

## دور الغشاء الحيوي الجرثومي في القنطرة الإحليلية وأخماج الجهاز البولي، وفعالية استخدام القنطرة المضادة للجراثيم في الوقاية والسيطرة

د. سمير طوفان \*

(تاريخ الإيداع 29/٨/2023 - تاريخ النشر ١٩/12/2023)

### □ ملخص □

تعد القنطرة الإحليلية من أكثر الأجهزة الطبية شيوعاً واستخداماً لتدبير مجموعة واسعة من الحالات في كل من المستشفيات وأماكن الرعاية المجتمعية، وقد تطول فترة استعمالها لمدة طويلة، حيث يشيع بقاؤها في مكانها لمدة تزيد عن ٢٨ يوماً، وغالباً ما يتم اختراق دفاعات هؤلاء المرضى باكتساب الخمج وتشكيل الأغشية الحيوية على أسطح القنطرة. حيث تنشأ مشاكل خاصة من استعمار أنواع مختلفة من الجراثيم، تشكل أغشية حيوية تغلف أسطح القنطرة، وتمنع تدفق البول، فيؤدي انسدادها إلى مجموعة من المضاعفات السريرية الخطيرة.

تم الكشف عن وجود مجموعة من الجراثيم المشكلة للأغشية الحيوية في القنطرات الإحليلية، شملت الإشريكية القولونية *Escherichia coli*، والمتقلبة *Proteus mirabilis*، والزائفة *Aeruginosa Pseudomonas*، وال *Enterobacter*، *Providencia stuartii*، والكبسييلة *Klebsiella pneumoniae*، وجراثيم أخرى مثل الإمعائية *Enterobacter cloacae*، والمورغانيليا *Morganella morganii*، والمكورات المعوية *Enterococcus*، والعنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*، والمبيضات البيضاء *Candida albicans*، وغيرها.

توجد عدة استراتيجيات لمكافحة العدوى أو تقليل تكوين الأغشية الحيوية في القنطرة البولية، ومنها منع الالتصاق الميكروبي بسطح القنطرة، وتعديل إشارة الاتصال بين المتعضيات التي تشكل الأغشية الحيوية، وتفكيك الأغشية الحيوية باستخدام مواد قادرة على إتلافها وفقدانها للحاجز الوقائي وتعريضها للمضادات الجرثومية.

تم تطوير القنطرات البولية المضادة للميكروبات، بعدة تقنيات منها تعديل المواد المستخدمة في إنتاج القنطرة، مثل اللاتكس *latex*، البولي فينيل كلوريد (polyvinyl chloride) (PVC)، اللاتكس السيليكوني *siliconized latex*، المطاط الصناعي *silicone elastomers*، اللاتكس المغطى بالبولي تيترا فلورو إيثيلين *polytetrafluoroethylene (PTFE)*، اللاتكس المغطى بالهيدروجيل *hydrogel-coated latex*، الإنزيمات *enzymes*، بولي إيثيلين جليكول *polyethylene glycol*، طلاءات بوليزويتريون *polyzwitterion coatings*. وضع طلاء مضاد للميكروبات على سطح القنطرة البولية، مثل الأيونات المعدنية *metal ions*، الصادات الحيوية *antibiotics*، أكسيد النيتريك *nitric oxide*، ببتيدات مضادة للميكروبات *antimicrobial peptides*، العاثيات *bacteriophages*. بالإضافة إلى التقنيات النانوية (NPs) *nanoparticles*.  
كلمات مفتاحية: القنطرة البولية، التهابات المجاري البولية المرتبطة بالقنطرة، الأغشية الحيوية، العوامل المضادة للأغشية الحيوية.

\* مدرس في قسم الجراحة، كلية الطب، جامعة طرطوس

## The role of Bacterial biofilm in urethral catheters and urinary tract infections, and the effectiveness of using antibacterial catheters in prevention and control.

Dr. Samir Toufan\*

(Received 29/8/2023.Accepted 19/12/2023)

### □ABSTRACT □

Urethral catheters are one of the most common medical devices used to manage a wide range of conditions in both hospitals and community care settings. Their use may be long-term, as they are commonly left in place for more than 28 days. The care of these patients is often compromised by the acquisition of infection and the formation of biofilms on catheter surfaces. Where special problems arise from the colonization of different types of bacteria, which form unusual biofilms that coat the surfaces of the catheters, and prevent the flow of urine, and their obstruction leads to a list of serious clinical complications.

The presence of a group of biofilm-forming bacteria was detected in urethral catheters, including *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia stuartii*, *Klebsiella pneumoniae*, and other bacteria such as *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, and *Enterococcus Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*, and *Candida albicans*, among others.

There are several strategies aimed at decreasing biofilm formation in urinary catheters, including preventing microbial adhesion to the surface of the catheter, modifying the communication signal between the molecules that build the biofilms, and degrading the biofilm matrix using substances capable of damaging it, losing its protective barrier, and exposing it to antimicrobials.

Antimicrobial urinary catheters have been developed with several techniques, including the modification of materials used in the production of catheters, such as latex, polyvinyl chloride, siliconized latex, silicone elastomers, and latex covered with polytetrafluoroethylene (PTFE), hydrogel-coated latex, enzymes, polyethylene glycol, polyzwitterion coatings. Applying an antimicrobial coating to the surface of the urinary catheter, such as metal ions, antibiotics, nitric oxide, antimicrobial peptides, and bacteriophages. In addition to nanoparticles (NPs).

**Keywords:** Urinary cathete, catheter-associated urinary tract infections, biofilms, anti-biofilm agents.

---

\*Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tartous University

## مقدمة

تعد أخماج المسالك البولية (UTI) urinary tract infection السبب الأكثر شيوعاً للالتهابات المرتبطة بالرعاية الصحية لدى مرضى المشافي في دول مختلفة من العالم، وتعزى نسبة كبيرة منها إلى القناطر البولية المستخدمة عند هؤلاء المرضى، إذ يزيد استخدام القنطرة من احتمال حدوث الاستعمار الجرثومي، وزيادة خطورة تشكّل الأغشية الحيوية Biofilm، حيث تعلق الجراثيم على مادة القنطرة، وتشكل مجتمعات معقدة تزيد مقاومة الصادات الحيوية، وعلى الرغم من وضع إرشادات صارمة للوقاية من أخماج المسالك البولية المرتبطة بالقنطرة الإحليلية Catheter-associated urinary tract infection (CA-UTI)، فإن هذه الأخماج تبقى أحد أكثر أنواع العدوى المتعلقة بالرعاية الصحية شيوعاً. طالما أن القنطرة الإحليلية هي إجراء شائع بين المرضى المستشفى طريحي الفراش لفترة قد تكون طويلة، بسبب مرض شديد أو متلازمة الشلل أو جراحة كبرى، و إحدى المشكلات الرئيسية التي تؤدي عادة إلى تدهور حالتهم الصحية، وزيادة معدل الإصابة بالأمراض والوفيات، والتسبب بالأعباء المالية الكبيرة على المرضى وعائلاتهم ونظام الرعاية الصحية [1] .

أخماج المسالك البولية المرتبطة بالقنطرة الإحليلية CA-UTI، هي عدوى مستشفيات nosocomial infection، وتنتمي أكثر مسبباتها إلى عائلة الجراثيم المعوية Enterobacteriaceae، مثل الإشريكية القولونية Escherichia coli والكلبسيلا Klebsiella، وبعض الجراثيم الشائعة في بيئة الرعاية الصحية، مثل الزوائف Pseudomonas، وخاصة الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa. وبعض الخمائر واسعة الانتشار [1]. يمكن لهذه الجراثيم أن تشكل غشاءً حيوياً Biofilm يعد الخطوة الأولى نحو التسبب في إصابة الجهاز البولي بـ CAUTI [2]. وتظهر الجراثيم التي تشكل الغشاء الحيوي سلوكيات مختلفة مقارنة بحالة العوالق، مما يزيد من ضراوتها ومقاومتها للصادات الحيوية، إذ يمكن أن تكون هذه الأغشية الحيوية أحادية النوع الجرثومي، أو متعددة الأنواع، وبصعود الجراثيم الموجودة في الأغشية الحيوية عبر القنطرة إلى المثانة فإنها تسبب الخمج في السبيل البولي العلوي [3].

تتكون الأغشية الحيوية Biofilm من كائنات دقيقة متعددة تستعمر أسطح القناطر الإحليلية المستخدمة بشكل متسلسل من قبل مرضى المثانة العصبية، وتسبب التهابات مزمنة مرتبطة بالعوامل الممرضة المتكيفة جيداً على التواجد في هذا الموضع، مثل الإشريكية القولونية Escherichia coli والمتقلبة Proteus والمكورات المعوية Enterococcus spp، التي تشكل الغشاء الحيوي ثم تنتشت، وتشكل بؤر ميكروبية قابلة للحياة في المسالك البولية، وتعيد استعمار أسطح القنطرة [4].

ترتبط CAUTIs مع القنطرة طويلة الأمد بزيادة المراضة والوفيات وعادة ما تكون ناجمة عن استعمار البكتيريا والفطريات متعددة الأنواع، وتنتمي مسببات الأمراض البولية البكتيرية المعزولة بشكل شائع إلى الجراثيم المعوية Enterobacteriaceae مثل، الإيمعائية Enterobacter والإشريكية Escherichia coli والكلبسيلا Klebsiella، بالإضافة إلى أنواع Proteus، ويمكن أن تكون ناجمة أيضاً عن جراثيم موجبة الجرام بما في ذلك أنواع Staphylococcus [5]، وقد يؤدي استخدام القنطرة على المدى الطويل إلى اضطراب التوازن بين الدفاع المناعي للمضيف والميكروبيوم في ظهارة المسالك البولية، مما يؤدي إلى حدوث الخمج، وقد تشمل الأغشية الحيوية الجرثومية الملصقة بالقنطرة البولية أنواعاً ممرضة ومقاومة للأدوية المتعددة يصعب علاجها بالصادات الحيوية [5]

يعد CAUTI المرتبط بالأغشية الحيوية Biofilm مشكلة ناشئة ومستمرة، في دراسة Sabir N, Ikram A, Zaman G, Satti L, Gardezi A, Ahmed A, Ahmed P. Bacterial biofilm-based catheter-associated urinary tract infections: Causative pathogens and antibiotic resistance

تم الكشف عن إنتاج الأغشية الحيوية في 73.4% من العينات، بينما 26.6% من العينات كانت منتجة للغشاء الحيوي. وكان متوسط مدة القثطرة التي تم بعدها اكتشاف الغشاء الحيوي  $5.01 \pm 1.31$  يوم. تم استخدام قثطرة اللاتكس في 69.5% من المرضى، وقثطرة السيليكون في 30.4% من المرضى. وبينت النتائج أن الإشريكية القولونية *Escherichia coli* كانت أكثر الممرضات المعزولة شيوعاً 52.3، بينما أظهرت المكورات المعوية *Enterobacter cloacae* أعلى إنتاج للغشاء الحيوي 87.5 بين الجراثيم المعزولة، ولوحظت أعلى مقاومة للأمبيسيلين 100%. بينما كانت أدنى مقاومة لـ Fosfomycin 17.2. ومن خلال الدراسة تم الكشف عن ارتباط كبير بين الأغشية الحيوية والجنس ومدة بقاء القثطرة ونوعها.

تستعمر الاكتينوباكولوم ماسيلينس *Actinobaculum massiliense*، وهي جراثيم لاهوائية، موجبة الغرام المسالك البولية البشرية، وتم تحديدها كمتعايشة مع الأغشية الحيوية لقثطرة الإحليل catheter biofilms، إضافة إلى مسببات الأمراض البولية الأكثر شيوعاً، مثل *Proteus mirabilis* و *Aerococcus urinae*، مما يدعم فكرة أن *A. massiliense* تتكيف مع نمط الحياة في الأغشية الحيوية متعددة الميكروبات [7].

يمثل الاستخدام طويل الأمد للأجهزة الطبية الحيوية تحدياً خطيراً لطب المسالك البولية، وخاصة لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال المثانة الجذري، ومن أجل تدبير هؤلاء المرضى، من الضروري تجنب مخاطر الأخماج الشديدة الناتجة عن الأغشية الحيوية والتي يمكن أن تؤدي إلى انسداد قثطرة الحالب، وبالترزامن مع تطوير ذراري جرثومية مقاومة للصادات الحيوية، ولمنع خطر تطوير سلالات جديدة مقاومة للأدوية المتعددة والإفراط في استخدام الصادات الحيوية وإساءة استخدامها للحفاظ على هذا السلاح الفعال، من الأهمية بمكان تقييم استراتيجيات جديدة وفعالة لمضادات الميكروبات للوقاية من التهابات المسالك البولية المرتبطة بالقثطرة (CAUTI) التي يصعب العناية بها [8].

#### أهمية وأهداف المراجعة البحثية

تأخذ هذه المراجعة بعين الاعتبار الدراسات الحالية المتعلقة بتكوين الأغشية الحيوية الجرثومية على القثاطر الإحليلية، والجراثيم المتأزرة في تشكيلها، التي تسبب الأخماج البولية، وتطوير التقنيات والاستراتيجيات الممكنة للتحكم والسيطرة عليها.

#### الأغشية الحيوية الجرثومية ومشاكل الرعاية الصحية

الأغشية الحيوية الجرثومية عبارة عن مجتمعات ميكروبية معقدة متصلة بالسطح يتم تجميعها معاً بواسطة مصفوفات بوليمر ذاتية الإنتاج تتكون أساساً من السكريات والبروتينات المفززة والحمض النووي خارج الخلية، ويعد تكوين الأغشية الحيوية الجرثومية عملية معقدة، تمر بعدة مراحل مراحل رئيسية: (١) مرحلة الارتباط العكوس، حيث تلتصق الجراثيم بشكل غير محدد بالأسطح، (٢) مرحلة التعلق غير القابل للعكس، والتي تتضمن التفاعل بين الخلايا الجرثومية والسطح باستخدام مواد لاصقة بكتيرية مثل *fimbriae* وعديد

السكاريد الدهني (LPS) ، (٣) إنتاج المواد البوليمرية خارج الخلية بواسطة الخلايا الجرثومية المقيمة ، (٤) مرحلة نضج الأغشية الحيوية، حيث تقوم الخلايا الجرثومية بتجميع وإطلاق جزيئات الإشارة لتحسس وجود بعضها البعض، مما يؤدي إلى تكوين مستعمرات دقيقة ونضج الأغشية الحيوية، (٥) مرحلة التشتت أو الانفصال، وفيها تغادر الخلايا الجرثومية الأغشية الحيوية وتعود إلى نمط حياة العوائل المستقل [9].

ثبت أن الأغشية الحيوية تتطور على أسطح الأجهزة الطبية والأنسجة الميتة، مثل أجزاء من العظام، وداخل الأنسجة الحية، مثل أنسجة الرئة وأسطح الأسنان [10] ، وقد تتطور على سطح الأجهزة الطبية الحيوية مثل القثطرة، وصمامات القلب الاصطناعية، وأجهزة تنظيم ضربات القلب، وغرسات الثدي، والعدسات اللاصقة، وتحويلات السائل النخاعي [11]

قد ترتبط كل من الجراثيم موجبة الجرام وسالبة الجرام بالأغشية الحيوية وتطورها على أسطح هذه الأجهزة، ولكن أكثر أنواع الجراثيم المكونة للغشاء الحيوي التي يتم الإبلاغ عنها بشكل متكرر هي العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* والعنقودية البشرية *Staphylococcus epidermidis* والزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* [12,13].

تساهم الجراثيم المكونة للغشاء الحيوي في حدوث الكثير من الالتهابات والأمراض التي تهدد الحياة في البشر مثل التليف الكيسي، والتهاب الأذن الوسطى والتهاب اللثة والتهاب الشغاف الخمجي، والجروح المزمنة والتهاب العظم والنقي [14]. يُعتقد أن الكائنات الحية ذات الصلة بالأغشية الحيوية مسؤولة عن أكثر من 65% من جميع حالات العدوى الجرثومية، وتظهر مقاومة عالية للعوامل المضادة للميكروبات ومكونات نظام الدفاع المضيف الفطري والتكيفي، وبالتالي يكون للأغشية الحيوية تأثيرات خطيرة على الرعاية الصحية للإنسان [15].

أدى إدخال الأجهزة الطبية المختلفة في المستشفيات لأغراض علاج المرضى إلى زيادة حدوث الأخماج المستشفوية، بما فيها الأنواع المختلفة من القناطر الوريدية المركزية (CVCs) *central venous catheters* المستخدمة لعلاج المرضى الذين يتلقون أنواعاً مختلفة من العلاج مثل غسيل الكلى، العمليات الجراحية الصغرى، بعض علاجات السرطان [16].

يتم استخدام CVCs لتوفير الدعم الغذائي للمرضى في المستشفى، وتبديل السوائل والأدوية، ومراقبة ديناميكية الدم، لذلك يمكن أن يؤدي تلوثهم بالكائنات الدقيقة المختلفة إلى التهابات مجرى الدم التي تعد سبباً رئيسياً للوفاة، كما تزيد من مدة إقامة المرضى في المستشفى والعناية المركزة، وتتطلب تكاليف رعاية صحية إضافية، وكثيراً ما ترتبط الأخماج المستشفوية الناتجة عن إجراءات القثطرة بالكائنات الدقيقة المقاومة للصادات الحيوية مثل البكتيريا المعوية والمكورات المعوية، والمكورات العنقودية ، وبعض الفطريات مثل المبيضات [17].

#### مضاعفات تشكيل الأغشية الحيوية في القناطر البولية:

في دراسة [18] Odinéa Maria Amorim BATISTA, Rachel Maciel MONTEIRO, Marinila Buzanelo MACHADO, Pedro Castania Amadio DOMINGUES, Evandro WATANABE, Denise de ANDRADE, Maria Eliete Batista MOURA. BIOFILMS FORMATION AND PREVENTION ON URINARY CATHETERS: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS. تم تحليل الإنتاج العلمي حول الأغشية الحيوية في القثطرة البولية، لفهم هذه الظاهرة، ورسم خريطة للإنتاج العلمي فيما يتعلق بتكوين الأغشية الحيوية والوقاية منها في المسالك البولية، وبيّن كشف التحليل البليومتري عن 329 مقالة حول تكوين الأغشية الحيوية في القثطرة البولية بين عامي 1985 و2016، وتم نشر هذه المقالات

في 167 مجلة مختلفة مفهومة إلى Web of Science<sup>TM</sup>، مكتوبة من قبل 1262 باحثاً مرتبطين بـ 452 مؤسسة تتبع لـ 50 دولة، ولتحقيق هذه المقالات، تم استخدام 8522 مرجعاً بمتوسط 26 مرجعاً تقريباً لكل مقال. تظهر هذه الأبحاث الدولية إنتاجاً متنوعاً حول ما يتعلق بتكوين الأغشية الحيوية والوقاية منها في القثطرة البولية. وتسلط الضوء على وجود علاقة متبادلة كبيرة في الاستشهادات المحددة في النصوص، وهذا ما يسمح بفهم أفضل للأغشية الحيوية في القثطرة البولية، وأهمية تبني استراتيجيات أكثر كفاءة لتطويرها وتطبيقها.

تعد أخماج المسالك البولية (UTI) urinary tract infection، من الأخماج الشائعة في مرافق الرعاية الصحية (HCF) Health Care Facility، وغالباً ما ترتبط باستخدام القثطرة البولية، وما يقرب من 50% من المرضى الذين لديهم قثطرة بولية قصيرة الأمد (أقل من 7 أيام) يصابون بالخمج خلال هذه الفترة، ويصل خسر الإصابة إلى 100% عند المرضى ذوي المدة الأطول للقثطرة (28 يوماً أو أكثر) [19].

يؤدي إدخال القثطرة إلى الالتفاف على الحواجز المناعية الفطرية التي تحول دون الاستعمار الجرثومي في المسالك البولية، مثل التقشر المستمر للخلايا الظهارية في مجرى البول والوظيفة المناعية المخاطية الفطرية، بالإضافة إلى وظيفة التنظيف الدوري للبول عند مروره من المثانة مما يمنع التعلق بفعالية ويقوم بصد غزو البكتيريا [20]. وبالمقابل، تقدم قثطرة مجرى البول سطحاً غير حيوي قابل للاستعمار الجرثومي بسهولة وتعزز التدفق المستمر البطيء للبول من المثانة، مما يوفر جسراً بين المثانة الغنية بالمغذيات والبيئة الخارجية [21]. وقد تهاجر الجراثيم من الجلد المحيط بفتحة مجرى البول إلى المسالك البولية، باستخدام الأسطح الخارجية للقثطرة، أو قد يتم في بعض الحالات دخولها مباشرة إلى المثانة على القثطرة نفسها، إذا لم تتم ملاحظة ممارسات المناولة المعقمة عند تركيب القثطرة، وإذا تم اختراق نظام الصرف المغلق للقثطرة (أثناء تفريغ أو تغيير أكياس الصرف)، يمكن للجراثيم أن تلوث النظام وتصعد داخل اللمعة من خلال القثطرة إلى المثانة [21]. كذلك فإن تصميم القثطرة ووضع بالون النفخ ينتج عنه تكوين شمالة بولية في المثانة، والتي يتم تجديدها باستمرار بالمغذيات الطازجة من الكلى، وهذا ما يخلق بيئة مثالية للنمو البكتيري الكثيف، وبمجرد أن تستفيد الكائنات الحية من القثطرة للوصول إلى هذا الموقع، يتم تزويدها بظروف مثالية تنمو وتتطور فيها.

ونظراً لأن خطر الإصابة بـ CAUTI يزداد مع مدة القثطرة، ولا يخضع المرضى في الرعاية المجتمعية عادةً للمراقبة السريرية المستمرة خلال الرعاية في المستشفى، فإن هذه المجموعة من الأفراد ليست معرضة فقط لخطر الإصابة بالخمج، ولكن تكون أيضاً أكثر عرضة للأذى بسبب المضاعفات التي يمكن أن تنشأ نتيجة لـ CAUTI وتكوين الأغشية الحيوية المرتبط بها [21].

### الجراثيم المتأثرة في تشكيل الأغشية الحيوية في القثطرة الإحليلية

تمثل خصائص الأغشية الحيوية التي تتطور في البيئات السريرية وعلى الأجهزة الطبية المزروعة غالباً تحدياً خاصاً فيما يتعلق بالسيطرة على الخمج وعلاجه، إذ تمنح بنية الأغشية الحيوية وخصائصها الفيزيولوجية الحماية من الدفاعات المناعية الطبيعية، وتقاوم مضادات الجراثيم [22].

تظل الإشريكية القولونية أكثر مسببات الأمراض البكتيرية المعزولة شيوعاً في التهاب المسالك البولية غير المختلطة، بينما تنتشر مجموعة واسعة من الأنواع في CAUTI بما في ذلك المتقلبة الرائحة Proteus mirabilis و العنقوديات الذهبية Staphylococcus aureus و المعويات البرازية Enterococcus

faecalis و الزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* و *Morganella morganii* و *Providencia* و *sp.* و *Klebsiella pneumoniae* الكليسيلا الرئوية، وتكون *P. mirabilis* و *P. aeruginosa* و *E. coli* و *E. faecalis* أكثر مسببات الأمراض المعزولة شيوعاً، وقد تشكل أغشية حيوية إما لأنواع مفردة أو أغشية حيوية متعددة الجراثيم على القثطرة، وفي المرضى الذين يعانون من القثطرة طويلة الأمد، تكون المجتمعات متعددة الجراثيم هي أكثر احتمالاً [23,24].

تشكل المتقلبة الرائحة *Proteus mirabilis* أغشية حيوية بلورية، وعادة لا تعتبر *P. mirabilis* مستعمراً مبكراً للقثطرة البولية، ولكن مع زيادة مدة القثطرة، تزداد احتمالية استعمار *P. mirabilis*، ويمكن عزلها بنسبة تصل إلى 40 % من مرضى القثطرة طويلة الأمد، الذين يعانون من تشكل قشور القثطرة والانسداد [23]. يؤدي نشاط تحلل البول من قبل *P. mirabilis* في المسالك القثطرة البولية إلى إنتاج الأمونيا وارتفاع درجة الحموضة في البول، وفي ظل هذه الظروف القلوية، تترسب المكونات القابلة للذوبان في البول وتبدأ في تكوين بلورات من فوسفات الأمونيوم المغنيسيوم (ستروفيت) وفوسفات الكالسيوم (هيدروكسيباتيت) [25]. تصبح هذه البلورات محاصرة داخل الأغشية الحيوية المتشكلة حيث يتم تثبيت نموها وتعزيزه بواسطة مطرق matrix الأغشية الحيوية، مما يؤدي في النهاية إلى تكوين بنية أغشية حيوية متمعدنة [21]. كما أن حصوات المثانة شائعة أيضاً في مرضى القثطرة طويلة الأمد، وترتبط هذه أيضاً في الغالب بجمع *P. mirabilis* ويُعتقد أنها تنشأ من خلال عملية مماثلة لتشكيل الأغشية الحيوية البولية [26].

بيّنت عملية زرع عينات القثطرة أن حوالي 37.2 % منها كانت متعددة الميكروبات، وكانت مدة القثطرة في 72.2 % خمسة أيام، وتعد مدة القثطرة من العوامل الرئيسية للجمع متعدد الميكروبات، لذلك في القثطرة طويلة الأمد (عدة أسابيع وشهور)، لا مفر من الإصابة بأخماج العديد من الجراثيم [27].

تم العثور على *Candida sp* في الأغشية الحيوية متعددة الميكروبات، ومع الإشريكية القولونية يمكن أن تظهر تفاعلات تآزرية في الأماكن المتعلقة بالتهاب المسالك البولية، إذ يمكن أن تعزز الإشريكية القولونية التصاق فطر المبيضة البيضاء *C. albicans* بالغشاء المخاطي للمثانة، مما يزيد من فرصة الإصابة بالتهاب المسالك البولية الفطري، الذي يرتبط عادة بالاستعمار الانتهازي، وهنا يجب توخي الحذر بشأن المرضى المصابين بأمراض خطيرة أو الذين يعانون من نقص المناعة لأن بيئة المبيضات يمكن أن تتطور إلى أخماج في المسالك البولية أو حتى عدوى جهازية في هذه المجموعة من المرضى [27].

وحسب دراسة [28] Oleksy-Wawrzyniak M., Junka A., Brożyna M., Paweł M., Kwiek B., Nowak M., Mączyńska B., Bartoszewicz M. The in vitro ability of klebsiella pneumoniae to form biofilm and the potential of various compounds to eradicate it from urinary catheters. Pathogens فإن الجراثيم الأكثر شيوعاً المكونة للأغشية الحيوية المسببة لـ CAUTIs هي الإشريكية القولونية *E. coli*، الكليسيلا الرئوية، المعوية البرازية، المتقلبة الرائحة، العنقودية الذهبية، العنقودية البشرية، الزائفة الزنجارية، والمبيضة البيضاء، وتشكل الإشريكية القولونية *E. coli* والعنقوديات، والكليسيلا، النسب التالية من الحالات غير المعقدة لـ CAUTIs على التوالي ٧٥-٩٠ %، ٥-١٥ %، ٤.٣-٧ %.

تعد CAUTIs أكثر أنواع العدوى في المستشفيات شيوعاً، وتمثل ما يصل إلى ٧٥-٨٠ % من جميع الإصابات المرتبطة بالمستشفى (hospital-associated infections (HAIs)). تم الإبلاغ عن حالات CAUTIs

في ٨٠٪ من المرضى الذين يستعملون القثطرة البولية (Urinary Catheters (UCs) بمعدل ٣-١٠٪ يومياً. ولوحظ حدوث خمج في ١٠-٥٠٪ من المرضى الذين يستعملون القثطرة قصيرة المدى، وفي حال عدم المعالجة، يمكن أن يؤدي إلى مضاعفات خطيرة مثل التهاب الحويضة والكلية، وتجترثم الدم، وتسمم الدم، والإنتان، مما يتسبب في المراضة والوفيات المرتبطة بمرض التهاب المفاصل الروماتويدي [29,30]

الأنواع البكتيرية مثل *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa* وأنواع *Staphylococcus* و *Proteus mirabilis* و *Klebsiella pneumoniae* و *Proteus vulgaris* وأنواع المكورات المعوية والأنواع الفطرية مثل *Candida albicans* يمكن أن تسبب الإصابة بـ CAUTIs، لأنواع البكتيرية مثل *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa* وأنواع *Staphylococcus* و *Proteus mirabilis* و *Klebsiella pneumoniae* و *Proteus vulgaris* وأنواع المكورات المعوية والأنواع الفطرية مثل المبيضات البيضاء يمكن أن تسبب CAUTIs، ويوضح الجدول (١) الأحياء الدقيقة الأكثر شيوعاً المسببة لـ CAUTIs [31].

الجدول (١) الجراثيم الشائعة المسببة لأخماج المسالك البولية المرتبطة بالقثطرة CAUTIs

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	الزائفة الزنجارية
<i>Staphylococcus aureus</i>	المكورات العنقودية الذهبية
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	المكورات العنقودية البشرية
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	الكلبسيلا الرئوية
<i>Proteus mirabilis</i>	المتقلبة الرائحة
<i>Proteus vulgaris</i>	بروتيووس الشائعة
<i>Escherichia coli</i>	الإشريكية القولونية
<i>Citrobacter freundii</i>	السينتروباكتريوندي
<i>Providentia rettgeri</i>	البروفيدنتيا ريتيجري
<i>Enterobacter cloacae</i>	الإمعائية المذرقية
<i>Enterobacter aerogenes</i>	الإمعائية أيروجينيس
<i>Enterococcus faecalis</i>	المكورات المعوية البرازية
<i>Enterococcus faecium</i>	المكورات المعوية

### آلية تشكل الأغشية الحيوية في القثطرة الإحليلية

الأغشية الحيوية عبارة عن مجموعة من الكائنات الحية الدقيقة بدائية التي تجمعت لتشكيل طبقة سميكة في شكل مستعمرة، مع قدرة متأصلة على الالتصاق بالأسطح. يمكن أن تتكون الأغشية الحيوية على كل من الأسطح الحية وغير الحية، ولكنها ترتبط في الغالب بأسطح غير حية بسبب آليات الدفاع التي تستعملها الكائنات الحية ضدها عندما تجد نفسها على أسطح متحركة. تحتوي المستعمرة على طبقة عديد السكريد والمغذيات والمخلفات التي تحمي الكائنات الحية الدقيقة. تكون الأغشية الحيوية مسؤولة عن ٦٥-٨٥٪ من جميع حالات العدوى المزمنة، وتبدو البيانات عالية جداً، ولكن إذا تم النظر في حالات الخمج الشائعة مثل التهابات المسالك البولية والتهابات القثطرة، فقد يبدو أن هذه البيانات تتوافق مع الواقع. يساعد في تكوين الأغشية الحيوية من خلال عملية تُعرف باسم استشعار النصاب، وهي تنظيم التعبير الجيني لتمكين

الكائنات الحية الدقيقة من اكتشاف كثافة المجتمع الخلوي والاستجابة له، ويعتبر استشعار النصاب أمراً حيوياً للحفاظ على الغشاء الحيوي المتكون بالفعل.

الزائفة الزنجارية، جراثيم سالبة الغرام مسؤولة عن العديد من الأمراض الحادة والمزمنة، وهي ممرض انتهازية تسبب عادةً خمجاً أثناء مرض موجود، وغالباً ما تصيب الأشخاص الذين تعرض جهازهم المناعي للخطر، ولديها القدرة على تكوين غشاء حيوي من الصعب التخلص منه بواسطة آليات دفاع الجسم. تنتج هذه الجرثومة ثلاثة سكريات وهي aligate و Pel و Psl polysaccharides تساعد في الحفاظ على بنية الأغشية الحيوية وتقويتها. الـ Aligate هو بوليمر مستقيم غير متفرع من حمض D-mannuronic وحمض L-guluronic. يساعد في استقرار بنية الأغشية الحيوية وكذلك الاحتفاظ بالمغذيات في حين أن pel و psl هي الهياكل التي تشكلت في التكوين الأولي للغشاء الحيوي وتعمل كهيكل أساسي في تكوين الأغشية الحيوية [32]

تستخدم الجراثيم المسببة لأخمج المسالك البولية المرتبطة بالفنطرة آليات مختلفة لتشكيل الأغشية الحيوية، وكخطوة أولى في تكوين الأغشية الحيوية للفنطرة البولية، تشكل الجراثيم طبقة تكييف تتكون من بروتينات والكتروليونات ومواد عضوية أخرى تلتصق بسطح الفنطرة، وبعدها تلتصق الجراثيم الحرة العائمة بطبقة التكييف من خلال التفاعلات الكارهة للماء، والتفاعلات الكهروستاتيكية، والأهداب . وبعد إفراز عديدات السكاريد الخارجية تتشكل مصفوفة تشبه الهلام تؤمن ارتباط الجراثيم وانتشارها على السطح وتشكل هيكلاً ثلاثي الأبعاد غير محكم التعبئة، ثم تتفصل الكائنات الحية الفردية عن الغشاء الحيوي لإكمال دورة الحياة.

تعد الـ P. aeruginosa و K. pneumonia و P. mirabilis هي المسؤولة عن انسداد الفنطرة لأنها يمكن أن تنتج اليورياز في البول، وبذلك تتحلل اليوريا إلى أيونات الأمونيوم والكريونات عن طريق زيادة درجة الحموضة في البول. تترسب بلورات فوسفات الكالسيوم والمغنيسيوم في هذا الوسط القلوي وتتجمع مع الكائنات الحية الدقيقة لتشكيل غشاء حيوي مغطى يُعرف باسم الغشاء الحيوي البلوري. تم العثور على المتقلبة الرائعة P. mirabilis على أنها أكثر مسببات الأمراض البولية شيوعاً التي تسبب الأغشية الحيوية البلورية [33].

بيّنت دراسة [34] أن الأنواع الجرثومية التي تشكل في الفنطرة البولية تنتمي إلى Pseudomonas aeruginosa و A. baumannii و Klebsiella ornithinolytica ، وحدد التمييز الحركي لتشكيل الأغشية الحيوية السلوك العابر A. baumannii بين الغشاء الحيوي وحالة العواقل، وأظهرت صور الفحص المجهر الإلكتروني أن الأنواع المعزولة التي تم تحديدها شكلت شبكة كثيفة ومتراصة من طبقات خلوية متعددة الطبقات تكونت إما من خلية واحدة أو من أنواع مختلفة كانت محاطة ومغطاة بحافظة واقية.

#### القناطر البولية المضادة لتكوين الأغشية الحيوية

ترتبط الأغشية الحيوية بشكل شائع بزيادة خطر الإصابة بالخمج المرتبطة بالفنطرة، ولدراسة تأثير مواد الفنطرة البولية على تشكيل الأغشية الحيوية للكائنات الدقيقة تم فحص فعالية المواد المصممة في تقليل تكوين الأغشية الحيوية الجرثومية على الفنطرة البولية المستخدمة سريرياً.

في دراسة [35] تم استخدام ٦ مواد من الفنطرة البولية المتوفرة تجارياً، وكانت القناطر المستخدمة التالية المصنوعة من مادة اللاتكس: لاتكس (غير طبي، BirkerØd, Kongevejen ، الدنمارك)، اللاتكس المضادة للعدوى (IC-latex, C. R. Bard, Inc., Covington, GA, USA)، واللاتكس المغطى بالسيليكون المطاطي (SEC, Ah Sung international INC., Geumcheon, Seoul, Korea). و قناطر مصنوعة من السيليكون،

قناطر من السيليكون 100% ( ONESP Co., Ltd., Bucheon, Gyeonggi, Korea )، وتم أيضاً استخدام السيليكون المطلي بالهيدروجيل (HCS)، والسيليكون المطلي بالفضة (SCS). تم إجراء مقايضة تخفيض قدرة (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfo-phenyl)-) (XTT) 2H-tetrazolium-5-carboxanilide في تكوين الأغشية الحيوية، وأظهر تحليل الأغشية الحيوية باستخدام المجهر الإلكتروني scanning electron microscopy (SEM)، وحسبت نسبة الكراهية المائية لسطح الخلية (CSH) cell surface hydrophobicity لقياس الكراهية المائية للكائنات الدقيقة. في SEM، كانت أسطح القسطرة المصنوعة من اللاتكس أو اللاتكس المضاد للخمج خشنة ولكن تلك المصنوعة من السيليكون والسيليكون المطلي بالهيدروجيل (HCS) hydrogel-coated silicone، أو السيليكون المطلي بالفضة (SCS) silver-alloy-coated silicone أكثر ملاسة نسبياً. وبفحص تخفيض (XTT) تم تقليل تكوين الأغشية الحيوية على سطح القثطرة الأملس القائمة على السيليكون مقارنةً بالقسطرة الخشنة القائمة على اللاتكس. وكان تكوين الأغشية الحيوية الجرثومية من الأعمى إلى الأدنى على النحو التالي لأنواع هذه المواد: مطاط السيليكون المطلي بالمطاط (اللاستومر) (SEC) < اللاتكس < السيليكون < IC-اللاتكس < HCS > SCS. وبذلك تبين أنه يمكن لمواد القثطرة أن تؤثر على الميكروبات وتشكيل الأغشية الحيوية، في البداية تجعل التعلق الميكروبي على الأسطح الخشنة في القثطرة أسهل وبكمية أكبر، ثم يتلو ذلك تشكل الأغشية الحيوية. وعندما تمنع المواد الكيميائية النمو والتعلق بالكائنات الحية الدقيقة الداخلية وتم تطبيق الأسطح الخارجية للقثطرة، وتم منع تكوين الأغشية الحيوية، كانت قناطر السيليكون المطلية بالفضة (SCS) أكثر فعالية في الحد من تكوين الأغشية الحيوية الميكروبية، وتشير هذه النتائج إلى أن تكوين الأغشية الحيوية الميكروبية قد يكون وثيق الصلة بخشونة السطح والميكروبات (CSH) cell surface hydrophobicity.

يعد تثبيط تكوين الأغشية الحيوية على القثطرة من الإجراءات البديلة الواعدة للعلاج التقليدي القائم على مضادات الميكروبات والذي يرتبط بتطوير المقاومة السريع.

أظهرت دراسة [36] Mai A. Amer, Mohamed A. Ramadan, Ahmed S. Attia and Reham Wasfi. Silicone Foley catheters impregnated with microbial indole derivatives inhibit crystalline biofilm formation by *Proteus mirabilis*. front. Cell الساد في المختبر لمشتقات الإندول ضد العزلات السريية للمتقلبة الرائعة *P. mirabilis*. وبينت قدرة قناطر فولي السيليكون (SFC) silicone Foley catheters المشبعة بمشتقات الإندول في مقاومة تكوين الغشاء الحيوي للمتقلبة *P. mirabilis* من الناحية الظاهرية وعلى مستوى التعبير الجيني. تم تشريب قثطرة فولي سليكون بمستخلص الإندول المسترجع من المادة الطافية للإمعائية الجذرية *sprhizobacterium* *Enterobacter* sp، تم تحديد Zch127 ونشاطه المضاد للغشاء الحيوي للـ (ATCC *P. mirabilis* 12435) والعزلة السريية P8 المزروعة في البول الاصطناعي. تسبب مستخلص الإندول بتركيز مثبط أقل من الحد الأدنى (sub-MIC = 0.5X MIC) في تقليل تكوين الأغشية الحيوية، حيث لوحظ انخفاض الكتلة الحيوية بنسبة 60-70%، وبنسبة  $3\log_2$  في البكتيريا الملتصقة، وتم تأكيد هذه النتائج عن طريق المسح بالمجهر الإلكتروني.

أكدت التغييرات في التعبير الجيني النسبي لجينات الفوعة النشاط المضاد للغشاء الحيوي لمستخلص الإندول ضد *P. mirabilis*، وأظهر تحليل التعبير الجيني التفاضلي أن استخلاص Zch127 بالتركيز MIC انخفاض كبير في تنظيم نشاط الاحتشاد للجينات *umoC* و *flhC* و *flhD* و *flhDC* و *mrpA* ( $p < 0.001$ )، بالإضافة لذلك يؤدي استخلاص Zch127 إلى خفض كبير في تنظيم الجينات المرتبطة بتخليق البوليامين:  $p < 0.001$ ) *speB* and *glnA*، والجين *luxS* المرتبط باستشعار النصاب، في حين لم تتأثر الجينات المنظمة لتشكيل المحفظة السكرية *rcsB* و *rcsD* بشكل كبير بوجود مشتقات الإندول. وأظهرت القنطرة المشبعة بمستخلص الإندول تأثيراً ضئيلاً أو معدوماً على السمية الخلوية لخطوط الخلايا الليفية البشرية مما يشير إلى سلامة هذا التدخل. وبالتالي، يمكن أن تعمل القنطرة المشبعة بالإندول كاستراتيجية مناسبة وأمنة لتقليل الإصابة بـ *P. mirabilis* CAUTIs. وبذلك توضح هذه الدراسة أن تشريب القنطرة بمستخلص الإندول الميكروبي يقلل بشكل فعال من تكوين الأغشية الحيوية البلورية بواسطة *P. mirabilis*. ومن احتمالية تطور المقاومة، بالإضافة إلى ميزة سلامة هذا المركب على خط الخلايا البشرية، كما تكشف دراسة التغيير في التعبير الجيني لـ *P. mirabilis* بوجود مستخلص الإندول هذا أن آلية عملها يمكن أن تكون بسبب تأثيرها على عوامل الفوعة التي تساهم في حركية الجراثيم، والتصاقها، وإنتاجها لليورياز، وبالتالي تقليل تكوين الأغشية الحيوية البلورية بواسطة *P. mirabilis*.

أظهر نموذج الخمج في المختبر *in vitro infection* نشاطاً كبيراً للجسيمات النانوية الفضية Silver nanoparticles (AgNPs) ضد الراكدة بوماني *A. baumannii* خارج الخلية وداخل الخلايا، كما توقف AgNPs بشدة تكاثر البكتيريا وتشكيل الأغشية الحيوية. فقد خفضت الـ AgNPs من مستوى النسخ من الجينات الفوعة والجينات ذات الصلة بالأغشية الحيوية، وتقدم هذه النتائج خطوة إضافية نحو فهم الآليات التي تتداخل بها الجسيمات النانوية الفضية مع انتشار الميكروبات واستمرارها [37].

واحدة من أخطر خصائص الكائنات الحية الدقيقة هو ميلها لتشكيل الأغشية الحيوية، التي ترتبط بتطور أحماس طويلة الأمد وأمراض أكثر شدة، إن عملية القضاء على مثل هذه الهياكل المعقدة صعبة نتيجة مقاومتها للأدوية المستخدمة الآن في الممارسة السريرية، لذلك يصبح العثور على مركبات جديدة ذات تأثير مضاد للأغشية الحيوية أمر ضروري. تعد معالجة الأحماس التي تسببها الأغشية الحيوية الجرثومية من الأمور الواعدة في علاج تقنية النانو مؤخراً. تم إجراء المزيد من الدراسات لتحديد ما إذا كانت الجسيمات النانوية (NPs) مفيدة في مكافحة الالتهابات الجرثومية، وتبين أن تقنية النانو (NPs) توفر ممرات توصيل آمنة للعلاجات المستهدفة لمكافحة مجموعة واسعة من الأحماس الميكروبية التي تسببها الأغشية الحيوية في المختبر *in vitro* [38].

هدفت دراسة [39] Rugaie, O.A.; Abdellatif, A.A.H.; El-Mokhtar, M.A.; Sabet, M.A.; Abdelfattah, A.; Alsharidah, M.; Aldubaib, M.; Barakat, H.; Abudoleh, S.M.; Al-Regaiey, K.A.; et al. Retardation of Bacterial Biofilm Formation by Coating Urinary Catheters with Metal Nanoparticle-Stabilized Polymers (AgNPs) إلى التحقق من فعالية الجسيمات النانوية الفضية (AgNPs) *silver nanoparticles* المستقرة ببوليمرية مختلفة تم إنشاؤها عبر تقنية طلاء بسيطة من خطوة واحدة، وقدرتها على تثبيط تكوين الأغشية الحيوية على القنطرة البولية. وتم إجراء فحص النشاط المضاد للميكروبات لتركيبات الجسيمات النانوية وتحديد الحد الأدنى من التركيز المثبط (MIC) وسميتها الخلوية ضد خلايا PC3، وفحص النشاط المضاد للأغشية الحيوية وفعالية الـ AgNPs المغلفة للقنطرة البولية في ظروف ثابتة ومتدفقة ضد العزلة السريرية

للإشريكية القولونية *Escherichia coli*. أظهرت النتائج أن البوليمرات التي تم فحصها يمكن أن تشكل AgNPs مستقرة مادياً، خاصة تلك المحضرة باستخدام البولي فينيل بيروليدون (PVP) وإيثيل السليلوز (EC). وبين الفحص الأولي وقياس تركيز MIC أن استخدام AgNPs-EC و AgNPs-PVP كان له تأثيرات فائقة مضادة للإشريكية القولونية، وبذلك توفر هذه المعطيات التي تم الحصول أن الـ EC و PVP المطلي بـ AgNP يمكن أن يكون من العوامل المحتملة المفيدة لطلاء القثطرة المضادة للبكتيريا والأغشية الحيوية التي تمنع تطور التهابات المسالك البولية التي تسببها الإشريكية القولونية.

تعد أخماج المشافي التي تسببها الأغشية الحيوية الجرثومية على أسطح المواد الحيوية مثل القثطرة البولية معقدة بسبب مقاومتها للصادات الحيوية، مما يمثل مشكلة شائعة في مرضى المستشفيات،

هدفت دراسة [40] Dalia A. Elzahaby ,ORCID,Hala A. Farrag, Rana R. Haikal,Mohamed H. Alkordi, Nourtan F. Abdeltawab ORCID and Mohammed A. Ramadan. .Inhibition of Adherence and Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa* by Immobilized ZnO Nanoparticles on Silicone Urinary Catheter Grafted by Gamma Irradiation إلى تعديل قناطر السيليكون بحيث تكون مقاومة للالتصاق الجرثومي وتكوين الأغشية الحيوية، واستخدمت هذه الدراسة طريقة مباشرة بسيطة لتطعيم حمض البولي أكريليك poly-acrylic acid على أغشية مطاط السيليكون باستخدام تشيع غاما لتزويد سطح السيليكون بمجموعات وظيفية من حمض الكربوكسيل المحبة للماء. سمح هذا التعديل للسيليكون بتثبيت الجسيمات النانوية ZnO nanoparticles (ZnO NPs) كمضادات للأغشية الحيوية، وأثبتت أغشية السيليكون المعدلة بـ FT-IR و SEM و TGA القدرة المضادة للالتصاق وتثبيت تكوين الأغشية الحيوية للعزلات السريرية موجبة وسالبة الغرام والخمائر المنتجة بقوة للغشاء الحيوي. وأظهر السيليكون المعدل والمطعم ZnO NPs توافق خلوي جيد مع خط الخلايا الظهارية البشرية. وبينت دراسة الأساس الجزيئي للتأثير المثبط لسطح السيليكون المعدل على الجينات المرتبطة بالأغشية الحيوية في عزلة *Pseudomonas aeruginosa* المختارة أن النشاط المضاد للالتصاق قد يكون ناتجاً عن تقليل كبير في تنظيم التعبير عن جينات *lasR* و *lasI* و *lecB* بنسبة تراوحت بين 2,2, 3.3 أضعاف على التوالي. وبالتالي فإن قناطر السيليكون المعدلة توفر نشاطاً واسع النطاق مضاداً للأغشية الحيوية مع تطبيقات مستقبلية محتملة في إعدادات المستشفى.

قامت دراسة [41] avarro S, Sherman E, Colmer-Hamood JA, Nelius T, Myntti M, Hamood AN. Urinary Catheters Coated with a Novel Biofilm Preventative Agent Inhibit Biofilm Development by Diverse Bacterial Uropathogens بفحص قدرة طلاء عوامل وقائية حيوية جديدة (BPA) biofilm preventative agent على قناطر بولية من السيليكون لمنع تكوين الأغشية الحيوية على القثطرة بواسطة عزلات جرثومية مختلفة من أخماج المسالك البولية: 3 ذراري *Escherichia coli*، تمثل الجراثيم الأكثر شيوعاً بالعزل من التهابات المسالك البولية. وذرية واحدة من الإمعائية *Enterobacter cloacae*، وهي عزلة مقاومة للأدوية المتعددة، وذرية واحدة من الزائفة *Pseudomonas aeruginosa*، وهي شائعة بين مرضى القثطرة طويلة الأمد، وعزلة واحدة من المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*، وهي مكورة

موجبة الجرام ومقاومة. تم في البداية اختبار قدرة هذه السلالات على تكوين أغشية حيوية على قناطر بولية مصنوعة من المطاط الأحمر red rubber ، والبولي فينيل كلوريد (PVC) polyvinyl chloride ، والسيليكون silicone باستخدام فحص الرقاقة الحيوية الدقيقة. عندما نمت في وسط بول اصطناعي، والذي يحاكي عن كثب بول الإنسان، شكلت جميع العزلات المختبرة أغشية حيوية كبيرة على جميع مواد القثطرة الثلاث. و نظراً لأن الكتلة الحيوية الغشائية المتكونة على قناطر السيليكون كانت أقل من  $0.5-1.6 \log$  من تلك المتكونة على المطاط أو PVC ، على التوالي، تم بعد ذلك تغليف قناطر السيليكون بالعوامل الوقائية الحيوية BPA (كلوريد البنزالكونيوم، حمض البولي أكريليك، والجلوتارالدهيد)، واختبرت قدرة القناطر المغلفة لتنشيط نمو الغشاء الحيوي الرقيق لهذه الجراثيم الممرضة البولية. وبالمقارنة مع قناطر السيليكون غير المطلية، منعت القسطرة المطلية بـ BPA تماماً تطور الغشاء الحيوي لجميع مسببات الأمراض البولية، باستثناء *P. aeruginosa* ، التي لم تظهر أي انخفاض في الكتلة الحيوية للغشاء الحيوي. ولاستكشاف سبب مقاومة الزائفة *P. aeruginosa* لطلاء BPA، استخدمت الدراسة ذريتين تمتلكان عديدات السكاريد الدهنية (LPS) specific lipopolysaccharide . على عكس الذرية الأم، فشلت الطافرتان في تكوين أغشية حيوية على القسطرة المطلية بـ BPA، مما يشير إلى أن تركيبة *P. aeruginosa* LPS تلعب دوراً في مقاومة النوع البري للزائفة *P. aeruginosa* wild-type لطلاء BPA. وبذلك تشير النتائج إلى أنه باستثناء الزائفة *P. aeruginosa*، قد تمنع قناطر السيليكون المطلية بـ BPA تكوين الأغشية الحيوية للجراثيم سلبية وإيجابية الغرام المسببة للأمراض البولية. وبالتالي وصفت هذه الدراسة الـ BPA كطلاء قثطرة وقائي جديد واسع الطيف، منع القثطرة المطلية بـ BPA من تطوير الأغشية الحيوية بواسطة *E. coli* و *E. cloacae* و MRSA، مما يشير إلى أن هذا الطلاء يوفر نهجاً واسع النطاق للوقاية من CAUTI.

شهدت السنوات الأخيرة تحسينات بارزة في طلاء القثطرة البولية لمعالجة أخماج المسالك البولية المرتبطة بالقثطرة CAUTI عند المرضى الذين يستخدمونها، وتمت الإشارة إلى أن CAUTIs واحدة من أكثر أخماج المستشفيات شيوعاً والتي يمكن أن تؤدي إلى مضاعفات مختلفة ( قشور قثطرة ، انتان دم شديد septicaemia ، التهاب الحويضة والكلية pyelonephritis. إلى جانب استراتيجيات الوقاية الصحية العامة. وتُظهر القثطرة البولية المغلفة بمضادات الميكروبات إمكانات كبيرة في الوقاية من المضاعفات المرتبطة بالقثطرة البولية. هدفت دراسة [42] إلى تقييم التحديثات الأخيرة على تطوير القثطرة البولية المضادة للميكروبات في سياق المسببات المرضية لخلل الوظيفة البولية، منها تعديل المواد المستخدمة في إنتاج القثطرة، مثل اللاتكس latex، البولي فينيل كلوريد (PVC) polyvinyl chloride، اللاتكس السيليكوني siliconized latex، المطاط الصناعي silicone elastomers ، اللاتكس المغطى بالبولي تيترا فلورو إيثيلين (polytetrafluoroethylene (PTFE)، اللاتكس المغطى بالهيدروجيل hydrogel-coated latex ، الإنزيمات enzymes، بولي إيثيلين جليكو polyethylene glyco ، طلاءات بوليزويتريون polyzwitterion coatings . وضع طلاء مضاد للميكروبات على سطح القثطرة البولية، مثل الأيونات المعدنية metal ions ، الصادات الحيوية antibiotics ، أكسيد النيتريك nitric oxide، ببتيدات مضادة للميكروبات antimicrobial peptides ، العاثيات bacteriophages . واستنتجت الدراسة بأنه لا تزال هناك بعض التحديات التي يجب معالجتها لتحسين الطلاء في المستقبل، أو لإضافة شيء جديد للقثطرة البولية، طالما هناك مشكلة رئيسية في تطوير الطلاءات المضادة للميكروبات متعلقة بوجود مقاومة للصادات الحيوية. لذلك سيتأثر استخدام القثطرة المغلفة بمضادات الميكروبات مع استمرار زيادة مقاومة الصادات الحيوية. وفي هذه الحالة، يمكن لنهج الآليات

المتعددة أن يقلل من مشكلة المقاومة. يمكن استخدام هذه الأساليب عن طريق استخدام عامل مضاد للميكروبات واحد فقط أو باستخدام طرق تآزرية، مثل صنع طلاء أو مادة القثطرة إما بواحد أو اثنين من العوامل المبيدة للجراثيم ثم طلاءها بعامل مضاد للتلوث. بالإضافة إلى الاستراتيجيات الأخرى كاستخدام الجسيمات النانوية في الطلاء. وتبقى السمية الخلوية إحدى التحديات التي تواجهها الطلاءات المضادة للميكروبات، والتي تحدث إما من خلال الاتصال المباشر مع العامل المضاد للميكروبات أو ترشيح العامل في جسم المريض، أو التوصيل الموضعي للعامل المضاد للميكروبات في وقت الإصابة.

أخيراً، فإن صحة المريض هي الهدف الرئيسي الذي يجب أخذه في الاعتبار، خاصة بالنسبة للقثطرة طويلة المدى، وفي هذه الحالة يفضل اختيار مجموعة من طلاءات القثطرة المغلفة جيداً والمرنة والقادرة على منع الانسداد في التجويف الداخلي من أجل راحة المريض بشكل عام. واتخاذ ما يلزم لإصدار حكم طبي شامل على أساس فردي للنظر في جميع العوامل المحيطة التي تحددها الحالة الطبية للمرضى بما يتماشى مع توفر طلاءات القثطرة.

## المراجع References

1. J. H. Lee, S. W. Kim, B. I. Yoon, U.-S. Ha, D. W. Sohn, and Y.-H. Cho, "Factors that affect nosocomial catheter-associated urinary tract infection in intensive care units: 2-year experience at a single center," Korean Journal of Urology, vol. 54, no. 1, p. 59, 2013.
2. P. Tenke, T. Mezei, I. Bóde, and B. Köves, "Catheter-associated urinary tract infections," *European Urology Supplements*, vol. 16, no. 4, pp. 138–143, 2017.
3. C. E. Chenoweth, C. V. Gould, and S. Saint, "Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections," *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 28, no. 1, pp. 105–119, 2014.
4. Yanbao Yu<sup>1</sup>, Harinder Singh, Tamara Tsitritin, et al. *Urethral Catheter Biofilms Reveal Plasticity in Bacterial Composition and Metabolism and Withstand Host Immune Defenses in Hypoxic Environment*. *ront. Med.*, 23 June 2021. Volume 8 - 2021 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.667462>.
5. Klein, R.D.; Hultgren, S.J. *Urinary tract infections: Microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020, 18, 211–226.
6. Sabir N, Ikram A, Zaman G, Satti L, Gardezi A, Ahmed A, Ahmed P. *Bacterial biofilm-based catheter-associated urinary tract infections: Causative pathogens and antibiotic resistance*. *Am J Infect Control*. 2017 Oct 1;45(10):1101-1105. doi: 10.1016/j.ajic.2017.05.009. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28629757.
7. Yu Y, Tsitritin T, Singh H, Doerfert SN, Sizova MV, Epstein SS, Pieper R. *Actinobaculum massiliense Proteome Profiled in Polymicrobial Urethral Catheter Biofilms*. *Proteomes*. 2018 Dec 9;6(4):52. doi: 10.3390/proteomes6040052. PMID: 30544882; PMCID: PMC6314084.
8. Gaglione, Rosa, Katia Pane, Maria De Luca, Monica Franzese, Angela Arciello, Francesco Trama, Stefano Brancorsini, Marco Salvatore, Ester Illiano, and Elisabetta Costantini. 2022. "Novel Antimicrobial Strategies to Prevent Biofilm Infections in Catheters after Radical

Cystectomy: A Pilot Study" Life 12, no. 6: 802.

<https://doi.org/10.3390/life12060802>.

9. Musa Hassan Muhammad, Aisha Lawan Idris, Xiao Fan, Yachong Guo, Yiyun Yu, Xu Jin, Junzhi Qiu, Xiong Guan and Tianpei Huang. *Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches*. Sec. Microbiotechnology. Volume 11. 2020 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00928>.
10. Alav, I., Sutton, J. M., and Rahman, K. M. (2018). *Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation*. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 2003–2020. doi: 10.1093/jac/dky042.
11. Wu, H., Moser, C., Wang, H. Z., Hoiby, N., and Song, Z. J. (2015). *Strategies for combating bacterial biofilm infections*. *Int. J. Oral Sci.* 7, 1–7. doi: 10.1038/ijos.2014.65.
12. Khatoon, Z., Mctiernan, C. D., Suuronen, E. J., Mah, T. F., and Alarcon, E. I. (2018). *Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention*. *Heliyon* 4:e01067. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067.
13. Pakharukova, N., Tuittila, M., Paavilainen, S., Malmi, H., Parilova, O., Teneberg, S., et al. (2018). *Structural basis for Acinetobacter baumannii biofilm formation*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 115, 5558–5563.
14. Masters, E. A., Trombetta, R. P., De Mesy Bentley, K. L., Boyce, B. F., Gill, A. L., Gill, S. R., et al. (2019). *Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy”*. *Bone Res.* 7:20. doi: 10.1038/s41413-019-0061-z.
15. Ciofu, O., and Tolker-Nielsen, T. (2019). *Tolerance and resistance of Pseudomonas aeruginosa biofilms to antimicrobial agents-How P. aeruginosa can escape antibiotics*. *Front. Microbiol.* 10:913. doi: 10.3389/fmicb.2019.00913.
16. C. Baier, L. Linke, M. Eder, F. Schwab, I.F. Chaberny, R.-P. Vonberg, E. Ebadi. *Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients*. *PLOS ONE*, 15 (1) (2020), Article e0227772, 10.1371/journal.pone.0227772.
17. W.-C. Liao, W.-S. Chung, Y.-C. Lo, W.-H. Shih, C.-H. Chou, C.-Y. Chen, C.-Y. Tu, M.-W. Ho. *Changing epidemiology and prognosis of nosocomial bloodstream infection: A single-center retrospective study in Taiwan*. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* (2021), 10.1016/j.jmii.2021.09.015.
18. Odinéa Maria Amorim BATISTA, Rachel Maciel MONTEIRO, Marinila Buzanelo MACHADO, Pedro Castania Amadio DOMINGUES, Evandro WATANABE, Denise de ANDRADE, Maria Eliete Batista MOURA. *BIOFILMS FORMATION AND PREVENTION ON URINARY CATHETERS: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS*. *Biosci. J.*, Uberlândia, v. 36, n. 3, p. 1058-1065, May/June 2020. <http://dx.doi.org/10.14393/BJ-v36n3a2020-47796>.
19. FURLAN, M. C. R., et al. *Evaluation of disinfection of surfaces at an outpatient unit before and after an intervention program*. *BMC infectious diseases*, v. 19, n. 1, p. 355, 2019b. DOI:10.1186/s12879-019-3977-4.
20. Feneley, R.C., Hopley, I.B. and Wells, P.N. (2015) *Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda*. *J Med Eng Technol* 39, 459– 570.

21. Stickler, D.J. (2014) *Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: something needs to be done*. J Intern Med 276, 120– 129.
22. Touzel, R.E., Sutton, J.M. and Wand, M.E. (2016) *Establishment of a multi-species biofilm model to evaluate chlorhexidine efficacy*. J Hosp Infect 92, 154– 160.
23. Macleod, S.M. and Stickler, D.J. (2007) *Species interactions in mixed-community crystalline biofilms on urinary catheters*. J Med Microbiol 56, 1549– 1557.
24. Stickler, D.J. and Morgan, S.D. (2008) *Observations on the development of the crystalline bacterial biofilms that encrust and block Foley catheters*. J Hosp Infect 69, 350– 360.
25. Holling, N., Dedi, C., Jones, C.E., Hawthorne, J.A., Hanlon, G.W., Salvage, J.P., Patel, B.A., Barnes L.M. et al. (2014a) *Evaluation of environmental scanning electron microscopy for analysis of Proteus mirabilis crystalline biofilms in situ on urinary catheters*. FEMS Microbiol Lett 355, 20– 27.
26. Schaffer, J.N., Norsworthy, A.N., Sun, T.T. and Pearson, M.M. (2016) *Proteus mirabilis fimbriae- and urease-dependent clusters assemble in an extracellular niche to initiate bladder stone formation*. Proc Natl Acad Sci USA 113, 4494– 4499.
27. A. S. Azevedo, C. Almeida, L. F. Melo, and N. F. Azevedo, “Impact of polymicrobial biofilms in catheter-associated urinary tract infections,” Critical Reviews in Microbiology, vol. 43, no. 4, pp. 423–439, 2017.
28. Oleksy-Wawrzyniak M., Junka A., Brożyna M., Paweł M., Kwiek B., Nowak M., Mączyńska B., Bartoszewicz M. *The in vitro ability of klebsiella pneumoniae to form biofilm and the potential of various compounds to eradicate it from urinary catheters*. Pathogens. 2021;11:42. doi: 10.3390/pathogens11010042.
29. P. Singha, J. Locklin, H. Handa. *A review of the recent advances in antimicrobial coatings for urinary catheters*. Acta Biomater, 1 (50) (2017), pp. 20-40.
30. F. Assadi. *Strategies for preventing catheter associated urinary tract infections*. Int J Prev Med, 1 (1) (2018).
31. D. Kart, A.S. Kustimur, M. Sağıroğlu, A. Kalkançı. *Evaluation of antimicrobial durability and anti-biofilm effects in urinary catheters against Enterococcus faecalis clinical isolates and reference strains*. Balkan Med J, 34 (6) (2017), p. 546.
32. Rasamiravaka, T., Labtani, Q., Duez, P., and El Jaziri, M., (2015). *The formation of biofilms by Pseudomonas aeruginosa: a review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms*. Biomed Research International, 20, 15–20.
33. Stickler, D. J. *Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters*. Nat. Clin. Pract. Urol. 2008, 5, 598– 608, DOI: 10.1038/ncpuro1231 .
34. Ryad Djeribi, Warda Bouchloukh , Thierry Jouenne, Bouzid Menaâ, *Characterization of bacterial biofilms formed on urinary catheters*.

American Journal of Infection Control. Volume 40, Issue 9, November 2012, Pages 854-859:<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.10.009>.

35. Kyoung-Ho Lee, Su Jung Park, SunJu Choi, Young Uh, Joo Young Park, and Kyoung-Hee Han. *The Influence of Urinary Catheter Materials on Forming Biofilms of Microorganisms*. Journal of Bacteriology and Virology 2017. Vol. 47, No. 1 p.32 – 40. <http://dx.doi.org/10.4167/jbv.2017.47.1.32>

36. Mai A. Amer, Mohamed A. Ramadan, Ahmed S. Attia and Reham Wasfi. *Silicone Foley catheters impregnated with microbial indole derivatives inhibit crystalline biofilm formation by Proteus mirabilis*. front. Cell. Infect. Microbiol., Sec. Biofilms Volume 12 - 2022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1010625>.

37. Hetta, H.F.; Al-Kadmy, I.M.S.; Khazaal, S.S.; Abbas, S.; Suhail, A.; El-Mokhtar, M.A.; Ellah, N.H.A.; Ahmed, E.A.; Abd-Ellatief, R.B.; El-Masry, E.A.; et al. *Antibiofilm and antivirulence potential of silver nanoparticles against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*. Sci. Rep. 2021, 11, 10751.

38. Mohanta YK, Chakrabartty I, Mishra AK, Chopra H, Mahanta S, Avula SK, Patowary K, Ahmed R, Mishra B, Mohanta TK, Saravanan M, Sharma N. *Nanotechnology in combating biofilm: A smart and promising therapeutic strategy*. Front Microbiol. 2023 Mar 3;13:1028086. doi: 10.3389/fmicb.2022.1028086. PMID: 36938129; PMCID: PMC10020670.

39. Rugaie, O.A.; Abdellatif, A.A.H.; El-Mokhtar, M.A.; Sabet, M.A.; Abdelfattah, A.; Alsharidah, M.; Aldubaib, M.; Barakat, H.; Abudoleh, S.M.; Al-Regaiey, K.A.; et al. *Retardation of Bacterial Biofilm Formation by Coating Urinary Catheters with Metal Nanoparticle-Stabilized Polymers*. Microorganisms 2022, 10, 1297. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071297>.

40. Dalia A. Elzahaby, ORCID, Hala A. Farrag, Rana R. Haikal, Mohamed H. Alkordi, Nourtan F. Abdeltawab ORCID and Mohammed A. Ramadan. *Inhibition of Adherence and Biofilm Formation of Pseudomonas aeruginosa by Immobilized ZnO Nanoparticles on Silicone Urinary Catheter Grafted by Gamma Irradiation*. Microorganisms 2023, 11(4), 913; <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040913>.

41. avarro S, Sherman E, Colmer-Hamood JA, Nelius T, Myntti M, Hamood AN. *Urinary Catheters Coated with a Novel Biofilm Preventative Agent Inhibit Biofilm Development by Diverse Bacterial Uropathogens*. Antibiotics. 2022; 11(11):1514. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111514>.

42. Kanti SPY, Csóka I, Jójárt-Laczkovich O, Adalbert L. *Recent Advances in Antimicrobial Coatings and Material Modification Strategies for Preventing Urinary Catheter-Associated Complications*. Biomedicines. 2022; 10(10):2580. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102580>.