

مهار عفونت‌های میکروبی پس از مفصل مصنوعی

خلاصه

پیش‌زمینه: عمل جراحی تعویض مفصل زانو یک روش درمانی موثر و مقرون به‌صرفه است که میزان موفقیت آن در کاهش درد و بهبود عملکرد زانو در بیماران مبتلا به آرتروز پیشرفته زانو بسیار بالاست. اما عواملی وجود دارد که ممکن است موجب ناکارآمد شدن این عمل جراحی شود و بیمار مجبور به جراحی مجدد گردد. از شایع‌ترین دلایل جراحی مجدد زانو می‌توان به مواردی چون عفونت، عملکرد نامناسب مکانیکی مفصل تعویض شده، تخریب ایمپلنت یا شگستگی آن اشاره کرد که عفونت به‌عنوان عاملی و شایع شناخته شده است، از علل اصلی جراحی مجدد زانو محسوب می‌شود. هدف ما از این پژوهش بررسی روش‌های جدید در راستای کاهش نارسایی‌های ناشی از عفونت در ایمپلنت و عواملی که در افزایش طول کارایی آرتروپلاستی زانو موثر هستند می‌باشد.

مواد و روش‌ها: جستجو در بانک‌های اطلاعاتی *direct science*, *pupmed* و مجله *materials* برای شناسایی مقالات چاپ شده و مطالعات صورت گرفته بر روی عفونت‌های ناشی از جراحی ایمپلنت‌های استخوانی انجام شد. تعداد ۷۶ مقاله از سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۶ بررسی شدند که ۴۱ مورد از این مقالات در متن استناد شده است.

یافته‌ها: در این پژوهش از ۴۱ مقاله ۳۳ مورد تأثیر درمان‌های غیرآنتی‌بیوتیکی بر عفونت‌های ایمپلنت‌های استخوانی را مورد بررسی قرار داده‌اند. تعداد ۵ مقاله به بررسی دقیق درمان‌های غیر آنتی‌بیوتیکی و اثرات آن بر بافت استخوانی به شکل درون تنی پرداخته و ۴ مقاله دیگر در ارتباط با ترکیب این عوامل با آنتی‌بیوتیک‌ها و افزایش اثر بخشی آنها تأکید دارد که نهایتاً استفاده از مواد غیرآنتی‌بیوتیک در جلوگیری از چسبندگی مثل هیپارین از گروه پلی‌ساکاریدها در استنت‌های قلبی، کیتوزان از خانواده پلیمرها و نقره از خانواده فلزات در استفاده از پوشش‌های ایمپلنت‌ها جهت جلوگیری از عفونت ایمپلنت مورد توجه بیشتری قرار دارد.

نتیجه‌گیری: استفاده از مواد غیرآنتی‌بیوتیکی برای جلوگیری از عفونت‌های بعد از جراحی زانو و تشکیل بیوفیلم در این ناحیه، از روش‌هایی است که برای جلوگیری از مقاومت باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها پیشنهاد می‌شود. امروزه در این جراحی‌ها عموماً از سیمان پلی‌متیل متاکریلات آغشته به آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل ونکومايسين و جنتامایسین استفاده می‌گردد، که ممکن است با مقاومت از سوی باکتری مواجه شده و بیوفیلم تشکیل شود و نهایتاً منجر به عفونت‌های حاد گردد. در این پژوهش مروری، به بررسی تکنولوژی‌هایی پرداخته‌ایم که می‌توانند در کنار یکدیگر باعث بهبود در عملکرد ایمپلنت‌های ارتوپدی شده، شاید بتوان به وسیله آنها تا حدودی عفونت‌های ناشی از جراحی مفصل زانو را کاهش داد. همچنین نتایج این گزارشات نشان داده ترکیب تکنولوژی‌های مختلف به‌طور هم زمان می‌تواند باعث ارتقاء مهار عفونت میکروبی شود.

واژه‌های کلیدی: ایمپلنت، عفونت، درمان‌های ضد میکروبی، بیو مواد ضد چسبندگی، ضد بیوفیلم، بیومواد ضد میکروبی

دریافت مقاله: ۵ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۳ ماه قبل از چاپ

*ارتوپد،

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**کارشناس ارشد آسیب شناسی

ورزشی و حرکات اصلاحی، مرکز

تحقیقات استخوان، مفاصل و

بافت‌های وابسته

***دانشجوی دکتری زیست

شناسی گرایش میکروبیولوژی، مرکز

تحقیقات استخوان، مفاصل و

بافت‌های وابسته

****کارشناس ارشد بیوشیمی

بالینی، مرکز تحقیقات استخوان،

مفاصل و بافت‌های وابسته

نشانی نویسنده رابط:

تهران، الهیه، بیمارستان اختر

E-mail:

Seyyedmortezakazemi@y

ahoo.com

طلا عسگری، *آزاد علی احمدی، **حمید مهدوی محتشم، *سید مرتضی کاظمی

مقدمه

با توجه به افزایش روزافزون میزان عفونت‌ها در جراحی‌های آرتروپلاستی زانو می‌توان استدلال کرد که تمام بیماران باید از ایمپلنت‌هایی دارای خواص ضد عفونی اثبات شده بهره‌مند شوند و این تنها به بیماران دچار نقص سیستم ایمنی یا بیمارانی که در معرض خطر عفونت قرار دارند محدود نمی‌شود؛ زیرا این عفونت‌ها در تمام بیماران می‌تواند رخ دهد. در نتیجه استراتژی‌های پیشگیرانه شامل تمام بیماران تحت درمان می‌شود. علی‌رغم اینکه این موضوع توجیه‌پذیرتر خواهد بود که بیماران با ریسک عفونت بالا تحت این درمان‌ها قرار گیرند، اما از آنجا که استفاده از ایمپلنت‌های ضد میکروبی با هدف کاهش هزینه‌ها و افزایش بهره‌وری صورت می‌گیرد، همه افرادی که تحت این عمل جراحی قرار گرفته‌اند می‌توانند از این روش‌های درمانی استفاده کنند^(۱). مطالعات منتشر شده از سال ۲۰۱۰ به وضوح نشان می‌دهد که عفونت شایع‌ترین عامل برای عمل جراحی مجدد تا دو سال بعد از جراحی اولیه است و پس از آن عوامل غیر عفونی از علل جراحی مجدد محسوب می‌شوند که این روند در (ان جی آر)^(۲) نیز قابل مشاهده است.

سطوح دارای خواص ضد چسبندگی**پلی ساکاریدهای دارای خواص ضد چسبندگی باکتریها
(آنتی بیوفیلم):**

یکی از ساده‌ترین و مقرون به صرفه‌ترین روش‌ها برای جلوگیری از تشکیل بیوفیلم، پیشگیری از چسبیدن باکتری روی سطوح از طریق پوشش‌های ضدچسبندگی است^(۱۰).

چسبندگی باکتری‌ها یک فرآیند پیچیده است که می‌تواند تحت تأثیر عوامل بسیاری از جمله ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی سطح مواد، همچنین ویژگی‌های سلولی باکتری مثل میزان آگریزی و بار سطحی سلول و عوامل محیطی مثل قدرت یونی و حضور مواد آلی و میزان جریان قرار بگیرد. جذب باکتری به سطوح دارای بار منفی تحت شرایط PH فیزیولوژیکی می‌تواند توسط نیروهای دافعه الکترواستاتیک تحت تأثیر قرار بگیرد. نظر به اینکه بار الکتریکی دیواره سلولی خاص باکتری در PH خنثی منفی است اغلب مشاهده شده که مواد آبدوست نسبت به مواد آگریز کمتر مستعد چسبندگی باکتریها هستند^(۱۱).

گرچه نتایج متناقضی در این زمینه وجود دارد، ولی به‌طور کلی این واقعیت که سطوح آبدوست در تماس با واسطه‌های حاوی مولکول‌های آلی مانند پروتئین، مخالف تشکیل لنگرگاهی برای باکتری به منظور ایجاد فرآیند چسبندگی و اتصال باکتری و همچنین تشکیل بیوفیلم است، پذیرفته شده است. بدین ترتیب پلی ساکاریدهای آنیونی با خواص هیدروفیلی نامزدهای احتمالی تهیه سطوح ضدچسبندگی در نظر گرفته شده‌اند^(۱۲).

امروزه یکی از پلی ساکاریدهایی که به‌عنوان پوشش ضد بیوفیلم بسیار مورد پژوهش و بررسی قرار می‌گیرد اسید هیالورونیک است. اخیراً خواص ضدباکتریایی اسید هیالورونیک با کاهش چسبندگی سلول‌های استافیلوکوکوس اورئوس به تیتانیوم حاوی پوشش اسید هیالورونیک در مقایسه با سطوح تیتانیومی فاقد این پوشش مشاهده شده است^(۱۳).

یکی دیگر از پلی ساکاریدهای طبیعی که خاصیت ضدچسبندگی زیادی دارد و امروزه مورد توجه قرار گرفته، هیارین است. هیارین به‌عنوان یک ماده ضد انعقاد در ایمپلنت‌هایی که به خصوص به طور مستقیم در تماس با جریان خون هستند، مانند سوندهای جراحی و استنت‌ها استفاده می‌شود^(۱۴).

گزارشات حاکی از آن است که باکتری استافیلوکوکوس اورئوس با ترشح آنزیم کواگولاز، فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند، که فیبرین تشکیل شده مانند یک شبکه نگهدارنده برای باکتری

بیمار در طی جراحی و بعد از آن برای جلوگیری از عفونت‌های بعد از عمل، آنتی بیوتیک‌های سیستمیک دریافت می‌کند. با این حال بسیاری از باکتری‌ها با ایجاد مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک و ایجاد راه‌هایی برای غیرفعال کردن آنها می‌توانند باعث ایجاد عفونت شوند. به منظور جلوگیری از اینگونه مقاومت‌ها راهکارهایی در نظر گرفته شده که یکی از آنها محدود کردن باکتری در چسبندگی و اتصال اولیه با سطح ایمپلنت است که باعث جلوگیری از عفونت اولیه می‌شود^(۳). ایجاد سطوح آنتی‌باکتریال راه حل دیگری است که می‌تواند به‌طور فعال باکتری‌هایی که در معرض تماس با سطح ایمپلنت هستند را از بین ببرد. به‌طور کلی راهکارهای ضد میکروبی بسیار زیادی مورد بررسی قرار گرفته و گزارش شده اما گاهی توانایی آنها در جلوگیری از عفونت محدود بوده، یا اینکه برای استقرار در بافت استخوانی مناسب نمی‌باشند^(۴). عوامل ایجاد عفونت در ایمپلنت‌های استخوان می‌تواند ناشی از مواردی چون وجود آلودگی در سطح ایمپلنت، انتقال از دست جراح و یا پرسنل اتاق عمل، انتقال از پوست یا غشای موكوسی خود بیمار و یا از طریق انتقال از بیماران دیگر باشد که با کنترل این عوامل می‌توان عفونت‌ها را تا حدودی کاهش داد^(۵).

«اتصال اولیه میکروبی» عامل اصلی ایجاد عفونت

در واقع فرآیند چسبندگی باکتریایی را می‌توان به دو مرحله پایه تقسیم کرد:

۱- برگشت‌پذیر ۲- برگشت‌ناپذیر. حالت برگشت‌پذیر پایداری کمتری نسبت به حالت دوم دارد و حاصل برهم کنش‌های مولکولی و سلولی غیراختصاصی باکتری با سطح ایمپلنت می‌باشد^(۶).

باکتری‌های متصل شده به سطوح ایمپلنت گاهی با بیان ژن بیوفیلم همراه هستند، که مرحله چسبندگی به‌دنبال بیان ژن ترشح کننده این ماده لزج و محافظ (بیوفیلم) صورت می‌گیرد. این فرآیند باعث مقاوم شدن باکتری در برابر سیستم ایمنی میزبان و انتشار آنتی بیوتیکی می‌شود^(۷).

باکتری‌ها راه‌های مختلفی را برای فرآیند بیماری زایی به کار می‌برند. در نتیجه پارامترهای زیادی برای تشکیل بیوفیلم توسط باکتری وجود دارد. ممانعت از اتصال اولیه باکتری به سطح (ایجاد سطوح دارای خاصیت ضدچسبندگی برای جلوگیری از اتصال باکتری) می‌تواند یکی از راهکارهای کنترل عفونت باشد^(۸،۹).

دکستران

انواع دیگری از پلیمرهای مصنوعی و بیوپلیمرها مورد بررسی قرار گرفته‌اند، و دارای خاصیت ضدچسبندگی هستند^(۲۱). دکستران^۵ پلی ساکاریدی است که به دلیل سازگاری زیستی بسیار بالا به‌طور گسترده برای کاربردهای زیست پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا دارای سازگاری زیستی بسیار بالایی است^(۲۲).

بنا به گزارشات این پلی ساکارید دارای خواص مهار پروتئین و ضدچسبندگی باکتریایی مشابه پلی اتیلن گلیکول^۶ آبدوست است و به‌طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است^(۲۳).

دکستران دارای چندین جایگاه اتصال به سطح سلول باکتریایی برای مهار پروتئین‌سازی میکرو ارگانیسم در طول زنجیره پلیمری است، در حالی که پلی اتیلن گلیکول تنها دارای یک جایگاه اتصال نهایی فعال است و در سرتاسر زنجیره پلیمری واکنش پذیری ندارد، بنابراین دکستران به‌طور بالقوه یک جایگزین مناسب برای پلی اتیلن گلیکول به‌منظور از کار انداختن مولکول‌های فعال زیستی محسوب می‌شود، زیرا در مقایسه با پوشش پلی اتیلن گلیکول، مقادیر زیادتری مولکول‌های فعال زیستی غیرفعال شده باکتریایی از آن به دست می‌آید^(۲۴).

پپتیدهای ضد میکروبی

پپتیدهای ضد میکروبی^۷ با سمیت کم و ایجاد مقاومت باکتریایی محدود به‌عنوان جایگزینی مناسب برای آنتی بیوتیک‌ها محسوب می‌شود^(۲۵). پپتیدهای ضد میکروبی دارای مناطق آبدوست و آبگریز بوده، قابلیت حلالیت در محیط آبی و توانایی عبور از غشاهای غنی از چربی باکتری را دارند^(۲۶).

پسماندهای این مولکول‌ها که دارای بار مثبت‌اند در اثر تعاملات الکترواستاتیک با اجزای با بار منفی دیواره سلولی میکروبی (لیپوپلی ساکاریدها در گرم منفی‌ها و تئی کوییک اسید در باکتری‌های گرم مثبت) باعث اختلال در غشا و فرآیندهای غشایی باکتری می‌شوند^(۲۷). این ویژگی برای طراحی سطوح ضد میکروبی است که اتصال اولیه صورت گرفته و باکتری‌ها در معرض تماس با آن قرار دارند^(۲۸).

عمل کرده، بنابراین چسبندگی باکتری به سطح ایمپلنت را آسان می‌کند. با به کارگیری پوشش مولکولی «فعال کننده پلاسمینوژن بافتی»^۱ در ایمپلنت‌های استخوانی، این پروتئین‌ها می‌توانند پلاسمینوژن میزبان را به پلاسمین فعال تبدیل کرده و فعالیت فیبرینولیتیکی را به‌طور مستقیم روی سطح ایمپلنت ایجاد کنند (جایی که فیبرین آلوده شده به همراه باکتری وجود دارد)، و با تجزیه فیبرین باعث از بین بردن فیبرین آلوده شده به باکتری شده، در نهایت لنگرگاه باکتری برای اتصال به سطح از بین برود^(۱۵).

در برخی گونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس کاهش تشکیل بیوفیلم توسط فعال کننده پلاسمینوژن بافتی و تأثیر قوی آن در این آزمایشات مشاهده شده است. در گزارش فوق همچنین ذکر شده است، مهارکننده‌های انعقادی ممکن است از لحاظ نظری موجب جلوگیری از تشکیل بیوفیلم شوند اما در واقع این مهارکننده‌ها مانند آنتاگونیست‌های ویتامین K، هپارین و هیدروئین نمی‌توانند مانع از تشکیل رسوب فیبرینی توسط استافیلوکوکوس اورئوس شوند و فیبرین آلوده به باکتری را از بین ببرند. حتی در این گزارش آمده، هپارین باعث افزایش تشکیل بیوفیلم در استافیلوکوکوس اورئوس شده است^(۱۶). استافیلوکوکیناز موجود در باکتری استافیلوکوکوس اورئوس عملکرد مشابه فعال کننده پلاسمینوژن بافتی را دارد اما با تشکیل بیوفیلم در این باکتری مرتبط نبوده و گاهی در گونه‌های تشکیل دهنده بیوفیلم به مقدار زیادی نیز ترشح می‌شود (۲۰۰۵، «ماساکو، «هایدکی»، «شیگیوکی» و «زنرو»)^(۱۷).

پوشش‌های پلیمری دارای خاصیت ضدچسبندگی

برخی از پوشش‌های پلیمری مثل پلی متاکریلیک اسید^۳ آبدوست، پلی اتیلن اکساید و یا پلی اتیلن گلیکول مقاوم به پروتئین را می‌توان به سطوح ایمپلنت‌های تیتانیومی اعمال کرد^(۱۸) که به میزان قابل توجهی چسبندگی باکتری‌ها را مهار می‌کنند حتی اگر برخی از این پوشش‌ها عملکرد بافت استخوان را مختل کنند، با استفاده از مولکول‌های زیستی فعال مثل پروتئین سیرسین^۴ می‌توان عملکرد ضعیف سلول را بازسازی و بهبود بخشید^(۱۹،۲۰).

1. Tissue plasminogen activator (TPA)
2. Masako, Hideyuki, Shigeyuki & Zenro
3. Polymethacrylic acid
4. Sericin

5. Dextran

6. PEG

7. Antimicrobial peptides

کیتوزان

امروزه کیتوزان امروزه به‌عنوان یک ماده کاربردی در سطوح مختلف مثل ترکیبات ضد میکروبی، صنایع غذایی، آب و فاضلاب و صنایع آرایشی بهداشتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به همین علت، در سال‌های اخیر به خاصیت ضد میکروبی کیتوزان و مشتقات آن در برابر گروه‌های مختلفی از میکروارگانیسم‌ها توجه زیادی شده است^(۲۹).

کیتوزان دارای مزیت‌های متعددی نسبت به سایر ضد عفونی کننده‌هاست زیرا دارای خاصیت ضد میکروبی بالا با طیف وسیع میکروبی و سمیت کم برای سلول‌های پستانداران است. همچنین توانایی آن برای آسیب‌زدن به بیوفیلم‌های تشکیل شده توسط باکتری‌ها به اثبات رسیده است، اگرچه خاصیت میکروب کشی کیتوزان به‌علت حلالیت ضعیف آن در آب کاهش می‌یابد. امروزه با تولید کیتوزان محلول در آب یا هیدروکسی پروپیل تری متیل آمونیوم کلراید کیتوزان^۱ می‌توان خاصیت ضد میکروبی و سازگاری بیولوژیکی این ماده را افزایش داد^(۳۰).

البته این نگرانی‌ها همواره وجود دارد که ترکیب کیتوزان با سیمان استخوان ممکن است روی خواص مکانیکی آن تاثیر نامطلوب داشته باشد^(۳۱) که برای حل این مشکل می‌توان از فرم نانو ذرات آن و یا کیتوزان آمونیوم کواترنری استفاده نمود. این نانو ذرات هم چنین عملکرد ضد باکتریایی سیمان‌های استخوانی حاوی جنتامایسین را افزایش می‌دهند (این ذرات با ارائه چگالی سطحی باردار برای تعامل باکتری باعث تخریب دیواره باکتری شده و باکتری‌ها را از بین می‌برند)^(۳۲). از آنجایی که نانو ذرات کیتوزان می‌توانند به‌طور یکنواخت با سیمان استخوانی مخلوط شوند با رعایت نسبت پودر و وزن، خواص مکانیکی به‌طور جدی و قابل توجهی آسیب نخواهند دید^(۳۰).

علی‌رغم استفاده از آنتی بیوتیک‌های ادغام شده در سیمان استخوانی مثل جنتامایسین، این عوامل برای جلوگیری از عفونت کافی نیستند. لذا در برخی گزارشات با ادغام کیتوزان به شکل هیدروکسی پروپیل متیل آمونیوم کلراید در سیمان استخوانی پلی متیل متا اکریلات^۲ که به شکل درون تنی در بدن موجود زنده مورد آزمایش قرار گرفته به طور قابل توجهی عفونت ناشی از استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین^۳ را مهار کرده و این روش نقش به‌سزایی در مهار این عفونت‌ها داشته است^(۳۳).

نانو ذرات فلزات دارای خواص ضد میکروبی

سهولت در ساخت و نسبت بالای سطح به حجم باعث شده تا نانو ذرات به‌عنوان یک درمان مهم در برابر بیوفیلم‌های باکتریایی محسوب شوند^(۳۴). گزارش‌های متعددی در توضیح پتانسیل چند گانه نانو ذرات به‌عنوان عوامل ضد میکروبی وجود دارد از آنجا که به دلیل توانایی فلزات برای هدف قرار دادن بخش‌های مختلف در یک ارگانیسم آنها را نسبت به آنتی بیوتیک‌های معمولی برتر می‌سازد، استفاده از نانوذرات فلزات می‌تواند یک روش کاربردی و مهم برای جلوگیری از بروز عفونت محسوب شود^(۳۵).

اگرچه مطالعات جدید درمان‌هایی با استفاده از نانو ذرات را نشان می‌دهد که ایمنی آن روش‌ها نیز اثبات شده است، اما این نانو ذرات بر اساس ماده تشکیل دهنده آنها تأثیرات متفاوتی روی بدن انسان دارند علاوه بر ترکیبات عناصر تشکیل دهنده عواملی همچون مقدار نانوذرات، اندازه، شکل، مدت زمان در معرض قرار گرفتن و سطوح شیمیایی می‌توانند بر رفتار آنها تأثیر بگذارند^(۳۶).

نقره

اخیراً استفاده از نانوذرات نقره برای طراحی سطوح ایمپلنت بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این موضوع از این رو اهمیت دارد که این ذرات دارای خواص ضد میکروبی و پتانسیل آنتی بیوفیلم قوی همراه با سمیت سلولی نسبتاً کمی بر سلول‌های پستانداران هستند. نانو ذرات نقره به‌طور موثری مانع از رشد باکتری‌ها از جمله سویه‌های بسیار مقاوم در غلظت‌های بسیار پایین می‌شوند به‌طوری که این غلظت‌ها اثرات سایتوتوکسی سیتی حادی را نشان نمی‌دهند^(۳۴).

علی‌رغم اینکه مقاومت‌های باکتریایی در یون نقره مشاهده گردیده اما در مورد نانو ذرات نقره هنوز گزارشی مشاهده نشده است همچنین با توجه به اینکه مقاومت آنتی‌بیوتیکی به یک بحران جهانی تبدیل شده روش‌های غیر آنتی‌بیوتیکی مثل این روش می‌تواند به مقدار زیادی به کنترل این بحران کمک می‌کند^(۳۵).

در گزارشی که در آن نانو ذرات نقره با آنتی‌بیوتیک و نکومایسین و نانو لوله‌های تیتانیومی ترکیب شده حاکی از خواص عالی ضد باکتری در برابر گونه‌هایی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین بوده و بر اساس آن چسبندگی باکتری تا ۲۸ روز توانسته توسط این ترکیب مهار شود. براساس این گزارش استفاده از فناوری نانو در سطوح ایمپلنت و ترکیب یک ماده

1. HACC chitosan
2. PMMA
3. MRSA

از نانوذرات مس به‌عنوان پوشش ضد میکروبی بر روی دستگاه‌های پزشکی به‌منظور جلوگیری از آلودگی‌های باکتریایی استفاده می‌شود^(۴۰).

گزارش‌هایی مبنی بر مهار تشکیل بیوفیلم توسط نانو ذرات مس بر روی باکتری‌های E. coli، سودوموناس آئروجینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین وجود دارد همچنین پتانسیل بالای این ذرات برای جذب، نفوذ و دسترسی آسان باعث شده که نانوذرات مس به‌عنوان یک ماده ضد بیوفیلم معرفی شوند. اما سمیت این فلز و انتشار آن در جریان خون نیز همانند فلز نقره به یک چالش تبدیل شده است^(۴۱).

طلا

نانو ذرات طلا^۲ به علت خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد خود و توانایی بالا در جذب قوی و رسانش بالا به عنوان نانوذرات کاربردی شناخته می‌شوند.

ذرات طلا به دلیل اندازه کوچک خود به راحتی می‌توانند به داخل سلول باکتریایی نفوذ کنند و باعث فشردن دی ان ای^۳ سلول باکتریایی می‌شوند. این امر از همانندسازی سلول جلوگیری کرده، سلول توانایی خود را برای همانندسازی از دست می‌دهد. لذا منجر به مرگ باکتری می‌شود. همچنین نفوذ نانوذرات طلا به درون دیواره سلول باعث غیرفعال شدن آنزیم‌ها و تولید پراکسید هیدروژن شده و سمیت ناشی از آن باکتری را از بین می‌برد^(۴۱).

فلز طلا اثرات ضد میکروبی ضعیفی را در برابر طیف وسیع میکروبی از خود نشان می‌دهد و تنها در غلظت‌های مشخصی توانایی از بین بردن باکتری را دارد از این رو استفاده از این فلز کاربرد زیادی ندارد^(۴۴).

مواد و روش‌ها

این پژوهش با جستجو در بانک‌های اطلاعاتی برای شناسایی مقالات چاپ شده و مطالعات صورت گرفته بر روی عفونت‌های ناشی از جراحی ایمپلنت‌های استخوانی انجام شد که درباره تأثیر مواد بیولوژیک و سایر درمان‌های غیر آنتی بیوتیکی برای استفاده از مواد ضد میکروبی و ضد تشکیل بیوفیلم باکتریایی در جراحی مفصل مصنوعی انجام شده و جمع‌آوری اطلاعات از

باکتری کش غیر الی مثل نانو ذرات نقره بایک آنتی بیوتیک آلی مثل ونکومايسين روشی کار آمد برای پیشگیری از عفونت و آسیب به بافت نرم به خصوص برای ایمپلنت‌های خارجی کار گذاشته در بدن محسوب می‌شود. ایمپلنت‌های تیتانیومی دارای نانو ذرات نقره می‌توانند باکتری‌های شناور و باکتری‌های متصل به سطوح را در طول مدت ۴٫۱ و ۱۲ روز با اثر مشابه از بین ببرند. از سوی دیگر مطالعات حاکی از آن است که حساسیت باکتری‌های شناور به نانوذرات نقره باعث کاهش تشکیل بیوفیلم شده است^(۳۶). امروزه از نانوذرات نقره در ترکیب با سایر روش‌های درمانی استفاده می‌شود اما سوالاتی درباره سمیت آن و انتشار فلز در جریان خون همواره وجود خواهد داشت^(۳۷).

سمیت نانوذرات نقره با تغییرات آن در محیط‌های زیستی و محیطی مثل: اکسیداسیون سطح، انتشار یون نقره و واکنش با ماکرومولکول‌های بیولوژیک مرتبط است و همیشه یک چالش در تشخیص میزان سمیت یون نقره به شکل نانو ذرات و غلظت وابسته وجود دارد زیرا با کاهش غلظت اثر ضد میکروبی نیز می‌تواند کاهش یابد («شارما»^۱، ۲۰۱۳).

ذرات نقره به شکل نانو می‌توانند با پروتئین‌های غشایی ارتباط برقرار کنند و با فعال کردن مسیرهای پیام رسان تکثیر سلولی را مهار کنند. همچنین ذرات نانو سیلور می‌توانند از طریق انتشار یا اندوسیتوز وارد سلول شده، با اختلال در عملکرد میتوکندری باعث آسیب به پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک درون سلول شود^(۳۸).

مس

هزینه کم و کاربرد آسان فلز مس بر روی سایر سطوح فلزی از طریق فرآیندهای الکتروشیمیایی باعث شده که استفاده از این فلز یک رویکرد بسیار کاربردی باشد^(۳۸). خاصیت ضد باکتریایی مس بر روی تیتانیوم از طریق کاهش چسبندگی باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مشاهده شده، اگرچه مس در غلظت‌های مربوطه می‌تواند در سلول‌های پستانداران سمیت ایجاد کند اما کاهش میزان این غلظت‌ها و استفاده از نانوذرات این فلز می‌تواند راه‌حل این مشکل باشد^(۳۹).

نانوذرات مس به‌عنوان عاملی موثر در برابر بیماری‌های گیاهی و حیوانی محسوب می‌شود که از آن در صنایع کشاورزی در آفت‌کش‌ها و بهبود دهنده‌های رشد استفاده می‌شود. همچنین

2. Au nps

3. DNA

1. Sharma

در این میان استفاده از پلی ساکارید هپارین در استنت‌ها به عنوان خاصیت ضدچسبندگی عملاً استفاده می‌شود و بعد آن کیتوزان به‌عنوان پوشش پلیمری ضدچسبندگی مورد توجه بیشتری است و در بین نانوذرات فلزات دارای خواص ضد میکروبی نقره برای طراحی سطوح ایمپلنت مورد توجه بیشتری قرار گرفته‌اند.

نتیجه‌گیری

برای جلوگیری از عفونت، درمان‌های بعد از جراحی زانو باید به گونه‌ای باشد که با کاهش میزان عفونت محدودیتی در ادغام بافت استخوان در این نواحی ایجاد نشود، در بافت استخوان اختلالی ایجاد نکند، دارای پایداری زیستی در محل جراحی بوده و خواص مکانیکی ایمپلنت دچار آسیب نگرند.

اساساً تمامی مواد مورد استفاده برای تولید ایمپلنت‌های استخوان می‌توانند به تشکیل بیوفیلم باکتریایی که باعث التهاب و نکروز بافت میزبان می‌شوند کمک کنند. به منظور جلوگیری از عوارض ناشی از عفونت، دوزهای بالای آنتی بیوتیکی تجویز می‌شود. امروزه روش ادغام آنتی بیوتیک با سیمان استخوانی که در جراحی آرتروپلاستی توسط جراحان ارتوپدی استفاده می‌شود به‌عنوان یک روش بالقوه و کارآمد برای انتشار دارو در محل جراحی صورت می‌گیرد، اما انتشار نامنظم آنتی بیوتیک، طول عمر کوتاه آن و از همه مهم‌تر مقاومت برخی گونه‌های باکتریایی در برابر طیف وسیع آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند در این زمینه مشکل‌ساز باشد. طیف گسترده‌ای از مواد و رویکردهای تکنولوژیکی در این زمینه پیشنهاد شده و از آنجا که پیشگیری بهترین پاسخ به عفونت است، ایجاد مواد بیولوژیکی ایمن و غیرسمی برای جلوگیری از چسبندگی باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم می‌تواند یک راه‌حل برای پاسخ به این عفونت‌ها باشد.

منابع

1. **Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, et al.** The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2010;468(1):45-51.
2. **Khan M, Osman K, Green G, Haddad F.** The epidemiology of failure in total knee arthroplasty: avoiding your next revision. *Bone Joint J.* 2016;98(1 Supple A):105-12.
3. **Koh IJ, Cho W-S, Choi NY, Kim TK, Group KKR.** Causes, risk factors, and trends in failures after TKA in

طریق جست و جوی فارسی و انگلیسی تعداد ۷۶ مقاله در بازه زمانی ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۶ بررسی شدند که ۴۱ مورد از این مقالات در متن استفاده شده است.

پایگاه‌های اطلاعاتی استفاده شده شامل *pupmed, google, scopus* و *google scholar* بوده، که با جست و جوی لغات کلیدی، مقالات مرتبط و حاوی اطلاعات در زمینه عفونت در مفصل‌های مصنوعی و راه‌های جلوگیری از آن بودند انتخاب شدند و روش‌های نوین و کاربردی که در آنها ذکر شده بود در این مقاله به اختصار بیان شد.

یافته‌ها

در این پژوهش تلاش شده فاکتورها و استراتژی‌های مختلف جلوگیری از عفونت اطراف ایمپلنت‌های استخوانی بررسی شود. در میان این فاکتورها مواد بیولوژیک طبیعی، قابل دسترس، ماندگار، غیرسمی و امن می‌باشند که می‌توانند به‌عنوان عامل جلوگیری چسبندگی باکتری‌ها به ایمپلنت و تشکیل بیوفیلم گردند. پیشگیری از چسبیدن باکتری روی سطوح از طریق پوشش‌های ضدچسبندگی یکی از مقرون به صرفه‌ترین روش‌ها برای جلوگیری از تشکیل بیوفیلم است. که به‌عنوان نمونه استفاده از پلی ساکاریدهایی با عنوان پوشش ضد بیوفیلم مثل اسیدهیالورونیک و هپارین را نام برد. از پوشش‌های پلیمری با خاصیت ضدچسبندگی مانند دکستران برای مهار پروتئین سازی میکروارگانیسم نیز می‌توان استفاده کرد. همچنین استفاده از پپتیدهای ضد میکروبی مثل چیتوزان و نانوپارٹیکل‌های فلزی مثل نقره، مس و طلا از پوشش‌هایی است که می‌توان به‌عنوان عوامل ضد میکروبی استفاده کرد.

Korea over the past 5 years: a multicenter study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2014;472(1):316-26.

4. **Rosenthal VD, Maki DG, Graves N.** The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *American journal of infection control.* 2008;36(9):e1-e12.

5. **Knetsch ML, Koole LH.** New strategies in the development of antimicrobial coatings: the example of increasing usage of silver and silver nanoparticles.

Polymers. 2011;3(1):340-66.

6. **Neoh KG, Hu X, Zheng D, Kang ET.** Balancing osteoblast functions and bacterial adhesion on functionalized titanium surfaces. *Biomaterials*. 2012;33(10):2813-22.

7. **Furneri PM, Garozzo A, Musumarra MP, Scuderi AC, Russo A, Bonfiglio G.** Effects on adhesiveness and hydrophobicity of sub-inhibitory concentrations of netilmicin. *International journal of antimicrobial agents*. 2003;22(2):164-7.

8. **Fux C, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P.** Survival strategies of infectious biofilms. *Trends in microbiology*. 2005, 13(1);34-40.

9. **Junter G-A, Thébault P, Lebrun L.** Polysaccharide-based antibiofilm surfaces. *Acta biomaterialia*. 2016;30:13-25.

10. **Zhang X, Wang L, Levänen E.** Superhydrophobic surfaces for the reduction of bacterial adhesion. *Rsc Advances*. 2013;3(30):120, 20-30.

11. **Jacobs T, Morent R, De Geyter N, Dubruel P, Leys C.** Plasma surface modification of biomedical polymers: influence on cell-material interaction. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2012;32(5):1039-73.

12. **Harris L, Richards R.** Staphylococcus aureus adhesion to different treated titanium surfaces. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2004;15(4):311-4.

13. **Hu X, Neoh K-G, Shi Z, Kang E-T, Poh C, Wang W.** An in vitro assessment of titanium functionalized with polysaccharides conjugated with vascular endothelial growth factor for enhanced osseointegration and inhibition of bacterial adhesion. *Biomaterials*. 2010;31(34):8854-63.

14. **Kwieceński J, Na M, Jarneborn A, Jacobsson G, Peetermans M, Verhamme P, et al.** Tissue plasminogen activator coating on implant surfaces reduces Staphylococcus aureus biofilm formation. *Applied and environmental microbiology*. 2016;82(1):394-401.

15. **Akiyama H, Ueda M, Kanzaki H, Tada J, Arata J.** Biofilm formation of Staphylococcus aureus strains isolated from impetigo and furuncle: role of fibrinogen and fibrin. *Journal of dermatological science*. 1997;16(1):2-10.

16. **Wimley WC.** Describing the mechanism of antimicrobial peptide action with the interfacial activity model. *ACS chemical biology*. 2010;5(10):901-9.

17. **Masako K, Hideyuki I, Shigeyuki O, Zenro I.** A novel method to control the balance of skin microflora: Part 1. Attack on biofilm of Staphylococcus aureus without antibiotics. *Journal of dermatological science*. 2005;38(3):197-205.

18. **Darouiche RO.** Treatment of infections associated with surgical implants. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(14):1422-9.

19. **Shi Z, Neoh KG, Kang E-T, Poh C, Wang W.** Titanium with surface-grafted dextran and immobilized bone

morphogenetic protein-2 for inhibition of bacterial adhesion and enhancement of osteoblast functions. *Tissue Engineering Part A*. 2008;15(2):417-26.

20. **Romanò CL, Scarponi S, Gallazzi E, Romanò D, Drago L.** Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2015;10(1):157.

21. **Zhang F, Zhang Z, Zhu X, Kang E-T, Neoh K-G.** Silk-functionalized titanium surfaces for enhancing osteoblast functions and reducing bacterial adhesion. *Biomaterials*. 2008;29(36):4751-9.

22. **Braem A, Mellaert L, Mattheys T, Hofmans D, Waelheyns E, Geris L, et al.** Staphylococcal biofilm growth on smooth and porous titanium coatings for biomedical applications. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2014;102 24.-215:(1).

23. **Kaper HJ, Busscher HJ, Norde W.** Characterization of poly (ethylene oxide) brushes on glass surfaces and adhesion of Staphylococcus epidermidis. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2003;14(4):313-24.

24. **Bronk JK, Russell BH, Rivera JJ, Pasqualini R, Arap W, Höök M, et al.** A multifunctional streptococcal collagen-mimetic protein coating prevents bacterial adhesion and promotes osteoid formation on titanium. *Acta biomaterialia*. 2014;10(7):3354-62.

25. **Necula B, Van Leeuwen J, Fratila-Apachitei L, Zaat S, Apachitei I, Duszczyc J.** In vitro cytotoxicity evaluation of porous TiO₂-Ag antibacterial coatings for human fetal osteoblasts. *Acta biomaterialia*. 2012;8(11):4191-7.

26. **Rujanapun N, Aueviriyavit S, Boonrungsiman S, Rosena A, Phummiratch D, Rioueang S, et al.** Human primary erythroid cells as a more sensitive alternative in vitro hematological model for nanotoxicity studies: Toxicological effects of silver nanoparticles. *Toxicology in Vitro*. 2015;29(8):1982-92.

27. **Albrecht MA, Evans CW, Raston CL.** Green chemistry and the health implications of nanoparticles. *Green chemistry*. 2006;8(5):417-32.

28. **Kong M, Chen XG, Xing K, Park HJ.** Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review. *International journal of food microbiology*. 2010;144(1):51-63.

29. **Tan H, Peng Z, Li Q, Xu X, Guo S, Tang T.** The use of quaternised chitosan-loaded PMMA to inhibit biofilm formation and downregulate the virulence-associated gene expression of antibiotic-resistant staphylococcus. *Biomaterials*. 2012;33(2):365-77.

30. **Shi Z, Neoh K, Kang E, Wang W.** Antibacterial and mechanical properties of bone cement impregnated with chitosan nanoparticles. *Biomaterials*. 2006;27(11):2440-9.

31. **Mu H, Guo F, Niu H, Liu Q, Wang S, Duan J.** Chitosan improves anti-biofilm efficacy of gentamicin through facilitating antibiotic penetration. *International journal*

of molecular sciences. 2014;15(12):22296-308.

32. Tan H-l, Ao H-y, Ma R, Lin W-t, Tang T-t. In vivo Effect of Quaternised Chitosan-loaded PMMA Bone Cement on Methicillin-resistant Staphylococcus Infection of the Tibial Metaphysis in a Rabbit Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;AAC. 03489-14.

33. Kviček L, Panáček A, Soukupova J, Kolář M, Večeřová R, Pucek R, et al. Effect of surfactants and polymers on stability and antibacterial activity of silver nanoparticles (NPs). *The Journal of Physical Chemistry C*. 2008;112(15):5825-34.

34. Baker C, Pradhan A, Pakstis L, Pochan DJ, Shah SI. Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2005;5(2):244-9.

35. Hussain S, Hess K, Gearhart J, Geiss K, Schlager J. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicology in vitro*. 2005;19(7):975-83.

36. Wang J, Li J, Qian S, Guo G, Wang Q, Tang J, et al. Antibacterial surface design of titanium-based biomaterials for enhanced bacteria-killing and cell-assisting functions against periprosthetic joint infection. *ACS applied materials & interfaces*. 2016;8(17):11-162-

78.

37. Beer C, Foldbjerg R, Hayashi Y, Sutherland DS, Autrup H. Toxicity of silver nanoparticles—nanoparticle or silver ion? *Toxicology letters*. 2012;208(3):286-92.

38. Stranak V, Wulff H, Rebl H, Zietz C, Arndt K, Bogdanowicz R, et al. Deposition of thin titanium–copper films with antimicrobial effect by advanced magnetron sputtering methods. *Materials Science and Engineering: C*. 2011;31(7):1512-9.

39. Ruparelia JP, Chatterjee AK, Duttagupta SP, Mukherji S. Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles. *Acta biomaterialia*. 2008;4(3):707-16.

40. LewisOscar F, MubarakAli D, Nithya C, Priyanka R, Gopinath V, Alharbi NS, et al. One pot synthesis and anti-biofilm potential of copper nanoparticles (CuNPs) against clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling*. 2015;31(4):379-91.

41. Ahmed RA, Fadl-allah SA, El-Bagoury N, El-Rab SMG. Improvement of corrosion resistance and antibacterial effect of NiTi orthopedic materials by chitosan and gold nanoparticles. *Applied Surface Science*. 2014;292:390-9.

.

Archive of SID