست‌های کارکنان انتقال می‌یابد(۹،۸).

در صورت کلونیزه کاندیدا در دستگاه گوارش، قادر به نفوذ به مخاط روده و تهاجم به بافت‌های اطراف و نهایتا انتشار به سایر ارگان‌ها از طریق جریان خون خواهد بود. عفونت‌های سطحی کاندیدا ناشی از ایمپلنت‌ها، خطر کمتری دارند اما بطور متناوب با آن مواجه شده و می‌تواند رنج آور باشد. از جمله این موارد می‌توان بطور شایع به التهاب منشره مخاط دهان ناشی از استفاده از دندان مصنوعی و بیوفیلم روی سطح دندان مصنوعی آکریلیک تشکیل شده در اثر تجمع توام باکتری‌ها به‌ویژه استرپتوکوک و مخمر کاندیدا اشاره کرد(۱۰).

از دیگر بیوفیلم‌های تشکیل شده می توان به پروتزهای سیلکونی که در بیماران دچار ناراحتی حنجره استفاده می‌شود اشاره نمود. این پروتزها مستعد به تشکیل بیوفیلم‌های پلی میکروبی شامل کاندیدا بوده و به همین دلیل در طی چند ماه از بین می‌روند(۱۱).

تشکیل بیوفیلم کاندیدایی می‌تواند در ارتباط با استفاده از پروتز و یا کاتترهای پزشکی نباشد، به عنوان مثال: اندوکاردیت کاندیدایی در بیماران دارای سابقه ناراحتی قلبی مشاهده می‌شود. در این بیماران یک ترومبوس که شامل فیبرین و پلاکت بوده، بر روی سطح دریچه قلب گسترش یافته و توسط سلول‌های قارچی کلونیزه می‌گردد و در نهایت منجر به آمبولی می‌شود(۸).

به نظر می‌رسد که عفونت‌های سطوح اپیتلیال نیز می‌تواند در برگیرنده بیوفیلم‌های کاندیدایی باشند. در واژینیت‌های کاندیدایی، برخی از سلول‌های قارچی قادرند که با گونه‌های باکتریال فلور واژینال تشکیل بیوفیلم دهند که نادیده گرفتن آنها می‌تواند منجر به مقاومت در برابر درمان‌های ضد قارچی و نیز عود مکرر عفونت‌های کاندیدایی می‌شود.

بیوفیلم‌های باکتریایی و نقش آنها در بیماری، در سال‌های اخیر بطور وسیعی مطالعه شده‌اند ولی یافته‌های کمی از بیوفیلم‌های قارچی موجود است. این مقاله مروری بر نقش کاندیدا در تشکیل بیوفیلم و مکانیسم‌های مقاومت دارویی آن دارد.

سیستم‌های مدل بیوفیلم

سیستم‌های متنوعی به منظور شناسایی ویژگی‌های کلی بیوفیلم‌های کاندیدا استفاده شده‌اند که تقریبا تمامی این روش‌ها مشابه با روش‌های پیشین برای باکتری‌ها می‌باشد.

ساده‌ترین و اولین روش کمی جهت بررسی رشد جمعیت میکروارگانیسم بر روی سطوح از جمله کاتترها، روش کلورومتریک یا رنگ‌سنجی می‌باشد که بسته به استفاده از نمک تترازولیوم احیاء شده و یا لوسین وزن خشک بیوفیلم بررسی می‌گردد(۱۴-۱۲). یک روش مدلی مشابه نیز برای تشکیل بیوفیلم بر روی نوارهای آکریلیک دندان مصنوعی نیز استفاده شده است(۱۵). تمامی این روش‌ها قادر به اندازه‌گیری تشکیل بیوفیلم در شرایط ساکن انکوباسیون هستند. در شرایط Invivo،

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

بیوفیلم در حال گسترش غالبا تحت کنترل جریان مایع هستند. در شرایط آزمایشگاهی، این عمل به سادگی از طریق تکان دادن تدریجی بیوفیلم‌های در حال رشد بر روی صفحه سوند در غشای مایع انجام می‌پذیرد(۱۶). سایر سیستم‌های مصنوعی جریان دربرگیرنده تشکیل بیوفیلم بر روی فیلترهای سلولزی استوانه‌ای و یا در این سیستم‌ها دارای عملکرد پیچیده‌تری از روش استاتیک است(۱۷).

فاکتورهای مختلفی بر روی تشکیل بیوفیلم در شرایط In Vitro از جمله نوع گونه کاندیدا، نوع ماده سطح، جریان مایع و وجود باکتری موثر می‌باشند. در واقع ارتباط بین توانایی تشکیل بیوفیلم و پاتوژنیسیته بر روی سطح کاتترها توسط گونه‌های مختلف کاندیدا مورد بررسی قرار گرفته و مشاهده شده که رشد بیوفیلم ناشی از گونه‌های کاندیدا گلابراتا، پاراپسیلوزیس و تروپیکالیس نسبت به کاندیدا آلبیکنس کمتر می‌باشد. یافته‌ها نشان می‌دهد که رشد بیوفیلم کاندیدا آلبیکنس در شرایط آزمایشگاهی بیشتر از گونه‌های غیرکاندیدا آلبیکنسی می‌باشد. از طرفی تشکیل بیوفیلم توسط گونه‌های غیرکاندیدا آلبیکنس به ویژه تروپیکالیس و پاراپسیلوزیس در محیط حاوی ۸ درصد گلوکز، صورت می‌گیرد. بنابراین توانایی تشکیل بیوفیلم توسط این گونه‌ها در محلول‌های تزریقی حاوی غلظت بالای گلوکز اهمیت ویژه‌ای دارد(۱۸). همچنین ماهیت مواد استفاده شده در کاتترها جهت تشکیل بیوفیلم توسط کاندیدا آلبیکنس اهمیت دارد. در واقع تشکیل بیوفیلم بر روی کاتترهای از جنس لاتکس یا سیلیکونی الاستومری نسبت به پلی‌ونیل‌کلرید[1] بیشتر می‌باشد، اما بر روی پلی اورتان[2] و یا سیلیکون ۱۰۰ درصد کاهش می‌یابد(۱۳).

در In Vivo کاتترها و سایر ایمپلنت‌ها قادر به جذب سریع پروتئین‌های میزبان جهت تشکیل بیوفیلم می‌باشند. کاتترهای PVC در In Vitro با فیبرینوژن و یا کلاژن، تشکیل بیوفیلم توسط کاندیدا آلبیکنس را چند برابر افزایش می‌دهند. بطور مشابه فیلم‌های سرمی و یا بزاق به تشکیل بیوفیلم‌های دندان‌های مصنوعی آکریلیک کمک می‌کنند. از جمله ویژگی‌های مهم هر بیوفیلم، تجمعات میکروبی احاطه شده در ماتریکس بیوپلیمری خارج سلولی است که توسط خود میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شود(۴).

فراساختار[3] بیوفیلم

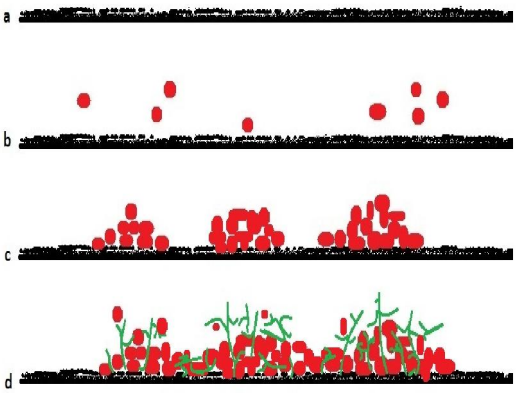
از ویژگی‌های مهم بیوفیلم‌های کاندیدایی وجود ترکیبی از فرم‌های مورفولوژی قارچ می‌باشد که توسط میکروسکوپ الکترونی مشاهده شده که بعد از ۶-۳ ساعت از اتصال سلول‌های مخمری، جرم تیوب تشکیل شده و پس از ۴۸ ساعت، بیوفیلم کامل بر روی کاتتر که شامل شبکه متراکمی از مخمر، هایف و شبه هایف می‌باشد، تشکیل می‌شود(۱۴). فرم هایف بر روی محیط کشت مایع و یا بر سطح آگار محیط‌هایی با پایه نیتروژن و گلوکز مشاهده نمی‌شود. نکته قابل توجه، عدم رشد گونه‌های کاندیدا آلبیکنس موتاسیون یافته بر روی کاتترها به علت نقص در رشد فیلامان و یا فقدان فاکتورهای ترجمه Cphl1p و Efg1p می‌باشند. مشاهده شده که گونه‌های کاندیدا آلبیکنس فاقد ژن EFG1، تنها قادر به تشکیل لایه‌ای از سلول‌های مخمری در شرایط آزمایشگاهی می‌باشند. بنابراین مسیر پیام‌رسانی EFg1 در گسترش و پیشرفت بیوفیلم نقش پیچیده‌ای دارد. نقش مورفوژنز در ساختار بیوفیلم‌ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی بررسی شده است(۱۹). بیوفیلم‌های تولید شده از گونه‌های وحشی کاندیدا آلبیکنس با گونه‌های جهش یافته که قادر به رشد فرم‌های مخمری و هایفی نمی‌باشند، مقایسه گردیده و مشاهده شده است که بیوفیلم‌های تشکیل شده توسط گونه‌های وحشی کاندیدا آلبیکنس، از دو لایه نازک و

[1]- PVC
[2]- Polyurethane
[3]-Ultrastructure

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

ضخیم که به ترتیب شامل تراکمی از سلول‌های مخمری و هایفی، تشکیل شده است.

گونه‌های موتاسیون یافته که قادر به رشد هایفی نبوده، تنها لایه مخمری تشکیل می‌دهند در حالی که گونه‌های جهش یافته که قادر به رشد مخمری نبوده تنها لایه ضخیمی از هایف را تشکیل می‌دهند. براساس یافته های به دست آمده، مشاهده شده که علی‌رغم تفاوت در ضخامت لایه تولید شده، هر دو فرم موتاسیون یافته قارچ، قادر به تشکیل بیوفیلم بوده و نشان داده شده که اگر چه دی‌مورفیسم بودن قارچ شرط لازم برای تشکیل بیوفیلم نمی‌باشد ولی ممکن است برای گسترش ساختارهای فضایی ضروری باشد. بیوفیلم‌های تشکیل شده توسط گونه‌های موتاسیون یافته که قادر به رشد مخمری نمی‌باشند نسبت به سایر سوش‌ها، راحت‌تر از سطح کاتترها جدا می‌گردند و این دلالت بر اهمیت لایه مخمری در تشکیل لایه مخمری دارد. مطالعات اخیر با CLSM[۴] نشان می‌دهند که بیوفیلم‌های تشکیل شده توسط کاندیدا آلبیکنس و کاندیدا دابلینسیس دارای ساختار سه‌بعدی مشابه‌ای بوده که میکروکلنی‌ها توسط کانال‌های آب احاطه شده‌اند. مطالعات مشابه، ساختار دولایه‌ای مخمر-هایف میکروکلونی‌های کاندیدا آلبیکنس را زمان رشد بیوفیلم بر روی سطوح پلاستیکی نشان می‌دهد(۲۲-۲۰). بیوفیلم باکتریایی با ماتریکس پلیمری بصورت اولیه پلی‌ساکارید خارجی و بیشتر بطور منفی شارژ می‌شوند. مقادیر مشابه پروتئین، اسیدنوکلئیک و دیگر ترکیبات نیز حضور دارند و بیش از ۹۹ درصد ماتریکس بیوفیلم را آب تشکیل می‌دهد. در مقایسه ماتریکس کاندیدا آلبیکنس و اجزای آن با ارگانیسم پلاکتونیک نشان داده شد که هر دو شامل؛ کربوهیدرات، پروتئین و فسفر و هگزوزامین و همچنین گلوکز بیشتر(۱۶درصد) نسبت به مانوز است که شامل گالاکتوز می‌باشد و این به عنوان یک ترکیب منحصر به فرد بیوفیلم پیشنهاد شده است(شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱: مراحل تشکیل بیوفیلم کاندیدا آلبیکنس بر روی سطح کاتتر از جنس PVC.

(a) در مرحله اول، پروتئین های میزبان جذب سطح کاتتر می‌گردد(نقاط سیاه رنگ)

(b) در مرحله بعدی، اتصال مخمرها(قرمز رنگ) بر روی این سطح صورت می‌گیرد.

(c) در مرحله بعدی یک لایه بازال از میکروکلنی‌های مخمری تشکیل می‌گردد. با پیشرفت میکروکلنی ایجاد شده، ماتریکس مواد و لایه‌ای از هیف، سلول‌های مخمری و رشته‌ای را احاطه می‌نمایند.

مقاومت دارویی بیوفیلم‌ها

بیوفیلم‌های میکروبی به طور آشکار به عوامل آنتی‌میکروبیال نظیر آنتی بیوتیک، ضدعفونی کننده‌ها و آفت‌کش‌های صنعتی مقاومت نشان می‌دهند. به عنوان مثال حضور باکتری در بیوفیلم باعث شده که ۱۰۰۰-۱۰ برابر در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها نسبت به سلول‌های پلانکتونیک، مقاومت نشان دهند. مقاومت بیوفیلم کاندیدایی به عوامل ضدقارچی اولین بار در سال ۱۹۹۶ ثابت شد. عوامل ضدقارچی مانند؛ آمفوتریسینB، فلوکونازول، فلوستیوزین، ایتراکونازول و کتوکونازول آزمایش شده اند(۲۵-۲۳). در جدول شماره ۱ وضعیت حساسیت به داروهای ضد قارچی ایزوله‌های کاندیدایی رشد یافته به شکل بیوفیلمی بر روی بسترهای مختلف نشان داده شده است.

همه این عوامل فعالیت کمتری علیه بیوفیلم‌های ناشی از کاندیدا آلبیکنس تشکیل شده بر روی دیسک PVC، نسبت به سلول‌های پلانکتونی دارند(۴).

[4]- Confocal laser scanning microscopy

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

جدول شماره۱: حساسیت ضدقارچی ایزوله‌های کاندیدایی رشد یافته به شکل بیوفیلمی برروی بسترهای مختلف(۳۵،۳۶)

داروی ضد قارچ	ارگانیسم	بستر	MIC بیوفیلم	MIC پلانکتونی
آمفوتریسین B	*کاندیدا آلبیکنس*	دندان مصنوعی	۸	۰/۲۵
	کاندیدا آلبیکنس	کاتتر	۴	۰/۵
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	۸	۰/۲۵
فلوکونازول	*کاندیدا آلبیکنس*	دندان مصنوعی	>۶۴	۰/۲۵
	کاندیدا آلبیکنس	کاتتر	>۲۵۶	۱
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	>۲۵۶	۸
وریکونازول	*کاندیدا آلبیکنس*	کاتتر	>۲۵۶	۰/۵
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	۱۲۸	۰/۱۲۵
راواکونازول	*کاندیدا آلبیکنس*	کاتتر	۱۲۸	۰/۱
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	مشخص نیست	۰/۱۲۵
NYT	*کاندیدا آلبیکنس*	دندان مصنوعی	۱۶	۱
	کاندیدا آلبیکنس	کاتتر	۱۶	۲
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	۱۶	۰/۵
کاسپوفانژین	*کاندیدا آلبیکنس*	کاتتر	۰/۲۵	۰/۱۲۵
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	۰/۱۲۵	۱
میکافانژین	*کاندیدا آلبیکنس*	کاتتر	۰/۲۵	۰/۰۰۱
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	۰/۱۲۵	۰/۲۵
لیپوزومال امفوتریسینB	*کاندیدا آلبیکنس*	کاتتر	۰/۲۵	۰/۵
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	۱	۰/۰۶
تریبنافین	*کاندیدا آلبیکنس*	کاتتر	۱۲۸	۳۲
	کاندیدا پاراپسیلوزیس	کاتتر	مشخص نیست	۴

غلظت‌های دارویی مورد نیاز برای کاهش ۵۰ درصد فعالیت متابولیکی این بیوفیلم‌ها، ۸-۵ برابر بیشتر از سلول‌های پلانکتونی است و ۲۰۰۰-۳۰ برابر بیشتر از MIC می‌باشد. با استفاده از میکروسکوپ الکترونی مشخص شده است که ساختار بیوفیلم در غلظتی با MIC برابر ۱۱ از آمفوتریسین B، دست نخورده باقی مانده است. بیوفیلم‌های تشکیل شده توسط گونه‌های غیرکاندیدا آلبیکنس مثل تروپیکالیس و پاراپسیلوزیس نیز مقاومت دارویی نشان می‌دهند. مطالعات انجام شده، مقاومت دارویی بیوفیلم‌های کاندیدایی رشد یافته برروی سلولز، پلی‌استیرن، الاستومرهای سیلکونی، پلی‌اورتان و دندان مصنوعی آکریلیک را نشان می‌دهند(۲۴). بیوفیلم‌های تشکیل شده توسط کاندیدا آلبیکنس و کاندیدا پاراپسیلوزیس به وضوح به دو تری آزول جدید(وریکونازول و راواکونازول) مقاومت نشان می‌دهند، ولی به نظر می‌رسد که فعالیت آنتی بیوفیلمی فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسینB و دو اکینوکاندین(کاسپوفانژین و مایکوفانژین) مشخص شده است(۲۵). تاثیر کاسپوفانجین علیه بیوفیلم کاندیدا آلبیکنس در شرایط آزمایشگاهی توسط دیگر محققین، ثابت شده است. کاسپوفانجین با مهار سنتز B ۱ و۳ گلوکان از اجزا اصلی ساختار دیوار سلولی کاندیدا، یک تارگت منحصر به فرد برای بیوفیلم کاندیدا می‌باشد(۲۶). این یافته‌ها ما را به سمت پیشرفت‌های مهمی جهت درمان عفونت‌های قارچی ایمپلنتی سوق می‌دهد.

مکانیسم‌های مقاومت دارویی

هنوز مکانیسم مقاومت دارویی بیوفیلم‌ها به خوبی درک نشده است. در مورد ژنتیک و اساس مولکولی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها اطلاعات زیادی در دسترس می‌باشد. مکانیسم‌های حفاظتی نظیر موتاسیون در هدف، کاهش نفوذپذیری سلول، پمپ‌های انتشاری و تغییر آنزیم‌ها به‌نظر نمی‌رسد که دلیل اصلی کاهش حساسیت ضدمیکروبی در بیوفیلم باشد، بطور مثال در باکتری‌هایی که فاقد جهش‌های حفاظتی یا پلاسمیدها یا سایر عناصر ژنتیکی متحرک حمل‌کننده ژن‌های مقاومت هستند زمانی که در وضعیت بیوفیلم رشد می‌کنند، حساسیت کمتری دارند. مکانیسم های احتمالی شامل نفوذ محدود دارو به داخل ماتریکس بیوفیلم، تغییر فنوتیپی که منجر به کاهش سرعت رشد یا محدودیت مواد غذایی می‌شود و بیان ژن های مقاومت می‌باشد(۲۸،۲۷) که به ترتیب توضیح داده می شود.

۱- نفوذ محدود شده دارو به داخل ماتریکس بیوفیلم

برای مدت طولانی فرض بر این بود که مواد پلیمری خارج سلولی ماتریکس، دسترسی دارو به ارگانیسم‌ها را محدود می‌نماید. بسیاری از مطالعات بر روی بیوفیلم‌های باکتریایی نشان می‌دهند که ماتریکس به عنوان سد دفاعی مهم در جلوگیری از نفوذ دارو نمی‌باشد(۲۷). جهت بررسی نقش ماتریکس در مقاومت بیوفیلم تشکیل شده توسط کاندیدا آلبیکنس به عوامل ضد قارچی، حساسیت

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

بیوفیلم‌های تشکیل شده با ماتریکس نسبتا کم نسبت به بیوفیلم‌های تشکیل شده با ماتریکس بیشتر، مقایسه شده است و مقاومت معنی‌داری در داروهای بررسی شده، مشاهده شده است. مطالعات مختلف اشاره به این موضوع دارند که بیوفیلم‌های تشکیل شده با ماتریکس کمتر، نسبت به بیوفیلم های دست نخورده، ۲۰ درصد مقاومت دارویی کمتری به آمفوتریسینB نشان می‌دهند و این دلالت بر نقش کم ماتریکس در مقاومت دارویی می‌باشد(۱۷،۱۶).

۲- سرعت رشد کند یا محدودیت مواد مغذی

سلول‌های بیوفیلم، به‌ویژه در ابتدای تشکیل، به دلیل محدودیت دسترسی به مواد غذایی، رشد آهسته‌ای دارند.کاهش سرعت رشد غالبا همراه با تغییر در ترکیب سطح سلول بوده که این امر در حساسیت میکروارگانیسم به عوامل آنتی میکروبیال موثر می‌باشد. سرعت رشد یک تنظیم کننده مهم از فعالیت دارو در بیوفیلم می‌باشد(۲۷). در یک بررسی، میزان سرعت رشد و حساسیت سلول‌های بیوفیلم تشکیل شده توسط کاندیدا آلبیکنس و سلول‌های پلانکتونی با آمفوتریسینB مقایسه گردید و نشان داده شد که بیوفیلم کاندیدایی در تمام سطوح رشد، به آمفوتریسین Bمقاومت دارویی نشان می‌دهد اما سلول‌های پلانکتونی، تنها در سرعت رشد پایین، مقاومت دارویی نشان می‌دهند. در مطالعه Baillie و همکاران نشان داده شده که تشکیل بیوفیلم در میزان کم آهن و گلوکز محیط ، در سرعت‌های پایین اتفاق افتاده و به همان اندازه مقاومت به آمفوتریسینB نشان داده شده است. تشکیل بیوفیلم در محدوده آهن، مشابه تشکیل بیوفیلم در بدن است چرا که آهن موجود در بدن بیشتر به صورت کمپلکس با گلیکوپروتئین‌ها بوده و در نتیجه آهن، خارج از دسترس میکروارگانیسم می‌باشد. در این مطالعه گزارش شد که سلول‌های دختر تشکیل دهنده بیوفیلم در شرایط محدودیت آهن، نسبت به دارو حساسیت بیشتری نشان می‌دهند(۲۹). در یک عفونت منتشره حاد که در نتیجه آزاد شدن سلول های یک بیوفیلم ایمپلنت می‌باشد، پاسخ سریعی به آمفوتریسینB نشان داده می‌شود در حالی که خود بیوفیلم، بی‌اثر خواهد ماند.

۳- بیان مقاومت ژنی القا شده سطح

هنگامی که میکروارگانیسم به یک سطح متصل می‌شود، بیوفیلم شکل گرفته و یک فنوتیپ را بیان می‌نماید. شناسایی ژن‌های فعال و یا سرکوب شده در تشکیل بیوفیلم کاندیدا با سلول‌های پلانکتونی مقایسه شده است. به عنوان مثال ژن‌های پمپ های خروج دارو[5] که منجر به فنوتیپ مقاومت چند دارویی می‌گردد مورد بررسی قرار گرفته است. کاندیدا آلبیکنس دارای دو نوع پمپ خروج داروی متفاوت می‌باشد که شامل منتقل کننده ABC و تسهیل کننده ماژور بوده است که به ترتیب توسط ژن‌های CDR و MDR کد می‌شوند. اخیرا نشان داده شده که ژن هر دو نوع پمپ خروج دارو در طول تشکیل بیوفیلم توسعه می‌یابند. مشاهده شده که هرگونه موتاسیون در این دو ژن، باعث افزایش حساسیت به فلوکونازول در سلول‌های پلانکتونی در حال رشد می‌گردد ولی همچنان فنوتیپ مقاومت در طول رشد بیوفیلم باقی می‌ماند(۳۱،۳۰). این نتایج نشان می‌دهند که بیوفیلم تشکیل شده توسط کاندیدا آلبیکنس مشابه بیوفیلم‌های تشکیل شده توسط باکتری‌ها، یک روند پیچیده‌ای بوده که نمی‌توان با مکانیسم‌های ملکولی توجیه نمود.

[5]-Efflux Pumbs

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

٤- بیوفیلم مخلوط قارچ و باکتری

باکتری ها اغلب با گونه‌های کاندیدا در شرایط In Vivo تشکیل بیوفیلم پلی میکروبیال می‌دهند. کاندیدا آلبیکنس و استافیلوکوک اپیدرمیدیس به عنوان شایع‌ترین عوامل عفونت باکتریای، مشاهده شده‌اند. بررسی‌ها، تعامل بین استافیلوکوکوسی و سلول‌های مخمری و هایفی را نشان می‌دهند(۳۲). در واقع سلول‌های قارچی و باکتری، به ترتیب قادرند که فعالیت عوامل آنتی باکتریال و ضدقارچی را علیه بیوفیلم تحت تاثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال وجود کاندیدا آلبیکنس در ترکیب بیوفیلم، باعث افزایش مقاومت استافیلوکوک به ونکومایسین می‌شود. همچنین مقاومت کاندیدا به فلوکونازول در حضور استافیلوکوک، افزایش می‌یابد. اخیرا یک بر هم کنش آنتاگونیستی بین کاندیدا آلبیکنس و پسودوموناس آئروژینوزا توضیح داده شده است(۳۳). در این ارتباط سودوموناس قادر است که بعد از تشکیل بیوفیلم، به فرم رشته‌ای کاندیدا متصل شود و در نتیجه باعث مرگ هایفی قارچ شود ولی قادر به اتصال به فرم مخمری کاندیدا و مرگ آن نمی‌باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهند که فاکتورهای ویرولانس متفاوت از جمله پیلی و ملکول‌های ترشحی مثل فسفولیپاز C در مرگ فرم هایفی قارچ نقش دارند(۳۴).

راهکارهای جدید مهار بیوفیلم

با افزایش استفاده از دستگاه‌ها و ابزار پزشکی در دهه‌های گذشته، عفونت‌های مقاوم مرتبط با این ابزار پزشکی نیز ظهور پیدا کرده است که بیوفیلم‌ها در مرکز این عفونت‌ها قرار دارند. از آنجا که بیوفیلم‌ها بصورت تجمعات چند سلولی بر روی سطوح ظاهر می‌شوند و به این ترتیب از سیستم دفاعی میزبان و همچنین فعالیت آنتی‌بیوتیکی ایمن می‌مانند، تنها راه مطمئن برای برطرف‌سازی عفونت‌های حاصل از بیوفیلم‌ها، جداسازی دستگاه‌های آلوده از بیمار می‌باشد. راه‌های مهار بیوفیلم‌ها شامل موارد جلوگیری از اتصال میکروبی، جلوگیری از رشد میکروبی، اختلال در ارتباط سلول به سلول و از هم پاشیدگی ماتریکس بیوفیلم می‌باشد(۳۷).

مطالعات زیادی برای پی بردن به اتصال ارگانیسم در شرایط فیزیک و شیمیایی با مدل‌سازی سلول‌های میکروبی با استناد به واکنش‌های الکترواستاتیک و هیدروفوبیک صورت گرفته است ولی این بررسی‌ها نتایج کمی را در برداشته است که یک دلیل آن می تواند در ارتباط با این موضوع باشد که اتصال میکروبی یک فرآیند زیستی فعال و نه یک تداخل شیمیایی منفعل است. دلیل دیگر این که اتصال معمولا بواسطه زوائد پروتئین‌دار نظیر پیلی، فلاژل و فیبریا برقرار می‌شود نه توسط خواص شیمیایی ذرات سلولی. Singh و همکاران گزارش دادند که میکروارگانیسم سودوموناس آئروژینوزا تحت شرایط کمبود آهن هرگز حرکت کششی را متوقف نکرده و ساختار های بیوفیلمی تشکیل می‌دهد. مواد طبیعی که باعث درهم آمیختگی عامل شلاته کننده آهن می شود، می‌تواند باعث کاهش تولید بیوفیلم در این میکروارگانیسم‌ها شود(۳۸) که این حالت در ارتباط با قارچ کاندیدا نیز می‌تواند صدق کند. با توجه به تحقیقات صورت گرفته، مشخص شده است که دارو های اینوتروپیک رشد بیوفیلم را بواسطه تسهیل انتقال آهن به ارگانیسم تحریک می‌کنند، در نتیجه مواد بیولوژیک مهارکننده آهن به عنوان عوامل ضد عفونت مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین مشخص شد که برخی داروها نظیر نوراپی‌نفرین باعث تحریک رشد و تشکیل بیوفیلم می‌شود. این یافته ها به دلیل اینکه راه‌های مهار تشکیل بیوفیلم بواسطه محدود کردن سوبستراهای در دسترس مورد نیاز برای رشد میکروارگانیسم را مشخص می‌کند، در تشکیل بیوفیلم کمک خواهد کرد(۳۹). یک راه دیگر برای تشکیل

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

بیوفیلم‌ها ارتباط سلول به سلول و یا کروم سنسینگ[6] می‌باشد. مولکول‌های سیگنالی نفوذی که توسط اجتماعات باکتریایی تولید می‌شود، زمانیکه اکثریت سلول‌ها حضور دارند، فاکتورهای بیماری‌زایی نظیر بیوفیلم‌ها را رها می‌کنند. سیستم کروم سنسینگ یک مثال از رفتار چندسلولی در دنیای تک سلولی ارگانیسم‌ها می‌باشد. در این پدیده ارگانیسم ملکول‌های شیمیائی تولید می‌کند که اغلب قابل انتشار بوده و وزن ملکولی کمی دارند که پس از خروج از سلول باکتری در اطراف آن تجمع می‌یابند به این ملکول‌های پیام رسان یا خودالقاءگر گفته می‌شود. این یافته‌ها اثبات می‌کند که با تداخل در این فرآیندهای سیگنالینگ می‌توان از تشکیل بیوفیلم ممانعت بعمل آورد(۴۰). از آن‌جایی که ماهیت سیستم ارتباط سلول به سلول یا کروم سنسینگ در قارچ‌ها در تشکیل بیوفیلم ناشی از قارچ‌ها نقش مهمی ایفا می نماید، نیاز به بررسی‌های بیشتر جهت درک بهتر از این سیستم احساس می‌شود.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که بسیاری از باکتری‌ها برای هماهنگ کردن رفتارهای گروهی از ملکول‌های پیام‌رسان استفاده می‌کنند. هنگامی که غلظت این ملکول‌ها در خارج از باکتری به بیش از مقدار آستانه برسد مسیرهای سیگنالی فعال می‌شوند و باکتری بوسیله تغییر دادن بیان ژن‌ها و تعدیل فرآیندهای فیزیولوژیکی در یک حالت دسته‌جمعی به این پیام‌ها پاسخ می‌دهند(۴۱). یکی دیگر از روش‌های جایگزین برای کنترل بیوفیلم، مورد هدف قرار دادن ماتریکس بیوفیلم به جای خود سلول‌ها می‌باشد. انحلال پلیمرهای ماتریکس و یا بلوکه کردن ساخت آنها، می تواند منجر به عدم چسبندگی در بیوفیلم شود. بطور مثال آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی حتی اگر بطور ضعیف باکتریوسیدال باشند، دارای اثرات درمانی علیه برخی از عفونت‌های ریه می‌باشند(۴۲). یکی از دلایل این موضوع می‌تواند مربوط به توانایی این آنتی‌بیوتیک‌ها در غیرفعال کردن بیوفیلم بواسطه کاهش ساخت پلی‌ساکاریدهای ماتریکس باشد. استیلاسیون پلی‌ساکاریدها می‌تواند بطور چشمگیری باعث تغییر ویژگی‌های فیزیکی آن شود در نتیجه سویه‌های باکتریایی جهش‌یافته که قادر به تغییر اسکلت پلیمری با استیلاسیون نمی‌باشند، در تشکیل بیوفیلم دچار نقص می‌شوند(۴۳). جهت مهار بیوفیلم یک راهکار منفرد در طول زمان ناامیدکننده می‌باشد و بهتر است که برای رفع این مشکل راهکارهای دیگری نظیر جلوگیری از اتصال، ممانعت از رشد، اختلال در ارتباط و از هم پاشیدگی ماتریکس بیوفیلم نیز مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه گیری

امروزه استفاده از کاتترهای وریدی یا ادراری، دریچه‌های پروستتیک، مفاصل مصنوعی و پروتزها و سایر ایمپلنت‌های پزشکی مرسوم شده است. میکروارگانیسم‌های مختلف که توانایی تشکیل بیوفیلم را دارند می‌توانند روی این مواد چسبیده و با کلونیزاسیون و ایجاد عفونت مشکلات خاصی را ایجاد کنند. تحقیقات بر روی بیوفیلم‌های قارچی نسبت به باکتریایی کمتر صورت گرفته است. یافته نشان می‌دهد وقوع کاندیدیازیس با ایجاد بیوفیلم مرتبط است و سلول‌ها در هنگام ایجاد بیوفیلم نسبت به سلول‌هایی که در شرایط طبیعی در آزمایشگاه زندگی آزاد دارند خصوصیات کاملا متفاوتی را نشان می‌دهند. تحقیقات متعدد بیانگر این موضوع است که تشکیل بیوفیلم باعث کاهش حساسیت نسبت به داروهای ضد قارچی می‌شود و بیوفیلم کاندیدایی نسبت به اکثر عوامل ضد قارچی جزء اکینوکاندین‌ها و فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین B مقاومت نشان می‌دهد. بیان پمپ‌های انتشاری دارو در طول فاز اولیه تشکیل بیوفیلم و تغییرات در ترکیبات استرولی غشاء موجب مقاومت بیوفیلم‌ها علیه آزول‌ها می‌شود. به نظر نمی‌رسد که غیرفعال بودن متابولیک و ماتریکس پلیمرهای خارج سلولی در مقاومت نقشی

[6]- Quorum Sensing

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

داشته باشند با این حال در بیوفیلم‌های متشکل از گونه‌های مختلف، ماتریکس پلیمرهای خارج سلولی مانع نفوذ دارو در سراسر بیوفیلم می‌شود. این مکانیسم‌های چندگانه مقاومت در بیوفیلم‌های قارچی طیف گسترده‌ای از دفاع را تشکیل می‌دهد که نسبت به تیپ‌های زیادی از عوامل ضد قارچی موثر می‌باشند و شباهت زیادی را به مکانیسم‌های موجود در بیوفیلم‌ها نشان می‌دهد. سیگنال‌های درون سلولی در بیوفیلم‌های ترکیبی از گونه‌های قارچی و باکتریایی، بسیار پیچیده بوده و بنابراین با درک بهتر این مکانیسم‌ها، قادر به شناسایی عوامل بیماری‌زا و مقاومت‌های دارویی خواهیم بود.

References

1. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. Annu Rev Microbiol. 1995; 49:711-45.
2. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. Annual Reviews in Microbiology. 2000; 54(1):49-79.
3. Donlan RM. Biofilms and device-associated infections. Emerging infectious diseases. 2001; 7(2):277.
4. Khodavaisy S, Nabili M, Davari B, Vahedi M. Evaluation of bacterial and fungal contamination in the health care workers' hands and rings in the intensive care unit. Journal of preventive medicine and hygiene. 2011; 52(4):215-218.
5. Solimani P, Salari S, khalizadeh S, Hassanzad M, Khodavaisy S, Abastabar M, et al . Use of PCR-RFLP and PCR-HWP1 for identification of Candia species isolated from cystic fibrosis patients. Res Mol Med. 2014; 2 (3):23-27
6. Fesharaki SH, Haghani I, Mousavi B, Kargar ML, Boroumand M, Anvari MS, Abbasi K, Meis JF, Badali H. Endocarditis due to a co-infection of Candida albicans and Candida tropicalis in a drug abuser. J Med Microbiol. 2013; 62(11):1763-1767.
7. Crump J, Collignon P. Intravascular catheter-associated infections. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2000; 19(1):1-8.
8. Goldmann D, Pier G. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization. Clinical microbiology reviews. 1993; 6(2):176-192.
9. Dickinson GM, Bisno AL. Infections associated with indwelling devices: concepts of pathogenesis; infections associated with intravascular devices. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1989; 33(5):597.
10. Khodavaisy S, Alialy M, Mahdavi Omran S, Habibi MR, Amri P, Monadi M, et al. The Study on Fungal Colonization of Respiratory Tract in Patients Admitted to Intensive Care Units of Sari and Babol hospitals. Journal of Mashad University of Medical Sciences 2011; 54: 177 - 184.
11. Van der Mei H, Free R, Elving G, Van Weissenbruch R, Albers F, Busscher H. Effect of probiotic bacteria on prevalence of yeasts in oropharyngeal biofilms on silicone rubber voice prostheses in vitro. Journal of medical microbiology. 2000; 49(8):713-718.
12. Baillie GS, Douglas LJ. Candida biofilms and their susceptibility to antifungal agents. Methods in enzymology. 1999; 310:644-56.
13. Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm formation by Candida species on the surface of catheter materials in vitro. Infection and immunity. 1994; 62(3):915-21.
14. Hawser SP, Douglas LJ. Resistance of Candida albicans biofilms to antifungal agents in vitro. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1995; 39(9):2128-31.
15. Ramage G, Walle KV, Wickes BL, López-Ribot JL. Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of Candida albicansbiofilms. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001; 45(9):2475-9.
16. Baillie GS, Douglas LJ. Role of dimorphism in the development of Candida albicans biofilms. Journal of Medical Microbiology. 1999; 48(7):671-9.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

17. Baillie GS, Douglas LJ. Effect of Growth Rate on Resistance ofCandida albicans Biofilms to Antifungal Agents. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1998; 42(8):1900-5.
18. Shin JH, Kee SJ, Shin MG, Kim SH, Shin DH, Lee SK, et al. Biofilm production by isolates of Candida species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. Journal of clinical microbiology. 2002; 40(4):1244-8.
19. Ramage G, Vande Walle K, Lopez Ribot JL, Wickes BL. The filamentation pathway controlled by the Efg1 regulator protein is required for normal biofilm formation and development in Candida albicans. FEMS microbiology letters. 2002; 214(1):95-100.
20. Ramage, G. Vande Walle K, Wickes BL, López-Ribot JL.Biofilm formation by Candida dubliniensis. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 3234–3240
21. Ramage G, Walle KV, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Characteristics of biofilm formation by Candida albicans. Revista iberoamericana de micología. 2001; 18(4):163-170.
22. handra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen Candida albicans: development, architecture, and drug resistance. Journal of bacteriology. 2001; 183(18):5385-5394.
23. Lewis RE, Kontoyiannis DP, Darouiche RO, Raad II, Prince RA. Antifungal activity of amphotericin B, fluconazole, and voriconazole in an in vitro model of Candida catheter-related bloodstream infection. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2002; 46(11):3499-505.
24. Kuhn D, George T, Chandra J, Mukherjee P, Ghannoum M. Antifungal susceptibility of Candida biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2002; 46(6):1773-1780.
25. Bachmann SP, VandeWalle K, Ramage G, Patterson TF, Wickes BL, Graybill JR, et al. In vitro activity of caspofungin against Candida albicans biofilms. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2002; 46(11):3591-3596.
26. Baillie GS, Douglas LJ. Matrix polymers of Candida biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000; 46(3):397-403.
27. Mah T-FC, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. Trends in microbiology. 2001; 9(1):34-39.
28. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001; 45(4):999-1007.
29. Baillie GS, Douglas LJ. Iron-limited biofilms of Candida albicans and their susceptibility to amphotericin B. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1998; 42(8):2146-9.
30. Maira Litran T, Allison D, Gilbert P. Expression of the multiple antibiotic resistance operon (mar) during growth of Escherichia coli as a biofilm. Journal of applied microbiology. 2000; 88(2):243-7.
31. Brooun A, Liu S, Lewis K. A dose-response study of antibiotic resistance inPseudomonas aeruginosa biofilms. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2000; 44(3):640-646.
32. Adam B, Baillie GS, Douglas LJ. Mixed species biofilms of Candida albicans and Staphylococcus epidermidis. Journal of medical microbiology. 2002; 51(4):344-349.
33. Skillman L, Sutherland I, Jones M. The role of exopolysaccharides in dual species biofilm development. Journal of applied microbiology. 1998; 85(S1):13-18.
34. Hogan DA, Kolter R. Pseudomonas-Candida interactions: an ecological role for virulence factors. Science. 2002; 296(5576):2229-2232.
35. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogenCandida albicans: development, architecture, and drug resistance. Journal of bacteriology. 2001; 183(18):5385-5394.
36. Kuhn D, George T, Chandra J, Mukherjee P, Ghannoum M. Antifungal susceptibility of Candida biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. Antimicrobial agents

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

and chemotherapy. 2002; 46(6):1773-1780.
37. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002; 15: 167–93.
38. Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP, Welsh MJ. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. Nature. 2002; 417: 552–55.
39. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. Science. 1998; 280: 295–298.
40. Hentzer M, Riedel K, Rasmussen TB, Heydorn A, Andersen JB, Parsek MR, et al. Inhibition of quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa biofilm bacteria by a halogenated furanone compound. Microbiology. 2002; 148(1):87-102.
41. Kerksiek K. A life in slime biofilms rules the world. Infectionresearch news and perspectives. 2008; 9: 1571–1578.
42. 42. Perumal P, Mekala S, Chaffin WLJ. Role for cell density in antifungal drug resistance in Candida albicans biofilms. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007; 51(7):2454-2463.
43. Nivens DE, Ohman DE, Williams J, Franklin MJ. Role of alginate and its O acetylation in formation of Pseudomonas aeruginosa microcolonies and biofilms. J Bacteriol 2001; 183: 1047–57.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

سوالات

۱- شایعترین عامل جدا شده از بیوفیلم‌های کاندیدای کدام گونه است؟

الف) تروپیکالیس

ب) گلابراتا

ج) البیکنس

د) پاراپسیلوزیس

۲- کدام گزینه برای مهار و پیشگیری از بیوفیلم مناسب نیست؟

الف) راهکار منفرد در طول زمان

ب) جلوگیری از اتصال

ج) ممانعت از رشد عامل

د) اختلال در ارتباط و از هم‌پاشیدگی ماتریکس بیوفیلم

۳- اتصال میکروبی در بیوفیلم معمولا بواسطه کدام مورد صورت نمی‌گیرد؟

الف) زوائد پروتئین دار

ب) فلاژل

ج) فیبریا

د) خواص شیمیایی ذرات سلولی

۴- ساده ترین و اولین روش کمی جهت بررسی رشد جمعیت میکروارگانیسم بر روی سطوح کدام گزینه است؟

الف) کلورومتریک

ب) نوار های آکریلیک

ج) تشکیل بیوفیلم روی سیلیکونی الاستومری

د) هیچکدام

۵- رشد بیوفیلم ناشی از کدام گونه کاندیدا از همه بیشتر است؟

الف) کاندیدا آلبیکنس

ب) کاندیدا کلابراتا

ج) کاندیدا پاراپسیلوزیس

د) کاندیدا سودوتروپیکا

۶- در بررسی میکروسکوپ الکترونی، بیوفیلم کامل بر روی کاتتر بعد از چه مدتی تشکیل می شود؟

الف) ۱ ساعت

ب) ۶-۳ ساعت

ج) یک روز

د) دو روز

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]

۷- مسیر پیام‌رسانی کدام ژن در گسترش و پیشرفت بیوفیلم نقش مهمی دارد؟

الف) Hwp1

ب) Cph1p

ج) ITS

د) EFg1

۸- بیوفیلم‌های تشکیل شده توسط کاندیدا آلبیکنس با کدام گونه دیگر دارای ساختار سه بعدی مشابه‌ای می‌باشد؟

الف) کاندیدا پاراپسیلوزیس

ب) کاندیدا دابلینسیس

ج) کاندیدا گلابراتا

د) کاندیدا تروپیکالیس

۹- کدامیک بیشترین ماده تشکیل دهنده ماتریکس بیوفیلم می باشد؟

الف) پروتیئن

ب) اسید نوکلئیک

ج) آب

د) کربوهیدرات

۱۰) کدام دارو ضد قارچی با مهار سنتز B ۱و ۳ گلوکان دیوار سلولی کاندیدا، برای درمان بیوفیلم کاندیدایی موثر می‌باشد؟

الف) آمفوتریسین B

ب) فلوستیوزین

ج) ایتراکونازول

د) کاسپوفانجین

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-18]