مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۱۰، دی ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

نانوتکنولوژی ابزاری نوین برای مقابله با مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی

امین معظمی: کارشناس ارشد میکروبیولوژی، گروه پرستاری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سیرجان، سیرجان، ایران (*نویسنده مسئول). amin_moazemi@yahoo.com

چکیده

اکثر باکتری‌های ایجاد کننده عفونت حداقل می‌توانند نسبت به برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم باشند و در این میان باکتری‌هایی که در برابر بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند، به‌عنوان ارگانیسم‌های چند مقاومتی شناخته می‌شوند. امروزه برای کنترل فعالیت‌های باکتری‌ها ضرورت نیاز به استراتژی‌های جدید بیش از پیش احساس می‌شود که در این زمینه یک رویکرد بسیار امیدوار کننده می‌تواند استفاده از علم نانومواد باشد و دانشی که در زمینه سنتز نانو مواد رو به گسترش است باید به‌عنوان یک استراتژی جهانی در نظر گرفته بشود. فناوری نانو، شامل علم مهندسی و تولید مواد در مقیاس اتمی و مولکولی است که به ساختارهای در حدود ۱۰۰-۱ نانومتر در حداقل یک بعد اشاره دارد. علاوه بر این از کاربردهای فناوری نانو می‌توان به علم جدید نانوپزشکی اشاره کرد که در حال حاضر شاهد اثرات عظیم آن را صنایع داروسازی و بیوتکنولوژی پزشکی هستیم واین علم به سرعت در حال تبدیل شدن به یک نیروی محرکه اصلی در زمینه فعالیت‌های ضدمیکروبی در جهان است. این مقاله بر استفاده از فناوری نانو به‌عنوان ابزاری جدید برای مقابله با چالش‌های فعلی در زمینه درمان بیماری‌های عفونی و مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی متمرکز شده است. بنابراین برای استفاده ایمن‌تر از این تکنولوژی نوپا نیاز به آزمایش‌های بالینی و تحقیقات بیشتر در سطح زیست شناسی مولکولی است. در نهایت، قطعاً نمی‌توان اثرات نامطلوب نانومواد را نادیده گرفت یا رد کرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

داروهای آنتی باکتریال،

مقاومت میکروبی،

نانومواد،

نانوساختارها

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۴/۲۲

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۹/۰۹

شیوه استناد به این مقاله:

Moazami A. Nanotechnology as a new tool against antimicrobial resistance. Razi J Med Sci. 2019;26(10):57-75.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(10):57-75. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Nanotechnology as a new tool against antimicrobial resistance

Amin Moazami, MSc in Microbiology, Department of Nursing, Islamic Azad University of Sirjan, Sirjan, Iran (*Corresponding author). amin_moazemi@yahoo.com

Abstract

Most infectious bacteria can at least be resistant to some antibiotics. Moreover, Drug resistant bacteria are known as multi-resistance organisms. Nowadays, the urgently need for new strategies is increasingly felt to control bacterial activity and in this regard, a very promising approach can be nanomaterials. Today's knowledge of nanoscale synthesis has to be considered as a global strategy. Nanotechnology includes the engineering and manufacturing of materials at the atomic and molecular scale and it refers to structures of about 1-100 nm in at least one dimension. In addition to nanotechnology applications, we can mention the new science of nanomedicine, which we are currently seeing its enormous effects in the pharmaceutical and medical biotechnology industries. This science is rapidly becoming a major driving force in the field of antimicrobial activity in the world. This paper focuses on the use of nanotechnology as a new tool for tackling the current challenges in the field of infectious disease treatment. Therefore, for safer use of this new technology, clinical trials and further research are needed at the molecular biology level. Ultimately, the adverse effects of nanomaterials cannot be ruled out.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Antimicrobials drug,
Drug resistance,
Nanomaterials,
Nanostructures

Received: 13/07/2019
Accepted: 30/11/2019

Cite this article as:
Moazami A. Nanotechnology as a new tool against antimicrobial resistance. Razi J Med Sci. 2019;26(10):57-75.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

مقدمه

در اوایل قرن بیستم، کشف داروهای ضدمیکروبی یا آنتی‌بیوتیک‌ها یک نقطه عطف تاریخی در زمینه داروسازی بود که باعث کاهش چشمگیر میزان مرگ‌ومیر و بیماری‌های عفونی شد که در آن زمان علت اصلی مرگ‌ومیر در سرتاسر جهان به شمار می‌رفت (۱). در حال حاضر گام طبیعی برای مقابله با این مسائل، کشف و توسعه مولکول‌های ضدمیکروبی جدید برای افزودن بهروش‌های درمانی موجود است (۱). یک لیست طولانی از باکتری‌های مقاوم در برابر داروها وجود دارد که می‌توان به باکتری‌های مقاوم در برابر سولفونامید، مقاوم به پنی‌سیلین، مقاوم به متی‌سیلین، مقاوم در برابر ماکرولیدها، مقاوم در برابر ونکومایسین و حتی به باکتری‌های Multidrug-resistant اشاره کرد. در نتیجه، عفونت‌های باکتریایی مقاوم در برابر دارو می‌توانند از دوزهای بالا دارویی، درمان‌های دارویی در مسمومیت‌های گسترده و همچنین از دوره‌های بستری طولانی‌مدت استفاده کنند که این موارد نهایتاً منجر به افزایش درصد مرگ‌ومیر می‌شود (۲). علاوه بر این مسئله، استفاده گسترده و بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌های قوی در دهه‌های گذشته باعث افزایش رو به رشد مقاومت‌های میکروبی شده است که امروزه به‌عنوان یکی از مهم‌ترین نگرانی‌های جامعه جهانی بشمار می‌رود و از سوی سازمان بهداشت جهانی این خطر در رتبه سوم تهدید سلامت عمومی جهانی قرار گرفته است (۳). به طور کلی، طبقه‌بندی آنتی‌بیوتیک‌ها بر اساس مکانیسم عمل آن‌ها انجام می‌شود مثلاً مواردی همچون دخالت در سنتز دیواره سلولی، تداخل در چرخه تکثیر سلولی و اختلال در ساختار غشای باکتریایی (۴). با توجه به پیشرفت‌های دهه‌های اخیر به‌ویژه دانش جدید بیولوژی دارویی، به نظر می‌رسد اصلی‌ترین استراتژی در برابر مقاومت‌های میکروبی توسعه فن‌آوری‌های دارویی جدید بر پایه علم نانو و سیستم تحویل دارویی(DDS) است (۵). امروزه محققین فعال در عرصه نانوتکنولوژی، پتانسیل بالایی از توانمندی نانوذرات (NPs) در زمینه مدیریت و کنترل عفونت‌های میکروبی را با معرفی محصولات مختلفی نشان داده‌اند که تسهیل در تشخیص باکتری‌ها، سیستم تحویل دارویی و وسایل پزشکی نانو نمونه‌هایی از این دست است (جدول ۱). در حال حاضر دانش نانو به‌ویژه

جدول ۱ - لیست محصولات بر پایه نانو (سازگار شده از بروکس و بروکس) (۲)

	Name	Company/Sponsor	Composition	Application
Diagnosis	*Verigene*®	Nanosphere	Oligonucleotide-conjugated Au nanoparticle	Bacterial infection and drug resistance diagnosis
Drug Delivery	*Abelcet*®	Enzon Pharmaceutical	Amphotericin B—lipid complex	Fungal infection
	AmBisome®	Gilead Sciences	Liposomal amphotericin B	Fungal infection
	Fungisome®	Lifecare Innovations	Liposomal amphotericin B	Fungal infection
Medical Device	*SilvaSorb*®	AcryMed	Ag nanoparticle-embedded hydrogel	Wound dressing
	Acticoat®	Smith & Nephew	Nanosilver-coated high-density polyethylene mesh	Wound dressing
	ON-Q SilverSoaker®	I-Flow	Ag nanoparticle-coated polyvinylchloride	Catheter for the delivery of local anesthetics
	VentriGuard®	Neuromedex	Ag nanoparticle-embedded nonmetallic porous materials	Ventricular catheter for cerebrospinal fluid drainage
	AGENTO I.C.®	C.R. Bard	Ag nanoparticle-distributed hydrophilic polymer	Endotracheal tube
	LogiCath AgTive®	Smiths	Ag nanoparticle-embedded polyurethane	Central venous catheter
	Silverline®	Spiegelberg	Ag nanoparticle- and insoluble silver salt-incorporated polyurethane or silicone	Central venous catheter

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

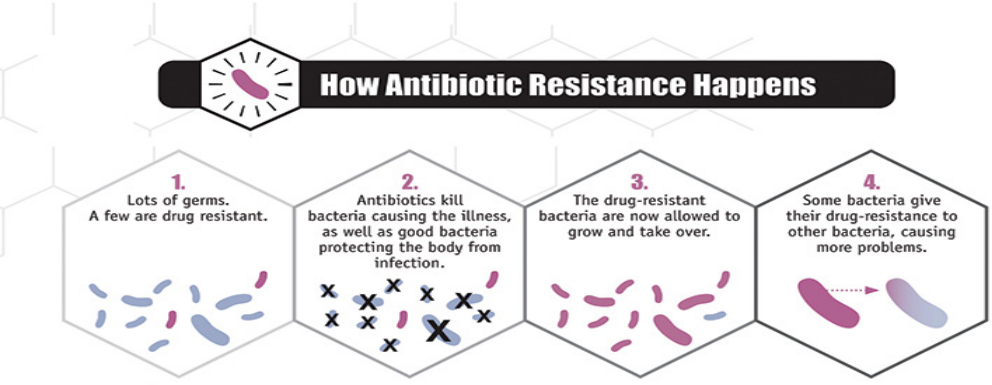
نانوتکنولوژی دارویی به‌عنوان یک رویکرد استراتژیک جهانی است که مستقیماً به طراحی و توسعه نانوساختارها با خواص تشخیصی و درمانی منحصر به فرد اشاره دارد (۶).

علاوه بر این، سیستم‌های تحویل دارویی بر مبنای دانش نانو، میزان تحرک داروهای داخل سلولی را تسریع می‌بخشد که این باعث کاهش تعداد باکتری‌های مقاوم در برابر دارو می‌شود و همچنین امکان تجمع ارگان‌های هدف را از طریق تغییرات سطحی کاربردی، محدود کردن عوارض جانبی سیستمیک و همچنین سرکوب ایمنی تسریع می‌بخشد (۲). علاوه بر ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد نانومواد، این مواد در تشخیص نشانه‌های باکتریایی حساس و انتخابی عمل می‌کنند و ممکن است دارای خواص ضدمیکروبی ذاتی باشند. علاوه بر این، نانوذرات را می‌توان برای سیستم تحویل داروهای ضدمیکروبی و ترکیب نانو مواد ضدمیکروبی در دستگاه‌های پزشکی نیز مورد استفاده قرار داد (۷). با تمرکز بر سیستم‌های تحویل دارویی مبتنی بر فناوری نانو، می‌توان یک راهکار ویژه برای بهبود شاخص‌های درمانی توأم با کاهش دوز استفاده از آن‌ها ارائه کرد (۲).

۱-۱ مقاومت‌های ضدمیکروبی

باکتری‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلفی مقاومت به داروهای آنتی‌بیوتیکی را از خود نشان می‌دهند (۸). علاوه بر این، توسعه مکانیسم‌های جدید حتی مقاومت به چندین کلاس آنتی‌بیوتیکی را می‌توانند ایجاد کنند که خود باعث ایجاد سلول‌های باکتریایی بسیار مقاوم در برابر مکانیسم‌های چند دارویی می‌شود (۹). از سوی دیگر باکتری‌ها دائماً موفق به ایجاد مکانیسم مقاوم در برابر داروهای جدید آنتی‌بیوتیکی و آنالوگ‌های آن‌ها می‌شوند (۱۰،۱۱). نکته مهم این است که در طول گذر زمان، مواردی از مقاومت‌های دارویی گزارش شده است که در آن ابتدا جمعیت حساس باکتری به یک عامل ضدمیکروبی، به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌شود و در ادامه تحت فشار انتخابی استفاده از آن دارو گسترش می‌یابد (۱۲،۱۳). با این وجود، زمانی که باکتری‌ها مقاوم به دارو هستند، این بدان معنا نیست که آن‌ها پاسخ به آنتی‌بیوتیک‌ها را متوقف می‌کنند و این مورد فقط در غلظت‌های بالاتر رخ می‌دهد (۱۴،۱۵). نمونه‌های شایع از چند پاتوژن باکتریایی عبارت است از: انتروکوک‌های مقاوم به ونکوماسین (VRE)، پسودوموناس آئروژینوزای مقاوم چند دارویی (MDR)، سالمونلا غیرتیفوئیدی مقاوم در برابر دارو، سالمونلا تیفی مقاوم در برابر دارو، شیگلا مقاوم در برابر دارو، استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA)، استرپتوکوک پنومونی مقاوم به دارو و سل مقاوم به دارو. این دسته از تهدیدات و عوامل خطر آفرین باید تحت نظارت و پایش مستمر نهاد های بهداشتی جهانی باشد که در برخی موارد نیاز به پاسخ سریع به حادثه یا شیوع بیماری است که در کنار مقابله با این تهدیدات، ضرورت ایجاد یک بستر جهانی جدید امری اجتناب ناپذیر است (۱۶).

مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها تقریباً در تمام کلاس های آنتی‌بیوتیکی در حال وقوع است. امروزه در زمینه



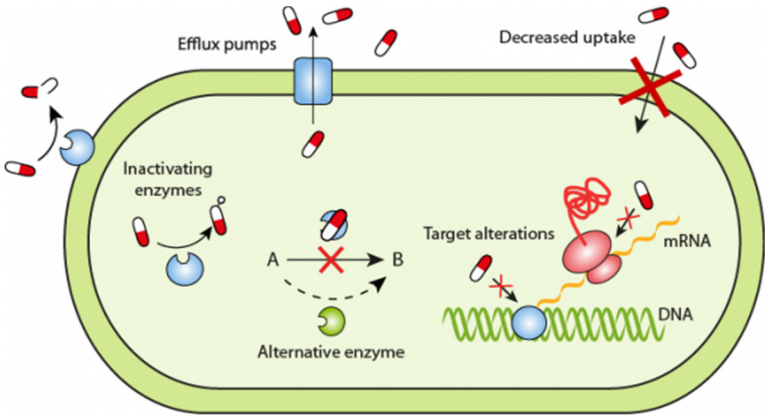
شکل ۱- شماتیک نمایشی از چگونگی مکانیسم مقاومت‌های آنتی بیوتیکی (سازگار شده از بروکس و بروکس) (۲)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

افـزایش بی‌رویـه مقاومت‌هـای باکتریـایی پـیش بینـی می‌شود که این میزان بالای مقاومـت میتوانـد متعاقـب یک آنتی‌بیوتیک داده شـده در حـدود ۵۰ سـال پـیش باشد که پس از استفاده اولیه، به ایـن سـطح از تکامـل رسیده است (۲۱،۲۳). در عصر حاضر ظهور پاتوژن های MDR بـه‌عنوان یـک چـالش بـزرگ جهـانی در زمینـه سلامت و اقتصاد است (۵،۲۴). به تازگی مرکـز کنتـرل بیماریهای ایـالات متحـده (CDC) در یـک طبقه‌بنـدی گونه های مقاوم جدید در برابر داروها را در یـک طبقـه نگران کننده قـرار داده اسـت (۵). در گزارشـی ویـژه از سوی موسسه TATFAR ضـروری تـرین نیازهـا بـرای مبارزه با مقاومت‌هـای ضـدمیکروبی مشـخص گردیـده است که شامل: (الف) به کار بردن درمان‌هـای مناسـب در پزشکی و دامپزشکی (ب) پیشـگیری از عفونت‌هـای مقاوم در برابر دارو (ج) بکارگیری استراتژی هایی بـرای بهبود خط تولید داروهای ضدمیکروبی جدیـد (۲۵). در حالی که هر یک از این توصیه ها به طور معمـول بـرای کنترل عفونت ضروری است، اما همچنان موانـع زیـادی بر سر راه برنامه های نگهداری از داروهـای اسـتراتژیک ضدمیکروبی وجود دارد، منجمله عدم توجه و مشـارکت پزشکان، عدم وجود اسـتانداردهای تشـخیص رسـمی و دسـتورالعمل هـای گـزارش دهـی غیـر یکنواخـت (۲۴،۲۶،۲۷). مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی نه تنها به‌عنوان یک بحران بزرگ در علم پزشکی محسوب می‌شود، بلکه برای مقابله با این تهدید باید آموزش هـای وسـیعی در همه سطوح اجتماعی در سراسر جهان آغاز بشود (۲). با این وجود استفاده از آنتی‌بیوتیک مناسب به‌عنوان پیش آزمـون هـای میکروبیولوژیـک، در کنـار رعایـت دقیـق دستورالعمل های شستشو دسـت بـرای مقابلـه بـا ایـن تهدید ضروری است. از سوی دیگر در این استراتژی نیاز به یک تغییر عمده در الگوهای تجویز آنتی‌بیوتیکی نیـز حس می‌شود (۲۸). در نهایت استفاده از ترکیبـاتی کـه حاوی اجوانت غیر آنتی‌بیوتیک هستند، راه حل مـوثری برای مقابله با انواع مقاومت‌های چند دارویـی از طریـق سیستم تحویل دارو De novo می باشد (۲۹).

۲-۱ مکانیسم مقاومت بر علیه داروهای ضدمیکروبی

بسیاری از باکتریها می‌تواننـد ژن هـای مقاومـت را از طریق جهش های خود به خودی به دست آورنـد (۳۰). انتقال ژن های مقاومت در سه مرحلـه انجـام می‌شـود: اولاً مقاومت باکتری نسبت به داروهای تک و چند گانـه از طریق فرآیند انتقال ژن ها که می‌تواند به وسیله یکی از سه روش ترانسفورماسیون، کانجوگاسیون و یا تـرانس داکشن انجام بشود. دوماً در پاسخ به مواجهه با داروهای ضـدمیکروبی، میکـروب هـا ژن هـای مقاومـت را بیـان می‌کنند. سـوماً مقاومـت زمـانی گسـترده می‌شـود کـه میکـروب هـایی کـه ژن مقـاوم در برابـر داروهـای ضدمیکروبی را بیـان می‌کننـد، انتخـاب می‌شـود (۳۱). همچنین توسعه مقاومت دارویی نیز در سـه مرحلـه رخ می‌دهد: الف) کسب از طریق میکـروب هـای کـه دارای ژن مقاومـت هسـتند ب) بیـان ژن‌هـای مقـاومتی ج) انتخاب میکروب هـایی کـه ژن هـای مقاومـت را بیـان می‌کنند (۳۰،۳۱،۳۲). MDR زمانی به وجود می‌آید که یک سلول باکتریایی کـه در حـال حاضـر یـک نـوع ژن مقاومت دارویی را دارد، نوع دیگری از ژن های مقاومت دارویی را نیز به دست آورد (۳۰،۳۲). در شـکل ۲ یـک مکانیسم خاص از مقاومت دارویـی ضـدمیکروبی نشـان



شکل ۲- سه استراتژی مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌های اصلی مورد استفاده باکتری‌ها (سازگار شده از بروکس و بروکس) (۲)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

داده شده است.

علاوه بر این میزان داروهای باکتریواستاتیکی که رشد باکتری‌ها را مهار می کند، در مقایسه با داروهای باکتریوسایدال بیشتر است و اجازه میدهد برخی از سلول‌های میکروبی زنده بمانند که این امر منجر به توسعه مقاومت در هنگام مواجه با داروها می‌شود (۳۳). همچنین داروهای با نیمه عمر کوتاه از دیگر مشکلات مقاومت‌های دارویی به شماره می آیند که فواصل دوزهای این داروها کوتاه است ولی تعداد دوزهای مورد نیاز برای ریشه کن سازی عفونت‌های میکروبی بالا است (۳،۳۴). هنگامی که یک بیمار مقدار کمی از دوزهای دارویی ضدمیکروبی را مصرف می کند و یا دوز برنامه ریزی شده را از دست می‌دهد، فشار انتخابی به نفع مقاومت‌های دارویی افزایش می‌یابد زیرا میکروب های مهاجم در معرض دارو هستند اما به طور کامل ریشه کن نمی‌شوند (۳۴). مشکل بزرگ داروهای آنتی‌بیوتیکی که به روش داخل وریدی یا خوراکی تجویز میشوند معمولاً شامل جذب دارویی کم یا نقص ساختاری در دارو است. اما با این حال توجه به برخی از نکات احتیاطی اهمیت ویژه ای دارد. به‌عنوان مثال، نانوذرات جذب شده از طریق راه استنشاقی ممکن است گاهاً در مسمومیت ناشی از خود نانوذرات در بدن نقش داشته باشند. در مقابل نانوذرات دارای پتانسیل بالقوه برای عبور از سد خونی- مغزی هستند و اگر توکسیک نباشند، می‌توانند راه جدیدی برای سیستم تحویل دارویی ارایه دهند (۳۳،۳۴). اگرچه استفاده از نانوذرات در زمینه های دارویی، پزشکی و به‌ویژه سیستم تحویل دارو توجه بسیار زیادی را به خود جلب کرده است اما همچنان در کنار اثرات مخرب باکتری‌ها استفاده از نانوذرات و اثرات سمی آن‌ها نگران کننده است زیرا که این ذرات به راحتی می‌توانند از سدهای سلولی عبور کنند (۳۴).

۳-۱ کاهش جذب و افزایش جریان خروج دارو از سلول‌های میکروبی

در بحث مقاومت دارویی دو مکانیزم مهم شامل کاهش جذب و افزایش جریان خروج دارو است. بسیاری از باکتری‌ها مکانیزم جذب و یا افزایش جریان خروجی دارو را در کلاس های مختلف کاهش می‌دهند (۳،۳۲). از طریق کاهش مصرف خود سرانه داروهای ضدمیکروبی و استفاده از پمپ های انتقال مایعات می‌توان از افزایش غلظت آنتی‌بیوتیک در سلول‌های میکروبی جلوگیری نمود (۳،۳۵). باکتری‌ها با بیان ژن های مقاومت و یا افزایش خروج انواع خاصی از آنتی‌بیوتیک‌ها مثل آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکول، تتراسایکلین‌ها، کینولون‌ها، ماکرولیدها و سولفونامیدها منجر به کاهش مصرف دارو می‌شوند (۳۰،۳۵).

۴-۱ کدگذاری ژن‌های مقاومت برای یک نسخه تغییر یافته در محل اتصال به سوبستراهای ضدمیکروبی

مکانیسم دیگری از مقاومت داروهای ضدمیکروبی، بیان ژنهای مقاومت است که کد گذاری شده برای نسخه های تغییر یافته از سوبستراهایی هستند که به طور معمول به آنتی‌بیوتیک‌ها متصل می‌شوند (۲۳). این نوع از ژن ها مکانیسم مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند بتا-لاکتام ها، گلیکوپپتید ها (از جمله ونکوماسین)، سولفونامیدها، کینولون‌ها، ماکرولیدها، آمینوگلیکوزید ها، تتراسایکلین‌ها، لینزولید و ریفامپین را فراهم می‌کنند. داروهای ضدمیکروبی معمولاً برای این نسخه‌های تغییر یافته نسبت به نسخه های وحشی وابستگی کمتری دارند و این موضوع باعث کاهش فعالیت ضدمیکروبی می‌شود (۳،۳۲). برای مثال مقاومت به گلیکوپپتید ها منجمله وانکومایسین، توسط ژن مقاومت vanA تضمین می‌شود.

ژن‌های vanA کد کننده لیگاز D-alanine-D-lactate هستند و منجر به تغییر دامین انتهایی D-ala-D-ala به D-ala–D-lactate در پپتیدوگلیکان می‌شود (۳،۳۰،۳۵) . مقاومت در برابر ماکرولیدها، آمینوگلیکوزید ها، تتراسایکلین ها، لینزولید و ریفامپین نیز می‌توانند به علت ژن های مقاومت کد گذاری شده در سایت های اتصال با آنتی‌بیوتیک‌های تغییر یافته باشد (۳۳،۳۵) . مثلاً ژن MecA در MRSA بیان می‌شود و ژن MecA مقاومت در برابر β-lactams را فراهم می کند. همچنین ژن MecA کدکننده PBP2A است که دارای کمترین وابستگی به β-lactams است و بنابراین مقاومت در برابر تمام بتالاکتام‌ها را به وجود می‌آورد (۳،۳۰،۳۵) . همچنین استرپتوکوک‌های مقاوم به پنی سیلین از طریق مکانیسم ژنتیکی متفاوتی نسبت به بیان ژن MecA، می‌تواند PBP را با میل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

پایین به β-لاکتام بیان کنند (۳۶) . مقاومت به سولفونامید ها بوسیله بیان آنزیم دی هیدروپتروات سنتتاز باکتریایی تغییر یافته ایجاد می‌شود (۳،۳۷). باکتری‌هایی که از این مکانیسم مقاومتی استفاده می‌کنند شامل *S. pneumoniae*، *S. pyogenes*، *Neisseria meningitidis* و *E. coli* هستند (۳،۳۷). مقاومت کوینولون ها می‌تواند به علت تغییر شکل توپوایزومراز IV یا DNA گیراز باشد که هر دو آن‌ها می‌توانند به کوینولون ها باند شوند. عموماً در باکتری‌های گرم مثبت توپوایزومراز IV سوبسترایی است که با کوینولون ها باند و در نتیجه کوینولون غیرفعال می‌شود و در باکتری های گرم منفی DNA گیراز سوبسترایی است که با کینولون ها باند و باکتری‌ها را غیر فعال می کند (۳۸).

۵-۱ ویرایش کوالانسی مولکول داروهای ضدمیکروبی

میکروب ها می‌توانند ژن های مقاومت دارویی را بیان کنند که کد کننده آنزیم هایی است که تغییرات کوالانسی در ساختمان مولکول داروهای ضدمیکروبی ایجاد می‌کنند و نهایتاً فعالیت ضدمیکروبی آن کاهش می‌یابد (۳، ۳۲) . از ویرایش کوالانسی در دارو به‌عنوان یک مکانیسم مقاومت در برابر β-لاکتام ها، آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکول ها، تتراسایکلین ها، ماکرولیدها، کینولون ها و استرپتوگرامین ها استفاده می‌شود (۳،۳۰،۳۵) . مقاومت با استفاده از β-لاکتامازها می‌توانند به علت انتقال ژن های β-lactamase در پلاسمید ها یا ترانسپوزون ها ایجاد بشود و یا به علت کاهش فعالیت پروتئین های رپرسور که به طور معمول باعث جلوگیری از رونویسی ژن های بتالاکتاماز بر روی کروموزوم باکتریایی می‌شود، رخ می‌دهد (۳،۳۵) . تاکنون صدها بتالاکتاماز مختلف کشف شده است (۳،۳۲).

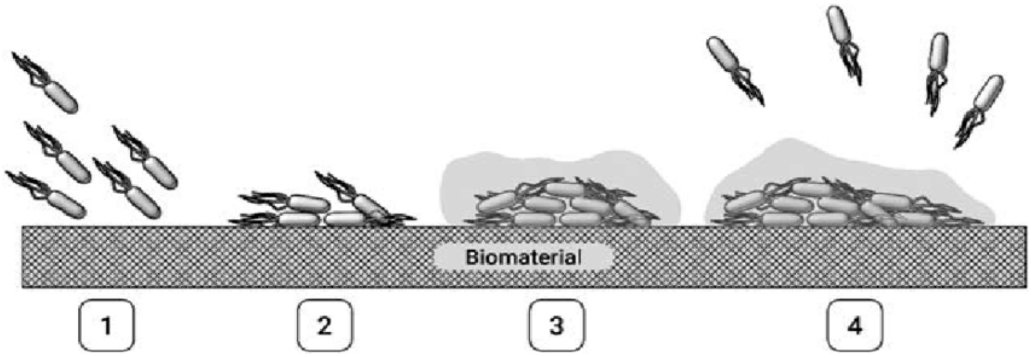
عموماً دو نوع سیستم طبقه‌بندی ویژه برای دسته بندی انواع مختلف بتالاکتاماز استفاده می‌شود. اول سیستم طبقه‌بندی عملکردی، که طبقه‌بندی بتا لاکتامازها در این گروه بر اساس اهداف مولکولی و همچنین مولکول‌هایی که آن‌ها را مهار می کند، می باشد. دوم سیستم طبقه‌بندی مولکولی، که بتالاکتامازهای این گروه براساس توالی اسید آمینه طبقه‌بندی می‌شوند. همچنین β-لاکتام ها به کلاس‌های A، C و D تقسیم می‌شوند که تمام این موارد هیدرولیزهای سرین هستند. تغییر و اصلاح اتصالات کوالانسی در داروها باعث مقاومت در برابر کلرامفنیکول، تتراسایکلین، ماکرولیدها، کینولون ها و استرپتوگرامین‌ها می‌شود (۳،۳۰،۳۵) . ژن‌های مقاومتی که استیل ترانسفرازها را کد گذاری می کند استیلات را جذب می‌کنند و منجر به غیر فعال شدن کلرامفنیکول می‌شود و شایع ترین مکانیسم به دست آمده از مقاومت در برابر کلرامفنیکول می باشد (۳،۳۰،۳۵) . همچنین اصلاح و غیرفعال سازی آنزیمی تتراسایکلین ها و ماکرولیدها نیز مکانیسم‌های مقاومت در برابر این داروها است (۳۵).

جهش در ژن های مقاومت آمینوگلیکوزیدی که کد گذاری شده برای ان- استیل ترانسفراز هستند میتواند یک ژن جدید را تولید و باعث مقاومت در برابر فلوروکینولون ها بشود. این ژن های جدید ان- استیل ترانسفرازی را کد می‌کنند که یک گروه NH2 را در مولکول فلوروکینولون استیله و نهایتاً آن را غیر فعال می کند (۴۰،۴۱). استرپتوگرامین ها که به زیر واحد ۵۰S ریبوزوم ها متصل می‌شود و پروتئین سازی را مهار می کند به دو نوع A و B تقسیم می‌شوند (۳،۳۲). امروزه استرپتوگرامین ها در درمان انتروکوک‌های مقاوم به ونکومایسین (VRE) و استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین (VRSA) مورد استفاده قرار می گیرند (۴۲). ژن های مقاومت به استرپتوگرامین‌ها، کد کننده آنزیم هایی هستند که منجر به تغییر در اتصالات کوالانسی مولکول استرپتوگرامین‌ها می‌شود (۳،۳۲).

۶-۱ افزایش تولید بازدارنده‌های رقابتی

همچنین باکتری‌ها می‌توانند مقاومت آنتی‌بیوتیکی را با ایجاد یک مولکول که یک مهار کننده رقابتی است، به دست آورند. به‌عنوان مثال در استافیلوکوک آرئوس و نایسریا منتژیتیدیس مکانیسم مقاومت در برابر سولفونامید که بر پایه افزایش سنتز پارا آمینو بنزوئیک اسید (PABA) توسط باکتری‌هاست که این ترکیب (PABA) با داروی سولفونامید در محل اتصال آنزیم Dihydropteroate synthetase باکتریایی رقابت می‌کند (۳،۴۳).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]



شکل ۳ – نمایش مقیاسی از فرآیند تشکیل بیوفیلم

(۱) چسبندگی اولیه و اتصال غیرقابل برگشت (۲) شکل گیری اولیه میکرو کلونی و ماتریس خارج سلولی (۳) بلوغ و تمایز بیوفیلم (۴) مهاجرت تک سلولی از بیوفیلم (برگرفته شده از Alves and Pereira (۴۶))

۷-۱ تحمل داروهای ضدمیکروبی از متابولیک‌های غیر فعال

بعضی از سلول‌ها به‌عنوان ممانعت کننده نامیده می‌شوند که کاهش فعالیت های متابولیکی آن‌ها در طول زمان باعث تحمل بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود (۳،۳۰،۳۲). حضور مکرر متابولیک‌های غیر فعال در یک جمعیت از باکتری‌های آلوده کننده می‌تواند تحمل به آنتی‌بیوتیک‌ها و عود مجدد عفونت را پس از درمان آنتی‌بیوتیکی منجر بشود. لذا هنگامی که یک جمعیت آلوده کننده از سلول‌های باکتریایی در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها قرار می گیرند بیشتر سلول‌های حساس به دارو به آرامی ریشه کن می‌شوند در حالی که تعداد کمی از آن ها باقی می ماند (۳،۳۲). همچنین در یک جمعیت از سلول‌های باکتریایی یک کسرکوچک از آن‌ها به صورت تصادفی به بیان ژن‌های آنتی توکسین-توکسین کمک می کند که باعث کاهش یا توقف فعالیت متابولیکی آن‌ها می‌شود (۳،۳۲) .

۱-۲ استراتژی های موفقیت آمیز باکتری‌ها برای بقا

سلول‌های باکتری در شرایط سخت از طریق چندین مکانیسم قادر به زنده ماندن هستند که یکی از مهم‌ترین استراتژی های بقای سلول‌های تحمل کننده باکتریایی، تشکیل بیوفیلم است. بیوفیلم ها جمعیت های باکتریایی ثابت و متصل به سطوح هستند (۴۴) . بیوفیلم ها مقاومت بسیار بالایی نسبت به مواد ضدمیکروبی از خود نشان می‌دهند و عامل اصلی عفونت‌های مزمن به شمار می روند. بیوفیلم‌های باکتریایی می‌توانند در تجهیزات پزشکی و ایمپلنت ها مانند کاتتر، اجزای سازنده ی ضربان ساز قلب، دریچه های مصنوعی قلب و مفاصل حضور پیدا کنند (۴۵) . تشکیل بیوفیلم در سطوح بیومتریک به‌عنوان یک فرآیند توسعه ای می باشد که شامل مراحل زیر است : (i) انتقال سلول‌های باکتریایی به سطح و چسبندگی اولیه و برگشت پذیر آن‌ها (ii) پیوستگی غیرقابل برگشت (iii) تشکیل میکروکلونی (iv) بلوغ و تمایز بیوفیلم (v) جدا شدن سلول‌های بیوفیلم توأم با انتشار عفونت (۴۶) .

سوارمینگ یکی دیگر از مکانیسم تحمل آنتی‌بیوتیک است که سلول‌های باکتریایی پلانکتونی به سلولهای بزرگتر با چندین تاژک تقسیم می‌شوند که سلول‌های swarm نامیده می‌شوند. این سلول ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها قدرت تحمل بالایی نشان میدهند و در نزدیکی یکدیگر قرار می گیرند. همچنین سلول‌های swarm می‌توانند به صورت یک واحد مجزا به سطح نیز مهاجرت کنند (۳).

۲-۲ میکروب های داخل سلولی اجباری

میکروب های داخل سلولی در مقابل بسیاری از داروهای ضدمیکروبی محافظت می‌شوند، زیرا توانایی محدود کردن ورود داروها به سلول میزبان را دارند (۱،۴۷) . باکتری‌های درون سلولی اجباری شامل مایکوباکتریوم لپره وکلامیدیا میشوند (۴۸) . باکتریهای داخل سلولی اختیاری شامل سایر گونه های میکوباکتریوم، لیستریا، نایسریا، بروسلا، فرانسیسلا، سالمونلا و لژیونلا هستند (۳).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

۳-۱ نانوآنتی‌بیوتیک‌ها: جنگ نوین علیه عفونت‌ها

ریزموادی که می‌توانند ازخودشان اثرات ضدمیکروبی نشان دهند و یا آنکه باعث افزایش اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها بشوند "nanoantibiotics" نامیده می‌شوند و توانایی آن‌ها در کنترل عفونت ها در شرایط in vitro و in vivo مورد بررسی و اثبات شده است (۴۹،۵۰). از همه مهمتر نانوپارتیکل های ضدمیکروبی با مسیرهای بیولوژیکی که در گونه های وسیعی از میکروارگانیسم ها یافت می‌شوند، مقابله می‌کنند و در عین حال بسیاری از موتاسیون ها همزمان برای ایجاد مقاومت در برابر فعالیت های ضدمیکروبی این نانومواد رخ می‌دهد. در مقایسه با فرآیند سنتز آنتی‌بیوتیک‌ها آماده سازی نانوذرات ضدمیکروبی میتواند بسیار مقرون به صرفه باشد و آن‌ها برای ذخیره سازی طولانی‌مدت با طول عمر مفید به اندازه کافی پایدار می باشند (۵۱) . برخلاف اثرات جانبی بسیاری از داروهای ضدمیکروبی که در کلینیک های درمانی در حال استفاده است، نانوذرات می‌توانند اثرات منفی و حاد بسیار کمتری را ایجاد نمایند اما ممکن است با قرار گرفتن در معرض طولانی‌مدت با این مواد مشکل مسمومیت ایجاد بشود (۵۰،۵۱). علاوه بر این، برخی از نانوذرات می‌توانند در برابر شرایط سخت مانند استریلیزاسیون در دمای بالا و شرایطی که اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها غیرفعال می‌شوند مقاومت و ایستادگی کنند. در فرآیند تحویل آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از نانومواد مزایای متعددی وجود دارد که شامل ۱) توزیع قابل کنترل و نسبتاً یکنواخت در بافت هدف ۲) بهبود حلالیت ۳) رها سازی پایدار و کنترل شده ۴) بهبود شرایط بیمار ۵) کاهش میزان عوارض جانبی ۶) افزایش سطح درون سلولی آنتی‌بیوتیک (۶،۷) .

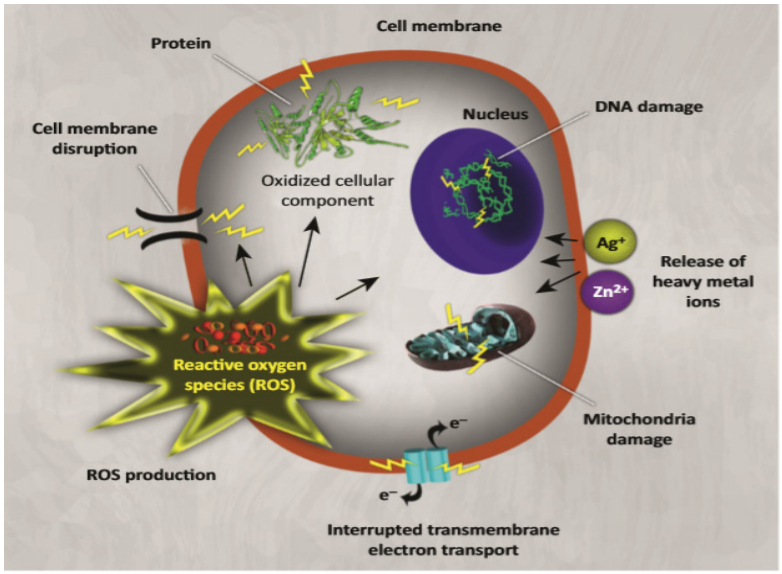
۳-۲ نانومواد و نانوساختارهای ضدمیکروبی

در سراسر جهان دانشمندان در تلاش اند که روش‌های نوین مبتنی بر فناوری نانو را با هدف غلبه بر مکانیسم‌های مقاومت باکتری را به کار گیرند که در این زمینه از این مکانیسم‌های ضدمیکروبی نانومواد می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

الف) تولید فتوکاتالیستی از گونه های اکسیژن واکنشی (ROS) که به ترکیبات سلولی و ویروسی آسیب می رساند ب) تخریب دیواره سلولی و غشاء باکتری‌ها ج) مهار مسیر ترانسداکشن د) مهار فعالیت آنزیمی و سنتز DNA (۳۰). نانومواد ضدمیکروبی می‌توانند شامل فلزات و اکسید های فلزی، نانومواد مبتنی بر کربن و نانو امولسیون های مبتنی بر سورفکتانت باشند (۴۹) (شکل۴).

۳-۳ عبور از سد مقاومت‌های دارویی با کمک نانوآنتی‌بیوتیک‌ها

در این زمینه، می‌توان به گزارش خامنه و همکاران اشاره کرد که مقادیرحداقل غلظت کشنده باکتری (MBC) برای جنتامایسین کپسوله شده در نانولیپوزوم‌های کلاسیک یا نانولیپوزوم های حاوی



شکل ۴- مکانیسم های سمیت نانوذرات (NPs) علیه باکتری‌ها (۴۹)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

پیپرین کاهش ۴ و ۸ برابری نشان داد. همچنین به طور مشابه، جنتامایسین کپسوله شده در نانولیپوزوم های کلاسیک یا نانولیپوزوم های حاوی پیپرین باعث کاهش چشمگیری ۱۶و۳۲ برابری در مقدارحداقل غلظت مهاری(MIC) گردید و این نتایج امیدوار کننده به تأثیر مهاری پیپرین بر پمپ خروجی باکتری‌ها نسبت داده شده است (۵۲). بنابراین گسترش دامنه فعالیت ضد باکتریایی جنتامایسین کپسول شده در نانولیپوزوم های حاوی پیپرین احتمالاً می‌تواند منجر به افزایش غلظت داخل سلولی این آنتی‌بیوتیک بشود (۱۷).

۴-۳ استراتژی نانوآنتی‌بیوتیک‌ها در مقابله با تشکیل بیوفیلم

نانوذرات آزاد کننده اکسید نیتریک می‌توانند منجر به ممانعت از تشکیل بیوفیلم های باکتریایی بشوند و در ریشه کن ساختن بیوفیلم هایی که قبلا تشکیل شده اند نیز نقش دارند. در ادامه به برخی از پیشرفت‌های اخیر در این حوزه اشاره می‌شود. Jardeleza و همکاران، کپسول ایزوسورباید مونونیترات (ISMN) را به‌عنوان دهنده اکسید نیتریک (NO) به ترکیبات مختلف لیپوزوم با هدف افزایش فعالیت آنتی بیوفیلم علیه بیوفیلم های *S. aureus* به اثبات رساندند (۵۳). براساس مطالعات این گروه، پنج دقیقه قرار گرفتن در معرض ۶۰ میلی گرم در میلی لیتر از حامل های چند لایه‌ای ISMN، باعث حذف بیوفیلم ها شد. اکسید نیتریک آزاد شده از حامل های چند لایه ای (MLV) به طور موثری بیوفیلم های *S.aureus* را در شرایط آزمایشگاهی حذف کردند. به طور متناقض، این محققین مشاهده کردند که در غلظت‌های پایین از مولکول‌های چند لایه آزاد کننده اکسید نیتریک، منجر به افزایش تشکیل بیوفیلم ها شد (۵۴). Duong و همکاران اقدام به تولید نانوذرات پلیمری متخلخل اکسید نیتریک کردند که از آن می‌توان به‌عنوان روش درمانی جدید برای پیشگیری و مقابله با تشکیل بیوفیلم هایی که به علت قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض دستگاه‌های پزشکی و کاترها ایجاد می‌شوند، بهره جست (۵۵). بر این اساس، نانوذرات آزاد کننده اکسید نیتریک به طور مداوم منجر به مهار تغییرسلول‌های پلانکتونی درمواجهه با یک سطح بیوفیلمی تحریک شده توسط فعالیت های فسفودی استراز می‌شود که در ادامه نانوذرات آزاد کننده اکسید نیتریک باعث کاهش غلظت درونی سلولهای دی گوانوزین مونوفسفات حلقوی (c-di-GMP) در جمعیت باکتری‌های در حال رشد می‌شود و سرانجام رشد باکتری‌ها را محدود می کند (۵۵). این سیستم ها با رها سازی اکسید نیتریک بصورت کنترل شده و کند شونده در محیط های کشت باکتریایی اثربخشی فوق العاده ای در جلوگیری از پیوستگی سلولی و تشکیل بیوفیلم در *P.aeruginosa* در طول زمان نشان داده. تحویل دوگانه دو آنتی‌بیوتیک از طریق کپسوله شدن آن‌ها در نانولایپوزوم ها، یک استراتژی پیشنهادی دیگری است که از این طریق مقاومت در برابر تشکیل بیوفیلم ها تشدید می‌شود. به‌عنوان مثال مقدس و شفیعی، نانولیپوزوم های وانکومایسین/ ریفامپین را به‌عنوان یک درمان جدید علیه استرپتوکوک اپیدرمیدیس پیشنهاد کردند (۵۶). در این استراتژی درمانی، درمان ترکیبی ونکوماسین و ریفامپسین موجب جلوگیری از ظهور سویه های مقاوم به ریفامپین می‌شود (۵۷،۵۸). در حالی که ریفامپسین به تنهایی برای از بین بردن بیوفیلم های باکتریایی ناتوان است (۵۹).

۵-۳ نانوآنتی‌بیوتیک‌ها و نفوذ قوی تر در بیوفیلم‌های باکتریایی

در مقالات علمی متعدد نفوذ بهبود یافته در بین بیوفیلم های باکتری به‌عنوان یک دلیل قابل قبول در برابر فعالیت ضد باکتریایی آنتی‌بیوتیک‌های کپسوله شده علیه باکتری‌های مقاوم گزارش شده است. برای مثال کپسوله سازی لیپوزوم پلی میکسین B ابتدا توسط Alipour و همکارانش به‌عنوان یک استراتژی جهت تقویت فعالیت آنتی باکتریال در برابر سویه های مقاوم به پسودوموناس آئروژینوزا معرفی شد (۶۰). بر این اساس یک سویه بالینی از *P. aeruginosa* مقاوم به پلی مکسین B با پلی میکسین B آزاد یا لیپوزومی به ترتیب در غلظت‌های ۶۴ و ۱۶ میکروگرم بر میلی لیتر انکوبه شدند و بازده نفوذ در بیوفیلم ها در فواصل زمانی معین ۰، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد بررسی شد. همانطور که انتظار می‌رفت مقادیر کمترMIC برای فرمولاسیون های لیپوزومی با توجه به داروهای آزاد مشاهده شد و در ادامه این محققان برمیزان جذب دارو به صورت دقیق تر بر روی نفوذ آن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

در بین بیوفیلمی که توسط پلی میکسین B مقاوم به باکتری *P. aeruginosa* تشکیل شده بود متمرکز شدند. مطالعات به وسیله روش تصویربرداری میکروسکوپ انتقال الکترونی (TEM) نشان داد که در سویه های مقاوم، جذب پلی میکسین B لیپوزومی نسبت به داروهای آزاد بیشتر بود است (۲۹،۶۰). لازم به ذکر است که درمان با هر دو دارو آزاد و لیپوزوم های خالی اثربخشی فوق العاده ای در رابطه با داروی آزاد نشان نداد (۶۱). فرآیند انکپسولاسیون ممکن است از آنتی‌بیوتیک‌ها در برابر تخریب آنزیمی توسط بتالاکتاماز، ماکرولید استراز و دیگر آنزیم های باکتریایی محافظت کند (۶۲). اخیراً Alipour و همکاران تطبیق پذیری کپسولاسیون لیپوزومی در محافظت از توبرامایسین یا پلی مکسین B در برابر مهار با LPS، LTA، فیبرهای اکتین (F-actin) و گلیکوپروتئین ها را نشان داد (۶۳،۶۴).

۳-۶ نقش نانوآنتی‌بیوتیک‌ها در مقابله با عفونت‌های داخل سلولی

بدیهی است که محل‌های درون سلولی باعث تقویت مقاومت باکتریایی می‌شود زیرا که باکتری‌ها را از سد های ایمنی هومورال و سلولی میزبان و همچنین از عملکرد عوامل درمانی محافظت می کند. اکثر آنتی‌بیوتیکها به‌عنوان مثال آمینوگلیکوزیدها، β-لاکتام‌ها و گلیکوپپتیدها نفوذ سلولی را محدود می‌کنند در حالیکه تعدادی دیگر مانند فلوروکینولون ها و ماکرولیدها می‌توانند به آسانی در سلول ها منتشر شوند (۶۵). در واقع، باکتری‌های داخل سلولی مانند *M. tuberculosis* و *L. monocytogenes* از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی استفاده می‌کنند و نه تنها به‌عنوان مخزن برای عفونت‌های مکرر به کار می روند، بلکه حتی می‌توانند به‌عنوان حامل هایی درحمله به دیگر سایت‌های بدن متصل بشوند (۶۶). بر این اساس، برای مبارزه با عفونت‌های داخل سلولی نانوذرات برنده های امیدوار کننده ای هستند که اجازه میدهند وکتورهای آنتی‌بیوتیکی به جهت رسیدن به باکتری‌های واقع در بخش های داخل سلولی ماکروفاژها را هدف قرار دهند. در این زمینه، یک مقاله مروری نقش نانوذرات برای هدف گیری عفونت‌های داخل سلولی را برجسته کرده است (۶۷).

۳-۷ پتانسیل نانوآنتی‌بیوتیک‌ها در رهگیری باکتری‌ها و انتشار پایدار دارویی

امروزه مسمومیت ذاتی آنتی‌بیوتیک‌ها یک معضل اساسی است که منجر به محدود کردن یا حتی منجر به توقف استفاده از از آن‌ها شده است مانند آمینوگلیکوزیدها و لیپوپپتیدهای شناخته شده در نوروتوکسیسیتی و نفروتوکسیسیتی (۶۸). تا به امروز گزارش های محدودی در زمینه طراحی نانوذرات برای هدف گیری اختصاصی باکتری‌ها به جهت اهداف درمانی وجود دارد. بنابراین هدف گیری اختصاصی باکتری‌ها می‌تواند از سمیت دارو جلوگیری کند و این امر باعث جلوگیری از تحویل غیر انتخابی و کنترل نشده داروها به سلول‌های میزبان می‌شود (۶۹،۷۰). همچنین سازگاری باکتری‌ها به استرس اکسیداتیو-نیتروزاتیو می‌تواند به‌عنوان مکانیسم مقاومت در برابر دفاع میزبان مورد استفاده قرار گیرد (۷۱،۷۲). در واقع سلول‌های ایمنی ذاتی برای کشتن باکتری‌های فاگوسیته به ترتیب گونه های واکنشی اکسیژن (ROS) و گونه های واکنشی نیتروژن (RNS) مانند سوپراکسید و پروکسی نیتریت را تولید می‌کنند (۷۳). باکتری‌های بیماری زا به طور مداوم مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو میزبان را با بیان آنزیم های آنتی اکسیدان خود تنظیم می‌کنند (۷۴). همچنین به طور قابل توجهی گزارش شده است که بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق تولید رادیکال های هیدروکسیل و بدون در نظر گرفتن اهداف مولکولی خود اثرات ضد باکتریایی خود را اعمال می‌کنند (۷۵).

۳-۸ سیستم هوشمند تحویل نانوآنتی‌بیوتیک‌ها

امروزه مهمترین درمان‌های بالینی برای مقابله با حملات عفونی استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها است اما متاسفانه سمیت سیستمیک، الگوهای تجویز نامناسب، نفوذ ضعیف به بافتهای ایسکمیک و پروفیلاکسی قبل از جراحی مفید بودن برخی از آنتی‌بیوتیکها را محدود کرده است. هر گونه تغییر ناگهانی در غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها عوارض عفونی را تشدید و می‌تواند مقاومت آنتی‌بیوتیکی را افزایش دهد. علاوه بر این، عموماً تزریق سیستمیک نیز موثر واقع نمی‌شود زیرا غلظت موثر آنتی‌بیوتیک در محل بافت برای کشتن یا مهار باکتری‌ها قبل از بروز عوارض جدی مانند آسیب

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

های کلیوی و کبدی کافی نخواهد بود (۷۶،۷۷).

در واقع به ندرت سمیت سیستمیک و مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی برای داروهای مشابه دیده می‌شود و همچنین برای رسیدن به غلظت‌های بالاتر دارویی نیاز به کاهش اثرات متابولیسمی باکتری‌هاست. سیستم تحویل منطقه ای آنتی‌بیوتیک‌ها و دیگر بیولوژیک های ضدمیکروبی می‌توانند اثرات خود را در رقابت تکاملی بین رشد مواد ضدمیکروبی و مقاومت باکتری‌ها حفظ و گسترش دهند (۷۸،۷۹). بنابراین راهبرد های تحویل منطقه ای دارو برای کاهش پیامدهای غیر قابل قبول سیستم تحویل آنتی‌بیوتیکی ضروری است تا با تقاضای رو به افزایش برای تجهیزات پزشکی هماهنگ شود. وانکومایسین، توبرمایسین، آموکسی سیلین، جنتامایسین، سفامندول، سفالوتین و کاربنی سیلین که نمونه‌های تجاری از سیستم تحویل منطقه ای دارو در دسترس می باشند (۸۰).

نانوذرات می‌توانند برای مبارزه با باکتری‌های داخل سلولی نیز مورد استفاده قرارگیرند. این ذرات همانند لیپوزوم ها، به اندازه کافی کوچک هستند و می‌توانند توسط فاگوسیت های میزبانی که حاوی میکروب های داخل سلولی هستند فاگوسیته شوند و هنگامی که درون سلول میزبان قرار می گیرند نانو ذرات می‌توانند داروهای ضدمیکروبی درون سلولی را آزاد کنند (۴۷،۶۷). شایان الذکر است که نانوذرات می‌توانند غلظت‌های بالایی از داروهای ضدمیکروبی در داخل سلول‌های میزبان آزاد کنند و توامان با آن کل دوز مصرف دارو را نیز کم کنند (۸۱). عموماً دوز بالای نانوذرات در محل عفونت منجر به کشته شدن باکتری‌های داخل سلولی می‌شود قبل از آنکه بتوانند مقاومت ایجاد کنند (۸۲). میکروب های داخل سلولی که به درون سلول فاگوسیتوز شده و آنجا تکثیر می‌شوند در ماکروفاژهای آلوئولار شامل *L. monocytogenes*، *M. tuberculosis*، *L. pneumophila* و *Chlamydophila pneumoniae* قرار دارند و همانگونه که در گذشته ذکر شد زندگی در داخل سلول‌های میزبان این میکروب ها را از بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت می کند اما نانوذرات می‌توانند منجر به حذف این میکروب های داخل سلولی در ماکروفاژهای آلوئولار نیز بشوند (۸۳،۸۴). به‌عنوان مثال پیوستن مانوز به نانوذرات حاوی داروهای ضدمیکروبی اجازه می‌دهد تا آن‌ها ماکروفاژهای آلوئولار را که به شدت بیان کننده گیرنده های سطحی مانوز هستند را شناسایی و هدف قرار دهند (۳،۱). لیپوزوم های حاوی سیپروفلوکساسین کانجوگه با مانوز که از طریق مسیر ریوی تجویز می‌شوند، نشان داده شده است که دارای انتخاب های بالا برای ماکروفاژهای آلوئولار هستند (۳،۱). همچنین در in vivo نشان داده شده است که لیپوزوم های کانجوگه با مانوز می‌توانند منجر به افزایش قابل توجهی از غلظت داروهای ضدمیکروبی در ماکروفاژهای آلوئولی مرتبط با پنوموسیت های نوع II بشود (۳،۱).

۹-۳ هدف گیری و رها سازی داروها در محل عفونت توسط نانوآنتی‌بیوتیک‌ها

همانگونه که نانوذرات می‌توانند باکتری‌های درون سلولی را هدف قرار داده، از سوی دیگر این ذرات قادرند با رها سازی غلظت‌های بالایی از داروهای ضدمیکروبی محل عفونت را نیز هدف قرار دهند و این در حالی است که کل دوز مصرف دارو کم است. پس نانوذرات می‌توانند عوامل ضدمیکروبی را در محل عفونت هدف قرار دهند بدون آنکه دوزهای بالاتری از دارو در سایت آلوده رها شود و نهایتاً با این خصوصیت نانوذرات و سایر مکانیسم‌های مقاومت توأم با اثرات جانبی کمتر می‌توان بر بیماری غلبه کرد (۸۲). به صورت کلی نانوذرات می‌توانند سایت های عفونت را منفعلانه (Passively) یا فعالانه (Actively) هدف قرار داد. در روش منفعلانه نانوذرات به طور انتخابی و هدفمند محل هایی را که عفونت رخ داده است را مورد هدف قرار می‌دهند و در آن ناحیه با ایجاد التهاب منجر به افزایش نفوذپذیری رگ های خونی می‌شود که این عمل توأم با بالا بودن سطح دوزهای دارویی در محل عفونت منجر به حذف باکتری‌ها و از توسعه مقاومت‌های باکتریایی جلوگیری می گردد. همچنین رهایش و انتشار داروها در سایت عفونت به منظور هدف قرار دادن باکتری‌ها می‌توانند توسط دستورالعمل های مغناطیسی یا فرکانس رادیویی نیز تنظیم شود. در روش فعالانه نانو ذرات حاوی لیگاندهای (مثلا آنتی بادی ها) هستند که گیرنده هایی (مثلا آنتی ژن ها) را در سایت های عفونت ردیابی و به آن‌ها متصل می‌شوند. همچنین این ذرات می‌توانند به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

آنتی بادی های کنجوگه با آنتی ژن های سطحی میکروب های درون سلولی متصل و آن را مورد هدف قرار دهند. برای مثال نانو ذرات AuNP دارای خاصیت انتخابی بالایی برای متصل شدن به آنتی بادی های ضد پروتئین A در باکتری استافیلوکوک آرئوس هستند و منجر به از بین رفتن باکتری می‌شود (۴۷). اثرات ضدمیکروبی نانو ذرات همچنین می‌تواند توسط محرک های خاص مانند گونه های واکنشی اکسیژن (ROS) یا pH کم در محل عفونت فعال شوند (۸۵،۸۶). همچنین آپتامرها (Aptamers) می‌توانند سایت های عفونت را شناسایی و هدف قرار دهد. آپتامرها نوعی از نانوذرات هستند که از الیگونوکلئوتیدهای DNA یا RNA تشکیل شده اند و به صورت یک ساختار سه بعدی فشرده آرایش پیدا کرده اند. این ساختار خاصیت جذبی بالایی به آنتی ژن های خاص مانند پپتیدها و مولکول‌های کوچک دارد (۱،۳). آپتامرها همچنین دارای فعالیت ضد ویروسی هستند به‌عنوان مثال با مهار واکنش نسخه برداری معکوس علیه ویروسHIV و با مهار فرآیند همانند سازی در ویروس واکسنیا فعالیت ضد ویروسی خود را القا می‌کنند (۱،۳). در آزمایشگاه به اثبات رسیده است که آپتامر ها دارای فعالیت ضد باکتری بر علیه هر دو باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی های بتالاکتاماز هستند (۱،۳).

کمپلکس های کربن- نقره (SCCs) در داخل نانوذرات می‌توانند برای رفع عفونت‌های ریوی، ریه ها را هدف قرار دهند. این نانوذرات با رها سازی و حفظ غلظت موثر دارویی SCCs در محل عفونت در ریه ها به درمان عفونت کمک می‌کنند (۴۷). در بررسی های آزمایشگاهی نانوذرات SCCs دارای فعالیت ضدمیکروبی علیه MRSA، MRAB، P. aeruginosa، *C. albicans* و *K. pneumonia* هستند (۴۷).

۱۰-۳ مزایا و معایب نانوآنتی‌بیوتیک‌ها

نانوذرات و خواص ضدمیکروبی آن‌ها چند مزیت بالینی را پیشنهاد می‌کنند. اول، نانوحامل های مهندسی شده را می‌توان به وسیله محرکهایی مثل(شیمیایی، میدان مغناطیسی، گرما وpH) تحریک و سپس سیستم تحویل هدفمند و حسگرهای بیولوژیکی را فعال نمود (۸۶،۸۸). استفاده از نانوذرات به‌عنوان وسیله تحویل داروهای ضدمیکروبی نشان می‌دهد که یک دریچه جدید و امیدوار کننده به سوی درمان موثرتر علیه پاتوژن های بیماریزا باز شده است (۸۹،۹۰). به نظر می رسد نانو حامل ها قادر به کاهش عوارض جانبی همراه با بهبود حلالیت و پایداری عوامل ضدمیکروبی هستند (۹۱). نانوذرات می‌توانند به صورت مولکولی برای خواص فیزیکی و شیمیایی متنوعی طراحی شوند تا آنکه بتوانند در به حداقل رساندن عوارض جانبی ناشی از عوامل ضدمیکروبی سنتی، کمک کنند (به‌عنوان مثال عوارض هپاتوکسیسیتی سفالوسپورین ها، سمیت شنوایی و سمیت کلیوی آمینوگلیکوزید ها) (۹۲). سیستم تحویل داروهای ضدمیکروبی مبتنی بر نانوذرات در غلبه بر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های توسعه یافته امیدوار کننده است (۸۶). تجویز عوامل ضدمیکروبی مبتنی بر نانوذرات می‌تواند سطح شاخص‌های درمان را بهبود ببخشد در کنار چند استراتژی برتر که شامل گردش خونی طولانی تر دارو، آزادی در زمینه کنترل دارویی و نهایتاً افزایش فارماکوکینتیک عمومی است (۹۳). بسیاری از مطالعات اثربخشی بیشترخواص ضدمیکروبی آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی با نانوذرات نسبت به تأثیرآنتی‌بیوتیک‌ها به تنهایی را نشان داده‌اند. به‌عنوان مثال، نانوذرات Au تحت پوشش ونکومایسین دارای اثربخشی ۶۴ برابر بهتر نسبت به سویه های VRE و باکتری‌های گرم منفی مانند E.coli در مقابل ونکومایسین به تنهایی بودند (۹۴). سیستم تحویل داروهای ضدمیکروبی مبتنی بر نانوذرات میتواند باعث حلالیت و تعلیق داروها بشود و همچنین در تحویل همزمان داروهای متعدد برای درمان ضدمیکروبی سینرژیک نقش دارند (۹۵). امروزه nanoantibiotics پیشرفت ها و مزایای قابل توجهی را در رفع موانع کلیدی در مسیر درمان بیماری‌های عفونی نشان می‌دهند که شامل تعاملات با سلولها، بافتها و اندام هایست که در نتیجه آن مسیرهای مدیریتی مناسب را برای به دست آوردن اثرات درمانی مورد نظر شناسایی می‌کنند (۸۷). از معایب استفاده از علم نانوتکنولوژی، پتانسیل سمیت نانوآنتی بیوتیک ها در حیطه سلامت انسان ها است که در مطالعات بسیاری سمیت چندگانه نانوذرات به اثبات رسیده است. ممکن است نانوذرات در بیماران بتوانند به سیستم گردش خون، ریه، کبد، قلب، طحال و مغز وارد شوند

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

(۹۶). این ریز ساختارها به علت اندازه بسیار کوچک براحتی می‌توانند فرآیند جذب سلولی و ترانس سیتوزی میان سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال را تسهیل کنند (۹۷). نشان داده شده است که نانوذرات تزریقی داخل وریدی می‌توانند در روده بزرگ، ریه، مغز استخوان، کبد، طحال و لنفاوی انباشته شوند (۹۸). به‌عنوان مثال استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط رادیکال آزاد ناشی از اثر متقابل نانوذرات ضدمیکروبی با سلول ها، منجر به سمیت کبدی و سمیت ریوی می‌شود (۱۰۰). در مطالعات مختلف اثرات سمی نانوذرات ضدمیکروبی بر سیستم عصبی مرکزی (CNS) هنوز ناشناخته است و تعامل نانوذرات با سلول ها و بافت ها در CNS به خوبی درک نمی‌شود و گام های بسیار کوچکی در جهت درک آن تا به امروز برداشته شده است (۹۰،۱۰۱). علاوه بر این برخی از کلاس های نانوذرات می‌توانند با تغییر ضربان قلب سیستم گردش خون را تحت تاثیر قرار دهند و برسیستم تولید مثل با افزایش انقباض اپیتلیوم اسپرمی و تغییر در اسپرماتوسیت اولیه و ثانویه تأثیرگذار باشند (۹۶،۱۰۳،۱۰۴).

در حال حاضر NPs دارای ویژگی‌های خاص در اندازه هستند که استفاده از آزمایشات موجود را در یک روش جهانی محدود می کند و کماکان تعریف استانداردی برای مقدار NPs در جرم، تعداد، سطح و نمونه‌های بیولوژیک وجود ندارد (۱۰۵). لذا این موضوع نشان دهنده تقاضای بالای جهانی برای توسعه تکنیک های استاندارد و مشخص جدید وجود دارد (۱).

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه عفونت‌های میکروبی هنوز هم یکی از مهمترین نگرانی ها در زمینه بهداشت عمومی به‌ویژه در بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی (مانند AIDS) محسوب می‌شود (۱۰۶). همچنین استراتژی های درمانی کلاسیک که با سرکوب سیستم ایمنی، جان بیماران را به خطر می اندازند و شامل هزینه زیاد و توأم با عوارض جانبی شدید هستند. علاوه بر این، ارگانیسم های مانند مخمرها، قارچ ها و سایر میکروارگانیسم های بیماریزا، مسئول عفونت ها و مقاومت به دارو در مقابل مولکول‌های ضدمیکروبی هستند (۱۰۶).

با توجه به میزان بالای مقاومت ضدمیکروبی فعلی ضرورت به تحقیق و توسعه استراتژی های جدید بیش از پیش احساس می‌شود (۱۰۷). تلاش برای کشف داروهای جدید موجب توقف توسعه مقاومت‌های دارویی نمیشود بنابراین رویکرد تکنولوژیکی برای مهار و کنترل این مسئله نخواهد بود (۱۰۷). در دهه‌های اخیر با ظهور علم نانوتکنولوژی، به وسیله نانوساختارهای درمانی می‌توان بر محدودیت های فعلی درمان از طریق سیستم تحویل انتخابی دارو غلبه کرد و متعاقباً از طریق کاهش دوز مصرفی داروها، اثرات جانبی و اثرات ضدمیکروبی را کاهش داد (۱۰۸). تحقیقات در زمینه نانوپزشکی دسترسی آسان بهروش‌های نوآورانه و نانوسیمتیک را محیا می سازد که در نهایت ما را قادر به طراحی و ساخت سیستم‌های هوشمند تحویل دارویی همراه با سمیت پایین و کارایی بالا می سازد. که از مزایای منحصر به فرد نانو داروها می‌توان به عملکرد خوب، کاهش سمیت، راندمان بالا، آزمایش های موفقیت آمیز و چشم انداز بازار قابل توجه اشاره کرد (۱۰۹). فناوری نانو بدون شک یک انقلاب در بازارهای پزشکی است و همچنین در بیماری‌های عفونی نقش مهمی را در بازسازی فعالیت آنتی‌بیوتیک‌ها بر علیه باکتری‌های مقاوم ایفا می کند. با این حال، این مواد می‌توانند برخی از محدودیت های مربوط به در دسترس بودن و ایمنی زیستی را نشان دهند و حتی ممکن است دارای ویژگی‌های بیولوژیک بیشتری در حوزه هایی همچون مولکول‌های سیگنالینگ، بازسازی بافت، بیومارکرها و حتی عوامل توموری باشند (۱۱۰). پس از سال ها تلاش امیدوار کننده اکنون سوال اصلی آن است که آیا می‌توانیم به طور موثر از مولکول‌های اولیه به‌عنوان پایه ای برای داروهای جدید استفاده کنیم؟

به نظر می رسد توسعه سیستم تحویل دارویی بر پایه نانوساختارها یک راه بسیار جذاب و موثر برای غلبه بر این مسئله است اما تا به امروز مطالعات اندکی به بررسی دقیق اثرات سمی و محیطی مواجهه مستقیم و غیرمستقیم با نانومواد پرداخته اند و برای تعیین این اثرات هیچ رهنمود مشخص وجود ندارد (۱۱۱). لذا ضرورت فوری برای ایجاد یک دستورالعمل جهانی وجود دارد که بتواند استفاده های امن تر از نانومواد را تضمین کند. علاوه بر این، برای ارزیابی مسائل ایمنی استفاده از مدل‌های In vivo قوی‌تر و مدل‌های حیوانی نیز مورد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

تأکید است. در نتیجه به نظر می رسد که اگر چه تحقیقات محققان در این زمینه در حال افزایش است اما تلاش‌های محققین برای ایجاد فرمولاسیون داروهای جدید به‌عنوان عامل های درمانی باید هدایت شود..

References

1. Huh AJ, Kwon YJ. Nanoantibiotics: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. J Control Release. 2011;156:128-145.
2. Brooks BD, Brooks AE. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. Adv Drug Deliv Rev. 2014;78:14-27.
3. Pelgrift RY, Friedman AJ, Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance, Adv Drug Deliv Rev. 2013;65:1803-1815.
4. Cruz J, Ortiz C, Guzman F, Fernandez-Lafuente R, Torres R. Antimicrobial peptides: promising compounds against pathogenic microorganisms. Curr Med Chem. 2014;21:2299-2321.
5. Control C.o.D, Antibiotic resistance threats in the United States, in, 2013.
6. Cavalieri F, Tortora M, Stringaro A, Colone M, Baldassarri L. Nanomedicines for antimicrobial interventions. J Hosp Infect. 2014;88:183-190.
7. Zhu X, Radovic-Moreno AF, Wu J, Langer R, Shi J. Nanomedicine in the Management of Microbial Infection - Overview and Perspectives. Nano Today. 2014; 9:478-498.
8. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol. 2012; 10:266-278.
9. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The Future of Antibi otics and Resistance. New Eng J Med. 2013;368:299-302.
10. Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, Hughes D, et al. Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. PLoS Pathog. 2011;7:e1002158.
11. Cira NJ, Ho JY, Dueck ME, Weibel DB. A self-loading microfluidic device for determining the minimum inhibitory concentration of antibiotics. Lab Chip. 2012;12:1052-1059.
12. D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD. Sampling the antibiotic resistome. Science. 2006;311:374-377.
13. Davies J. Bacteria on the rampage. Nature. 1996;383:219-220.
14. Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. Science. 1994;264:388-393.
15. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2001;65:232-233.
16. Shimanovich U, Gedanken A. Nanotechnology solutions to restore antibiotic activity. J Mat Chem B. 2016;4:824-833.
17. Diab R, Khameneh B, Joubert O, Duval R. Insights in Nanoparticle-Bacterium Interactions: New Frontiers to Bypass Bacterial Resistance to Antibiotics. Curr PharmaDesign. 2015;21:4095-4105.
18. Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms. Crit Care. 2011;15:215.
19. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. New therapeutic options for respiratory tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2016;29:178-186.
20. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Weinstein, Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis. 2009;49:1175-1184.
21. Hu Y, Shamaei-Tousi A, Liu Y, Coates A. A new approach for the discovery of antibiotics by targeting non-multiplying bacteria: a novel topical antibiotic for staphylococcal infections. PLoS One. 2010;5:11818.
22. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature. 2000;406:775-781.
23. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:1-12.
24. Bal AM, Gould IM. Antibiotic stewardship: overcoming implementation barriers. Curr Opin Infect Dis. 2011;24:357-362.
25. Cole J. Antimicrobial resistance, infection

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

control and planning for pandemics: the importance of knowledge transfer in healthcare resilience and emergency planning. J Bus Contin Emer Plan. 2012;6:122-135.

26. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis. 2011;5:S397-428.

27. Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. Clin Infect Dis. 1997;1:S139-145.

28. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of Staphylococcus aureus. Infect Genet Evol. 2008;8:747-763.

29. Colgan R, Powers JH. Appropriate antimicrobial prescribing: approaches that limit antibiotic resistance. American family physician. 2001;64(6): 999–1004.

30. Hajipour MJ, Fromm KM, Ashkarran AA, Jimenez de Aberasturi D, Ruiz de Larramendi I, et al. Antibacterial properties of NPs. Trends Biotechnol. 2012;30:499-511.

31. Ganjian H, Nikokar I, Tieshayar A, Mostafaei A, Amirmozafari N, et al. Effects of Salt Stress on the Antimicrobial Drug Resistance and Protein Pattern of Staphylococcus aureus. Jundishapur J Microbiol. Online Ahead Print. 2008;5(1):328-331.

32. Jayaraman R. Antibiotic resistance: An overview of mechanisms and a paradigm shift. Curr Sci. 2009;96:1475–1484.

33. Lara HH, Ayala-Nunez NV, Ixtepan Turrent LdC, Rodriguez Padilla C. Bactericidal effect of Ag NPs against multidrug-resistant bacteria. World J Microbiol Biotechnol. 2010;26:615-621.

34. Gao P, Nie X, Zou M, Shi Y, Cheng G, Recent advances in materials for extendedrelease antibiotic delivery system. J Antibiotics. 2011;64:625-634.

35. Poole K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. J Appl Microbiol. 2002;92:55S-64S.

36. Chambers HF. Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci. J Infect Dis. 1999;179:S353-S359.

37. Triglia T, Menting JGT, Wilson C, Cowman AF. Mutations in dihydropteroate synthase are responsible for sulfone and sulfonamide resistance in Plasmodium falciparum. Proceed Nation Acad Sci US Am. 1997;94:13944-13949.

38. Higgins PG, Fluit AC, Schmitz FJ. Fluoroquinolones: Structure and target sites. Curr Drug Targets. 2003;4:181-190.

39. Rodriguez-Martinez JM, Briales A, Velasco C, Conejo MC, Martinez-Martinez L, Pascual A. Mutational analysis of quinolone resistance in the plasmid-encoded pentapeptide repeat proteins QnrA, QnrB and QnrS. J Antimicrob Chemother. 2009;63:1128-1134.

40 Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nat Med. 2006;12:83-88.

41. Park CH, Robicsek A, Jacoby GA, Sahm D, Hooper DC. Prevalence in the United States of aac (6 ')-Ib-cr encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3953-3955.

42. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med. 2004;10:S122-S129.

43. Iliades P, Meshnick SR, Macreadie IG. Dihydropteroate synthase mutations in Pneumocystis jiroveci can affect sulfamethoxazole resistance in a Saccharomyces cerevisiae model. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2617-2623.

44. Bahar AA, Ren D. Antimicrobial peptides. Pharmaceuticals. 2013;6:1543-1575.

45. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du YX, Bonsu E, Sintim HO. Agents that inhibit bacterial biofilm formation. Future Med Chem. 2015;7:647-671.

46. Alves D, Pereira MO. Mini-review: Antimicrobial peptides and enzymes as promising candidates to functionalize biomaterial surfaces. Biofouling. 2014;30:483-499.

47. Blecher K, Nasir A, Friedman A. The growing role of nanotechnology in combating infectious disease. Virulence. 2011;2:395-401.

48. Molabagheri M, Moazami A. Antibacterial effect of silver nanoparticles nursing gowns on geram-positive bacterial. J Gorgan Uni Med Sci. 2019; 21(3): 107-112. [Persian]

49. Li Q, Mahendra S, Lyon DY, Brunet L, Liga MV, Li D, Alvarez PJJ. Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

microbial control: Potential applications and implications. Water Res. 2008;42:4591-4602.

50. Rai M, Ingle AP, Gaikwad S, Gupta I, Gade A, da Silva SS. Nanotechnology based antiinfectives to fight microbial intrusions. J Appl Microbiol. 2016;120:527-542.

51. Weir E, Lawlor A, Whelan A, Regan F. The use of NPs in anti-microbial materials and their characterization. Analyst. 2008;133:835-845.

52. Khameneh B, Iranshahy M, Ghandadi M, Atashbeyk D.G, Bazzaz BSF, Iranshahi M. Investigation of the antibacterial activity and efflux pump inhibitory effect of co-loaded piperine and gentamicin nanoliposomes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Drug Develop Indust Pharm. 2015;41:989-994.

53. Jardeleza C, Rao S, Thierry B, Gajjar P, Vreugde S, Prestidge CA, et al. Liposome-Encapsulated ISMN: A Novel Nitric Oxide-Based Therapeutic Agent against Staphylococcus aureus Biofilms. PLoS One. 2014;9(3):e92117.

54. Jardeleza C, Foreman A, Baker L, Paramasivan S, Field J, Tan LW, et al. The effects of nitric oxide on Staphylococcus aureus biofilm growth and its implications in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2011;1:438-444.

55. Duong HTT, Jung K, Kutty SK, S Agustina, Adnan NNM, Basuki JS, et al. Nanoparticle (Star Polymer) Delivery of Nitric Oxide Effectively Negates Pseudomonas aeruginosa Biofilm Formation. Biomacromolecules. 2014;15:2583-2589.

56. Moghadas-Sharif N, Bazzaz BSF, Khameneh B, Malaekeh-Nikouei B. The effect of nanoliposomal formulations on Staphylococcus epidermidis biofilm. Drug Develop Indust Pharm. 2015;41:445-450.

57. Mihailescu R, Tafin UF, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High Activity of Fosfomycin and Rifampin against MethicillinResistant Staphylococcus aureus Biofilm In Vitro and in an Experimental Foreign-Body Infection Model. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:2547-2553.

58. Szczuka E, Kaznowski A. Antimicrobial activity of tigecycline alone or in combination with rifampin against Staphylococcus epidermidis in biofilm. Folia Microbiol. 2014;59:283-288.

59. Reiter KC, Sambrano GE, Villa B, da Silva Paim TG, de Oliveira CF, d'Azevedo PA. Rifampicin fails to eradicate mature biofilm formed by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical. 2012;45:471-474.

60. Alipour M, Halwani M, Omri A, Suntres ZE. Antimicrobial effectiveness of liposomal polymyxin B against resistant Gram-negative bacterial strains. Int J Pharm. 2008;355:293-298.

61. Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. J Antimicrob Chemother. 2008;61:859-868.

62. Molabagheri M, Moazami A. Bacterial Contamination Rate of Nurses' White Coats in Different Wards of Sirjan Hospitals in 2017: A Short Report. J Rafsanjan Uni Med Sci. 2018;16(12):1175-82. [Persian]

63. Lagace J, Dubreuil M, Montplaisir S. Liposome-encapsulated antibiotics - preparation, drug release and antimicrobial activity against pseudomonas-aeruginosa. J Microencapsul. 1991;8:53-61.

64. Alipour M, Halwani M, Omri A, Suntres ZE. Antimicrobial effec-tiveness of liposomal polymyxin B against resistant Gram-negative bacterial strains. Int J Pharm. 2008;355:293-8.

65. Vazifeh D, Bryskier A, Labro M T. Effect of proinflammatory cytokines on the interplay between roxithromycin, HMR 3647 or HMR 3004 and human polymorphonuclear neutrophils. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:511-521.

66. Abed N, Couvreur P. Nanocarriers for antibiotics: A promising solution to treat intracellular bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2014;43:485496.

67. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. BMC Infect Dis. 2013;13:380.

68. Qi G, Li L, Yu F, Wang H. Vancomycin-Modified Mesoporous Silica NPs for Selective Recognition and Killing of Pathogenic Gram-Positive Bacteria Over Macrophage-Like Cells. Acs Appl MatInterfac. 2013;5:10874-10881.

69. Moazemi A, Shirazi MH, Pourmand MR,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

Akbari N, Afshar D, Hjikhani S. Simultaneous specific detection of streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Mycoplasma pneumoniae in sputum samples from patients with suspected influenza by multiplex-PCR. Iran J Infect Dis. 2013;63(18):25-9. [Persian]

70. Tang EN, Nair A, Baker DW, Hu W, Zhou J. In Vivo Imaging of Infection Using a Bacteria-Targeting Optical Nanoprobe. J Biomed Nanotechnol. 2014;10:856-863.

71. Xiong MH, Bao Y, Yang XZ, Zhu YH, Wang J. Delivery of antibiotics with polymeric particles. Adv Drug Deliv Rev. 2014;78:63-76.

72. Hassett DJ, Cohen MS. Bacterial adaptation to oxidative stress - implications for pathogenesis and interaction with phagocytic-cells. Faseb J. 1989;3:2574-2582.

73. Fang FC.Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. Nat. Rev Microbiol. 2004;2:820-832.

74. Tu WY, Pohl S, Summpunn P, Hering S, Kerstan S, Harwood CR. Comparative analysis of the responses of related pathogenic and environmental bacteria to oxidative stress. Microbiology-Sgm. 2012;158:636-647.

75. Hassett DJ, Imlay JA. Bactericidal antibiotics and oxidative stress: A radical proposal. Acs Chem Biol. 2007;2:708-710.

76. Pati R, Mehta RK, Mohanty S, Padhi A, Sengupta M, Vaseeharan B, et al. Topical application of zinc oxide NPs reduces bacterial skin infection in mice and exhibits antibacterial activity by inducing oxidative stress response and cell membrane disintegration in macrophages. Nanomed Nanotechnol Biol Med. 2014;10:1195-1208.

77. Wu P, Grainger DW. Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis. Biomaterials. 2006;27:2450-2467.

78. Smith JK, Moshref AR, Jennings JA, Courtney HS, Haggard WO. Chitosan sponges for local synergistic infection therapy: a pilot study. Clin Orthop Relat Res. 2013;471:3158-3164.

79. Campoccia D, Montanaro L, Speziale P, Arciola CR. Antibiotic-loaded biomaterials and the risks for the spread of antibiotic resistance following their prophylactic and therapeutic clinical use. Biomaterials. 2010;31:6363-6377.

80. Zilberman M, Kraitzer A, Grinberg O, Elsner JJ. Drug-eluting medical implants. Handb Exp Pharmacol. 2010;299-341.

81. Huang CM, Chen CH, Pornpattananangkul D, Zhang L, Chan M, Hsieh MF, et al. Eradication of drug resistant Staphylococcus aureus by liposomal oleic acids. Biomaterials. 2011;32:214-221.

82. Leid JG, Ditto AJ, Knapp A, Shah PN, Wright BD, Blust R, et al. In vitro antimicrobial studies of Ag carbene complexes: activity of free and nanoparticle carbene formulations against clinical isolates of pathogenic bacteria. J Antimicrob Chemother. 2012;67:138-148.

83. Hindi KM, Ditto AJ, Panzner MJ, Medvetz DA, Han DS, Hovis CE, et al. The antimicrobial efficacy of sustained release Ag-carbene complex-loaded L-tyrosine polyphosphate NPs: Characterization, in vitro and in vivo studies. Biomaterials. 2009;30:3771-3779.

84. Rahme LG, Stevens EJ, Wolfort SF, Shao J, Tompkins RG, Ausubel FM. Common virulence factors for bacterial pathogenicity in plants and animals. Science. 1995;268:18991902.

85. Xiong MH, Bao Y, Yang XZ, Wang YC, Sun B, Wang J. Lipase-sensitive polymeric triple-layered nanogel for 'on-demand' drug delivery. J Am Chem Soc. 2012;134(9):4355–4362.

87. Sandhiya S, Dkhar SA, Surendiran A. Emerging trends of nanomedicine - an overview. Fund Clin Pharmacol. 2009;23:263-269.

88. Dufresne MH, Le Garrec D, Sant V, Leroux JC, Ranger M. Preparation and characterization of water-soluble pH-sensitive nanocarriers for drug delivery. Int J Pharm. 2004;277:81-90.

89. Risbud MV, Hardikar AA, Bhat SV, Bhonde RR. PH-sensitive freeze-dried chitosanpolyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. J Controll Release. 2000;68:23-30.

90. Hu YL, Gao JQ. Potential neurotoxicity of NPs. Int J Pharm. 2010;394:115-121.

91. Hetrick EM, Shin JH, Stasko NA, Johnson CB, Wespe DA, Holmuhamedov E, et al. Bactericidal efficacy of nitric oxide-releasing silica NPs. Acs Nano. 2008;2:235246.

92. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. Faseb J. 2005;19:311-330.

93. Trewyn BG, Whitman CM, Lin VSY.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]

Nano Lett. 2004;4:2139–2143.
94. Gu HW, Ho PL, Tong E, Wang L, Xu B. Presenting vancomycin on NPs to enhance antimicrobial activities. Nano Lett. 2003;3:1261-1263.
95. Zhang L, Pornpattananangkul D, Hu CMJ, Huang CM. Development of NPs for Antimicrobial Drug Delivery. Curr Med Chem. 2010;17:585-594.
96. El-Ansary A, Al-Daihan S. On the toxicity of therapeutically used NPs: an overview. J Toxicol. 2009;754810-75410.
97. Hagens WI, Oomen AG, de Jong WH, Cassee FR, Sips AJAM. What do we (need to) know about the kinetic properties of NPs in the body?. Regul Toxicol Pharmacol. 2007;49:217-229.
98. Rabea EI, Badawy MET, Stevens CV, Smagghe G, Steurbaut W. Chitosan as antimicrobial agent: Applications and mode of action. Biomacromolecules. 2003;4:1457-1465.
99. Poma A, Di Giorgio ML. Toxicogenomics to Improve Comprehension of the Mechanisms Underlying Responses of In Vitro and In Vivo Systems to Nanomaterials: A Review. Curr Genom. 2008;9:571-585.
100. Lei R, Wu C, Yang B, Ma H, Shi C, Wang Q, Yuan Y, Liao M. Integrated metabolomic analysis of the nano-sized copper particle-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats: A rapid in vivo screening method for nanotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2008;232:292-301.
101. Cotte V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ, et al. Transmission of Bartonella henselae by Ixodes ricinus. Emerg Infect Dis. 2008;14:1074-1080.
102. Chalupa DC, Morrow PE, Oberdorster G, Utell MJ, Frampton MW. Ultrafine particle deposition in subjects with asthma. Environ Health Perspect. 2004;112:879-882.
103. Yoshida S, Hiyoshi K, Oshio S, Takano H, Takeda K, Ichinose T. Effects of fetal exposure to carbon NPs on reproductive function in male offspring. Fertil Steril. 2010;93:1695-1699.
104. Komatsu T, Tabata M, Kubo-Irie M, Shimizu T, Suzuki Ki, Nihei Y, et al. The effects of NPs on mouse testis Leydig cells in vitro. Toxicol Vitro. 2008;22:1825-1831.
105. Kroll A, Pillukat MH, Hahn D, Schnekenburger J. Current in vitro methods in nanoparticle risk assessment: Limitations and challenges. Eur J Pharm Biopharm. 2009;72:370-377.
106. Carmona-Ribeiro AM, Carrasco LDD. Novel Formulations for Antimicrobial Peptides. Int J Mol Sci. 2014;15:18040-18083.
107. Xie S, Tao Y, Pan Y, Qu W, Cheng G, Huang L, et al. Biodegradable NPs for intracellular delivery of antimicrobial agents. J Control Release. 2014:187 101-117.
108. Cheung RC, Ng TB, Wong JH, Chan WY. Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications. Mar Drugs. 2015;13:5156-5186.
109. Gomes AP, Mano JF, Queiroz JA, Gouveia IC. Incorporation of antimicrobial peptides on functionalized cotton gauzes for medical applications. Carbohydr Polym. 2015;27:451-461.
110. Rivera MC, Pinheiro AC, Bourbon AI, Cerqueira MA, Vicente AA. Hollow chitosan/alginate nanocapsules for bioactive compound delivery. Int J Biol Macromol. 2015;79:95-102.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-11-22]