



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

**Ρόλος των βιομεμβρανών στη διασπορά παθογόνων
στο νοσοκομειακό περιβάλλον: επιτήρηση και
αντιμετώπισή τους**

Συγγραφέας

ΣΩΤΗΡΙΑ ΜΑΚΡΗ

ΑΜ: 20679083

Επιβλέπουσα:

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΓΙΑΚΚΟΥΠΗ

Αθήνα, 2024



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
DEPARTMENT OF PUBLIC AND COMMUNITY HEALTH**

Diploma Thesis

**Role of biofilms in the spread of pathogens in the hospital
environment: surveillance and treatment**

Student name and surname:

SOTIRIA MAKRI

Registration Number:

20679083

Supervisor name and surname:

PANAGIOTA GIAKKOUI

Athens, 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ρόλος των βιομεμβρανών στη διασπορά παθογόνων στο νοσοκομειακό περιβάλλον: επιτήρηση και αντιμετώπισή τους

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Παναγιώτα Γιακκούπη	Επίκουρη καθηγήτρια	
2	Ευδοκία Βασσάλου	Επίκουρη Καθηγήτρια	
3	Κωνσταντίνος Ντελέζος	Επίκουρος Καθηγητής	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/ηΣΩΤΗΡΙΑ.....ΜΑΚΡΗ..... Του ΝΙΚΟΛΑΟΥ....., με αριθμό μητρώου 20679083... φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ..... του Τμήματος ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ....., δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή*

Ο/Η Δηλών/ούσα
ΜΑΚΡΗ ΣΩΤΗΡΙΑ

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**
(Υπογραφή)

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

*** Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση και έγκριση του επιβλέποντα, προβλέπεται χρονικός περιορισμός πρόσβασης (embargo) 6-12 μήνες. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):**

https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf

Περιεχόμενα

Περίληψη	8
Συνοτομογραφίες.....	10
Εισαγωγή.....	12
Κεφάλαιο 1 Βιομεμβράνες.....	13
1.1 Ορισμός.....	13
1.2 Σχηματισμός και δόμη.....	14
1.3 Πού απαντώνται τα βιοϋμένια;	16
1.4 Είδη βιοϋμένων και η λειτουργία τους	17
1.4.1 Γενικά	17
1.4.2 Ενυδατωμένα βιοφίλμ	18
1.4.3 Περιβαλλοντικά ξηρά βιοφίλμ.....	20
1.4.4 Μονοειδή και Πολυειδή.....	21
Κεφάλαιο 2 Διασπορά παθογόνων και ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις.....	23
2.1 Λοιμώξεις που οφείλονται σε βιοφίλμ	23
2.1.1 Βασικές διαφορές λοιμώξεων οφειλόμενων σε βιοφίλμ και οφειλόμενων σε.....	23
πλαγκτονικά κύτταρα.....	23
2.1.2 Παράμετροι εντοπισμού λοιμώξεων από βιοφίλμ.....	24
2.2 Βιοφίλμ στις υδραυλικές εγκαταστάσεις χώρων παροχής υγειονομικής περίθαλψης	26
2.2.1 Το νερό ως πηγή ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων	28
2.2.2 Σχηματισμός βιοφίλμ και μικροβιακή αντοχή	29
2.3 Βιομεμβράνες και ιατρικές συσκευές	31
2.3.1 Πρόληψη	32
2.4 Επιφάνειες υψηλής επαφής και ανάπτυξη βιοϋμένων	33
Κεφάλαιο 3 Επιτήρηση νοσοκομειακών λοιμώξεων	35
3.1 Στοχευμένη επιτήρηση.....	36
3.2 Συλλογή στοιχείων	37
3.3 Συστήματα επιτήρησης της αντιμικροβιακής αντοχής στα Ελληνικά νοσοκομεία.....	39
3.3.1 WHONET-Greece: Ελληνικό Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής	39
3.3.2 EARS-Net – ECDC: Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής.....	40
3.4 Νομοθετικό πλαίσιο	42
Κεφάλαιο 4 Διαχείριση βιοφίλμ	44
4.1 Αντιμετώπιση των επιφανειακά προσκολλημένων κυττάρων και των βιοϋμένων.....	44

4.2 Στρατηγικές ελέγχου του βιοφίλμ: παραδοσιακές και προηγμένες μέθοδοι για την αντιμετώπιση της απειλής του βιοφίλμ	44
4.2.1 Βιοκτόνα και βοηθητικά βιοκτόνων – Βιολογικές μέθοδοι	45
4.2.2 Αναπροσαρμογή επιφανειών για την πρόληψη της ανάπτυξης βιοφίλμ –	47
Χημικές μέθοδοι.....	47
4.2.3 Μηχανικές μέθοδοι.....	49
4.3 Επιφανειοδραστικές ουσίες	50
Επίλογος.....	52
Βιβλιογραφία	54
Πηγές Εικόνων	57
Πίνακας εικόνων.....	58
Πίνακες.....	58

Περίληψη

Στην συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία εξετάζεται η σημασία των βιομεμβρανών (βιοφίλμ) στην εξάπλωση παθογόνων μικροοργανισμών σε χώρους νοσοκομειακής περίθαλψης. Ο στόχος της εργασίας ήταν η αναλυτική μελέτη της δομής των βιομεμβρανών, η ανάλυση των χαρακτηριστικών τους, και η αξιολόγηση της δράσης τους στην εμφάνιση και εξάπλωση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Παράλληλα, ερευνήθηκαν οι συνηθέστερες λοιμώξεις από βιοφίλμ που σχετίζονται με το νερό, τις ιατρικές συσκευές και τις επιφάνειες υψηλής επαφής εντός των χώρων του νοσοκομειακού περιβάλλοντος, καθώς και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα για την επιτήρηση και την αντιμετώπισή τους στον τομέα της παροχής υπηρεσιών υγείας.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιλάμβανε αναζήτηση σχετικών άρθρων στη βάση δεδομένων PubMed, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις-κλειδιά που σχετίζονται με τα βιοφίλμ και τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις. Η ανάλυση των ευρημάτων υπογράμμισε την αυξημένη ανθεκτικότητα των παθογόνων μικροοργανισμών που βρίσκονται ενσωματωμένοι σε δομές βιομεμβρανών. Αυτή η ανθεκτικότητα τα καθιστά την αντιμετώπισή τους πιο δύσκολη με την χρήση συνηθισμένων αντιβιοτικών και απολυμαντικών, γεγονός που αυξάνει την επικινδυνότητά τους για διασπορά και την πρόκληση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων.

Τα συμπεράσματα της έρευνας επισημαίνουν την ανάγκη για αυστηρότερη επιτήρηση και εφαρμογή αποτελεσματικών μεθόδων αντιμετώπισης των βιοφίλμ στον υγειονομικό τομέα, με στόχο την πρόληψη των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και τη διασφάλιση της υγείας των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας και την προστασία της δημόσιας υγείας.

Λέξεις κλειδιά

Βιομεμβράνες, Ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, Παθογόνοι μικροοργανισμοί, Ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, Επιτήρηση

Abstract

This thesis examines the significance of biofilms in the spread of pathogenic microorganisms in hospital environments. The aim of the study was to analyze the structure of biofilms, assess their characteristics, and evaluate their role in the occurrence and spread of hospital-acquired infections. Additionally, common biofilm-related infections were investigated, including those associated with water, medical devices, and high-contact surfaces within hospital settings, as well as the methods currently used to monitor and control them in healthcare services.

The methodology involved searching for relevant articles in the PubMed database using specific keywords related to biofilms and hospital-acquired infections. The analysis of the findings highlighted the increased resistance of pathogenic microorganisms embedded in biofilm structures. This resistance makes their treatment more challenging with conventional antibiotics and disinfectants, thus increasing the risk of their spread and the potential for hospital-acquired infections.

The research concludes that stricter monitoring and the implementation of effective methods to control biofilms in the healthcare sector are essential to prevent hospital-acquired infections, ensure the safety of patients and healthcare professionals, and protect public health.

Key words

Biofilms, Hospital-acquired infections, Pathogenic microorganisms, Antibiotic resistance, Monitoring

Συντομογραφίες

HAI	Hospital Acquired Infections	Ενδονοσοκομειακές Λοιμώξεις
EPS	Extracellular Polymeric Substance	Εξωκυτταρική Πολυμερική Μήτρα
eDNA	Extracellular DNA	Εξωκυτταρικό DNA
DSB	Dry Surface Biofilm	Βιοφίλμ Ξηρής Επιφάνειας
QS	Quorum Sensing	Διακυτταρική Επικοινωνία
BAI	Biofilm Associated Infections	Νοσοκομειακές Λοιμώξεις που σχετίζονται με τα βιοφίλμ
MDRO	Multi Drug Resistant Organisms	Πολυανθεκτικοί Μικροοργανισμοί

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Παναγιώτα Γιακκούπη, Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Δημόσιας Υγείας, για την πολύτιμη καθοδήγηση, την υποστήριξη και την αμέριστη βοήθειά και υπομονή της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της πτυχιακής εργασίας. Η συμβολή της ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωσή της. Επίσης, ευχαριστώ από καρδιάς τη μητέρα μου, για την απέραντη υπομονή, την αγάπη και τη συνεχή στήριξή της σε κάθε μου βήμα. Χωρίς τη δική της αφοσίωση και ενθάρρυνση, δεν θα είχα καταφέρει να φτάσω ως εδώ.

Εισαγωγή

Η έρευνα των βιοφίλμ ολοένα και εντείνεται στον χώρο της υγειονομικής περίθαλψης τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της σύνδεσής τους με χρόνια τραύματα, λοιμώξεις από ουροκαθετήρες, πνευμονίες και ιατρικές συσκευές. Η εξάπλωση και η μετάδοση των παθογόνων μικροοργανισμών μέσω των βιοφίλμ, είτε σε έναν ξενιστή-ασθενή μέσω των ιατρικών συσκευών και εργαλείων, είτε σε επιφάνειες κοντά και γύρω στο περιβάλλον του ασθενή, παρουσιάζει μεγάλο κίνδυνο μόλυνσης και εμφάνισης λοιμώξεων. (Maillard & Centeleghe, 2023) Οι βιομεμβράνες αποτελούν μία ευρέως διαδεδομένη και επιτυχημένη δομή για την εξασφάλιση της επιβίωσης στο φυσικό περιβάλλον, με το βιοφίλμ να είναι η κυρίαρχη μικροβιακή μορφή ζωής. (Yin et al., 2019)

Οι μικροοργανισμοί ουσιαστικά σχηματίζουν βιομεμβράνες με σκοπό την επιβίωση υπό αντίξοες συνθήκες, αλλά και για να αντιμετωπίσουν απειλές που προκύπτουν από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, τις αντιμικροβιακές ουσίες, τα αντιβιοτικά κ.λπ. Ως αποτέλεσμα τα βιοφίλμ όταν βρίσκονται σε αφιλόξενο περιβάλλον και αντιμετωπίζουν κίνδυνο, έχουν αναπτύξει μηχανισμούς άμυνας που ενδέχεται να δρουν ανταγωνιστικά απέναντι στο σύστημα του ξενιστή-ασθενή. Οι συχνότεροι μικροοργανισμοί που εντοπίζονται στα βιοφίλμ που σχετίζονται με ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις και ασθένειες και εμφανίζουν εξαιρετική δυσκολία στην αντιμετώπισή τους είναι: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.* κ.ά. (Biswas et al., 2024)

Οι λοιμώξεις που εμφανίζονται σε νοσοκομεία και χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (HAIs - Hospital Acquired Infections) αποτελεί διεθνή απειλή και είναι αιτία αύξησης της θνησιμότητας και της νοσηρότητας. Οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις δοκιμάζουν σημαντικά τόσο αναπτυσσόμενες όσο και ιδιαίτερα αναπτυγμένες ευρωπαϊκές και μη χώρες. Ετησίως σχεδόν 40.000 ασθενείς που έχουν νοσηλευθεί πεθαίνουν σε όλο τον κόσμο από HAIs, με αυτές τις λοιμώξεις να αποτελούν ποσοστό πάνω από το 25% των παθήσεων που προκύπτουν κατά την παροχή υπηρεσιών υγείας στις αναπτυσσόμενες και έως και 15% στις πλούσιες χώρες. Οι βιομεμβράνες μάλιστα μπορεί να ευθύνονται και για το 80% των μικροβιακών λοιμώξεων στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι λοιμώξεις αυτές περιλαμβάνουν μηνιγγίτιδα, λοιμώξεις των νεφρών, ενδοκαρδίτιδα, κυστική ίνωση, περιοδοντίτιδα, μη επουλωτικές χρόνιες πληγές και λοιμώξεις που σχετίζονται με προσθετικές και εμφυτεύσιμες συσκευές κ.α.. (Mishra et al., 2024)

Κεφάλαιο 1 Βιομεμβράνες

1.1 Ορισμός

Η μικροβιακή βιομεμβράνη ή βιοϋμένιο ή βιοφίλμ ορίζεται ως μια δομή που αποτελείται από μικροοργανισμούς που περιβάλλονται από μια πολυμερή μήτρα που παράγεται από τους ίδιους τους μικροοργανισμούς. Αυτά τα βιοϋμένια μπορεί να είναι μονοειδή ή πολυειδή. Επιπλέον μπορεί να επικολλώνται σε επιφάνειες ή όχι, αλλά κυρίως βρίσκονται σε ιστούς και εκκρίσεις. Συνήθως περιλαμβάνουν συστατικά από κάποιον ξενιστή. (Hall-Stoodley et al., 2012) Σε σύγκριση με τα βιοφίλμ ενός είδους (μονοειδή), τα βιοφίλμ πολλών ειδών (πολυειδή) με πολλαπλά είδη βακτηρίων και ευκαρυωτών απαντώνται ευρέως στη φύση και παρουσιάζουν μεγαλύτερη σταθερότητα. (Yao et al., 2022)

Ο Anthony van Leeuwenhoek (1632-1723), από το Delft της Ολλανδίας, χρησιμοποίησε το πρωτόγονο μικροσκόπιό του για να παρατηρήσει και να περιγράψει τα βιοϋμένια. Με ένα δείγμα από το στόμα του, παρατήρησε συσσωρευμένα μικρόβια στο "τοιχώμα των δοντιών" και από "σωματίδια που έβγαλε από τη γλώσσα του". Αργότερα, ο Louis Pasteur (1822-1895) παρατήρησε και συνέδεσε την παρουσία συσσωματωμάτων βακτηρίων με την αιτία που το κρασί γίνεται οξικό. Παρόλα αυτά, στην διάρκεια περίπου του επόμενου αιώνα, οι μικροοργανισμοί που δημιουργούν βιοϋμένια δεν προκαλούσαν ενδιαφέρον ή δεν ήταν γνωστοί στους ιατρικούς μικροβιολόγους. (Høiby, 2017)

Ο όρος "βιοφίλμ" εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 1975 και χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τη μικροβιακή κοινότητα που προσκολλάται τόσο σε αβιοτικές όσο και σε βιοτικές επιφάνειες. (Mack et al., 1975). Οι πρώτες δύο ιατρικές αναφορές που χρησιμοποίησαν τη λέξη «βιοφίλμ» προέρχονταν από οδοντιάτρους του Πανεπιστημίου Lund της Σουηδίας το 1981. Την ίδια χρονιά, ο J.W. Costerton χρησιμοποίησε τον όρο σε ένα τεχνικό άρθρο μικροβιολογικής έκθεσης. Ο Costerton εισήγαγε την έννοια του «βιοφίλμ» στην ιατρική μικροβιολογία το 1985 και απέδειξε την αυξημένη αντιμικροβιακή αντοχή των βακτηρίων που αναπτύσσονται σε βιοφίλμ σε σύγκριση με αυτά που αναπτύσσονται ελεύθερα στο νερό. Με την λέξη "φίλμ", γίνεται προσπάθεια αναφοράς στην προσκόλληση, τη συσσωμάτωση και τον πολλαπλασιασμό βακτηρίων σε επιφάνειες και χρησιμοποιήθηκε στη θαλάσσια μικροβιολογία για να διακρίνει τα προσκολλημένα (άκαμπτα) βακτήρια από τα βακτήρια ή αλλιώς από τους πλαγκτονικούς οργανισμούς που κολυμπούν ελεύθερα. (Høiby, 2017)

Τα μικροβιακά βιοφίλμ αποτελούν την πιο διαδεδομένη μορφή φυσικών οικοσυστημάτων και συχνά αποτελούνται από μια πολύπλοκη μικροβιακή κοινότητα που ενσωματώνεται σε μια εξωκυτταρική πολυμερική μήτρα (EPS). Αυτή η μήτρα περιλαμβάνει πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες, λιπίδια, ένζυμα, εξωκυτταρικό DNA (eDNA) και νερό. (Maillard & Centeleghe, 2023). Η παρουσία της εξωκυτταρικής μήτρας, αυτό το καθοριστικό χαρακτηριστικό ενός βιοφίλμ, οφείλεται στις

εξωκυτταρικές πολυμερείς ουσίες που εκκρίνονται από τα κύτταρα που κατοικούν στο εσωτερικό του και συμβάλλουν στον σχηματισμό της μήτρας. Ουσιαστικά οι φυσικές και χημικές ιδιότητες των συστατικών της μήτρας του βιοφίλμ σε συνδυασμό με τις ειδικές αλληλεπιδράσεις τους προσδίδουν τις συνολικές μηχανικές ιδιότητες του βιοφίλμ. Αυτές οι ιδιότητες δίνουν την δυνατότητα στην μήτρα να προστατεύει τα κύτταρα που κατοικούν εντός της από κινδύνους του περιβάλλοντος όπως η αποξήρανση, η χημική διαταραχή, η εισβολή άλλων βακτηρίων και η θανάτωση από άλλους ανταγωνιστές οργανισμούς. Επιπρόσθετα η μήτρα παρέχει τα μηχανικά γνωρίσματα που είναι απαραίτητα για την προστασία των κυττάρων από εξωτερικές δυνάμεις, όπως η διάτμηση του υγρού, και για τη διασφάλιση ότι το σύνολο της κοινότητας του βιοφίλμ διατηρείται προσκολλημένο στην εκάστοτε επιφάνεια που αναπτύσσεται. (Yan & Bassler, 2019)

Τα βιοϋμένια ουσιαστικά αποτελούν κοινότητες μικροοργανισμών που παρέχουν προστασία από δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες και αντιμικροβιακούς παράγοντες. Λειτουργούν ως πηγή θρεπτικών συστατικών και ως μηχανισμός προστασίας από διαδικασίες απολύμανσης. Τα βακτήρια σε βιοφίλμ είναι επίσης πιο ανθεκτικά απέναντι στην έκθεση σε αντιμικροβιακά σκευάσματα, αφού εμποδίζεται η εισχώρηση των αντιβιοτικών. Επιπλέον, τα βιοϋμένια αναγνωρίζονται ως σημαντικός παράγοντας για τη διάδοση γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τις λειτουργίες και τους μηχανισμούς επιβίωσης των μικροοργανισμών. (Maillard & Centeleghe, 2023)

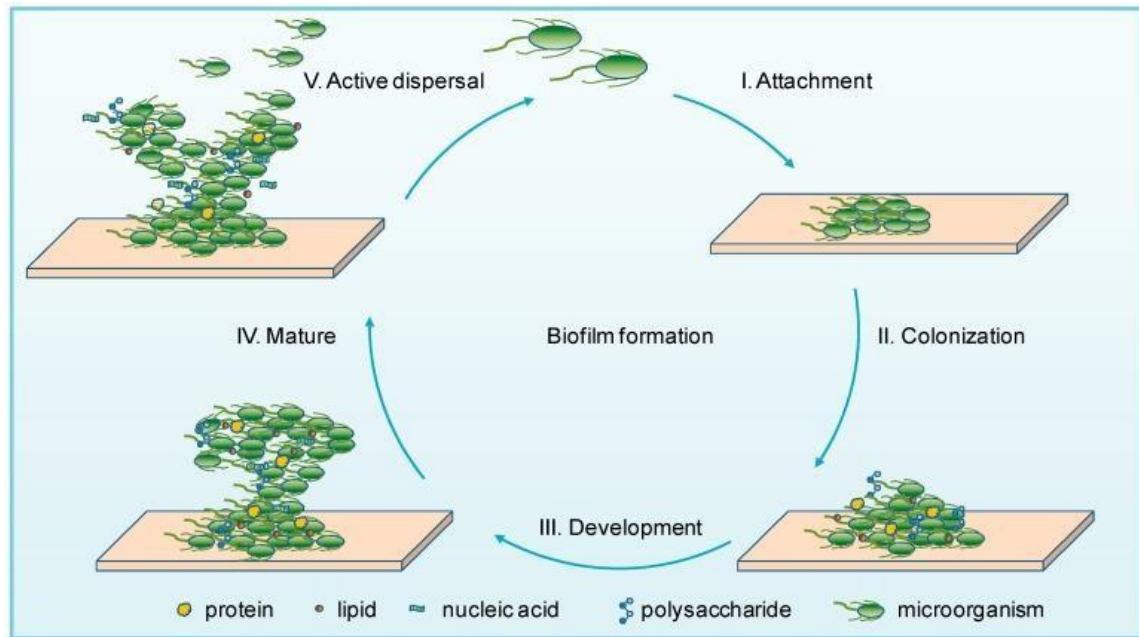
1.2 Σχηματισμός και δόμη

Στο φυσικό περιβάλλον, υπάρχουν ορισμένες ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία υψηλής έντασης (UV), η υψηλή ή χαμηλή θερμοκρασία, η υψηλή αλκαλικότητα, η υψηλή οξύτητα, η υψηλή αλατότητα, η υψηλή πίεση, η έλλειψη θρεπτικών συστατικών και άλλα. Αρχικά, αυτά τα περιβάλλοντα θεωρούνταν απαγορευτικά για την ανάπτυξη ζωής. Ωστόσο, με την πρόοδο της επιστήμης και την πάροδο του χρόνου έχει προκύψει ότι περιέχουν μία πληθώρα μικροοργανισμών. Αυτοί οι οργανισμοί που επιβιώνουν και ευδοκιμούν σε αυτά τα ακραία περιβάλλοντα, που παλαιότερα θεωρούνταν αντίξοα για τη ζωή, είναι απαραίτητο να διαθέτουν έναν ή και περισσότερους εξειδικευμένους μηχανισμούς ανθεκτικότητας, ένας από αυτούς τους μηχανισμούς είναι το βιοφίλμ έχοντας μάλιστα κρίσιμο ρόλο στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων. (Yin et al., 2019)

Μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχε αρκετή κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα κύτταρα διατάσσονται μέσα στα βιοϋμένια και του τρόπου με τον οποίο οι δομές των τρισδιάστατων βιοϋμενίων δημιουργούνται από κύτταρο σε κύτταρο. (Yan & Bassler, 2019). Ένα βιοφίλμ δημιουργείται όταν πλαγκτονικά βακτήρια επικαθίζονται σε μια επιφάνεια και ορισμένα από αυτά αρχίζουν να αποικίζονται και να διασπώνται, δημιουργώντας μια προστατευτική μήτρα από πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες και λιπίδια. Τα βιοϋμένια μπορούν να δημιουργηθούν σε ζωντανούς και νεκρούς ιστούς, περιβαλλοντικές επιφάνειες και ιατρικές συσκευές. Μάλιστα λόγω της ικανότητάς τους να δημιουργούνται ειδικά σε εσωτερικές ιατρικές συσκευές, αποτελούν την βασική αιτία αποτυχίας εμφυτευμάτων. (Strom et al., 2020)

Καθώς ένα εμφύτευμα ή μια συσκευή εισέρχεται στο σώμα, θα δημιουργηθεί ένα φιλμ που περιέχει πρωτεΐνες γύρω από το αντικείμενο, δημιουργώντας μια περιβάλλουσα πρωτεϊνική μήτρα που επιτρέπει τον βακτηριακό αποικισμό. Μόλις οι βακτηριακοί μικροοργανισμοί προσαρμοστούν στην επιφάνεια, θα αρχίσουν να αναπτύσσουν βιοϋμένια δομή. (Maillard & Centeleghe, 2023)

Ο τρόπος ζωής του βιοφίλμ είναι ένας ατέρμονος κύκλος και η διαδικασία σχηματισμού βιοφίλμ μπορεί να συνοψιστεί στα ακόλουθα πέντε κύρια στάδια που φαίνονται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 1):



Εικόνα 1 Μοντέλο σχηματισμού βιοφίλμ

1. Προσκόλληση: οι μικροοργανισμοί προσροφώνται αντιστρεπτά σε μια επιφάνεια μέσω ασθενών αλληλεπιδράσεων (όπως οι δυνάμεις van der Waals) με μια βιοτική ή αβιοτική επιφάνεια
2. Αποικισμός: οι μικροοργανισμοί προσκολλώνται μη αντιστρεπτά στην επιφάνεια μέσω ισχυρότερων υδρόφιλων/υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων από με την βοήθεια των μαστιγίων, των διαύλων επικοινωνίας (pili), τους λιποπολυσακχαρίτες, τους εξωπολυσακχαρίτες, τις συγκολλητικές πρωτεΐνες που δεσμεύουν το κολλαγόνο κ.λπ.
3. Ανάπτυξη: τα πολυστρωματικά κύτταρα συσσωρεύονται με πολλαπλασιασμό και παράγονται και εκκρίνονται EPS (εξωκυτταρικές πολυμερείς ουσίες)
4. Ωρίμανση: σταθερός σχηματισμός μιας τρισδιάστατης κοινότητας που περιέχει κανάλια για την αποτελεσματική διανομή θρεπτικών ουσιών και μορίων σηματοδότησης εντός του βιοϋμενίου

5. Ενεργός διασπορά: τα μικροβιακά κύτταρα αποσπώνται σε συσσωματώματα ή διαχωρίζονται, λόγω αλληλεπιδράσεων είτε με ενδογενείς είτε με εξωγενείς παράγοντες, με τα διασκορπισμένα κύτταρα να αποικίζουν στη συνέχεια σε άλλες θέσεις .

Σε αυτήν την δυναμική διαδικασία, ειδικά ένζυμα συμμετέχουν στην αποσύνθεση και ανασύνθεση του βιοφίλμ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο την μερική αποδόμηση του πολυμερούς, αλλά και την ενεργή διασπορά του βιοφίλμ και την επακόλουθη επανάληψη της πρόσκλησης του στην επιφάνεια. Η αρχική πρόσκληση αποτελεί την έναρξη της διαδικασίας σχηματισμού ενός βιοφίλμ, ενώ η ενεργή διάδοση δεν αποτελεί το τέλος, αλλά την αφετηρία για τον επόμενο κύκλο δημιουργίας βιοϋμενίου. Αυτή η συνεχής ανακύκλωση του βιοφίλμ επιτρέπει στους μικροοργανισμούς να προσαρμόζονται σε διάφορα ακραία περιβάλλοντα και τελικά να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται. (Yin et al., 2019)

1.3 Πού απαντώνται τα βιοϋμένια;

Τα βιοϋμένια διαθέτουν την ικανότητα να σχηματίζονται σε ζωντανούς αλλά και νεκρούς ιστούς, σε περιβαλλοντικές επιφάνειες και σε ιατρικές συσκευές και εξοπλισμό. Ο *S. aureus* είναι ένα από τα συχνά βακτήρια που συνήθως βρίσκονται στα χέρια και στις ρινικές κοιλότητες των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και του νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Η *P. aeruginosa* και η *K. pneumoniae* είναι βακτήρια που αποικίζουν τους πνεύμονες και τον γαστρεντερικό σωλήνα, αντίστοιχα. Και τα δύο είναι γνωστό ότι αποικίζουν και σχηματίζουν βιοϋμένια σε περιβάλλοντα με υψηλή υγρασία, όπως οι νεροχύτες και οι αποχετεύσεις, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η περιβαλλοντική μετάδοση στους ασθενείς και στους εργαζομένους μέσω του πόσιμου νερού, των ντους, των λουτρών και ακόμη και κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Βακτήρια όπως το *C. Difficile*, που είναι επίσης ένα περιβαλλοντικό βακτήριο, συνήθως μπορούν να αποικίσουν τον γαστρεντερικό σωλήνα κάτι που έχει ως αιτία εν μέρει την παρουσία βιοφίλμ που σχηματίζονται και υπάρχουν συνήθως σε εισαγόμενα ξένα σώματα όπως καθετήρες και αναπνευστήρες, με αποτέλεσμα περίπου το 50% όλων των HAIs να οφείλονται σε μηχανικές ιατρικές συσκευές που έρχονται σε επαφή με τον ασθενή για μεγάλα χρονικά διαστήματα. (Strom et al., 2020)

Η διασπορά των βακτηρίων λόγω των βιοϋμενίων αποτελεί απειλή για την υγειονομική περίθαλψη και το νοσοκομειακό περιβάλλον, δεδομένου ότι τα αποσπώμενα τμήματα του βιοφίλμ μπορούν ενδεχομένως να αποικίσουν νέες περιοχές είτε του περιβάλλοντος είτε του ξενιστή, προκαλώντας σοβαρές επιπλοκές στην υγεία ενός ασθενή και στην γενικότερη λειτουργία μιας μονάδας παροχής υπηρεσιών υγείας. Η διασπορά και η μετάδοση των βακτηρίων από τα βιοϋμένια, μπορούν να οφείλονται και στο γεγονός ότι οι χώροι ασθενών είναι συχνά γεμάτοι με εξοπλισμό και συσκευές, που μπορούν να λειτουργήσουν ως μέσα μετάδοσης. Ταυτόχρονα τα βιοϋμένια που σχηματίζονται σε ενυδατωμένες επιφάνειες και υγρά περιβάλλοντα, όπως νεροχύτες και βρύσες, παραμένουν ένα πρόβλημα στις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης που χρήζει αντιμετώπισης, καθώς υπάρχουν πολλές ευκαιρίες εντός των υδραυλικών συστημάτων

σε όλα τα νοσοκομειακά κτίρια για τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων και τον σχηματισμό βιοϋμενίων . (Maillard & Centeleghe, 2023)

Από την άλλη τα περιβαλλοντικά ξηρά βιοϋμένια (DSB) είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα στις επιφάνειες των εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Ledwoch et al. εντόπισαν DSB στο 95 % (58/61) των περιβαλλοντικών δειγμάτων που συλλέχθηκαν από νοσοκομεία στην Ουαλία. Τα δείγματα που ερευνήθηκαν περιλάμβαναν δείγματα από κομοδίνα, συρτάρια και δοχεία σκευασμάτων απολύμανσης. Επίσης και τα περιβαλλοντικά ξηρά βιοϋμένια (DSB) έχουν ανιχνευθεί σε μόνιμους καθετήρες που έρχονται σε επαφή με το ουροποιητικό σύστημα των ασθενών με κίνδυνο την πρόκληση λοιμώξεων και επιπλοκών στη υγεία τους. Παρόλο που πολλαπλά είδη DSB έχουν ανιχνευθεί σε διάφορες επιφάνειες σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, τα κύρια παθογόνα HAI όπως ο *S. aureus* και η *P. aeruginosa* φαίνεται πως είναι αυτά που κυριαρχούν. (Chaggar et al., 2022)

1.4 Είδη βιοϋμενίων και η λειτουργία τους

1.4.1 Γενικά

Στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και υγειονομικής περίθαλψης υπάρχουν δύο κύριοι τύποι βιοϋμενίων: τα ενυδατωμένα βιοϋμένια, για παράδειγμα, στις αποχετεύσεις και σε σημεία ορισμένων ιατρικών χώρων, συσκευών και εξοπλισμού, και τα περιβαλλοντικά ξηρά βιοϋμένια (DSB) σε επιφάνειες και ενδεχομένως σε ιατρικές συσκευές. Ενώ τα «ενυδατωμένα» βιοφίλμ έχουν μελετηθεί περισσότερο στη βιβλιογραφία, τα βιοϋμένια που σχηματίζονται σε ξηρές περιβαλλοντικές επιφάνειες, έχουν περιγραφεί μόλις από το 2012, παρόλο που είναι ευρέως διαδεδομένα στο περιβάλλον της νοσοκομειακής περίθαλψης. (Maillard & Centeleghe, 2023) . Τα βακτήρια που είναι ενσωματωμένα σε βιοφίλμ μπορούν να επιβιώσουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε μολυσμένες επιφάνειες παρά τον τακτικό καθαρισμό, την απολύμανση και τη συμμόρφωση με τις διαδικασίες διατήρησης υγιεινής. Τρία χρόνια αργότερα, οι Hu et al. διατύπωσαν την ιδέα πως οι συνθήκες υγρασίας του δωματίου και/ή το υγρό μικροκλίμα στο άμεσο περιβάλλον των ασθενών, εντός χώρων παροχής υπηρεσιών υγείας, ήταν ικανά να διατηρήσουν τα είδη που σχηματίζουν βιοφίλμ. (Schapira et al., 2024)

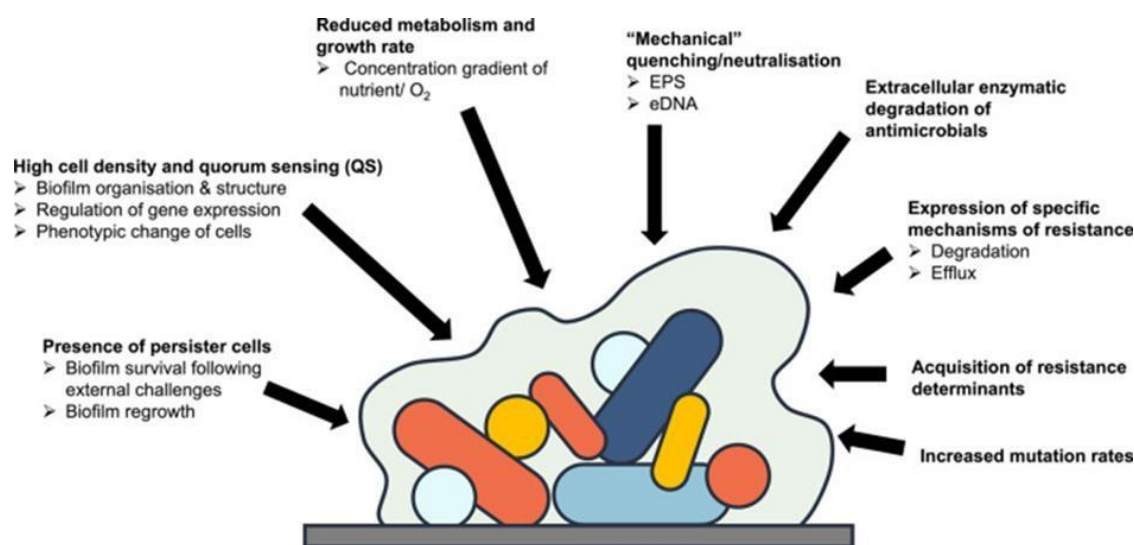
Ένα βασικό χαρακτηριστικό το οποίο θεωρείται πως καθορίζει και ρυθμίζει την ανθεκτικότητα του βιοφίλμ είναι ότι οι κοινότητες βιοφίλμ μπορούν να φιλοξενούν κύτταρα που παρουσιάζουν έντονη ανεκτικότητα και επίμονη, δηλαδή κύτταρα που έχουν την ικανότητα να επιβιώσουν ακόμα και μετά από παροδική θεραπεία με αντιβιοτικά σκευάσματα και έπειτα μπορούν να αναπτύσσονται εκ νέου όταν αποσύρθεί το αντιβιοτικό. (Yan & Bassler, 2019)

Η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά οφείλεται σε μεταλλάξεις που καθιστούν ένα βακτηριακό κύτταρο αδιαπέρατο από την τοξική δράση του αντιβιοτικού φαρμάκου, με αποτέλεσμα να προσφέρει στο κύτταρο αυτό και στους απογόνους του ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα ανάπτυξης έναντι των μη ανθεκτικών κυττάρων. Οι συνήθεις στόχοι των

αντιβιοτικών, π.χ. η RNA πολυμεράση και τα βιοσυνθετικά ένζυμα του κυτταρικού τοιχώματος, παρουσιάζουν χαμηλή δραστικότητα σε μη αναπτυσσόμενα κύτταρα και, κατά συνέπεια, τα αργά αναπτυσσόμενα ή μη αναπτυσσόμενα κύτταρα μπορούν να αποφύγουν την εξουδετέρωση/θανάτωση. Επομένως σύμφωνα με αυτή την άποψη, η ανοχή διαφέρει θεμελιωδώς από την αντοχή, καθώς η αντοχή είναι συνήθως ειδική για ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό ή μια ομάδα αντιβιοτικών. Τα ανεκτικά κύτταρα εμφανίζουν μεγαλύτερο ελάχιστο χρόνο θανάτωσης λόγω ενός αντιβιοτικού σε σύγκριση με τα μη ανεκτικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τα ανεκτικά κύτταρα να έχουν την δυνατότητα να απολαμβάνουν ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα κατά τη διάρκεια παροδικής ή περιοδικής θεραπείας με αντιβιοτικά. (Yan & Bassler, 2019)

Υποτίθεται ότι υπάρχει μια διαδοχική σχέση μεταξύ της βακτηριακής ανοχής και της βακτηριακής αντοχής. Αυτή η άποψη βασίζεται στην λογική ότι οι μεταλλάξεις ανοχής συμβαίνουν συχνότερα από τις μεταλλάξεις αντοχής λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους στόχου των πρώτων, δηλαδή λόγω της ύπαρξης πολλών γονιδίων που όταν μεταλλάσσονται και παρέχουν ανοχή, ενώ οι μεταλλάξεις που πραγματοποιούνται σε λίγα μόνο γονίδια προσδίδουν αντοχή σε ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό. Μόλις μια μεταλλαγή ανοχής εδραιωθεί στον πληθυσμό, η παρουσία της δίνει περισσότερες ευκαιρίες στις σπανιότερες μεταλλάξεις ανθεκτικότητας. (Yan & Bassler, 2019)

1.4.2 Ενυδατωμένα βιοφίλμ



Εικόνα 2 Μηχανισμοί αντοχής στα ενυδατωμένα βιοφίλμ

Τα βιοϋμένια ουσιαστικά δρουν ως δεξαμενή για παθογόνους οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των πολυανθεκτικών οργανισμών και η εξάλειψή και διαχείρισή τους απαιτεί διαφορετικές προσεγγίσεις. Τα ενυδατωμένα βακτηριακά βιοφίλμ αποτελούνται από βακτηριακά κύτταρα ενσωματωμένα σε μια μήτρα εξωκυτταρικών πολυμερών ουσιών (EPS) που περιλαμβάνει πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες, λιπίδια, εξωκυτταρικά ένζυμα, ιόντα μετάλλων και eDNA. Η σύνθεση της εκάστοτε μήτρας εξαρτάται από το είδος των βακτηρίων που σχηματίζουν τα βιοϋμένια καθώς και από την περιβαλλοντική θέση όπως το είδος της επιφάνειας και οι περιβαλλοντικές συνθήκες. (Maillard & Centeleghe, 2023)

Η μειωμένη ευαισθησία των βακτηρίων που είναι μέρος των ενυδατωμένων βιοφίλμ στην απολύμανση φυσικά και οφείλεται σε αρκετούς παράγοντες. Οι λόγοι για αυτήν τη μείωση της ευαισθησίας είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν τα παρακάτω που παρουσιάζονται και στην εικόνα 2.

1. Η «μηχανική» απόσβεση/εξουδετέρωση: η μήτρα των εξωκυτταρικών πολυμερών ουσιών (EPS) και σε κάποιο βαθμό τα λυμένα βακτήρια δρουν σημαντικά ως οργανικό φορτίο και συμβάλλουν στην παραγωγή βαθμίδας συγκέντρωσης αντιμικροβιακών ουσιών. Το eDNA στη μήτρα EPS συμβάλλει στην αντιμικροβιακή αντοχή και στην οριζόντια μετακίνηση γονιδίων αντοχής.
2. Η κατάσταση μειωμένης μεταβολικής δραστηριότητας και ο χαμηλός ρυθμός ανάπτυξης: οι αργοί ρυθμοί ανάπτυξης και ο μεταβολισμός αυτών των βακτηρίων προσαρμόζονται με τέτοιο ώστε η δράση των αντιβιοτικών, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του σχηματισμού βιοϋμενίου, να είναι μειωμένη ή ακόμα και ανεπιτυχής, καθώς πολλές χημικές ενώσεις βασίζονται σε ενεργό μεταβολισμό για να επιδράσουν.
3. Η υψηλή κυτταρική πυκνότητα και το quorum sensing (QS) ή αλλιώς διακυτταρική επικοινωνία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό βιοϋμενίου και στην αποκόλληση βακτηρίων ή τμήματος βιοϋμενίου από το βιοϋμένιο. Επεκτείνονται όμως και σε άλλες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της αυτοοργάνωσης και της ρύθμισης των βακτηριακών κυττάρων. Η υψηλή κυτταρική πυκνότητα είναι απαραίτητη για να επικρατεί ένα επίπεδο QS που να ρυθμίζει την κυτταρική σηματοδότηση, την έκφραση γονιδίων και τις φυσιολογικές δραστηριότητες στα γειτονικά κύτταρα.
4. Η παρουσία persister κυττάρων: Αποτελούν ουσιαστικά μεταβολικά ανενεργά βακτήρια, τα οποία είναι διάσπαρτα μέσα στα βιοφίλμ, αλλά είναι διαφορετικά από τον αδρανή βακτηριακό κυτταρικό πληθυσμό που μπορεί να οφείλεται, για παράδειγμα, στην μειωμένη πρόσβαση σε θρεπτικά συστατικά ή οξυγόνο. Μάλιστα έχει προταθεί ότι τα κύτταρα αυτά είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση του βιοφίλμ μετά την έκθεση του σε βιοκτόνο.

Αυτή η μορφή ανοχής, η οποία δεν πραγματοποιείται μέσω κληρονομικών μεταλλάξεων αλλά πιθανά μέσω φαινοτυπικής διαφοροποίησης, ονομάζεται επιμονή. Αρχικά παρατηρήθηκε από τον Bigger (1944) και η βακτηριακή επιμονή παρουσιάζει εκ νέου ενδιαφέρον εξαιτίας της ιατρικής της σημασίας, ιδίως στο πλαίσιο των βιοϋμενίων. Η εξαρτώμενη από τον χρόνο, λόγω των αντιβιοτικών, θανάτωση ενός βακτηριακού πληθυσμού δείχνει ότι τα ενεργά αναπτυσσόμενα κύτταρα θανατώνονται πρώτα, ενώ τα κύτταρα επιμονής θανατώνονται σε μια δεύτερη φάση με πολύ χαμηλότερο ρυθμό. Η οπτικοποίηση μεμονωμένων βακτηριακών κυττάρων παρουσίασε ότι, πριν από την αντιβιοτική θεραπεία, ένας εκθετικά αναπτυσσόμενος βακτηριακός πληθυσμός περιέχει ένα προϋπάρχον κλάσμα μη αναπτυσσόμενων κυττάρων. Αυτός το υποσύνολο του πληθυσμού είναι που επιβιώνει μετά από τη θεραπεία με τα αντιβιοτικά και αναγεννάται με την απόσυρση του αντιβιοτικού. Μια άλλη πηγή επίμονων (persister) κυττάρων είναι εκείνα που έχουν αδρανοποιηθεί κατά τη διάρκεια της στάσιμης φάσης της ανάπτυξης. Τα κύτταρα αυτά απλώς μεταφέρονται στη νέα καλλιέργεια κατά την υποκαλλιέργεια. (Yan & Bassler, 2019)

1. Η εξωκυτταρική αποικοδόμηση των αντιμικροβιακών ουσιών από διάφορα ένζυμα.
2. Η έκφραση ειδικών μηχανισμών αντίστασης (π.χ. αποικοδόμηση, εκροή) στα επιζώντα βακτήρια, που συχνά βρίσκονται σε «φακέλους» επιζώντων διάσπαρτους μέσα στο βιοφίλμ.
3. Η απόκτηση αποτελεσματικών παραγόντων ανθεκτικότητας μέσω αυξημένης οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που αφορούν την αντιμικροβιακή ανθεκτικότητα (ARG) και των γονιδίων της διακυτταρικής επικοινωνίας (QS).
4. Τέλος σημαντικό είναι και τα αυξημένα ποσοστά μετάλλαξης που μπορεί να σχετίζονται με την αύξηση του οξειδωτικού στρες με ένα βιοφίλμ. (Maillard & Centeleghe, 2023)

1.4.3 Περιβαλλοντικά ξηρά βιοφίλμ

Από την άλλη τα περιβαλλοντικά ξηρά επιφανειακά βιοφίλμ (DSB) αποτελούνται από πολλά είδη βακτηριακών κοινοτήτων που συναντώνται σε ξηρές επιφάνειες, ενσωματωμένες σε εξωκυτταρικές πολυμερείς ουσίες (EPS) και υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες περιόδους ξήρανσης. Δεν έχουν διατυπωθεί ακόμη επίσημοι ορισμοί των DSB, αλλά τα περιβαλλοντικά ξηρά επιφανειακά βιοφίλμ δεν είναι πλαγκτονικά βακτήρια που αποξηραίνονται σε επιφάνειες. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω για τα περιβαλλοντικά ξηρά επιφανειακά βιοφίλμ έγινε αναφορά πρώτη φορά το 2012, ενώ ο όρος περιβαλλοντικά ξηρά επιφανειακά βιοφίλμ επινοήθηκε το 2015. Τα DSB είναι ευρέως διαδεδομένα στο περιβάλλον της υγειονομικής περίθαλψης, με το πιθανόν παραπάνω από το 90% των επιφανειών από τις οποίες έχουν ληφθεί δείγματα να φιλοξενούν δυνητικά ένα περιβαλλοντικό ξηρό επιφανειακό βιοϋμένιο. (Maillard & Centeleghe, 2023)

Τα περιβαλλοντικά ξηρά επιφανειακά βιοφίλμ αποτελούνται κυρίως από μικρόβια που οι άνθρωποι αντιμετωπίζουν καθημερινά στη ζωή τους και υπάρχουν παντού στο γύρω περιβάλλον τους (Ledwoch et al, 2018). Τα DSB δεν πολλαπλασιάζονται γρήγορα και δεν φαίνεται να μεταφέρονται όταν είναι ξηρά. Από την άλλη πλευρά όμως, τα βιοφίλμ ξηρής επιφάνειας μπορεί να αποτελέσουν ωρολογιακή βόμβα για έναν χώρο παροχής υπηρεσιών υγείας και φροντίδας. Είναι δύσκολα στην ανίχνευσή τους, η διαδικασία εξάλειψής τους αποτελεί δοκιμασία για τους εργαζόμενους στον κλάδο της υγείας και φυσικά φιλοξενούν παθογόνους μικροοργανισμούς που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά ζητήματα δημόσιας υγείας και ενδονοσοκομειακής υγιεινής αν μεταφερθούν. (Ledwoch et al, 2018, 2021a, Costa et al, 2019, Tahir et al, 2019).

Σύμφωνα με τους Almatroudi et al. και Ledwoch et al. τα βιοϋμένια ξηρής επιφάνειας (DSB) παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην απολύμανση με χημικά μέσα και είναι λιγότερο ευαίσθητα απέναντι σε φυσικές διαδικασίες συγκριτικά με τα ισοδύναμα των ενυδατωμένων βιοφίλμ. (Ledwoch et al., 2022) Βέβαια οι μηχανισμοί της αντοχής των DSB στην απολύμανση δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς, αλλά λαμβάνοντας υπόψη τη φύση των DSB, του χαμηλού μεταβολισμού που διατηρεί, της αποξήρανσης και της

παρουσίας εξωκυτταρικών πολυμερών ουσιών (EPS) είναι πιθανό όλα να συμβάλλουν στην αντοχή του βιοφίλμ απέναντι στην απολύμανση. (Maillard & Centeleghe, 2023)

Συνολικά, το σύνολο των εξωκυτταρικών πολυμερών ουσιών (EPS) που παράγονται από τα περιβαλλοντικά ξηρά επιφανειακά βιοφίλμ (DSB) μπορεί να είναι μικρότερο από αυτό που παρουσιάζονται σε ενυδατωμένα βιοφίλμ. Τα DBS είναι πιθανό να έχουν πάχος μόνο μερικών δεκάδων μικρομέτρων, γεγονός που τα κάνει να διαφέρουν από τα ενυδατωμένα βιοφίλμ. Παρόλο που, οι EPS κατέχουν έναν σημαντικό ρόλο στην προστασία των βακτηρίων από την ξήρανση. Έχει επίσης προταθεί ότι οι EPS είναι ένας σημαντικός μηχανισμός αντίστασης των περιβαλλοντικών ξηρών επιφανειακών βιοφίλμ στην απολύμανση. (Maillard & Centeleghe, 2023)

1.4.4 Μονοειδή και Πολυειδή

Τα βιοφίλμ εκτός από ξηρά ή ενυδατωμένα μπορεί να παρουσιάζουν μονοειδή ή πολυειδή φύση. Δηλαδή το σύνολο των κυττάρων στην βιοϋμενική δομή να αποτελείται είτε από ένα ενιαίο είδος κυττάρων και τότε το βιοφίλμ να χαρακτηρίζεται ως μονοειδές είτε από μία κοινότητα πολλών ειδών βακτηρίων και να θεωρείται πολυειδές.

Τα μονοειδή βιοφίλμ εμφανίζουν τις ίδιες βασικές διαδικασίες σχηματισμού όπως έχουν αναφερθεί παραπάνω, για την περίπτωση όμως των πολυειδών υπάρχουν και κάποια επιπλέον επίπεδα. Αφού μια βιοϋμενική μορφή έχει αρχίσει ήδη να σχηματίζεται, κάποια ενιαία και πολλαπλά κύτταρα βρίσκονται σε συνάθροιση με αποτέλεσμα να κολλήσουν σε συστάδες. Όταν τα βιοϋμένα είναι πλήρως ώριμα, τα κύτταρα είναι ενσωματωμένα στη μήτρα του βιοφίλμ, η οποία συνήθως παρουσιάζει ένα εκτεταμένο δίκτυο με μεγάλα κενά που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταφορά θρεπτικών συστατικών και στην ανταλλαγή αερίων εντός των βιοϋμενίων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ειδών εμπλέκονται καθ' όλη τη διάρκεια του σχηματισμού του βιοφίλμ. Αυτή η παρουσία άλλων ειδών μικροοργανισμών θα μπορούσε να έχει επίδραση στη μικροβιακή συσσωμάτωση, την παραγωγή EPS και φυσικά στην δομή και τα συστατικά του βιοφίλμ αφού η ικανότητα σχηματισμού βιοφίλμ του κάθε μικροοργανισμού μπορεί να παρουσιάζει διαφορές. Επομένως ο σχηματισμός βιοφίλμ πολλαπλών ειδών δεν είναι πάντα ένας καλός σχηματισμός βιοφίλμ.

Έχουν παρουσιαστεί τρεις τύποι μοτίβων σχηματισμού βιοφίλμ πολλαπλών ειδών:

1. Δύο ή περισσότεροι καλοί σχηματιστές βιοφίλμ που συμμετέχουν στον σχηματισμό του κοινού βιοφίλμ από κοινού

Σε αυτή την κατηγορία βιοφίλμ πολλών ειδών, η μικροβιακή ανάπτυξη και ο κυτταρικός μεταβολισμός επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις, οι οποίες έχουν μεγάλη σημασία για τον αρχικό σχηματισμό και την επακόλουθη ανάπτυξη αυτών των βιοφίλμ. Οι συνεργατικές και αντιδραστικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ καλών σχηματιστών μπορούν να αυξηθούν, να μειωθούν ή να είναι λιγότερο ανεπηρέαστες σε διάφορα βιοφίλμ πολλαπλών ειδών

2. Κακοί σχηματιστές βιοφίλμ που έχουν θέση σε βιοϋμένια πολλαπλών ειδών με τη βοήθεια ισχυρής προσκόλλησης και EPS των καλών παραγωγών βιοφίλμ

Γενικά, είναι δύσκολο για τους κακούς σχηματιστές βιοφίλμ να σχηματίσουν σωστά εδραιωμένα βιοϋμένια. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί συνεργατικές αλληλεπιδράσεις σε ορισμένα βιοφίλμ πολλών ειδών όπου οι κακοί σχηματιστές βιοφίλμ εκμεταλλεύονται την αλληλεπίδρασή τους με τους ισχυρούς σχηματιστές βιοφίλμ για να αποκτήσουν συμμετοχή στον σχηματισμό βιοφίλμ.

3. Ορισμένοι μικροοργανισμοί ή μικροβιακοί μεταβολίτες οι οποίοι επάγουν κακούς παραγωγούς βιοφίλμ από ό,τι καλούς παραγωγούς

Σε ορισμένα βιοφίλμ πολλαπλών ειδών, παρατηρείται μια σημαντική αύξηση της ικανότητας σχηματισμού βιοφίλμ ορισμένων κακών σχηματιστών βιοφίλμ γεγονός που μπορεί να προκληθεί από μικροοργανισμούς ή μικροβιακούς μεταβολίτες. Βέβαια οι μηχανισμοί που εξηγούν αυτό το φαινόμενο ακόμα παραμένουν ασαφείς και σε πρώιμο στάδιο μελέτης.

Ο σχηματισμός πολυειδικών βιοφίλμ εμφανίζει την ικανότητα να αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων και τη βιομάζα του βιοφίλμ, να μεταβάλλει την ανοχή σε απολυμαντικά σε σύγκριση με τα βιοφίλμ ενός είδους. Διαφορετικοί τύποι αλληλεπιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των συμβιωτικών, ανταγωνιστικών και ουδέτερων αλληλεπιδράσεων, μπορεί να είναι σε βιοφίλμ πολλαπλών ειδών σε αντίθεση με τα απλά βιοφίλμ ενός ή δύο ειδών, οι σύνθετες ουσίες, τα ποικίλα είδη, η δυναμική κατανομή στον χώρο και οι εξελικτικές μικροβιακές κοινότητες καθιστούν δύσκολη την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ειδών σε βιοφίλμ πολλαπλών ειδών. (Yao et al., 2022)

Κεφάλαιο 2 Διασπορά παθογόνων και ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις

2.1 Λοιμώξεις που οφείλονται σε βιοφίλμ

2.1.1 Βασικές διαφορές λοιμώξεων οφειλόμενων σε βιοφίλμ και οφειλόμενων σε πλαγκτονικά κύτταρα

Οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις (Hospital Acquired Infections – HAIs) αποτελούν διεθνές ζήτημα στον τομέα της υγείας, καθώς επιδρούν αρνητικά την εξέλιξη της υγείας των ασθενών, με τις περισσότερες φορές να αυξάνουν και τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο αλλά και το συνολικό κόστος περίθαλψης. Η συνεχής μόλυνση των επιφανειών στους χώρους των νοσοκομείων αποτελεί βασικό παράγοντα μετάδοσης των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (HAIs), καθώς οι επιφάνειες αυτές λειτουργούν ως στέγη για παθογόνους μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων αυτών που σχηματίζουν βιοφίλμ. (Caselli et al., 2019)

Στο εσωτερικό του βιοφίλμ, τα μικροβιακά κύτταρα διαφέρουν φυσιολογικά από τα πλαγκτονικά ή τα μεμονωμένα, ελεύθερα κύτταρα του οργανισμού. Γενικά τα βακτήρια εμφανίζουν ανθεκτικότητα σε αντιβιοτικά όταν βρίσκονται σε βιοϋμένια για παράδειγμα η *Pseudomonas aeruginosa* παρουσιάζει καλύτερη αντοχή *in vitro* στις τομπραμυκίνη και κολιστίνη όταν είναι προσκολλημένη σε επιφάνεια συγκριτικά με όταν είναι σε πλαγκτονική μορφή. Αν και τα βιοφίλμ παρουσιάζονται συχνά ως προσκολλημένα σε επιφάνειες, μπορούν επίσης να σχηματίζονται σε διεπιφάνειες διακριτών μικροπεριβαλλόντων και ως αιωρούμενα συσσωματώματα, σε μικρότερα μεγέθη. Για παράδειγμα, μια διεπιφάνεια αέρα-υγρού μπορεί να φιλοξενήσει βιοφίλμ μικροβιακών κυττάρων, όπως εκείνα που βρίσκονται σε μια διεπιφάνεια στερεάς επιφάνειας-υγρού. Η ενισχυμένη αντοχή των κυττάρων σε βιοφίλμ σε σύγκριση με τα πλαγκτονικά κύτταρα υποστηρίζεται και από την παρατήρηση ότι τα συσσωματώματα ενός ευαίσθητου στη μεθικιλίνη στελέχους *Staphylococcus aureus* εμφανίζουν αρκετά μεγαλύτερη αντοχή στην οξακιλλίνη από τα μεμονωμένα, πλαγκτονικά κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα και τα συσσωματώματα της *P. aeruginosa* είναι περισσότερο ανθεκτικά στα αντιβιοτικά από τα αντίστοιχα πλαγκτονικά τους. Στην χρόνια πνευμονική λοίμωξη από κυστική ίνωση (KI), η πλειονότητα των συσσωρευμένων κυττάρων *P. aeruginosa* δεν βρίσκεται προσκολλημένη στις επιφάνειες του πνευμονικού επιθηλίου, αλλά σε παχύρρευστη βλέννα σε μεγαλύτερους αεραγωγούς. Άρα, παρόλο που η μαζική συνάθροιση μικροβιακών κυττάρων είναι βασικό χαρακτηριστικό των βιοφίλμ, η σταθερή προσκόλληση σε μία επιφάνεια δεν είναι πάντα απαραίτητη.

Τα βιοφίλμ διαφέρουν από τα μεμονωμένα κύτταρα και στα βακτηριακά συστήματα, παρουσιάζοντας ανομοιότητες σε δομή, λειτουργία και συμπεριφορά. Δομικά, η συσσωρευση κυττάρων μικροβίων συγκρίνεται με την πολυκυτταρικότητα και παρουσιάζει υψηλό επίπεδο οργάνωσης σε σύγκριση με τα μεμονωμένα κύτταρα. Ουσιαστικά η διαφοροποίηση εμφανίζεται με σκοπό την επιβίωση υπό συνθήκες μιας

ευρύτερης δομής, δηλαδή του βιοφίλμ, και έχει ως αποτέλεσμα κύτταρα που είναι λειτουργικά εξειδικευμένα ώστε να έχουν την ικανότητα:

1. να προσκολλώνται μέσω διαφορετικών αλληλεπιδράσεων υποδοχέα-συμπλόκου (βιοφίλμ) σε μια επιφάνεια ή σε άλλα κύτταρα (ομοιοτυπικά ή ετεροτυπικά)
2. να παράγουν εξωκυτταρική πολυμερική μήτρα (EPS)
3. να ρυθμίζουν τον μεταβολισμό τους είτε για να μεταβολίζουν αργά είτε για να αναπτύσσονται γρήγορα
4. να παραμένουν προσκολλημένα ή να διασκορπίζονται

Τα "ξένα" συστατικά που προέρχονται από τον ξενιστή εμφανίζουν σημαντικό ρόλο σε περιπτώσεις πολύπλοκων περιβάλλοντων των ξενιστών, όπως η οδοντική πλάκα ή τα βιοϋμένια σε ενδοφλέβιους καθετήρες. Για παράδειγμα, τα οδοντιατρικά βιοϋμένια, μπορεί να αξιοποιούν πρωτεΐνες από το σάλιο ώστε να προσκολληθούν στο δόντι. Επομένως είναι σημαντικό το γεγονός ότι υπάρχουν λοιμώξεις όπου τα βακτήρια αλληλεπιδρούν και "συνεργάζονται" με μόρια του ξενιστή για να προσκολληθούν, να πολλαπλασιαστούν και να συσσωρευτούν, δηλαδή να επιβιώσουν. Ως εκ τούτου, ένας πιο ολοκληρωμένος ορισμός θα μπορούσε να είναι: "συσσωρευμένα μικροβιακά κύτταρα περιβαλλόμενα από μια μακρομοριακή αυτοπαραγόμενη μήτρα που μπορεί να περιέχει συστατικά που ανήκουν στον ξενιστή".

Οι διαφορές των μικροβιακών βιοϋμενίων με τα πλαγκτονικά κύτταρα επεκτείνονται σε δύο σημαντικούς τρόπους:

1. τα κύτταρα σε βιοφίλμ είναι συχνά πιο ανεκτικά στα αντιβιοτικά και την αντιμικροβιακή θεραπεία αφού εμφανίζουν ενισχυμένες αντοχές
2. και μπορούν να παραμείνουν εντός του ξενιστή, συχνά παρά την έντονη παρουσία κυττάρων και λειτουργιών στα πλαίσια της προσαρμοστικής ανοσολογικής απόκρισης.

Συνολικά η κλινική σημασία είναι ότι οι λοιμώξεις που οφείλονται σε βιοϋμένια είναι συνήθως χρόνιες λοιμώξεις και η παρουσία χρόνιας και υποτροπιάζουσας λοίμωξης σε έναν ασθενή θα πρέπει να εγείρει την υποψία των επαγγελματιών υγείας με σκοπό την ανακούφιση των ασθενών, την αντιμετώπιση μιας πιθανής λοίμωξης από βιοϋμένιο και την προστασία της δημόσιας υγείας από την εξάπλωση τέτοιων λοιμώξεων. (Hall-Stoodley et al., 2012)

2.1.2 Παράμετροι εντοπισμού λοιμώξεων από βιοφίλμ

Η ιδέα ότι ορισμένες λοιμώξεις οφείλονται ειδικά από βακτήρια σε βιοϋμένια και διαφέρουν από εκείνες που οφείλονται σε μονοκύτταρα πλαγκτονικά βακτήρια διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον J.W. Costerton. Το 1984, ο Costerton περιέγραψε επίσης την υπόθεση ότι οργανισμοί όπως η *P. aeruginosa* θα μπορούσαν να συμπεριφέρονται στις ανθρώπινες λοιμώξεις παρόμοια με τον τρόπο που

συμπεριφέρονταν στο περιβάλλον. Οι επαγγελματίες υγείας μπορεί να είναι πιο εξοικειωμένοι με τις λοιμώξεις από ξένα σώματα (εμφυτεύματα, ιατρικές συσκευές κ.α.) που οφείλονται στην μικροβιακή προσκόλληση σε μια μη ζωντανή επιφάνεια που στην συνέχεια οδηγεί τα βιοϋμένια να συνδέονται με τους ιστούς του ξενιστή. Επιπλέον, επικρατεί η πρόταση ότι οι λοιμώξεις που οφείλονται σε βιοφίλμ (Biofilm Associated Infections, BAI) είναι «λοιμώξεις που οφείλονται σε συσσωρευμένους, παθογόνους ή ευκαιριακούς μικροοργανισμούς που είναι εγκλωβισμένοι σε μήτρα εξωπολυσακχαριτών και είναι ανθεκτικοί στους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή και στην αντιμικροβιακή θεραπεία». Η παθογένεια πολλών λοιμώξεων από βιοϋμένιο περιλαμβάνει επίσης τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα των βλεννογόνων μεμβρανών ή του δέρματος, η οποία έρχεται σε επαφή με ξένα σώματα κατά τις διάφορες ιατρικές και θεραπευτικές διαδικασίες και επομένως είναι πολύ σημαντικό οι κλινικοί γιατροί να υποπτεύονται λοιμώξεις από βιοϋμένιο σε τέτοιες καταστάσεις.

Οι BAI (Biofilm-Associated Infections) αποτελούν σημαντική πρόκληση για τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές στους χώρους του νοσοκομειακού περιβάλλοντος, λόγω της εγγενούς δυσκολίας να προσδιοριστεί εάν η λοίμωξη σχετίζεται με βιοφίλμ ή οφείλεται σε οξεία λοίμωξη από πλαγκτονικούς μικροοργανισμούς. Ως εκ τούτου, ορισμένα κλινικά συναφή κριτήρια θα μπορούσαν να βοηθήσουν:

1. καλύτερη διάκριση των BAI από τις οξείες πλαγκτονικές λοιμώξεις
2. λήψη κατάλληλων κλινικών και περιβαλλοντικών δειγμάτων
3. επιστημονική εστίασης με σκοπό την ανάπτυξη κλινικών δοκιμών ρουτίνας

Τα κριτήρια για τις λοιμώξεις από βιοϋμένιο έχουν προταθεί και τροποποιηθεί στο παρελθόν, με βάση τα αρχικά κριτήρια και αυτά αποτελούν παράδειγμα διαφόρων χαρακτηριστικών των BAI (Biofilm-Associated Infections). Τα δύο πρώτα κριτήρια περιλαμβάνουν θεμελιώδεις ορισμούς των βιοϋμενίων, όπως η σύνδεση με μια επιφάνεια και η συσσωμάτωση. Όποτε είναι δυνατόν, πρέπει να προτιμάται η δειγματοληψία επιφανειών αλλά και υγρών (π.χ. νερού) για τις οποίες υπάρχει υποψία ότι φιλοξενούνται μικροοργανισμοί σε βιοϋμένια. Ωστόσο, αυτό ίσως είναι περίπλοκο, καθώς μπορεί να συνεπάγεται επεμβατικές διαδικασίες όπως βιοψία, αναρρόφηση με βελόνα ή αφαίρεση ενός εμφυτεύματος ή μιας συσκευής. Βέβαια σε βιοϋμένια που προκαλούν λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος από ενδοαγγειακές συσκευές, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι που δεν απαιτούν απαραίτητα την αφαίρεση της συσκευής. Παρ' όλα αυτά, σε πολλές λοιμώξεις από ξένα σώματα, τα βακτήρια μπορεί να μην εντοπιστούν μέχρι την αφαίρεση της συσκευής και αυτό μπορεί να συμβαίνει και με τη λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζεται με ενδοαγγειακές συσκευές.

Η βακτηριαμία που σχετίζεται με τον καθετήρα θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως στη διάβρωση ή την αποκόλληση των κυττάρων του βιοφίλμ λόγω της μηχανικής διάτμησης κατά την έκπλυση του καθετήρα, η οποία αποσπά τα μικροβιακά κύτταρα από ένα βιοφίλμ και έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο κυττάρων ή συσσωματωμάτων κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος και την εμφάνιση συμπτωμάτων της λοίμωξης της κυκλοφορίας του αίματος. Οι καθετήρες εσωτερικής παραμονής αποικίζονται συχνά με βιοϋμένιο λίγο μετά την εισαγωγή, ωστόσο ο αποικισμός του καθετήρα μπορεί να μην συσχετίζεται απαραίτητα άμεσα με τη λοίμωξη που μπορεί να

εμφανιστεί, όπως μετράται με θετικές καλλιέργειες αίματος. Αν και οι καλλιέργειες αίματος θα πρέπει φυσικά να εξετάζονται μαζί με άλλα δεδομένα, τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η παρουσία βιοϋμενίων δεν συνδέεται απαραίτητα με κλινικά σημεία και συμπτώματα αντανακλούν διάφορες προκλήσεις στη διάγνωση των BAI (Biofilm-Associated Infections) όπως:

1. η καλλιέργεια δεν είναι πάντα αξιόπιστη για τον προσδιορισμό της BAI
2. οι μέθοδοι δειγματοληψίας δεν αντικατοπτρίζουν πάντα το πού υπάρχουν μικροοργανισμοί και επιπλέον μπορεί να μην απομακρύνουν ικανοποιητικό δείγμα από τους οργανισμούς βιοϋμενίων
3. συχνά εφαρμόζεται αντιβιοτική αγωγή, η οποία μειώνει την πιθανότητα ταυτοποίησης παθογόνων με καλλιέργεια αίματος.

Πρόσφατα, τα οδοντικά εμφυτεύματα έχουν βρεθεί και αυτά στο επίκεντρο της μελέτης για τα βιοϋμένια του στόματος που μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε περιεμφυτευματίτιδα με απώλεια του υποστηρικτικού οστού και τελικά σε αποτυχία του εμφυτεύματος. Οι οργανισμοί που σχετίζονται με την περιεμφυτευματίτιδα είναι παρόμοιοι με εκείνους που απαντώνται στην περιοδοντίτιδα, αλλά περιλαμβάνουν επίσης αιτιολογική συμμετοχή ακτινομυκήτων, *S. aureus*, κολοβακτηριδίων ή *Candida spp.* Μέχρι στιγμής, μόνο λίγες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μοριακές τεχνικές για τη μελέτη της μικροχλωρίδας των αποτυχημένων εμφυτευμάτων. Περισσότερες συστηματικές επιδημιολογικές μελέτες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη τυποποιημένων διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών. (HallStoodley et al.,2012)

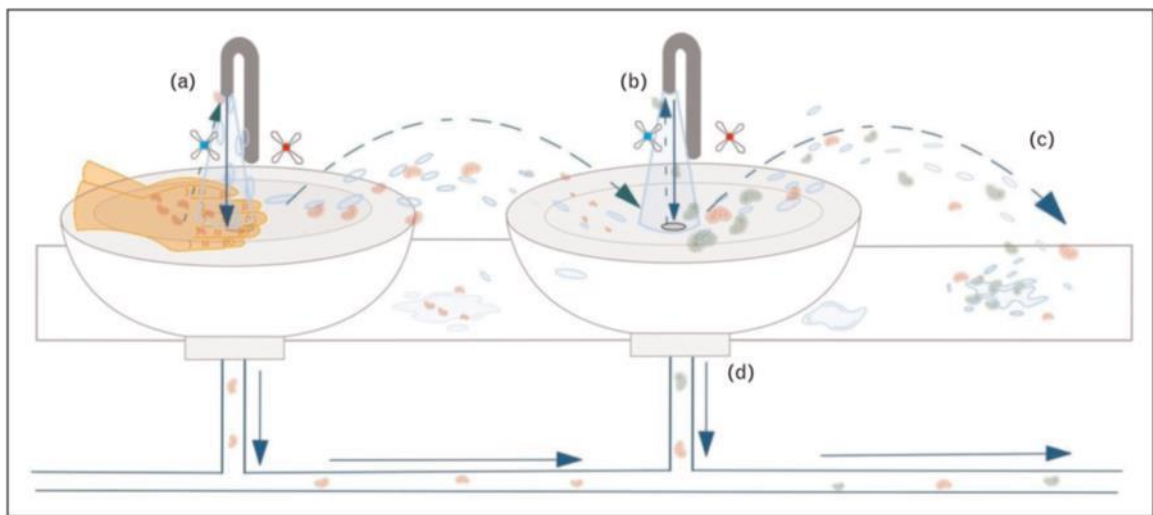
2.2 Βιοφίλμ στις υδραυλικές εγκαταστάσεις χώρων παροχής υγειονομικής περιθάλαψης

Τα βιοφίλμ σε επιφάνειες με υγρασία, όπως νεροχύτες και βρύσες, παραμένουν πρόβλημα στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας. Μέσα στο υδραυλικό σύστημα κάθε κτιρίου νοσοκομείου υπάρχουν πολλές ευκαιρίες πολλαπλασιασμού των μικροοργανισμών ώστε να σχηματίσουν βιοϋμένια. Το κύριο θέμα με τις παγίδες νεροχύτη και τις καμπύλες σωλήνων U είναι ότι είναι συνεχώς ενυδατωμένες, συχνά με αρκετή υγρασία και σε καλά προφυλαγμένο περιβάλλον. Η σταθερή παροχή θρεπτικών ουσιών, η οποία δεν σχετίζεται τόσο πολύ με το πλύσιμο των χεριών, και η απόρριψη βακτηρίων και διαφόρων υγρών από τα χέρια των ανθρώπων που χρησιμοποιούν τους νεροχύτες συμβάλλουν στην ανάπτυξη μικροβιακών κοινοτήτων, συμπεριλαμβανομένων και των παθογόνων φυσικά. (Maillard & Centeleghe, 2023)

Τα ευκαιριακά παθογόνα των υδραυλικών εγκαταστάσεων (Opportunistic premise plumbing pathogens - OPPPs) είναι μια ομάδα υδατογενών παθογόνων μικροοργανισμών που υπάρχουν στο πόσιμο νερό εξαιτίας των μοναδικών τους χαρακτηριστικών. Μερικές από τις ιδιότητές τους είναι η ανθεκτικότητα στην απολύμανση, ο σχηματισμός βιοφίλμ, ανάπτυξη σε αμοιβάδες και ο πολλαπλασιασμός σε περιβάλλοντα με χαμηλή περιεκτικότητα θρεπτικών ουσιών. Συχνά ευκαιριακά παθογόνα των υδραυλικών εγκαταστάσεων (OPPPs) περιλαμβάνουν *Legionella spp.*,

μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια και την *Pseudomonas aeruginosa*. Αυτά τα ευκαιριακά παθογόνα σχηματίζουν βιοϋμένια στα τοιχώματα των σωλήνων και των συσκευών που σχετίζονται με το νερό, τα οποία μπορούν επιπλέον να φιλοξενήσουν και παθογόνους μικροοργανισμούς οι οποίοι δεν σχετίζονται συνήθως με το πόσιμο νερό, και συμπεριλαμβάνουν τους *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae* και *Escherichia coli*. (Hayward et al., 2022)

Ο επιπολασμός πολυανθεκτικών οργανισμών στο υδραυλικό σύστημα διαφόρων νοσοκομειακών εγκαταστάσεων είναι καλά τεκμηριωμένος σε συχνούς νοσοκομειακούς μικροοργανισμούς όπως τα ανθεκτικά σε καρβαπενέμη εντεροβακτήρια. Η *Pseudomonas aeruginosa* είναι ένας από τους πιο συχνά αναφερθέντες οργανισμούς που έχει βρεθεί πως έχει βασικό ποσοστό αποικισμού άνω του 40% σε όλες τις καταβόθρες στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Οι Kotay et al. έχουν επίσης παρατηρήσει την ανάπτυξη *E. coli* εντός της μονάδας του νεροχύτη, από την παγίδα P μέσα σε διάρκεια 7 ημερών, με αποτέλεσμα τη διασπορά σταγονιδίων παθογόνων γύρω από την περιοχή του νεροχύτη και κατά συνέπεια την πρόκληση προβλημάτων σχετιζόμενων με ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις (Hospital Acquired Infections - HAIs). Επιπλέον ο σύντομος χρόνος στασιμότητας στο νεροχύτη αποδείχθηκε ότι αποτελεί ευκαιρία για την ανάπτυξη βιοφίλμ και το στάσιμο νερό επιτρέπει τη διασπορά κυττάρων από το βιοφίλμ. Όταν γίνεται χρήση ενός νεροχύτη, το πεδίο εκτόξευσης γύρω από τον νεροχύτη μπορεί να οδηγήσει επίσης σε προβλήματα, καθώς οι κοντινές επιφάνειες και αντικείμενα γύρω μπορούν να μολυνθούν με παθογόνα που προέρχονται από τον νεροχύτη. (Maillard & Centeleghe, 2023)



Εικόνα 3 Μόλυνση μέσω εκτόξευσης σταγονιδίων από τον νιπτήρα

Ουσιαστικά η επιμόλυνση των γύρω αντικειμένων και επιφανειών κατά την χρήση των νιπτήρων πραγματοποιείται μέσα από τα εξής στάδια:

(α) Κατά το πλύσιμο λερωμένων χεριών, πιτσιλίζονται γύρω επιφάνειες περιβάλλον καθώς και γειτονικοί νεροχύτες αν υπάρχουν, με αποτέλεσμα να προκαλείται αναδρομική μόλυνση της βρύσης με ανθρώπινη μικροχλωρίδα.

(β) Η ροή του νερού προσκρούει στη μολυσμένη αποχέτευση που βρίσκεται ακριβώς κάτω από τη βρύση και οδηγεί σε οπισθοδρομική μόλυνση της βρύσης με ευκαιριακά παθογόνα από τις υδραυλικές εγκαταστάσεις.

(γ) Πιτσιλιές ή εκτοξευόμενα σταγονίδια από τη λεκάνη πλύσης χεριών – νιπτήρα/νεροχύτη μολύνουν το γύρω περιβάλλον τόσο με την ανθρώπινη μικροχλωρίδα όσο και με ευκαιριακά παθογόνα υδραυλικών εγκαταστάσεων.

(δ) Επιπλέον μπορεί να πραγματοποιηθεί και αποικισμός της βαθύτερης υδραυλικής υποδομής του χώρου τόσο εξαιτίας της ανθρώπινη χλωρίδας όσο και με ευκαιριακά παθογόνα από τις υδραυλικές εγκαταστάσεις. (Hayward et al., 2022)

2.2.1 Το νερό ως πηγή ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων

Οι πηγές νερού και οι συσκευές που σχετίζονται με το νερό συχνά μολύνονται με παθογόνους μικροοργανισμούς υπεύθυνους για τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν τα μικρόβια επιβιώνουν μετά από την εφαρμογή πρωτοκόλλων καθαρισμού και απολύμανσης ή λόγω μόλυνσης τελικών σημείων όπως ένας νεροχύτης. Ο σχεδιασμός των υδραυλικών συστημάτων σε νοσοκομεία και εγκαταστάσεις παροχής υγειονομικής περίθαλψης, μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης. Η σύνθετη υποδομή μπορεί να έχει σημεία μεταφοράς θερμότητας και να παρουσιάζει συγκέντρωση στάσιμων υδάτων, γεγονός που μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό βιοφίλμ, τον μικροβιακό πολλαπλασιασμό και την αύξηση ή την μεταφορά των ιδιοτήτων μικροβιακής αντοχής. Η έκθεση του CDC (Centers for Disease Control and Prevention) σχετικά με την απειλή της αντοχής στα αντιβιοτικά εκτιμά πως περισσότερες από 280 εκατομμύρια ανθεκτικές στα αντιβιοτικά λοιμώξεις εμφανίζονται στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο, σκοτώνοντας περίπου 35.000 ανθρώπους. Είναι φανερό πως το νερό και οι συσκευές που σχετίζονται με το νερό διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων που οφείλονται σε ανθεκτικά βακτήρια και κατά συνέπεια η βελτίωση των ελέγχων και των πρωτοκόλλων στους χώρους των νοσοκομείων θα είναι απαραίτητη για οικονομικούς αλλά πρωτίστως υγειονομικούς λόγους.

Παθογόνοι μικροοργανισμοί υπάρχουν στην παροχή πόσιμου νερού και σε υδραυλικές επιφάνειες (όπως αποχετεύσεις και βρύσες, σε λεκάνες νοσοκομειακών νεροχυτών, σε βρύσες νοσοκομειακών λουτρών και σε νοσοκομειακές μπανιέρες). Αυτό εγείρει την υπόθεση ότι η μόλυνση στο τελικό σημείο μπορεί να είναι από τον ασθενή προς την πηγή νερού. Μια μελέτη που εξέτασε την επίδραση των μολυσμένων πλαϊνών επιφανειών πιτσιλίσματος κατά το πλύσιμο των χεριών σε είκοσι βρύσες/νεροχύτες σε νοσοκομειακές μονάδες εντατικής θεραπείας διαπίστωσε ότι τα στόμια των βρυσών ήταν περισσότερο μολυσμένα από τη λεκάνη του νεροχύτη και τις αποχετεύσεις. Ο ελαττωματικός ή λανθασμένος σχεδιασμός του νεροχύτη, όπως οι ρηχές λεκάνες, επιτρέπει την εκτόξευση μολυσμένου περιεχομένου του νεροχύτη στα αντικείμενα που

βρίσκονται στον τριγύρω χώρο, στα χέρια των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και το ευρύτερο περιβάλλον των ασθενών.

Είναι απαραίτητο να λαμβάνονται πολυάριθμα μέτρα για να διασφαλιστεί ότι η παροχή πόσιμου νερού μιας εγκατάστασης είναι κατάλληλη για ανθρώπινη χρήση και κατανάλωση. Η συμβουλευτική επιτροπή για τις πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων στην υγειονομική περίθαλψη (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee - HICPAC) έχει δημοσιεύσει κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη της ανάπτυξης βακτηριακών ειδών όπως η *Legionella spp.*. Αυτό περιλαμβάνει οδηγίες όπως η διατήρηση επαρκούς πίεσης νερού, θερμοκρασίας και αποφυγή της στασιμότητας του νερού. Ορισμένες παλαιότερες εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, που κατασκευάστηκαν πριν από τις εν λόγω κατευθυντήριες γραμμές, συχνά έχουν υδραυλικές υποδομές που δεν πληρούν αυτές τις απαιτήσεις. Εάν οι συστάσεις για τις υποδομές δεν μπορούν να τηρηθούν, πρέπει να λαμβάνονται πρόσθετα μέτρα όπως η επεξεργασία με χλώριο, ο ιονισμός χαλκού-αργύρου ή η χρήση υπεριώδους φωτός με σκοπό την διασφάλιση της ποιότητας του νερού. Καθώς το νερό διέρχεται από το δίκτυο διανομής, η ποσότητα του υπολειμματικού παράγοντα απολύμανσης μπορεί να ποικίλλει. Εάν η εγκατάσταση βρίσκεται μακριά από το σημείο απολύμανσης, το νερό που λαμβάνει το κτίριο μπορεί να έχει επίπεδα απολυμαντικού παράγοντα χαμηλότερα από το απαραίτητο για την αποτελεσματική συγκέντρωση. Η επιτυχία των προσεγγίσεων απολύμανσης μπορεί επίσης να επηρεαστεί από ανθεκτικά είδη μικροοργανισμών. Για παράδειγμα, η ανθεκτική στον χαλκό *P. aeruginosa* απομονώθηκε από ένα γαλλικό σύστημα ύδρευσης και αερισμού της βρύσης και η ανθεκτική στο υπεροξειδίο του υδρογόνου και στο νιτρικό άργυρο *Legionella spp.* απομονώθηκε από το δίκτυο παροχής νερού ενός νοσοκομείου. Απαιτείται μελλοντική εργασία για την ενημέρωση και τη βελτίωση των κατευθυντήριων γραμμών για τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις (Hospital Acquired Infections – HAIs) όσον αφορά τη χρήση του νερού και την πρόληψη της εξάπλωσης των παθογόνων μικροοργανισμών που εμφανίζουν πολυανθεκτικότητα. (Hayward et al., 2020)

2.2.2 Σχηματισμός βιοφίλμ και μικροβιακή αντοχή

Πρόσφατα, στα σημεία χρήσης έχουν εφαρμοστεί φίλτρα σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης ως πρόσθετη μέθοδος προστασίας από βακτήρια που υπάρχουν στην παροχή νερού. Παρόλο που η *P. aeruginosa* και η *Legionella spp.* εξαλείφθηκαν από τις βρύσες σε μια μονάδα εντατικής θεραπείας στην Ουγγαρία όταν εγκαταστάθηκαν φίλτρα σημείου χρήσης, οι περιπτώσεις λοίμωξης έφτασαν στο μηδέν ,αλλά βρέθηκε ότι διευκολύνουν το σχηματισμό βιοφίλμ στο εσωτερικό του φίλτρου όταν δεν συντηρούνται σωστά, επηρεάζοντας έτσι άμεσα το βακτηριακό φορτίο στο νερό με την πάροδο του χρόνου. Μέσα στο συστήματα διανομής νοσοκομειακού νερού και των υδραυλικών εξαρτημάτων, τα βιοϋμένια αποτελούν μια πηγή θρεπτικών ουσιών και λειτουργούν ως προστασία από τις διαδικασίες απολύμανσης. Η ανάπτυξη του βιοφίλμ ευνοείται σε περιοχές με χαμηλό ρυθμό ροής και στασιμότητας, γεγονός που επιτρέπει την προσκόλληση βακτηρίων στην επιφάνεια της εγκατάστασης.

Η μεταβολική δραστηριότητα των βακτηριακών κοινοτήτων βιοφίλμ είναι διαφορετική σε σύγκριση με αυτήν των πλαγκτονικών βακτηρίων, όπως αυξημένοι ρυθμοί

παραγωγής εξωκυτταρικής πολυμερικής μήτρας (EPS), ενεργοποίηση ή αναστολή γονιδίων που σχετίζονται με σχηματισμό βιοφίλμ και μειωμένο ρυθμό ανάπτυξης. Η παραγωγή βιοφίλμ παρέχει προστασία στις κοινότητες μικροοργανισμών από το επιβλαβές pH, την οσμωτικότητα, την έλλειψη θρεπτικών συστατικών και τις διατμητικές δυνάμεις. Τα βακτήρια σε βιοφίλμ είναι επίσης πιο ανθεκτικά στην έκθεση σε αντιμικροβιακά σκευάσματα, εμποδίζοντας την πρόσβαση των αντιβιοτικών και αυξάνοντας την αντοχή έως και κατά 1000 φορές σε σύγκριση με τα πλαγκτονικά βακτήρια. Μόλις μια κοινότητα βιοϋμενίου φθάσει στον κορεσμό, είδη όπως η *L. pneumophila* μπορεί να εισέλθουν σε μια βιώσιμη μη καλλιεργήσιμη (Viable but Nonculturable - VBNC) στάσιμη φάση με σκοπό να επιβιώσουν από το αντιβιοτικό στρες. Μάλιστα η έκπλυση με ζεστό νερό και η χλωρίωση δεν είναι αποτελεσματικές πρακτικές για την εξάλειψη της *Legionella spp.* από συστήματα υδραυλικών εγκαταστάσεων για μεγάλες χρονικές περιόδους. Αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι βακτηριακά είδη όπως η *Legionella spp.* είναι ενδοκυτταρικά παράσιτα των ελεύθερων ζωντανών αμοιβάδων, με αποτέλεσμα να τους παρέχεται προστασία από την απολύμανση με τεχνικές όταν φαγοκυτταρώνονται.

Ένας από τους κυρίαρχους μηχανισμούς απόκτησης μικροβιακής αντοχής είναι η πρόσληψη της αντοχής με οριζόντια μεταφορά γονιδίων. Η υψηλή κυτταρική πυκνότητα και η παρουσία γενετικών στοιχείων από μια εξαιρετικά ετερογενή κοινότητα προωθεί αυτή τη μεταφορά μέσω μηχανισμών όπως η σύζευξη, μετασχηματισμό ή μεταγωγή. Η αντιμικροβιακή αντοχή μπορεί επίσης να αποκτηθεί μέσω μετάλλαξης σε ένα βακτηριακό χρωμόσωμα. Μόλις η μετάλλαξη της ανθεκτικότητας σταθεροποιηθεί σε μια γενιά, θα μεταδοθεί άμεσα σε όλα τα κύτταρα των απογόνων μέσω της μίτωσης. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως κάθετη μετάδοση. Υπό αντιμικροβιακό στρες, η ανθεκτικότητα μπορεί να προκύψει μέσω ενός συνδυασμού και των δύο (Horizontal Gene Transfer – HGT) και κάθετης μετάδοσης. Αυτά τα γενετικά στοιχεία μπορούν να ενισχύσουν τις στρατηγικές αντιμικροβιακής άμυνας περιορίζοντας την είσοδο του φαρμάκου μέσω τροποποιήσεων στο κυτταρικό τοίχωμα, αντλώντας το φάρμακο από το κύτταρο, ενζυματικές αποικοδόμηση του φαρμάκου ή διαγραφή ή μείωση της ανότητας του εμπλεκόμενου στόχου. Έκθεση σε απολυμαντικά χλωρίου μπορεί επίσης να διεγείρει την έκφραση αντλιών ευχ και οπερονίων ανθεκτικότητας στα φάρμακα, καθώς και να προκαλέσει μεταλλάξεις σε ορισμένα γονίδια που οδηγούν σε αυξημένη αντιμικροβιακή αντοχή. Ορισμένα αντιβιοτικά γονίδια που παρατηρήθηκαν σε μεταγονιδιώματα νοσοκομειακών ντους έχουν αναφερθεί ότι προκαλούνται έπειτα από έκθεση σε βιοκτόνα. Σε αυτά περιλαμβάνονται ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά όπως η χλωραμφενικόλη, η καναμυκίνη, και πενικιλίνη. Είδη όπως το *Mycobacterium spp.* απαντώνται συνήθως σε κοινότητες βιοφίλμ. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε φυσικοχημικές ιδιότητες όπως οι σωλήνες υδραυλικών εγκαταστάσεων που είναι γαλβανισμένοι ή κατασκευασμένοι από χαλκό, η χρήση απολυμαντικών και η χαμηλή περιεκτικότητα του νερού σε οργανικό άνθρακα που ευνοούν επιλεκτικά το ανάπτυξη ορισμένων *Mycobacterium spp.* Όταν εκτίθενται σε συνθήκες στρες, το *Mycobacterium spp.* μπορεί να τροποποιήσει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων της κυτταρικής μεμβράνης, αποκτώντας μια τροποποιημένη διαπερατότητα σε βιοκτόνα και αντιβιοτικές ενώσεις. Η ικανότητα σχηματισμού βιοφίλμ παθογόνων μικροοργανισμών όπως η *P. aeruginosa*, *Mycobacterium spp.* και *S. maltophilia* μπορούν να ευνοήσουν την προσκόλληση άλλων παθογόνων όπως η *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* και *S. aureus* που

συχνά απαντώνται και αυτά στο ευρύτερο νοσοκομειακό περιβάλλον. (Hayward et al., 2020)

2.3 Βιομεμβράνες και ιατρικές συσκευές

Οι ιατρικές συσκευές και τα εμφυτεύματα έχουν αλλάξει την επιστήμη της ιατρικής, αλλά συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης λόγω της τοποθέτησης ξένων αντικειμένων μέσα στο σώμα και στις κοιλότητές του. Τα βιοϋμένια εμπλέκονται σε πλήθος ασθενειών συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες και των λοιμώξεων σε χειρουργημένες περιοχές του σώματος του ασθενή. Οι ουρολοιμώξεις που σχετίζονται με τον καθετήρα είναι οι πιο κοινές λοιμώξεις που οφείλονται σε λοιμώξεις από βιοϋμένια λόγω τοποθέτησης ιατρικών συσκευών με περίπου 150 εκατομμύρια κρούσματα παγκοσμίως να αναπτύσσονται κάθε χρόνο.

Καθώς ένα εμφύτευμα ή μια συσκευή εισέρχεται στο σώμα, ένα φιλμ που περιέχει πρωτεΐνες δημιουργείται γύρω από το αντικείμενο με αποτέλεσμα να επιτρέπεται ο βακτηριακός αποικισμός. Μόλις η βακτηριακή προσκόλληση έχει πραγματοποιηθεί, τότε αρχίζουν να αναπτύσσονται και τα πρώτα βιοϋμένια. Αφού φθάσουν σε στάδιο ωριμότητας, ορισμένα τμήματα του βιοϋμενίου ή κάποια αποκολλημένα βακτήρια μπορούν να αρχίσουν να διασκορπίζονται, με ορισμένα να εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος προκαλώντας σοβαρές λοιμώξεις. Η λοίμωξη θα εκδηλωθεί συχνά μερικούς μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή την εμφύτευση μιας συσκευής, αλλά μπορεί να γίνει αντιληπτή ακόμη και 2 χρόνια μετά. (Maillard & Centeleghe, 2023)

Οι ουρολοιμώξεις που σχετίζονται με καθετήρα και η πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia - VAP) αποτελούν την πλειονότητα των κρουσμάτων ουρολοίμωξης και πνευμονίας λόγω ξένων υλικών στο σώμα που οδηγούν σε εξασθένηση και αποδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό το γεγονός οφείλεται επίσης εν μέρει στα βιοϋμένια που αναπτύσσονται σε εισαγόμενα ξένα αντικείμενα όπως οι καθετήρες και οι αναπνευστήρες, με περίπου το 50% όλων των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (Hospital Acquired Infections - HAIs) να οφείλονται σε ενδαγγεγραμμένες μηχανικές συσκευές. Έχει αποδειχθεί ότι σχεδόν το 86% όλων των κρουσμάτων πνευμονίας καταλήγει να θεωρείται VAP, γεγονός που είναι σημαντικά ανησυχητικό λόγω του γεγονότος ότι η *P. aeruginosa* και η *K. pneumoniae* είναι και οι δύο κοινές αιτίες της πνευμονίας σχετιζόμενης με αναπνευστήρα (VAP). Και τα δύο βακτήρια εμφανίζουν εξαιρετική ανθεκτικότητα, με την *K. pneumoniae* να έχει αποκτήσει το ψευδώνυμο "συλλέκτης αντοχής", που συχνά αποκτά επιπρόσθετη αντοχή διαμέσου οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς από άλλα ανθεκτικά βακτήρια όπως τα VRE (Vancomycin Resistant Enterococcus) και *P. aeruginosa*. Ακόμα πιο σημαντικό είναι η ανακάλυψη της ικανότητας των *K. pneumoniae* και *P. aeruginosa* να μπορούν να σχηματίσουν βιοφίλμ πολλών ειδών, με αποτέλεσμα να μοιράζονται ανθεκτικότητα και προστασία. Επιπλέον σε αυτά τα κοινά βιοφίλμ, κανένα από τα δύο βακτήρια δεν ξεπερνά το ένα το άλλο σε πληθυσμό, παρά το γεγονός ότι η *K. pneumoniae* πολλαπλασιάζεται πιο γρήγορα από την *P. aeruginosa* και αυτό το συγκεκριμένο βιοφίλμ πολλαπλών ειδών θεωρείται σχεδόν αδύνατο να καταπολεμηθεί εξαιτίας της υψηλής ανθεκτικότητας που εμφανίζουν και τα δύο είδη.

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος οφείλονται συνήθως σε *Escherichia coli* και αποτελούν 150-200 εκατομμύρια περιπτώσεις παγκοσμίως κάθε χρόνο. Το 40-50% των γυναικών και περίπου το 5% των ανδρών είναι πιθανό να προσβληθούν από ουρολοίμωξη κατά τη διάρκεια της ζωής τους, με πολλές ουρολοιμώξεις να είναι υποτροπιάζουσες. Εξαιτίας της υψηλής επίπτωσης των ουρολοιμώξεων, μόνο οι ΗΠΑ δαπανούν περίπου 1,6-3,5 δισ. δολάρια τον χρόνο για τα κρούσματα ουρολοιμώξεων. (Strom et al., 2020)

2.3.1 Πρόληψη

Τα βιοϋμένια που κατοικούν στις επιφάνειες των συσκευών και των εμφυτευμάτων είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά. Τα προληπτικά μέτρα είναι απαραίτητα και πολύ πιο κατάλληλα για την πρόληψη του αποικισμού των επιφανειών από ικροοργανισμούς και του σχηματισμού των βιοϋμενίων. Οι αντιμικροβιακές επικαλύψεις και επιφάνειες ίσως να μπορούν να φανούν χρήσιμα για την πρόληψη του σχηματισμού βιοφίλμ. Παρόλο που φαίνεται να είναι μερικώς αποτελεσματικά στο εργαστήριο, στο φυσικό περιβάλλον οι αλληλεπιδράσεις των μικροβίων και μεταξύ των ειδών παρουσιάζουν προβληματισμούς σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τον σχεδιασμό και την αξιολόγηση αυτών των επικαλύψεων. Ορισμένες συσκευές όπως οι αναπνευστήρες και οι καθετήρες έχουν μέρη που προορίζονται για μια χρήση και έπειτα απορρίπτονται, έτσι δεν απαιτείται απολύμανση μετά τη χρήση από τον κάθε ασθενή. Τα μέρη που μπορούν να έρθουν σε επαφή με τον ασθενή είναι απαραίτητο να καθαρίζονται και να απολυμαίνονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του νοσοκομείου. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι κυβερνητικές κατευθυντήριες γραμμές ζητούν από τους εργαζόμενους στην υγειονομική περίθαλψη να καθαρίζουν και να απολυμαίνουν χρησιμοποιώντας εγκεκριμένα προϊόντα ή και ειδικά πανιά εμποτισμένα με εγκεκριμένα σκευάσματα σε υγρή μορφή.

Τα βιοϋμένια επιμένουν να αποικίζουν τα ενδοσκόπια παρά τις υπάρχουσες οδηγίες καθαρισμού και απολύμανσης. Η απολύμανση υψηλού επιπέδου χρησιμοποιείται ως επιπλέον βήμα επανεπεξεργασίας των ενδοσκοπίων, συνήθως αφού έχει προηγηθεί χειροκίνητος ή/και ενζυμικός καθαρισμός με κατάλληλα σκευάσματα και εξοπλισμό. Οι λοιμώξεις από τα ενδοσκόπια προκύπτουν είτε ενδογενώς από τη μικροχλωρίδα του οργανισμού του ίδιου του ασθενούς, είτε, εξωγενώς εξαιτίας μολυσμένου εξοπλισμού. Η μικρή διάμετρος των ενδοσκοπίων καθιστούν δύσκολο τον καθαρισμό καθώς τα βιοϋμένια σχηματίζονται εύκολα στους αυλούς των ενδοσκοπίων μετά από διαδοχικές φάσεις ενυδάτωσης και αφυδάτωσης. Μάλιστα σύμφωνα με διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, είναι απαραίτητο τα ενδοσκόπια να ξηραίνονται σε ειδικό αποστειρωμένο θάλαμο ξήρανσης με αέρα και να ξεπλένονται στην συνέχεια με αποστειρωμένο αέρα. Η μέθοδος της ξήρανσης χρησιμοποιείται για την μείωση του κινδύνου του σχηματισμού βιοφίλμ, καθώς τα βακτήρια μπορούν να πολλαπλασιάζονται σε υγρά περιβάλλοντα. Ωστόσο, ακόμα και μετά τις διαδικασίες απολύμανσης τα βακτήρια μπορεί να καταφέρουν να παραμείνουν εντός της συσκευής.

Οι Rajkos et al. χρησιμοποίησαν ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης για τον εντοπισμό βακτηρίων ενσωματωμένων σε κανάλια βιοψίας προερχόμενα από ενδοσκόπια που ελήφθησαν από νοσοκομεία. Οι εικόνες δείχνουν βακτήρια που υπάρχουν σε βιοϋμένια

στο εσωτερικό των καναλιών, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι τρέχουσες μέθοδοι καθαρισμού και απολύμανσης είναι ανεπαρκείς και απαιτούν βελτίωση. Σημειωτέον, η δομή του βιοφίλμ που εντοπίζεται με την απεικόνιση είναι αρκετά παρόμοια με εκείνη των περιβαλλοντικά ξηρών βιοϋμενίων (Dry Surface Biofilm - DSB) και χρειάζονται μόλις 30-60 ημέρες χρήσης για την ανάπτυξη βιοϋμενίων στα ενδοσκόπια, ενώ η αποτελεσματικότητα μιας απολύμανσης υψηλού επιπέδου μπορεί να είναι περιορισμένη. Για παράδειγμα το υπολειμματικό βιοφίλμ της *P. aeruginosa*, ενός συχνού οργανισμού που σχετίζεται με τις λοιμώξεις από ενδοσκόπιο, επιβιώνει μετά από επεξεργασία με 4000 rpm υπεροξικού οξέος, σε μεγάλο δηλαδή βαθμό πάνω από τη συγκέντρωση που χρησιμοποιείται για τις συνηθισμένες πρακτικές. Το υπεροξικό οξύ είναι αποτελεσματικό στην απομάκρυνση των βιοϋμενίων ωστόσο, όταν η διαδικασία ξήρανσης μετά την απολύμανση παραλείφθει, η επανεμφάνιση των βιοϋμενίων πραγματοποιείται εντός 48 ωρών .

Βαρύ βιοφίλμ παραγωγί (όπως το *B. subtilis*) εκτός από άλλα βακτήρια (*Micrococcus luteus* και στρεπτόκοκκοι) έχουν βρεθεί ανακτηθεί από αυτοματοποιημένους απολυμαντήρες πλυντηρίων ενδοσκοπίων με χρήση διοξειδίου του χλωρίου . Η βλαστική μορφή του του απομονωμένου *B. subtilis* ήταν ανθεκτική στο διοξείδιο του χλωρίου (0,03% για 60 λεπτά παρουσία οργανικού φορτίου), αλλά επίσης στο υπεροξείδιο του υδρογόνου (7,5% για 30 λεπτά) και στο υπεροξικό οξύ (2,23% για 5 λεπτά). Η ικανότητα επιβίωσης των βακτηρίων από μια διαδικασία απολύμανσης υψηλού επιπέδου να γίνουν να γίνουν ανθεκτικά σε μη συναφή απολυμαντικά έχει προηγουμένως αναφερθεί για το *Mycobacterium chelonae* μετά τη χρήση γλουταραλδεϋδης 2% . (Maillard & Centeleghe, 2023)

2.4 Επιφάνειες υψηλής επαφής και ανάπτυξη βιοϋμενίων

Οι μικροοργανισμοί τείνουν να προσκολλώνται στις διαθέσιμες επιφάνειες και να σχηματίζουν εύκολα βιοϋμένια. Τα βιοϋμένια αποτελούν πρόβλημα για τις εγκαταστάσεις παροχής υγειονομικών υπηρεσιών καθώς εμπλέκονται σχεδόν στο 65% των λοιμώξεων που αποκτώνται εντός των χώρων των νοσοκομείων. Οι μολυσμένες περιβαλλοντικές επιφάνειες λειτουργούν ουσιαστικά ως δεξαμενές που αποκτούν όλο και περισσότερο μεγαλύτερο ρόλο στην μετάδοση ορισμένων παθογόνων που σχετίζονται με τους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας. Μάλιστα οι μικροοργανισμοί που σχηματίζουν βιοφίλμ αποτελούν δοκιμασία για τους επαγγελματίες υγείας καθώς τα επιφανειακά προσκολλημένα κύτταρα είναι πιθανό να είναι κοινά σε ξηρές επιφάνειες νοσοκομείων και να έχουν σχηματίσει βιοφίλμ ή και ακόμα μπορούν να προσκολληθούν σε ήδη υπάρχοντα με αποτέλεσμα να τα ενδυναμώνουν. (Otter et al., 2015)

Σύμφωνα με τους Hu et al. σε μελέτη που διερευνήθηκε ο επιπολασμός των βιοϋμενίων στο άμεσο περιβάλλον γύρω από τους ασθενείς και η συχνότητα με την οποία ο *S. aureus* ενσωματώνεται σε βιοϋμένια, περισσότερο από το 90% των επιφανειών της ΜΕΘ περιείχαν βακτήρια σε βιοϋμένια και οι οργανισμοί αυτοί περιλάμβαναν παθογόνα γνωστά για την συμμετοχή τους στις λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη, όπως ο *S. aureus*. Τα είδη αυτά βρέθηκαν μαζί με άλλα, μη παθογόνα είδη, σε διάφορα σημεία στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Οι επιφάνειες αυτές

είχαν "καθαριστεί" δύο φορές με τη χρήση πανιών και διαλύματος υποχλωριώδους και είχαν αποθηκευτεί για περισσότερο από 12 μήνες. Παρ' όλα αυτά, φάνηκε πως οι πολυανθεκτικοί μικροοργανισμοί (Multidrug Resistant Organisms - MDROs) μπορούν να επιβιώσουν μέσα σε βιοφίλμ χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές. Η απλή ανίχνευση ζωντανών και ενεργών παθογόνων μικροοργανισμών εντός του περιβάλλοντος κοντά στον ασθενή προκαλεί ανησυχία και αυξάνει τον κίνδυνο για τον ασθενή να αποκτήσει ενδονοσοκομειακή λοίμωξη (Hospital Acquired Infection - HAI). Η μόλυνση του νοσοκομειακού περιβάλλοντος από MDROs είναι επικίνδυνη και είναι σημαντικό να γίνει γνωστό πως οι οργανισμοί αυτοί μπορούν να παραμείνουν βιώσιμοι για μεγάλες χρονικές περιόδους εντός των βιοφίλμ ξηρής επιφάνειας. Ο ρόλος των βακτηριακών βιοϋμενίων που υποστηρίζουν την ανάπτυξη τέτοιων μικροοργανισμών προσθέτει μια πρόσθετη δυσκολία στη διαχείριση του κινδύνου της περιβαλλοντικής μόλυνσης που δεν είχε αναγνωριστεί προηγουμένως. (Hu et al., 2015)

Τα μικροβιακά παθογόνα μπορούν να επιβιώσουν στις επιφάνειες για ημέρες, μήνες ή ακόμη και χρόνια, εκτός αν αφαιρεθούν με κάποια διαδικασία καθαρισμού ή απολύμανσης. Περίπου το 65% των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (HAIs) οφείλονται σε "υγρά" βιοϋμένια. Ωστόσο, πρόσφατα, το βιοφίλμ έχει ανακαλυφθεί σε ξηρές επιφάνειες, παρά τα αποτελεσματικά μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων. Αυτά τα βιοφίλμ αναφέρονται ως "ξηρά" βιοφίλμ και σύμφωνα με τους η πλειονότητα των επιφανειών φέρει ξηρά βιοϋμένια που δεν απομακρύνθηκαν ή δεν χαλαρώθηκαν από τα πολλαπλά στάδια έκπλυσης. (Ledwoch et al., 2018)

Κεφάλαιο 3 Επιτήρηση νοσοκομειακών λοιμώξεων

Με τον όρο επιτήρηση των νοσοκομειακών λοιμώξεων εννοείται η καταγραφή και η καταμέτρηση των λοιμώξεων που προκύπτουν σε ένα νοσοκομείο. Η επιτήρηση γίνεται με στόχο την απόκτηση πληροφοριών σχετικά με την έκταση τυχόν προβλημάτων που υπάρχουν.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφοροι μέθοδοι καταγραφής και καταμέτρησης του αριθμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ο ένας είναι η κλινική έκβαση της παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο, δηλαδή αν είναι πιθανό ή όχι να προκύψει λοίμωξη σε έναν ασθενή ως αποτέλεσμα της παραμονής του στο νοσοκομείο. Τα διάφορα δεδομένα σχετικά με την περιοχή και τη σοβαρότητα της λοίμωξης και τη συσχέτισή της με οποιαδήποτε χειρουργική, ερευνητική ή θεραπευτική διαδικασία που πραγματοποιήθηκε μπορούν να καταγραφούν και να συσχετιστούν με τον αριθμό των ασθενών που νοσηλεύονται. Μπορεί επιπλέον να υπάρχουν διαθέσιμα αρχεία από εργαστηριακές καλλιέργειες ή εξετάσεις αίματος που θα επιβεβαίωναν την ύπαρξη λοίμωξης.

Εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εργαστηριακές εγκαταστάσεις για την ταυτοποίηση του παθογόνου παράγοντα μιας λοίμωξης, λίγες είναι οι επιλογές για τον προσδιορισμό του πιθανού υπεύθυνου οργανισμού και τελικά για την ανακάλυψη της πηγής της μόλυνσης. Για αυτούς τους λόγους, τα περισσότερα συστήματα επιτήρησης εξαρτώνται από τη χρήση εργαστηριακών καλλιεργειών για την παροχή του απαραίτητου υλικού για τον ποσοτικό προσδιορισμό των ποσοστών ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (HAI).

Στα νοσοκομεία όπου τα δεδομένα επιτήρησης είναι ελάχιστα ή δεν υπάρχουν καθόλου και οι πόροι είναι περιορισμένοι, οι προσπάθειες επιτήρησης χρειάζεται να επικεντρώνονται σε εκείνα τα τμήματα του νοσοκομείου και σε εκείνες τις διαδικασίες που είναι συχνόι «ύποπτοι» για ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις (HAI). Οι λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου είναι σαφώς μία περίπτωση, άλλες περιλαμβάνουν ενδοφλέβια έγχυση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος που οφείλονται σε ουροκαθετήρες, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς που υποβοηθούνται με μηχανικό αερισμό, καθώς και επεισόδια λοιμώδους γαστρεντερίτιδας. Οι ομάδες ασθενών που είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις εντός νοσοκομείου περιλαμβάνουν τους βαριά πάσχοντες, τους ηλικιωμένους, τους διαβητικούς ασθενείς, τους χρήστες στεροειδών, τους ασθενείς με καρκίνο ή με αιματολογικές κακοήθειες.

Η συνεχής επιτήρηση είναι μια χρονοβόρα διαδικασία και απαιτεί λεπτομερή εργασία σε βάθος χρόνου ώστε να παραχθούν βοηθητικά αποτελέσματα που μπορούν να αξιοποιηθούν για την διαχείριση και την μείωση των ποσοστών επίκτητων νοσοκομειακών λοιμώξεων. Πολλά διαφορετικά μέλη του προσωπικού ενός νοσοκομείου συμμετέχουν και συνεργάζονται για την παρακολούθηση των επιπέδων των νοσοκομειακών λοιμώξεων και είναι σημαντικό όλοι να γνωρίζουν το ρόλο τους στην επιτήρηση. Όλοι πρέπει να είναι σε εγρήγορση και κατάλληλα εκπαιδευμένοι για την αντιμετώπιση μιας πιθανής εμφάνισης μιας κατάστασης επιδημίας. Τόσο τα κλινικά

όσο και τα μικροβιολογικά στοιχεία είναι απαραίτητα για τη συγκέντρωση των απαραίτητων πληροφοριών. Αυτές οι πληροφορίες που συγκεντρώνονται αποτελούν κοινή ιδιοκτησία και του κλινικού και του εργαστηριακού προσωπικού. Η διαδικασία συλλογής των πληροφοριών πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο απλή με σκοπό την απόκτηση δεδομένων αξίας για την αναγνώριση της έκτασης και της αιτιότητας των λοιμώξεων. Εκτός αν υπάρχουν κάποιες πληροφορίες, η εύρεση των αιτιών μιας λοίμωξης είναι δύσκολη και ο σχεδιασμός της περίπλοκος.

Οι βασικοί παράγοντες που πρέπει να καταγράφονται κλινικά είναι οι εξής:

- Η σοβαρότητα και η έκταση της λοίμωξης στον ασθενή
- Το είδος της επέμβασης και η έκταση της βακτηριολογικής μόλυνσης
- Το χρονικό διάστημα μεταξύ της επέμβασης και της εμφάνισης της λοίμωξης

Οι βασικές καταγραφές που απαιτούνται μικροβιολογικά είναι οι οργανισμοί που απομονώνονται και οι αντιμικροβιακή ευαισθησία.

(World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, 2002)

3.1 Στοχευμένη επιτήρηση

Επιτήρηση προσανατολισμένη στην περιοχή: Προτεραιότητα θα πρέπει να είναι η παρακολούθηση των συχνών λοιμώξεων εκείνων με σημαντικές συνέπειες στη θνησιμότητα, στη νοσηρότητα, στο κόστος (π.χ. εξωνοσοκομειακές ημέρες, κόστος θεραπείας), και οι οποίες είναι δυνατόν να αποφευχθούν.

Οι συνήθεις καταστάσεις προτεραιότητας είναι:

- Πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (υψηλό ποσοστό θνησιμότητας)
- Λοιμώξεις από χειρουργικές επεμβάσεις (εξωνοσοκομειακές ημέρες και κόστος) - Πρωτογενείς λοιμώξεις σχετικές με την κυκλοφορία του αίματος (υψηλή θνησιμότητα)
- Λοίμωξη που οφείλεται σε βακτήρια ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα (κατάσταση επιδημίας)

Επιτήρηση προσανατολισμένη στη μονάδα: Οι προσπάθειες πρέπει να είναι επικεντρωμένες σε νοσοκομειακές μονάδες υψηλού κινδύνου όπως μονάδες εντατικής φροντίδας και θεραπείας, χειρουργικές μονάδες, ογκολογικές/αιματολογικές μονάδες, μονάδες εγκαυμάτων, νεογνολογία κ.λπ.

Επιτήρηση προσανατολισμένη στις προτεραιότητες: Είναι η επιτήρηση που αφορά ένα συγκεκριμένο ζήτημα που προκαλεί ανησυχία είτε για τη μονάδα είτε για το νοσοκομείο συνολικά (π.χ. λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς με ουροκαθετήρες σε μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας εγκαταστάσεις μακροχρόνιας νοσηλείας).

Ενώ η επιτήρηση επικεντρώνεται σε τομείς υψηλού κινδύνου, θα πρέπει ταυτόχρονα να πραγματοποιούνται διαδικασίες επιτήρησης και για το υπόλοιπο νοσοκομείο. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί αποτελεσματικά με πράξεις επιτήρησης ανά τμήμα με εναλλαγή. Ο χρόνος που δαπανάται για τις δραστηριότητες επιτήρησης δεν πρέπει να είναι τόσο μεγάλος ώστε να μην επηρεάζονται άλλα βασικά μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων, όπως η εκπαίδευση του προσωπικού, ή ακόμα και να παραμελούνται. Η επιτήρηση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (ΗΑΙ) περιλαμβάνει τη συλλογή δεδομένων, την ανάλυση και την ερμηνεία τους και έπειτα την ανατροφοδότηση που συμβάλλει σε παρεμβάσεις με σκοπό την πρόληψη. Η ομάδα ελέγχου των λοιμώξεων εντός μιας νοσοκομειακής μονάδας πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένη και ενημερωμένη για την επιτήρηση. Είναι σημαντικό να υπάρχει ένα γραπτό πρωτόκολλο που να περιέχει κατάλληλες οδηγίες, να περιγράφει τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται, καθώς και τα δεδομένα που πρέπει να συλλέγονται και την αντίστοιχη ανάλυση που μπορεί να αναμένεται.

Ποσοστό επικράτησης: Ο αριθμός των ασθενών που έχουν μολυνθεί (ή ο αριθμός των λοιμώξεων) κατά την χρονική στιγμή της μελέτης σε μορφή ποσοστού του αριθμού των ασθενών που παρατηρήθηκαν την ίδια χρονική στιγμή.

Ποσοστό επίπτωσης: Ο αριθμός των νέων νοσοκομειακών λοιμώξεων που αποκτήθηκαν ανά 1000 ασθενείς- ημέρες.

(World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, 2002)

3.2 Συλλογή στοιχείων

Η συλλογή πληροφοριών απαιτεί πολλές πηγές πληροφοριών, αφού καμία μέθοδος μόνη της, δεν είναι αρκετά ευαίσθητη και επαρκής για να βεβαιώσει την ισχύ και την ποιότητα των δεδομένων. Χρειάζονται επαρκώς εκπαιδευμένοι φορείς και επαγγελματίες για την εξαγωγή δεδομένων (η εκπαίδευση θα πρέπει να σχεδιάζεται από την ομάδα ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων ή από τον διοικητή του νοσοκομείου ή άλλον προϊστάμενο) που να είναι ικανοί να εκτελέσουν ενεργητική επιτήρηση με αυξημένη ευαισθησία με στόχο τον εντοπισμό των κρουσμάτων-λοιμώξεων.

Μερικές τεχνικές για την ανεύρεση κρουσμάτων μπορούν να περιλαμβάνουν:

Δραστηριότητα στον θάλαμο ασθενών: Αναζητούνται ενδείξεις, όπως:

- Η παρουσία στο χώρο συσκευών ή διαδικασιών που είναι γνωστό ότι ενέχουν κίνδυνο λοίμωξης (μόνιμοι ουροκαθετήρες και ενδοαγγειακοί καθετήρες, μηχανικός αερισμός, χειρουργικές διαδικασίες)
- Καταγραφή πυρετού ή άλλων κλινικών σημείων στους ασθενείς που να μαρτυρούν κάποια λοίμωξη - Αντιμικροβιακή θεραπεία
- Εργαστηριακές εξετάσεις- αποτελέσματα
- Ανασκόπηση ιατρικών και νοσηλευτικών διαγραμμάτων

Εργαστηριακές εκθέσεις : Λήψη δειγμάτων και απομόνωση μικροοργανισμών που πιθανόν να σχετίζονται με λοίμωξη, μοτίβα μικροβιακής αντοχής και ορολογικές εξετάσεις. Οι καλλιέργειες δεν λαμβάνονται για όλες τις λοιμώξεις, τα δείγματα μπορεί να μην είναι κατάλληλα, ορισμένα παθογόνα, όπως οι ιοί, μπορεί να μην απομονωθούν και η απομόνωση ενός παθογόνου μπορεί να δηλώνει αποικισμό και όχι λοίμωξη. Οι εργαστηριακές αναφορές είναι αξιόπιστες για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεις στην κυκλοφορία του αίματος και για την επιτήρηση πολυανθεκτικών βακτηρίων, επειδή οι ορισμοί για αυτές τις λοιμώξεις είναι ουσιαστικά μικροβιολογικοί. Αλλά δεδομένα που μπορούν να αξιοποιηθούν για τις λοιμώξεις περιλαμβάνουν τα δεδομένα διαγνωστικής απεικόνισης και αυτοψίας.

Επιπλέον η συζήτηση των περιστατικών με το κλινικό προσωπικό κατά τη διάρκεια επισκέψεων στους θαλάμους είναι απαραίτητη, καθώς το προσωπικό μπορεί να αποτελέσει σημαντική πηγή πληροφοριών για το κάθε κρούσμα που εμφανίζεται. Η συνεχής συνεργασία και επικοινωνία μεταξύ του προσωπικού της ομάδας ελέγχου των λοιμώξεων, του εργαστηριακού προσωπικού και αυτού των διαφόρων κλινικών μονάδων καθιστά την ανταλλαγή πληροφοριών εύκολη και μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα των στοιχείων. Η επιτήρηση θα πρέπει επιπλέον να περιλαμβάνει και την περίοδο μετά την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο. Η μείωση της μέσης διάρκειας παραμονής εντός του νοσοκομείου αυξάνει τη αξία του εντοπισμού των λοιμώξεων που εκδηλώνονται με πιο αργό ρυθμό.

Οι πληροφορίες που είναι σημαντικό να συλλέγονται περιλαμβάνουν: -

Διοικητικά δεδομένα (αριθμός νοσοκομείου, ημερομηνία εισαγωγής κ.λ.π.)

- Πρόσθετα δεδομένα που περιγράφουν δημογραφικούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, πρωτογενής διάγνωση, ανοσολογική κατάσταση και παρεμβάσεις (έκθεση σε συσκευή, χειρουργική επέμβαση, θεραπείες) για τους μολυσμένους και μη μολυσμένους ασθενείς.
- Ημερομηνία έναρξης και σημείο λοίμωξης, μικροοργανισμοί που έχουν απομονωθεί και αντιμικροβιακή ευαισθησία.

Ανατροφοδότηση/διάδοση δεδομένων

Τα στοιχεία για τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις πρέπει να κοινοποιούνται στα άτομα που εμπλέκονται άμεσα στη φροντίδα των ασθενών, για παράδειγμα είναι πολύ σημαντικό οι χειρουργοί να είναι ενημερωμένοι σχετικά με τις λοιμώξεις στο χειρουργικό πεδίο. Διάδοση των πληροφοριών και ενημέρωση θα πρέπει επίσης να πραγματοποιηθεί με πρωτοβουλία των επιτροπών ελέγχου λοιμώξεων και σε άλλες μονάδες, στην διοίκηση και στα εργαστήρια και φυσικά στο υπόλοιπο προσωπικό.

Οι ενημερωτικές εκθέσεις δεν πρέπει να δίνουν πληροφορίες για μεμονωμένους ασθενείς και τα στοιχεία επίσης θα πρέπει να αντιστοιχίζονται με μονάδες του νοσοκομείου και με υπεύθυνους γιατρούς, ώστε να διασφαλίζεται η ανωνυμία και το ιατρικό απόρρητο.

Πρόληψη και αξιολόγηση

Ένα αποτελεσματικό σύστημα επιτήρησης πρέπει να καθορίζει τους στόχους των προληπτικών παρεμβάσεων και πρέπει να αποσκοπεί στην βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης. Με την παροχή δεικτών ποιότητας, η επιτήρηση διευκολύνει το πρόγραμμα ελέγχου των λοιμώξεων, σε συνεργασία με τις μονάδες του νοσοκομείου, να βελτιώσει τις πρακτικές και να καθορίσει ή και να θεσπίσει νέες προληπτικές πολιτικές. Ο τελικός σκοπός της επιτήρησης είναι η μείωση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων με ταυτόχρονη μείωση του κόστους.

Η επιτήρηση στην πράξη είναι μια συνεχής διαδικασία και πρέπει να αξιολογεί τα αποτελέσματα των αλλαγών στις πρακτικές και να επιβεβαιώνει την στρατηγική πρόληψης, ώστε να διερευνάται αν επιτυγχάνονται οι αρχικοί στόχοι. (World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, 2002)

3.3 Συστήματα επιτήρησης της αντιμικροβιακής αντοχής στα Ελληνικά νοσοκομεία

3.3.1 WHONET-Greece: Ελληνικό Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής

Το Ελληνικό Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής είναι ένα εθνικό δίκτυο που έχει στόχο την συνεχή παρακολούθηση της αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά ανά τα νοσοκομεία της Ελλάδας. Η λειτουργία αυτού του συστήματος στηρίζεται στην ιδέα ότι τα καθημερινά αποτελέσματα των εξετάσεων ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, που διεξάγονται στα κλινικά εργαστήρια των νοσοκομείων, αποτελούν έναν σπουδαίο πόρο για την παρακολούθηση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Επιπλέον, δεδομένου ότι η ποιότητα και η συμβατότητα αυτών των δεδομένων δεν είναι απόλυτα διασφαλισμένη, η προσέγγισή του δικτύου περιλαμβάνει τόσο την προσπάθεια για πρόσβαση σε αυτά τα δεδομένα όσο και την αξιολόγηση της ποιότητάς τους. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της εφαρμογής μιας διαδικασίας ποιοτικού ελέγχου και της εισαγωγής ενός ηλεκτρονικού κώδικα και μορφότυπου δεδομένων σε όλα τα νοσοκομεία χρησιμοποιώντας το λογισμικό WHONET. Αυτό το λογισμικό αναπτύχθηκε πρώτη φορά από το συνεργαζόμενο κέντρο του ΠΟΥ με έδρα την Βοστώνη των ΗΠΑ με σκοπό την επιτήρηση της ανθεκτικότητας που εμφάνιζαν οι μικροοργανισμοί στα αντιβιοτικά και εξελίχθηκε περαιτέρω στον τομέα επιτήρησης και ελέγχου των αναδυόμενων και άλλων μεταδοτικών ασθενειών του ΠΟΥ (WHO/EMC) στην Γενεύη της Ελβετίας. (WHONET-Greece, 2024)

Το WHONET διανέμεται δωρεάν από τον ΠΟΥ (WHO/EMC) και διευκολύνει τη διαχείριση των αποτελεσμάτων των δοκιμών ευαισθησίας στα αντιβιοτικά από κλινικές απομονώσεις ρουτίνας. Είναι διαθέσιμο σε 44 γλώσσες και ενδυναμώνει τοπικές, εθνικές και παγκόσμιες προσπάθειες επιτήρησης σε περισσότερα από 2.300 νοσοκομειακά εργαστήρια, εργαστήρια δημόσιας υγείας, υγείας των ζώων και τροφίμων σε πάνω από 130 χώρες σε όλο τον κόσμο. (WHONET microbiology laboratory database software, 2024)

Η ανάλυση των δεδομένων διευκολύνει:

- Την κατανόηση των τάσεων της ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών.
- Τον εντοπισμό επιδημιών.
- Τη διάκριση των επιδημικών από τις ενδημικές λοιμώξεις.
- Την θέσπιση εθνικής πολιτικής για την χρήση των αντιβιοτικών.
- Την ιεράρχηση των προτεραιοτήτων για την περαιτέρω μελέτη των γενετικών και μοριακών μηχανισμών που συμμετέχουν στην εμφάνιση της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά.

Επιπλέον, η συγκέντρωση των δεδομένων είναι αυτοματοποιημένη διαδικασία, συνεπώς δεν απαιτείται συνήθως πρόσθετος φόρτος εργασίας σε επίπεδο εργαστηρίου και το σύστημα μπορεί εύκολα να λειτουργεί σε βάση ρουτίνας. Ο έλεγχος για την ευαισθησία στα αντιβιοτικά πραγματοποιείται είτε με χρήση της μεθόδου διάχυσης δίσκων σε άγαρ Mueller-Hinton είτε με διάφορα αυτόματα συστήματα. Επί του παρόντος, εφαρμόζονται οι τρέχουσες συστάσεις από το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI). Όλα τα νοσοκομεία λαμβάνουν τα στελέχη ποιοτικού ελέγχου (QC) που παρέχονται από το ευρωπαϊκό δίκτυο επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής (EARS-Net).

Το συγκεκριμένο λογισμικό (WHONET) χρησιμοποιείται ως το κοινό πρόγραμμα, καθώς κατά την χρήση του είναι φιλικό, ευέλικτο, εύκολο στην επέκταση της πυραμιδικής δομής αναφοράς και επιπλέον προσφέρει την δυνατότητα να διασυνδεθεί με άλλα στατιστικά πακέτα και συστήματα. Αυτό επιτρέπει στο κάθε εργαστήριο να διαμορφώνει τον τρόπο καταχώρησης αποτελεσμάτων σύμφωνα με τις δικές του πρακτικές εξέτασης και τις συγκεκριμένες θέσεις ασθενών που εξυπηρετεί. Βέβαια, η μορφή αρχείου για όλα τα εργαστήρια είναι καθολική, ώστε να υπάρχει μια κοινή αναλυτική διαδικασία από όλα τα εργαστήρια.

Τέλος το Ελληνικό Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής για τα Ελληνικά νοσοκομεία έχει συμμετοχή τόσο στο Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (EARS-Net - ECDC) όσο και στο Παγκόσμιο Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (GLASS - ΠΟΥ). Το WHONET-Greece συντονίζεται από το Κεντρικό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας του Ε.Ο.Δ.Υ. στην Βάρη Αττικής υπό την εποπτεία της Επιτροπής Ελέγχου Λοιμώξεων του Ε.Ο.Δ.Υ.. (WHONET-Greece, 2024)

3.3.2 EARS-Net – ECDC: Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής

Το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (EARS-Net) είναι το μεγαλύτερο σύστημα για την επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής που βρίσκεται υπό χρηματοδότηση από το δημόσιο στην Ευρώπη. Διευθύνεται και συντονίζεται από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC), και υποστηρίζεται από μια επιτροπή συντονισμού που αποτελείται από εμπειρογνώμονες επιλεγμένους από τα διορισμένα σημεία επαφής για συγκεκριμένες ασθένειες. Το Ευρωπαϊκό Σύστημα

Επιτήρησης της Αντοχής στα Αντιμικροβιακά (EARSS), ξεκίνησε το 1998 και είναι ο προκάτοχος του EARS-Net. Το EARSS χρηματοδοτούνταν στην αρχή από τη Γενική Διεύθυνση Υγείας και Καταναλωτικών Υποθέσεων της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και το Υπουργείο Υγείας, Πρόνοιας και Αθλητισμού της Ολλανδίας. Σαν δίκτυο εξελίχθηκε σταθερά και με όλο και περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες να συμμετέχουν. Το 2010, η διαχείριση πέρασε στο Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) και το δίκτυο μετονομάστηκε σε «Ευρωπαϊκό δίκτυο επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής (EARS-Net)».

Τα στοιχεία από το συγκεκριμένο σύστημα διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην ευαισθητοποίηση της πολιτικής εξουσίας, των αξιωματούχων δημόσιας υγείας, της ευρύτερης επιστημονικής κοινότητας και φυσικά του κοινού. Η πρόσβαση του κοινού σε περιγραφικά δεδομένα (χάρτες, γραφήματα και πίνακες) είναι δυνατή μέσω του Άτλαντα Επιτήρησης Λοιμωδών Νοσημάτων του ECDC ενώ πιο εξειδικευμένες αναλύσεις παρουσιάζονται σε εκθέσεις κάθε έτος και επιστημονικές δημοσιεύσεις.

Οι σκοποί του EARS-Net είναι:

- η συλλογή συγκρίσιμων, αντιπροσωπευτικών και ακριβών δεδομένων για την μικροβιακή αντοχή,
- η δυνατότητα ανάλυσης των διαχρονικών και χωρικών τάσεων της μικροβιακής αντοχής στην Ευρώπη,
- η παροχή έγκαιρων δεδομένων για την ανθεκτικότητα των μικροοργανισμών για την διευκόλυνση στην λήψη πολιτικών αποφάσεων,
- η ενθάρρυνση της εφαρμογής της εξέλιξης των εθνικών προγραμμάτων που επιτηρούν την μικροβιακή αντοχή και
- η υποστήριξη των εθνικών συστημάτων στις προσπάθειές τους για την βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας προσφέροντας εξωτερικές αξιολογήσεις ποιότητας κάθε χρόνο (EQA).

Αυτό το σύστημα χρησιμοποιεί στοιχεία συνήθους κλινικής αντιμικροβιακής ευαισθησίας από τοπικά και κλινικά εργαστήρια που αναφέρονται στο ECDC από τους εκπροσώπους των κρατών μελών. Οι πληροφορίες αυτές προκύπτουν από εθνικές πρωτοβουλίες επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής και/ή από εργαστηριακά δίκτυα. Στο EARS-Net καταγράφονται μόνο δεδομένα από επεμβατικές απομονώσεις (αίμα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Η επιτήρηση αφορά την αντιμικροβιακή ευαισθησία οκτώ βακτηριακών παθογόνων που είναι γνωστά για λοιμώξεις στον άνθρωπο και είναι τα παρακάτω:

1. *Escherichia coli*
2. *Klebsiella pneumoniae*
3. *Pseudomonas aeruginosa*
4. είδη *Acinetobacter*
5. *Streptococcus pneumoniae*

6. *Staphylococcus aureus*
7. *Enterococcus faecalis*
8. *Enterococcus faecium*

(European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net), 2017)

Annual number of reporting laboratories,^a number of reported isolates and percentage^b of isolates reported from patients in ICUs, Greece, 2017–2021

Bacterial species	2017			2018			2019			2020			2021		
	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)	Labs (n)	Isolates (n)	Isolates from ICU (%)
<i>E. coli</i>	32	1472	5	37	1642	5	6	204	6	13	567	6	19	729	6
<i>K. pneumoniae</i>	33	1363	38	36	1500	37	6	312	37	12	728	38	19	1418	49
<i>P. aeruginosa</i>	31	821	37	37	859	37	6	141	45	12	390	35	19	576	38
<i>Acinetobacter</i> spp.	32	1096	50	34	1015	48	5	196	45	12	742	47	19	1378	60
<i>S. aureus</i>	33	833	11	36	889	7	5	171	8	13	449	14	19	584	13
<i>S. pneumoniae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>E. faecalis</i>	33	638	25	36	682	28	6	141	26	11	376	28	19	687	38
<i>E. faecium</i>	31	412	26	35	529	25	5	117	32	12	460	39	18	964	47

Labs: laboratories.

ND: no data available.

^a Number of laboratories reporting at least one isolate during the specific year. The total number of participating laboratories might be higher.

^b Isolates with missing information on hospital department are excluded from the calculation, and the percentage of isolates from ICU is presented only if there are ≥ 20 isolates of which $\geq 70\%$ have data on hospital department. If not, the percentage is presented as not applicable (NA).

Πίνακας 1 Ετήσιος αριθμός εργαστηρίων αναφοράς, αριθμός αναφερόμενων απομονώσεων και ποσοστό απομονώσεων των 8 βακτηριακών παθογόνων από ασθενείς σε ΜΕΘ, Ελλάδα, 2017-2021, EARSNET

3.4 Νομοθετικό πλαίσιο

Με την καθοδήγηση του ΕΟΔΥ, έχει δημιουργηθεί νέο θεσμικό πλαίσιο όσον αφορά τον έλεγχο των λοιμώξεων και την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής στα ελληνικά νοσοκομεία (Απόφαση Υφυπουργού Υγείας: Υ1.Γ.Π.114971-ΦΕΚ Β' 388/18-2-2014, Επικαιροποιημένη Εγκύκλιος για τη χρήση των αντιβιοτικών στα ελληνικά νοσοκομεία). Ο στόχος αυτού είναι η εφαρμογή διαδικασιών ελέγχου λοιμώξεων σε όλα τα δημόσια, στρατιωτικά και ιδιωτικά νοσοκομεία της Ελλάδας, για την προστασία τόσο των ασθενών όσο και των επαγγελματιών υγείας. Οι δράσεις αυτές αφορούν την υλοποίηση Προγραμμάτων Ελέγχου Λοιμώξεων στα ελληνικά νοσοκομεία και αναπτύσσονται σε δύο κύριους άξονες: την πρόληψη των λοιμώξεων στους χώρους παροχής υγείας και την ορθή χρήση των αντιβιοτικών.

Οι βασικότεροι άξονες του θεσμικού πλαισίου είναι οι παρακάτω:

1. Πραγματοποίηση υποχρεωτικής επιτήρησης, για όλα τα νοσοκομεία της Ελλάδας, συγκεκριμένων δεικτών που αφορούν τη μικροβιακή αντοχή, την χρήση αντιβιοτικών, τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, την εφαρμογή των μέτρων πρόληψης και ελέγχου και το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης του προσωπικού των νοσοκομείων για την εποχική γρίπη. Παρατηρώντας την τάση των δεικτών αυτών διευκολύνεται και η αξιολόγηση της διοίκησης του κάθε νοσοκομείου. Τα αποτελέσματα που εκδίδονται από το ΕΟΔΥ αποστέλλονται στα νοσοκομεία, τις Διοικήσεις Υγειονομικής Περιφέρειας και το Υπουργείο Υγείας.

2. Οργάνωση και εφαρμογή Εσωτερικού Κανονισμού που ενσωματώνει τις διαδικασίες που πρέπει να πραγματοποιούνται σε κάθε νοσοκομείο με σκοπό την πρόληψη των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και την ορθή κατανάλωση των αντιβιοτικών. Επιπλέον κάθε υγειονομική μονάδα πρέπει να αναπτύσσει κάθε χρόνο Σχέδιο Δράσης με ειδικούς σκοπούς, που θα πρέπει να περνάει από την έγκριση της αρμόδιας Διοίκησης Υγειονομικής Περιφέρειας.
3. Συγκρότηση και λειτουργία θεσμικών οργάνων για την πρόληψη των λοιμώξεων (Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων), και τη χρήση των αντιβιοτικών (Ομάδες Επιτήρησης Κατανάλωσης και Ορθής Χρήσης Αντιβιοτικών). Ένα καινούργιο θεσμικό όργανο είναι η Ομάδα Επιτήρησης της Κατανάλωσης και Ορθολογικής Χρήσης των Αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ) που ασχολείται με την διαχείριση των αντιβιοτικών και την οργάνωση της πολιτικής χρήσης αυτών στα νοσοκομεία της χώρας.
4. Εκπαίδευση των Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) και των Ομάδων Επιτήρησης Κατανάλωσης και Ορθής Χρήσης Αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ) σε όλα τα ελληνικά νοσοκομεία. Ξεκινώντας το 2015 σύμφωνα με το καινούργιο θεσμικό πλαίσιο, πραγματοποιούνται εκπαιδεύσεις για τα θεσμικά όργανα των νοσοκομείων της Ελλάδας με σκοπό την απαραίτητη κατάρτιση των υγειονομικών εργαζομένων.
5. Υπευθυνότητα των Διοικήσεων των ελληνικών νοσοκομείων και αξιολόγηση του έργου τους, όσον αφορά τον έλεγχο των λοιμώξεων. Ο τρόπος λειτουργίας της διοίκησης ενός νοσοκομείου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της ποιότητας παροχής υπηρεσιών υγείας των οργανισμών. Η ενεργή συμμετοχή των διοικήσεων και των εργαζομένων σε συνδυασμό και με την οικονομική στήριξη της εφαρμογής των μέτρων πρόληψης μπορούν να ευνοήσουν την αντιμετώπιση του προβλήματος. (ΕΟΔΥ,2024)

Κεφάλαιο 4 Διαχείριση βιοφίλμ

4.1 Αντιμετώπιση των επιφανειακά προσκολλημένων κυττάρων και των βιοϋμενίων

Τα κύτταρα που είναι προσκολλημένα σε επιφάνειες, ιδιαίτερα εκείνα που βρίσκονται εγκατεστημένα σε βιοφίλμ, αποτελούν δοκιμασία για τον καθαρισμό και την απολύμανση των νοσοκομειακών εγκαταστάσεων, αφού παρουσιάζουν αντοχή στη φυσική απομάκρυνση και χαμηλή ευαισθησία στα βιοκτόνα. Υπάρχουν πολλές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των κυττάρων που είναι προσκολλημένα σε επιφάνειες και των βιοϋμενίων. Η επιλογή φυσικών μεθόδων για την απομάκρυνση των των βακτηρίων που έχουν αποκολληθεί, μπορεί να ενισχυθεί και με την χρήση απορρυπαντικών και μπορεί να είναι αρκετά αποτελεσματική στην απομάκρυνση εγκατεστημένων βιοϋμενίων αλλά και στην πρόληψη της ανάπτυξής τους. Παρ' όλα αυτά, ο καθαρισμός με απορρυπαντικό μόνος του ίσως να μην επαρκεί για την αφαίρεση των βιοφίλμ.

Η αντιμετώπιση των μικροβίων εντός των βιοφίλμ από μόνη της (π.χ. με τη χρήση ορισμένων απολυμαντικών ή με προσπάθειες παρεμβολής στην διακυτταρική επικοινωνία) δύναται να έχει αποτελέσματα, αλλά υπάρχει η πιθανότητα να μην φτάνει μέχρι τα μικρόβια που προστατεύονται στο βάθος της μήτρας ενός βιοφίλμ. Η καταπολέμηση αποκλειστικά της μήτρας του βιοφίλμ (π.χ. με την χρήση ενζυμικής πέψης) μπορεί να διευκολύνει την προσέγγιση των μικροβίων που βρίσκονται εντός της μήτρας του βιοφίλμ και να σταματήσει την επιμονή του βιοφίλμ, χωρίς όμως να έχει απαραίτητα άμεση μικροβιοκτόνο δράση. Έτσι, η παράλληλη αντιμετώπιση τόσο των μικροβίων του βιοφίλμ όσο και της μήτρας του (με τη χρήση οξειδωτικών απολυμαντικών ή και συνδυαστικών προσεγγίσεων) ενδυναμώνει την δυνατότητα προσέγγισης των μικροβίων στο βάθος της μήτρας και την διακοπή της παραμονής του βιοφίλμ στις επιφάνειες. Επιπλέον, μερικά βιοκτόνα έχουν την ιδιότητα να περιορίζουν την ανάπτυξη βιοφίλμ, γεγονός που μπορεί να ενισχυθεί με την επιλογή και εγκατάσταση υλικών επιφάνειας που δεν επιτρέπουν εύκολα τον σχηματισμό βιοφίλμ. (Otter et al., 2015)

4.2 Στρατηγικές ελέγχου του βιοφίλμ: παραδοσιακές και προηγμένες μέθοδοι για την αντιμετώπιση της απειλής του βιοφίλμ

Το βιοφίλμ είναι εξαιρετικά ανθεκτικό στα συμβατικά αντιβιοτικά, επομένως υπάρχει επείγουσα ανάγκη για την ανάπτυξη εναλλακτικών ισχυρών θεραπευτικών λύσεων για την αντιμετώπιση του προβλήματος και τη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης. Οι Chen et al. ταξινόμησαν τις προσεγγίσεις κατά του βιοφίλμ σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) στόχευση της διαδικασίας σχηματισμού του βιοφίλμ και (β) αντικατάσταση του υλικού του υποστρώματος. (Rather et al., 2021)

4.2.1 Βιοκτόνα και βοηθητικά βιοκτόνων – Βιολογικές μέθοδοι

Οι διαφορές μεταξύ των βιοκτόνων φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δραστηριότητά τους κατά των προσκολλημένων σε επιφάνειες βακτηρίων καθώς και το αν μπορούν επίσης να προωθήσουν, να αποτρέψουν ή να διαλύσουν τα βιοϋμένια. Συνεπώς, είναι σημαντικό να επιλέγονται βιοκτόνα με τη μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι σε βακτήρια που είναι προσκολλημένα σε επιφάνειες, και πιο ιδανικά εκείνα που έχουν την ικανότητα να αποτρέπουν την ανάπτυξη βιοφίλμ και μπορούν να καταστρέφουν τα υπάρχοντα βιοφίλμ. Ορισμένοι οξειδωτικοί παράγοντες φαίνεται πως μπορεί να διαθέτουν περισσότερες από αυτές τις ιδιότητες σε σύγκριση με άλλους παράγοντες. Ομοίως, τα καταλληλότερα για επιλογή απορρυπαντικά σκευάσματα θα πρέπει να είναι αποτελεσματικά στη φυσική απομάκρυνση, ιδιαίτερα εκείνων που έχουν την δυνατότητα αντιμετώπισης κυττάρων που είναι προσκολλημένα σε επιφάνειες.

Μία προσέγγιση εξετάζει τον συνδυασμό σκευασμάτων με πιθανά πρόσθετα σε νοσοκομειακά απορρυπαντικά ή απολυμαντικά με σκοπό την αύξηση της αποτελεσματικότητάς τους ενάντια των βιοφίλμ. Μερικά ένζυμα, όπως η DNάση και η dispersinB, φαίνεται πως μπορούν και διαλύουν τη μήτρα του βιοφίλμ. Για παράδειγμα, απορρυπαντικά που εμπλουτίστηκαν με υψηλές συγκεντρώσεις ενζύμων εμφάνισαν αποτελεσματικότητα κατά των ενυδατωμένων βιοφίλμ, σε αντίθεση με τα απορρυπαντικά με χαμηλές συγκεντρώσεις ενζύμων που δεν εμφάνισαν αντίστοιχη δράση. Επιπλέον, οι αναστολείς της διακυτταρικής επικοινωνίας έχουν αποδειχθεί επιτυχείς στην ενίσχυση της αντιμικροβιακής ευαισθησίας. Σε μια μελέτη, η δραμενδιόλη, αναστολέας διακυτταρικής επικοινωνίας, βρέθηκε πως ενισχύει τις επιδράσεις του θεϊκού χαλκού σε βιοϋμένια της *Pseudomonas syringae*. Τέλος, πρόσφατα ανακαλυφθέντα αντιμικροβιακά πεπτίδια ανθρώπινης προέλευσης έχουν παρουσιάσει επίσης αντιβιοϋμενικές ιδιότητες. Για παράδειγμα, μια ομάδα αντιμικροβιακών πεπτιδίων που ελέγχθηκαν κατά του πολυανθεκτικού *A. baumannii* έδειξαν άμεσο αντιμικροβιακό αποτέλεσμα και ενδυνάμωσαν τη δράση μιας σειράς άλλων αντιμικροβιακών παραγόντων. (Rather et al., 2021)

Ωστόσο, η προσθήκη ενζύμων, αναστολέων της διακυτταρικής επικοινωνίας ή αντιμικροβιακών πεπτιδίων σε ένα διάλυμα καθαρισμού ή απολύμανσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα χημικά υπολείμματα στις επιφάνειες με πιθανές επιπτώσεις στην υγεία και την ασφάλεια των ασθενών και του προσωπικού εντός των χώρων υγειονομικής περίθαλψης, οπότε είναι απαραίτητη περαιτέρω μελέτη. Άλλη μια προσέγγιση είναι η ενσωμάτωση βακτηριοφάγων, οι οποίοι έχουν βρεθεί πως διαταράσσουν τα βιοφίλμ. Για παράδειγμα, τα βιοφίλμ του *Streptococcus pyogenes* αποικοδομήθηκαν από την PlyC, μια ενδολυσίνη κωδικοποιημένη από βακτηριοφάγο, η οποία δρούσε σε συνεργασία με μια σειρά αντιμικροβιακών παραγόντων. Βέβαια, η χρήση των βακτηριοφάγων με σκοπό την θεραπεία στην ανθρώπινη ιατρική και, κατ' επέκταση, στο κλινικό περιβάλλον είναι αμφιλεγόμενη λόγω της πιθανότητας ταχείας ανάπτυξης ανθεκτικότητας και του πιθανού κινδύνου οι εισαγόμενοι βακτηριοφάγοι να διαδραματίσουν ακούσιο ρόλο στην οριζόντια μεταφορά γονιδίων. (Otter et al., 2015). Οι Pires κ.ά. εξέτασαν τη μέθοδο της χρήσης φάγων με αντιμικροβιακά φάρμακα και τη σημαντική δράση τους στην απομάκρυνση του βιοφίλμ. Για παράδειγμα, έχει

αποδειχθεί η συνεργιστική επίδραση της χρήσης του φάγου T4 και της κεφοταξίμης μαζί για την απομάκρυνση του βιοφίλμ του *E. coli* ATCC 11,303 (Rather et al., 2021)

Οι Glatthardt et al. έχουν παρατηρήσει επιπλέον την αντιβιομεμβρανική δράση των βιοδραστικών μορίων που περιέχονται σε κοινόβιο μέσο *S. epidermidis* cell-free conditioned media (CFCM) έναντι κλινικών απομονώσεων *Staphylococcus aureus*.

Αποδείχθηκε ότι το *S. epidermidis* CFCM επέδειξε σημαντική μείωση του σχηματισμού βιοφίλμ και ενισχυμένη διάσπαση και των καθιερωμένων βιοφίλμ. Έχουν μελετηθεί πολλές προσεγγίσεις κατά του σχηματισμού και της εξάλειψης του βιοφίλμ-η προσέγγιση με βάση τα φυτά κερδίζει μεγάλη προσοχή λόγω της παρουσίας πολυάριθμων δραστικών μορίων που μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτική λύση στα αντιβιοτικά. . (Rather et al., 2021)

Οι Sadekuzzaman et al. συζήτησαν διάφορες στρατηγικές για την καταπολέμηση των βιοϋμενίων, οι οποίες περιλαμβάνουν φυσικά προϊόντα όπως φυτικά εκχυλίσματα, μέλι, αιθέρια έλαια, έλαιο κύμινου και έλαιο κανέλας και ορισμένοι συγκεκριμένοι παράγοντες κατά του βιοφίλμ, όπως πολυσακχαρίτες κάψας, διάλυμα κλειδώματος καθετήρα, διαιθυλαμίνη NONOate διαιθυλαμμώνιο, μολσιδομίνη, ξυλιτόλη, γάλλιο, χιτοζάνη και ποβιδόνη-ιώδιο (PVP).

-Προσέγγιση με βάση τα φυτικά προϊόντα

Από την αρχαιότητα, τα φυτά είναι γνωστό ότι έχουν φαρμακευτική αξία και, ως εκ τούτου, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών ή για τη διατήρηση των τροφίμων από την αλλοίωση. Οι αντιμικροβιακές δραστηριότητες διαφόρων φυτών έχουν διερευνηθεί εκθετικά μέχρι σήμερα. Τώρα όμως οι επιστήμονες έχουν έντονο ενδιαφέρον να ανακαλύψουν τα φυτικά προϊόντα που μπορούν να ελέγξουν αποτελεσματικά τον σχηματισμό βιοφίλμ ή/και την λοιμογονικότητα των παθογόνων μικροοργανισμών αντί να σκοτώνουν άμεσα. (Rather et al., 2021)

Αρκετά φυτικά εκχυλίσματα, αιθέρια έλαια και νανοσυσκευάσματα με βάση τα φυτά έχουν μελετηθεί εκτενώς για την καταπολέμηση των προβλημάτων που σχετίζονται με το βιοφίλμ, ωστόσο πολλά φυτικά προϊόντα δεν έχουν ακόμα ερευνηθεί. Τα φυτά, όπως οι άνθρωποι και τα ζώα, έρχονται συχνά αντιμέτωπα με παθογόνους μικροοργανισμούς, οπότε τα φυτά έχουν αναπτύξει ένα εξελιγμένο βιοχημικό σύστημα για να αμύνονται από μικροβιακές επιθέσεις. Τα φυτά λειτουργούν ως δεξαμενή μεταβολιτών που ταξινομούνται ευρέως ως φαινολικές ενώσεις, φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή και τερπένια που εκτελούν διάφορες φαρμακολογικές δραστηριότητες όπως αντικές, αντιμυκητιασικές, αντιπαρασιτικές, αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές, αντιβακτηριακές και αντιφλεγμονώδεις.

Αυτοί οι μεταβολίτες είναι αποτελεσματικοί έναντι παθογόνων μικροοργανισμών που σχηματίζουν βιοφίλμ, ακόμη και σε συγκεντρώσεις κάτω της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) τα φυτοχημικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως αναστολείς διακυτταρικής επικοινωνίας λόγω της σταθερότητας, της

αποτελεσματικότητας και της αβλαβούς φύσης τους. Έτσι, τα φυτοχημικά ως αναστολείς της διακυτταρικής επικοινωνίας θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αναστολή, τη διασπορά και την εξάλειψη του βιοφίλμ, χωρίς να ασκούν επιλεκτικές πιέσεις στα βακτήρια για την ανάπτυξη ανθεκτικότητας, κάτι που δεν είναι δυνατό στην περίπτωση των γνωστών αντιβιοτικών. Ορισμένοι γνωστοί αναστολείς διακυτταρικής επικοινωνίας (QS) που λαμβάνονται από φυτά είναι η φαρνεσόλη, η κινναμαλδεΰδη, η ρεσβερατρόλη, η βανιλίνη, η ναρινγίνη, το ταννικό οξύ, η κουρκουμίνη, το ελλαγικό οξύ, η κερκετίνη, η καεμφερόλη κ.λπ. Δεδομένου ότι τα μέταλλα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην παρθενογένεση, την ινογένεση και τη διατήρηση του βιοφίλμ, η χρήση φυτοχημικών ουσιών ως μεταλλοκαταλυτών θα αποτελούσε ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την ελαχιστοποίηση του σχηματισμού βιοφίλμ σε υποθανατηφόρες συγκεντρώσεις.

Η χρήση φυτών ή/και φυτοχημικών ουσιών ως αντιβιοφιλμικών παραγόντων έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με τα γνωστά αντιβιοτικά κατά τον τρόπο που είναι λιγότερο δαπανηρά, έχουν λιγότερες πιθανότητες παρενεργειών και είναι άμεσα διαθέσιμα. Σύμφωνα με τους Kim Lewis κ.ά., οι ενώσεις φυτικής προέλευσης έχουν χαμηλότερες πιθανότητες να προκαλέσουν ανθεκτικότητα στους μικροοργανισμούς λόγω του ότι τα φυτά μπορεί να χρησιμοποιούν διαφορετική χημική στρατηγική για τον έλεγχο των μικροβιακών λοιμώξεων, ίσως για να μειώσουν την επιλεκτική πίεση για την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Όμως, οι φυτοχημικές ουσίες μπορεί επίσης να αναστέλλουν την ανάπτυξη, οπότε δεν θα υπήρχε τέτοιο πλεονέκτημα έναντι των γνωστών αντιβιοτικών. Άλλωστε, τα φυτά πιστεύεται ότι έχουν εξελιχθεί με τους μηχανισμούς σύνθεσης μορίων που διακόπτουν την διακυτταρική επικοινωνία (QS) για την απόσβεση του quorum για την αντιμετώπιση μικροβιακών λοιμώξεων που εμπλέκονται στο σχηματισμό βιοφίλμ. (Rather et al., 2021)

4.2.2 Αναπροσαρμογή επιφανειών για την πρόληψη της ανάπτυξης βιοφίλμ –

Χημικές μέθοδοι

Καθώς ο σχηματισμός βιοφίλμ είναι εμφανής τόσο σε βιοτικές όσο και σε αβιοτικές επιφάνειες, όπως οι ζωντανοί ιστοί, οι ιατρικές συσκευές και οι επιφάνειες επεξεργασίας τροφίμων, καθίσταται σημαντική η τροποποίηση των επιφανειών και ή η χρήση αδρανών υλικών για την αναστολή του σχηματισμού βιοφίλμ. Αυτή η μέθοδος βασίζεται στην αλλαγή των υλικών των επιφανειών, συμπεριλαμβανομένων και των ιατρικών συσκευών, με υλικά ανθεκτικά στην ανάπτυξη βιοφίλμ, όπως οι βακτηριοκτόνες και αντιπροσκολλητικές επικαλύψεις. Οι Ficaί και Ficaί ανέφεραν διάφορα μέσα ενίσχυσης της δραστηριότητας του «αντιβιοφίλμ» μέσω τροποποιήσεων των επιφανειών, όπως:

- (α) ανάπτυξη νέων υλικών όπως μέταλλα και κράματα, πολυμερή, κεραμικά και σύνθετα υλικά,
- (β) τροποποίηση των επιφανειών με φυσικά μέσα όπως μείωση της τραχύτητας της επιφάνειας με θερμοκρασιακή σκλήρυνση και

(γ) τροποποίηση των επιφανειών με χημικά μέσα όπως ακινητοποίηση αντιβιοφιλικών παραγόντων, χρήση τεταρτοταγών αλάτων αμμωνίου, χλωρεξιδίνης, νανοσωματιδίων και επιφανειοδραστικών ουσιών.

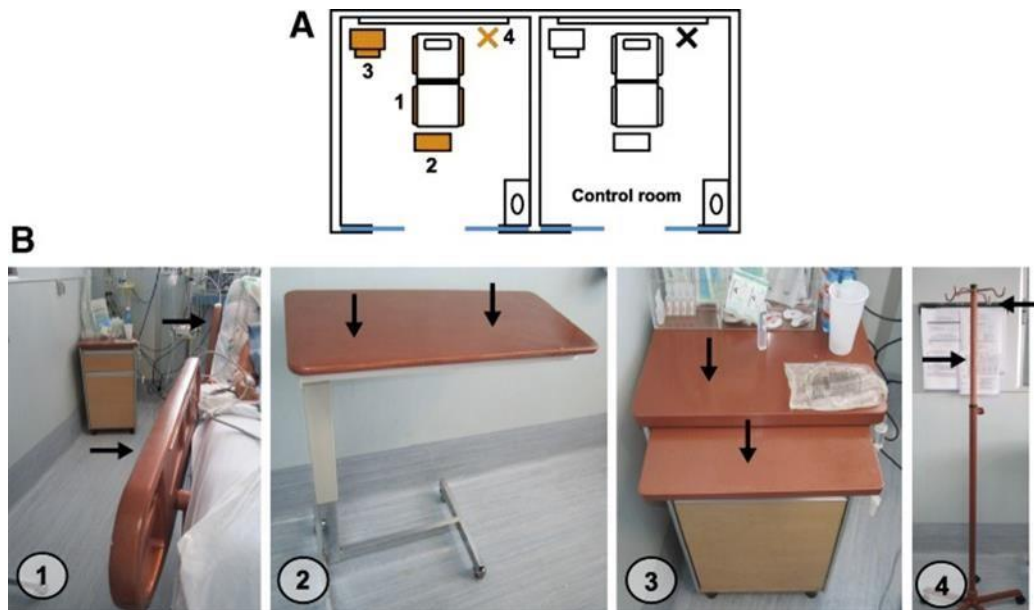
Ο σχηματισμός βιοφίλμ παρεμποδίστηκε αποτελεσματικά από τις νανοπορώδεις (15100 nm) επιφάνειες ανοδικής αλουμίνας σε *E. coli*, *L. monocytogenes*, *S. aureus* και *S. epidermidis* υποδεικνύοντας την χρήση αυτών των επιφανειών στους χώρους υγειονομικής περίθαλψης. (Rather et al., 2021)

Φυσικά ορισμένα υλικά επιφανειών είναι πιο επιρρεπή στην φιλοξενία και τον σχηματισμό βιοφίλμ από άλλα. Μια πρόσφατη μελέτη εξέτασε προσπάθειες τροποποίησης των χημικών ή φυσικών επιφανειακών ιδιοτήτων των ιατρικών συσκευών με στόχο την παρεμπόδιση ή την πρόληψη της μικροβιακής προσκόλλησης. Σε αυτές περιλαμβάνονται το «ωγρό γυαλί» (διοξείδιο του πυριτίου), το σχέδιο Sharklet, προηγμένες πολυμερείς επικαλύψεις [π.χ. πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), υπερυδρόφοβες/φιλικές και διττεριονικές και φιλμ άνθρακα τύπου διαμαντιού]. Οι συγκεκριμένες τεχνολογίες έχουν την ικανότητα να μειώσουν την εγκατάσταση βιοφίλμ σε νοσοκομειακές επιφάνειες, αλλά βρίσκονται ακόμα σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης. Είναι σημαντικό βέβαια να αξιολογηθεί ο σκοπός και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της ανάπτυξης αυτών των τεχνολογιών για χρήση σε νοσοκομειακές επιφάνειες. (Otter et al., 2015)

Οι επιστρώσεις πυριτίας μπορούν να μειώσουν το σχηματισμό βιοφίλμ *C. albicans*, καθώς διαπιστώθηκε ότι χαμηλότερος σχηματισμός βιοφίλμ παρατηρείται όταν το μέγεθος των σωματιδίων της πυριτίας είναι στην περιοχή 0,5-2,0 μm σε σύγκριση με το μέγεθος των σωματιδίων 4,0-8,0 μm . Οι Gkana et al. αναφέρουν επίσης την πιθανή χρήση των νανοσωματιδίων οργανοσιλάνης ως επιφανειακών παραγόντων κατά της προσκόλλησης και του βιοφίλμ έναντι διαφόρων τροφιμογενών παθογόνων μικροοργανισμών. Ορισμένες νέες και καινοτόμες τροποποιήσεις επιφάνειας που εφαρμόζονται για τον εμπόδιο του σχηματισμού βιοφίλμ περιλαμβάνουν την αντιβακτηριακή και αντιβιοφιλική επίστρωση καθετήρα από πολυουρεθάνη που απελευθερώνει ουρανοφίνη, ένα σύνθετο υλικό πολυουρεθάνης/εκχυλίσματος από το πεπτικό οξύ (PHPE) , και φιλμ από πολυπροπυλένιο τροποποιημένα με φθόριο, όπως φιλμ πολυπροπυλενίου με μεθακρυλικό πολυφλοροβουτύλιο (PP-PHFBM). (Rather et al., 2021)

Μια άλλη προσέγγιση είναι η εφαρμογή αντιμικροβιακών επιφανειών. Οι επιλογές περιλαμβάνουν μέταλλα, όπως ο χαλκός και ο άργυρος, ή χημικές ουσίες, όπως τα οργανοσιλάνια με τεταρτοταγείς ομάδες αμμωνίου και τα αντιμικροβιακά που ενεργοποιούνται από το φως. Ο χαλκός είναι ο πιο μελετημένος υποψήφιος για αντιμικροβιακές επιφάνειες και έχει αποδειχθεί ότι αδρανοποιεί τα μικρόβια και το DNA που εναποτίθεται στις επιφάνειες και μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τη μετάδοση παθογόνων μικροοργανισμών εντός του νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Επομένως, η ανάπτυξη μιας αντιμικροβιακής επιφάνειας που συνδυάζει μειωμένη ανάπτυξη βιοφίλμ με άμεση αντιμικροβιακή δράση αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο για μελλοντική έρευνα. Πρόκληση στην ανάπτυξη μιας αντιμικροβιακής επιφάνειας για νοσοκομεία και χώρους υγειονομικής περίθαλψης αποτελεί η ανάγκη για πολλά διαφορετικά είδη επιφάνειας (από υφάσματα μέχρι σκληρές επιφάνειες) με

ποικιλία απαιτούμενων χαρακτηριστικών. Συνεπώς, είναι αδύνατο να υπάρχει ένας μόνο παράγοντας ή μια δομή επιφάνειας που να είναι κατάλληλη και λειτουργική για όλες τις εφαρμογές. (Otter et al., 2015)

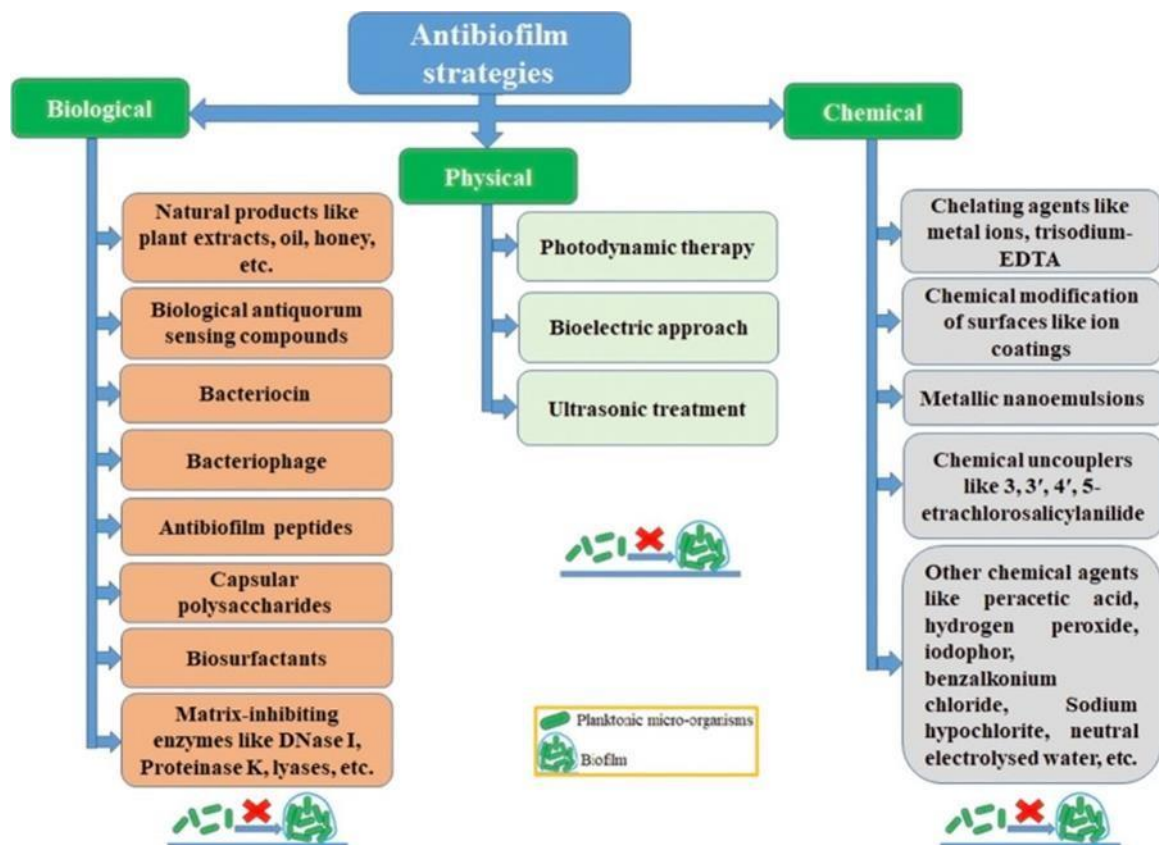


Εικόνα 4 Επιφάνειες δωματίου εντατικής θεραπείας με αντιμικροβιακή επικάλυψη χαλκού

Οι Gomes et al. συζήτησαν τη συνδυαστική επίδραση της χημικής (υποχλωριώδες νάτριο) και της μηχανικής καταπόνησης (επίδραση διάτμησης) κατά των βιοϋμενίων *Acinetobacter calcoaceticus* και *Stenotrophomonas maltophilia* σε συστήματα διανομής πόσιμου νερού (DWDS). Οι Han et al. χρησιμοποίησαν όξινο ηλεκτρολυμένο νερό (AEW) για την απομάκρυνση παθογόνων βιοϋμενίων που μεταδίδονται με τρόφιμα και διαπίστωσαν ότι το όξινο ηλεκτρολυμένο νερό (AEW) προκαλεί διάσπαση των εξωκυτταρικών πολυμερών ουσιών (EPS) παραμορφώνοντας τους αρωματικούς δακτυλίους της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης και τον δεσμό C-O-C των υδατανθράκων. (Rather et al., 2021)

4.2.3 Μηχανικές μέθοδοι

Οι Leary et al. ανέλυσαν την επίδραση διαφορετικών επεξεργασιών εξάλειψης βιοφίλμ και αποστείρωσης (αυτόκαυστο, ηχομόνωση, πλύση με φυσιολογικό ορό, πλύση με 4% χλωρεξιδίνη (CHC)) σε διαφορετικούς συνδυασμούς και διαπίστωσαν σημαντική επίδραση κατά του βιοφίλμ του συνδυασμού αυτόκαυστου και πλύσης με CHC κατά των βιοφίλμ *S. aureus* και *S. epidermidis* από υλικά ορθοπεδικών εμφυτευμάτων. Σύμφωνα με τους Sadekuzzaman et al άλλες μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η φωτοδυναμική θεραπεία, η θεραπεία με υπερήχους και τεχνικές με βιοηλεκτρική προσέγγιση. (Rather et al., 2021)



Εικόνα 5 Στρατηγικές κατά των βιοφίλμ. Τρεις βασικές κατηγορίες: βιολογικές, χημικές και μηχανικές

4.3 Επιφανειοδραστικές ουσίες

Οι επιφανειοδραστικές ουσίες έχουν μια πολύπλοκη δομή που αποτελείται από υδρόφοβες και υδρόφιλες ομάδες και είναι ικανές να μειώνουν τη διεπιφανειακή τάση ή κυρίως την επιφανειακή τάση. Οι επιφανειοδραστικές ουσίες ταξινομούνται ως ανιονικές, κατιονικές, μη ιονικές ή αμφοτερικές με βάση τα φορτία που φέρουν οι υδρόφιλες ομάδες. Οι επιφανειοδραστικές ουσίες έχουν συχνά αντιμικροβιακή δράση και αλληλεπιδρούν με διάφορα κυτταρικά συστατικά, όπως, πρωτεΐνες και λιπίδια, για να μειώσουν την ανάπτυξη και τη βιωσιμότητα των μικροβιακών κυττάρων. Λόγω της εξαιρετικής καθαριστικής, αποσμητικής και αντιμικροβιακής δράσης σε σκληρές επιφάνειες, οι κατιονικές επιφανειοδραστικές ουσίες, όπως οι τεταρτοταγείς ενώσεις αμμωνίου (QAC), χρησιμοποιούνται συνήθως ως απολυμαντικά σε συσκευές, στη βιομηχανία και στην ιατρική. Από την άλλη πλευρά, οι ανιονικές επιφανειοδραστικές ουσίες, όπως το θειικό δωδεκυλικό νάτριο (SDS), διαθέτουν ισχυρές απορρυπαντικές αλλά ασθενείς αντιμικροβιακές ιδιότητες, εκτός από υψηλές συγκεντρώσεις. (Li & Lee, 2017)

Ορισμένες επιφανειοδραστικές ουσίες έχουν βρεθεί ότι έχουν αντιβιοτικές ιδιότητες. Παρά την ασθενή αντιμικροβιακή του δράση, το SDS προκάλεσε διασπορά βιοϋμενίου προωθώντας το σχηματισμό κεντρικής κοιλότητας εντός των βιοϋμενίων, και το κατιονικό επιφανειοδραστικό, βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB), μείωσε τις αναπνευστικές δραστηριότητες των κυττάρων βιοϋμενίου και προκάλεσε την

αποκόλληση των ώριμων βιοϋμενίων *Pseudomonas fluorescens* παρουσία υψηλής διατηρητικής τάσης. Άλλες επιφανειοδραστικές ουσίες, όπως το Tween 20 και το Triton X-100, έχουν επίσης αναφερθεί ότι προκαλούν αποκόλληση βιοφίλμ.

Οι βιοεπιφανειοδραστικές ουσίες μπορούν να οριστούν ως επιφανειοδραστικά μόρια που παράγονται από μικροοργανισμούς και περιλαμβάνουν μια δομικά ποικίλη ομάδα βιομορίων. Όπως και οι συνήθεις επιφανειοδραστικές ουσίες, πολλές βιοεπιφανειοδραστικές ουσίες διαθέτουν αντιβακτηριακές, αντιμυκητιασικές, αντιφυτικές και αντιακές δραστηριότητες, ενώ ορισμένες φαίνεται να αναστέλλουν τον επιφανειακό αποικισμό από παθογόνα. Για παράδειγμα, η τασιενεργή, ένα κυκλικό λιποπεπτίδιο που παράγεται από τον *Bacillus subtilis* αναφέρθηκε ότι αναστέλλει το σχηματισμό βιοφίλμ από *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, *E. Coli* ή *Proteus mirabilis* σε ουρηθρικούς καθετήρες χωρίς να επηρεάζει την ανάπτυξη των κυττάρων και να προκαλεί τη διασπορά των προσχηματισμένων βιοφίλμ. Τα ραμνολιπίδια που είναι κύρια γλυκολιπίδια που παράγονται από διάφορα βακτηριακά είδη, κυρίως από την *P. Aeruginosa*, έχει αναφερθεί ότι διευκολύνουν το σχηματισμό του κεντρικού μοτίβου κοίλανσης και επάγουν τη διασπορά του βιοφίλμ της *P. Aeruginosa*. Επιπλέον, αναφέρθηκε ότι τα ραμνολιπίδια από την *P. Aeruginosa* W10 διέσπασαν προσχηματισμένα βιοφίλμ διαφόρων βιομηχανικών στελεχών σε επιφάνειες αγωγών. Οι βιοεπιφανειοδραστικές ουσίες που παράγονται από *P. Fluorescens* ανέστειλαν την προσκόλληση της *Listeria monocytogenes* LO28 σε επιφάνειες ανοξειδωτού χάλυβα και ομοίως, οι βιοεπιφανειοδραστικές ουσίες από *Lactobacillus acidophilus* RC14 παρουσίασαν αντιβιοϋμενική δράση έναντι βακτηρίων και μυκήτων. Επιπλέον, το Tween 80, μια χημική επιφανειοδραστική ουσία, έχει αναφερθεί ότι διασκορπίζει τα βιοφίλμ εξίσου αποτελεσματικά με την επιφανειοδραστική ουσία, το SDS και τα ραμνολιπίδια. (Li & Lee, 2017)

Επίλογος

Η έρευνα για τον ρόλο των βιομεμβρανών στην διασπορά των παθογόνων μικροοργανισμών στα νοσοκομεία με σκοπό την συγγραφή της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα:

Τα βιοφίλμ φαίνεται να αποτελούν σημαντικό παράγοντα εμφάνισης ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων καθώς σχετίζονται με την αυξημένη αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά και την ανθεκτικότητά τους απέναντι σε σκευάσματα απολύμανσης. Ως συνέπεια η αντιμετώπιση και διαχείριση των λοιμώξεων που προκύπτουν σε νοσηλευόμενους ασθενείς καθίσταται δύσκολη και απαιτητική για τους εργαζομένους στον χώρο της υγείας. Η πολυπλοκότητα αυτής της μορφής- δομής επιβίωσης των μικροοργανισμών σε συνδυασμό με τα γενετικά χαρακτηριστικά του κάθε μικροοργανισμού και ενδεχομένως τις ατελείς πρακτικές υγιεινής διευκολύνουν την εγκατάσταση και τον πολλαπλασιασμό παθογόνων σε επιφάνειες και ιατρικά εργαλεία αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων και επιπλοκών στην υγεία των ασθενών κατόπιν μετάδοσης μικροοργανισμών από τα χέρια του προσωπικού και την χρήση μολυσμένου εξοπλισμού.

Οι δύο διαφορετικοί τύποι βιοφίλμ που συναντώνται, τα ενυδατωμένα και τα ξηρής επιφάνειας, παρουσιάζουν φυσικές και μορφολογικές διαφορές αλλά τα βασικά σημεία που χρειάζεται να δωθεί σημασία είναι οι διαδικασίες επιτήρησης και αντιμετώπισης τους σύμφωνα με τις ξεχωριστές ιδιότητές τους. Σίγουρα μηχανισμοί όπως το EARSNET-ECDC και το WHONET-Greece αποτελούν σπουδαίες πρωτοβουλίες επιτήρησης των νοσοκομειακών λοιμώξεων έχοντας όμως χώρο ένταξης στο πρόγραμμα τους και διαδικασιών που αφορούν τις νοσοκομειακές λοιμώξεις που σχετίζονται συγκεκριμένα με τις βιομεμβράνες.

Όσον αφορά την διαχείρισή των βιομεμβρανών οι στρατηγικές αντιμετώπισής τους αξιοποιούν μεθόδους απολύμανσης και καθαρισμού όπως η μηχανική τριβή και η χρήση χημικών ουσιών όπως η χλωρεξιδίνη αλλά με την πρόοδο της έρευνας φαίνεται να εξερευνούνται και άλλες προσεγγίσεις όπως η τροποποίηση των επιφανειών με επικάλυψη χαλκού που παρουσιάζει αντιμικροβιακές ιδιότητες καθώς και η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας ουσιών με βιολογική προέλευση όπως το ένζυμο DNάση που δρα στην μήτρα των βιοφίλμ.

Σίγουρα η έρευνα γύρω από την λειτουργία και την επίδραση των βιομεμβρανών στους χώρους παροχής υγείας έχει ξεκινήσει δυναμικά και παράλληλα εμφανίζει ενδιαφέρον για περαιτέρω διερεύνηση. Ειδικότερα όσον αφορά τις μεθόδους αντιμετώπισης και ελέγχου είναι σημαντικό να εξεταστούν λεπτομερώς πιο αποτελεσματικοί τρόποι επιτήρησης και εργαστηριακού ελέγχου καθώς ενώ τα ενυδατωμένα βιοφίλμ μπορούν να δώσουν καλλιεργήσιμο δείγμα, ορισμένα ξηρής επιφάνειας ενδέχεται να περιέχουν βιώσιμα αλλά μη καλλιεργήσιμα βακτήρια καθιστώντας τις εργαστηριακές διαδικασίες πολύπλοκες και μερικές φορές ατελέςφορες.

Μιας και η πλειονότητα των νοσοκομειακών λοιμώξεων οφείλονται σε βιομεμβράνες που έχουν αναπτυχθεί στο εσωτερικό ιατρικών εργαλείων, πολλά υποσχόμενες φαίνεται να είναι μελέτες γύρω από την ανάπτυξη υλικών «άντι-βιοφίλμ», που θα επιστρώνουν τα εργαλεία και θα δρουν προστατευτικά απέναντι στην ανάπτυξη βιομεμβρανών όπως ο ψευδάργυρος και διάφοροι άλλοι συνδυασμοί υλικών με αντίστοιχες ιδιότητες. Άλλη μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από καθετήρα είναι η χρήση επιφανειοδραστικής ουσίας που απομονώθηκε από τον *Bacillus amyloliquefaciens* που παρουσιάζει αντιβιοφιλική δράση σε κλώνους *Acinetobacter baumannii*. Επιπλέον η χρήση του BioFilm Ring Test (BRT)[®] για τον εντοπισμό των βιομεμβρανών της *Pseudomonas aeruginosa* φαίνεται πως μπορεί να δώσει αποτελέσματα σε μόλις 5 ώρες και μπορεί να έχει και εφαρμογές και σε άλλες λοιμώξεις από βιοφίλμ. (Wasfi et al., 2023)

Η έγκαιρη παρέμβαση είναι σημαντική για την ελάτωση των λοιμώξεων που οφείλονται σε βιοφίλμ, η οποία μπορεί να διευκολυνθεί μέσω της στοχευμένης ανίχνευσης των βιοϋμενίων. Η ανίχνευση αυτή είναι φυσικά περίπλοκη και επομένως καινοτόμες μέθοδοι εντοπισμού, παρακολούθησης και διάγνωσης θεωρούνται απαραίτητες. Ο συγκερασμός αυτών των στρατηγικών που στοχεύουν στην καταπολέμηση και διαχείριση των βιοϋμενίων μπορεί να αποτελέσει πηγή νέων δεδομένων και δυνητικές θεραπευτικών και προληπτικών προσεγγίσεων για εφαρμογή σε πολλούς κλινικούς τομείς. Η έρευνα γύρω από τα βιοφίλμ μπορεί να εξυπηρετήσει και να βοηθήσει πολλές επιστημονικές ειδικότητες όπως τους κλινικούς ιατρούς, τους οδοντιάτρους και τους χειρουργούς εμφυτεύματων. (Wasfi et al., 2023) Συνολικά ο στόχος της συγκεκριμένης εργασίας ήταν η μελέτη της δομής των βιομεμβρανών, η ανάλυση των χαρακτηριστικών και της δράσης τους, η διερεύνηση των συνεπειών της εξάπλωσης των βιοφίλμ στους νοσοκομειακούς χώρους, δηλαδή των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και φυσικά η αναζήτηση μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα για την επιτήρηση και την αντιμετώπιση των βιοφίλμ στον τομέα της υγειονομικής περιθαλψής.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση

Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. (2023).

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistancesurveillance-europe-2023-2021-data>

Biswas, T., Ahmed, M., & Mondal, S. (2024). Mixed species biofilm: Structure, challenge and its intricate involvement in hospital associated infections. *Microbial Pathogenesis*, 195(106866), 106866. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106866>

Caselli, E., Arnoldo, L., Rognoni, C., D'Accolti, M., Soffritti, I., Lanzoni, L., Bisi, M., Volta, A., Tarricone, R., Brusaferrò, S., & Mazzacane, S. (2019). Impact of a probiotic-based hospital sanitation on antimicrobial resistance and HAI-associated antimicrobial consumption and costs: a multicenter study. *Infection and Drug Resistance*, 12, 501–510. <https://doi.org/10.2147/idr.s19467>

Chaggar, G. K., Nkemngong, C. A., Li, X., Teska, P. J., & Oliver, H. F. (2022). Hydrogen peroxide, sodium dichloro-s-triazinetrienes and quaternary alcohols significantly inactivate the dry-surface biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* more than quaternary ammoniums. *Microbiology (Reading, England)*, 168(3). <https://doi.org/10.1099/mic.0.001140>

Costa, D. M., Johani, K., Melo, D. S., Lopes, L. K. O., Lopes Lima, L. K. O., Tipple, A. F. V., Hu, H., & Vickery, K. (2019). Biofilm contamination of high touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. *Letters in Applied Microbiology*, 68(4), 269–276. <https://doi.org/10.1111/lam.13127>

European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net). (2017, May 19). European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-andlaboratory-networks/ears-net-data>

Hall-Stoodley, L., Stoodley, P., Kathju, S., Hoiby, N., Moser, C., William Costerton, J., Moter, A., & Bjarnsholt, T. (2012). Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 65(2), 127–145. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2012.00968.x>

Hayward, C., Brown, M. H., & Whiley, H. (2022). Hospital water as the source of healthcare-associated infection and antimicrobial-resistant organisms. *Current*

Opinion in Infectious Diseases, 35(4), 339–345.
<https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000842>

Hayward, C., Ross, K. E., Brown, M. H., & Whiley, H. (2020). Water as a source of antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. *Pathogens*, 9(8), 667. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080667>

Hoiby, N. (2017). A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 125(4), 272–275. <https://doi.org/10.1111/apm.12686>

Hu, H., Johani, K., Gosbell, I. B., Jacombs, A. S. W., Almatroudi, A., Whiteley, G. S., Deva, A. K., Jensen, S., & Vickery, K. (2015). Intensive care unit environmental surfaces are contaminated by multidrug-resistant bacteria in biofilms: combined results of conventional culture, pyrosequencing, scanning electron microscopy, and confocal laser microscopy. *The Journal of Hospital Infection*, 91(1), 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.05.016>

Ledwoch, K., Dancer, S. J., Otter, J. A., Kerr, K., Roposte, D., & Maillard, J.-Y. (2021). How dirty is your QWERTY? The risk of healthcare pathogen transmission from computer keyboards. *The Journal of Hospital Infection*, 112, 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.02.021>

Ledwoch, K., Dancer, S. J., Otter, J. A., Kerr, K., Roposte, D., Rushton, L., Weiser, R., Mahenthiralingam, E., Muir, D. D., & Maillard, J.-Y. (2018). Beware biofilm! Dry biofilms containing bacterial pathogens on multiple healthcare surfaces; a multi-centre study. *The Journal of Hospital Infection*, 100(3), e47–e56. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.06.028>

Ledwoch, K., Vickery, K., & Maillard, J.-Y. (2022). Dry surface biofilms: what you need to know. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*, 83(8), 1–3. <https://doi.org/10.12968/hmed.2022.0274>

Li, X.-H., & Lee, J.-H. (2017). Antibiofilm agents: A new perspective for antimicrobial strategy. *The Journal of Microbiology*, 55(10), 753–766. <https://doi.org/10.1007/s12275-017-7274-x>

Mack, W. N., Mack, J. P., & Ackerson, A. O. (1975). Microbial film development in a trickling filter. *Microbial Ecology*, 2(3), 215–226. <https://doi.org/10.1007/bf02010441>

Maillard, J.-Y., & Centeleghe, I. (2023). How biofilm changes our understanding of cleaning and disinfection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01290-4>

- Mishra, A., Aggarwal, A., & Khan, F. (2024). Medical device-associated infections caused by biofilm-forming microbial pathogens and controlling strategies. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 13(7), 623. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070623>
- Montero, D. A., Arellano, C., Pardo, M., Vera, R., Gálvez, R., Cifuentes, M., Berasain, M. A., Gómez, M., Ramírez, C., & Vidal, R. M. (2019). Antimicrobial properties of a novel copper-based composite coating with potential for use in healthcare facilities. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0456-4>
- Otter, J. A., Vickery, K., Walker, J. T., deLancey Pulcini, E., Stoodley, P., Goldenberg, S. D., Salkeld, J. A. G., Chewins, J., Yezli, S., & Edgeworth, J. D. (2015). Surface-attached cells, biofilms and biocide susceptibility: implications for hospital cleaning and disinfection. *The Journal of Hospital Infection*, 89(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.09.008>
- Rather, M. A., Gupta, K., & Mandal, M. (2021). Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52(4), 1701–1718. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>
- Schapira, A.-J., Dramé, M., Olive, C., & Marion-Sanchez, K. (2024). Bacterial viability in dry-surface biofilms in healthcare facilities: a systematic review. *The Journal of Hospital Infection*, 144, 94–110. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.11.004>
- Strom, M., Crowley, T., & Shigdar, S. (2020). Novel detection of nasty bugs, prevention is better than cure. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 149. <https://doi.org/10.3390/ijms22010149>
- Tahir, S., Chowdhury, D., Legge, M., Hu, H., Whiteley, G., Glasbey, T., Deva, A. K., & Vickery, K. (2019). Transmission of *Staphylococcus aureus* from dry surface biofilm (DSB) via different types of gloves. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 40(1), 60–64. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.285>
- Thi, M. T. T., Wibowo, D., & Rehm, B. H. A. (2020). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8671. <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>
- Wasfi, R., Zarkan, A., & Hamed, S. M. (2023). Editorial: Emerging strategies in combatting and managing bacterial biofilms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1264346>
- WHONET microbiology laboratory database software. (n.d.). Whonet.org. Retrieved August 20, 2024, from <https://whonet.org/index.html>

World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2002). Guidelines on prevention and control of hospital associated infections. WHO Regional Office for South-East Asia.

Yan, J., & Bassler, B. L. (2019). Surviving as a community: Antibiotic tolerance and persistence in bacterial biofilms. *Cell Host & Microbe*, 26(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.002>

Yao, S., Hao, L., Zhou, R., Jin, Y., Huang, J., & Wu, C. (2022). Multispecies biofilms in fermentation: Biofilm formation, microbial interactions, and communication. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 21(4), 3346–3375. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12991>

Yin, W., Wang, Y., Liu, L., & He, J. (2019). Biofilms: The microbial “protective clothing” in extreme environments. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3423. <https://doi.org/10.3390/ijms20143423>

Ελληνική

Gov.Gr. Retrieved August 21, 2024, from <https://eody.gov.gr/mikroviaki-antochikai-loimoxeis-poy-syndeontai-me-choroys-parochis-ygeias/choroi-parochisygeias-nosokomeia/>

Mednet.Gr. Retrieved August 20, 2024, from <https://www.mednet.gr/whonet/>

Αριθμ. Υ1.Γ.Π.114971-ΦΕΚ Β' 388/18-2-2014, Μέτρα, όροι και διαδικασίες για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων που συνδέονται με τη νοσηλεία των ασθενών στους Χώρους Παροχής Υγείας.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1 : Yin, W., Wang, Y., Liu, L., & He, J. (2019). Biofilms: The microbial “protective clothing” in extreme environments. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3423. <https://doi.org/10.3390/ijms20143423>

Εικόνα 2 : Maillard, J.-Y., & Centeghe, I. (2023). How biofilm changes our understanding of cleaning and disinfection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01290-4>

Εικόνα 3 : Hayward, C., Brown, M. H., & Whiley, H. (2022). Hospital water as the source of healthcare-associated infection and antimicrobial-resistant organisms. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 35(4), 339–345. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000842>

Εικόνα 4 : Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. (2023). <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistancesurveillance-europe-2023-2021-data>

Εικόνα 5 : Montero, D. A., Arellano, C., Pardo, M., Vera, R., Gálvez, R., Cifuentes, M., Berasain, M. A., Gómez, M., Ramírez, C., & Vidal, R. M. (2019). Antimicrobial properties of a novel copper-based composite coating with potential for use in healthcare facilities. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0456-4>

Εικόνα 6 : Rather, M. A., Gupta, K., & Mandal, M. (2021). Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52(4), 1701–1718. <https://doi.org/10.1007/s42770-02100624-x>

Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1 Μοντέλο σχηματισμού βιοφίλμ	15
Εικόνα 2 Μηχανισμοί αντοχής στα ενυδατωμένα βιοφίλμ	18
Εικόνα 3 Μόλυνση μέσω εκτόξευσης σταγονιδίων από τον νιπτήρα	27
Εικόνα 4 Επιφάνειες δωματίου εντατικής θεραπείας με αντιμικροβιακή επικάλυψη χαλκού	49
Εικόνα 5 Στρατηγικές κατά των βιοφίλμ. Τρεις βασικές κατηγορίες: βιολογικές, χημικές και μηχανικές	50

Πίνακες

Πίνακας 1 Ετήσιος αριθμός εργαστηρίων αναφοράς, αριθμός αναφερόμενων απομονώσεων και ποσοστό απομονώσεων των 8 βακτηριακών παθογόνων από ασθενείς σε ΜΕΘ, Ελλάδα, 2017-2021, EARSNET	42
--	----