

## تحقیقی

### اثر ضدقارچی نانو ذره اکسیدروی و سدیم دودسیل سولفات بر مهار رشد سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس در مقایسه با داروی فلوکونازول

سیده صدیقه حسینی<sup>۱</sup>، دکتر شهلا رودبار محمدی<sup>۲\*</sup>، دکتر حمیدرضا جوشقانی<sup>۳</sup>، مهدی اسکندری<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس. ۲- استادیار گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس. ۳- دانشیار گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گیلستان و مرکز تحقیقات بیوشیمی و اختلالات متابولیک، دانشکده پیراپزشکی و بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۴- کارشناس ارشد نانومواد.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** کاندیدا آلبیکنس قارچی فرصت طلب است که در بیماران مبتلا به دیابت و ایدز به شکل پاتوژن در می‌آید. این قارچ طیف گسترده‌ای از عفونت‌ها از قبیل عفونت‌های سطحی پوست و مخاط تا عفونت‌های عمیق بافتی را در برمی‌گیرد. در این مطالعه اثر ضدقارچی نانو ذره اکسید روی و عامل سدیم دودسیل سولفات بر مهار رشد سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس در مقایسه با داروی فلوکونازول بررسی شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه آزمایشگاهی اثرات ضدقارچی نانوذره اکسیدروی و سدیم دودسیل سولفات بر کاندیدا آلبیکنس استاندارد با روش میکروبراث دایلوژن در دو محیط جامد و مایع ارزیابی شد. در طی آزمایش‌های *In Vitro* مقادیر حداقل غلظت ممانعت‌کنندگی از رشد (*MIC*) برای مهارکنندگان مزبور براساس شمارش تعداد کلنی‌های قارچ در مقایسه با گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** محدوده *MIC* برای نانوذره اکسیدروی ۲۹۶-۱۰۱۳/۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سدیم دودسیل سولفات ۵۶/۰-۰۰۱/۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و داروی فلوکونازول ۱۲۸-۰/۰۶۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین گردید.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که نانوذره اکسیدروی اثر ضدقارچی داشته و می‌تواند به عنوان گزینه مناسبی برای حذف کاندیدا آلبیکنس در حیطه پزشکی به ویژه در ارتباط با وسایل پزشکی استفاده گردد.

**کلید واژه‌ها:** کاندیدا آلبیکنس، نانو ذره اکسیدروی، سدیم دودسیل سولفات، *MIC*، فلوکونازول

\* نویسنده مسؤول: دکتر شهلا رودبارمحمدی، پست الکترونیکی: sh.mohammadi@modares.ac.ir

## مقدمه

در سال‌های اخیر افزایش عفونت‌های قارچی ناشی از قارچ‌های بیماری‌زا و فرصت‌طلب به ویژه در بیماران با ضعف سیستم ایمنی، مانند کسانی که به وسیله آنتی‌بیوتیک‌های با طیف گسترده به مدت طولانی درمان شده‌اند (۱) و یا به علت دریافت پیوند از داروهای ضعیف‌کننده سیستم ایمنی استفاده نموده‌اند؛ مشاهده شده است (۲ و ۳). کاندیدا آلبیکنس به عنوان یک عامل بیماری‌زای فرصت‌طلب، تاکنون به عنوان فراوان‌ترین گونه جدا شده نسبت به سایر عوامل قارچی معرفی شده است و همانند سایر گونه‌های کاندیدا در بیماران با نقص سیستم ایمنی عفونت‌های سیستمیک ایجاد می‌کند. گونه‌های کاندیدا به عنوان چهارمین عامل عفونت‌های خونی بیماران بستری شده در بیمارستان‌ها مطرح شده و موجب مرگ و میر ۴۰ درصد از بیماران بستری در بیمارستان‌های آمریکا شده است (۴). این قارچ با توجه به ساختار دیواره سلولی خود قادر است تا به سطوح مختلف آلی و غیرآلی اتصال یافته و در مدت زمان کوتاهی تجمع یابد. مطالعات نشان داده است که سلول‌های قارچی مستقر در توده‌های تجمعی کاندیدا، مقاومت بیشتری به دارو و عوامل ضدقارچی از خود نشان داده‌اند؛ لذا به منظور جلوگیری از تجمع، رشد و تکثیر این قارچ‌ها در سطح بافت و یا سطوح غیرآلی نیاز به شناسایی و معرفی عوامل ضدقارچی بوده که توانایی مهار و کنترل رشد عناصر قارچی را دارا باشند (۵).

از داروهای متداول مورد استفاده بر مبنای پلی‌ان‌ها (polyene) که بر غشاء سلولی قارچ‌ها اثر می‌گذارند؛ می‌توان به آمفوتریسین B، تری‌آزول‌ها نظیر فلوکونازول، ایتراکونازول، وریکونازول، پساکونازول یا اکینوکاندین‌ها مانند کسپوفونژین، میکافونژین و آیندالافونژین اشاره کرد. این عوامل ضدقارچی اغلب عوارض مختلفی چون تداخلات دارویی و سمیت مانند اثرات ناسازگار در خصوص بعضی از انواع را داشته (۸-۵) که منجر به مقاومت مخمرها به درمان‌های ضدقارچی می‌شوند (۹ و ۱۰).

نانوذره اکسیدروی (GIC) ترکیبی است که به شدت علیه باکتری‌ها فعالیت داشته و به عنوان یک عامل ضدقارچی می‌تواند به کار رود. همچنین با توجه به فعالیت ضد میکروبی

مواد پوششی اکسیدروی روی سطوح پروتز و کاترها در پیشگیری از فعالیت ضد میکروبی موثر است (۱۱). Atmaca و همکاران اثر ضد میکروبی اکسیدروی علیه ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس و سودومونا آئروژینوزا در محیط مولر هینتون برات شامل مقادیر مختلفی از استات روی را با استفاده از اسپکتروفتومتری معرفی کردند. به طوری که اثر اکسیدروی بر استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس بیشتر از سودومونا آئروژینوزا بود (۱۲).

اگرچه به اثرات ضدقارچی نانوذره اکسیدروی توجه کمی شده؛ ولی Steven و همکاران دترژنت‌های فتوکاتالیتیک از سوپانسیون‌های باکتریایی و قارچی اکسیدروی را بر کاندیدا آلبیکنس به منظور تعیین حداقل غلظت ممانعت‌کنندگی با لامپ ۴۰۰ W سدیم مورد بررسی قرار دادند و قارچ‌ها پس از ۱۲۰ دقیقه تخریب شدند و نتیجه‌گیری شد که روش فتوکاتالیتیک اکسیدروی روش سودمندی برای مهار قارچ‌ها می‌باشد (۱۳).

Cassanho و همکاران در سال ۲۰۰۵ با ارزیابی سطوح شیشه‌ای پوشش داده شده با نانو ذره اکسیدروی در محیط آزمایشگاه و ایوگانول - اکسیدروی علیه کاندیدا آلبیکنس دریافتند که اکسیدروی بیشترین اثر را در محیط آزمایشگاهی علیه کاندیدا آلبیکنس نسبت به نانوذره اکسیدروی دارد (۱۴).

در مطالعه‌ای دیگر ماده اکسیدروی رشد اشریشیا کلی و سالمونلا را مهار کرد و اندازه ذرات و غلظت ذرات اکسیدروی در میزان مهار رشد میکروارگانیسم مؤثر بود (۱۵). مطالعه Yamamoto و همکاران نشان داد که با افزایش دما فعالیت ضدقارچی ترکیبات کروی کربنی با اکسیدروی افزایش نیافت؛ بلکه با افزایش غلظت پودر فعالیت ضدقارچی افزایش پیدا کرد (۱۶).

کاندیدا آلبیکنس توانایی ایجاد لایه میکروبی در سطوح مختلف به ویژه در تجهیزات پزشکی و پروتزها را داراست (۱۲). این مطالعه به منظور تعیین اثر ضدقارچی نانو ذره اکسید روی و عامل سدیم دودسیل سولفات بر مهار رشد سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس در مقایسه با داروی فلوکونازول انجام شد.

## روش بررسی

این مطالعه آزمایشگاهی در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس طی سال ۱۳۸۸ انجام شد.

### کشت نمونه قارچی مورد آزمون

سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس ATCC10231 روی محیط سابورود کستروز آگار کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور با دمای ۲۸ درجه سانتی گراد نگهداری گردید. پس از طی مدت انکوباسیون، از نمونه قارچی برای تهیه سوسپانسیون مخمری استفاده شد.

### تهیه سوسپانسیون سلول مخمری کاندیدا

به منظور تهیه سوسپانسیون ابتدا سلول‌های مخمری کاندیدا از سطح محیط کشت سابورود کستروز آگار به کمک لوپ استریل جمع‌آوری و در یک میلی‌لیتر بافر فسفات (PBS=۷/۲) استریل مخلوط گردید. سپس توسط لام نوبار تعداد سلول‌های سوسپانسیون شمارش و از آن سوسپانسیون با تعداد  $1 \times 10^6$  سلول در هر میلی‌لیتر تهیه گردید.

### آماده‌سازی نانوذره اکسید روی

پودر پیش‌ساز استات روی از شرکت Merck تهیه و برای سنتز نانوذره استفاده گردید. ۵ گرم استات روی با ۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر دیونیزه در ارلن ریخته شد و در حرارت ۸۰ درجه سانتی‌گراد به نحوی مخلوط گردید تا به یک پنجم حجم اولیه رسید. سپس ۱۲ ساعت آن را در فور با دمای  $100 \pm 5$  درجه سانتی‌گراد قرار دادیم تا به تدریج خشک شود. پس از آن در دمای  $20 \pm 30$  درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت قرار دادیم تا کریستال‌ها کامل شدند.

بررسی حساسیت این دو عامل روی قارچ با انجام روش رقت‌سازی در محیط کشت مایع توسط تست استاندارد میکروداپلوشن صورت پذیرفت. برای انجام تست پیشنهاد شده رقت‌های مختلف از سدیم دودسیل سولفات (SDS)، اکسیدروی و فلوکونازول تهیه گردید.

### تهیه رقت نانوذره اکسیدروی

برای انجام تست ابتدا رقت‌های متوالی ۱۰۰-۱ میکرولیتر از محلول کلونیدی اکسیدروی در آب مقطر تهیه و با استفاده از فیلتر سرنگی ۰/۲۲ میکرومتری استریل گردید.

### تهیه رقت عامل دترژنت سدیم دودسیل سولفات (SDS)

برای انجام تست ابتدا رقت‌های متوالی ۰/۵۶-۰/۰۰۱ گرم

از پودر دترژنت سدیم دودسیل سولفات (تهیه شده از شرکت Sigma) در ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر تهیه و با استفاده از فیلتر سرنگی ۰/۲۲ میکرومتری استریل شد.

### تهیه رقت فلوکونازول

ابتدا ۰/۰۰۱۲۸ گرم از پودر فلوکونازول تهیه شده از شرکت Sigma در یک میلی‌لیتر دی‌متیل سولفو کساید حل و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه قرار گرفت. سپس غلظت ۱۲۸-۰/۰۶۲ میکروگرم در میلی‌لیتر از فلوکونازول تهیه گردید و با استفاده از فیلتر سرنگی ۰/۲۲ میکرومتری استریل شد. برای تایید پراکنش مناسب اکسیدروی از آزمون XRD استفاده گردید.

### پراکنش XRD (X ray diffraction)

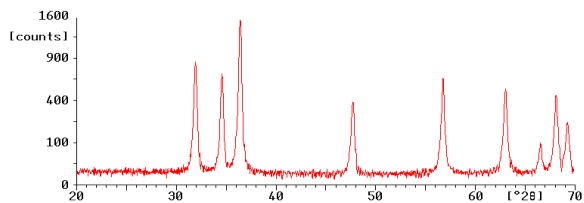
در روی XRD یک پرتومواری شده از پرتوهای اشعه ایکس با طول موج بین ۷-۲ آنگسترم روی نمونه تاییده شده و در نمونه برحسب قانون براگ پراش و فرمول  $\lambda = 2d \sin(\theta)$  اتفاق می‌افتد. d فاصله سطوح اتمی در فاز کریستالی می‌باشد. شدت پرتو X که پراشیده شده به صورت تابعی از زاویه پراش  $2\theta$  و برای نمونه، اندازه می‌شود. این الگوی پراش برای مشخص کردن فازهای کریستالی نمونه و اندازه‌گیری خصوصیات ساختاری آنها استفاده می‌شود. لازم به ذکر است که XRD روشی غیرمخرب بوده و به آماده‌سازی نمونه نیاز ندارد (۱۷).

### تعیین حساسیت کاندیداآلبیکنس نسبت به نانوذره اکسیدروی، مهارکننده سدیم دودسیل سولفات، فلوکونازول و تعیین تعداد کلنی‌های ایجاد شده (CFU)

برای تعیین حساسیت کاندیداآلبیکنس نسبت به نانوذره اکسیدروی ابتدا رقت‌های ۲۹۶-۰/۰۱۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر از محلول کلونیدی نانوذره اکسیدروی، رقت‌های ۰/۵۶-۰/۰۰۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر از محلول سدیم دودسیل سولفات و برای فلوکونازول نیز رقت‌های ۱۲۸-۰/۰۶۲ میکروگرم در میلی‌لیتر از محلول فلوکونازول تهیه و برای انجام تلقیح نگهداری شد. سپس مقدار  $1 \times 10^6$  مخمر کاندیدا آلبیکنس را شمارش و مقدار ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون مخمری و ۱۰ میکرولیتر از محلول کلونیدی نانوذره اکسیدروی، مهارکننده سدیم دودسیل سولفات و داروی فلوکونازول به همراه ۲۰۰ میکرولیتر محیط

کنترل مثبت داروی فلوکونازول نتایج ذیل حاصل گردید: محدوده حداقل غلظت ممانعت کنندگی از رشد (MIC) نانوذره اکسیدروی از ۲۹۶-۱۰۱۳/۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر و برای سدیم دودسیل سولفات و داروی فلوکونازول به ترتیب ۰/۰۱-۰/۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر، ۰/۰۶۲-۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین گردید (جدول یک). مقادیر MIC<sub>50</sub>، MIC<sub>90</sub> و MFC نانوذره اکسیدروی، مهارکننده سدیم دودسیل سولفات و داروی فلوکونازول در جدول یک آمده است. مقادیر MFC کاندیدا آلبیکنس نسبت به نانوذره اکسیدروی، مهارکننده سدیم دودسیل سولفات و داروی فلوکونازول به ترتیب ۰/۰۱، ۱۵، ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین گردید.

برای بررسی ساختار کریستالی نانوساختارهای اکسیدروی از روش XRD استفاده گردید و با توجه به شرایط تولید و افزایش دمای رشد، شدت پیک‌ها افزایش یافتند و تیزتر شدند (شکل یک). اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل منفی مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).



شکل ۱: شمای XRD از نانوذره اکسیدروی

در نمودار پراش پرتو ایکس (XRD) محور  $X$  (بر حسب  $2\theta$ ) زاویه برخورد پرتو ایکس با صفحات کریستالی اکسید روی را نشان می‌دهد. همچنین محور  $Y$  در نمودار (شدت بازتابی پرتو ایکس تابیده شده به صفحات کریستالی) نشان‌دهنده زاویه‌هایی است که شدت بیشینه شده شرایط براگ صدق نموده است.

جدول ۱: مقایسه MIC و MFC نانوذره اکسیدروی (محلول کلوییدی)، مهارکننده سدیم دودسیل سولفات و داروی فلوکونازول برای سوش استاندارد کاندیدا آلبیکنس

مهارکننده	محدوده غلظت (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	میزان MIC (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	میزان MFC *** (میکروگرم بر میلی‌لیتر)
		MIC <sub>50</sub> *	MIC <sub>90</sub> *
سدیم دودسیل سولفات	۰/۰۰۱ - ۰/۵۶	۰/۰۰۲	۰/۰۰۷
نانوذره اکسیدروی	۱/۰۱۳ - ۲۹۶	۲/۰۲۷	۸/۸۸
فلوکونازول	۰/۰۶۲ - ۱۲۸	۰/۱۲۵	۰/۵

\* حداقل غلظت مهارکنندگی رشد ۵۰ درصد از قارچ نسبت به گروه کنترل منفی

\*\* حداقل غلظت مهارکنندگی رشد ۹۰ درصد از قارچ نسبت به گروه کنترل منفی

\*\*\* حداقل غلظت کشندگی قارچ نسبت به گروه کنترل منفی که در آن رشدی مشاهده نشد.

سابرودکستروزبراث را به صورت جداگانه به چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای اضافه کردیم و برای جلوگیری از خطای کاری این آزمایش را سه بار تکرار کردیم.

پلیت ۹۶ خانه‌ای را به مدت ۴۸ ساعت در انکوباسیون قرار دادیم. پس از مدت انکوباسیون از هر چاهک موردآزمون مقدار ۱۰ میکرولیتر برداشته و روی محیط جامد SC (سابروی حاوی کلرامفنیکل) تلقیح کردیم. محیط سابروی اخیر به مدت ۴۸ ساعت در انکوباسیون قرار داده شد و پس از طی ۳۰-۵ روز تعداد کلنی‌های حاصل شمارش و CFU تعیین شد (۱۸).

### گروه کنترل منفی

در این مطالعه از یک گروه کنترل منفی استفاده شد که در آن فقط از سویه قارچی در محیط سابرودکستروز آگار به عنوان گروه شاهد در مقایسه با گروه‌های حاوی سویه قارچی و نانوذره اکسیدروی، سدیم دودسیل سولفات و فلوکونازول در محیط سابرو استفاده شد.

### تعیین حداقل غلظت کشندگی (MFC)

برای تعیین حداقل غلظت کشندگی مقدار ۱۰ میکرولیتر از هر کدام از چاهک‌هایی که رشد قارچ در آن مشاهده نگردید؛ به محیط SDA اضافه نمودیم و کمترین غلظتی که در آن رشدی مشاهده نشد؛ به عنوان MFC منظور گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS-16 و آزمون آماری کای اسکوئر تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

با توجه به انجام میکروبراث دایلوژن با دو مهارکننده نانوذره اکسیدروی و سدیم دودسیل سولفات در مقایسه با

## بحث

در این مطالعه مشخص گردید که نانوذره اکسیدروی در مقایسه با مهارکننده سدیم دودسیل سولفات و فلوکونازول دارای قدرت کشندگی ۱۵ میکروگرم بر میلی لیتر در مقایسه با ۰/۰۱ میکروگرم بر میلی لیتر سدیم دودسیل سولفات و یک میکروگرم بر میلی لیتر فلوکونازول است.

Iida و Yamamoto در سال ۲۰۰۳ خصوصیات ضدقارچی ترکیبات کربنی اکسیدروی را مورد بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند که با افزایش دما فعالیت ضدقارچی ترکیبات کربنی با اکسیدروی افزایش نیافته؛ بلکه با افزایش غلظت پودر فعالیت ضدقارچی افزایش پیدا کرده است (۱۶). در این تحقیق نیز با افزایش غلظت محلول کلوییدی اکسیدروی از ۱/۰۳۷ تا ۲۶۷ میکروگرم در میلی لیتر فعالیت ضد کاندیدیایی نانوذره افزایش یافته بود.

با افزایش غلظت محلول کلوییدی نانوذره از ۱/۰۳۷ تا ۲۶۷ میکروگرم بر میلی لیتر فعالیت ضد کاندیدیایی افزایش یافت که نشان می دهد با افزایش غلظت نانوذره، خاصیت ضد کاندیدیایی نیز افزایش می یابد که این نتایج با مشاهدات Douglas (۱۹) مطابقت داشت.

در این تحقیق مقایسه نانوذره اکسیدروی با عامل دترژنت سدیم دودسیل سولفات نشان داد که غلظت ۰/۰۱  $\mu\text{g/ml}$  اثر مهاری بر رشد کاندیدای مزبور داشته و داروی ضدقارچی فلوکونازول (به عنوان کنترل مثبت) در غلظت ۱  $\mu\text{g/ml}$  اثر ممانعت کنندگی داشت و بیانگر آن است که مهارکننده سدیم دودسیل سولفات اثر ضد قارچی قوی تری نسبت به داروی فلوکونازول دارد و از آن به جای فلوکونازول می توان استفاده نمود. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که دو مهارکننده سدیم دودسیل سولفات و اکسیدروی از طریق وابسته به غلظت، قادر به مهار نسبی یا کامل رشد کاندیداآلبیکنس استاندارد بوده و با میزان مهاررشد با تغییر غلظت ارتباط مستقیم دارد.

همچنین در مطالعه حاضر اثر ضدقارچی اکسیدروی با یک دترژنت آنیونیک که کاربرد وسیعی در علوم آزمایشگاهی دارد؛ مقایسه گردید. دترژنت ها عموماً قابل حل در آب بوده و با داشتن بخش های هیدروفوب و هیدروفیل امکان لیز غشاهای لیپیدی را دارند. سدیم دودسیل سولفات قابلیت نفوذپذیری زیادی روی دیواره سلولی و غشاء سیتوپلاسمی از طریق اتصال به لیپیدها و پروتئین ها و دناتور کردن و تخریب

ساختار سه بعدی پروتئین ها را دارد. به علاوه غلظت زیاد سدیم دودسیل سولفات اثر سمیت روی سلول داشته و موجب تخریب دیواره و غشاهای سلول و در نتیجه مرگ سلول می شود. واکنش سدیم دودسیل سولفات با پروتئین ها فعالیت آنزیم های مختلف مانند ATPase، آسپیل ترانسفراز کیتین - کلاسترول را نیز مهار می کند. از آنجایی که سدیم دودسیل سولفات می تواند به تخریب کلی پروتئین های میکروارگانیسم و بافت میزبان پردازد؛ از آن به عنوان عامل مقایسه ای با نانوذره اکسیدروی می توان استفاده نمود و مشاهده شد که نانوذره اکسیدروی نیز چون سدیم دودسیل سولفات روی غشاء میکروارگانیسم ها دارای اثرات مشابه آنتی میکروبیال بوده است (۱۵).

در مطالعه Zhang و همکاران خواص ضدباکتریایی اشریشیاکلی با استفاده از روش مرطوب نانوذره اکسیدروی بررسی شده است (۲۰). در مطالعه حاضر نیز خواص ضدقارچی کاندیداآلبیکنس با استفاده از روش مرطوب نانوذره اکسیدروی با غلظت ۱۵ میکروگرم بر میلی لیتر و با قطر ذره ۴۸ میکرون انجام گردید و برای بررسی ساختار ذرات اکسیدروی توسط XRD (شکل یک) پیک مطابق بر ذرات اکسیدروی تایید گردید.

در این مطالعه با بهره گیری از تست استاندارد میکروودیلوشن (۱۸) قدرت ضدقارچی اکسیدروی در مقایسه با دترژنت سدیم دودسیل سولفات و گروه کنترل (داروی فلوکونازول) مقایسه گردید. توان ضد کاندیدیایی اکسیدروی در غلظت ۱۵ میکروگرم بر میلی لیتر ثبت گردید و در مقایسه با بسیاری از عوامل ضدقارچی (میکونازول ۱۰ میلی گرم) توان بسیار مناسبی است. با توجه به تشکیل یک لایه میکروبی مقاوم به دارو (بیوفیلم) روی سطوح آلی و غیر آلی و بسیاری از وسایل و تجهیزات پزشکی مانند انواع کاتتر، ایمپلنت، دندان مصنوعی و درجه های مصنوعی از نانوذره اکسیدروی به عنوان یک عامل خودپاک کننده در زدودن آلودگی در بسیاری از سطوح و ابزار پزشکی می توان بهره گرفت. این نانوذره با داشتن خاصیت فتوکاتالیتیک کاربردهای صنعتی و بهداشتی چون کاوشگر UV و LDS دارد. به ویژه آن که برخلاف دترژنت هایی از قبیل سدیم دودسیل سولفات، در تخریب سلول های میکروارگانیسم و بافت میزبان نقش داشته و استفاده از آن در وسایل و ابزار پزشکی و صنعتی با مکانیسم اثر طولانی چرخه تقسیم سلولی میکروارگانیسم ارجحیت

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به خاطر حمایت مالی سپاسگزاری می‌گردد. همچنین از جناب آقای دکتر رضا شیدپور دکترای نانو مواد دانشگاه صنعتی شریف، خانم مریم رازقی کارشناس مسؤول گروه قارچ شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس و آقای محمدرضا کیانی کارشناس گروه علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی گرگان که در انجام این تحقیق با ما همکاری صمیمانه‌ای داشتند؛ تشکر می‌نمایم.

## References

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jan;20(1):133-63.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
3. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003 Sep 1;37(5):634-43.
4. Panáček A, Kolář M, Vecerová R, Pucek R, Soukupová J, Krystof V, Hamal P, et al. Antifungal activity of silver nanoparticles against *Candida* spp. *Biomaterials.* 2009 Oct;30(31):6333-40.
5. Kojic EM, Darouiche R. *Candida* Infections of Medical Devices. *Clin Microbiol Rev.* 2004 Apr;17(2):255-67.
6. Taxvig C, Hass U, Axelstad M, Dalgaard M, Boberg J, Andeasen HR, et al. Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicol Sci.* 2007 Dec;100(2):464-73.
7. Worth LJ, Blyth CC, Booth DL, Kong DC, Marriott D, Cassumbhoy M, et al. Optimizing antifungal drug dosing and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological disorders. *Intern Med J.* 2008 Jun;38(6b):521-37.
8. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Feb;38(2):111-80.
9. White TC, Holleman S, Dy F, Mirels LF, Stevens DA. Resistance mechanisms in clinical isolates of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jun;46(6):1704-13.
10. Perea S, López-Ribot JL, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Santillán RA, Martínez M, et al. Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* strains displaying high-level fluconazole resistance

کاربرد داشته و مطالعات آتی و گسترده‌ای را در خصوص نانوذره اکسیدروی می‌طلبد.

## نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که نانوذره اکسیدروی اثر ضدقارچی داشته و می‌تواند به عنوان گزینه مناسبی برای حذف کاندیدآلبیکنس در حیطه پزشکی به ویژه در ارتباط با وسایل پزشکی استفاده گردد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه برای اخذ مدرک کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی خانم سیده صدیقه حسینی بود.

- isolated from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Oct;45(10):2676-84.
11. Levin MD, den Hollander JG, van der Holt B, Rijnders BJ, van Vliet M, Sonneveld P, et al. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Nov;60(5):1104-7.
12. ATMACA S, GÜL K, ÇIÇEK R. The effect of zinc on microbial growth. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 1998;28(6): 595-7.
13. Seven O, Dindar B, Aydemir S, Metin D, Ozinel MA, Ieli S. Solar photocatalytic disinfection of a group of bacteria and fungi aqueous suspensions with TiO<sub>2</sub>, ZnO and Sahara desert dust. *JPPCEJ.* 2004; 165(1-3): 103-7.
14. Cassanho AC, Fernandes AM, Oliveira LD, Carvalho CA, Jorge AO, Koga-Ito CY. In vitro activity of zinc oxide-eugenol and glass ionomer cements on *Candida albicans*. *Braz Oral Res.* 2005 Apr-Jun;19(2):134-8.
15. Lia JH, Hong RY, Lic MY, Lib HZ, Zhengd Y, Ding J. Effects of ZnO nanoparticles on the mechanical and antibacterial properties of polyurethane coatings. *Progress in Organic Coatings.* 2009;64(4): 504-9.
16. Yamamoto O, Iida Y. Antifungal Characteristics of Spherical Carbon Materials with Zinc Oxide. *Journal of the Ceramic Society of Japan.* 2003; 111(1296): 614-6.
17. Nebauer E, Merkel U, Würfl J. Structure and stability studies on W, WSi, WSiN/GaAs systems by XRD. *Semiconductor Science and Technology.* 1997; 12(9): 1072-8.
18. Buwa LV, van Staden J. Antibacterial and antifungal activity of traditional medicinal plants used against venereal diseases in South Africa. *J Ethnopharmacol.* 2006 Jan 3;103(1):139-42.
19. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol.* 2003 Jan;11(1):30-6.
20. Zhang L, Ding Y, Povey M, York D. [ZnO nanofluids-a potential antibacterial agent]. *Progress in Natural Science.* 2008;18(8):939-44.