ORIGINAL ARTICLE

# *Antibacterial and Antibiofilm Activities of Imipenem-Loaded Niosomes Against Imipenem-Resistant Acinetobacter baumannii*

Najmeh Mehrabi Khozani[1]
Nafiseh Sadat Naghavi [2]
Laleh Hoveida[3]

[1] MSc Student, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran
[2] Associate Professor, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran
3. Assistant Professor, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran

(Received February 14, 2026; Accepted July 29, 2026)

## *Abstract*

**Background and purpose:** Niosomes are nonionic surfactant-based vesicular structures that have been investigated for drug delivery due to their biodegradable and non-immunogenic properties. The aim of the present study was to evaluate the antimicrobial and antibiofilm effects of imipenem-loaded niosomes against Acinetobacter baumannii isolates obtained from different hospital wards.

**Materials and methods:** In this experimental study, 15 Acinetobacter baumannii isolates were collected from different wards of Al-Zahra Hospital in Isfahan. The isolates were identified using biochemical tests. Imipenem resistance and biofilm-forming ability were determined. The physicochemical properties of the imipenem-loaded niosomes, including particle size, zeta potential, entrapment efficiency, and drug release profile, were also evaluated. Antimicrobial activity against imipenem-resistant bacteria was determined using the microdilution method.

**Results:** Of the 15 Acinetobacter baumannii isolates, 9 were resistant to imipenem. Most isolates formed weak or moderate biofilms. The imipenem-loaded niosomes had a mean particle size of 211.1 nm and a zeta potential of -34.3 mV. Drug release experiments showed that the niosomes provided controlled release and reduced the rapid release of imipenem. The minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) values of the imipenem-loaded niosomes against imipenem-resistant isolates were 2- to 8-fold and 2- to 4-fold lower, respectively, than those of free imipenem. In addition, imipenem-loaded niosomes showed a greater inhibitory effect on biofilm formation than free imipenem, with an improvement of up to threefold.

**Conclusion:** Imipenem-loaded niosomes may represent a promising approach for addressing imipenem-resistant Acinetobacter baumannii and inhibiting biofilm formation. However, further studies, including clinical validation, are required to determine their therapeutic potential and whether they can reduce the burden of nosocomial infections caused by Acinetobacter baumannii.

***Keywords:*** *Acinetobacter baumannii, antibiotic resistance, imipenem, biofilm, niosomes*

**J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (259): 17-29 (Persian).**

**Corresponding Author: Nafiseh Sadat Naghavi** - Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran (E-mail: n.naghavi@iau.ac.ir, nafiseh_naghavy@yahoo.com)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۹ مرداد سال ۱۴۰۵ (۲۹-۱۷)

# بررسی فعالیت ضد باکتریایی و ضد بیوفیلمی نیوزوم‌های حامل ایمی پنم بر روی *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به ایمی پنم

**نجمه مهرابی خوزانی**[۱]
**نفیسه سادات نقوی**[۲]
**لاله هویدا**[۳]

## چکیده

**سابقه و هدف:** نیوزوم‌ها ساختارهای لایه‌ای بر پایه سورفکتانت‌های غیر یونی هستند که به دلیل زیست تخریب پذیر و غیر ایمنی‌زا بودن، برای حمل دارو مورد توجه قرار گرفته‌اند. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تأثیر ضد میکروبی و ضد بیوفیلمی نیوزوم‌های حامل ایمی پنم بر جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی* به دست آمده از بخش‌های مختلف بیمارستانی، انجام پذیرفت.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه آزمایشگاهی، ۱۵ جدایه *اسینتوباکتر بومانی* از بخش‌های مختلف بیمارستان الزهراء در اصفهان جمع‌آوری شد. جدایه‌ها با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی شناسایی شدند. مقاومت به ایمی‌پنم و توانایی تشکیل بیوفیلم جدایه‌ها تعیین شد. همچنین، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نیوزوم‌های حامل ایمی‌پنم شامل اندازه، بار سطحی، کارایی محصورسازی و پروفایل آزادسازی دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. اثر ضد میکروبی بر باکتری‌های مقاوم به ایمی‌پنم، با روش میکرودایلوشن تعیین شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه، ۹ جدایه از ۱۵ جدایه *اسینتوباکتر بومانی* به ایمی‌پنم مقاوم بودند. بیش‌تر جدایه‌ها بیوفیلم‌های ضعیف یا متوسط تشکیل دادند. نیوزوم‌های حامل ایمی‌پنم شامل اندازه ۲۱۱/۱ نانومتر و پتانسیل زتای ۳۴/۳- میلی‌ولت بودند. نتایج آزمایش‌های آزادسازی دارو نشان داد که نیوزوم‌ها قادر به کنترل آزادسازی دارو و جلوگیری از آزادسازی سریع ایمی‌پنم هستند. مقادیر حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC) و حداقل غلظت باکتری‌کشی (MBC) نیوزوم‌های حامل ایمی‌پنم در برابر جدایه‌های مقاوم به ایمی‌پنم به ترتیب ۲ تا ۸ برابر و ۲ تا ۴ برابر کم‌تر از ایمی‌پنم آزاد بودند. همچنین، نیوزوم‌های حامل ایمی‌پنم اغلب اثر مهار کننده بهتری (تا ۳ برابر) بر روی تشکیل بیوفیلم نسبت به ایمی‌پنم آزاد داشتند.

**استنتاج:** استفاده از نیوزوم‌های حامل ایمی‌پنم تهیه شده در مطالعه حاضر می‌تواند به عنوان یک روش نوین و مؤثر در مقابله با جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به ایمی‌پنم و مهار تشکیل بیوفیلم توسط آن ها مطرح شود. این فرمولاسیون جدید پس از طی کردن مراحل تأییدی بالینی، می‌تواند به طور بالقوه به کاهش عوارض عفونت‌های بیمارستانی ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* کمک کند.

**واژه های کلیدی:** *اسینتوباکتر بومانی*، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ایمی‌پنم، بیوفیلم، نیوزوم

**مولف مسئول: نفیسه سادات نقوی** –فلاورجان: گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران **Email:** nafiseh_naghavy@yahoo.com ,n.naghavi@iau.ac.ir

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران
۲. دانشیار، گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران
۳. استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۱۱/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات ۱۴۰۴/۱۲/۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۵/۷

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

## مقدمه

*اسینتوباکتر بومانی* باکتری مرتبط با عفونت‌های هشدار دهنده مقاوم به چند داروی اکتسابی بیمارستانی با نرخ مرگ و میر در محدوده ۲۰ تا ۵۰ درصد می‌باشد. بر اساس داده‌های نظارتی ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۳، گزارش شده است که تنها ۲۵/۵ درصد از جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی* به آنتی‌بیوتیک‌های موجود حساس بوده‌اند، در حالی که ۲/۹ درصد به یک کلاس ضد میکروبی، ۴/۹ درصد به دو کلاس و ۶۶/۶ درصد به حداقل سه کلاس ضد میکروبی یا بیش‌تر مقاومت نشان داده‌اند(۱). این باکتری توانایی تشکیل بیوفیلم بر روی سطوح زنده (بافت مخاطی میزبان) و سطوح غیر زنده (مانند کاتترها) را دارد که نقش مهمی در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی ایفا می‌کند(۲). عفونت *اسینتوباکتر بومانی* اغلب با مقاومت چند دارویی همراه است و اخیراً به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله کاربا‌پنم و کولیستین مقاومت نشان می‌دهد(۳). ماتریکس بیوفیلم، که باکتری‌ها را احاطه کرده است، آن ها را قادر می‌سازد تا شرایط سخت را تحمل کنند و در مقابل درمان های آنتی بیوتیکی مقاومت کنند. در نتیجه، درمان‌های فعلی برای عفونت‌های ناشی از *اسینتوباکتر بومانی* بیوفیلم‌ساز اغلب ناموفق هستند(۴). بنابراین، نیاز فوری به داروها و یا درمان‌های جایگزین برای جلوگیری از ایجاد بیوفیلم و غیر فعال کردن چسبندگی این باکتری به سطوح زنده یا غیر زنده وجود دارد. این درمان‌های نوآورانه شامل مهارکننده‌های سنجش حد نصاب، محصولات طبیعی/روغن‌های ضروری، پپتیدهای ضد میکروبی، مهارکننده‌های افلاکس پمپ، نانوذرات و درمان فتودینامیک استراتژی‌های بالقوه‌ای برای مقابله با مقاومت آنتی بیوتیکی ارائه می‌دهند(۵).

نیوزوم‌ها ساختارهایی کروی و میکروسکوپی با یک یا چند لایه هستند که توسط سورفکتانت‌های غیر یونی، با یا بدون کلسترول و یک القا کننده بار تشکیل می‌شوند. استفاده از کلسترول در این ساختارها باعث استحکام بیش‌تر دو لایه می‌شود و القا کننده‌های بار با اضافه کردن بار الکتریکی به وزیکول‌ها، اندازه آن‌ها را افزایش داده و بازدهی به دام انداختن دارو را افزایش می‌دهند(۶). نیوزوم‌ها با جهت‌گیری خاص سورفکتانت‌ها، یک ساختار دو لایه تشکیل می‌دهند که املاح را در محلول آبی محصور می‌کند و این امر باعث می‌شود این ذرات دارای سطوح داخلی و خارجی آبدوست با یک ناحیه لیپوفیل بین آن‌ها باشند(۷). برای تهیه نیوزوم‌ها از چندین روش مختلف استفاده می‌شود که شامل تزریق اتر، تکان دادن دستی، فراصوت و میکروسیال‌سازی است. در این فرآیندها، سورفکتانت و کلسترول در دماهای بالا هیدراته شده و به یک سوسپانسیون کلوئیدی تبدیل می‌شوند. در نهایت، داروی به دام افتاده از طریق روش‌هایی مانند سانتریفیوژ یا دیالیز از ترکیب جدا می‌شود. از سوی دیگر، روش‌هایی مانند تبخیر فاز معکوس، روش حباب و تزریق لیپید نیز برای تولید نیوزوم‌ها استفاده می‌شوند(۸). نیوزوم‌ها زیست تخریب پذیر، زیست سازگار و غیر ایمنی‌زا هستند و می‌توانند به عنوان یک سیستم دارو رسانی مؤثر عمل کنند. این ساختارها داروها را به صورت کنترل شده آزاد کرده و بازدهی درمانی را افزایش می‌دهند(۹). نیوزوم‌ها به دلیل انعطاف پذیری در حمل داروهای محلول در آب، چربی دوست و آمفی‌فیل بودن، در درمان‌های مختلف دارویی کاربرد دارند. این ذرات نسبت به لیپوزوم‌ها ماندگاری بیش‌تری دارند و ارزان‌تر هستند. علاوه بر این، اثربخشی دارو رسانی با استفاده از نیوزوم‌ها به دلیل افزایش پایداری و هدف‌گیری دارو بهبود می‌یابد(۸).

نیوزوم‌ها حامل‌های دارویی هستند که می‌توانند انتخابی ایده‌آل باشند زیرا زیست سازگار، بی‌اثر و قادر به حمل دوز زیادی از یک یا چند دارو هستند. با این حال، اطلاعات کمی در مورد فعالیت نیوزوم‌ها به عنوان حامل دارو علیه *اسینتوباکتر بومانی* و اثر مهاری آن‌ها بر تشکیل بیوفیلم وجود دارد. بنابراین، هدف از این

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

مطالعه، ساخت نیوزوم‌های حاوی ایمی‌پنم و تعیین خصوصیات فیزیکوشیمیایی آنها و در نهایت، بررسی اثرات ضد میکروبی و ضد بیوفیلمی نیوزوم‌های حاوی ایمی‌پنم بر روی جدایه‌های میکروبی *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به ایمی‌پنم در مقایسه با داروی آزاد بود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه آزمایشگاهی، بر روی بیماران بستری در بخش‌های مختلف (ICU، CCU، جراحی و نفرولوژی ) بیمارستان الزهراء اصفهان انجام شد. طی یک دوره چهار ماهه، ۱۵ نمونه کشت بالینی که تأیید فنوتیپی آن‌ها به‌عنوان *اسینتوباکتر بومانی* انجام شد، جمع‌آوری گردید(۱۰). نمونه‌گیری با مجوز اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان با کد IR.IAU.FALA.REC.1404.065 انجام شد.

*تعیین الگوی مقاومت به ایمی پنم با روش دیسک دیفیوژن*

حساسیت آنتی‌بیوتیکی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن طبق دستورالعمل CLSI ۲۰۲۳ انجام شد. سوسپانسیون باکتریایی با غلظت مطابق نیم مک‌فارلند (۱/۵×۱۰^۸) تهیه و با سواپ استریل به صورت چمنی روی مولر هینتون آگار کشت داده شد. دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی با فواصل مناسب روی محیط قرار گرفتند و پس از انکوباسیون ۱۸ تا ۲۴ ساعته در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قطر هاله عدم رشد با خط‌کش اندازه‌گیری شد. نتایج با جدول استاندارد مقایسه شده و حساسیت باکتری‌ها به‌صورت حساس، نیمه حساس یا مقاوم گزارش شد.

*بررسی توانایی تولید بیوفیلم*

برای ارزیابی تشکیل بیوفیلم توسط ایزوله‌ها، از روش میکروتیترپلیت استفاده شد. ابتدا کلنی‌های باکتری روی محیط تریپتیکاز سوی آگار حاوی ۱ درصد گلوکز کشت داده شد و به مدت ۲۰ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس، کلنی‌ها به محیط تریپتیکاز سوی براث حاوی ۱ درصد گلوکز منتقل شدند تا سوسپانسیونی با غلظت برابر با نیم مک‌فارلند تهیه شود. سپس، ۲۰۰ میکرولیتر از این سوسپانسیون به چاهک‌های پلیت میکروتیتر منتقل و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید. پس از انکوباسیون، چاهک‌ها با PBS شسته و با متانول ۹۹ درصد فیکس شدند. پس از خشک شدن، چاهک‌ها با کریستال ویوله ۲ درصد رنگ‌آمیزی شده و با آب مقطر شستشو داده شدند. در مرحله بعد، رنگ متصل به بیوفیلم‌ها با استیک اسید ۳۳ درصد استخراج شد و میزان جذب نوری در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. این آزمون برای هر نمونه سه بار تکرار شد. چاهک‌های حاوی محیط کشت بدون باکتری به‌عنوان کنترل منفی و چاهک‌های حاوی محیط کشت و جدایه استاندارد به‌عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شدند(۱۱). درجه بیوفیلم تشکیل شده در جدول شماره ۱، گزارش شده است.

**جدول شماره ۱:** نحوه تفسیر نتایج تشکیل بیوفیلم

| مقدار OD | تفسیر |
|---|---|
| $OD_t \leq OD_c$ | عدم تشکیل بیوفیلم |
| $OD_c \leq ODt \leq 2OD_c$ | بیوفیلم ضعیف |
| $2OD_c \leq OD_t \leq 4OD_c$ | بیوفیلم متوسط |
| $4OD_c \leq OD_t$ | بیوفیلم قوی |

ODt: میانگین جذب نوری سه چاهک مربوط به هر جدایه، ODc: میانگین جذب نوری سه چاهک مربوط به کنترل مثبت

*تهیه نیوزوم‌های حاوی ایمی‌پنم*

سورفکتانت‌های غیر یونی مورد استفاده در تهیه نیوزوم‌ها شامل Tween 60 و Span 60 بودند که همراه با کلسترول به عنوان عامل تثبیت کننده استفاده شدند. نسبت مولی سورفکتانت‌ها به کلسترول ۲:۲:۱ انتخاب شد که بر اساس مطالعات پیشین برای بهینه‌سازی پایداری وزیکول‌ها و کارآیی محصورسازی دارو مناسب بود. مقدار معینی از Tween 60، Span 60 و

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

کلسترول در ۲۰ میلی‌لیتر مخلوطی از کلروفرم-متانول (۲:۱) حل شد تا یک محلول یکنواخت از لیپیدها تهیه شود. این محلول به مدت ۴۵ دقیقه با سرعت ۱۵۰ دور در دقیقه و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد تحت هم‌زدن مغناطیسی قرار گرفت تا از حل شدن کامل اجزای لیپیدی و یکنواختی محلول اطمینان حاصل شود. پس از تهیه محلول لیپیدی، حلال آلی (مخلوط کلروفرم-متانول ) با استفاده از دستگاه تبخیر تحت فشار ( WB Eco Laborota 4000، Heidolph Instruments) در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۴۵ دقیقه از محلول تبخیر شد. این فرآیند با سرعت ۱۲۰ دور در دقیقه انجام شد تا یک فیلم نازک لیپیدی روی دیواره‌های فلاسک چرخشی تشکیل شود. این فیلم نازک پایه‌ای برای خود-مونتاژ نیوزوم‌ها خواهد بود. پس از تبخیر حلال آلی، با استفاده از گاز نیتروژن، حلال‌های باقی مانده از فلاسک خارج شدند. سپس فیلم لیپیدی به مدت ۴۵ دقیقه در ۲۰ میلی‌لیتر محلول PBS (پتاسیم فسفات با pH ~7.4 و غلظت ۱۰۰ میلی‌مولار) حاوی ایمی‌پنم هیدراته شد. فرایند هیدراسیون باعث می‌شود فیلم لیپیدی مجدداً هیدراته شده و به نیوزوم‌های حاوی ایمی‌پنم خود-مونتاژ شود. این مرحله در دمای اتاق انجام شد تا از تخریب دارو جلوگیری شود. پس از هیدراسیون، سوسپانسیون نیوزومال به مدت ۱۰ دقیقه تحت سونیکیشن با استفاده از دستگاه پروب سونیکاتور (Hielscher UP50H) قرار گرفت. این مرحله برای کاهش اندازه ذرات نیوزوم‌ها و بهبود یکنواختی آن‌ها انجام شد. سونیکیشن همچنین به از بین بردن هرگونه تجمع بزرگ یا وزیکول‌های چند لایه که ممکن است در طول فرایند هیدراسیون تشکیل شده باشند، کمک می‌کند. سوسپانسیون نهایی برای بررسی کدری و هر گونه نشانه‌ای از فلوکولاسیون مورد بازبینی بصری قرار گرفت، چرا که این موضوع نشان دهنده تشکیل موفق نیوزوم‌ها است. اگر فلوکولاسیون مشاهده می‌شد، بهینه‌سازی بیش‌تر فرمولاسیون ضروری بود. سپس سوسپانسیون نیوزومال در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد برای آزمایشات بعدی ذخیره شد. نیوزوم‌های خالی (بدون ایمی‌پنم) با استفاده از همان روش ذکر شده بالا تهیه شدند تا به عنوان گروه‌های شاهد استفاده شوند. نسبت مولی لیپید به ایمی‌پنم در این مطالعه ۲۰:۱ بهینه‌سازی شد تا محصورسازی دارو به‌طور مؤثری انجام شود و از اضافه شدن مقدار اضافی لیپید که می‌تواند بر پایداری و ویژگی‌های آزادسازی دارو تأثیر بگذارد، جلوگیری شود. این نسبت به‌گونه‌ای انتخاب شد که کارآیی بالای محصورسازی دارو را بدون ایجاد مشکلات در خواص فیزیکی نیوزوم‌ها به دست آورد(۱۲، ۱۳).

*تعیین ویژگی‌های وزیکول‌ها*

در این مطالعه، ویژگی‌های فیزیکو شیمیایی و عملکرد نیوزوم‌های تهیه شده، از جمله مورفولوژی، اندازه هیدرودینامیک، بار سطحی، کارایی محصورسازی، آزادسازی دارو و پایداری به طور کامل بررسی شد. برای ارزیابی مورفولوژی و ویژگی‌های سطحی نیوزوم‌ها، از میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی ( Field emission-scanning electron microscopy, FE-SEM) استفاده شد. یک قطره از سوسپانسیون نیوزوم (با نسبت رقیق‌سازی ۱:۱۰۰ با آب دیونیزه) روی پایه نمونه قرار داده شد. سپس، نمونه با لایه‌ای از طلا به ضخامت ۲۰۰ نانومتر پوشش داده شد. تصاویر با استفاده از میکروسکوپ FE-SEM ( Carl Zeiss) تهیه شدند و با نرم‌افزار ImageJ برای اندازه‌گیری اندازه، شکل و یکنواختی سطح ذرات تجزیه و تحلیل گردیدند(۱۴). همچنین، فرمولاسیون نیوزوم با استفاده از پراش نور دینامیکی ( Dynamic light scattering, DLS ) در دستگاه Zetasizer Nano (Malvern Instruments، انگلستان) تعیین شد. اندازه‌گیری در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و با غلظت ۰/۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در PBS (pH حدود ۷/۴ ) در ۳ تکرار انجام شد و بار سطحی و شاخص چند توزیعی

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

(Polydispersity index, PDI) بر اساس الگوهای پراکندگی نور از سوسپانسیون نیوزوم محاسبه شد(۱۵).

*کارایی محصورسازی (Encapsulation efficiency, EE%)*

کارایی محصورسازی (EE%) ایمی‌پنم در فرمولاسیون نیوزوم با استفاده از آزمایش اولتراسانتریفیوژ تعیین شد. ابتدا ۲ میلی‌لیتر از سوسپانسیون نیوزوم در دستگاه اولتراسانتریفیوژ به مدت ۲۵ دقیقه در سرعت g ۷۵۰۰ دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد. سپس جذب نوری (OD) مایع فوقانی در طول موج ۲۸۱ نانومتر با استفاده از اسپکتروفتومتر ( UV Jasco V-530) اندازه‌گیری شد. مقدار ایمی‌پنم آزاد در مایع فوقانی از معادله منحنی استاندارد تخمین زده شد. سپس، EE% با استفاده از فرمول EE% = [(A-B)/A] 100× محاسبه شد که در آن A مقدار کل ایمی‌پنم (دارو بارگذاری شده) در سوسپانسیون نیوزوم و B مقدار ایمی‌پنم آزاد در مایع فوقانی است(۱۶).

*سینتیک آزادسازی در محیط آزمایشگاهی*

برای بررسی سینتیک آزادسازی دارو از فرمولاسیون نیوزوم/ایمی‌پنم، از روش دیالیز دینامیک استفاده شد. ابتدا ایمی‌پنم آزاد با استفاده از اولتراسانتریفیوژ در سرعت g ۱۰۰/۰۰۰ به مدت ۴۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد از نیوزوم جدا شد. سپس، سوسپانسیون نیوزوم حاوی ۱ میلی‌لیتر از فرمولاسیون در کیسه دیالیز قرار گرفت و در ۳۰ میلی‌لیتر محیط گیرنده (PBS) با غلظت ۵ میلی‌مولار و pH حدود ۷/۴) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و سرعت ۱۵۰ دور در دقیقه به مدت ۴۸ ساعت به‌طور مغناطیسی هم‌زده شد. سپس در فواصل زمانی ۱، ۲، ۴، ۸، ۲۴ و ۴۸ ساعت، ۱ میلی‌لیتر از مایع گیرنده برداشته شد و مقدار ایمی‌پنم آزاد شده با استفاده از معادله منحنی استاندارد اندازه‌گیری شد. سپس معادل حجم PBS تازه به جای نمونه‌های برداشته شده، اضافه گردید. داده‌های آزادسازی برای تحلیل سینتیک آزادسازی با استفاده از مدل‌های ریاضی مختلف شامل توزیع ویبول، تابع تانژانت‌های ابر هذلولی، معادله کورس‌مایر-پپاس و چند جمله‌ای‌های مرتبه صفر تا پنجم بررسی و تحلیل شد(۱۷).

*ارزیابی فعالیت ضد اکتریایی نیوزوم‌های سنتز شده*

برای ارزیابی فعالیت ضد باکتریایی نیوزوم‌های سنتز شده، از پروتکل استاندارد میکرودایلوشن در محیط مغذی طبق دستورالعمل CLSI ۲۰۲۳ استفاده شد. این پروتکل برای تعیین غلظت‌های حداقل مهارکنندگی (MIC) و حداقل باکتری‌کشی (MBC) به ترتیب در محیط‌های کشت مولر-هینتون براث (MHB) و کشت مولر-هینتون آگار (MHA) مورد استفاده قرار گرفت. برای این منظور، سوسپانسیون جدایه‌های *استیتوباکتر بومانی* با استفاده از استاندارد ۰/۵ مک‌فارلند تهیه شد که معادل $۱/۵ \times ۱۰^{۸}$ واحد تشکیل کلنی در میلی‌لیتر باکتری است. سپس، ۱۰ میکرولیتر از هر سوسپانسیون به نیوزوم‌ها در غلظت‌های مختلف (۲ تا ۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر) در محیط کشت MHB در چاهک‌های پلیت میکروتیتر ۹۶ خانه استریل اضافه شد و پلیت به مدت ۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. پس از انکوباسیون، جذب نوری (OD) با استفاده از دستگاه خوانش میکروپلیت ELISA در طول موج ۶۲۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. حداقل غلظت نیوزوم که در آن رشد باکتری‌ها مشاهده نشد (بدون کدورت قابل اندازه‌گیری) به‌عنوان MIC ثبت شد. برای تعیین MBC، ۱۰ میکرولیتر از محتویات هر چاهک که رشد باکتری‌ها در آن مشاهده نشد، در سطح محیط کشت MHA کشت داده شد و پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. حداقل غلظتی که در آن پس از انکوباسیون هیچ‌گونه رشدی بر روی محیط آگار مشاهده نشد، به عنوان MBC گزارش شد. تمامی آزمایش‌ها در سه تکرار مستقل انجام شدند. از

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

*اسینتوباکتر بومانی* بدون هیچ تیماری به عنوان کنترل مثبت استفاده شد و برای کنترل منفی، محیط‌های کشت بدون باکتری در نظر گرفته شد(۱۸).

*فعالیت ضد بیوفیلم نیوزوم‌های سنتز شده*

برای ارزیابی اثر مهارکنندگی بیوفیلم نیوزوم‌های حاوی ایمی پنم، ابتدا ۲۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون‌های باکتریایی انتخاب شده با شمارش $10^6$ واحد تشکیل کلنی در میلی‌لیتر که با محیط TSB رقیق شده بودند، به چاهک‌های یک پلیت ۹۶ چاهکی استریل اضافه شد. سپس، رقیق‌سازی‌های مختلف نیوزوم‌های حاوی ایمی پنم به هر چاهک افزوده شد تا غلظت نهایی مورد نظر نیوزوم نیز به دست آید و پلیت به مدت یک شبانه روز در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. پس از انکوباسیون، چاهک‌ها شسته شده و بیوفیلم‌های تشکیل شده با متانول مطلق ثابت شدند. در مرحله بعد، بیوفیلم‌ها با کریستال ویولت رنگ‌آمیزی شدند. در نهایت، OD چاهک‌ها با استفاده از دستگاه خوانش میکروپلیت ELISA در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری شد(۱۱).

*تجزیه و تحلیل داده‌ها*

برای مقایسه پارامترهای مورد بررسی، از آزمون تی (t-test ) و کای اسکوئر (Chi-squared) استفاده شد. در این تحلیل، سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد، به این معنا که اگر مقدار p کم‌تر از ۰/۰۵ بود، تفاوت مشاهده شده بین گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شد. تمامی نمودارهای مرتبط با داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۰/۹ ترسیم شدند.

## یافته‌ها

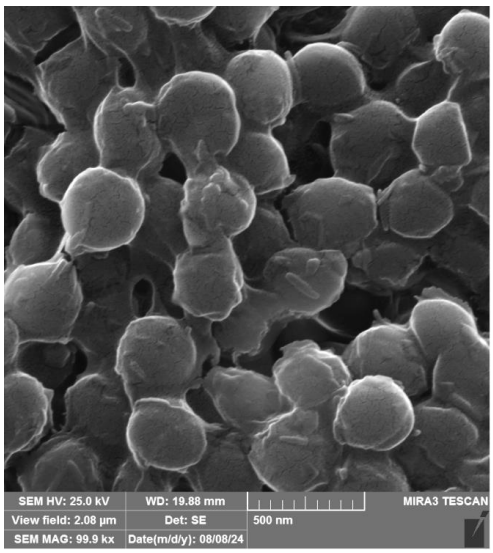
*مشخصات جدایه‌های مورد مطالعه*

جدایه‌هایی با ویژگی‌های فنوتیپی کوکوباسیل گرم منفی مورد شناسایی قرار گرفتند. نتایج آزمون‌های بیوشیمیایی که بر اساس آن ها ۱۵ جدایه *اسینتوباکتر بومانی* شناسایی شدند، در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود. از میان ۱۵ جدایه *اسینتوباکتر بومانی*، ۹ جدایه نسبت به آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم مقاوم بودند. از میان جدایه‌های مقاوم به ایمی‌پنم، یک جدایه بیوفیلم تشکیل نداد؛ ۳ جدایه بیوفیلم ضعیف و ۳ جدایه بیوفیلم متوسط تشکیل دادند و تنها ۲ جدایه بیوفیلم قوی ایجاد کردند.

از ۱۵ نمونه، ۹ نمونه از مردان و ۶ نمونه از زنان جداسازی شد. اطلاعات دموگرافیک نمونه‌ها در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود.

*مورفولوژی و اندازه نیوزوم حامل ایمی‌پنم*

نیوزوم حامل ایمی‌پنم به شکل کروی در مشاهده با FE-SEM ظاهر شد (تصویر شماره ۱). اندازه متوسط هیدرودینامیک نانوزوم ایمی‌پنم ۲۱۱/۱ نانومتر بود که با استفاده از روش DLS اندازه‌گیری شد (تصویر شماره ۲). مقدار PDI نانوزوم ایمی‌پنم برابر با ۰/۳۱۱ بود که نشان دهنده پراکندگی همگن نسبی نانوذرات است. پتانسیل سطحی نیوزوم حامل ایمی‌پنم ۳۴/۳- میلی‌ولت بود که نشان دهنده پایداری خوب پخش نیوزوم است.




**تصویر شماره ۱:** مورفولوژی کروی نیوزوم حامل ایمی‌پنم بر اساس میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FE-SEM)

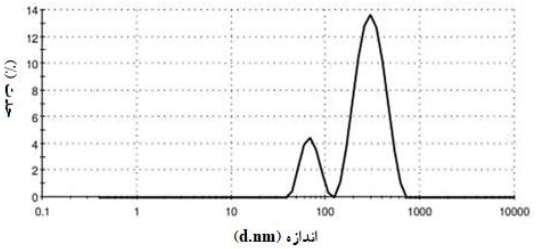
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

**جدول شماره ۲:** نتایج آزمون‌های بیوشیمیایی برای شناسایی جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی*

| آزمون | اکسیداز | کاتالاز | TSI | اکسیداسیون/ تخمیر | حرکت | اوره‌آز | ایندول | MR | VP | مصرف سیترات | هیدرولیز ژلاتین | مصرف گلوکز | مصرف فروکتوز | احیای نیترات |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| نتیجه | – | + | K/K $H_2S$ - | اکسیداتیو | – | – | – | – | – | + | = | – | = | - |

**جدول شماره ۳:** اطلاعات دموگرافیک نمونه‌های بالینی مورد بررسی

| توزیع بر اساس | | |
|---|---|---|
| گروه سنی (تعداد نمونه) | نوع نمونه (تعداد نمونه) | **بخش بیمارستان (تعداد نمونه)** |
| ۰-۱۸ سال (۲) | زخم (۵) | **ICU (٤)** |
| ۱۹-۴۰ سال (۳) | تنفسی (۴) | **CCU (۲)** |
| ۴۱-۶۰ سال (۵) | ادراری (۴) | **جراحی (۳)** |
| بالای ۶۱ سال (۶) | خونی (۲) | **نفرولوژی (٦)** |



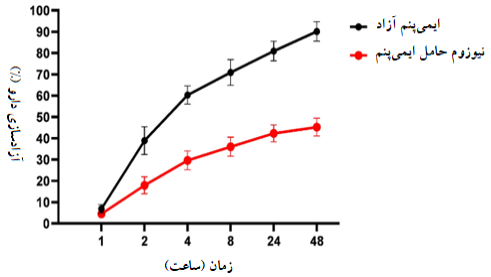

**تصویر شماره ۲:** منحنی توزیع اندازه نیوزوم حامل ایمی‌پنم با روش پراش نور دینامیکی (DLS)، با توجه به حدت قله‌ها، اندازه متوسط نیوزوم حامل ایمی‌پنم، ۲۱۱/۱ نانومتر به دست آمد.

### *کارایی محصورسازی نیوزوم (EE%)*

فرمولاسیون نیوزوم بازه ۵۸/۹ تا ۶۲/۵ درصد کارایی انقباض نشان داد که حاکی از پتانسیل بالای نیوزوم‌ها در محصورسازی دارو است. به عبارت دیگر، نیوزوم‌ها می‌توانند ایمی‌پنم را به طور مؤثر در خود جای دهند که این امر در پتانسیل استفاده بالینی از آنها اهمیت دارد.

### *پروفایل آزادسازی درون‌واری*

پروفایل آزادسازی درون‌واری برای هر دو فرمول آزاد ایمی‌پنم و نانوزوم ایمی‌پنم مطابق با مدل کینتیک اول-مرتبه بود. همان طور که در تصویر شماره ۳ نشان داده شده است، حدود ۶۰ درصد از ایمی‌پنم از فرمول آزاد در ۴ ساعت اول آزاد سازی شد، در حالی که تنها ۳۰ درصد از دارو از معلق نانوزومی در همان مدت زمان آزاد شد. بعد از ۴۸ ساعت، حدود ۹۰ درصد از ایمی‌پنم از فرمول آزاد و ۴۸ درصد از فرمول نانوزومی آزادسازی شد. این نتایج نشان می‌دهند که نیوزوم حامل ایمی‌پنم قادر به کنترل آزادسازی دارو است و از آزادسازی سریع جلوگیری می‌کند.




**تصویر شماره ۳:** مقایسه پروفایل‌های آزادسازی آزمایشگاهی ایمی‌پنم آزاد و نیوزوم حامل ایمی‌پنم در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد

### *فعالیت ضد باکتریایی*

مقادیر MIC و MBC نیوزوم حامل ایمی‌پنم در برابر ۹ جدایه بالینی *اسینتوباکتر بومانی* اندازه‌گیری و با فرمولاسیون ایمی‌پنم آزاد مقایسه گردید (جدول شماره ۴).

**جدول شماره ٤:** مقایسه مقادیر MIC و MBC نانوذرات نیوزوم بارگذاری شده با ایمی پنم و ایمی پنم آزاد در برابر جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی*

| شماره جدایه میکروبی | MIC (µg/ml) | | MBC (µg/ml) | |
|---|---|---|---|---|
| | ایمی پنم آزاد | ایمی پنم/نیوزوم | ایمی پنم آزاد | ایمی پنم/نیوزوم |
| ۱ | ۲۵۶/±۱۰/۱۳۰ | ۱۲۸/±۷/۰۱۰ | ۵۱۲/±۵۲/۲۳۰ | ۲۵۶/±۲۳/۰۴۰ |
| ۲ | ۲۵۶/±۹/۱۲۰ | ۶۴/±۵/۰۴۰ | ۵۱۲/±۳۴/۲۱۳ | ۱۲۸/±۱۳/۱۳۰ |
| ۳ | ۱۲۸/±۹/۰۳۰ | ۶۴/±۸/۷۶۰ | ۱۲۸/±۷/۹۰۱ | ۱۲۸/±۱۰/۰۳۴ |
| ۴ | ۶۴/±۴/۳۳۰ | ۸/±۰/۱۲۰ | ۱۲۸/±۷/۱۱۱ | ۳۲/±۵/۰۱۰ |
| ۵ | ۲۵۶/±۱۷/۰۲۶ | ۳۲/±۲/۳۱۰ | ۱۲۸/±۶/۲۱۰ | ۶۴/±۴/۳۴۲ |
| ۶ | ۴/±۰/۰۲۰ | ۱/±۰/۰۰۲ | ۱۶/±۰/۳۰۱ | ۴/±۰/۰۰۳ |
| ۷ | ۱۶/±۰/۵۴۳ | ۴/±۰/۰۷۶ | ۱۶/±۰/۲۱۰ | ۸/±۰/۰۱۰ |
| ۸ | ۱۲۸/±۸/۲۵۴ | ۶۴/±۹/۱۳۰ | ۲۵۶/±۲۱/۰۰۰ | ۱۲۸/±۲۰/۰۳۶ |
| ۹ | ۵۱۲/±۳۱/۳۴۵ | ۲۵۶/±۱۱/۱۵۰ | ۵۱۲/±۶۱/۹۱۰ | ۲۵۶/±۲۵/۰۱۰ |

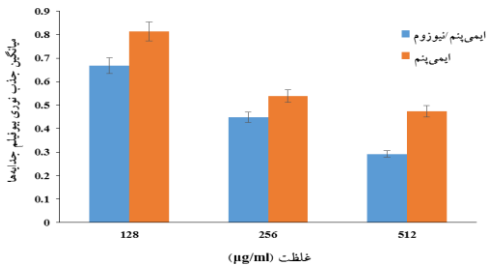
نتایج نشان داد که نیوزوم MIC ایمی‌پنم علیه تمام جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی* را نسبت به ایمی‌پنم آزاد ۲ تا ۸ برابر کاهش داد و این کاهش معنی‌دار بود

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

($P < ۰/۰۱$). همچنین، نیوزوم/ایمی‌پنم دارای کارایی بالای باکتری‌کشی بود که MBC را ۲ تا ۴ برابر علیه ۹ جدایه *اسینتوباکتر بومانی* به طور معنی‌دار کاهش داد ($P < ۰/۰۱$). علاوه بر این، توان ضد باکتریایی نیوزوم تنها مورد بررسی قرار گرفت و هیچ گونه فعالیت ضد باکتریایی در برابر تمامی جدایه‌ها مشاهده نشد.

*فعالیت ضد بیوفیلمی*

نتایج مربوط به بررسی تأثیر نیوزوم حامل ایمی‌پنم و ایمی‌پنم آزاد بر مهار تشکیل بیوفیلم توسط *اسینتوباکتر بومانی* در تصویر شماره ۴ مشاهده می‌شود، انجام شد. با افزایش غلظت آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم آزاد و به صورت نیوزوم بارگذاری شده با ایمی‌پنم، اثر ضد بیوفیلمی افزایش یافت. علاوه بر آن، زمانی که ایمی‌پنم به صورت کپسوله در نیوزوم قرار گرفت، اثر ضد بیوفیلمی آن افزایش معنادار نشان داد ($P = ۰/۰۱۷$ برای غلظت ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر، $P = ۰/۰۳۸$ برای غلظت ۲۵۶ میکروگرم در میلی‌لیتر و $P = ۰/۰۰۵$ برای غلظت ۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر). بیش‌ترین افزایش به میزان ۳ برابر بر روی جدایه شماره ۷ بود.




**تصویر شماره ٤:** مقایسه میانگین جذب نوری چاهک‌های حاوی ایمی‌پنم آزاد و نیوزوم بارگذاری شده با ایمی‌پنم در برابر جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی*

## بحث

نتایج آزمایش‌های MIC و MBC که بر روی نیوزوم‌های حاوی ایمی‌پنم انجام شد، به وضوح نشان دادند که این روش، تأثیر قابل توجهی در کاهش این پارامترها داشته است. به‌طوری که MIC و MBC به ترتیب ۲ تا ۸ برابر و ۲ تا ۴ برابر کم‌تر از مقادیر فرم آزاد دارو بودند. به عبارت دیگر، استفاده از فرم نیوزومی ایمی‌پنم موجب می‌شود که دارو با دوز کم‌تری نسبت به فرم آزاد خود قادر به مهار و کشتن باکتری‌ها باشد، که این امر می‌تواند به کاهش عوارض جانبی درمان نیز کمک کند. مطالعات مشابهی نیز به نتایج مشابهی در استفاده از نیوزوم‌ها برای درمان باکتری‌های مقاوم به دارو دست یافته‌اند. به عنوان نمونه، پژوهش‌های هدایتی و همکاران و همتی و همکاران نیز اثربخشی بالای نیوزوم‌های دارویی را در مقابله با باکتری‌های مقاوم به چند دارو گزارش کرده‌اند(۱۸، ۱۹). در این تحقیقات، نشان داده شد که نیوزوم‌ها به‌طور قابل توجهی باعث کاهش MIC و MBC داروهای مختلف در مقابل جدایه‌های مقاوم به دارو شده و اثر بخشی درمان را بهبود بخشیده‌اند. این مطالعات همچنین بر اهمیت فناوری نیوزوم‌ها به عنوان یک روش نوین و مؤثر در درمان عفونت‌های مقاوم تأکید کرده‌اند و نشان می‌دهند که این فناوری می‌تواند جایگزین یا مکمل خوبی برای درمان‌های سنتی باشد. علاوه بر این، مطالعه همتی و همکاران نشان داد که نیوزوم‌های حاوی ونکومایسین می‌توانند به‌طور مؤثری بر روی *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین عمل کرده و MIC و MBC آن را به میزان قابل توجهی کاهش دهند(۱۹). تحقیق حاضر نیز نشان داد که استفاده از نیوزوم‌ها باعث بهبود دسترسی دارو به باکتری‌های هدف می‌شود و اثربخشی آن افزایش می‌یابد. در پژوهش رحمتی و همکاران، تأثیر نیوزوم‌های حاوی آمیکاسین بر *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به دارو بررسی شد(۲۰). نتایج این تحقیق نشان داد که این فرمولاسیون‌ها قادر به کاهش MIC و MBC به میزان قابل توجهی هستند و موجب افزایش کارایی درمان می‌شوند. Schulte-Werning و همکاران نیز به بررسی اثر نیوزوم‌های حاوی کلرامفنیکل در درمان عفونت‌های

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

ناشی از باکتری‌های مقاوم پرداختند(۲۱). مطالعه حاضر نیز نشان داد که استفاده از نیوزوم‌ها باعث افزایش اثر ضد باکتریایی دارو و کاهش عوارض جانبی آن نسبت به فرم آزاد دارو می‌شود. این مطالعات همگی مؤید این نکته هستند که نیوزوم‌ها به‌عنوان حامل‌های دارویی می‌توانند به‌طور مؤثری اثربخشی داروها را افزایش دهند و در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به دارو نقش مهمی ایفا کنند. با توجه به این که استفاده از این فناوری‌ها می‌تواند به کاهش عوارض جانبی و افزایش دستیابی دارو به باکتری‌های هدف کمک کند، امید می‌رود که در آینده به‌عنوان یک روش درمانی مؤثر و قابل اعتماد جایگزین یا مکمل روش‌های درمانی سنتی در مقابله با بیماری‌های عفونی مقاوم به دارو قرار گیرد.

چالش‌های درمانی ناشی از عفونت‌های *استنتوباکتر بومانی* به‌ویژه به دلیل توانایی این باکتری در تشکیل بیوفیلم بسیار حائز اهمیت هستند. بیوفیلم‌ها ساختارهایی پیچیده و مقاوم از باکتری‌ها هستند که بر روی سطوح مختلف از جمله دستگاه‌های پزشکی، همچون کاتترها و دستگاه‌های تنفسی، ایجاد می‌شوند. این ساختارها به باکتری‌ها این امکان را می‌دهند که در برابر داروهای ضد باکتریایی و سیستم ایمنی میزبان مقاوم شوند، که موجب ایجاد مشکلات درمانی می‌شود. از آن‌جا که بیش‌تر جدایه‌های *استنتوباکتر بومانی* به داروهای مختلف مقاوم هستند، توانایی این باکتری در تشکیل بیوفیلم، مسئله درمانی را پیچیده‌تر می‌کند(۴).

در این مطالعه، مشاهده شد که اکثر جدایه‌های *استنتوباکتر بومانی* قادر به تشکیل بیوفیلم بودند، که این یافته با نتایج تحقیقات پیشین نیز هم‌خوانی داشت. به‌عنوان مثال، نتایج Li و همکاران و Khalil و همکاران نیز بر نقش بیوفیلم در مقاومت این باکتری‌ها تأکید کرده‌اند(۲۲، ۲۳). در حالی که این ویژگی می‌تواند در درمان‌های استاندارد مشکلات عمده‌ای ایجاد کند، تلاش‌هایی برای مقابله با این معضل انجام شده است. یکی از راهکارهایی که در این مطالعه بررسی شده، استفاده از نیوزوم‌ها است. نیوزوم‌ها، که نانوذرات چربی هستند، به‌عنوان حامل‌های دارویی موثر برای انتقال داروهای ضد باکتریایی شناخته شده‌اند. نتایج این تحقیق نشان داد که نیوزوم‌های حاوی ایمی‌پنم توانستند در اغلب موارد تشکیل بیوفیلم را مهار کنند و این مهار به ۳ برابر نیز رسید. این یافته نشان می‌دهد که افزایش غلظت ایمی‌پنم در داخل نیوزوم‌ها ممکن است باعث کاهش توانایی *استنتوباکتر بومانی* در تشکیل بیوفیلم شود. این نتایج با دیگر مطالعات مشابه همخوانی دارد. برای نمونه، شامکانی و همکاران گزارش کردند که نیوزوم‌های حاوی مینوسایکلسن توانستند MBC را در برابر *استنتوباکتر بومانی* ۲ تا ۴ برابر کاهش دهند، که نشان دهنده اثربخشی بالای این نوع داروها در کاهش بیوفیلم‌ها است(۲۴). Maurizi و همکاران نیز نشان دادند که نیوزوم‌ها می‌توانند به افزایش نفوذپذیری داروها به داخل ماتریکس بیوفیلم کمک کنند(۲۵). این تأثیر به دلیل خاصیت ساختاری نیوزوم‌ها است که به آن‌ها اجازه می‌دهد به راحتی از میان لایه‌های مختلف بیوفیلم عبور کرده و دارو را به باکتری‌ها و نواحی غیر قابل دسترس برسانند. به علاوه، آزادسازی کنترل شده دارو، که در این مطالعه نیز مشاهده شد، می‌تواند مؤثرتر از آزادسازی ناگهانی و سریع دارو باشد. این ویژگی باعث می‌شود دارو به تدریج و به میزان مناسب به باکتری‌ها برسد و در نتیجه اثربخشی آن افزایش یابد. همچنین، آزادسازی کنترل شده دارو به کاهش سمیت دارو و افزایش کارایی درمان کمک می‌کند، زیرا دارو به صورت مداوم و در دوزهای پایین‌تر در دسترس قرار می‌گیرد و از تجمع سریع در بافت‌های سالم جلوگیری می‌شود. در مجموع، ترکیب این دو مکانیسم می‌تواند به عنوان یک استراتژی مؤثر در مقابله با بیوفیلم‌ها و درمان عفونت‌های مقاوم به دارو محسوب شود. این اثرات موجب می‌شود که نیوزوم‌ها نه تنها در افزایش کارایی داروها مؤثر باشند بلکه به عنوان یک ابزار نوین

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

در درمان عفونت‌های بیوفیلمی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها مطرح شوند.

پایداری نیوزوم‌ها به عنوان یک عامل کلیدی در اثربخشی درمانی آن‌ها شناخته می‌شود. در واقع، حفظ ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی این نانوذرات در طی فرآیندهای نگهداری و ذخیره‌سازی برای تضمین کارایی درمانی آن‌ها در طول زمان اهمیت زیادی دارد. در این مطالعه، نشان داده شد که نیوزوم حامل ایمی‌پنم قادر به کنترل آزادسازی دارو است و از آزادسازی سریع جلوگیری می‌کند. به طوری که حدود ۶۰ درصد از ایمی‌پنم از فرمول آزاد و ۳۰ درصد از معلق نانوزومی در ۴ ساعت اول آزادسازی شد. بعد از ۴۸ ساعت، حدود ۹۰ درصد از ایمی‌پنم از فرمول آزاد و ۴۸ درصد از فرمول نانوزومی آزادسازی شد. استفاده از ترکیبات خاص مانند کلسترول و سورفکتانت‌های غیر یونی زنجیره بلند (توین ۶۰ و اسپن ۶۰) به‌طور خاص در تقویت غشاء نیوزوم‌ها مؤثر است. این ترکیبات نه تنها به تقویت ساختار غشاء کمک می‌کنند بلکه موجب کاهش نشت دارو از داخل این نانوذرات نیز می‌شوند. نشت دارو یکی از مشکلات رایج در سیستم‌های دارو رسانی نانویی است که می‌تواند تأثیرات درمانی را کاهش دهد(۲۶). بنابراین استفاده از این ترکیبات به‌ویژه در بهبود پایداری و اثربخشی داروهای داخل نیوزوم‌ها بسیار مؤثر است.

یکی از محدودیت‌های تحقیق حاضر حجم نمونه پایین (۱۵ جدایه) است که تعمیم پذیری نتایج را محدود می‌کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی بر رویه جدایه‌های بیش‌تری تکرار شود. محدودیت دیگر، عدم بررسی تأثیر نیوزوم‌های حامل ایمی‌پنم بر مکانیسم‌های مولکولی مقاومت می‌باشد که مطالعه بر روی آن توصیه می‌شود تا جنبه‌های مختلف تأثیر این ذرات آشکار شود. همچنین، به دلیل عدم ارزیابی سمیت سلولی، استفاده از این ذرات برای کاربرد بالینی محدود می‌شود و انجام این ارزیابی در مطالعات بعدی ضروری است.

نتایج این بررسی نشان داد که نیوزوم‌های حاوی ایمی‌پنم قادر به کاهش MIC و MBC داروی آزاد علیه *اسینتوباکتر بومانی* هستند. همچنین، نیوزوم‌های حاوی ایمی‌پنم توانستند به‌طور مؤثری تولید بیوفیلم در *اسینتوباکتر بومانی* را مهار کنند که این ویژگی به‌ویژه در درمان عفونت‌های مزمن و مقاوم به دارو اهمیت دارد. یافته‌های این تحقیق نشان دهنده پتانسیل بالای نیوزوم‌ها به‌عنوان حامل‌های دارویی در مقابله با مشکلات مربوط به درمان عفونت‌های *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به ایمی‌پنم و کاهش عوارض ناشی از مقاومت علیه این داروی آنتی‌بیوتیکی هستند.

## سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد در گروه میکروبیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان با کد ۱۶۲۷۹۷۰۵۷می‌باشد. نویسندگان مقاله نهایت تشکر و قدردانی خود را از معاونت علمی دانشگاه بابت پشتیبانی فنی برای انجام این تحقیق اعلام می‌دارند.

## References

1- Goncalves EK, Ramos LA, Seibert A, Ribeiro LM, McDuffie SL, Murray MC, Fiester SE. Acinetobacter baumannii: a perspective on challenges presented by a drug-resistant pathogen. Front Bacteriol 2026; 4: 1734537.

2- Piperaki ET, Tzouvelekis LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: in pursuit of an effective treatment. Clin Microbiol Infect 2019; 25(8): 951-957. PMID: 30986553

3- Yang CH, Su PW, Moi SH, Chuang LY. Biofilm formation in Acinetobacter

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

baumannii: genotype-phenotype correlation. Molecules 2019; 24(10): 1849. PMID: 31096608.

4- Roy S, Chowdhury G, Mukhopadhyay AK, Dutta S, Basu S. Convergence of biofilm formation and antibiotic resistance in Acinetobacter baumannii infection. Front Med (Lausanne) 2022; 9: 793615. PMID: 35155502.

5- Murugaiyan J, Kumar PA, Rao GS, Iskandar K, Hawser S, Hays JP, et al. Progress in alternative strategies to combat antimicrobial resistance: focus on antibiotics. Antibiotics (Basel) 2022; 11(2): 200. PMID: 35203805.

6- Costa R, Costa Lima SA, Gameiro P, Reis S. On the development of a cutaneous flavonoid delivery system: advances and limitations. Antioxidants (Basel) 2021; 10(9): 1376. PMID: 34573012.

7- Kheilnezhad B, Hadjizadeh A. Factors affecting the penetration of niosome into the skin, their laboratory measurements and dependency to the niosome composition: a review. Int J Indig Herb Drug 2021; 18(5): 555-569.

8- Maurya K, Singh A, Pandey S, Kumar N, Siddhiqui MA. Niosomes: classification, preparation and application. Int J Indig Herb Drug 2021; 6(1): 29-32.

9- Suryawanshi S, Patil P, Gaikwad R, Mali S, Pol S. Proniosomes: modern drug delivery system. Pharm Reson 2021; 4(1): 41-56.

10- Wiranto E, Kiranasari A, Kusumawati L, Tania T. Morphological characteristics and differentiation of Acinetobacter baumannii colony on selective medium CHROMagar Acinetobacter. EKSAKTA 2024; 25(1): 91-98.

11- Babapour E, Haddadi A, Mirnejad R, Angaji SA, Amirmozafari N. Biofilm formation in clinical isolates of nosocomial Acinetobacter baumannii and its relationship with multidrug resistance. Asian Pac J Trop Biomed 2016; 6(6): 528-533. PMID: 27570708.

12- Piri-Gharaghie T, Jegargoshe-Shirin N, Saremi-Nouri S, Khademhosseini SH, Hoseinnezhad-Lazarjani E, Mousavi A, et al. Effects of imipenem-containing niosome nanoparticles against high prevalence methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis biofilm formed. Sci Rep 2022; 12(1): 5140. PMID: 35332199.

13- Yaghoobian M, Haeri A, Bolourchian N, Shahhosseni S, Dadashzadeh S. The impact of surfactant composition and surface charge of niosomes on the oral absorption of repaglinide as a BCS II model drug. Int J Nanomedicine 2020; 15: 8767-8781. PMID: 33173295.

14- Haddadian A, Robattorki FF, Dibah H, Soheili A, Ghanbarzadeh E, Sartipnia N, et al. Niosomes-loaded selenium nanoparticles as a new approach for enhanced antibacterial, anti-biofilm, and anticancer activities. Sci Rep 2022; 12(1): 21938. PMID: 36535967.

15- Calò A, Sanmartí-Espinal M, Iavicoli P, Persuy MA, Pajot-Augy E, Gomila G, et al. Diffusion-controlled deposition of natural nanovesicles containing G-protein coupled receptors for biosensing platforms. Soft Matter 2012; 8(46): 11632-11643. PMID: 23413315.

16- Lv Y, He H, Qi J, Lu Y, Zhao W, Dong X, Wu W. Visual validation of the measurement of entrapment efficiency of drug nanocarriers. Int J Pharm 2018; 547(1-2): 395-403. PMID: 29906547.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]

17- Modi S, Anderson BD. Determination of drug release kinetics from nanoparticles: overcoming pitfalls of the dynamic dialysis method. Mol Pharm 2013; 10(8): 3076-3089. PMID: 23777448.

18- Hedayati Ch M, Abolhassani Targhi A, Shamsi F, Heidari F, Salehi Moghadam Z, Mirzaie A, et al. Niosome-encapsulated tobramycin reduced antibiotic resistance and enhanced antibacterial activity against multidrug-resistant clinical strains of Pseudomonas aeruginosa. J Biomed Mater Res A 2021; 109(6): 966-980. PMID: 32864888.

19- Hemmati J, Chiani M, Chegini Z, Seifalian A, Arabestani MR. Surface modified niosomal quercetin with cationic lipid: an appropriate drug delivery system against Pseudomonas aeruginosa infections. Sci Rep 2024; 14(1): 13362. PMID: 38858495

20- Rahmati M, Babapoor E, Dezfulian M. Amikacin-loaded niosome nanoparticles improve amikacin activity against antibiotic-resistant Klebsiella pneumoniae strains. World J Microbiol Biotechnol 2022; 38(12): 230. PMID: 36221068.

21- Schulte-Werning LV, Murugaiah A, Singh B, Johannessen M, Engstad RE, Škalko-Basnet N, et al. Multifunctional nanofibrous dressing with antimicrobial and anti-inflammatory properties prepared by needle-free electrospinning. Pharmaceutics 2021; 13(9): 1527. PMID: 34575590.

22- Li Z, Ding Z, Liu Y, Jin X, Xie J, Li T, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of biofilm formation in clinical isolates of Acinetobacter baumannii. Infect Drug Resist 2021; 14: 2613-2624. PMID: 34262318.

23- Khalil MA, Ahmed FA, Elkhateeb AF, Mahmoud EE, Ahmed MI, Ahmed RI, et al. Virulence characteristics of biofilm-forming Acinetobacter baumannii in clinical isolates using a Galleria mellonella model. Microorganisms 2021; 9(11): 2365. PMID: 34835486.

24- Shamkani F, Barzi SM, Badmasti F, Chiani M, Zafari M, Shafiei M. Enhanced anti-biofilm activity of the minocycline-and-gallium-nitrate using niosome wrapping against Acinetobacter baumannii in C57/BL6 mouse pneumonia model. Int Immunopharmacol 2023; 115: 109551. PMID: 36543708.

25- Maurizi L, Forte J, Ammendolia MG, Hanieh PN, Conte AL, Relucenti M, et al. Effect of ciprofloxacin-loaded niosomes on Escherichia coli and Staphylococcus aureus biofilm formation. Pharmaceutics 2022; 14(12): 2662. PMID: 36559153.

26- Pandey P, Pal R, Khadam VKR, Chawra HS, Singh RP. Advancement and characteristics of non-ionic surfactant vesicles (niosome) and their application for analgesics. Int J Pharm Investig 2024; 14(3): 616-632.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10 ]