



بررسی و مقایسه اثر ضد میکروبی اکسیدگرافن و آنتی‌بیوتیک‌های متداول بر روی سویه‌های بیمارستانی و استاندارد باکتری استافیلوکوکوس اورئوس

سعیده قیاسوند: دکتری ژنتیک مولکولی، استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ملایر، ملایر، ایران (* نویسنده مسئول) sghiasvand@malayeru.ac.ir

فرنوش باباکرمی: دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

فیروزه علویان: دکتری فیزیولوژی پزشکی، استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

محمد ستاری: دکتری بیوفیزیک، استادیار، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ملایر، ملایر، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

اکسیدگرافن،
اثرات ضد باکتریایی،
استافیلوکوکوس اورئوس،
حداقل غلظت مهارتی (MIC)

زمینه و هدف: گرافن شکل ورقه شده و تراشیده‌ی هیدروفوب گرافیت است. گرافن بسیار واکنش‌پذیر و فاقد سازگاری زیستی می‌باشد اما پس از اکسیداسیون به شکل اکسیدگرافن محلول در آب می‌گردد. اکسیدگرافن در زیست پزشکی از جمله انتقال ژن و دارو، تصویربرداری زیستی، ساخت حسگرهای پزشکی و همچنین به عنوان آنتی‌بیوتیک، کاربرد یافته است. استافیلوکوکوس اورئوس یک کوکسی گرم مثبت و بی‌هوازی اختیاری است که مهم‌ترین گونه در جنس استافیلوکوک از نظر پزشکی محسوب می‌شود. به علت مقاومت باکتری‌ها، استفاده از مواد زیست سازگار به عنوان آنتی‌بیوتیک حائز اهمیت است. هدف از این تحقیق، سنتز نانو ذره‌ی اکسیدگرافن و بررسی خاصیت ضد میکروبی آن روی باکتری استافیلوکوکوس اورئوس استاندارد و مقاوم می‌باشد. **روش کار:** سنتز اکسیدگرافن به روش هامر انجام شد. در این تحقیق پس از کشت باکتری استافیلوکوکوس بیمارستانی و استاندارد اثر ضد میکروبی اکسیدگرافن به تنهایی و با آنتی‌بیوتیک‌های متداول با روش سنجش قطر هاله و طیف‌سنجی بررسی، مقایسه و آنالیز شد. با روش تعیین غلظت کشندگی MBC و تعیین حداقل غلظت مهارتی MIC خاصیت باکتری‌کشی تیمارهای مختلف تعیین شد.

یافته‌ها: نتایج آزمایشات اثر مهارتی اکسیدگرافن بر روند رشد باکتری‌های مورد مطالعه را نشان داد. همچنین نتایج به دست آمده از تیمار هم‌زمان اکسیدگرافن و آنتی‌بیوتیک‌های متداول، اثر هم‌افزایی اکسیدگرافن را نشان داد. آنالیز آماری داده‌های حاصل از سینترژیسم آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين و جنتامایسین با اکسید گرافن معنادار بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به معضل مقاومت باکتری‌ها تولید مواد ضد میکروبی جدید همواره مورد توجه بوده است. از آنجایی که اکسید گرافن خاصیت مهارتی و کشندگی آنتی‌بیوتیک‌ها را بهبود بخشید و با توجه به اینکه هزینه‌ی تولید اکسید گرافن نسبتاً کم و دارای توجه اقتصادی است به نظر می‌رسد که می‌توان از اکسید گرافن برای ایجاد ترکیبات دارویی جدید استفاده نمود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Ghiasvand S, Babakarami F, Alavian F, Satari M. Evaluation and comparison of antimicrobial effect of graphene oxide and common antibiotics on standard and hospital Resistant *Staphylococcus aureus*. Razi J Med Sci. 2019;26(4):1-8.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 1.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Original Article

Evaluation and comparison of antimicrobial effect of graphene oxide and common antibiotics on standard and hospital Resistant *Staphylococcus aureus*

- ① **Saeedeh Ghiasvand**, PhD in Molecular Genetic, Assistant Professor, Biology Department, School of Basic Sciences, Malayer University, Malayer, Iran (*Corresponding author) sghiasvand@malayeru.ac.ir
Farnoosh Babakarami, MSc Student of Microbiology, Ilam University, Ilam, Iran
Firoozeh Alavian, PhD, Assistant Professor, Department of Biology, School of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran
Mohammad Satari, PhD in Biophysics, Biology Department, School of Basic Sciences, Malayer University, Malayer, Iran

Abstract

Background: Graphene chips are insoluble forms of graphene. Graphene is highly reactive and has no biocompatibility, but after oxidation, it becomes water-soluble. Graphene oxide (GO) is applied in biomedical, including gene and drug transfer, biomedical imaging, biomedical sensors, and antibiotics. *Staphylococcus aureus* is a gram-positive bacteria and is the most important species in *Staphylococcus* genus. Regarding the resistance of bacteria, biocompatible materials as antibiotics are important. The purpose of this study was to evaluate the antimicrobial properties of GO nanoparticles on *Staphylococcus aureus*.

Methods: GO was produced using Homer method. In this study, after bacterial culture (hospital and standard), antimicrobial effect of GO alone and with conventional antibiotics, halo diameter test, and spectroscopy method was measured. MBC and MIC were used to measure the effects of different specimens

Results: The results of this experiments showed that the GO decreased bacterial growth. Also, the results of treatment with GO and antibiotics showed a synergic effect. Statistical analysis of data obtained from synergism of erythromycin and gentamicin antibiotics was significant.

Conclusion: Due to the resistance of bacteria, the production of new antimicrobial agents has always been considered. Since GO improves the inhibitory effect of antibiotics and given that the cost of its production is relatively economical, it seems that graphene oxide can be used as a new drug compounds.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Graphene Oxide,
Staphylococcus,
Minimum Inhibitory
Concentration (MIC),
Antibacterial effects

Received: 02/03/2019

Accepted: 08/06/2019

Cite this article as:

Ghiasvand S, Babakarami F, Alavian F, Satari M. Evaluation and comparison of antimicrobial effect of graphene oxide and common antibiotics on standard and hospital Resistant *Staphylococcus aureus*. Razi J Med Sci. 2019;26(4):1-8.

This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

است به شکل همزیست بر روی پوست وجود داشته باشد (۱۰) و هنگامی که سد پوستی از بین برود، با حمله به بافت بیماری‌هایی مانند کورک و کفگیرک را ایجاد کند. در کودکان، سندرم پوستی فلسی شونده استافیلوکوکی را ایجاد می‌کند (۱۱).

ویژگی‌های اکسید گرافن از قبیل خصوصیت الکترونی ویژه، سطح بزرگ حاوی اکسیژن فراوان و حلالیت بالا در آب، این ماده را برای استفاده در حوزه‌های بالینی مطرح کرده است (۲۰، ۲۱). از آنجایی که افزایش نسبت سطح به حجم در نانو ساختارهای اکسید گرافن باعث افزایش سطح واکنش‌پذیری این ذرات شده و توانایی آن‌ها را برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن افزایش داده در نتیجه باعث سمیت سلولی می‌گردد (۲۶). اثر ضد میکروبی نانو کمپوزیت گرافن- Fe_3O_4 روی باکتری E.Coli نشان داده شده است (۲۹). هدف اصلی این تحقیق سنتز نانوذره اکسید گرافن و با توجه به مقاومت‌های روبه رشد باکتری‌ها، بررسی اثرات ضد میکروبی نانوذره سنتز شده بود. در این مطالعه اثر مهارتی و کشندگی اکسید گرافن در باکتری استافیلوکوک اورئوس مقاوم بیمارستانی و استاندارد بررسی شد. نتایج این تحقیق افزایش اثر مهارتی آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی را در حضور اکسید گرافن نشان داد.

روش کار

اکسید گرافن با استفاده از روش هامر اصلاح شده از پودر گرافیت سنتز شد. ۱ گرم گرافیت و ۰/۵ گرم نیترات سدیم مخلوط و ۲۳ میلی‌لیتر کنسانتره به دست آمد. پس از ۱ ساعت، ۳ گرم $KMnO_4$ به تدریج به محلول افزوده شد، واکنش در دمای کمتر از ۲۰ درجه سانتی‌گراد برای مهار انفجار انجام شد. این مخلوط به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. سپس محلول حاصل با افزودن ۵۰۰ میلی‌لیتر آب با تکان دادن شدید رقیق شد. برای اطمینان از اتمام واکنش، تعلیق مجدد با محلول ۳۰٪ H_2O_2 (۵ میلی‌لیتر) صورت گرفت. مخلوط حاصل به ترتیب با

اکسید گرافن (Graphene Oxide=GO) نانوذره‌ای است که سال ۲۰۰۴ توسط محققان دانشگاه منچستر برای استفاده در میکروسکوپ الکترونی تولید شد. اکسید گرافن به دلیل قابلیت تفکیک بسیار و تغییرپذیری آسان، امکان تنظیم دقیق گذردهی غشا را فراهم می‌کند. در چند سال گذشته تحقیقات درباره اکسید گرافن در کاربردهای زیست پزشکی، گسترده و چشمگیر است که این ناشی از خواص منحصر به فرد ساختار دو بعدی مسطح، سطح بزرگ شیمیایی، پایداری مکانیکی و شیمیایی بالا، سمیت سلولی پایین و زیست سازگاری آن است (۱). به علت خواص بی‌نظیر نانو ساختارهای کربن مطالعات بسیاری در این زمینه انجام شده است (۲، ۳). گرافن دارای خواص الکترونیکی، مکانیکی و حرارتی است گرافن دارای یک سطح خاص است و قدرت ۱۳۰ GPa باعث هدایت الکترونیکی بسیار بالا در دمای اتاق است و تحرک الکترون آن $10^5 \times 2/5$ سانتیمتر مربع بر حجم است (۴). ترکیبات شیمیایی مختلف اهداف مورد توجه برای سنتز گرافن در مقیاس بزرگ هستند (۶).

استافیلوکوک اورئوس مهم‌ترین گونه از جنس استافیلوکوک از نظر پزشکی محسوب می‌شود (۷). استافیلوکوک اورئوس، گستره وسیعی از عفونت‌ها از عفونت‌های ساده پوستی (مانند جوش، کورک، کفگیرک و...) گرفته تا بیماری‌های تهدیدکننده‌تر (مانند پنومونی، مننژیت، استئومیلیت، اندوکاردیت، سندرم شوک سمی و سپتی‌سمی) را ایجاد می‌نماید. استافیلوکوک اورئوس یکی از ۵ عامل شایع عفونت‌های بیمارستانی است (۸). در ۵۰ سال گذشته این باکتری تغییرات ژنتیکی زیادی را متحمل شده است. از آنجایی که این باکتری دارای ژنوم انعطاف‌پذیری می‌باشد، سویه‌های بیماری‌زا و مقاوم به داروی آن گسترش یافته است. در سال‌های اخیر گسترش عفونت‌های ناشی از آن در جامعه، افزایش تحقیقات بر روی این باکتری را موجب شده است (۹). استافیلوکوک اورئوس با تولید انتروتوکسین، مسمومیت غذایی ایجاد می‌کند. ممکن

اكسيدگرافن در پليت‌هاي نوترينت آگار انجام شد. تهيه‌ي غلظت‌هاي مختلف داروها: براي آنتي‌بيوتيك‌هاي مختلف غلظت‌هاي مختلفی از حل نمودن دارو در آب تزريقي بدست آمد و غلظت بهينه با انجام تست MIC براي هر دارو مشخص شد. آناليز آماری: كلية قطر هاله‌هاي اندازه‌گيري شده و داده‌هاي MIC با آناليز واريانس و t-test بررسی شدند.

يافته‌ها

كشت باكتري استافيلوكوكوس: بعد از كشت باكتري‌هاي بدست آمده از نمونه‌هاي بيمارستاني و استاندارد در محيط نوترينت آگار و رنگ‌آمیزی گرم و مشاهدات ميكروسكوپي باكتري تأييد شد.

تست آنتي‌بيوگرام باكتري استافيلوكوكوس اورئوس نمونه بيمارستاني و استاندارد: مقاومت باكتري‌هاي بيمارستاني و استاندارد با ديسك‌هاي آنتي‌بيوتيكي سفوتاكسيم، پني‌سيلين، آمپي‌سيلين، نئومايسين و اگراسيلين سنجيده شد (جدول ۱). نتايج بيانگر حساسيت بالای باكتري استاندارد به آنتي‌بيوتيك‌هاي سفوتاكسيم، آمپي‌سيلين و حساسيت کمتر به آنتي‌بيوتيك‌هاي نئومايسين و اگراسيلين بود؛ اما نمونه‌هاي بيمارستاني هرچند به ميزان کمتر اما به آنتي‌بيوتيك‌هاي سفوتاكسيم، پني‌سيلين و آمپي‌سيلين حساس و نسبت به دو آنتي‌بيوتيك نئومايسين و اگراسيلين كاملاً مقاوم بود.

نتايج بررسی اثر سينرژيسم (هم‌افزایی) اكسيدگرافن با آنتي‌بيوتيك‌هاي ديسكي افزايش سايز هاله‌ي آنتي‌بيوتيك‌ها و در نتيجه حساسيت هر دو نمونه‌ي باكتري استاندارد و بيمارستاني را نشان داد.

تعيين غلظت بازدارنده رشد: نتايج بررسی اثر مهاري اكسيدگرافن بر روند رشد باكتري استافيلوكوكوس توسط اسپكتروفوتومتر در ۶۳۰ نانومتر سنجيده شد. نتايج روند كاهشي در رشد باكتري‌ها را با افزايش

H₂O و HCl شسته شد و پس از فيلتر نمودن نمونه‌ها خشك و صفحات اكسيدگرافن به دست آمد (۱۲).

استافيلوكوك اورئوس مقاوم از نمونه‌هاي بيمارستاني تهيه شد و نمونه استاندارد (29213 ATCC) از انستيتو پاستور ايران تهيه شد.

شناسايي باكتري‌ها: رنگ‌آمیزی گرم (كيت رنگ‌آمیزی Paramed) و كشت افتراقي براي تأييد باكتري‌ها انجام شد.

تعيين غلظت مهاري (MIC): پس از ۱۶ تا ۱۸ ساعت كشت باكتري در انكوباتور با دمای ۳۷ درجه پيش كشت در محيط نوترينت برات تهيه شد. محلول NaCl ۰/۹ درصد براي تهيه رقت‌هاي باكتري تهيه و استريل شد. سپس از پيش كشت ۰/۵ مك فارلند تهيه شد. اين رقت با اضافه نمودن ۱۰۰ ميكروليتر از نيمه مك به ۱۵ ميلي‌ليتر از سرم تهيه شده بدست آمد. سپس به چاهك‌هاي پليت ۹۶ خانه استريل ۱۰۰ ميكروليتر محيط كشت اضافه شد. بعد از آن ۱۰۰ ميكروليتر اكسيدگرافن به چاهك‌ها اضافه و با پيپتاژ نمودن و اضافه نمودن به چاهك‌هاي بعدي رقت‌هاي مختلف تهيه شد. سپس ۱۰۰ ميكروليتر از رقت تهيه شده از ۰/۵ مك به هر چاهك اضافه شد. در چاهك‌هاي كنترل منفي فقط محيط كشت و در چاهك كنترل مثبت محيط كشت و باكتري اضافه شد. بعد از كشت ۱۸ ساعته در انكوباتور شيكر دار سنجش اثر اكسيدگرافن بر روند رشد باكتري‌ها با دستگاه اسپكتروفوتومتر (Biotek) در ۶۳۰ نانومتر بررسی شد. كلية آزمایشات در سه تکرار انجام شد.

چاهك پليت و تست آنتي‌بيوگرام: اثر ضد ميكروبي اكسيدگرافن به تنهائي و به‌صورت هم‌افزایی با ديسك‌هاي آنتي‌بيوتيكي روی پليت بررسی شد. تعيين غلظت كشندي MBC: براي تعيين غلظت كشندي آنتي‌بيوتيك‌ها و اكسيدگرافن با كشت خطي از پليت‌هاي ۹۶ خانه حاوی باكتري و آنتي‌بيوتيك‌ها و

جدول ۱- قطر هاله‌ي آنتي‌بيوتيك‌هاي پني‌سيلين (Pen)، آمپي‌سيلين (Amp)، نئومايسين (Neo)، اگراسيلين (OGS)، سفوتاكسيم (SEF) و اكسيدگرافن (اكسيدگرافن)

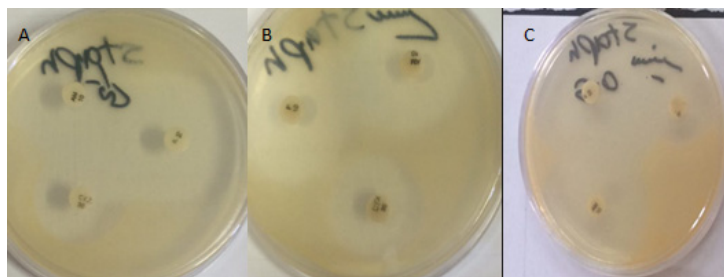
OG	SEF/OG	SEF	OGS/OG	OGS	Neo/OG	Neo	Apm/OG	Amp	Pen/OG	Pen	
7mm	14 mm	12 mm	9 mm	5 mm	11 mm	8 mm	29 mm	27 mm	28 mm	24 mm	باكتري استاندارد
-	12 mm	9 mm	5 mm	-	5mm	-	32mm	30 mm	31 mm	29 mm	باكتري مقاوم

نمود. در مورد آمیکاسین غلظت مهاری از ۰,۱۲۵ mg/ml به ۰,۰۶۲۵ mg/ml رسید و در مورد اریترومايسين غلظت مهاری از ۰,۵ mg/ml به ۰,۲۵ mg/ml کاهش یافت.

در ارتباط با نمونه بیمارستانی افزودن اکسید گرافن به داروها اثر مهاری را افزایش داد در مورد جنتامایسین از ۱ mg/ml به ۰,۵ mg/ml و در حضور اکسید گرافن غلظت مهاری آمیکاسین از ۰,۵ mg/ml به ۰,۱۲۵ mg/ml و در حضور اکسید گرافن غلظت مهاری اریترومايسين از ۱ mg/ml به ۰,۵ mg/ml رسید.

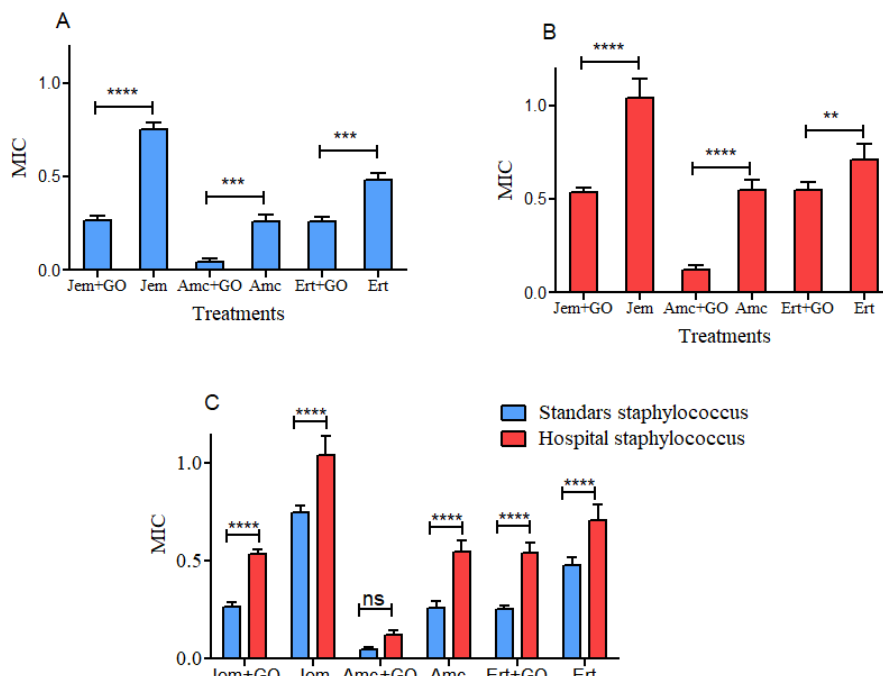
غلظت اکسید گرافن نشان داد. اثر این ماده بر روی نمونه استاندارد بیشتر از نمونه بیمارستانی بود. اثر مهاری آنتی بیوتیک‌های اریترومايسين، جنتامایسین و آمیکاسین به صورت مجزا و هم‌افزایی با اکسید گرافن در سویی مقاوم بیمارستانی و استاندارد سنجیده شد نتایج MIC های مختلف بیانگر اثر افزایشی داروها در حضور اکسید گرافن بود (شکل ۲).

در باکتری استاندارد جنتامایسین به تنهایی در غلظت ۰,۷۵ mg/ml دارای اثر مهاری بوده ولی در حضور اکسید گرافن در غلظت ۰,۵ mg/ml رشد باکتری را مهار



شکل ۱- نتایج تست‌های آنتی بیوگرام مقاومت بیشتر نمونه‌های بیمارستانی در مقایسه با نمونه استاندارد

A: حساسیت بیشتر نمونه استاندارد به دیسک‌های آنتی بیوتیکی B: حساسیت کمتر نمونه بیمارستانی به دیسک‌های آنتی بیوتیکی C: اثر افزایشی اکسید گرافن و آنتی بیوتیک‌ها در باکتری بیمارستانی



شکل ۲- بررسی تاثیر خواص آنتی باکتریال تیمارهای مختلف.

(A) مقایسه تاثیر آنتی بیوتیک‌های جنتامایسین (Jen) و آمیکاسین (Amc) و اریترومايسين (Ert): به تنهایی و همراه با GO بر باکتری استافیلوکوکوس استاندارد، (B) مقایسه تاثیر آنتی بیوتیک‌های جنتامایسین و آمیکاسین و اریترومايسين به تنهایی و همراه با GO بر باکتری استافیلوکوکوس بیمارستانی، (C) مقایسه میزان مقاومت باکتری استافیلوکوکوس استاندارد و بیمارستانی مقاوم (ns غیر معنادار، * $p \leq 0.01$ ، *** $p \leq 0.001$ ، **** $p \leq 0.0001$)

فراوان و حلالیت بالا در آب، این ماده را به گزینه‌ای جذاب برای استفاده در زیست پزشکی مطرح کرده است (۲۰، ۲۱). با این حال مسئله سمیت این نانو ساختارها نگرانی اصلی به شمار می‌رود و مطالعات زیادی در این زمینه صورت گرفته است (۲۲، ۲۳). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ اثرات سمیت اکسیدگرافن بر کلیه موش بررسی شد و نتایج این مطالعه نشان داد اکسیدگرافن از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز، باعث ایجاد سمیت کلیوی در موش‌ها می‌شود (۲۴). لیانو همکاران سمیت سلولی اکسیدگرافن را بر سلول‌های گلوبول قرمز و سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان بررسی کردند و نشان دادند که اکسیدگرافن در حالت فشرده سمیت بیشتری را در این سلول‌ها ایجاد می‌کند (۲۵). افزایش نسبت سطح به حجم در نانو ساختارهای اکسیدگرافن باعث افزایش سطح واکنش‌پذیری این ذرات شده و توانایی آن‌ها را برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن افزایش داده و باعث القای سمیت سلولی می‌شود (۲۶).

در تحقیقی که توسط لیو همکاران انجام شده است، خواص ضد میکروبی سوسپانسیون اکسیدگرافن در مقابل باکتری اشریشیاکلی بررسی شده و اثر ضد میکروبی گزارش شده است. همچنین در مطالعه‌ای دیگر اثر گرافن بر روی سلول‌های باکتریایی موش‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که به علت ایجاد تنش اکسیداتیو توسط ورقه‌های تیز گرافن و تخریب غشاء سلولی، اثر ضد میکروب قابل توجهی در نمونه موردنظر مشاهده شده است (۲۱). محمود آبادی و همکاران در سال ۲۰۱۸ اثر ضد میکروبی نانو ساختار گرافن را بر روی باکتری اشریشیاکلی نشان دادند (۲۹). به نظر می‌رسد اکسیدگرافن از طریق مکانیسم‌هایی چون افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و ایجاد تنش اکسیداتیو، ایجاد اکسیداسیون مستقل یونی و به دنبال آن تخریب غشاء باکتری می‌تواند مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش داده و باعث اثرگذاری بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها شود.

نتایج این تحقیق نشان داد که سویه‌های بیمارستانی استافیلوکوکوس نسبت به باکتری استاندارد به کلیه‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها مورد مطالعه مقاومت معناداری را نشان

نتایج MBC: افزودن ۵۰ میکرولیتر از اکسیدگرافن به آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسین و اریترومایسین هم در نمونه استاندارد و هم در نمونه‌ی بیمارستانی اثر افزایشی در کشندگی داروها را نشان داد. به طوری که اثر کشندگی جنتامایسین در نمونه بیمارستانی از غلظت ۲ mg/ml به ۰,۵ mg/ml رسید و اریترومایسین هم که به تنهایی در غلظت ۱ mg/ml اثر داشت در حضور اکسیدگرافن به ۰,۵ mg/ml رسید. اثر آمیکاسین هم از ۰,۵ mg/ml به ۰,۱۲۵ mg/ml کاهش یافت. نتایج MBC در نمونه استاندارد هم بیانگر اثر افزایشی داروها در حالت هم‌افزایی است. غلظت مؤثر جنتامایسین از ۱ mg/ml به ۰,۵ mg/ml و در اریترومایسین از ۰,۵ mg/ml به ۰,۲۵ mg/ml و در مورد آمیکاسین از ۰,۲۵ mg/ml به ۰,۰۶۲۵ mg/ml کاهش یافت. در شکل ۲ نتایج آنالیز آماری نشان داده شده است. آنالیز آماری داده‌های حاصل در اکثر موارد معنادار و بیانگر اثر مهاری اکسیدگرافن بود.

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه ما شاهد رشد روزافزون مطالعات آزمایشگاهی برای طراحی و ساخت ترکیبات دارویی جدید در درمان بیماری‌های مختلف هستیم. از آنجایی که یکی از معضلات جوامع بشری پیدایش عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد به نظر می‌رسد که استفاده از داروهای جدید اجتناب‌ناپذیر است. مطالعات بسیاری به بررسی اثر ترکیبات جدید بر روی عوامل میکروبی پرداخته‌اند از جمله بررسی اثر مهاری آویشن شیرازی (۱۲)، اثر مهاری هایپرسیسین (۱۳)، مطالعه اثر ضد میکروبی عصاره رزماری (۱۴)، خصوصیات ضد میکروبی ماکرو، میکرونانو کورکومین (۱۵) و بررسی اثر ضد میکروبی زردچوبه روی باکتری‌های مختلف از جمله اشریشیاکلی را می‌توان نام برد (۱۶، ۱۹).

گرافن یک ساختار دوبعدی نازک از حلقه‌های شش اتمی کربن است که تشکیل یک شبکه اتمی شش‌وجهی را می‌دهد. گرافن ساختاری نامحلول در آب، زیست ناسازگار و بسیار واکنش‌پذیر می‌باشد که پس از اکسیداسیون به اکسیدگرافن محلول در آب تبدیل می‌گردد. ویژگی‌های منحصر به فرد اکسیدگرافن از قبیل خصوصیت الکترونی ویژه، سطح بزرگ حاوی اکسیژن

7. Kluytmans J. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Am Soc Microbiol*. 1997.

8. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States," jamanetwork.com.

9. Hamdan-Partida A. Characterization and persistence of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the anterior nares and throats of healthy carriers in a Mexican community. *Am Soc Microbiol*; 2010.

10. Wilson B, Salyers A, Whitt D, Winkler M. *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*; 2011.

11. Curran J. Neonatal staphylococcal scalded skin syndrome: massive outbreak due to an unusual phage type. *Am Acad Pediatr*; 1980.

12. Islam M, Alam M. Determination of minimum inhibitory concentration (MIC) of cloxacillin for selected isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with their. Banglajol.info. 2008.

13. Feyzioglu B, Demircili M. Antibacterial effect of hypericin. Academicjournals.org. 2013.

14. Ojeda-Sana A, van Baren C. New insights into antibacterial and antioxidant activities of rosemary essential oils and their main components. Elsevier. 2013.

15. Gopal J, Muthu M, Chun S. Bactericidal Property of Macro-, Micro- and Nanocurcumin: An Assessment. *Arab J Sci Eng*; 2016. 41(6):2087–2093.

16. Aadinath W. Synergistic radical scavenging potency of curcumin-in- β -cyclodextrin-in-nanomagnetoliposomes. Elsevier. 2016.

17. Aggarwal B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets," Elsevier. 2009.

18. Aggarwal B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic. Elsevier. 2009.

19. Ahmad MZ. Progress in nanotechnology-based drug carrier in designing of curcumin nanomedicines for cancer therapy: current state-of-the-art. *J Drug Target*; 2016. 24(4):273–293.

20. Feng L, Liu Z. Graphene in biomedicine: opportunities and challenges. *Nanomedicine*; 2011. 6(2):317–324.

21. Gao W. *The Chemistry of Graphene Oxide*, in *Graphene Oxide*, Cham: Springer International Publishing; 2015:61–95.

22. Seabra AB, Paula AJ, de Lima R, Alves OL, Durán N. Nanotoxicity of Graphene and Graphene Oxide. *Chem Res Toxicol*; 2014. 27(2):159–168.

23. Zhang Y. Cytotoxicity Effects of Graphene and Single-Wall Carbon Nanotubes in Neural Phaeochromocytoma-Derived PC12 Cells. *ACS*

می‌دهند. هرچند نانوذره‌ی اکسیدگرافن خاصیت مهاری و باکتری کشی معناداری در تیمار باکتری بیمارستانی نشان نداد اما با این وجود اثر ضد میکروبی آن روی باکتری استاندارد مشاهده شد. نتایج تحقیق نشان داد اکسیدگرافن علی‌رغم کاربردهای بیولوژیکی که در سایر حوزه‌های زیستی دارد به تنهایی اثر ضد میکروبی قابل‌ملاحظه‌ای بر باکتری‌های مقاوم نشان نداد. اما نکته‌ی جالب در مورد اثر ضد باکتریایی اکسیدگرافن، افزایش اثر آنتی‌بیوتیک‌ها در حضور اکسیدگرافن می‌باشد. مکانیسم‌های متعددی از جمله تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، تنش اکسیداتیو استخراج فسفولیپید از غشاء باکتریایی در مورد اثر ضد میکروب گرافن و مشتقات آن مانند اکسید گرافن وجود دارد. به طور کلی مکانیسم ضد میکروب مواد بر پایه گرافن طی سه مرحله‌ی قرار گرفتن ماده گرافنی بر روی سلول باکتریایی، ایجاد تنش غشایی در اثر تماس مستقیم با نانورقه‌های تیز گرافنی در سلول و ایجاد اکسیداسیون مستقل یونی، اتفاق می‌افتد (۲۷). در نهایت با توجه به هزینه‌ی کم تولید اکسید گرافن پیشنهاد می‌شود که از این ماده در تقویت اثر آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از همکاری مسئولین آزمایشگاه گروه زیست دانشگاه ملایر تقدیر و تشکر می‌نمایند. این تحقیق بدون حمایت مالی و بر اساس علایق نویسندگان انجام شده است.

References

1. Novoselov K, Jiang D. Two-dimensional atomic crystals. *Natl Acad Sci*; 2005.
2. Geim AK, Novoselov KS. Materials, and undefined, The rise of graphene. *Nature*; 2007.
3. Saxena S, Tyson TA. Interacting Quasi-Two-Dimensional Sheets of Interlinked Carbon Nanotubes: A High-Pressure Phase of Carbon. *ACS Nano*; 2010. 4(6):3515-3521.
4. Berger C. Electronic confinement and coherence in patterned epitaxial graphene. Science.sciencemag.org.
5. Novoselov K, Geim A, Morozov S. Electric field effect in atomically thin carbon films. Science.sciencemag.org. 2004
6. Ronald RN. Nanotechnology and undefined, Graphene: Calling all chemists. *Nature*; 2008.

24. Nano; 2010. 4(6):3181–3186.
25. Patlolla A, Randolph J. Toxicity evaluation of graphene oxide in kidneys of Sprague-Dawley rats. Mdpi.com. 2016.
26. Liao KH, Lin YS, Macosko CW, Haynes CL. Cytotoxicity of Graphene Oxide and Graphene in Human Erythrocytes and Skin Fibroblasts.” ACS Appl Mater Interfaces; 2011. 3(7): 2607–2615.
27. Donaldson K, Stone V, Tran C, Kreyling W, Borm P. Nanotoxicology; 2004.
28. Shao W, Liu X, Min H, Dong G, Feng Q, Zuo S. Preparation, Characterization, and Antibacterial Activity of Silver Nanoparticle-Decorated Graphene Oxide Nanocomposite. ACS App Mater Interfaces; 2015. 7(12):6966–6973.
29. Liu S. Antibacterial Activity of Graphite, Graphite Oxide, Graphene Oxide, and Reduced Graphene Oxide: Membrane and Oxidative Stress. ACS Nano; 2011. 5(9):6971–6980.
30. Nayamadi A, Kompany A, Mashregi M. Characterization, antibacterial and cytotoxicity studies of graphene-Fe₃O₄ nanocomposites and Fe₃O₄ nanoparticles synthesized by facile solvothermal method. Mat Chem Physics; 2018. 213:285-294.