

REZUMAT TEZA DE DOCTORAT  
**Rolul biofilmului bacterian în patologia  
otorinolaringologică**

Doctorand: **Radmila-Anca Turcin**

Conducător de doctorat: **Prof.univ.dr. Afilon Jompan**



# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	<b>1</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>2</b>
<b>1. BIOFILMUL BACTERIAN</b>	<b>3</b>
1.1 Structura biofilmului bacterian	3
1.2 Procesul de formare	4
1.2.1 Contactul inițial și atașarea	6
1.2.2 Formarea microcoloniei	6
1.2.3 Maturarea	7
1.2.4 Dispersia și desprinderea	7
1.3 Proprietățile bacteriilor în componența biofilmului bacterian	9
1.3.1 Scăderea sensibilității la agenții antimicrobieni	9
1.3.2 Fagocitoza	14
1.3.4 Semnalizarea de tip cvarum	14
<b>2. ROLUL BIOFILMULUI BACTERIAN ÎN PATOLOGIA INFECȚIOASĂ</b>	<b>16</b>
2.1 Infecțiile bacteriene asociate dispozitivelor medicale implantate	16
2.1.1 Lentile de contact	16
2.1.2 Valve cardiace	17
2.1.3 Cateterele venoase centrale	18
2.1.4 Catetere urinare	19
2.1.5 Dispozitivele intrauterine	22
2.1.6 Dispozitivele stomatologice	23
2.2 Biofilmul bacterian la nivelul organelor și sistemelor	24
2.2.1 Endocardita infecțioasă	24
2.2.2 Ateroscleroza	25
2.2.3 Sialolitiaza	25
2.2.4 Febra tifoidă recurentă și cancerule hepatobiliare	26
2.2.5 Boala inflamatorie intestinală și cancerul colorectal	27
2.2.6 Afecțiuni cutanate	29
2.2.7 Sistemul de reproducere	30
2.2.8 Sistemul respirator	33
2.2.9 Sistemul urinar	36
2.2.10 Afecțiunile otologice	38
2.3 Populațiile bacteriene întâlnite în biofilmul bacterian	42
2.3.1 Escherichia coli	42
2.3.2 Pseudomonas aeruginosa	42
2.3.3 Staphylococcus aureus	42
2.3.4 Streptococcus epidermidis	43
2.3.5 Enterobacter cloacae	43
2.3.6 Klebsiella pneumoniae	43
<b>3. RĂSPUNSUL IMUN AL GAZDEI LA BIOFILMUL BACTERIAN</b>	<b>44</b>
<b>4. METODE DE ERADICARE A BIOFILMULUI BACTERIAN</b>	<b>44</b>

<b>5. PERSPECTIVE</b>	<b>46</b>
<b>CONTRIBUȚIE PERSONALĂ</b>	<b>47</b>
<b>1. OBIECTIVELE TEZEI DE DOCTORAT</b>	<b>47</b>
<b>2. BIOFILMUL BACTERIAN RINOSINUSAL LA COPII</b>	<b>48</b>
2.1 Introducere	48
2.2 Materiale si metode experimentale	48
2.2.1 Protocol clinic experimental	48
2.2.2 Criterii de includere și de excludere	49
2.2.2.1 Rinosinusita cronică	49
2.2.2.2 Apneea obstructivă de somn	51
2.2.3 Testarea alergologică	53
2.2.4 Pregătirea preoperatorie a pacienților	54
2.2.5 Adenoidotomia endoscopică	54
2.2.6 Microscopia electronică de baleaj	55
2.2.7 Tehnica histologică	56
2.3 Rezultate și discuții	61
2.4 Concluzii	74
<b>3. BIOFILMUL BACTERIAN RINOSINUSAL LA ADULȚI</b>	<b>75</b>
3.1 Introducere	75
3.2 Materiale și metode experimentale	75
3.2.1 Analiza statistică	76
3.2.2 Criterii de includere și de excludere	76
3.2.2.1 Scorul computer-tomografic Lund-Kenedy	76
3.2.2.2 Scorul endoscopic Lund McKay	78
3.2.3 Testarea simțului olfactiv	79
3.2.4 Testarea alergologică	80
3.2.5 Intervenția chirurgicală funcțională endoscopică rinosinusală	80
3.2.6 Microscopia electronică de baleaj	81
3.3 Rezultate și discuții	86
3.4 Concluzii	102
<b>4. CONCLUZII FINALE</b>	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>104</b>
<b>LISTA DE PUBLICAȚII</b>	<b>146</b>
<b>ANEXE</b>	<b>164</b>



## INTRODUCERE

Biofilmele bacteriene, aglomerari microbiene închise în matrice care aderă la suprafețe, reprezintă un mod foarte eficient și incomplet înțeles de creștere pentru bacterii.

Formarea biofilmului apare odată cu descoperirea fosilelor (în urmă cu aproximativ 3,25 miliarde de ani) și este întâlnită într-o gamă variată de organisme, atât din descendența Archaea, cât și din cea a bacteriilor, inclusive a „fosilelor vii” din ramurile cele mai adânci ale arborelui filogenetic.

Formarea biofilmului este o componentă veche a ciclului de viață procariot și reprezintă un factor cheie pentru asigurarea supraviețuirii în diverse medii neprielnice.

Cercetările recente arată că biofilmele sunt sisteme complexe, dinamice din punct de vedere structural, cu proprietăți atât ale organismelor multicelulare primordiale, cât și ale ecosistemelor complexe.

Formarea biofilmului reprezintă un mod protejat de creștere, care permite celulelor să supraviețuiască în medii ostile și, de asemenea, să disperseze pentru a coloniza noi nișe.[1]

Microbiologia poate fi împărțită în două domenii: microbiologia mediului și microbiologia medicală.

Microbiologia mediului a recunoscut agregarea bacteriilor cu aproape 20 de ani înainte de a fi fost considerată microbiologia medicală, cu excepția domeniului stomatologic.

Primul articol în care apare termenul de biofilm bacterian a fost publicat de Rogovska et al. în Microbiologie-URSS (MIKROBIOLOGIYA) în 1961 [2].

Biofilmele bacteriene au fost prezente pe pământ încă din momentul în care au apărut primele bacterii.

Microbiologia convențională din 1880 până la mijlocul secolului al XX-lea este denumită popular "perioada pură a culturii" [3]. În această perioadă, bacteriile au fost văzute pur și simplu ca și celule unice, denumite planctonice.

Majoritatea studiilor de caracterizare bacteriană au implicat propagarea bacteriilor în mediu lichid în eprubete sau pe plăci de agar, lucru care pare ciudat, având în vedere cunoștințele actuale, deoarece se estimează că <0,1% din bio- masa microbiană totală este prezentă ca un fenotip planctonic [4,5].

În microbiologia medicală, biofilmele sunt implicate în infecțiile cronice persistente.

Infecțiile bacteriene acute, erau considerate grave, înainte de apariția antibioticelor, iar cu polipoză nazală, pneumonia și alte infecții, care sunt acum ușor de tratat, erau considerate letale.

Drept urmare, de la apariția antibioticelor s-a înregistrat o creștere a numărului de infecții cronice, comparativ cu numărul celor acute. Aceste infecții cronice, apar la nivelul tuturor grupelor de vârstă.

Biofilmele și toleranța lor extremă la agenții antimicrobieni au fost descoperite de cercetătorul van Leeuwenhoek în anul 1648, care a observat faptul că celulele bacteriene care intră în componența plăcii dentare, erau mai rezistente la acțiunea oțetului decât celulele aflate în afara plăcii dentare, care au fost cu ușurință distruse de oțet.

Acest comportament al bacteriilor, de a se organiza sub formă de biofilme reprezintă una dintre principalele caracteristici bacteriene, și stă la baza fenomenului de rezistență la antibiotice.

În ultimii ani, în literatura de specialitate, numărul publicațiilor privind biofilmele bacteriene a crescut simțitor, și există și numeroase articole și tratate dedicate acestei teme.

## **STADIUL ACTUAL CUNOAȘTERII**

Infecțiile acute cauzate de bacteriile patogene au fost studiate de peste 100 de ani. Majoritatea cercetărilor asupra patogenizei bacteriene s-au concentrat asupra infecțiilor acute, dar aceste boli sunt acum completate de o nouă categorie de infecții, cele cronice, cauzate de bacterii care se dezvoltă sub formă de biofilme.

Infecțiile generate de biofilmul bacterian, cum ar fi cu polipoză nazală, pneumonia la pacienții cu fibroză chistică, rănilor cronice, otita medie cronică și infecțiile asociate cu implanturile de dispozitive medicale, afectează milioane de oameni în fiecare an, multe dintre acestea fiind fatale. [4]

Microorganismele care produc biofilm au potențial sporit de a suporta și neutraliza agenții antimicrobieni și au ca urmare un tratament antibiotic prelungit, în cazul în care acestea colonizează o gazdă umană.

În general, bacteriile se găsesc în natura sub două forme, o formă solitară ca și celule unice, independente sau planctonice, și sub o formă de grup, în structuri denumite biofilme.

Infecțiile acute implică bacterii planctonice, și sunt, în general, tratabile cu antibioticele uzuale.

Tratamentul eficient depinde de diagnosticarea precisă și rapidă prin efectuarea testelor de laborator a culturilor și a antibiogramelor.

Biofilmele bacteriene sunt în mod normal dincolo de accesul antibioticelor și al sistemului imunitar uman.

Cu toate acestea, în cazurile în care bacteriile reușesc să formeze un biofilm în gazda umană, rezultatele tratamentului cu antibiotice devine ineficient, atât pe termen scurt cât și pe termen lung, infecția devenind una cronică.

Suspiciunea de infecție cronică produsă prin formarea de biofilm bacterian îl reprezintă rezistența acestuia la tratamentul îndelungat cu antibiotice.

Publicațiile din domeniul medical au început să recunoască biofilmele sub denumirea de aglomerări sau grămezi de bacterii în 1977 [5], când Høiby a descris agregate de *Pseudomonas aeruginosa* în plămânilor bolnavilor diagnosticați cu fibroză chistică infectată.

În 1978, Costerton și colab. [6] au descris prezența bacteriilor aderente la o suprafață și încorporate într-o "matrice" de glicocalcex. În 1981 s-a folosit termenul de biofilm pentru prima dată pentru a descrie acest fenomen [4]. Fenomenul a fost revizuit și re-descriș în 1987 de către Costerton și colab. [7] ca mod de creștere a bacteriilor închise în matrice.

În 1993, Societatea Americană pentru Microbiologie a recunoscut că fenotipul de creștere a biofilmului a fost relevant pentru microbiologie [6].

În concluzie, fenotipul de biofilm devine din ce în ce mai acceptat ca fiind o caracteristică bacteriană importantă.

În 1999, Costerton și colab. [8] au definit biofilmul ca fiind "o comunitate structurată de celule bacteriene, închise într-o matrice polimerică auto-produsă, aderentă la o suprafață". [8-11]

Domeniul microbiologiei a ajuns să accepte universalitatea fenotipului biofilmului.

Recunoașterea la nivel mondial a faptului că biofilmele microbiene sunt omniprezente a dus la studiul mai multor boli infecțioase din această perspectivă.

Fibroza chistică, endocardita nativă a valvei, otita medie, parodontita și prostatita cronică par a fi cauzate de microorganisme asociate biofilmului. S-a demonstrat că un spectru de dispozitive medicale interioare sau alte dispozitive utilizate în mediul de îngrijire a sănătății adăpostesc biofilme, rezultând rate măsurabile de infecții asociate dispozitivelor medicale după cum am prezentat anterior în teză

Ceea ce este mai puțin clar este modul în care interacțiunea și creșterea organismelor patogene într-un biofilm duc la un proces de boală infecțioasă.

Cercetările privind biofilmele microbiene continuă pe multe fronturi, cu accent deosebit pe elucidarea genelor exprimate în mod specific de organismele asociate biofilmului, evaluarea diferitelor strategii de control (inclusiv dispozitive medicale tratate cu agenți antimicrobieni) pentru prevenirea sau remedierea colonizării biofilmului.

Studiile ar trebui să se concentreze, de asemenea, pe rolul biofilmelor în rezistența antimicrobiană, pe biofilmele ca rezervor pentru organismele patogene și pe rolul biofilmelor în bolile cronice.

Cercetătorii din domeniile clinic, alimentar și al apei și microbiologia mediului au început să investigheze procesele microbiologice din perspectiva biofilmului. Pe măsură ce industriile farmaceutice și de îngrijire a sănătății adoptă această abordare, vor apărea, fără îndoială, strategii noi pentru prevenirea și controlul biofilmelor.

Infecțiile cronice legate de prezența biofilmului bacterian reprezintă o problemă actuală de sănătate publică.

Cheia succesului poate depinde de o înțelegere mai completă a ceea ce face ca fenotipul biofilmului să fie atât de diferit de fenotipul planctonic.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

Analizând literatura de specialitate am întâlnit numeroase studii despre rolul biofilmului bacterian în infecțiile de la nivelul diferitelor organe și sisteme, atât la om cât și la animale.

Prezența biofilmului bacterian este răspunzătoare de efectul scăzut al terapiei cu antibiotice în infecțiile bacteriene din regiunile urechii, nasului și gâtului.

Biofilmele bacteriene sunt asociate cu formele recurente și severe din punct de vedere simptomatic de rinosinuzită cronică, adenoidită cronică și otită medie cronică.

În prezent, nu există opțiuni terapeutice pentru eradicarea biofilmului bacterian în sfera otorinolaringologică.

Obiectivul principal al tezei este de a studia, legătura dintre procentul de acoperire cu biofilm bacterian al mucoasei rinofaringiene, și infecțiile recurente rinosinusale la copii și la adulți.

În prima parte a tezei, studiul este efectuat pe un lot de copii; scopul studiului este

1. de a observa folosind microscopia electronică prezența biofilmului bacterian de la nivelul vegetațiilor adenoidiene.

2. de a compara procentul de acoperire cu un biofilm bacterian al țesutului adenoidian rino-faringian la pacienții cu rinosinuzită cronică și la pacienții cu apnee obstructivă de somn.

În a doua parte a tezei, studiul este efectuat pe un lot de adulți.

Obiectivele propuse sunt:

1. de a evidenția procentul de acoperire cu biofilm bacterian al mucoasei nazale de la pacienții diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu și fără polipoză nazală.
2. de a evalua efectul tratamentului chirurgical asupra olfacției la pacienții din lotul de studiu.

Scopul general al tezei este de a găsi o metodă eficientă de a trata infecțiile bacteriene otorinolaringologice legate de biofilmul bacterian, și de a stabili metode de screening pentru depistarea precoce a pacienților țintă.

Pentru atingerea acestor obiective am elaborat o metodologie de cercetare, care să cuprindă cele mai variate și noi metode, pentru a putea surprinde cât mai bine prezența biofilmului bacterian la nivelul țesuturilor.

Activitatea de cercetare s-a desfășurat cu acordul Comisiei de Etică a Universității de Vest Vasile Goldiș din Arad, al Comisiei de Etică a Spitalului Clinic Județean de Urgențe Arad și a comisiei de Etică de la Policlinica Dr. Turcin din Arad. Este un studiu multidisciplinar, realizat cu sprijinul catedrei de Microbiologie, Otorinolaringologie și Medicina Familiei din cadrul Universității de Vest Vasile Goldiș din Arad, a Spitalului Clinic Județean de Urgențe Arad secția ORL.



În prima parte a tezei intitulată *Biofilmul Bacterian La Copii am stabilit o metodologie de cercetare după cum urmează:*

Diagnosticile de adenoidită cronică și de rinosinuzită cronică sunt foarte des întâlnite la copii, în principal la grupa de vârstă 3- 7 ani .

Din punct de vedere anatomic vegetațiile adenoide sunt situate la nivelul tavanului rinofaringian.

Dezvoltarea infecțiilor rinofaringiene repetate în timpul copilăriei determină hipertrofia țesutului limfatic adenoidian. Acest lucru contribuie la dispersia bacteriilor la nivelul spațiilor sinusale.

Din punct de vedere simptomatic micii pacienți experimentează apariția insuficienței respiratorii de tip nazal, cu hipoxie secundară, fatigabilitate, cefalee, tuburări de som și deficit de concentrare.

Biofilmele bacteriene pot fi implicate în patogeneza adenoiditei cronice cu rinosinuzită cronică, ele putând fi prezente la suprafața mucoasei nazofaringiene, colonizând-o.

Toți pacienții au fost supuși următoarelor investigații :

- Examen ORL complet: bucofaringoscopia, otoscopie, rinoscopie anterioară și posterioară, laringoscopie.
- Video endoscopie ORL- panendoscopie
- Analize serologice : hemoleucograma completă, VSH, proteina C reactivă, fibrinogen, coagulograma, ureea serică, creatinina, TGO, TGP, glicemia, HDL, LDL, trigliceride, colesterol total
- Radiografie pulmonară
- Teste de alergii la toate medicamentele care au urmat să fie administrate
- Testare alergologică la alergenii respiratori
- Examen cardiologic pediatric în vederea efectuării anesteziei generale
- Controlul video-endoscopic nazal și rinofaringian s-a efectuat la:
  - 3 luni
  - 6 luni
  - 12 luni

Centralizarea și prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programului statistic specializat SPSS Statistics 20.

În cazul variabilelor numerice și discrete (vârsta și gradul de acoperire cu biofilm bacterian) au fost utilizate următoarele proceduri statistice:

Indicele de corelație Bravais-Pearson pentru analiza asocierii dintre variabile.

Testul t Student pentru compararea loturilor (eșantioane independente și perechi).

Testul Kolmogorov-Smirnov pentru testarea distribuțiilor.

În cazul variabilelor ordinale (scorurile Lund-Kennedy, Lund-Mackay și cele ale testului de olfacție) au fost utilizate proceduri neparametrice:

Indicele de corelație  $\rho$  Spearman

Testul U Mann-Whitney pentru eșantioane independente

Testul Wilcoxon pentru eșantioane perechi

În cazul variabilelor nominale (sex și testul alergologic pentru alergenii respiratori) a fost utilizat testul Chi-pătrat ( $\chi^2$ ). Pentru a controla covarianța vârstă am apelat la procedeul analizei de covarianță ANCOVA.

Am definit rinosinuzita cronică ca fiind starea inflamatorie infecțioasă rinosinusală care durează mai mult de 3 luni și al cărei tratament cu antibiotice orale a eșuat chiar și după 5 săptămâni.

## *Rolul biofilmului bacterian în patologia otorinolaringologică*

Din punct de vedere clinic, pacienții din grupul cu rinosinuzită cronică au prezentat cel puțin trei dintre următoarele simptome:

- Obstrucție nazală,
- Hiposmie / anosmie,
- Secreție nazală purulentă,
- Sindromul de picatura nazala anterior / posterior,
- Senzație de plenitudine și de presiune facială.

S-au întocmit chestionare și formulare de screening pentru selecționarea pacienților în cele două loturi.

Pacienții cu formulare pentru rinosinuzită cronică pozitive, și care la videoendoscopie au prezentat modificări clare de rinosinuzită cronică: mucoasă nazală hipertrofică, cornete nazale hipertrofiate, reducerea spațiului respirator, scurgeri purulente de la nivelul meaturilor mijlocii și superioare, vegetații adenoide rinofaringiene care acoperă peste ½ din orificiul coanal, bilateral, vegetații adenoide care blochează orificiile de deschidere ale trompei lui eustachio bilateral, au fost incluși în lotul de studiu.

Au fost diagnosticați 59 de pacienți cu apnee obstructivă de somn, dintre care 25 de sex feminin și 34 de sex masculin, cu vârste cuprinse între 4 și 15 ani ( $m = 7,07$  ani;  $AS = 2,56$  ani).

Dintre cei 48 de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică se numără 22 de subiecți de sex feminin și 26 de subiecți de sex masculin, cu vârste cuprinse între 4 și 15 ani ( $m = 7,46$  ani;  $AS = 2,70$  ani).

Cele două loturi, apnee obstructivă de somn și rinosinuzită cronică nu diferă sub aspectul distribuției în funcție de gen ( $\chi^2 = 0,129$  la  $p = 0,845$ ) și nici sub aspectul vârstei pacienților ( $t(105) = -0,766$  la  $p = 0,445$ ).

Din totalul pacienților diagnosticați cu rinosinuzită cronică, toți au fost supuși intervenției de adenoidotomie.

Procentul de acoperire al vegetațiilor adenoide cu biofilm bacterian la acești pacienți este de 81.27%.

Pe imaginile de microscopie electronică de baleaj, obținute de la pacienții diagnosticați cu rinosinuzită cronică se observă aproape în totalitate morfologia caracteristică biofilmului bacterian: structura tridimensională, glicocalixul și canalele de apă.

Procentul de acoperire cu biofilm bacterian la pacienții diagnosticați apnee obstructivă nocturnă este de 3.87%.

La nivelul țesutului limfatic recoltat de la pacienții diagnosticați cu a cu apnee obstructivă de somn se observa pe suprafața țesutului limfatic rare insule care prezintă structură caracteristică biofilmului bacterian.

Ca și concluzii la prima parte a studiului observăm că diferența dintre cele două loturi apnee obstructivă de somn și rinosinuzită cronică este semnificativă statistic în ceea ce privește procentul de acoperire cu biofilm bacterian: indicând că cele două distribuții diferă semnificativ și mărimea diferenței este importantă.

Subiecții diagnosticați cu rinosinuzita cronică prezintă un procent de acoperire cu biofilm bacterian semnificativ mai ridicat comparativ cu subiecții diagnosticați cu a cu polipoză nazalăe obstructivă în somn.

Biofilmul bacterian nazal la populația adultă am denumit cea de-a doua parte a studiului, în care am dorit, să observăm:

- procentul de acoperire al mucoasei nazale cu biofilm bacterian la pacienții adulți cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală comparativ cu pacienții adulți diagnosticați cu rinosinuzită cronică fără polipoză nazală
- gradul de afectare al simțului olfactiv pre și postoperator la grupul studiat

Toți pacienții selectați pentru studiu au fost supuși la numeroase investigații care au definit participarea acestora la studiu de cercetare.

Criterii de includere în studiu au fost stabilite după:

- Scor computer-tomografic Lund-Mackay mai mare sau egal cu 4
- Scor endoscopic Lund-Kennedy mai mare sau egal cu 4
- Tratament antibiotic de minim 3 săptămâni pe an 2 ani la rând
- Hiposmie sau anosmie testată cu Testul de identificare a bastoanelor "Sniffin".
- Prezența concomitentă a minim 3 din următoarele simptome:
  - Cefalee
  - Rinoree mucopurulentă
  - Senzație de plenitudine facială
  - Durere spontană la nivelul punctelor sinusale
  - Insuficiență respiratorie de tip nazal

Criterii de excludere în studiu:

- Afecțiuni respiratorii cronice: BPOC, astm bronșic
- Boli cardiace cronice
- Refuzul pacientului

Sistemul de notare a endoscopiei Lund-Kennedy clasifică stările patologice vizuale din nas și sinusurile paranasale, inclusiv polipi, descărcare, edem, cicatrici și cruste. Acest sistem de notare este cel mai relevant pentru SRC cu polipoză, pentru evaluarea

Stadializarea Lund-Mackay CT implică punctarea a 6 zone bilaterale de opacificare a sinusurilor de la 0 la 2, pentru un posibil interval de scoruri între 0 și 24. Un scor computertomografic mai mare indică mai multă opacitate în zonele sinusale (frontale, maxilare, etmoidale, sfenoidale), așa cum se observă pe imaginile CT.

Scorul radiologic Lund-Mackay 8-16 a fost sugestiv pentru diagnosticele de rinosinuzită cronică și rinusinuzită cronică și polipoză nazală.

Ca și criterii de excludere, au fost excluși din studiu pacienții cu patologie cronică asociată decompensată: cardio-vasculară congenitală, obezitate de aport gradul doi, trei și patru, tulburări respiratorii cronice (BPOC, astm bronșic), tulburări neurologice care cresc riscul anesteziei generale.

Testul de identificare a bastoanelor și testarea alergologică la alergenii respiratori au fost efectuate întregului lot.

Pacienții au fost supuși intervenției FESS sub anestezie generală cu intubație oro-traheală.

Secțiunile de țesut recoltate pentru SEM au fost transportate în condiții speciale în containere cu menținerea temperaturii interne la 4 +/- 2 grade Celsius pentru cel puțin 2 ore din Secția de Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Județean de Urgențe Arad către Laboratorul de Microscopie a Universității de Vest Vasile Goldiș din Arad unde au fost depozitate și prelucrate conform protocolului pentru SEM.

Am introdus în lotul de studiu 123 de pacienți, recrutați cu ajutorul medicilor de familie pe baza simptomelor și a examenului obiectiv ORL, a scorului computer-tomografic Lund-Mackay și a scorului endoscopic Lund-Kennedy.

## *Rolul biofilmului bacterian în patologia otorinolaringologică*

Din totalul de 123 de pacienți incluși în studiu, 60 au fost diagnosticați cu rinosinuzită cronică iar restul de 63 au fost diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală.

Din lotul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică, 25 sunt de sex feminin iar 35 de sex masculin, iar din lotul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală 30 sunt de sex feminin și 33 de sex masculin.

Dintre aceștia 17 sunt de sex feminin și fac parte din lotul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică, 21 sunt de sex masculin și fac parte din lotul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică, 8 sunt de sex feminin și fac parte din grupul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală și 13 sunt de sex masculin și fac parte din grupul pacienților diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală.

Toți pacienții au suferit o intervenție chirurgicală funcțională în sfera otorinolaringologică, cu scopul de a restabili permeabilitatea cavităților nazale și a ostiumurilor rinosinusale.

În urma efectuării microscopiei electronice de baleaj a pieselor recoltate de la participanții la studiu, s-au obținut imagini care certifică prezența biofilmului bacterian la nivelul mucoasei sinusale la acești pacienți, la ambele loturi de studiu dar în procentaje diferite.

Din totalul pacienților diagnosticați cu rinosinuzită cronică, toți au fost supuși intervenției de FESS, iar procentul de acoperire al mucoasei nazale extrase de la acești pacienți cu biofilm bacterian este de 80,91%.

Pe imaginile de microscopie electronică de baleaj, obținute de la pacienții diagnosticați cu rinosinuzită cronică se observă aproape în totalitate morfologia caracteristică biofilmului bacterian: structura tridimensională, glicocalixul și canalele de apă.

Din totalul pacienților diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală, toți au fost supuși intervenției chirurgicale funcționale endonazale, iar procentul de acoperire al mucoasei nazale extrase de la acești pacienți cu biofilm bacterian este de 2,13%.

Pe imaginile de microscopie electronică de baleaj, obținute de la pacienții diagnosticați cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală se observă doar din loc în loc morfologia caracteristică biofilmului bacterian: structura tridimensională, glicocalixul și canalele de apă, pe suprafața unei mucoase nazale atrofiate și/sau hipertrofice în funcție de caz.

În urma efectuării endoscopiei de control la 1 lună toți pacienții au prezentat scorul endoscopic Lund Kennedy semnificativ ameliorat față de examinarea preoperatorie cu o marjă cuprinsă între 3 și 10 puncte.

Pacienții cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală tind să obțină scoruri Lund Kennedy (preoperator) mai ridicate decât cei cu rinosinuzită cronică.

Observăm că subiecții diagnosticați cu rinosinuzită cronică prezintă valori medii ale scorului lund-mackay mai ridicate decât cei diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală.

Indicatorii statistici globali indică o creștere a valorilor medii postoperatorii a simțului olfactiv atât la lotul general, cât și pe fiecare subplot, în parte. La lotul total de pacienți s-a observat o îmbunătățire a olfacției testată cu sniff test în medie cu 2,26 puncte față de scorul obținut preoperator.

La lotul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică s-a observat o îmbunătățire a olfacției testată cu sniff test în medie cu 2,37 puncte față de scorul obținut preoperator, iar la lotul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală, o îmbunătățire medie cu 2,16 puncte.

Diferențele constatate, atât la nivelul lotului general, cât și pe fiecare subplot, în parte, indică rolul major al intervenției chirurgicale în ameliorarea olfacției la pacienții cu rinosinuzită cronică și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală.

Analizând asocierea celor două variabile pe fiecare subplot, nu se obțin corelații semnificative statistice.

Dacă analizăm separat cele două subploturi, în funcție de diagnosticul clinic, observăm:

Lot rinosinuzită cronică:

Scorul Lund-Kennedy preoperator nu corelează semnificativ cu valorile testului de olfacție. Scorul Lund\_Kennedy postoperator corelează semnificativ cu valorile testului de olfacție postoperator. Scorul Lund-Mackay corelează semnificativ și pozitiv cu capacitatea olfactivă, atât pre, cât și postoperator. Așadar, pentru pacienții cu RINOSINUZITĂ CRONICĂ, scorul Lund-Kennedy nu prezice capacitatea olfactivă, în timp ce scorul Lund-Mackay ridicat indică o capacitate olfactivă mai bună atât pre, cât și postoperator.

Lot rinosinuzită cronică cu polipoză nazală:

Valorile scorurilor Lund-Kennedy (pre și postoperator) și Lund\_Mackay nu corelează semnificativ cu valorile testului de olfacție. Pentru pacienții cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală, cele două scoruri clinice nu prezic capacitatea olfactivă.

Rezultatele obținute pe subploturi indică faptul că, legăturile obținute la nivelul lotului general sunt distorsionate de existența a două seturi de date semnificativ distincte, în funcție de diagnosticul clinic.

Ca atare, analizând corelațiile parțiale dintre variabile, în condițiile controlării variabilei diagnostic, la nivelul lotului general, se susține și întărește concluzia că avem două seturi distincte de date, indicând rolul semnificativ pe care diagnosticul clinic de rinosinuzită cronică, respectiv rinosinuzită cronică cu polipoză nazală îl are asupra valorilor indicatorilor clinici investigați.

Vârsta nu corelează semnificativ cu niciuna dintre variabilele investigate.

Scorul Lund-Kennedy preoperator nu corelează semnificativ cu scorul Lund-Kennedy postoperator și nici cu scorul Lund-Mackay.

Scorul Lund-Kennedy nu corelează semnificativ cu capacitatea olfactivă.

Scorul Lund-Mackay nu corelează semnificativ cu capacitatea olfactivă.

Gradul de acoperire cu biofilm bacterian nu corelează semnificativ nici cu scorurile Lund-Kennedy și Lund-Mackay și nici cu valorile testului de olfacție.

Grupul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală au prezentat rezultate pozitive mai intense în ceea ce privește testarea alergologică și un procent mai mic de acoperire cu biofilm bacterian al mucoasei nazale.

În același timp grupul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică a prezentat un procent mai mare de acoperire a mucoasei cu biofilm bacterian detectat la microscopia electronică și un număr redus de subiecți alergici.

O corelație statistic semnificativă s-a observat între valorile obținute de pacienții per global la testul de determinare al capacității olfactive postoperatorii și valorile ridicate obținute în urma evaluării endoscopice preoperatorii - scorul Lund-Kennedy preoperator.

Valorile obținute în urma controlului endoscopic per global postoperator, scorul Lund-Kennedy, se corelează negativ cu valorile postoperatorii ale testului de determinare a capacității olfactive, indicând tendința pacienților cu valori ridicate ale scorului Lund-Kennedy postoperator de a avea o îmbunătățire mai redusă a capacității olfactive în perioada postoperatorie.

Scorul Lund-Mackay se corelează semnificativ și pozitiv cu olfacția, atât pre-, cât și postoperator. În concluzie, pentru pacienții cu rinosinuzită cronică, scorul Lund-Kennedy

## *Rolul biofilmului bacterian în patologia otorinolaringologică*

nu prezice capacitatea olfactivă, în timp ce scorul Lund-Mackay ridicat indică o capacitate olfactivă mai bună atât pre-, cât și postoperator.

Ca și concluzii la a doua parte a tezei putem contura următoarele:

Grupul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală au prezentat rezultate pozitive mai intense în ceea ce privește testarea alergologică și un procent mai mic de acoperire cu biofilm bacterian al mucoasei nazale.

În acelaș timp grupul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică a avut un procent mai mare de acoperire a mucoasei cu biofilm bacterian detectat la microscopia electronică și un număr redus de subiecți alergici.

Rezultatele obținute la grupul de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală indică existența unei legături între alergია rinosinusală și polipoza nazală.

O corelație statistic semnificativă s-a observat între valorile obținute de pacienții per global la testul de determinare al capacității olfactive postoperatorii și valorile ridicate obținute în urma evaluării endoscopice preoperatorii - scorul Lund-Kennedy preoperator.

Urmărirea ulterioară a pacienților este obligatorie pentru a stabili o conexiune între parametrii studiați: diagnosticul inițial, procentul de acoperire cu biofilm, scorurile imagistice rezultatele testelor alergologice și rezultatele testelor de detectare a capacității olfactive.

Astfel intervenția chirurgicală funcțională endoscopică rinosinusală îmbunătățește funcția olfactivă atât la pacienții diagnosticați cu rinosinuzită cronică, cât și la cei diagnosticați cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală.

Tratamentul eficient la pacienții cu rinosinuzită cronică cu și fără polipoză nazala refractari la tratamentul antibiotic este chirurgical.

La sfârșitul tezei am expus concluziile finale și recomandările rezultate în urma cercetării științifice în ceea ce privește activitatea de prevenție cu scopul de a crește calitatea vieții pacienților afectați de infecțiile cu biofilm bacterian în sfera otorinolaringologică:

- Biofilmul bacterian este prezent la pacienții cu afecțiuni cronice în ambele studii în procent semnificativ mai mare comparativ cu loturile martor.
- Biofilmul bacterian de la nivelul mucoasei nazale joacă un rol de generator al infecțiilor
- S-a observat o legătură între rata de recidivă a vegetațiilor adenoide și testarea pozitivă la alergenii respiratori la copii.
- Prezența biofilmului bacterian reprezintă principala cauză a eșecului tratamentului local și general cu antibiotice.
- Există o corelație reală între existența biofilmului bacterian și prezența infecțiilor cronice recurente la nivelul tactului respirator superior.
- Formarea biofilmului bacterian la nivelul mucoaselor din sfera otorinolaringologică favorizează trecerea infecției de la starea de infecție acută la cea de infecție cronică.
- Pacienții cu rinosinuzită cronică au prezentat o ameliorare a simțului olfactiv după intervenția chirurgicală funcțională endoscopică.
- Scopurile viitoare includ depistarea de noi modalități terapeutice și diagnostice pentru pacienții cu rinosinuzită cronică cu și fără polipoză nazală.
- Tratamentul eficient la pacienții din ambele studii, care nu răspund la terapia cu antibiotice este reprezentat de intervenția chirurgicală.
- Calitatea vieții pacienților este semnificativ mai crescută poat-intervențe chirurgicale

- Comunicarea interdisciplinară și complianța pacienților este esențială în aplicarea tratamentului corect.
- Prezența biofilmului bacterian crește durata, complexitatea și costul terapiei generând o problem serioasă de sănătate publică datorită următorilor factori care se repeat la intervale regulate și însumă:
  - Costul metodelor de diagnostic și tratament medicamentos
  - Costul absentismul școlar respectiv concediul medical de boală
    - Pentru a evita aceste cheltuieli suplimentare sunt necesare: efectuarea proiectelor de conștientizare a populației prin: afișe pliante și chestionare de screening la cabinetele medicului școlar al medicului de familie, al pediatrului pentru identificarea pacienților și abordarea strategiei terapeutice corecte.

## **BIBLIOGRAFIE**

---

1. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004 Feb;2(2):95-108. doi: 10.1038/nrmicro821. PMID: 15040259.
2. Rogowska J, Zimmermann A, Muszyńska A, Ratajczyk W, Wolska L. Pharmaceutical Household Waste Practices: Preliminary Findings from a Case Study in Poland. *Environ Manage*. 2019 Jul;64(1):97-106. doi: 10.1007/s00267-019-01174-7. Epub 2019 May 10. PMID: 31076828; PMCID: PMC6598946.
3. Potera C. Studying slime. *Environ Health Perspect*. 1998 Dec;106(12):A604-6. doi: 10.1289/ehp.98106a604. PMID: 9831548; PMCID: PMC1533243.
4. Fuchs A. Fifty years Antonie van Leeuwenhoek. Its history and its impact. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1984;50(5-6):425-32. doi: 10.1007/BF02386218. PMID: 6397129.
5. Høiby N. A personal history of research on microbial biofilms and biofilm infections. *Pathog Dis*. 2014 Apr;70(3):205-11. doi: 10.1111/2049-632X.12165. PMID: 24585728.
6. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol*. 1994 Apr;176(8):2137-42. doi: 10.1128/jb.176.8.2137-2142.1994. PMID: 8157581; PMCID: PMC205331.
7. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999 May 21;284(5418):1318-22. doi: 10.1126/science.284.5418.1318. PMID: 10334980.
8. Hoyle BD, Costerton JW. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. *Prog Drug Res*. 1991;37:91-105. doi: 10.1007/978-3-0348-7139-6\_2. PMID: 1763187.
9. Donlan RM, Priede JA, Heyes CD, Sanii L, Murga R, Edmonds P, El-Sayed I, El-Sayed MA. Model system for growing and quantifying *Streptococcus pneumoniae* biofilms in situ and in real time. *Appl Environ Microbiol*. 2004 Aug;70(8):4980-8. doi: 10.1128/AEM.70.8.4980-4988.2004. PMID: 15294838; PMCID: PMC492445.
10. McCoy WF, Bryers JD, Robbins J, Costerton JW. Observations of fouling biofilm formation. *Can J Microbiol*. 1981 Sep;27(9):910-7. doi: 10.1139/m81-143. PMID: 7306879.
11. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol*. 2002;56:187-209. doi: 10.1146/annurev.micro.56.012302.160705. Epub 2002 Jan 30. PMID: 12142477.
12. Kreft JU, Bonhoeffer S. The evolution of groups of cooperating bacteria and the growth rate versus yield trade-off. *Microbiology (Reading)*. 2005 Mar;151(Pt 3):637-641. doi: 10.1099/mic.0.27415-0. PMID: 15758209.
13. Kreft JU. Biofilms promote altruism. *Microbiology (Reading)*. 2004 Aug;150(Pt 8):2751-2760. doi: 10.1099/mic.0.26829-0. PMID: 15289571.
14. Monds RD, O'Toole GA. The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review. *Trends Microbiol*. 2009 Feb;17(2):73-87. doi: 10.1016/j.tim.2008.11.001. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19162483.
15. Conibear TC, Collins SL, Webb JS. Role of mutation in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *PLoS One*. 2009 Jul 16;4(7):e6289. doi: 10.1371/journal.pone.0006289. PMID: 19606212; PMCID: PMC2705801.



16. Stapper AP, Narasimhan G, Ohman DE, Barakat J, Hentzer M, Molin S, Kharazmi A, Høiby N, Mathee K. Alginate production affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development and architecture, but is not essential for biofilm formation. *J Med Microbiol.* 2004 Jul;53(Pt 7):679-690. doi: 10.1099/jmm.0.45539-0. PMID: 15184541.
17. Webb JS, Thompson LS, James S, Charlton T, Tolker-Nielsen T, Koch B, Givskov M, Kjelleberg S. Cell death in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *J Bacteriol.* 2003 Aug;185(15):4585-92. doi: 10.1128/JB.185.15.4585-4592.2003. PMID: 12867469; PMCID: PMC165772.
18. Rupp CJ, Fux CA, Stoodley P. Viscoelasticity of *Staphylococcus aureus* biofilms in response to fluid shear allows resistance to detachment and facilitates rolling migration. *Appl Environ Microbiol.* 2005 Apr;71(4):2175-8. doi: 10.1128/AEM.71.4.2175-2178.2005. PMID: 15812054; PMCID: PMC1082509.
19. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987;41:435-64. doi: 10.1146/annurev.mi.41.100187.002251. PMID: 3318676.
20. Eckey V, Landmesser H, Schneider E. Studying subunit-subunit interactions in a bacterial ABC transporter by in vitro assembly. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jun;1798(6):1250-3. doi: 10.1016/j.bbame.2010.03.001. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20226162.
21. Klausen M, Aaes-Jørgensen A, Molin S, Tolker-Nielsen T. Involvement of bacterial migration in the development of complex multicellular structures in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Mol Microbiol.* 2003 Oct;50(1):61-8. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03677.x. PMID: 14507363.
22. Klausen M, Aaes-Jørgensen A, Molin S, Tolker-Nielsen T. Involvement of bacterial migration in the development of complex multicellular structures in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Mol Microbiol.* 2003 Oct;50(1):61-8. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03677.x. PMID: 14507363.
23. Sauer K, Camper AK, Ehrlich GD, Costerton JW, Davies DG. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *J Bacteriol.* 2002 Feb;184(4):1140-54. doi: 10.1128/jb.184.4.1140-1154.2002. PMID: 11807075; PMCID: PMC134825.
24. Alhede M, Kragh KN, Qvortrup K, Allesen-Holm M, van Gennip M, Christensen LD, Jensen PØ, Nielsen AK, Parsek M, Wozniak D, Molin S, Tolker-Nielsen T, Høiby N, Givskov M, Bjarnsholt T. Phenotypes of non-attached *Pseudomonas aeruginosa* aggregates resemble surface attached biofilm. *PLoS One.* 2011;6(11):e27943. doi: 10.1371/journal.pone.0027943. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22132176; PMCID: PMC3221681.
25. Christensen BB, Sternberg C, Andersen JB, Palmer RJ Jr, Nielsen AT, Givskov M, Molin S. Molecular tools for study of biofilm physiology. *Methods Enzymol.* 1999;310:20-42. doi: 10.1016/s0076-6879(99)10004-1. PMID: 10547780.
26. Christensen BB, Haagensen JA, Heydorn A, Molin S. Metabolic commensalism and competition in a two-species microbial consortium. *Appl Environ Microbiol.* 2002 May;68(5):2495-502. doi: 10.1128/AEM.68.5.2495-2502.2002. PMID: 11976126; PMCID: PMC127540.
27. Gjermansen M, Ragas P, Sternberg C, Molin S, Tolker-Nielsen T. Characterization of starvation-induced dispersion in *Pseudomonas putida* biofilms. *Environ Microbiol.* 2005 Jun;7(6):894-906. doi: 10.1111/j.1462-2920.2005.00775.x. PMID: 15892708.
28. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrenner P, Hickey MJ, Brinkman FS, Hufnagle WO, Kowalik DJ, Lagrou M, Garber RL, Goltry L, Tolentino E, Westbrook-

- Wadman S, Yuan Y, Brody LL, Coulter SN, Folger KR, Kas A, Larbig K, Lim R, Smith K, Spencer D, Wong GK, Wu Z, Paulsen IT, Reizer J, Saier MH, Hancock RE, Lory S, Olson MV. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*. 2000 Aug 31;406(6799):959-64. doi: 10.1038/35023079. PMID: 10984043.
29. Bjarnsholt T, Givskov M. The role of quorum sensing in the pathogenicity of the cunning aggressor *Pseudomonas aeruginosa*. *Anal Bioanal Chem*. 2007 Jan;387(2):409-14. doi: 10.1007/s00216-006-0774-x. Epub 2006 Sep 26. PMID: 17019573.
  30. Sandt C, Smith-Palmer T, Pink J, Brennan L, Pink D. Confocal Raman microspectroscopy as a tool for studying the chemical heterogeneities of biofilms in situ. *J Appl Microbiol*. 2007 Nov;103(5):1808-20. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03413.x. PMID: 17953591.
  31. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:49-79. doi: 10.1146/annurev.micro.54.1.49. PMID: 11018124.
  32. Sauer K. The genomics and proteomics of biofilm formation. *Genome Biol*. 2003;4(6):219. doi: 10.1186/gb-2003-4-6-219. Epub 2003 May 27. PMID: 12801407; PMCID: PMC193612.
  33. Purevdorj B, Costerton JW, Stoodley P. Influence of hydrodynamics and cell signaling on the structure and behavior of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl Environ Microbiol*. 2002 Sep;68(9):4457-64. doi: 10.1128/AEM.68.9.4457-4464.2002. PMID: 12200300; PMCID: PMC124093.
  34. Anwar H, van Biesen T, Dasgupta M, Lam K, Costerton JW. Interaction of biofilm bacteria with antibiotics in a novel in vitro chemostat system. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989 Oct;33(10):1824-6. doi: 10.1128/AAC.33.10.1824. PMID: 2511804; PMCID: PMC172765.
  35. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002 Sep;8(9):881-90. doi: 10.3201/eid0809.020063. PMID: 12194761; PMCID: PMC2732559.
  36. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct 14;351(16):1645-54. doi: 10.1056/NEJMra040181. PMID: 15483283.
  37. Burgos-Garay M, Ganim C, de Man TJB, Davy T, Mathers AJ, Kotay S, Daniels J, Perry KA, Breaker E, Donlan RM. Colonization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a sink-drain model biofilm system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Jun;42(6):722-730. doi: 10.1017/ice.2020.1287. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33234179.
  38. Marshall PA, Loeb GI, Cowan MM, Fletcher M. Response of microbial adhesives and biofilm matrix polymers to chemical treatments as determined by interference reflection microscopy and light section microscopy. *Appl Environ Microbiol*. 1989 Nov;55(11):2827-31. doi: 10.1128/aem.55.11.2827-2831.1989. PMID: 2624463; PMCID: PMC203176.
  39. Rosenberg M, Bar-Ness Greenstein R, Barki M, Goldberg S. Hydrophobic interactions as a basis for interfering with microbial adhesion. *Adv Exp Med Biol*. 1996;408:241-8. doi: 10.1007/978-1-4613-0415-9\_29. PMID: 8895799.
  40. Corpe WA, Jensen TE. An electron microscopic study of picoplanktonic organisms from a Small Lake. *Microb Ecol*. 1992 Sep;24(2):181-97. doi: 10.1007/BF00174454. PMID: 24193136.
  41. Rosenberg M, Bayer EA, Delarea J, Rosenberg E. Role of Thin Fimbriae in Adherence and Growth of *Acinetobacter calcoaceticus* RAG-1 on Hexadecane. *Appl Environ*

Microbiol. 1982 Oct;44(4):929-37. doi: 10.1128/aem.44.4.929-937.1982. PMID: 16346118; PMCID: PMC242119.

---

42. Bullitt E, Makowski L. Structural polymorphism of bacterial adhesion pili. *Nature*. 1995 Jan 12;373(6510):164-7. doi: 10.1038/373164a0. PMID: 7816100.
43. . Puente ME, Rodriguez-Jaramillo MC, Li CY, Bashan Y. Image analysis for quantification of bacterial rock weathering. *J Microbiol Methods*. 2006 Feb;64(2):275-86. doi: 10.1016/j.mimet.2005.05.007. Epub 2005 Jun 27. PMID: 15982765.
44. Hörstedt P, Danielsson A, Nyhlin H, Stenling R, Suhr O. Adhesion of bacteria to the human small-intestinal mucosa. A scanning electron microscopic study. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Sep;24(7):877-85. doi: 10.3109/00365528909089229. PMID: 2799290.
45. Stoodley P, Wilson S, Hall-Stoodley L, Boyle JD, Lappin-Scott HM, Costerton JW. Growth and detachment of cell clusters from mature mixed-species biofilms. *Appl Environ Microbiol*. 2001 Dec;67(12):5608-13. doi: 10.1128/AEM.67.12.5608-5613.2001. PMID: 11722913; PMCID: PMC93350.
46. De Oliveira RVD, Bonafé FSS, Spolidorio DMP, Koga-Ito CY, Farias AL, Kirker KR, James GA, Brighenti FL. *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* Interaction in Dual-Species Biofilm. *Microorganisms*. 2020 Jan 31;8(2):194. doi: 10.3390/microorganisms8020194. PMID: 32023892; PMCID: PMC7074783.
47. Marshall DJ, Alvarez-Noriega M. Projecting marine developmental diversity and connectivity in future oceans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2020 Dec 21;375(1814):20190450. doi: 10.1098/rstb.2019.0450. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33131447; PMCID: PMC7662194.
48. Fletcher M. Bacterial biofilms and biofouling. *Curr Opin Biotechnol*. 1994 Jun;5(3):302-6. doi: 10.1016/0958-1669(94)90033-7. PMID: 7765347.
49. Beech IB, Cheung CW, Johnson DB, Smith JR. Comparative studies of bacterial biofilms on steel surfaces using atomic force microscopy and environmental scanning electron microscopy. *Biofouling*. 1996;10(1-3):65-77. doi: 10.1080/08927019609386271. PMID: 22115103.
50. Zottola EA, Sasahara KC. Microbial biofilms in the food processing industry--should they be a concern? *Int J Food Microbiol*. 1994 Oct;23(2):125-48. doi: 10.1016/0168-1605(94)90047-7. PMID: 7848776.
51. Korber DR, Lawrence JR, Sutton B, Caldwell DE. Effect of laminar flow velocity on the kinetics of surface recolonization by Mot(+) and Mot (-) *Pseudomonas fluorescens*. *Microb Ecol*. 1989 Jul;18(1):1-19. doi: 10.1007/BF02011692. PMID: 24196017.
52. Davies DG, Geesey GG. Regulation of the alginate biosynthesis gene algC in *Pseudomonas aeruginosa* during biofilm development in continuous culture. *Appl Environ Microbiol*. 1995 Mar;61(3):860-7. doi: 10.1128/aem.61.3.860-867.1995. PMID: 7793920; PMCID: PMC167351.
53. Prigent-Combaret C, Vidal O, Dorel C, Lejeune P. Abiotic surface sensing and biofilm-dependent regulation of gene expression in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1999 Oct;181(19):5993-6002. doi: 10.1128/JB.181.19.5993-6002.1999. PMID: 10498711; PMCID: PMC103626.
54. Becker P, Hufnagle W, Peters G, Herrmann M. Detection of differential gene expression in biofilm-forming versus planktonic populations of *Staphylococcus aureus* using micro-representational-difference analysis. *Appl Environ Microbiol*.

*Rolul biofilmului bacterian în patologia otorinolaringologică*

- 2001 Jul;67(7):2958-65. doi: 10.1128/AEM.67.7.2958-2965.2001. PMID: 11425708; PMCID: PMC92967.
55. Schweitzer VA, van Werkhoven CH, Rodríguez Baño J, Bielicki J, Harbarth S, Hulscher M, Huttner B, Islam J, Little P, Pulcini C, Savoldi A, Tacconelli E, Timsit JF, van Smeden M, Wolkewitz M, Bonten MJM, Walker AS, Llewelyn MJ; Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) Working Group on Design of Antimicrobial Stewardship Evaluations. Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus recommendations of a multinational working group. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jan;26(1):41-50. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.017. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31493472.
  56. Cruz MC, Woo Y, Flemming HC, Wuertz S. Nitrifying niche differentiation in biofilms from full-scale chloraminated drinking water distribution system. *Water Res.* 2020 Jun 1;176:115738. doi: 10.1016/j.watres.2020.115738. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32259683.
  57. Sutherland I. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology (Reading).* 2001 Jan;147(Pt 1):3-9. doi: 10.1099/00221287-147-1-3. PMID: 11160795.
  58. Hussain M, Wilcox MH, White PJ. The slime of coagulase-negative staphylococci: biochemistry and relation to adherence. *FEMS Microbiol Rev.* 1993 Apr;10(3-4):191-207. doi: 10.1111/j.1574-6968.1993.tb05867.x. PMID: 8318256.
  59. Leriche V, Sibille P, Carpentier B. Use of an enzyme-linked lectinsorbent assay to monitor the shift in polysaccharide composition in bacterial biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2000 May;66(5):1851-6. doi: 10.1128/AEM.66.5.1851-1856.2000. PMID: 10788349; PMCID: PMC101422.
  60. Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. *ASAIO J.* 2000 Nov-Dec;46(6):S47-52. doi: 10.1097/00002480-200011000-00037. Erratum in: *ASAIO J* 2001 Jan-Feb;47(1):99. PMID: 11110294.
  61. Tolker-Nielsen T, Molin S. Spatial Organization of Microbial Biofilm Communities. *Microb Ecol.* 2000 Aug;40(2):75-84. doi: 10.1007/s002480000057. PMID: 11029076.
  62. Rasmussen K, Lewandowski Z. Microelectrode measurements of local mass transport rates in heterogeneous biofilms. *Biotechnol Bioeng.* 1998 Aug 5;59(3):302-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0290(19980805)59:3<302::aid-bit6>3.0.co;2-f. PMID: 10099341.
  63. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Developmental regulation of microbial biofilms. *Curr Opin Biotechnol.* 2002 Jun;13(3):228-33. doi: 10.1016/s0958-1669(02)00318-x. PMID: 12180097.
  64. Tolker-Nielsen T, Brinch UC, Ragas PC, Andersen JB, Jacobsen CS, Molin S. Development and dynamics of *Pseudomonas* sp. biofilms. *J Bacteriol.* 2000 Nov;182(22):6482-9. doi: 10.1128/JB.182.22.6482-6489.2000. PMID: 11053394; PMCID: PMC94796.
  65. Durack DT. Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of very early lesions. *J Pathol.* 1975 Feb;115(2):81-9. doi: 10.1002/path.1711150204. PMID: 1151519.
  66. Tunney MM, Jones DS, Gorman SP. Biofilm and biofilm-related encrustation of urinary tract devices. *Methods Enzymol.* 1999;310:558-66. doi: 10.1016/s0076-6879(99)10043-0. PMID: 10547819.
  67. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Apr;15(2):167-93. doi: 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002. PMID: 11932229; PMCID: PMC118068.

68. Hammeken LH, Baunwall SMD, Hvas CL, Ehlers LH. Health economic evaluations comparing faecal microbiota transplantation with antibiotics for treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. *Health Econ Rev*. 2021 Jan 13;11(1):3. doi: 10.1186/s13561-021-00301-7. PMID: 33439367; PMCID: PMC7805077.
  69. Gilbert P, Evans DJ, Brown MR. Formation and dispersal of bacterial biofilms in vivo and in situ. *J Appl Bacteriol*. 1993;74 Suppl:67S-78S. doi: 10.1111/j.1365-2672.1993.tb04343.x. PMID: 8349535.
  70. Boyd A, Chakrabarty AM. Role of alginate lyase in cell detachment of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol*. 1994 Jul;60(7):2355-9. doi: 10.1128/aem.60.7.2355-2359.1994. PMID: 8074516; PMCID: PMC201655.
  71. Douterelo I, Sharpe R, Boxall J. Bacterial community dynamics during the early stages of biofilm formation in a chlorinated experimental drinking water distribution system: implications for drinking water discolouration. *J Appl Microbiol*. 2014 Jul;117(1):286-301. doi: 10.1111/jam.12516. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24712449; PMCID: PMC4282425.
  72. Characklis WG, James D Bryers IB. Bioengineering Report. Fouling biofilm development: a process analysis. *Biotechnol Bioeng.*, Vol. XXIII, Pp. 1923-60 (1981). *Biotechnol Bioeng*. 2009 Feb 1;102(2):309, 310-47. doi: 10.1002/bit.22227. PMID: 19090542.
  73. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol*. 1995;49:711-45. doi: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431. PMID: 8561477.
  74. Roberts AP, Pratten J, Wilson M, Mullany P. Transfer of a conjugative transposon, Tn5397 in a model oral biofilm. *FEMS Microbiol Lett*. 1999 Aug 1;177(1):63-6. doi: 10.1111/j.1574-6968.1999.tb13714.x. PMID: 10436923.
  75. Hausner M, Wuertz S. High rates of conjugation in bacterial biofilms as determined by quantitative in situ analysis. *Appl Environ Microbiol*. 1999 Aug;65(8):3710-3. doi: 10.1128/AEM.65.8.3710-3713.1999. PMID: 10427070; PMCID: PMC91555.
  76. Ghigo JM. Natural conjugative plasmids induce bacterial biofilm development. *Nature*. 2001 Jul 26;412(6845):442-5. doi: 10.1038/35086581. PMID: 11473319.
- 
77. Xie H, Cook GS, Costerton JW, Bruce G, Rose TM, Lamont RJ. Intergeneric communication in dental plaque biofilms. *J Bacteriol*. 2000 Dec;182(24):7067-9. doi: 10.1128/JB.182.24.7067-7069.2000. PMID: 11092870; PMCID: PMC94835.
  78. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science*. 1998 Apr 10;280(5361):295-8. doi: 10.1126/science.280.5361.295. PMID: 9535661.
  79. Walters MC 3rd, Roe F, Bugnicourt A, Franklin MJ, Stewart PS. Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jan;47(1):317-23. doi: 10.1128/AAC.47.1.317-323.2003. PMID: 12499208; PMCID: PMC148957.
  80. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011 Sep 10;378(9795):1015-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60988-4. PMID: 21907865.
  81. Maraffi T, Piffer F, Cosentini R. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2010 Jun;4(3):135-42. doi: 10.1177/1753465810368552. PMID: 20530062.

82. Bjarnsholt T, Jensen PØ, Burmølle M, Hentzer M, Haagensen JAJ, Hougen HP, Calum H, Madsen KG, Moser C, Molin S, Høiby N, Givskov M. *Pseudomonas aeruginosa* tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. *Microbiology (Reading)*. 2005 Feb;151(Pt 2):373-383. doi: 10.1099/mic.0.27463-0. PMID: 15699188.
83. Bjarnsholt T, Jensen PØ, Burmølle M, Hentzer M, Haagensen JAJ, Hougen HP, Calum H, Madsen KG, Moser C, Molin S, Høiby N, Givskov M. *Pseudomonas aeruginosa* tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. *Microbiology (Reading)*. 2005 Feb;151(Pt 2):373-383. doi: 10.1099/mic.0.27463-0. PMID: 15699188.
84. Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes Infect*. 2003 Nov;5(13):1213-9. doi: 10.1016/j.micinf.2003.08.009. PMID: 14623017.
85. Bayles KW. The biological role of death and lysis in biofilm development. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Sep;5(9):721-6. doi: 10.1038/nrmicro1743. PMID: 17694072.
86. Rosenberg M, Bayer EA, Delarea J, Rosenberg E. Role of Thin Fimbriae in Adherence and Growth of *Acinetobacter calcoaceticus* RAG-1 on Hexadecane. *Appl Environ Microbiol*. 1982 Oct;44(4):929-37. doi: 10.1128/aem.44.4.929-937.1982. PMID: 16346118; PMCID: PMC242119.
87. Bashan Y, Holguin G. Root-to-Root Travel of the Beneficial Bacterium *Azospirillum brasilense*. *Appl Environ Microbiol*. 1994 Jun;60(6):2120-31. doi: 10.1128/aem.60.6.2120-2131.1994. PMID: 16349297; PMCID: PMC201610.
88. Teitzel GM, Parsek MR. Heavy metal resistance of biofilm and planktonic *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol*. 2003 Apr;69(4):2313-20. doi: 10.1128/AEM.69.4.2313-2320.2003. PMID: 12676715; PMCID: PMC154819.
89. Drenkard E, Ausubel FM. *Pseudomonas* biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation. *Nature*. 2002 Apr 18;416(6882):740-3. doi: 10.1038/416740a. PMID: 11961556.
90. Norman A, Hansen LH, Sørensen SJ. Conjugative plasmids: vessels of the communal gene pool. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Aug 12;364(1527):2275-89. doi: 10.1098/rstb.2009.0037. PMID: 19571247; PMCID: PMC2873005.
91. Cantón R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev*. 2011 Sep;35(5):977-91. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00295.x. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21722146.
92. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(3):137-46. English, Lithuanian. PMID: 21822035.
93. Ciofu O, Giwercman B, Pedersen SS, Høiby N. Development of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during two decades of antipseudomonal treatment at the Danish CF Center. *APMIS*. 1994 Sep;102(9):674-80. PMID: 7946270.
94. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*. 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.219. PMID: 16813980.
95. Mulcahy H, Charron-Mazenod L, Lewenza S. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS Pathog*. 2008 Nov;4(11):e1000213. doi: 10.1371/journal.ppat.1000213. Epub 2008 Nov 21. PMID: 19023416; PMCID: PMC2581603.

96. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Mar;6(3):199-210. doi: 10.1038/nrmicro1838. PMID: 18264116.
97. Werner E, Roe F, Bugnicourt A, Franklin MJ, Heydorn A, Molin S, Pitts B, Stewart PS. Stratified growth in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Oct;70(10):6188-96. doi: 10.1128/AEM.70.10.6188-6196.2004. PMID: 15466566; PMCID: PMC522130.
98. Lenz AP, Williamson KS, Pitts B, Stewart PS, Franklin MJ. Localized gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2008 Jul;74(14):4463-71. doi: 10.1128/AEM.00710-08. Epub 2008 May 16. PMID: 18487401; PMCID: PMC2493172.
99. Hoyle BD, Costerton JW. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. *Prog Drug Res.* 1991;37:91-105. doi: 10.1007/978-3-0348-7139-6\_2. PMID: 1763187.
100. Bjarnsholt T, Givskov M. Quorum sensing inhibitory drugs as next generation antimicrobials: worth the effort? *Curr Infect Dis Rep.* 2008 Mar;10(1):22-8. doi: 10.1007/s11908-008-0006-y. PMID: 18377811.
101. Brown MR, Allison DG, Gilbert P. Resistance of bacterial biofilms to antibiotics: a growth-rate related effect? *J Antimicrob Chemother.* 1988 Dec;22(6):777-80. doi: 10.1093/jac/22.6.777. PMID: 3072331.
102. Kim J, Hahn JS, Franklin MJ, Stewart PS, Yoon J. Tolerance of dormant and active cells in *Pseudomonas aeruginosa* PA01 biofilm to antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jan;63(1):129-35. doi: 10.1093/jac/dkn462. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19001451.
103. Roberts ME, Stewart PS. Modeling antibiotic tolerance in biofilms by accounting for nutrient limitation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jan;48(1):48-52. doi: 10.1128/AAC.48.1.48-52.2004. PMID: 14693517; PMCID: PMC310152.
104. Borriello G, Werner E, Roe F, Kim AM, Ehrlich GD, Stewart PS. Oxygen limitation contributes to antibiotic tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jul;48(7):2659-64. doi: 10.1128/AAC.48.7.2659-2664.2004. PMID: 15215123; PMCID: PMC434183.
105. Sawada I, Maseda H, Nakae T, Uchiyama H, Nomura N. A quorum-sensing autoinducer enhances the *mexAB-oprM* efflux-pump expression without the MexR-mediated regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Immunol.* 2004;48(5):435-9. doi: 10.1111/j.1348-0421.2004.tb03533.x. PMID: 15215631.
106. Pamp SJ, Gjermansen M, Johansen HK, Tolker-Nielsen T. Tolerance to the antimicrobial peptide colistin in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms is linked to metabolically active cells, and depends on the *pmr* and *mexAB-oprM* genes. *Mol Microbiol.* 2008 Apr;68(1):223-40. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06152.x. Epub 2008 Feb 28. PMID: 18312276.
107. Neut D, van der Mei HC, Bulstra SK, Busscher HJ. The role of small-colony variants in failure to diagnose and treat biofilm infections in orthopedics. *Acta Orthop.* 2007 Jun;78(3):299-308. doi: 10.1080/17453670710013843. PMID: 17611841.
108. Rusthoven JJ, Davies TA, Lerner SA. Clinical isolation and characterization of aminoglycoside-resistant small colony variants of *Enterobacter aerogenes*. *Am J Med.* 1979 Oct;67(4):702-6. doi: 10.1016/0002-9343(79)90269-9. PMID: 495639.

109. Van Regenmortel MH, Mahy BW. Emerging issues in virus taxonomy. *Emerg Infect Dis.* 2004 Jan;10(1):8-13. doi: 10.3201/eid1001.030279. PMID: 15078590; PMCID: PMC3322749.
  110. Chia N, Woese CR, Goldenfeld N. A collective mechanism for phase variation in biofilms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep 23;105(38):14597-602. doi: 10.1073/pnas.0804962105. Epub 2008 Sep 17. PMID: 18799735; PMCID: PMC2567205.
  111. Murga R, Forster TS, Brown E, Pruckler JM, Fields BS, Donlan RM. Role of biofilms in the survival of *Legionella pneumophila* in a model potable-water system. *Microbiology (Reading).* 2001 Nov;147(Pt 11):3121-6. doi: 10.1099/00221287-147-11-3121. PMID: 11700362.
  112. McLaughlin-Borlace L, Stapleton F, Matheson M, Dart JK. Bacterial biofilm on contact lenses and lens storage cases in wearers with microbial keratitis. *J Appl Microbiol.* 1998 May;84(5):827-38. doi: 10.1046/j.1365-2672.1998.00418.x. PMID: 9674137.
- 
113. Stewart PS, Camper AK, Handran SD, Huang C, Warnecke M. Spatial Distribution and Coexistence of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* in Biofilms. *Microb Ecol.* 1997 Jan;33(1):2-10. doi: 10.1007/s002489900002. PMID: 9039760.
  114. Bjarnsholt T, Jensen PØ, Rasmussen TB, Christophersen L, Calum H, Hentzer M, Hougen HP, Rygaard J, Moser C, Eberl L, Høiby N, Givskov M. Garlic blocks quorum sensing and promotes rapid clearing of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Microbiology (Reading).* 2005 Dec;151(Pt 12):3873-3880. doi: 10.1099/mic.0.27955-0. PMID: 16339933.
  115. Pernthaler J. Predation on prokaryotes in the water column and its ecological implications. *Nat Rev Microbiol.* 2005 Jul;3(7):537-46. doi: 10.1038/nrmicro1180. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2005 Sep;3(9):739. PMID: 15953930.
  116. Matz C, Moreno AM, Alhede M, Manefield M, Hauser AR, Givskov M, Kjelleberg S. *Pseudomonas aeruginosa* uses type III secretion system to kill biofilm-associated amoebae. *ISME J.* 2008 Aug;2(8):843-52. doi: 10.1038/ismej.2008.47. Epub 2008 May 15. PMID: 18480848; PMCID: PMC2662702.
  117. Tomasz A. Control of the competent state in *Pneumococcus* by a hormone-like cell product: an example for a new type of regulatory mechanism in bacteria. *Nature.* 1965 Oct 9;208(5006):155-9. doi: 10.1038/208155a0. PMID: 5884251.
  118. Nealson KH, Platt T, Hastings JW. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *J Bacteriol.* 1970 Oct;104(1):313-22. doi: 10.1128/jb.104.1.313-322.1970. PMID: 5473898; PMCID: PMC248216.
  119. Yang L, Haagensen JA, Jelsbak L, Johansen HK, Sternberg C, Høiby N, Molin S. In situ growth rates and biofilm development of *Pseudomonas aeruginosa* populations in chronic lung infections. *J Bacteriol.* 2008 Apr;190(8):2767-76. doi: 10.1128/JB.01581-07. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18156255; PMCID: PMC2293235.
  120. Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *J Bacteriol.* 1994 Jan;176(2):269-75. doi: 10.1128/jb.176.2.269-275.1994. PMID: 8288518; PMCID: PMC205046.
  121. Manefield M, Turner SL. Quorum sensing in context: out of molecular biology and into microbial ecology. *Microbiology (Reading).* 2002 Dec;148(Pt 12):3762-3764. doi: 10.1099/00221287-148-12-3762. PMID: 12480879.



122. Lerat E, Moran NA. The evolutionary history of quorum-sensing systems in bacteria. *Mol Biol Evol.* 2004 May;21(5):903-13. doi: 10.1093/molbev/msh097. Epub 2004 Mar 10. Erratum in: *Mol Biol Evol.* 2004 Aug;21(8):1612. PMID: 15014168.
123. Latifi A, Winson MK, Foglino M, Bycroft BW, Stewart GS, Lazdunski A, Williams P. Multiple homologues of LuxR and LuxI control expression of virulence determinants and secondary metabolites through quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Mol Microbiol.* 1995 Jul;17(2):333-43. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.mmi\_17020333.x. PMID: 7494482.
124. Hentzer M, Wu H, Andersen JB, Riedel K, Rasmussen TB, Bagge N, Kumar N, Schembri MA, Song Z, Kristoffersen P, Manefield M, Costerton JW, Molin S, Eberl L, Steinberg P, Kjelleberg S, Høiby N, Givskov M. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J.* 2003 Aug 1;22(15):3803-15. doi: 10.1093/emboj/cdg366. PMID: 12881415; PMCID: PMC169039.
125. Wagner VE, Bushnell D, Passador L, Brooks AI, Iglewski BH. Microarray analysis of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulons: effects of growth phase and environment. *J Bacteriol.* 2003 Apr;185(7):2080-95. doi: 10.1128/JB.185.7.2080-2095.2003. PMID: 12644477; PMCID: PMC151498.
126. Schuster M, Lostroh CP, Ogi T, Greenberg EP. Identification, timing, and signal specificity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-controlled genes: a transcriptome analysis. *J Bacteriol.* 2003 Apr;185(7):2066-79. doi: 10.1128/JB.185.7.2066-2079.2003. PMID: 12644476; PMCID: PMC151497.
127. O'Sullivan DJ, O'Gara F. Traits of fluorescent *Pseudomonas* spp. involved in suppression of plant root pathogens. *Microbiol Rev.* 1992 Dec;56(4):662-76. doi: 10.1128/mr.56.4.662-676.1992. PMID: 1480114; PMCID: PMC372893.
128. Rasmussen TB, Bjarnsholt T, Skindersoe ME, Hentzer M, Kristoffersen P, Köté M, Nielsen J, Eberl L, Givskov M. Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector. *J Bacteriol.* 2005 Mar;187(5):1799-814. doi: 10.1128/JB.187.5.1799-1814.2005. PMID: 15716452; PMCID: PMC1063990.
129. Rasmussen TB, Skindersoe ME, Bjarnsholt T, Phipps RK, Christensen KB, Jensen PO, Andersen JB, Koch B, Larsen TO, Hentzer M, Eberl L, Høiby N, Givskov M. Identity and effects of quorum-sensing inhibitors produced by *Penicillium* species. *Microbiology (Reading).* 2005 May;151(Pt 5):1325-1340. doi: 10.1099/mic.0.27715-0. PMID: 15870443.
130. Wu H, Song Z, Givskov M, Doring G, Worlitzsch D, Mathee K, Rygaard J, Høiby N. *Pseudomonas aeruginosa* mutations in *lasI* and *rhlI* quorum sensing systems result in milder chronic lung infection. *Microbiology (Reading).* 2001 May;147(Pt 5):1105-1113. doi: 10.1099/00221287-147-5-1105. PMID: 11320114.
131. Ochsner UA, Reiser J. Autoinducer-mediated regulation of rhamnolipid biosurfactant synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Jul 3;92(14):6424-8. doi: 10.1073/pnas.92.14.6424. PMID: 7604006; PMCID: PMC41530.
132. Rahim R, Ochsner UA, Olvera C, Graninger M, Messner P, Lam JS, Soberón-Chávez G. Cloning and functional characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* *rhlC* gene that encodes rhamnosyltransferase 2, an enzyme responsible for di-rhamnolipid biosynthesis. *Mol Microbiol.* 2001 May;40(3):708-18. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02420.x. PMID: 11359576.

133. Shih PC, Huang CT. Effects of quorum-sensing deficiency on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Feb;49(2):309-14. doi: 10.1093/jac/49.2.309. PMID: 11815572.
134. Christensen LD, van Gennip M, Jakobsen TH, Alhede M, Hougen HP, Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M. Synergistic antibacterial efficacy of early combination treatment with tobramycin and quorum-sensing inhibitors against *Pseudomonas aeruginosa* in an intraperitoneal foreign-body infection mouse model. *J Antimicrob Chemother.* 2012 May;67(5):1198-206. doi: 10.1093/jac/dks002. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22302561.
135. Fuqua C, Parsek MR, Greenberg EP. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing. *Annu Rev Genet.* 2001;35:439-68. doi: 10.1146/annurev.genet.35.102401.090913. PMID: 11700290.
136. Haudecoeur E, Faure D. A fine control of quorum-sensing communication in *Agrobacterium tumefaciens*. *Commun Integr Biol.* 2010 Mar;3(2):84-8. doi: 10.4161/cib.3.2.10429. PMID: 20585496; PMCID: PMC2889960.
137. Zhu J, Miller MB, Vance RE, Dziejman M, Bassler BL, Mekalanos JJ. Quorum-sensing regulators control virulence gene expression in *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Mar 5;99(5):3129-34. doi: 10.1073/pnas.052694299. Epub 2002 Feb 19. PMID: 11854465; PMCID: PMC122484.
138. Brady RA, Leid JG, Calhoun JH, Costerton JW, Shirtliff ME. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 Jan;52(1):13-22. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00357.x. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18081847.
139. Dart J. Contamination of contact lens storage cases. *Br J Ophthalmol.* 1990 Mar;74(3):129-30. doi: 10.1136/bjo.74.3.129. PMID: 2182101; PMCID: PMC1042028.
140. Miller MJ, Ahearn DG. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to hydrophilic contact lenses and other substrata. *J Clin Microbiol.* 1987 Aug;25(8):1392-7. doi: 10.1128/jcm.25.8.1392-1397.1987. PMID: 3114317; PMCID: PMC269232.
141. Gorlin AI, Gabriel MM, Wilson LA, Ahearn DG. Effect of adhered bacteria on the binding of *Acanthamoeba* to hydrogel lenses. *Arch Ophthalmol.* 1996 May;114(5):576-80. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130568013. PMID: 8619768.
142. McLaughlin-Borlace L, Stapleton F, Matheson M, Dart JK. Bacterial biofilm on contact lenses and lens storage cases in wearers with microbial keratitis. *J Appl Microbiol.* 1998 May;84(5):827-38. doi: 10.1046/j.1365-2672.1998.00418.x. PMID: 9674137.
143. Sheridan RL, Weber JM, Peterson HF, Tompkins RG. Central venous catheter sepsis with weekly catheter change in paediatric burn patients: an analysis of 221 catheters. *Burns.* 1995 Mar;21(2):127-9. doi: 10.1016/0305-4179(95)92137-2. PMID: 7766321.
144. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, Berg J, Khardori N, Hanna H, Hachem R, Harris RL, Mayhall G. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *Catheter Study Group. N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):1-8. doi: 10.1056/NEJM199901073400101. PMID: 9878638.
145. Johnson JR, Delavari P, Azar M. Activities of a nitrofurazone-containing urinary catheter and a silver hydrogel catheter against multidrug-resistant bacteria characteristic of catheter-associated urinary tract infection. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 1999 Dec;43(12):2990-5. doi: 10.1128/AAC.43.12.2990. PMID: 10582894; PMCID: PMC89599.
146. Johnson JR, Berggren T, Conway AJ. Activity of a nitrofurazone matrix urinary catheter against catheter-associated uropathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Sep;37(9):2033-6. doi: 10.1128/AAC.37.9.2033. PMID: 8239629; PMCID: PMC188118..
147. Braunwald E. Induced septal infarction: a new therapeutic strategy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation.* 1997 Apr 15;95(8):1981-2. doi: 10.1161/01.cir.95.8.1981. PMID: 9133500.
148. Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A, Guerra F, Magni A, Thiene G, Gallucci V. Hancock bioprosthetic valve failure: causes, and results of reoperation. *Tex Heart Inst J.* 1988;15(1):25-30. PMID: 15227274; PMCID: PMC324779.
149. Fowler VG Jr, Das AF, Lipka-Diamond J, Schuch R, Pomerantz R, Jáuregui-Peredo L, Bressler A, Evans D, Moran GJ, Rupp ME, Wise R, Corey GR, Zervos M, Douglas PS, Cassino C. Exebacase for patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and endocarditis. *J Clin Invest.* 2020 Jul 1;130(7):3750-3760. doi: 10.1172/JCI136577. PMID: 32271718; PMCID: PMC7324170.
150. Illingworth B, Bianco RW, Weisberg S. In vivo efficacy of silver-coated fabric against *Staphylococcus epidermidis*. *J Heart Valve Dis.* 2000 Jan;9(1):135-41. PMID: 10678386..
151. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 9;169(5):463-73. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603. PMID: 19273776; PMCID: PMC3625651.
152. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* 2006 Sep;81(9):1159-71. doi: 10.4065/81.9.1159. PMID: 16970212.
153. Olson ME, Nickel JC, Khoury AE, Morck DW, Cleeland R, Costerton JW. Amdinocillin treatment of catheter-associated bacteriuria in rabbits. *J Infect Dis.* 1989 Jun;159(6):1065-72. doi: 10.1093/infdis/159.6.1065. PMID: 2656876.
154. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis.* 1993 Aug;168(2):400-7. doi: 10.1093/infdis/168.2.400. PMID: 8335977.
155. Elliott TS, Moss HA, Tebbs SE, Wilson IC, Bonser RS, Graham TR, Burke LP, Faroqui MH. Novel approach to investigate a source of microbial contamination of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997 Mar;16(3):210-3. doi: 10.1007/BF01709583. PMID: 9131323.
156. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet.* 1998 Mar 21;351(9106):893-8. doi: 10.1016/S0140-6736(97)10006-X. PMID: 9525387.
157. Rupp ME, Ulphani JS, Fey PD, Mack D. Characterization of *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin in the pathogenesis of intravascular catheter-associated infection in a rat model. *Infect Immun.* 1999 May;67(5):2656-9. doi: 10.1128/IAI.67.5.2656-2659.1999. PMID: 10225938; PMCID: PMC116021.

*Rolul biofilmului bacterian în patologia otorinolaringologică*

158. Murga R, Miller JM, Donlan RM. Biofilm formation by gram-negative bacteria on central venous catheter connectors: effect of conditioning films in a laboratory model. *J Clin Microbiol.* 2001 Jun;39(6):2294-7. doi: 10.1128/JCM.39.6.2294-2297.2001. PMID: 11376074; PMCID: PMC88128.
159. Anaissie E, Samonis G, Kontoyiannis D, Costerton J, Sabharwal U, Bodey G, Raad I. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995 Feb;14(2):134-7. doi: 10.1007/BF02111873. PMID: 7758480.
160. Aufwerber E, Ringertz S, Ransjö U. Routine semiquantitative cultures and central venous catheter-related bacteremia. *APMIS.* 1991 Jul;99(7):627-30. doi: 10.1111/j.1699-0463.1991.tb01237.x. PMID: 2069804.
161. Corona ML, Peters SG, Narr BJ, Thompson RL. Infections related to central venous catheters. *Mayo Clin Proc.* 1990 Jul;65(7):979-86. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65159-3. PMID: 2198397.
162. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997 Aug 15;127(4):257-66. doi: 10.7326/0003-4819-127-4-199708150-00001. PMID: 9265424.
163. Raad II, Sabbagh MF, Rand KH, Sherertz RJ. Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous catheter-related infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992 Jan;15(1):13-20. doi: 10.1016/0732-8893(92)90052-u. Erratum in: *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992 May-Jun;15(4):384. PMID: 1730183.
164. Zufferey J, Rime B, Francioli P, Bille J. Simple method for rapid diagnosis of catheter-associated infection by direct acridine orange staining of catheter tips. *J Clin Microbiol.* 1988 Feb;26(2):175-7. doi: 10.1128/jcm.26.2.175-177.1988. PMID: 2449453; PMCID: PMC266246.
165. Bush LM, Kaye D. Catheter-associated urinary tract infection IDSA guidelines: why the levofloxacin? *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 15;51(4):479-80; author reply 480-1. doi: 10.1086/655159. PMID: 20635873.
166. Zimakoff J, Pontoppidan B, Larsen SO, Stickler DJ. Management of urinary bladder function in Danish hospitals, nursing homes and home care. *J Hosp Infect.* 1993 Jul;24(3):183-99. doi: 10.1016/0195-6701(93)90048-5. PMID: 8104209.
167. Stickler DJ, Feneley RC. The encrustation and blockage of long-term indwelling bladder catheters: a way forward in prevention and control. *Spinal Cord.* 2010 Nov;48(11):784-90. doi: 10.1038/sc.2010.32. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20368711.
168. Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1994 May;33 Suppl A:31-41. doi: 10.1093/jac/33.suppl\_a.31. PMID: 7928835.
169. Rogers J, Norkett DI, Bracegirdle P, Dowsett AB, Walker JT, Brooks T, Keevil CW. Examination of biofilm formation and risk of infection associated with the use of urinary catheters with leg bags. *J Hosp Infect.* 1996 Feb;32(2):105-15. doi: 10.1016/s0195-6701(96)90052-3. PMID: 8666761.
170. Nickel JC, Downey JA, Costerton JW. Ultrastructural study of microbiologic colonization of urinary catheters. *Urology.* 1989 Nov;34(5):284-91. doi: 10.1016/0090-4295(89)90327-0. PMID: 2815452.
171. Morgan SD, Rigby D, Stickler DJ. A study of the structure of the crystalline bacterial biofilms that can encrust and block silver Foley catheters. *Urol Res.* 2009

- Apr;37(2):89-93. doi: 10.1007/s00240-009-0176-6. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19189089.
172. Ganderton L, Chawla J, Winters C, Wimpenny J, Stickler D. Scanning electron microscopy of bacterial biofilms on indwelling bladder catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992 Sep;11(9):789-96. doi: 10.1007/BF01960877. PMID: 1468417.
173. Ladd TI, Schmiel D, Nickel JC, Costerton JW. Rapid method for detection of adherent bacteria on Foley urinary catheters. *J Clin Microbiol*. 1985 Jun;21(6):1004-6. doi: 10.1128/jcm.21.6.1004-1006.1985. PMID: 3924950; PMCID: PMC271840.
174. Stickler DJ, Morris NS, McLean RJ, Fuqua C. Biofilms on indwelling urethral catheters produce quorum-sensing signal molecules in situ and in vitro. *Appl Environ Microbiol*. 1998 Sep;64(9):3486-90. doi: 10.1128/AEM.64.9.3486-3490.1998. PMID: 9726901; PMCID: PMC106751.
175. Stickler D, Ganderton L, King J, Nettleton J, Winters C. *Proteus mirabilis* biofilms and the encrustation of urethral catheters. *Urol Res*. 1993;21(6):407-11. doi: 10.1007/BF00300077. PMID: 8171763.
176. Tunney MM, Jones DS, Gorman SP. Biofilm and biofilm-related encrustation of urinary tract devices. *Methods Enzymol*. 1999;310:558-66. doi: 10.1016/s0076-6879(99)10043-0. PMID: 10547819.
177. Stickler D, Morris N, Moreno MC, Sabbuba N. Studies on the formation of crystalline bacterial biofilms on urethral catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998 Sep;17(9):649-52. doi: 10.1007/BF01708349. PMID: 9832268.
178. Elder MJ, Stapleton F, Evans E, Dart JK. Biofilm-related infections in ophthalmology. *Eye (Lond)*. 1995;9 ( Pt 1):102-9. doi: 10.1038/eye.1995.16. PMID: 7713236.
179. Miller MJ, Ahearn DG. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to hydrophilic contact lenses and other substrata. *J Clin Microbiol*. 1987 Aug;25(8):1392-7. doi: 10.1128/jcm.25.8.1392-1397.1987. PMID: 3114317; PMCID: PMC269232.
180. Stapleton F, Dart J. *Pseudomonas keratitis* associated with biofilm formation on a disposable soft contact lens. *Br J Ophthalmol*. 1995 Sep;79(9):864-5. doi: 10.1136/bjo.79.9.864. PMID: 7488611; PMCID: PMC505278.
181. Datta A, Stapleton F, Willcox MDP. Bacterial Coaggregation and Cohesion Among Isolates From Contact Lens Cases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jun 1;59(7):2729-2735. doi: 10.1167/iovs.17-23155. PMID: 29860459.
182. Miller MJ, Wilson LA, Ahearn DG. Effects of protein, mucin, and human tears on adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to hydrophilic contact lenses. *J Clin Microbiol*. 1988 Mar;26(3):513-7. doi: 10.1128/jcm.26.3.513-517.1988. PMID: 3128579; PMCID: PMC266323.
183. McLaughlin-Borlace L, Stapleton F, Matheson M, Dart JK. Bacterial biofilm on contact lenses and lens storage cases in wearers with microbial keratitis. *J Appl Microbiol*. 1998 May;84(5):827-38. doi: 10.1046/j.1365-2672.1998.00418.x. PMID: 9674137.
184. Wilson LA, Sawant AD, Ahearn DG. Comparative efficacies of soft contact lens disinfectant solutions against microbial films in lens cases. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1155-7. doi: 10.1001/archoph.1991.01080080115043. PMID: 1867561.
185. Pigrau C, Rodríguez-Pardo MD. Infecciones asociadas a dispositivos para drenaje de las vías urinarias. Infecciones del tracto genital relacionadas con los dispositivos protésicos [Infections associated with the use of indwelling urinary

- catheters. Infections related to intrauterine devices]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May;26(5):299-310. Spanish. doi: 10.1157/13120419. PMID: 18479647.
186. Lewis R. A review of bacteriological culture of removed intrauterine contraceptive devices. *Br J Fam Plann*. 1998 Oct;24(3):95-7. PMID: 9855713.
187. Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest*. 1990 Jul;86(1):7-13. doi: 10.1172/JCI114717. PMID: 2164050; PMCID: PMC296682.
188. Marrie TJ, Costerton JW. A scanning and transmission electron microscopic study of the surfaces of intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Jun 15;146(4):384-94. doi: 10.1016/0002-9378(83)90818-9. PMID: 6859159.
189. Bank HL, Williamson HO. Scanning electron microscopy of Dalkon Shield tails. *Fertil Steril*. 1983 Sep;40(3):334-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)47296-1. PMID: 6884535.
190. Tatum HJ, Schmidt FH, Phillips D, McCarty M, O'Leary WM. The Dalkon Shield controversy. Structural and bacteriological studies of IUD tails. *JAMA*. 1975 Feb 17;231(7):711-7. doi: 10.1001/jama.231.7.711. PMID: 1172860.
191. Jacques M, Olson ME, Costerton JW. Microbial colonization of tailed and tailless intrauterine contraceptive devices: influence of the mode of insertion in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Mar;154(3):648-55. doi: 10.1016/0002-9378(86)90624-1. PMID: 3953715.
192. Barbeau J, Tanguay R, Faucher E, Avezard C, Trudel L, Côté L, Prévost AP. Multiparametric analysis of waterline contamination in dental units. *Appl Environ Microbiol*. 1996 Nov;62(11):3954-9. doi: 10.1128/aem.62.11.3954-3959.1996. PMID: 8899982; PMCID: PMC168213.
193. Furuhashi M, Miyamae T. Prevention of bacterial contamination of water in dental units. *J Hosp Infect*. 1985 Mar;6(1):81-8. doi: 10.1016/s0195-6701(85)80022-0. PMID: 2859327.
194. Mayo JA, Oertling KM, Andrieu SC. Bacterial biofilm: a source of contamination in dental air-water syringes. *Clin Prev Dent*. 1990 Jun-Jul;12(2):13-20. PMID: 2088622.
195. Williams HN, Kelley J, Folineo D, Williams GC, Hawley CL, Sibiski J. Assessing microbial contamination in clean water dental units and compliance with disinfection protocol. *J Am Dent Assoc*. 1994 Sep;125(9):1205-11. doi: 10.14219/jada.archive.1994.0164. PMID: 7930182.
196. Tall BD, Williams HN, George KS, Gray RT, Walch M. Bacterial succession within a biofilm in water supply lines of dental air-water syringes. *Can J Microbiol*. 1995 Jul;41(7):647-54. doi: 10.1139/m95-088. PMID: 7641146.
197. Whitehouse RL, Peters E, Lizotte J, Lilge C. Influence of biofilms on microbial contamination in dental unit water. *J Dent*. 1991 Oct;19(5):290-5. doi: 10.1016/0300-5712(91)90075-a. PMID: 1806595.
198. Mills SE, Lauderdale PW, Mayhew RB. Reduction of microbial contamination in dental units with povidone-iodine 10%. *J Am Dent Assoc*. 1986 Aug;113(2):280-4. doi: 10.14219/jada.archive.1986.0178. PMID: 3462235.
199. Challacombe SJ, Fernandes LL. Detecting *Legionella pneumophila* in water systems: a comparison of various dental units. *J Am Dent Assoc*. 1995 May;126(5):603-8. doi: 10.14219/jada.archive.1995.0239. PMID: 7759685.

200. Atlas RM, Williams JF, Huntington MK. Legionella contamination of dental-unit waters. *Appl Environ Microbiol.* 1995 Apr;61(4):1208-13. doi: 10.1128/aem.61.4.1208-1213.1995. PMID: 7747943; PMCID: PMC167375.
201. Murdoch-Kinch CA, Andrews NL, Atwan S, Jude R, Gleason MJ, Molinari JA. Comparison of dental water quality management procedures. *J Am Dent Assoc.* 1997 Sep;128(9):1235-43. doi: 10.14219/jada.archive.1997.0400. PMID: 9297945.
202. Murga R, Miller JM, Donlan RM. Biofilm formation by gram-negative bacteria on central venous catheter connectors: effect of conditioning films in a laboratory model. *J Clin Microbiol.* 2001 Jun;39(6):2294-7. doi: 10.1128/JCM.39.6.2294-2297.2001. PMID: 11376074; PMCID: PMC88128.
203. Barbeau J, ten Bokum L, Gauthier C, Prévost AP. Cross-contamination potential of saliva ejectors used in dentistry. *J Hosp Infect.* 1998 Dec;40(4):303-11. doi: 10.1016/s0195-6701(98)90308-5. PMID: 9868623.
204. Shearer BG. Biofilm and the dental office. *J Am Dent Assoc.* 1996 Feb;127(2):181-9. doi: 10.14219/jada.archive.1996.0166. Erratum in: *J Am Dent Assoc* 1996 Apr;127(4):436. PMID: 8682987.
205. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999 May 21;284(5418):1318-22. doi: 10.1126/science.284.5418.1318. PMID: 10334980.
206. Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2003;57:677-701. doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.090720. PMID: 14527295.
207. Elgharably H, Hussain ST, Shrestha NK, Blackstone EH, Pettersson GB. Current Hypotheses in Cardiac Surgery: Biofilm in Infective Endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Spring;28(1):56-9. doi: 10.1053/j.semctvs.2015.12.005. Epub 2015 Dec 11. PMID: 27568136.
208. Marrie TJ, Cooper JH, Costerton JW. Ultrastructure of cardiac bacterial vegetations on native valves with emphasis on alterations in bacterial morphology following antibiotic treatment. *Can J Cardiol.* 1987 Sep;3(6):275-80. PMID: 3427527.
209. Long B, Koefman A. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2018 Sep;36(9):1686-1692. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.074. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30001813.
210. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995 Aug 1;92(3):657-71. doi: 10.1161/01.cir.92.3.657. PMID: 7634481.
211. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Oct;13 Suppl 4:3-10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01798.x. PMID: 17716290.
212. Snow DE, Everett J, Mayer G, Cox SB, Miller B, Rumbaugh K, Wolcott RA, Wolcott RD. The presence of biofilm structures in atherosclerotic plaques of arteries from legs amputated as a complication of diabetic foot ulcers. *J Wound Care.* 2016 Feb;25(2):S16-22. doi: 10.12968/jowc.2016.25.Sup2.S16. PMID: 26878370.
213. Lanter BB, Sauer K, Davies DG. Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. *mBio.* 2014 Jun 10;5(3):e01206-14. doi: 10.1128/mBio.01206-14. PMID: 24917599; PMCID: PMC4056553.
214. Teymoortash A, Wollstein AC, Lippert BM, Peldszus R, Werner JA. Bacteria and pathogenesis of human salivary calculus. *Acta Otolaryngol.* 2002 Mar;122(2):210-4. doi: 10.1080/00016480252814252. PMID: 11936916.

215. Schrøder SA, Eickhardt S, Bjarnsholt T, Nørgaard T, Homøe P. Morphological evidence of biofilm in chronic obstructive sialadenitis. *J Laryngol Otol.* 2018 Jul;132(7):611-614. doi: 10.1017/S0022215118000646. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29986787.
216. Kao WK, Chole RA, Ogden MA. Evidence of a microbial etiology for sialoliths. *Laryngoscope.* 2020 Jan;130(1):69-74. doi: 10.1002/lary.27860. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30861582.
217. Fusconi M, Petrozza V, Schippa S, de Vincentiis M, Familiari G, Pantanella F, Cirenza M, Iebba V, Battaglione E, Greco A, Gallipoli C, Campo F, Gallo A. Bacterial Biofilm in Salivary Gland Stones: Cause or Consequence? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Mar;154(3):449-53. doi: 10.1177/0194599815622425. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26759424.
218. Perez-Tanoira R, Aarnisalo A, Haapaniemi A, Saarinen R, Kuusela P, Kinnari TJ. Bacterial biofilm in salivary stones. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Jun;276(6):1815-1822. doi: 10.1007/s00405-019-05445-1. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028534; PMCID: PMC6529597.
219. Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine (Baltimore).* 1987 Sep;66(5):349-88. doi: 10.1097/00005792-198709000-00003. PMID: 3306260.
220. Crum NF. Current trends in typhoid Fever. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003 Aug;5(4):279-86. doi: 10.1007/s11894-003-0064-0. PMID: 12864957.
221. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ.* 2004 May;82(5):346-53. PMID: 15298225; PMCID: PMC2622843.
222. Lai CW, Chan RC, Cheng AF, Sung JY, Leung JW. Common bile duct stones: a cause of chronic salmonellosis. *Am J Gastroenterol.* 1992 Sep;87(9):1198-9. PMID: 1519582.
223. Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK. Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol.* 2000 Mar;95(3):784-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01860.x. PMID: 10710075.
224. Levine MM, Black RE, Lanata C. Precise estimation of the numbers of chronic carriers of *Salmonella typhi* in Santiago, Chile, an endemic area. *J Infect Dis.* 1982 Dec;146(6):724-6. doi: 10.1093/infdis/146.6.724. PMID: 7142746.
225. Gosbell I, Jones PD, Matthews A, Yeo B. Surgical presentation of hepatobiliary disease due to *Salmonella typhi*. *Aust N Z J Surg.* 1995 Dec;65(12):898-9. doi: 10.1111/j.1445-2197.1995.tb00588.x. PMID: 8611118.
226. Sinnott CR, Teall AJ. Persistent gallbladder carriage of *Salmonella typhi*. *Lancet.* 1987 Apr 25;1(8539):976. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90319-9. PMID: 2882361.
227. Vaishnavi C, Kochhar R, Singh G, Kumar S, Singh S, Singh K. Epidemiology of typhoid carriers among blood donors and patients with biliary, gastrointestinal and other related diseases. *Microbiol Immunol.* 2005;49(2):107-12. doi: 10.1111/j.1348-0421.2005.tb03709.x. PMID: 15722595.
228. Dinbar A, Altmann G, Tulcinsky DB. The treatment of chronic biliary salmonella carriers. *Am J Med.* 1969 Aug;47(2):236-42. doi: 10.1016/0002-9343(69)90149-1. PMID: 4897185.
229. Gonzalez-Escobedo G, Marshall JM, Gunn JS. Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella Typhi*: understanding the carrier state. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Jan;9(1):9-14. doi: 10.1038/nrmicro2490. Epub 2010 Nov 29. PMID: 21113180; PMCID: PMC3255095.



230. Gonzalez-Escobedo G, Gunn JS. Gallbladder epithelium as a niche for chronic *Salmonella* carriage. *Infect Immun*. 2013 Aug;81(8):2920-30. doi: 10.1128/IAI.00258-13. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23732169; PMCID: PMC3719562.
231. Crawford RW, Rosales-Reyes R, Ramírez-Aguilar Mde L, Chapa-Azuela O, Alpuche-Aranda C, Gunn JS. Gallstones play a significant role in *Salmonella* spp. gallbladder colonization and carriage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Mar 2;107(9):4353-8. doi: 10.1073/pnas.1000862107. Epub 2010 Feb 22. PMID: 20176950; PMCID: PMC2840110.
232. Prouty AM, Schwesinger WH, Gunn JS. Biofilm formation and interaction with the surfaces of gallstones by *Salmonella* spp. *Infect Immun*. 2002 May;70(5):2640-9. doi: 10.1128/IAI.70.5.2640-2649.2002. PMID: 11953406; PMCID: PMC127943.
233. Marshall JM, Flechtner AD, La Perle KM, Gunn JS. Visualization of extracellular matrix components within sectioned *Salmonella* biofilms on the surface of human gallstones. *PLoS One*. 2014 Feb 14;9(2):e89243. doi: 10.1371/journal.pone.0089243. PMID: 24551241; PMCID: PMC3925243.
234. González JF, Kurtz J, Bauer DL, Hitt R, Fitch J, Wetzel A, La Perle K, White P, McLachlan J, Gunn JS. Establishment of Chronic Typhoid Infection in a Mouse Carriage Model Involves a Type 2 Immune Shift and T and B Cell Recruitment to the Gallbladder. *mBio*. 2019 Oct 1;10(5):e02262-19. doi: 10.1128/mBio.02262-19. PMID: 31575775; PMCID: PMC6775463.
235. Neiger MR, González JF, Gonzalez-Escobedo G, Kuck H, White P, Gunn JS. Pathoadaptive Alteration of *Salmonella* Biofilm Formation in Response to the Gallbladder Environment. *J Bacteriol*. 2019 Jun 21;201(14):e00774-18. doi: 10.1128/JB.00774-18. PMID: 30962351; PMCID: PMC6597386.
236. González JF, Tucker L, Fitch J, Wetzel A, White P, Gunn JS. Human Bile-Mediated Regulation of *Salmonella* Curli Fimbriae. *J Bacteriol*. 2019 Aug 22;201(18):e00055-19. doi: 10.1128/JB.00055-19. PMID: 30936374; PMCID: PMC6707929.
237. Dongol S, Thompson CN, Clare S, Nga TV, Duy PT, Karkey A, Arjyal A, Koirala S, Khatri NS, Maskey P, Poudel S, Jaiswal VK, Vaidya S, Dougan G, Farrar JJ, Dolecek C, Basnyat B, Baker S. The microbiological and clinical characteristics of invasive salmonella in gallbladders from cholecystectomy patients in kathmandu, Nepal. *PLoS One*. 2012;7(10):e47342. doi: 10.1371/journal.pone.0047342. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23077595; PMCID: PMC3471863.
238. Gunn JS, Marshall JM, Baker S, Dongol S, Charles RC, Ryan ET. *Salmonella* chronic carriage: epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. *Trends Microbiol*. 2014 Nov;22(11):648-55. doi: 10.1016/j.tim.2014.06.007. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25065707; PMCID: PMC4252485.
239. González JF, Alberts H, Lee J, Doolittle L, Gunn JS. Biofilm Formation Protects *Salmonella* from the Antibiotic Ciprofloxacin In Vitro and In Vivo in the Mouse Model of chronic Carriage. *Sci Rep*. 2018 Jan 9;8(1):222. doi: 10.1038/s41598-017-18516-2. PMID: 29317704; PMCID: PMC5760579.
240. Zavala Trujillo I, Quiroz C, Gutierrez MA, Arias J, Renteria M. Fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and the carrier state. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991 Apr;10(4):334-41. doi: 10.1007/BF01967008. PMID: 1864294.
241. Ferreccio C, Morris JG Jr, Valdivieso C, Prenzel I, Sotomayor V, Drusano GL, Levine MM. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. *J Infect Dis*. 1988 Jun;157(6):1235-9. doi: 10.1093/infdis/157.6.1235. PMID: 3373023.

242. Dejea CM, Sears CL. Do biofilms confer a pro-carcinogenic state? Gut Microbes. 2016;7(1):54-7. doi: 10.1080/19490976.2015.1121363. Erratum in: doi: 10.1073/pnas.1406199111. Erratum in: doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.011. PMID: 26939852; PMCID: PMC4856444.
243. Li S, Konstantinov SR, Smits R, Peppelenbosch MP. Bacterial Biofilms in Colorectal Cancer Initiation and Progression. Trends Mol Med. 2017 Jan;23(1):18-30. doi: 10.1016/j.molmed.2016.11.004. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27986421.
244. Von Rosenvinge EC, O'May GA, Macfarlane S, Macfarlane GT, Shirliff ME. Microbial biofilms and gastrointestinal diseases. Pathog Dis. 2013 Feb;67(1):25-38. doi: 10.1111/2049-632X.12020. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23620117; PMCID: PMC4395855.
245. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. World J Gastroenterol. 2014 Aug 7;20(29):9872-81. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9872. PMID: 25110418; PMCID: PMC4123369.
246. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis - an overview. J Physiol Pharmacol. 2009 Dec;60 Suppl 6:61-71. PMID: 20224153.
247. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Microbiol. 2005 Jul;43(7):3380-9. doi: 10.1128/JCM.43.7.3380-3389.2005. PMID: 16000463; PMCID: PMC1169142.
248. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Mpofu C, Nayar M, Singh R, Englyst H, Williams HF, Rhodes JM. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. Gastroenterology. 2004 Jul;127(1):80-93. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.054. PMID: 15236175.
249. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.
250. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990 Jun 1;61(5):759-67. doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-i. PMID: 2188735.
251. Borges-Canha M, Portela-Cidade JP, Dinis-Ribeiro M, Leite-Moreira AF, Pimentel-Nunes P. Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: a systematic review. Rev Esp Enferm Dig. 2015 Nov;107(11):659-71. doi: 10.17235/reed.2015.3830/2015. PMID: 26541655.
252. Kang M, Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. Semin Immunol. 2017 Aug;32:3-13. doi: 10.1016/j.smim.2017.04.003. Epub 2017 May 2. PMID: 28465070.
253. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. Nat Rev Microbiol. 2012 Jun 25;10(8):575-82. doi: 10.1038/nrmicro2819. PMID: 22728587.
254. Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. J Clin Invest. 2014 Oct;124(10):4166-72. doi: 10.1172/JCI72334. Epub 2014 Aug 8. PMID: 25105360; PMCID: PMC4191034.
255. Dejea CM, Fathi P, Craig JM, Boleij A, Taddese R, Geis AL, Wu X, DeStefano Shields CE, Hechenbleikner EM, Huso DL, Anders RA, Giardiello FM, Wick EC, Wang H, Wu S, Pardoll DM, Housseau F, Sears CL. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. Science. 2018

- Feb 2;359(6375):592-597. doi: 10.1126/science.aah3648. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29420293; PMCID: PMC5881113.
256. Kohoutova D, Smajs D, Moravkova P, Cyrany J, Moravkova M, Forstlova M, Cihak M, Rejchrt S, Bures J. *Escherichia coli* strains of phylogenetic group B2 and D and bacteriocin production are associated with advanced colorectal neoplasia. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 24;14:733. doi: 10.1186/s12879-014-0733-7. PMID: 25540872; PMCID: PMC4300055.
257. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, Clancy TE, Chung DC, Lochhead P, Hold GL, El-Omar EM, Brenner D, Fuchs CS, Meyerson M, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013 Aug 14;14(2):207-15. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.007. PMID: 23954159; PMCID: PMC3772512.
258. Bullman S, Pedomallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, Neuberg D, Huang K, Guevara F, Nelson T, Chipashvili O, Hagan T, Walker M, Ramachandran A, Diosdado B, Serna G, Mulet N, Landolfi S, Ramon Y Cajal S, Fasani R, Aguirre AJ, Ng K, Élez E, Ogino S, Tabernero J, Fuchs CS, Hahn WC, Nuciforo P, Meyerson M. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017 Dec 15;358(6369):1443-1448. doi: 10.1126/science.aal5240. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29170280; PMCID: PMC5823247.
259. Hold GL, Allen-Vercoe E. Gut microbial biofilm composition and organisation holds the key to CRC. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;16(6):329-330. doi: 10.1038/s41575-019-0148-4. PMID: 31040399.
260. Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM, White JR, Mark Welch JL, Rossetti BJ, Peterson SN, Snosrud EC, Borisy GG, Lazarev M, Stein E, Vadivelu J, Roslani AC, Malik AA, Wanyiri JW, Goh KL, Thevambiga I, Fu K, Wan F, Llosa N, Housseau F, Romans K, Wu X, McAllister FM, Wu S, Vogelstein B, Kinzler KW, Pardoll DM, Sears CL. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Dec 23;111(51):18321-6. doi: 10.1073/pnas.1406199111. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25489084; PMCID: PMC4280621.
261. Kim K, Castro EJT, Shim H, Advincula JVG, Kim YW. Differences Regarding the Molecular Features and Gut Microbiota Between Right and Left Colon Cancer. *Ann Coloproctol*. 2018 Dec;34(6):280-285. doi: 10.3393/ac.2018.12.17. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30630301; PMCID: PMC6347335.
262. Tomkovich S, Dejea CM, Winglee K, Drewes JL, Chung L, Housseau F, Pope JL, Gauthier J, Sun X, Mühlbauer M, Liu X, Fathi P, Anders RA, Besharati S, Perez-Chanona E, Yang Y, Ding H, Wu X, Wu S, White JR, Gharaibeh RZ, Fodor AA, Wang H, Pardoll DM, Jobin C, Sears CL. Human colon mucosal biofilms from healthy or colon cancer hosts are carcinogenic. *J Clin Invest*. 2019 Mar 11;129(4):1699-1712. doi: 10.1172/JCI124196. PMID: 30855275; PMCID: PMC6436866.
263. Yu J, Chen Y, Fu X, Zhou X, Peng Y, Shi L, Chen T, Wu Y. Invasive *Fusobacterium nucleatum* may play a role in the carcinogenesis of proximal colon cancer through the serrated neoplasia pathway. *Int J Cancer*. 2016 Sep 15;139(6):1318-26. doi: 10.1002/ijc.30168. Epub 2016 May 17. PMID: 27130618.
264. Fijan S, Frauwallner A, Langerholc T, Krebs B, Ter Haar Née Younes JA, Heschl A, Mičetić Turk D, Rogelj I. Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections: An Integrative Review of Literature. *Biomed Res Int*. 2019 Dec 12;2019:7585486. doi: 10.1155/2019/7585486. PMID: 31915703; PMCID: PMC6930797.

265. Haesler E, Swanson T, Ousey K, Carville K. Clinical indicators of wound infection and biofilm: reaching international consensus. *J Wound Care*. 2019 Mar 2;28(Sup3b):s4-s12. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup3b.S4. PMID: 30840533.
266. Percival SL, Hill KE, Williams DW, Hooper SJ, Thomas DW, Costerton JW. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen*. 2012 Sep-Oct;20(5):647-57. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00836.x. PMID: 22985037.
267. Davies CE, Wilson MJ, Hill KE, Stephens P, Hill CM, Harding KG, Thomas DW. Use of molecular techniques to study microbial diversity in the skin: chronic wounds reevaluated. *Wound Repair Regen*. 2001 Sep-Oct;9(5):332-40. doi: 10.1046/j.1524-475x.2001.00332.x. PMID: 11896975.
268. Brackman G, De Meyer L, Nelis HJ, Coenye T. Biofilm inhibitory and eradicating activity of wound care products against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms in an in vitro chronic wound model. *J Appl Microbiol*. 2013 Jun;114(6):1833-42. doi: 10.1111/jam.12191. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23490006.
269. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini Ed, Secor P, Sestrich J, Costerton JW, Stewart PS. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008 Jan-Feb;16(1):37-44. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x. Epub 2007 Dec 13. PMID: 18086294.
270. Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH, Mertz PM. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen*. 2008 Jan-Feb;16(1):23-9. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00303.x. PMID: 18211576.
271. Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz PM. A wound-isolated *Pseudomonas aeruginosa* grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy. *Dermatol Surg*. 2003 Jun;29(6):631-5. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29146.x. PMID: 12786708.
272. Haesler E, Swanson T, Ousey K, Carville K. Clinical indicators of wound infection and biofilm: reaching international consensus. *J Wound Care*. 2019 Mar 2;28(Sup3b):s4-s12. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup3b.S4. PMID: 30840533.
273. Jung HS, Ehlers MM, Lombaard H, Redelinguys MJ, Kock MM. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol*. 2017 Nov;43(6):651-667. doi: 10.1080/1040841X.2017.1291579. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28358585.
274. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Front Microbiol*. 2016 Jan 20;6:1528. doi: 10.3389/fmicb.2015.01528. PMID: 26834706; PMCID: PMC4718981.
275. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983 Jan;74(1):14-22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9. PMID: 6600371.
276. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106(5 Pt 1):1013-23. doi: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2. PMID: 16260520.
277. Machado A, Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2015 Dec 15;212(12):1856-61. doi: 10.1093/infdis/jiv338. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26080369.

278. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Feb;32(1):38-42. doi: 10.1097/QCO.0000000000000516. PMID: 30507674.
279. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vanechoutte M, Lemm V, Schilling J, Mendling W. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):256-63. doi: 10.1159/000314015. Epub 2010 Oct 16. PMID: 21051845.
280. Castro J, Alves P, Sousa C, Cereija T, França Â, Jefferson KK, Cerca N. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis Gardnerella vaginalis isolates. *Sci Rep.* 2015 Jun 26;5:11640. doi: 10.1038/srep11640. PMID: 26113465; PMCID: PMC4481526.
281. Castro J, França A, Bradwell KR, Serrano MG, Jefferson KK, Cerca N. Comparative transcriptomic analysis of *Gardnerella vaginalis* biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017 Feb 2;3:3. doi: 10.1038/s41522-017-0012-7. PMID: 28649404; PMCID: PMC5460279.
282. Castro J, Machado D, Cerca N. Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J.* 2019 May;13(5):1306-1317. doi: 10.1038/s41396-018-0337-0. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30670827; PMCID: PMC6474217.
283. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):32-39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.034. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28602480.
284. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May;212(5):611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25524398; PMCID: PMC4754962.
285. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717732.
286. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Tinelli R, Saliani N, Resta L, Bellavia M, De Vito D. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(2):108-15. doi: 10.1159/000223819. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19521097.
287. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol.* 1981 Aug;58(2):176-84. PMID: 7254729.
288. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. doi: 10.1371/journal.pone.0053997. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23320114; PMCID: PMC3540019.
289. Causey RC. Making sense of equine uterine infections: the many faces of physical clearance. *Vet J.* 2006 Nov;172(3):405-21. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.08.005. Epub 2005 Oct 5. PMID: 16169264.
290. Riddle WT, LeBlanc MM, Stromberg AJ. Relationships between uterine culture, cytology and pregnancy rates in a Thoroughbred practice. *Theriogenology.*

- 2007 Aug;68(3):395-402. doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.05.050. Epub 2007 Jun 21. PMID: 17583785.
291. Ferris RA, McCue PM, Borlee GI, Loncar KD, Hennes ML, Borlee BR. In Vitro Efficacy of Nonantibiotic Treatments on Biofilm Disruption of Gram-Negative Pathogens and an In Vivo Model of Infectious Endometritis Utilizing Isolates from the Equine Uterus. *J Clin Microbiol.* 2016 Mar;54(3):631-9. doi: 10.1128/JCM.02861-15. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26719448; PMCID: PMC4768000.
292. Ferris RA, McCue PM, Borlee GI, Glapa KE, Martin KH, Mangalea MR, Hennes ML, Wolfe LM, Broeckling CD, Borlee BR. Model of Chronic Equine Endometritis Involving a *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm. *Infect Immun.* 2017 Nov 17;85(12):e00332-17. doi: 10.1128/IAI.00332-17. PMID: 28970274; PMCID: PMC5695105.
293. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD005458. doi: 10.1002/14651858.CD005458.pub3. PMID: 23450563.
294. Halasa T, Huijps K, Østerås O, Hogeveen H. Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: a review. *Vet Q.* 2007 Mar;29(1):18-31. doi: 10.1080/01652176.2007.9695224. PMID: 17471788.
295. Almeida RA, Matthews KR, Cifrian E, Guidry AJ, Oliver SP. *Staphylococcus aureus* invasion of bovine mammary epithelial cells. *J Dairy Sci.* 1996 Jun;79(6):1021-6. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(96)76454-8. PMID: 8827466.
296. Kerro Dego O, van Dijk JE, Nederbragt H. Factors involved in the early pathogenesis of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis with emphasis on bacterial adhesion and invasion. A review. *Vet Q.* 2002 Dec;24(4):181-98. doi: 10.1080/01652176.2002.9695135. PMID: 12540135.
297. Hensen SM, Pavčić MJ, Lohuis JA, de Hoog JA, Poutrel B. Location of *Staphylococcus aureus* within the experimentally infected bovine udder and the expression of capsular polysaccharide type 5 in situ. *J Dairy Sci.* 2000 Sep;83(9):1966-75. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)75073-9. PMID: 11003225.
298. Seixas R, Varanda D, Bexiga R, Tavares L, Oliveira M. Biofilm-formation by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* isolates from subclinical mastitis in conditions mimicking the udder environment. *Pol J Vet Sci.* 2015;18(4):787-92. doi: 10.1515/pjvs-2015-0102. PMID: 26812821.
299. Xue T, Chen X, Shang F. Short communication: Effects of lactose and milk on the expression of biofilm-associated genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from a dairy cow with mastitis. *J Dairy Sci.* 2014 Oct;97(10):6129-34. doi: 10.3168/jds.2014-8344. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25151886.
300. Tremblay YD, Lamarche D, Chever P, Haine D, Messier S, Jacques M. Characterization of the ability of coagulase-negative staphylococci isolated from the milk of Canadian farms to form biofilms. *J Dairy Sci.* 2013 Jan;96(1):234-46. doi: 10.3168/jds.2012-5795. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23141829.
301. Simojoki H, Hyvönen P, Plumed Ferrer C, Taponen S, Pyörälä S. Is the biofilm formation and slime producing ability of coagulase-negative staphylococci associated with the persistence and severity of intramammary infection? *Vet Microbiol.* 2012 Aug 17;158(3-4):344-52. doi: 10.1016/j.vetmic.2012.02.031. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22424866.
302. Vautor E, Abadie G, Pont A, Thiery R. Evaluation of the presence of the *bap* gene in *Staphylococcus aureus* isolates recovered from human and animals species.

- Vet Microbiol. 2008 Mar 18;127(3-4):407-11. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.08.018. Epub 2007 Aug 19. PMID: 17881161.
303. Darwish SF, Asfour HA. Investigation of biofilm forming ability in Staphylococci causing bovine mastitis using phenotypic and genotypic assays. *ScientificWorldJournal*. 2013 Nov 2;2013:378492. doi: 10.1155/2013/378492. PMID: 24298212; PMCID: PMC3835882.
304. Cucarella C, Solano C, Valle J, Amorena B, Lasa I, Penadés JR. Bap, a Staphylococcus aureus surface protein involved in biofilm formation. *J Bacteriol*. 2001 May;183(9):2888-96. doi: 10.1128/JB.183.9.2888-2896.2001. PMID: 11292810; PMCID: PMC99507.
305. Zuniga E, Melville PA, Saidenberg AB, Laes MA, Gonsales FF, Salaberry SR, Gregori F, Brandão PE, dos Santos FG, Lincopan NE, Benites NR. Occurrence of genes coding for MSCRAMM and biofilm-associated protein Bap in Staphylococcus spp. isolated from bovine subclinical mastitis and relationship with somatic cell counts. *Microb Pathog*. 2015 Dec;89:1-6. doi: 10.1016/j.micpath.2015.08.014. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26318876.
306. Valle J, Latasa C, Gil C, Toledo-Arana A, Solano C, Penadés JR, Lasa I. Bap, a biofilm matrix protein of Staphylococcus aureus prevents cellular internalization through binding to GP96 host receptor. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002843. doi: 10.1371/journal.ppat.1002843. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22876182; PMCID: PMC3410863.
307. Gogoi-Tiwari J, Williams V, Waryah CB, Eto KY, Tau M, Costantino P, Tiwari HK, Mukkur T. Comparative studies of the immunogenicity and protective potential of biofilm vs planktonic Staphylococcus aureus vaccine against bovine mastitis using non-invasive mouse mastitis as a model system. *Biofouling*. 2015;31(7):543-54. doi: 10.1080/08927014.2015.1074681. PMID: 26293793.
308. Pérez MM, Prenafeta A, Valle J, Penadés J, Rota C, Solano C, Marco J, Grilló MJ, Lasa I, Irache JM, Maira-Litran T, Jiménez-Barbero J, Costa L, Pier GB, de Andrés D, Amorena B. Protection from Staphylococcus aureus mastitis associated with poly-N-acetyl beta-1,6 glucosamine specific antibody production using biofilm-embedded bacteria. *Vaccine*. 2009 Apr 14;27(17):2379-86. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.02.005. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19428854; PMCID: PMC3024585.
309. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012 Mar;23:3 p preceding table of contents, 1-298. PMID: 22764607.
310. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang DY. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Apr;17(4):24. doi: 10.1007/s11882-017-0693-2. PMID: 28389843; PMCID: PMC7088794.
311. Wu D, Bleier BS, Wei Y. Current Understanding of the Acute Exacerbation of Chronic Rhinosinusitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Dec 4;9:415. doi: 10.3389/fcimb.2019.00415. PMID: 31867289; PMCID: PMC6904278.
312. Foreman A, Boase S, Psaltis A, Wormald PJ. Role of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Apr;12(2):127-35. doi: 10.1007/s11882-012-0246-7. PMID: 22322439.

313. Harvey RJ, Lund VJ. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology*. 2007 Mar;45(1):3-13. PMID: 17432062..
314. Ramakrishnan Y, Shields RC, Elbadawey MR, Wilson JA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: what is new and where next? *J Laryngol Otol*. 2015 Aug;129(8):744-51. doi: 10.1017/S0022215115001620. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26120023.
315. Danielsen KA, Eskeland O, Fridrich-Aas K, Orszagh VC, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in patients with chronic rhinosinusitis: a confocal scanning laser microscopy study. *Rhinology*. 2014 Jun;52(2):150-155. doi: 10.4193/Rhino13.053. PMID: 24932627.
316. Galli J, Calò L, Ardito F, Imperiali M, Bassotti E, Passali GC, La Torre G, Paludetti G, Fadda G. Damage to ciliated epithelium in chronic rhinosinusitis: what is the role of bacterial biofilms? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 Dec;117(12):902-8. doi: 10.1177/000348940811701207. PMID: 19140536.
317. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Mar;132(3):414-7. doi: 10.1016/j.otohns.2004.11.011. PMID: 15746854.
318. You H, Zhuge P, Li D, Shao L, Shi H, Du H. Factors affecting bacterial biofilm expression in chronic rhinosinusitis and the influences on prognosis. *Am J Otolaryngol*. 2011 Nov-Dec;32(6):583-90. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.11.017. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21315484.
319. Wood AJ, Fraser J, Swift S, Amirapu S, Douglas RG. Are biofilms associated with an inflammatory response in chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011 Sep-Oct;1(5):335-9. doi: 10.1002/alr.20060. Epub 2011 Jun 6. PMID: 22287462.
320. Tan NC, Foreman A, Jardeleza C, Douglas R, Vreugde S, Wormald PJ. Intracellular *Staphylococcus aureus*: the Trojan horse of recalcitrant chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 Apr;3(4):261-6. doi: 10.1002/alr.21154. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23423994.
321. Głowacki R, Tomaszewski KA, Stręk P, Tomaszewska IM, Zgórska-Świerzy K, Markiewicz B, Składzień J. The influence of bacterial biofilm on the clinical outcome of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blind, scanning electron microscopy study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 May;271(5):1015-21. doi: 10.1007/s00405-013-2635-5. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23864247.
322. Zhang Z, Linkin DR, Finkelman BS, O'Malley BW Jr, Thaler ER, Doghramji L, Kennedy DW, Cohen NA, Palmer JN. Asthma and biofilm-forming bacteria are independently associated with revision sinus surgeries for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):221-223.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.022. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21439623.
323. Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol*. 2008 Jan-Feb;22(1):1-6. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3119. PMID: 18284851.
324. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2010 May-Jun;24(3):169-74. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3462. PMID: 20537281.
325. Maina IW, Patel NN, Cohen NA. Understanding the Role of Biofilms and Superantigens in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2018 Sep;6(3):253-262. doi: 10.1007/s40136-018-0212-6. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30859016; PMCID: PMC6407876.



326. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Apr;6(4):288-301. doi: 10.1038/nrmicro1871. PMID: 18340341.
327. Gilley RP, Orihuela CJ. Pneumococci in biofilms are non-invasive: implications on nasopharyngeal colonization. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Nov 6;4:163. doi: 10.3389/fcimb.2014.00163. PMID: 25414838; PMCID: PMC4222220.
328. Marks LR, Davidson BA, Knight PR, Hakansson AP. Interkingdom signaling induces *Streptococcus pneumoniae* biofilm dispersion and transition from asymptomatic colonization to disease. *mBio.* 2013 Jul 23;4(4):e00438-13. doi: 10.1128/mBio.00438-13. PMID: 23882016; PMCID: PMC3735180.
329. Zautner AE. Adenotonsillar disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012 May;6(2):121-9. doi: 10.2174/187221312800166877. PMID: 22452646.
330. Al-Mazrou KA, Al-Khattaf AS. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Jan;134(1):20-3. doi: 10.1001/archoto.2007.18. PMID: 18209130.
331. Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Jun;129(6):634-6. doi: 10.1001/archotol.129.6.634. PMID: 12810467.
332. Diaz RR, Picciafuoco S, Paraje MG, Villegas NA, Miranda JA, Albesa I, Cremonozzi D, Commisso R, Paglini-Oliva P. Relevance of biofilms in pediatric tonsillar disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Dec;30(12):1503-9. doi: 10.1007/s10096-011-1249-3. Epub 2011 Apr 17. PMID: 21499955.
333. Roberts AL, Connolly KL, Kirse DJ, Evans AK, Poehling KA, Peters TR, Reid SD. Detection of group A *Streptococcus* in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatr.* 2012 Jan 9;12:3. doi: 10.1186/1471-2431-12-3. PMID: 22230361; PMCID: PMC3279307.
334. Woo JH, Kim ST, Kang IG, Lee JH, Cha HE, Kim DY. Comparison of tonsillar biofilms between patients with recurrent tonsillitis and a control group. *Acta Otolaryngol.* 2012 Oct;132(10):1115-20. doi: 10.3109/00016489.2012.689859. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22690674.
335. Hoa M, Tomovic S, Nistico L, Hall-Stoodley L, Stoodley P, Sachdeva L, Berk R, Coticchia JM. Identification of adenoid biofilms with middle ear pathogens in otitis-prone children utilizing SEM and FISH. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Sep;73(9):1242-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.05.016. Epub 2009 Jun 13. PMID: 19525016.
336. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Med Sci (Basel).* 2019 Feb 25;7(2):35. doi: 10.3390/medsci7020035. PMID: 30823617; PMCID: PMC6410137.
337. Fiedler T, Riani C, Koczan D, Standar K, Kreikemeyer B, Podbielski A. Protective mechanisms of respiratory tract *Streptococci* against *Streptococcus pyogenes* biofilm formation and epithelial cell infection. *Appl Environ Microbiol.* 2013 Feb;79(4):1265-76. doi: 10.1128/AEM.03350-12. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23241973; PMCID: PMC3568619.
338. Kinnari TJ. The role of biofilm in chronic laryngitis and in head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Dec;23(6):448-53. doi: 10.1097/MOO.0000000000000200. PMID: 26371604.
339. Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, Cotter PA. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Apr;12(4):274-88. doi: 10.1038/nrmicro3235. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24608338; PMCID: PMC4205565.

340. Cattelan N, Dubey P, Arnal L, Yantorno OM, Deora R. Bordetella biofilms: a lifestyle leading to persistent infections. *Pathog Dis.* 2016 Feb;74(1):ftv108. doi: 10.1093/femspd/ftv108. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26586694; PMCID: PMC4830220.
341. Cattelan N, Jennings-Gee J, Dubey P, Yantorno OM, Deora R. Hyperbiofilm Formation by Bordetella pertussis Strains Correlates with Enhanced Virulence Traits. *Infect Immun.* 2017 Nov 17;85(12):e00373-17. doi: 10.1128/IAI.00373-17. PMID: 28893915; PMCID: PMC5695122.
342. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, Wu KH, Goldsmith CS, Greer PW, Montague JL, Eliason MT, Holman RC, Guarner J, Shieh WJ, Zaki SR. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis infection in infants. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 1;47(3):328-38. doi: 10.1086/589753. PMID: 18558873.
343. de Gouw D, Serra DO, de Jonge MI, Hermans PW, Wessels HJ, Zomer A, Yantorno OM, Diavatopoulos DA, Mooi FR. The vaccine potential of Bordetella pertussis biofilm-derived membrane proteins. *Emerg Microbes Infect.* 2014 Aug;3(8):e58. doi: 10.1038/emi.2014.58. Epub 2014 Aug 20. PMID: 26038752; PMCID: PMC4150286.
344. Dorji D, Graham RM, Singh AK, Ramsay JP, Price P, Lee S. Immunogenicity and protective potential of Bordetella pertussis biofilm and its associated antigens in a murine model. *Cell Immunol.* 2019 Mar;337:42-47. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.01.006. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30770093.
345. Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. Pseudomonas aeruginosa biofilms in cystic fibrosis. *Future Microbiol.* 2010 Nov;5(11):1663-74. doi: 10.2217/fmb.10.125. PMID: 21133688.
346. Ciofu O, Tolker-Nielsen T, Jensen PØ, Wang H, Høiby N. Antimicrobial resistance, respiratory tract infections and role of biofilms in lung infections in cystic fibrosis patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015 May;85:7-23. doi: 10.1016/j.addr.2014.11.017. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25477303.
347. Hector A, Frey N, Hartl D. Update on host-pathogen interactions in cystic fibrosis lung disease. *Mol Cell Pediatr.* 2016 Dec;3(1):12. doi: 10.1186/s40348-016-0039-5. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26905568; PMCID: PMC4764602.
348. Starner TD, Zhang N, Kim G, Apicella MA, McCray PB Jr. Haemophilus influenzae forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 15;174(2):213-20. doi: 10.1164/rccm.200509-1459OC. Epub 2006 May 4. PMID: 16675778; PMCID: PMC2662906.
349. Baltimore RS, Christie CD, Smith GJ. Immunohistopathologic localization of Pseudomonas aeruginosa in lungs from patients with cystic fibrosis. Implications for the pathogenesis of progressive lung deterioration. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Dec;140(6):1650-61. doi: 10.1164/ajrccm/140.6.1650. PMID: 2513765.
350. Høiby N, Krogh Johansen H, Moser C, Song Z, Ciofu O, Kharazmi A. Pseudomonas aeruginosa and the in vitro and in vivo biofilm mode of growth. *Microbes Infect.* 2001 Jan;3(1):23-35. doi: 10.1016/s1286-4579(00)01349-6. PMID: 11226851.
351. Lam J, Chan R, Lam K, Costerton JW. Production of mucoid microcolonies by Pseudomonas aeruginosa within infected lungs in cystic fibrosis. *Infect Immun.* 1980 May;28(2):546-56. doi: 10.1128/iai.28.2.546-556.1980. PMID: 6772562; PMCID: PMC550970.
352. Singh PK, Schaefer AL, Parsek MR, Moninger TO, Welsh MJ, Greenberg EP. Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with

- bacterial biofilms. *Nature*. 2000 Oct 12;407(6805):762-4. doi: 10.1038/35037627. PMID: 11048725.
353. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J, Weiss T, Botzenhart K, Yankaskas JR, Randell S, Boucher RC, Döring G. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest*. 2002 Feb;109(3):317-25. doi: 10.1172/JCI13870. PMID: 11827991; PMCID: PMC150856.
354. Yoon SS, Hennigan RF, Hilliard GM, Ochsner UA, Parvatiyar K, Kamani MC, Allen HL, DeKievit TR, Gardner PR, Schwab U, Rowe JJ, Iglewski BH, McDermott TR, Mason RP, Wozniak DJ, Hancock RE, Parsek MR, Noah TL, Boucher RC, Hassett DJ. *Pseudomonas aeruginosa* anaerobic respiration in biofilms: relationships to cystic fibrosis pathogenesis. *Dev Cell*. 2002 Oct;3(4):593-603. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00295-2. PMID: 12408810.
355. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, Hall-Stoodley L, Holá V, Imbert C, Kirketerp-Møller K, Lebeaux D, Oliver A, Ullmann AJ, Williams C; ESCMID Study Group for Biofilms and Consulting External Expert Werner Zimmerli. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect*. 2015 May;21 Suppl 1:S1-25. doi: 10.1016/j.cmi.2014.10.024. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25596784.
356. Yoon BI, Han DS, Ha US, Lee SJ, Sohn DW, Kim HW, Han CH, Cho YH. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate Int*. 2013;1(2):89-93. doi: 10.12954/PI.12013. Epub 2013 Jun 30. PMID: 24223408; PMCID: PMC3814117.
357. Yoon BI, Kim S, Han DS, Ha US, Lee SJ, Kim HW, Han CH, Cho YH. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother*. 2012 Aug;18(4):444-50. doi: 10.1007/s10156-011-0350-y. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22215226.
358. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia*. 2008 Apr;40(2):100-4. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00827.x. PMID: 18336459.
359. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection*. 1991;19 Suppl 3:S119-25. doi: 10.1007/BF01643680. PMID: 2055646.
360. Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Albanese S, Meacci F, Mazzoli S, Naber K. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J Urol*. 2014 Jun;32(3):737-42. doi: 10.1007/s00345-013-1145-9. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23918259.
361. Kanamaru S, Kurazono H, Terai A, Monden K, Kumon H, Mizunoe Y, Ogawa O, Yamamoto S. Increased biofilm formation in *Escherichia coli* isolated from acute prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Aug;28 Suppl 1:S21-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.05.006. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16828264
362. Soto SM, Smithson A, Martinez JA, Horcajada JP, Mensa J, Vila J. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *J Urol*. 2007 Jan;177(1):365-8. doi: 10.1016/j.juro.2006.08.081. PMID: 17162092.
363. Cai T, Tessarolo F, Caola I, Piccoli F, Nollo G, Caciagli P, Mazzoli S, Palmieri A, Verze P, Malossini G, Mirone V, Bjerklund Johansen TE. Prostate calcifications: A case series supporting the microbial biofilm theory. *Investig Clin Urol*. 2018

*Rolul biofilmului bacterian în patologia otorinolaringologică*

- May;59(3):187-193. doi: 10.4111/icu.2018.59.3.187. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29744476; PMCID: PMC5934281.
364. Nickel JC, Olson ME, Barabas A, Benediktsson H, Dasgupta MK, Costerton JW. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. *Br J Urol.* 1990 Jul;66(1):47-54. doi: 10.1111/j.1464-410x.1990.tb14864.x. PMID: 2203502.
365. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010 Aug;59(3):337-44. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00659.x. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20298500.
366. Longhi C, Comanducci A, Riccioli A, Ziparo E, Marazzato M, Aleandri M, Conte AL, Lepanto MS, Goldoni P, Conte MP. Features of uropathogenic *Escherichia coli* able to invade a prostate cell line. *New Microbiol.* 2016 Apr;39(2):146-9. PMID: 27196555.
367. Rudick CN, Berry RE, Johnson JR, Johnston B, Klumpp DJ, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Uropathogenic *Escherichia coli* induces chronic pelvic pain. *Infect Immun.* 2011 Feb;79(2):628-35. doi: 10.1128/IAI.00910-10. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21078846; PMCID: PMC3028831.
368. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science.* 2003 Jul 4;301(5629):105-7. doi: 10.1126/science.1084550. PMID: 12843396.
369. Berry RE, Klumpp DJ, Schaeffer AJ. Urothelial cultures support intracellular bacterial community formation by uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2009 Jul;77(7):2762-72. doi: 10.1128/IAI.00323-09. Epub 2009 May 18. PMID: 19451249; PMCID: PMC2708588.
370. Conte MP, Aleandri M, Marazzato M, Conte AL, Ambrosi C, Nicoletti M, Zagaglia C, Gambarà G, Palombi F, De Cesaris P, Ziparo E, Palamara AT, Riccioli A, Longhi C. The Adherent/Invasive *Escherichia coli* Strain LF82 Invades and Persists in Human Prostate Cell Line RWPE-1, Activating a Strong Inflammatory Response. *Infect Immun.* 2016 Oct 17;84(11):3105-3113. doi: 10.1128/IAI.00438-16. PMID: 27600504; PMCID: PMC5067744.
371. Liu SC, Han XM, Shi M, Pang ZL. Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the bladders of female patients with sterile urine after antibiotic therapies. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016 Oct;36(5):710-715. doi: 10.1007/s11596-016-1649-9. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27752899.
372. Olson PD, Hunstad DA. Subversion of Host Innate Immunity by Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pathogens.* 2016 Jan 4;5(1):2. doi: 10.3390/pathogens5010002. PMID: 26742078; PMCID: PMC4810123.
373. Lakeman MM, Roovers JP. Urinary tract infections in women with urogynaecological symptoms. *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Feb;29(1):92-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000229. PMID: 26658649.
374. Scott VC, Haake DA, Churchill BM, Justice SS, Kim JH. Intracellular Bacterial Communities: A Potential Etiology for Chronic Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology.* 2015 Sep;86(3):425-31. doi: 10.1016/j.urology.2015.04.002. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26189137; PMCID: PMC4617679.
375. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Vignoli R. Detection of intracellular bacterial communities in a child with *Escherichia coli* recurrent urinary tract infections. *Pathog Dis.* 2013 Aug;68(3):78-81. doi: 10.1111/2049-632X.12047. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23733378.
376. Anderson GG, Dodson KW, Hooton TM, Hultgren SJ. Intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis.

- Trends Microbiol. 2004 Sep;12(9):424-30. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.005. PMID: 15337164.
377. Anderson GG, Martin SM, Hultgren SJ. Host subversion by formation of intracellular bacterial communities in the urinary tract. *Microbes Infect.* 2004 Oct;6(12):1094-101. doi: 10.1016/j.micinf.2004.05.023. PMID: 15380779.
378. Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, Hultgren SJ. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Feb 3;101(5):1333-8. doi: 10.1073/pnas.0308125100. Epub 2004 Jan 22. PMID: 14739341; PMCID: PMC337053.
379. Garofalo CK, Hooton TM, Martin SM, Stamm WE, Palermo JJ, Gordon JI, Hultgren SJ. *Escherichia coli* from urine of female patients with urinary tract infections is competent for intracellular bacterial community formation. *Infect Immun.* 2007 Jan;75(1):52-60. doi: 10.1128/IAI.01123-06. Epub 2006 Oct 30. PMID: 17074856; PMCID: PMC1828379.
380. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* 2007 Dec;4(12):e329. doi: 10.1371/journal.pmed.0040329. PMID: 18092884; PMCID: PMC2140087.
381. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pérez MC, Vignoli R. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 1;59(11):e158-64. doi: 10.1093/cid/ciu634. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25091303; PMCID: PMC4650771.
382. Auinger P, Lanphear BP, Kalkwarf HJ, Mansour ME. Trends in otitis media among children in the United States. *Pediatrics.* 2003 Sep;112(3 Pt 1):514-20. doi: 10.1542/peds.112.3.514. PMID: 12949276.
383. DeAntonio R, Yarzabal JP, Cruz JP, Schmidt JE, Kleijnen J. Epidemiology of otitis media in children from developing countries: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Jun;85:65-74. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.03.032. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27240499.
384. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet.* 2004 Feb 7;363(9407):465-73. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15495-0. Erratum in: *Lancet.* 2004 Mar 27;363(9414):1080. PMID: 14962529.
385. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, Venekamp RP. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Sep 8;2(1):16063. doi: 10.1038/nrdp.2016.63. PMID: 27604644; PMCID: PMC7097351.
386. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, Grasso D, Barbiero C, Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One.* 2012;7(4):e36226. doi: 10.1371/journal.pone.0036226. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22558393; PMCID: PMC3340347.
387. Chonmaitree T, Trujillo R, Jennings K, Alvarez-Fernandez P, Patel JA, Loeffelholz MJ, Nokso-Koivisto J, Matalon R, Pyles RB, Miller AL, McCormick DP. Acute Otitis Media and Other Complications of Viral Respiratory Infection. *Pediatrics.* 2016 Apr;137(4):e20153555. doi: 10.1542/peds.2015-3555. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27020793; PMCID: PMC4811317.
388. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *Tonawanda/Williamsville Pediatrics. J Infect Dis.* 1997 Jun;175(6):1440-5. doi: 10.1086/516477. PMID: 9180184.

389. Giebink GS, Juhn SK, Weber ML, Le CT. The bacteriology and cytology of chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis*. 1982 Mar-Apr;1(2):98-103. doi: 10.1097/00006454-198203000-00007. PMID: 6983682. [
390. Hotomi M, Tabata T, Kakiuchi H, Kunimoto M. Detection of *Haemophilus influenzae* in middle ear of otitis media with effusion by polymerase chain reaction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993 Aug;27(2):119-26. doi: 10.1016/0165-5876(93)90127-o. PMID: 8258479.
391. Post JC, Preston RA, Aul JJ, Larkins-Pettigrew M, Rydquist-White J, Anderson KW, Wadowsky RM, Reagan DR, Walker ES, Kingsley LA, Magit AE, Ehrlich GD. Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA*. 1995 May 24-31;273(20):1598-604. PMID: 7745773.
392. Fergie N, Bayston R, Pearson JP, Birchall JP. Is otitis media with effusion a biofilm infection? *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004 Feb;29(1):38-46. doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00767.x. PMID: 14961850.
393. Ehrlich GD, Veeh R, Wang X, Costerton JW, Hayes JD, Hu FZ, Daigle BJ, Ehrlich MD, Post JC. Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in the chinchilla model of otitis media. *JAMA*. 2002 Apr 3;287(13):1710-5. doi: 10.1001/jama.287.13.1710. PMID: 11926896.
394. Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A, Nistico L, Nguyen D, Hayes J, Forbes M, Greenberg DP, Dice B, Burrows A, Wackym PA, Stoodley P, Post JC, Ehrlich GD, Kerschner JE. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA*. 2006 Jul 12;296(2):202-11. doi: 10.1001/jama.296.2.202. PMID: 16835426; PMCID: PMC1885379.
395. Post JC. Direct evidence of bacterial biofilms in otitis media. *Laryngoscope*. 2001 Dec;111(12):2083-94. doi: 10.1097/00005537-200112000-00001. PMID: 11802002.
396. Daniel M, Imtiaz-Umer S, Fergie N, Birchall JP, Bayston R. Bacterial involvement in otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Oct;76(10):1416-22. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.06.013. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819485.
397. Van Hoecke H, De Paepe AS, Lambert E, Van Belleghem JD, Cools P, Van Simaey L, Deschaght P, Vanechoutte M, Dhooge I. *Haemophilus influenzae* biofilm formation in chronic otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;273(11):3553-3560. doi: 10.1007/s00405-016-3958-9. Epub 2016 Mar 5. PMID: 26946303.
398. Nistico L, Kreft R, Gieseke A, Coticchia JM, Burrows A, Khampang P, Liu Y, Kerschner JE, Post JC, Lonergan S, Sampath R, Hu FZ, Ehrlich GD, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Adenoid reservoir for pathogenic biofilm bacteria. *J Clin Microbiol*. 2011 Apr;49(4):1411-20. doi: 10.1128/JCM.00756-10. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21307211; PMCID: PMC3122793.
399. Kania RE, Lamers GE, Vonk MJ, Dorpmans E, Struik J, Tran Ba Huy P, Hiemstra P, Bloemberg GV, Grote JJ. Characterization of mucosal biofilms on human adenoid tissues. *Laryngoscope*. 2008 Jan;118(1):128-34. doi: 10.1097/MLG.0b013e318155a464. PMID: 17975509.
400. Coticchia JM, Chen M, Sachdeva L, Mutchnick S. New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children. *Front Pediatr*. 2013 Dec 23;1:52. doi: 10.3389/fped.2013.00052. PMID: 24400296; PMCID: PMC3874850.
401. Kaur R, Chang A, Xu Q, Casey JR, Pichichero ME. Phylogenetic relatedness and diversity of non-typable *Haemophilus influenzae* in the nasopharynx and middle ear fluid of children with acute otitis media. *J Med Microbiol*. 2011 Dec;60(Pt

- 12):1841-1848. doi: 10.1099/jmm.0.034041-0. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21799196; PMCID: PMC3347915.
402. Galli J, Calò L, Giuliani M, Sergi B, Lucidi D, Meucci D, Bassotti E, Sanguinetti M, Paludetti G. Biofilm's Role in Chronic Cholesteatomatous Otitis Media: A Pilot Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 May;154(5):914-6. doi: 10.1177/0194599816630548. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26932953.
403. Kaya E, Dag I, Incesulu A, Gurbuz MK, Acar M, Birdane L. Investigation of the presence of biofilms in chronic suppurative otitis media, nonsuppurative otitis media, and chronic otitis media with cholesteatoma by scanning electron microscopy. *ScientificWorldJournal*. 2013 Oct 27;2013:638715. doi: 10.1155/2013/638715. PMID: 24288500; PMCID: PMC3826458.
404. Lampikoski H, Aarnisalo AA, Jero J, Kinnari TJ. Mastoid biofilm in chronic otitis media. *Otol Neurotol*. 2012 Jul;33(5):785-8. doi: 10.1097/MAO.0b013e318259533f. PMID: 22699988.
405. Saunders J, Murray M, Alleman A. Biofilms in chronic suppurative otitis media and cholesteatoma: scanning electron microscopy findings. *Am J Otolaryngol*. 2011 Jan-Feb;32(1):32-7. doi: 10.1016/j.amjoto.2009.09.010. Epub 2009 Dec 24. PMID: 20036033.
406. Kuo CL, Shiao AS, Yung M, Sakagami M, Sudhoff H, Wang CH, Hsu CH, Lien CF. Updates and knowledge gaps in cholesteatoma research. *Biomed Res Int*. 2015;2015:854024. doi: 10.1155/2015/854024. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25866816; PMCID: PMC4381684.
407. Louw L. Acquired cholesteatoma pathogenesis: stepwise explanations. *J Laryngol Otol*. 2010 Jun;124(6):587-93. doi: 10.1017/S0022215109992763. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20156369.
408. Hoa M, Syamal M, Sachdeva L, Berk R, Coticchia J. Demonstration of nasopharyngeal and middle ear mucosal biofilms in an animal model of acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009 Apr;118(4):292-8. doi: 10.1177/000348940911800410. PMID: 19462851
409. Chole RA, Faddis BT. Evidence for microbial biofilms in cholesteatomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Oct;128(10):1129-33. doi: 10.1001/archotol.128.10.1129. PMID: 12365883.
410. Gu X, Keyoumu Y, Long L, Zhang H. Detection of bacterial biofilms in different types of chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Nov;271(11):2877-83. doi: 10.1007/s00405-013-2766-8. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24132653.
411. Verhoeff M, van der Veen EL, Rovers MM, Sanders EA, Schilder AG. Chronic suppurative otitis media: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Jan;70(1):1-12. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.08.021. Epub 2005 Sep 27. PMID: 16198004.
412. Mittal R, Lisi CV, Gerring R, Mittal J, Mathee K, Narasimhan G, Azad RK, Yao Q, Grati M, Yan D, Eshraghi AA, Angeli SI, Telischi FF, Liu XZ. Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media. *J Med Microbiol*. 2015 Oct;64(10):1103-1116. doi: 10.1099/jmm.0.000155. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26248613; PMCID: PMC4835974.
413. Lee MR, Pawlowski KS, Luong A, Furze AD, Roland PS. Biofilm presence in humans with chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Nov;141(5):567-71. doi: 10.1016/j.otohns.2009.08.010. PMID: 19861192.
414. Belfield K, Bayston R, Birchall JP, Daniel M. Do orally administered antibiotics reach concentrations in the middle ear sufficient to eradicate planktonic and

*Rolul biofilmului bacterian în patologia otorinolaringologică*

- biofilm bacteria? A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Mar;79(3):296-300. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.01.003. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25623134.
415. Ah-Tye C, Paradise JL, Colborn DK. Otorrhea in young children after tympanostomy-tube placement for persistent middle-ear effusion: prevalence, incidence, and duration. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1251-8. doi: 10.1542/peds.107.6.1251. PMID: 11389239.
416. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, Tunkel DE, Hussey HM, Fichera JS, Grimes AM, Hackell JM, Harrison MF, Haskell H, Haynes DS, Kim TW, Lafreniere DC, LeBlanc K, Mackey WL, Netterville JL, Pipan ME, Raol NP, Schellhase KG. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jul;149(1 Suppl):S1-35. doi: 10.1177/0194599813487302. PMID: 23818543.
417. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Apr;124(4):374-80. doi: 10.1067/mhn.2001.113941. PMID: 11283489.
418. Mehta AJ, Lee JC, Stevens GR, Antonelli PJ. Opening plugged tympanostomy tubes: effect of biofilm formation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jan;134(1):121-5. doi: 10.1016/j.otohns.2005.10.017. PMID: 16399191.
419. Saidi IS, Biedlingmaier JF, Whelan P. In vivo resistance to bacterial biofilm formation on tympanostomy tubes as a function of tube material. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 May;120(5):621-7. doi: 10.1053/hn.1999.v120.a94162. PMID: 10229584.
420. Idicula WK, Jurcisek JA, Cass ND, Ali S, Goodman SD, Elmaraghy CA, Jatana KR, Bakaletz LO. Identification of biofilms in post-tympanostomy tube otorrhea. *Laryngoscope*. 2016 Aug;126(8):1946-51. doi: 10.1002/lary.25826. Epub 2016 Jan 4. PMID: 27426942; PMCID: PMC4955598.
421. Cunningham MJ, Eavey RD, Krouse JH, Kiskaddon RM. Tympanostomy tubes: experience with removal. *Laryngoscope*. 1993 Jun;103(6):659-62. doi: 10.1288/00005537-199306000-00014. PMID: 8502099.
422. Dohar J, Giles W, Roland P, Bikhazi N, Carroll S, Moe R, Reese B, Dupre S, Wall M, Stroman D, McLean C, Crenshaw K. Topical ciprofloxacin/dexamethasone superior to oral amoxicillin/clavulanic acid in acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):e561-9. doi: 10.1542/peds.2005-2033. Epub 2006 Jul 31. PMID: 16880248.
423. Naves P, del Prado G, Huelves L, Rodríguez-Cerrato V, Ruiz V, Ponte MC, Soriano F. Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia coli* strains. *J Hosp Infect*. 2010 Oct;76(2):165-70. doi: 10.1016/j.jhin.2010.05.011. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20615578.
424. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2001;55:165-99. doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.165. PMID: 11544353.
425. Håvarstein LS, Coomaraswamy G, Morrison DA. An unmodified heptadecapeptide pheromone induces competence for genetic transformation in *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Nov 21;92(24):11140-4. doi: 10.1073/pnas.92.24.11140. PMID: 7479953; PMCID: PMC40587.
426. Ji G, Beavis RC, Novick RP. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Dec 19;92(26):12055-9. doi: 10.1073/pnas.92.26.12055. PMID: 8618843; PMCID: PMC40295.



427. Sreenivasan P, Nujum ZT, Purushothaman KK. Clinical response to antibiotics among children with bloody diarrhea. *Indian Pediatr.* 2013 Mar;50(3):340-1. doi: 10.1007/s13312-013-0093-1. PMID: 23680611.
- 
428. Kalkum M, Lyon GJ, Chait BT. Detection of secreted peptides by using hypothesis-driven multistage mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Mar 4;100(5):2795-800. doi: 10.1073/pnas.0436605100. Epub 2003 Feb 18. PMID: 12591958; PMCID: PMC151420.
429. Lazazzera BA. The intracellular function of extracellular signaling peptides. *Peptides.* 2001 Oct;22(10):1519-27. doi: 10.1016/s0196-9781(01)00488-0. PMID: 11587781.
430. Otto M, Süssmuth R, Jung G, Götz F. Structure of the pheromone peptide of the *Staphylococcus epidermidis* agr system. *FEBS Lett.* 1998 Mar 6;424(1-2):89-94. doi: 10.1016/s0014-5793(98)00145-8. PMID: 9537521.
431. Thoendel M, Kavanaugh JS, Flack CE, Horswill AR. Peptide signaling in the staphylococci. *Chem Rev.* 2011 Jan 12;111(1):117-51. doi: 10.1021/cr100370n. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21174435; PMCID: PMC3086461.
432. Sekhar S, Kumar R, Chakraborti A. Role of biofilm formation in the persistent colonization of *Haemophilus influenzae* in children from northern India. *J Med Microbiol.* 2009 Nov;58(Pt 11):1428-1432. doi: 10.1099/jmm.0.010355-0. Epub 2009 Jul 30. PMID: 19643934.
433. Khan S, Singh P, Asthana A, Ansari M. Magnitude of drug resistant shigellosis in Nepalese patients. *Iran J Microbiol.* 2013 Dec;5(4):334-8. PMID: 25848501; PMCID: PMC4385157.
434. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol.* 2005 Jan;13(1):34-40. doi: 10.1016/j.tim.2004.11.010. PMID: 15639630.
435. Ma L, Conover M, Lu H, Parsek MR, Bayles K, Wozniak DJ. Assembly and development of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *PLoS Pathog.* 2009 Mar;5(3):e1000354. doi: 10.1371/journal.ppat.1000354. Epub 2009 Mar 27. PMID: 19325879; PMCID: PMC2654510.
436. Larson EL, Gomez-Duarte C, Lee LV, Della-Latta P, Kain DJ, Keswick BH. Microbial flora of hands of homemakers. *Am J Infect Control.* 2003 Apr;31(2):72-9. doi: 10.1067/mic.2003.33. PMID: 12665739.
437. Mooij MJ, Drenkard E, Llamas MA, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Savelkoul PHM, Ausubel FM, Bitter W. Characterization of the integrated filamentous phage Pf5 and its involvement in small-colony formation. *Microbiology (Reading).* 2007 Jun;153(Pt 6):1790-1798. doi: 10.1099/mic.0.2006/003533-0. PMID: 17526836; PMCID: PMC3820363.
438. Jensen PØ, Bjarnsholt T, Phipps R, Rasmussen TB, Calum H, Christoffersen L, Moser C, Williams P, Pressler T, Givskov M, Høiby N. Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology (Reading).* 2007 May;153(Pt 5):1329-1338. doi: 10.1099/mic.0.2006/003863-0. PMID: 17464047.
439. Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V, Jadeja L. Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis.* 1983 Mar-Apr;5(2):279-313. doi: 10.1093/clinids/5.2.279. PMID: 6405475.
440. Gallagher LA, Manoil C. *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 kills *Caenorhabditis elegans* by cyanide poisoning. *J Bacteriol.* 2001 Nov;183(21):6207-14. doi: 10.1128/JB.183.21.6207-6214.2001. PMID: 11591663; PMCID: PMC100099.

441. Neely AN, Holder IA, Wiener-Kronish JP, Sawa T. Passive anti-PcrV treatment protects burned mice against *Pseudomonas aeruginosa* challenge. *Burns*. 2005 Mar;31(2):153-8. doi: 10.1016/j.burns.2004.09.002. PMID: 15683685.
442. McVay CS, Velásquez M, Fralick JA. Phage therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a mouse burn wound model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):1934-8. doi: 10.1128/AAC.01028-06. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17387151; PMCID: PMC1891379.
443. Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2001 Apr;3(2):255-64. PMID: 11321581.
444. Lutz JK, Lee J. Prevalence and antimicrobial-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in swimming pools and hot tubs. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Feb;8(2):554-64. doi: 10.3390/ijerph8020554. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21556203; PMCID: PMC3084478.
445. Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol*. 2001 Jan;9(1):34-9. doi: 10.1016/s0966-842x(00)01913-2. PMID: 11166241.
446. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Apr;15(2):194-222. doi: 10.1128/CMR.15.2.194-222.2002. PMID: 11932230; PMCID: PMC118069.
447. Novick RP, Geisinger E. Quorum sensing in staphylococci. *Annu Rev Genet*. 2008;42:541-64. doi: 10.1146/annurev.genet.42.110807.091640. PMID: 18713030.
448. Vuong C, Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes Infect*. 2002 Apr;4(4):481-9. doi: 10.1016/s1286-4579(02)01563-0. PMID: 11932199.
449. Foulston L, Elsholz AK, DeFrancesco AS, Losick R. The extracellular matrix of *Staphylococcus aureus* biofilms comprises cytoplasmic proteins that associate with the cell surface in response to decreasing pH. *mBio*. 2014 Sep 2;5(5):e01667-14. doi: 10.1128/mBio.01667-14. PMID: 25182325; PMCID: PMC4173787.
450. Vadyvaloo V, Otto M. Molecular genetics of *Staphylococcus epidermidis* biofilms on indwelling medical devices. *Int J Artif Organs*. 2005 Nov;28(11):1069-78. doi: 10.1177/039139880502801104. PMID: 16353113.
451. Arber N, Pras E, Copperman Y, Schapiro JM, Meiner V, Lossos IS, Militianu A, Hassin D, Pras E, Shai A, et al. Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1994 Nov;73(6):299-305. doi: 10.1097/00005792-199411000-00003. PMID: 7984081.
452. Mack D, Fischer W, Krokotsch A, Leopold K, Hartmann R, Egge H, Laufs R. The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear beta-1,6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis. *J Bacteriol*. 1996 Jan;178(1):175-83. doi: 10.1128/jb.178.1.175-183.1996. PMID: 8550413; PMCID: PMC177636.
453. Rohde H, Burandt EC, Siemssen N, Frommelt L, Burdelski C, Wurster S, Scherpe S, Davies AP, Harris LG, Horstkotte MA, Knobloch JK, Rangunath C, Kaplan JB, Mack D. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections. *Biomaterials*. 2007 Mar;28(9):1711-20. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.046. Epub 2006 Dec 21. PMID: 17187854.
454. Pearl S, Gabay C, Kishony R, Oppenheim A, Balaban NQ. Nongenetic individuality in the host-phage interaction. *PLoS Biol*. 2008 May 20;6(5):e120. doi: 10.1371/journal.pbio.0060120. PMID: 18494559; PMCID: PMC2386839.

455. Ong EL, Ellis ME, Webb AK, Neal KR, Dodd M, Caul EO, Burgess S. Infective respiratory exacerbations in young adults with cystic fibrosis: role of viruses and atypical microorganisms. *Thorax*. 1989 Sep;44(9):739-42. doi: 10.1136/thx.44.9.739. PMID: 2588211; PMCID: PMC462055.
456. Kelley SP, Courtneidge HR, Birch RE, Contreras-Sanz A, Kelly MC, Durodie J, Peppiatt-Wildman CM, Farmer CK, Delaney MP, Malone-Lee J, Harber MA, Wildman SS. Urinary ATP and visualization of intracellular bacteria: a superior diagnostic marker for recurrent UTI in renal transplant recipients? *Springerplus*. 2014 Apr 23;3:200. doi: 10.1186/2193-1801-3-200. PMID: 24839587; PMCID: PMC4022969.
457. Semmler AB, Whitchurch CB, Mattick JS. A re-examination of twitching motility in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology (Reading)*. 1999 Oct;145 ( Pt 10):2863-73. doi: 10.1099/00221287-145-10-2863. PMID: 10537208.
458. Reimann C, Ginet N, Michel L, Keel C, Michaux P, Krishnapillai V, Zala M, Heurlier K, Triandafillu K, Harms H, Défago G, Haas D. Genetically programmed autoinducer destruction reduces virulence gene expression and swarming motility in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiology (Reading)*. 2002 Apr;148(Pt 4):923-932. doi: 10.1099/00221287-148-4-923. PMID: 11932439.
459. Schreiber K, Boes N, Eschbach M, Jaensch L, Wehland J, Bjarnsholt T, Givskov M, Hentzer M, Schobert M. Anaerobic survival of *Pseudomonas aeruginosa* by pyruvate fermentation requires an Usp-type stress protein. *J Bacteriol*. 2006 Jan;188(2):659-68. doi: 10.1128/JB.188.2.659-668.2006. PMID: 16385055; PMCID: PMC1347276.
460. Folsom JP, Richards L, Pitts B, Roe F, Ehrlich GD, Parker A, Mazurie A, Stewart PS. Physiology of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms as revealed by transcriptome analysis. *BMC Microbiol*. 2010 Nov 17;10:294. doi: 10.1186/1471-2180-10-294. PMID: 21083928; PMCID: PMC2998477.
461. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol*. 2008 Mar;6(3):199-210. doi: 10.1038/nrmicro1838. PMID: 18264116.
462. Akiyama H, Huh WK, Fujii K, Yamasaki O, Oono T, Iwatsuki K. Confocal laser microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in vitro. *J Dermatol Sci*. 2002 May;29(1):54-61. doi: 10.1016/s0923-1811(02)00007-5. PMID: 12007722.
463. Leid JG, Willson CJ, Shirtliff ME, Hassett DJ, Parsek MR, Jeffers AK. The exopolysaccharide alginate protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria from IFN-gamma-mediated macrophage killing. *J Immunol*. 2005 Dec 1;175(11):7512-8. doi: 10.4049/jimmunol.175.11.7512. PMID: 16301659.
464. Vuong C, Voyich JM, Fischer ER, Braughton KR, Whitney AR, DeLeo FR, Otto M. Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system. *Cell Microbiol*. 2004 Mar;6(3):269-75. doi: 10.1046/j.1462-5822.2004.00367.x. PMID: 14764110.
465. Jensen PØ, Bjarnsholt T, Phipps R, Rasmussen TB, Calum H, Christoffersen L, Moser C, Williams P, Pressler T, Givskov M, Høiby N. Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology (Reading)*. 2007 May;153(Pt 5):1329-1338. doi: 10.1099/mic.0.2006/003863-0. PMID: 17464047.
466. Dodson KW, Pinkner JS, Rose T, Magnusson G, Hultgren SJ, Waksman G. Structural basis of the interaction of the pyelonephritic *E. coli* adhesin to its human kidney receptor. *Cell*. 2001 Jun 15;105(6):733-43. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00388-9. PMID: 11440716.

467. Roberts JA, Marklund BI, Ilver D, Haslam D, Kaack MB, Baskin G, Louis M, Möllby R, Winberg J, Normark S. The Gal(alpha 1-4)Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Dec 6;91(25):11889-93. doi: 10.1073/pnas.91.25.11889. PMID: 7991552; PMCID: PMC45341.
468. Aberg V, Fällman E, Axner O, Uhlin BE, Hultgren SJ, Almquist F. Pilicides regulate pili expression in *E. coli* without affecting the functional properties of the pilus rod. *Mol Biosyst*. 2007 Mar;3(3):214-8. doi: 10.1039/b613441f. Epub 2007 Jan 19. PMID: 17308668.
469. Pinkner JS, Remaut H, Buelens F, Miller E, Aberg V, Pemberton N, Hedenström M, Larsson A, Seed P, Waksman G, Hultgren SJ, Almquist F. Rationally designed small compounds inhibit pilus biogenesis in uropathogenic bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Nov 21;103(47):17897-902. doi: 10.1073/pnas.0606795103. Epub 2006 Nov 10. PMID: 17098869; PMCID: PMC1693844.
470. Xavier JB, Picioreanu C, Rani SA, van Loosdrecht MCM, Stewart PS. Biofilm-control strategies based on enzymic disruption of the extracellular polymeric substance matrix--a modelling study. *Microbiology (Reading)*. 2005 Dec;151(Pt 12):3817-3832. doi: 10.1099/mic.0.28165-0. PMID: 16339929.
471. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Kristiansen S, Phipps R, Nielsen AK, Jensen PØ, Høiby N, Givskov M. Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS*. 2007 Aug;115(8):921-8. doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm\_646.x. PMID: 17696948.
472. Del Pozo JL, Rouse MS, Patel R. Bioelectric effect and bacterial biofilms. A systematic review. *Int J Artif Organs*. 2008 Sep;31(9):786-95. doi: 10.1177/039139880803100906. PMID: 18924090; PMCID: PMC3910516.
473. Caubet R, Pedarros-Caubet F, Chu M, Freye E, de Belém Rodrigues M, Moreau JM, Ellison WJ. A radio frequency electric current enhances antibiotic efficacy against bacterial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4662-4. doi: 10.1128/AAC.48.12.4662-4664.2004. PMID: 15561841; PMCID: PMC529182.
474. Rediske AM, Roeder BL, Nelson JL, Robison RL, Schaalje GB, Robison RA, Pitt WG. Pulsed ultrasound enhances the killing of *Escherichia coli* biofilms by aminoglycoside antibiotics in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Mar;44(3):771-2. doi: 10.1128/AAC.44.3.771-772.2000. PMID: 10681355; PMCID: PMC89763.
475. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2002 Aug 9;51(RR-10):1-29. PMID: 12233868.
476. Merrill CR, Scholl D, Adhya SL. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Jun;2(6):489-97. doi: 10.1038/nrd1111. PMID: 12776223.
477. Lu TK, Collins JJ. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jul 3;104(27):11197-202. doi: 10.1073/pnas.0704624104. Epub 2007 Jun 25. PMID: 17592147; PMCID: PMC1899193.
478. Jamal M, Hussain T, Das CR, Andleeb S. Characterization of Siphoviridae phage Z and studying its efficacy against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*

- planktonic cells and biofilm. *J Med Microbiol*. 2015 Apr;64(Pt 4):454-462. doi: 10.1099/jmm.0.000040. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25681321.
479. Surette MG, Bassler BL. Quorum sensing in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jun 9;95(12):7046-50. doi: 10.1073/pnas.95.12.7046. PMID: 9618536; PMCID: PMC22733.
480. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005 Jul 29;57(10):1451-70. doi: 10.1016/j.addr.2005.04.002. PMID: 15950313.
481. Williams P, Cámara M. Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. *Curr Opin Microbiol*. 2009 Apr;12(2):182-91. doi: 10.1016/j.mib.2009.01.005. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19249239.
482. Watnick P, Kolter R. Biofilm, city of microbes. *J Bacteriol*. 2000 May;182(10):2675-9. doi: 10.1128/JB.182.10.2675-2679.2000. PMID: 10781532; PMCID: PMC101960.
- 
483. Vasudevan R, Kennedy AJ, Merritt M, Crocker FH, Baney RH. Microscale patterned surfaces reduce bacterial fouling-microscopic and theoretical analysis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 May 1;117:225-32. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.037. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24657607.
484. Solomon JM, Lazazzera BA, Grossman AD. Purification and characterization of an extracellular peptide factor that affects two different developmental pathways in *Bacillus subtilis*. *Genes Dev*. 1996 Aug 15;10(16):2014-24. doi: 10.1101/gad.10.16.2014. PMID: 8769645.
485. Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Nov 1;2(11):a012427. doi: 10.1101/cshperspect.a012427. PMID: 23125205; PMCID: PMC3543102.
486. Robson MC, Stenberg BD, Heggors JP. Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg*. 1990 Jul;17(3):485-92. PMID: 2199139.
487. Pedersen SS. Lung infection with alginate-producing, mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *APMIS Suppl*. 1992;28:1-79. PMID: 1449848.
488. Ng WL, Bassler BL. Bacterial quorum-sensing network architectures. *Annu Rev Genet*. 2009;43:197-222. doi: 10.1146/annurev-genet-102108-134304. PMID: 19686078; PMCID: PMC4313539.
489. Nakayama J, Cao Y, Horii T, Sakuda S, Akkermans AD, de Vos WM, Nagasawa H. Gelatinase biosynthesis-activating pheromone: a peptide lactone that mediates a quorum sensing in *Enterococcus faecalis*. *Mol Microbiol*. 2001 Jul;41(1):145-54. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02486.x. PMID: 11454207.
490. Marrie TJ, Costerton JW. Mode of growth of bacterial pathogens in chronic polymicrobial human osteomyelitis. *J Clin Microbiol*. 1985 Dec;22(6):924-33. doi: 10.1128/jcm.22.6.924-933.1985. PMID: 4066923; PMCID: PMC271853.
491. Liu YQ, Liu Y, Tay JH. The effects of extracellular polymeric substances on the formation and stability of biogranules. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004 Aug;65(2):143-8. doi: 10.1007/s00253-004-1657-8. Epub 2004 Jun 9. PMID: 15197510.
492. Kim SM, Lee HW, Choi YW, Kim SH, Lee JC, Lee YC, Seol SY, Cho DT, Kim J. Involvement of curli fimbriae in the biofilm formation of *Enterobacter cloacae*. *J Microbiol*. 2012 Feb;50(1):175-8. doi: 10.1007/s12275-012-2044-2. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22367955.

493. Ji G, Beavis RC, Novick RP. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Dec 19;92(26):12055-9. doi: 10.1073/pnas.92.26.12055. PMID: 8618843; PMCID: PMC40295.
494. Gallant CV, Daniels C, Leung JM, Ghosh AS, Young KD, Kotra LP, Burrows LL. Common beta-lactamases inhibit bacterial biofilm formation. *Mol Microbiol*. 2005 Nov;58(4):1012-24. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04892.x. PMID: 16262787; PMCID: PMC3097517.
495. Donlan RM. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol*. 2009 Feb;17(2):66-72. doi: 10.1016/j.tim.2008.11.002. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19162482.
496. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Apr;14(2):244-69. doi: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001. PMID: 11292638; PMCID: PMC88973.
497. Bill TJ, Ratliff CR, Donovan AM, Knox LK, Morgan RF, Rodeheaver GT. Quantitative swab culture versus tissue biopsy: a comparison in chronic wounds. *Ostomy Wound Manage*. 2001 Jan;47(1):34-7. PMID: 11889654.
498. Berger RE, Krieger JN, Rothman I, Muller CH, Hillier SL. Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):863-5. PMID: 9072587.
499. Donlan RM. Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis*. 2001 Mar-Apr;7(2):277-81. doi: 10.3201/eid0702.010226. PMID: 11294723; PMCID: PMC2631701.
500. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J, Weiss T, Botzenhart K, Yankaskas JR, Randell S, Boucher RC, Döring G. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest*. 2002 Feb;109(3):317-25. doi: 10.1172/JCI13870. PMID: 11827991; PMCID: PMC150856.
501. Kolpen M, Hansen CR, Bjarnsholt T, Moser C, Christensen LD, van Gennip M, Ciofu O, Mandsberg L, Kharazmi A, Döring G, Givskov M, Høiby N, Jensen PØ. Polymorphonuclear leucocytes consume oxygen in sputum from chronic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in cystic fibrosis. *Thorax*. 2010 Jan;65(1):57-62. doi: 10.1136/thx.2009.114512. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846469.
502. Lee B, Haagensen JA, Ciofu O, Andersen JB, Høiby N, Molin S. Heterogeneity of biofilms formed by nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2005 Oct;43(10):5247-55. doi: 10.1128/JCM.43.10.5247-5255.2005. PMID: 16207991; PMCID: PMC1248443.
503. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science*. 1998 Apr 10;280(5361):295-8. doi: 10.1126/science.280.5361.295. PMID: 9535661.
504. Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, Coticchia J. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Sep;70(9):1613-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.05.002. Epub 2006 Jun 16. PMID: 16781783.
505. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrener P, Hickey MJ, Brinkman FS, Hufnagle WO, Kowalik DJ, Lagrou M, Garber RL, Goltry L, Tolentino E, Westbrook-Wadman S, Yuan Y, Brody LL, Coulter SN, Folger KR, Kas A, Larbig K, Lim R, Smith K, Spencer D, Wong GK, Wu Z, Paulsen IT, Reizer J, Saier MH, Hancock RE, Lory S, Olson MV. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa*

- PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*. 2000 Aug 31;406(6799):959-64. doi: 10.1038/35023079. PMID: 10984043.
506. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl*. 2013 May;(136):1-51. doi: 10.1111/apm.12099. PMID: 23635385.
507. Sandt C, Smith-Palmer T, Pink J, Brennan L, Pink D. Confocal Raman microspectroscopy as a tool for studying the chemical heterogeneities of biofilms in situ. *J Appl Microbiol*. 2007 Nov;103(5):1808-20. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03413.x. PMID: 17953591.
508. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J, Weiss T, Botzenhart K, Yankaskas JR, Randell S, Boucher RC, Döring G. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest*. 2002 Feb;109(3):317-25. doi: 10.1172/JCI13870. PMID: 11827991; PMCID: PMC150856.
509. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, Cohen NA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy*. 2009 May-Jun;23(3):255-60. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3319. PMID: 19490797.
510. Zuliani G, Carlisle M, Duberstein A, Hauptert M, Syamal M, Berk R, Du W, Coticchia J. Biofilm density in the pediatric nasopharynx: recurrent acute otitis media versus obstructive sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009 Jul;118(7):519-24. doi: 10.1177/000348940911800711. PMID: 19708492.
511. Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, Carron M, Gurrola J 2nd, Hauptert M, Berk R. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: Chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Feb;133(2):110-4. doi: 10.1001/archotol.133.2.110. PMID: 17309976.
512. Elwany S, El-Dine AN, El-Medany A, Omran A, Mandour Z, El-Salam AA. Relationship between bacteriology of the adenoid core and middle meatus in children with sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2011 Mar;125(3):279-81. doi: 10.1017/S0022215110002586. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21144114.
513. Shin KS, Cho SH, Kim KR, Tae K, Lee SH, Park CW, Jeong JH. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Nov;72(11):1643-50. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.07.016. Epub 2008 Sep 11. PMID: 18789545.
514. Foreman A, Wormald PJ. Different biofilms, different disease? A clinical outcomes study. *Laryngoscope*. 2010 Aug;120(8):1701-6. doi: 10.1002/lary.21024. PMID: 20641074.
515. Post JC, Hiller NL, Nistico L, Stoodley P, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Oct;15(5):347-51. doi: 10.1097/M00.0b013e3282b97327. PMID: 17823552.
516. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, Cohen NA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy*. 2009 May-Jun;23(3):255-60. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3319. PMID: 19490797.
517. Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, Doghramji L, Cohen MB, Prince A, Cohen NA. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient. *Am J Rhinol*. 2008 Jan-Feb;22(1):34-7. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3122. PMID: 18284857.
518. Alandejani T, Marsan J, Ferris W, Slinger R, Chan F. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jul;141(1):114-8. doi: 10.1016/j.otohns.2009.01.005. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19559969.

519. Hai PV, Lidstone C, Wallwork B. The effect of endoscopic sinus surgery on bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Mar;142(3 Suppl 1):S27-32. doi: 10.1016/j.otohns.2009.09.022. PMID: 20176277.
520. Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 2004 Feb;125(2 Suppl):62S-69S; quiz 69S. doi: 10.1378/chest.125.2\_suppl.62s. PMID: 14872002.
521. Akinbami LJ, Simon AE, Schoendorf KC. Trends in allergy prevalence among children aged 0-17 years by asthma status, United States, 2001-2013. *J Asthma.* 2016;53(4):356-62. doi: 10.3109/02770903.2015.1126848. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26666655; PMCID: PMC4838518.
522. Horak F Jr, Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J, Schwieger A, Forster J; SPACE study group. Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study -- 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. *Clin Exp Allergy.* 2004 Aug;34(8):1220-5. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02024.x. PMID: 15298561.
523. Sultész M, Horváth A, Molnár D, Katona G, Mezei G, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 Nov 11;16(1):98. doi: 10.1186/s13223-020-00495-1. PMID: 33292450; PMCID: PMC7661153.
524. Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, Carron M, Gurrola J 2nd, Hauptert M, Berk R. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: Chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Feb;133(2):110-4. doi: 10.1001/archotol.133.2.110. PMID: 17309976.
525. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gaborly L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Meco C, Matricardi PM, O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdnic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawauchi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouenoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Sindvongs K, Soklic Kosak T, Stjarne P, Sutikno B, Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratananich S, Tran T, Urbancic J, Valiulius A, Vasquez de Aparicio C, Vicheva D, Virkkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lussen A, Witterick I, Wright E, Zabolotniy D, Zsolt B, Zwetsloot CP. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.



526. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, Jirapongsananuruk O, Kern R, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio R, Pilan R, Rhee CS, Suzaki H, Voegels R, Blaiss M. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J.* 2014 Oct 27;7(1):25. doi: 10.1186/1939-4551-7-25. PMID: 25379119; PMCID: PMC4213581.
527. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, Amand C, Mannent L, Amin N, Rowe P, Maroni J, Eckert L, Yang T, Khan A. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope.* 2019 Sep;129(9):1969-1975. doi: 10.1002/lary.27852. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30720213; PMCID: PMC6767455.
528. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011 Mar;120(3):162-6. doi: 10.1177/000348941112000304. PMID: 21510141.
529. Vandenhende-Szymanski C, Hochet B, Chevalier D, Mortuaire G. Olfactory cleft opacity and CT score are predictive factors of smell recovery after surgery in nasal polyposis. *Rhinology.* 2015 Mar;53(1):29-34. doi: 10.4193/Rhino14.160. PMID: 25756075.
530. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009 Mar-Apr;23(2):139-44. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3286. PMID: 19401037; PMCID: PMC2676063.
531. Knížek Z, Vodička J, Brothánková P, Shejbalová H. Čich u pacientů podstupujících endonazální endoskopickou chirurgii [Olfactory function in patients undergoing FESS for chronic rhinosinusitis]. *Cas Lek Cesk.* 2017 Summer;156(4):187-191. Czech. PMID: 28862008.
-