مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره هفتم، شماره سوم، مرداد ـ شهریور ۹۲
صفحه ۲۸ الی ۳٤

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر نانوذرات نقره بر کلبسیلای مولد آنزیم بتالاکتاماز وسیع‌الطیف

مرضیه کرمی[۱]، نور امیرمظفری[۲*]، منیر دودی[۳]

چکیده

زمینه و هدف: استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام موجب توسعه مقاومت به این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها در باکتری‌های بیماریزا از طریق تولید آنزیم بتالاکتاماز می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی جداسازی کلبسیلاهای تولیدکننده ESBL و تأثیر نانو ذرات نقره بر روی آنها انجام شد.

روش بررسی: تعداد ۶۱ ایزوله بالینی *کلبسیلا* از نظر تولید آنزیم بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBLs) با استفاده ازآنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم، سفتریاکسون و سفیکسیم، همچنین مهارکننده بتالاکتاماز به‌نام کلاولانیک اسید به روش دیسک دیفیوژن، شناسایی و میزان MIC این آنتی‌بیوتیک‌ها به روش رقت در آگار بررسی شد. سپس با استفاده از دیسک‌های ESBL جهت بررسی آنزیم بتالاکتاماز به روش (Double Disk Approximation Test) DDT ، وجود بتالاکتاماز وسیع‌الطیف در انواع مقاوم تعیین شد. در ادامه، تأثیر محلول‌های نانوسیلور با غلظت‌های مختلف بر روی باکتری‌های جداسازی‌شده مورد بررسی قرار گرفت. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها ازآزمون تی‌تست استفاده شد.

یافته‌ها: از ۶۱ مورد کلبسیلای جداسازی‌شده دارای مقاومت دارویی چندگانه، ۵۱ مورد *کلبسیلا پنومونیه* (۶۰/۸٪)، ۱۰ مورد *کلبسیلا اوکسی‌توکا* (۳۹/۲٪)، شناسایی شدند. تمامی نمونه‌ها در بررسی با روش Double Disk برای اثبات ESBL مثبت و نسبت به محلول نانوسیلور با غلظت ۵۰۰ppm حساس بودند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد افزایش غلظت محلول‌های نانوسیلور با قطر هاله‌های عدم رشد کلبسیلاهای مولد ESBL در شرایط in vitro و کاملاً آسپتیک، رابطه مستقیم دارد. در صورت دریافت نتایج عدم توکسیک بودن محلول‌های نانوسیلور تحت شرایط in vivo می‌توان از محلول‌های نانوسیلور به‌عنوان یک جایگزین جدید و مؤثر به جای آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: *کلبسیلا پنومونیه*؛ *کلبسیلا اوکسی توکا*؛ بتالاکتامازهای SHV-5؛ نانوسیلور.

[۱]دانشجوی کارشناس ارشد میکروب‌شناسی، باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی، لاهیجان، ایران.

[۲]دانشیار میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[۳]استادیار میکروب‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
نور امیرمظفری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
amirmozafari@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۱۳

تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۱/۲۹

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Karami M, Amirmozaffari N, Dody M. A Study of the Effect of Silver Nanoparticles on Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Klebsiella Strains. Qom Univ Med Sci J 2013;7(3):28-34. [Full Text in Persian]

مقدمه

مکانیسم عمومی مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز است. این آنزیم‌ها حلقه بتالاکتام داروهایی نظیر سفالوسپورین‌ها و پنی‌سیلین‌ها را هیدرولیز کرده و موجب غیرفعال شدن آنها می‌شوند. در طول دو دهه گذشته، بسیاری ازآنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام جدید تولید شده‌اند، که به‌طور اختصاصی به عملکرد هیدرولیزکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز، مقاوم بوده‌اند. با وجود این گروه جدید از آنتی‌بیوتیک‌ها که برای درمان بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد، انواع جدیدی ازآنزیم‌های بتالاکتاماز نظیر ESBLs، بتالاکتامازهای نوع Ampc با واسطه پلاسمید و بتالاکتامازهای هیدرولیزکننده کاربا‌پنم‌ها (کاربا‌پنمازها) نیز ظهور یافته‌اند. باکتری‌های گرم منفی با انبوهی از بتالاکتامازهای جدید ذکرشده توانسته‌اند مقاومت به جدیدترین آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را کسب کنند (۱). در اغلب کلینیک‌ها یکی از مشکلات عمده، مقاومت به مواد ضد میکروبی در پاتوژن‌های بیمارستانی است، که این معضل خود سبب افزایش هزینه‌های بیمارستانی می‌شود. از طرف دیگر، در سراسر دنیا عفونت با باکتری‌های تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBLs)، مشکلات عدیده‌ای را در پی داشته است. تولید این آنزیم‌ها وابسته به پلاسمید بوده و از طریق انتقال افقی ژن از یک باکتری به باکتری دیگر انتقال می‌یابد و سبب ایجاد مقاومت نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم و هیدرولیز منوباکتام‌ها می‌شود، که معمولاً این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان تجربی بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان‌ها به‌طور وسیع استفاده می‌شوند.

یکی از شاخه‌های کاربردی در زمینه نانوتکنولوژی، استفاده از فناوری نانوسیلور (Nano Silver) است. در این تکنولوژی یون‌های نقره به‌صورت کلوئیدی در محلولی به حالت سوسپانسیون قرار داده می‌شوند. در مطالعات مختلف، خواص ضدمیکروبی این نانوذرات و کاربرد مفید آنها در زمینه بیوتکنولوژی و مهار اختصاصی میکروب‌ها بررسی شده است، به‌طوری‌که تحقیقات نشان می‌دهد نانوذرات نقره با تأثیر بر عملکرد تنفسی باکتری‌ها باعث آسیب به آنها می‌شود (۲). باکتری‌های گرم منفی دارای یک پوشش سلولی حاوی لیپوساکارید (LPS) بوده، که برای نفوذ نانوذرات نقره بسیار مناسب است. بنابراین، محلول‌های نقره کلوئیدی به‌صورت ذرات ریز میکروسکوپی منتشر شده و به‌راحتی داخل سلول باکتری‌ها نفوذ می‌کنند (۳). با توجه به اینکه نانوتکنولوژی در شاخه‌های مختلف علوم کاربردهای گوناگونی دارد، لذا با بررسی تأثیرات تخصصی نانوذرات نقره در مهار رشد کلبسیلاهای بتالاکتاماز مثبت (۴) در جریان این پروژه تحقیقاتی می‌توان با تعمیم نتایج حاصل از آن پس از آزمایشهای in vivo، به درمان بسیاری از عفونت‌ها ناشی از رشد و تکثیر کلبسیلاهای بتالاکتاماز مثبت، اقدام نمود.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی روی ۶۱ ایزوله بالینی کلبسیلاهای جداشده از نمونه‌های مختلف نظیر ادرار، زخم، خون و واژن از بیماران ۳ بیمارستان غرضی، سینا و بیمارستان فوق‌تخصصی الزهراء در اصفهان واقع در سه منطقه جغرافیایی شمال، مرکز و جنوب اصفهان و در فاصله زمانی مهرماه ۱۳۸۹ لغایت اسفندماه انجام شد. ایزوله‌های بالینی پس از انجام آزمون‌های بیوشیمیایی به‌طور دقیق در سطح جنس و گونه شناسایی شدند (۴). سپس کلبسیلاهای جداسازی‌شده با انجام تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی با روش استانداردشده انتشار دیسک در آگار (Kirby-Bauer) مورد بررسی قرار گرفتند (۵). جهت انجام روش دیسک آگار دیفیوژن، دیسک‌های مصرفی شامل: پنی‌سیلین (۱۰µg)، آمپی‌سیلین (۱۰µg)، آموکسی‌سیلین (۲۵µg)، سفتازیدیم (۳۰µg)، سفتریاکسون (۳۰µg)، آموکسی‌کلاو (۳۰µg)، سفوتاکسیم (۳۰µg)، سفتی‌زوکسیم (۳۰µg)، سفیکسیم (۵µg)، سفالوتین (۳۰µg)، سفتازیدیم/کلاولانیک اسید (۳۰/۱۰µg)، سفوتاکسیم/کلاولانیک اسید (۳۰/۱۰µg) (ساخت شرکت پادتن طب، ایران) استفاده شد. سپس با تطابق قطر هاله‌ها با جداول استاندارد، نتایج به‌صورت حساس و مقاوم گزارش گردید. غربالگری سویه‌های مولد ESBLs نیز با استفاده از آزمایش مجاورت دو دیسک (Double Disk Approximation Test) DDT انجام شد، بدین ترتیب که ابتدا از آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم ۳۰µg در مقابل سفتازیدیم/کلاولانیک اسید (۳۰/۱۰µg) و سپس

سفوتاکسیم ۳۰µg در مقابل سفوتاکسیم/کلاولانیک اسید (۳۰/۱۰µg) استفاده شد. قطر هاله مهار رشد به اندازه برابر یا بیش از ۵mm برای یک عامل ضد میکروبی و در مقایسه قطر هاله مهار رشد ناشی از همان عامل در ترکیب با کلاولانیک اسید، نشانگر تولید احتمالی ESBL بود (۶). جهت تأیید نیز آزمایش ترکیب دو دیسک CT (Combined Test Disk Method) به کار برده شد. بدین صورت که کلبسیلاهای جداسازی‌شده ابتدا بر روی محیط کشت مولر هینتون آگار (MHA) پخش شده، سپس یک دیسک حاوی آموکسی‌سیلین/ کلاولانات (۲۰/۱۰µg) در وسط پلیت قرار گرفت و دیسک‌های حاوی ۳۰µg از سفتازیدیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم ۱۰µg به فاصله ۳۰mm-۲۵ از آن قرار داده شد. افزایش و یا نامنظمی هاله مهار رشد بین دیسک سفالوسپورین‌ها و دیسک حاوی کلاولانات، نشان‌دهنده وجود ESBL بود (۷). در نهایت، از روش حداقل غلظت مهارکننده (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) با روش E- test (Abbiodisk Solna, Sweden) استفاده شد (۶). همچنین در هر سری از آزمایشها از سوسپانسیون تهیه‌شده از کشت ۲۴ساعته سویه‌های کنترل کیفی *Klebsiella pneumonea ATCC 1290* و *Klebsiella pneumonea ATCC 1058* و *Klebsiella oxytoca PTCC 1402* استفاده گردید. در این تحقیق محلول‌های نانوسیلور کروی شکل با قطر ۴nm، ساخت شرکت نانونصب پارس با غلظت‌های ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ppm به‌وسیله آب مقطر ۲ بار تقطیر تهیه شده و سپس دیسک‌های بلانک به مدت ۲۴hr در محلول‌های کلوئیدی نانوسیلور با غلظت‌های فوق‌الذکر قرار داده شدند.

در مرحله بعد، بر روی محیط‌های کشت مولر هینتون آگار (MHA)، حاوی سوسپانسیون میکروبی (۰/۵مک فارلند) از کلبسیلاهای بتالاکتاماز مثبت و کلبسیلاهای استاندارد قرار گرفت. علاوه بر ۷ غلظت ذکرشده محلول‌های نانوسیلور، از یک دیسک آغشته به آب مقطر ۲ بار تقطیر، به‌عنوان شاهد در محیط‌های ذکرشده استفاده شد.

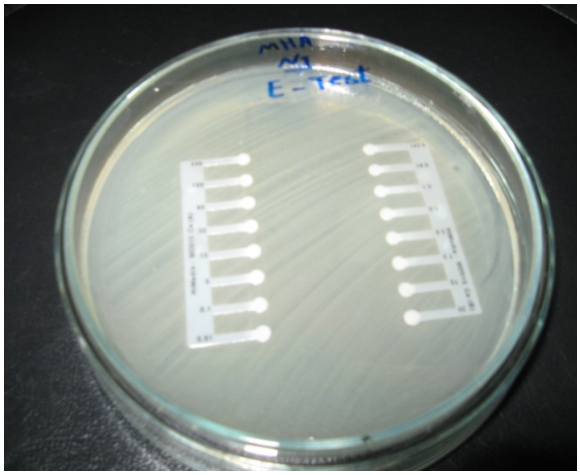
یافته‌ها

دراین تحقیق، ۶۱ نمونه کلینیکی از گونه‌های کلبسیلای بتالاکتاماز مثبت از ۳ بیمارستان (الزهراء، سینا و غرضی) در اصفهان، طی ۶ ماه از اول مهرماه تا پایان اسفندماه سال ۱۳۸۹ جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفت. ایزوله‌های مورد مطالعه از عفونت‌های ادراری با فراوانی نسبی ۵۲/۴٪ (n=۳۲)، عفونت‌های دستگاه تنفسی ۳۱/۲٪ (n=۱۹)، عفونت‌های مدفوعی ۹/۸٪ (n=۶) و در نهایت، عفونت‌های خونی ۶/۵٪ (n=۴) جداسازی و بررسی شد. ۳۱ نمونه از بیمارستان فوق‌تخصصی الزهراء، ۲۰ نمونه از بیمارستان سینا و ۱۰ نمونه از بیمارستان غرضی گرفته شد. در بین نمونه‌های بالینی، کلبسیلاهای بتالاکتاماز مثبت ۵۱ مورد (۸۴/۰٪) متعلق به *کلبسیلا پنومونیه* و ۱۰ مورد (۱۶/۰٪) *کلبسیلا اوکسی‌توکا* بود. نتایج آنتی‌بیوگرام کلبسیلاهای بتالاکتاماز مثبت جداشده از عفونت‌های مختلف در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. سویه استاندارد *Klebsiella pneumonea ATCC 1290* در برابر آموکسی‌کلاو و سویه *Klebsiella pneumonea ATCC1058* در برابر آموکسی‌سیلین، سفتازیدیم، آموکسی‌کلاو و سفتی‌زوکسیم و سویه *Klebsiella oxytoca PTCC 1402* در برابر آموکسی‌کلاو مقاوم بود.

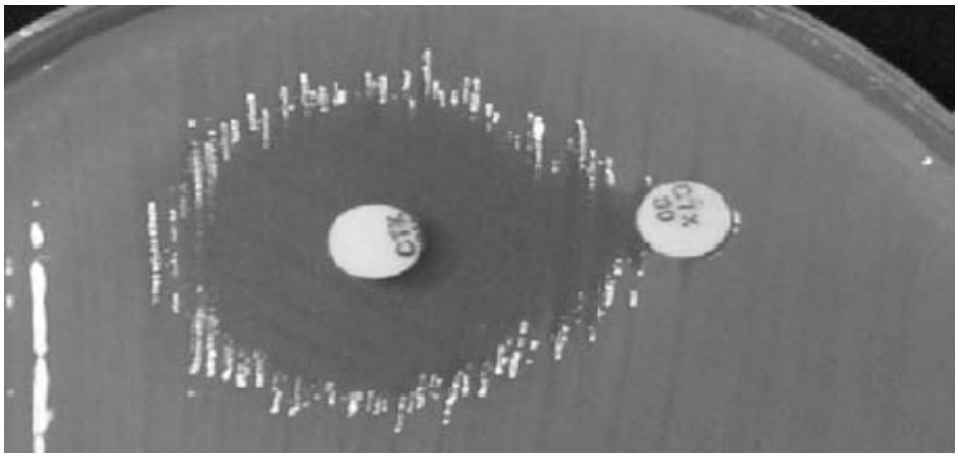
جدول شماره ۱: توزیع مقاومت کلبسیلاهای بتالاکتاماز مثبت جداشده از عفونت‌های مختلف نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه (اعداد به درصد است)

آنتی‌بیوتیک باکتری	آموکسی‌سیلین (AMX25)	سفتازیدیم (CAZ30)	سفتریاکسون (CRO30)	آموکسی‌کلاو (AMC30)	سفوتاکسیم (CTX30)	سفتی‌زوکسیم (CT30)	سفیکسیم (CFM5)	سفالوتین (CF30)
کلبسیلا پنومونیه (ESBL)	۱۰۰	۵۰	۶۱/۳	۷۰	۸۰	۶۱/۳	۱۰۰	۱۰۰
کلبسیلا اوکسی‌توکا (ESBL)	۶۳/۶	۹۶/۲	۵۰	۱۰۰	۵۶/۴	۷۳/۷	۷۲/۵	۸۲/۵

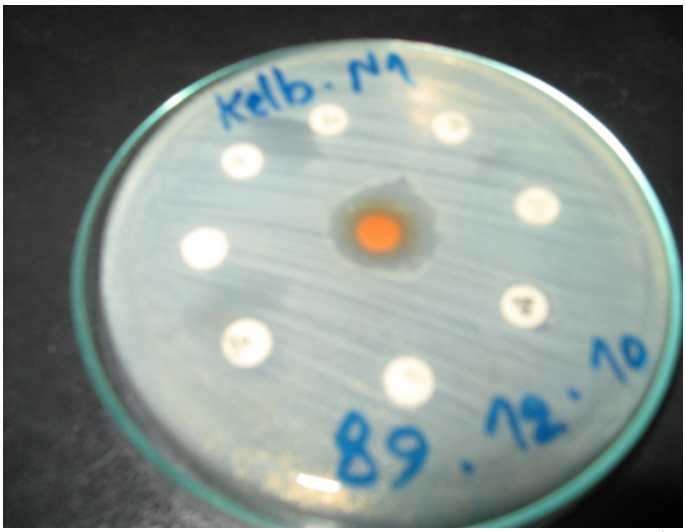
نیمی از نمونه‌های *کلبسیلا پنومونیه* و ۲۰٪ ایزوله‌های *کلبسیلا اوکسی‌توکا* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده، مقاومت نشان دادند. همچنین با به کارگیری E-test، هیچ حساسیتی در ۴۱ ایزوله *کلبسیلا پنومونیه* نسبت به آنتی‌بیوتیک سفوتاکسیم (غلظت در E-test برابر ۲۴۰µg) مشاهده نشد. استفاده از دیسک‌های ESBL، وجود بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBL) را در اکثر ایزوله‌های بالینی *کلبسیلا پنومونیه* نشان داد (شکل شماره ۱ و ۲).



شکل شماره۱: MIC نوار سفوتاکسیم (به مقاومت بالای ایزوله توجه کنید).



شکل شماره۲: نتایج دیسک ESBL، سمت راست: سفوتاکسیم، سمت چپ: سفوتاکسیم+کلاولانیک اسید



شکل شماره ۳: تأثیر دیسک محتوی نانوذرات نقره در مرکز پلیت، بر روی باکتری *کلبسیلا پنومونیه* بالینی مقاوم

در بین نمونه‌های بالینی کلبسیلاهای مولد ESBL، بیشترین قطر هاله عدم رشد، مربوط به غلظت ۵۰۰ppm محلول نانوسیلور بود و در بین نمونه‌های استاندارد کلبسیلا، بیشترین قطر هاله عدم رشد در برابر محلول نانوسیلور با غلظت ۵۰۰ppm، مربوط به *کلبسیلا اوکسی‌توکا PTCC 1402* و کمترین قطر هاله عدم رشد، مربوط به سویه استاندارد *کلبسیلا پنومونیه ATCC 1290* بود (جدول شماره ۲ و ۳).

جدول شماره ۲: نتایج تست‌های حساسیت نمونه‌های بالینی کلبسیلاهای ESBL در برابر غلظت‌های مختلف محلول‌های نانوسیلور (ppm)

غلظت‌های متفاوت محلول‌های نانوسیلور (ppm) **میانگین قطر هاله عدم رشد** (mm) **نمونه‌های بالینی *کلبسیلا***	۱۲/۵	۲۵	۵۰	۱۰۰	۲۰۰	٤۰۰	۵۰۰
***کلبسیلا پنومونیه* (۵۱ مورد)**	۰	۲	۴	۷	۱۵	۱۸	۲۰
***کلبسیلا اوکسی‌توکا* (۱۰ مورد)**	۰	۱	۳	۱۲	۱۴	۱۶	۱۸

جدول شماره ۳: نتایج تست‌های حساسیت نمونه‌های استاندارد کلبسیلا در برابر غلظت‌های مختلف محلول‌های نانوسیلور (ppm)

غلظت‌های متفاوت محلول‌های نانوسیلور (ppm) **میانگین قطر هاله عدم رشد** (mm) **نمونه‌های استاندارد *کلبسیلا***	۱۲/۵	۲۵	۵۰	۱۰۰	۲۰۰	٤۰۰	۵۰۰
***کلبسیلا پنومونیه* (*ATCC1290*)**	۰	۰	۵	۹	۱۳	۱۶	۱۸
***کلبسیلا پنومونیه* (*ATCC1058*)**	۰	۰	۰	۰	۱۲	۱۵	۱۷
***کلبسیلا اوکسی‌توکا* (*PTCC1402*)**	۰	۰	۶	۹	۱۲	۱۵	۱۷

بحث

امروزه، ظهور ESBL در سرتاسر جهان یک مسئله حایز اهمیت محسوب می‌شود. پدیده ESBL از اروپای شرقی آغاز شد؛ زیرا به احتمال زیاد در این مکان آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مصارف بالینی زیادی داشته است، اما در زمانی کوتاه ESBLها در ایالات متحده آمریکا و سایر نقاط جهان نیز شناسایی شدند. میزان شیوع ESBLها در میان ایزوله‌های بالینی از کشوری به کشور دیگر متفاوت است (۹،۸). با توجه به جدول شماره ۱، فراوان‌ترین عفونت‌هایی که ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* مثبت و *کلبسیلا اوکسی‌توکا* ESBL مثبت از آن جداسازی شده‌اند، مربوط به عفونت‌های دستگاه ادراری بوده است، این در حالی است که یک تحقیق در چند بیمارستان سنندج نیز نتایجی مشابه نتایج مطالعه حاضر را نشان داده است. در بین ایزوله‌های مقاوم *کلبسیلا پنومونیه* تولیدکننده ESBL، بیشترین مقاومت مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین، سفیکسیم و سفالوتین بوده است. در بین ایزوله‌های مقاوم *کلبسیلا اوکسی‌توکای* تولیدکننده ESBL نیز بیشترین مقاومت مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌کلاو گزارش شده است (۱۰). در مطالعه حاضر، سویه‌های استاندارد *کلبسیلا پنومونیه (ATCC 1290)*، *کلبسیلا پنومونیه (ATCC 1058)* و *کلبسیلا اوکسی‌توکا (PTCC 1402)*، بیشترین مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک *کوآموکسی‌کلاو* نشان دادند و مقاومت آنها نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیز متفاوت بود. نتایج نشان داده است هیچ تفاوت چشمگیری بین اثرات ضدباکتریایی نانوذرات نقره بر روی باکتری‌های مقاوم حاوی ESBL در برابر چند آنتی‌بیوتیک، با باکتری‌های حساس به چندین آنتی‌بیوتیک وجود ندارد. این در حالی است که Humberto و همکاران در سال ۲۰۱۰ اذعان داشتند پروتئین‌های مقاوم در برابر دارو که باکتری‌ها را قادر می‌سازند تا از آنتی‌بیوتیک‌ها اجتناب و دوری کنند، بر کارآرایی نقره هیچ تأثیری ندارد (۱۱). از طرف دیگر، Mohamudha و همکاران در تحقیق خود (سال ۲۰۱۰)، تأثیرات مهاری نانوذرات نقره را به قطر یون‌های نقره نسبت داده و بیان کردند یون‌های نقره به دلیل اندازه کوچک، سطح تماس بیشتری با فضای بیرونی داشته، و تأثیر بیشتری نیز بر غشای سلول‌ها می‌گذارند. از طرفی، مکانیسم مولکولی ایجادشده توسط نانوذرات نقره را می‌توان به تولید اکسیژن فعال نسبت داد، بدین صورت نقره با اکسید کردن اتم اکسیژن، یون اکسیژن و با هیدرولیز کردن آب، یون OH– را تولید می‌کند، که هر دو از بنیان‌های فعال و از قوی‌ترین عاملین ضد میکروبی هستند. این رادیکال‌های آزاد با حمله کردن به ساختارهای داخل سلولی باکتری می‌توانند باعث مرگ سلول‌های زنده شوند (۱۲). مکانیسم دیگر به عملکرد یون‌های نقره در محلول کلوئیدی برمی‌گردد.

دگرگون ساختن باکتری‌ها به‌وسیله تبدیل پیوندهای SH– به SAg- صورت می‌پذیرد، در این مکانیسم نانوذرات نقره فلزی به مرور زمان یون‌های نقره از خود ساطع می‌کنند، و این یون‌ها طی واکنش‌های جانشینی، باندهای SH– را در دیواره سلولی باکتری‌ها به باندهای SAg– تبدیل کرده که نتیجه این واکنش، از بین رفتن باکتری‌ها است (۱۳).

از جمله خصوصیات مهم محلول‌های نانوذرات نقره می‌توان به تأثیر بسیار زیاد و سریع، غیرسمی و غیرمحرک بودن آن برای بدن، غیرحساسیت‌زا، قابلیت تحمل شرایط مختلف و پایداری زیاد، سازگاری با محیط زیست، مقاومت در برابر حرارت، مقرون به صرفه بودن و در نهایت به افزایش مقاومت و سازگاری با میکروارگانیسم‌ها اشاره نمود (۱۵،۱۴). در این مطالعه تأثیر محلول‌های نانوذرات نقره با دوز این محلول‌ها تناسب داشت، به‌طوری‌که محلول نانوذرات نقره کروی شکل با قطر ۴nm و غلظت ۵۰۰ppm، بیشترین تأثیر را بر روی کلبسیلاهای بتالاکتاماز مثبت و ۳ سویه استاندارد *Klebsiella pneumonea ATCC 1058* و *Klebsiella pneumonea ATCC 1290* و *Klebsiella oxytoca PTCC1402* گذاشت، و با غلظت ۲۵ppm کمترین اثر ضد باکتریایی را از خود نشان داد.

این نکته شایان ذکر است که در غلظت‌های پایین‌تر، اثرات ضدباکتریایی این محلول‌ها مشاهده نشده است.

نتیجه‌گیری

با اثبات اثر بخش بودن محلول‌های نانوذرات نقره بر روی کلبسیلاهای بتالاکتاماز مثبت جداسازی‌شده از عفونت‌های مختلف، به‌خصوص عفونت‌های ادراری می‌توان در آینده با انجام تحقیقات گسترده‌تر در شرایط in vitro و نیز پژوهش‌هایی در شرایط in vivo از محلول‌های نامبرده، استفاده بیشتری کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از جناب آقای دکتر قاضی عسگر رئیس محترم آزمایشگاه تشخیص طبی قاضی عسگر و سرکار خانم مهندس شیلا جلال‌پور محقق آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان فوق‌تخصصی الزهراء و جناب آقای دکتر امجد کیانی رئیس بیمارستان سینا در اصفهان و سرکار خانم‌ها لاله هویدا و شاهسار، مسئول آزمایشگاه تحقیقاتی دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان به جهت همکاری‌های صمیمانه و بی‌شائبه ایشان، کمال سپاسگزاری را داریم.

References:

1. Bradford PA. Extended-Spectrum β-Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. Clin Microbiol Rev 2001;4(4):933-51.

2. Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager J, Hofmann MC. In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles in Mammalian Germline Stem Cells. Toxicol Sci 2005;88(2):412-9.

3. Castellano JJ, Shafii SM, Ko F, Donate G, Wright TE, Mannari RJ. Comparative Evaluation of Silver-containing Antimicrobial Dressings and Drugs. Int Wound J 2007;4(2):114-122.

4. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 12th ed. New York: Mosby; 2007. p. 1-115.

5. David LP, Kristine MH, Andrea MH, Bethany Y, Michael DB, Louis B. Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Klebsiella pneumonia Bloodstream Isolates from Seven Countries: Dominance and Widespread Prevalence of SHV- and CTX-M-Type Beta-lactamases. Antimicrob. Agents Chemother 2003;47(11):3554-3560.

6. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum β-lactamases: Implication for Clinical Microbiology Laboratory, Therapy, and Infection Control. J Infec 2003;47(4):273-295.

7. Jarlier V, Nicolas MH, Foumier G, Philippon A. Extended-spectrum β-lactamases Conferring Transferable Resistance to Newer β-lactam Agents in Enterobacteriaceae: Hospital Prevalence and Susceptibility Patterns. Rev. Infect Dis 1988;10(4):867-878.

8. Pterson DA, Bonomo RA. Extended Spectrum β-Lactamase: A Clinical Update. Clin Microbiol Rev 2005;18(4): 657-686.

9. Yagi T, Kruokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. A Preliminary Survey of Extended- Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) in Clinical Isolates of Klebsiella pneumonea and Escherichia coli in Japan. FEMS 2000;184(1):53-6.

10. Ramazanzadeh R. Prevalence and Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Production in Clinical Isolates of Klebsiella spp. African J Microbiol 2010;4(13):1359-1362.

11. Lara HH, Ayala-Nu´n˜ez VN. Bacterial Effect of Silver Nanoparticles Against Multidrug Resistant Bacteria. World J Microbial Biotchnol 2010;26:615-621.

12. Mohamudha PR, Srinivas AN, Rahul D, Harish BN, Parija SC. Molecular Epidemiology of Multidrug Resistant Extended-Spectrum β-Lactamase Producing Klebsiella pneumonea Outbreak in A Neonatal Intensive Care Unit. International J Collab Res Intern Med Public Health 2010;2(7):226-237.

13. Shrivastava S, Bera T, Roy A, Singh G, Ramachandrarao P, Dash D. Characterization of Enhanced Antibacterial Effects of Novel Silver Nanoparticles. Nanotechnol 2007;18(22):1-9.

14. Maniratanachote R. Nanotoxicology: A Safety Evalution of Nanomaterials. J Nanobiotechnology 2009;40:2552-59.

15. Schrand AM, Braydich-Stolle LK, Schlager JJ, Dai L, Hussain MS. Can Silver Nanoparticles Be Useful as Potential Biological Labels? Nanotechnol 2008;19(23):1-13.