مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۸، شماره ۳، پاییز ۸۷، صفحات ۱۵۹ تا ۱۶۵

Original Article

بررسی تأثیرات Sub-MIC سیپروفلوکساسین بر روی باکتری شیگلا دیسانتری

کامیار متواضع[۱]، زهرا بم زاده[۲]، شیما مرادی کل بلندی[۲]

[۱] استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
[۲] دانشجوی میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

چکیده

سابقه و هدف: *باکتری Shigella dysenteriae یکی از خطرناک‌ترین و حادترین انواع اسهال را ایجاد می‌کندکه می‌تواند به حالت مزمن در آمده و دوره‌های متناوبی از عود عفونت را نیز به وجود آورد. با وجود اینکه مصرف دوزهای مجاز آنتی‌بیوتیک‌ها در اغلب موارد باعث سرکوب یا از بین رفتن عفونت میکروبی می‌شود، اما در مواردی نیز می‌توان با غلظت‌های کمتر از حد مجاز (Sub-MIC) این عفونت‌ها را کنترل کرد.*

روش بررسی: *در این مطالعه بنیادی نمونه استاندارد Shigella dysenteriae (PTCC:1188) تهیه گردید و تست‌های تائیدی بر روی آن انجام گرفت. به دنبال آن MIC آنتی بیوتیک با استفاده از روش تهیه غلظت در لوله یا Microdilution در محیط مولر هینتون برات تعیین شد. سپس MBC آنتی‌بیوتیک در محیط مولر هینتون آگار مشخص گردید. به دنبال آن، غلظت‌های Sub-MIC آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین محاسبه و تهیه شد. سپس تأثیر آنها بر روی خصوصیات میکروسکوپی، ماکروسکوپی و بیوشیمیایی باکتری مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *نتایج حاصله نشان داد که اگر چه غلظت‌های Sub-MIC این آنتی بیوتیک توانایی کشتن باکتری را ندارند، اما باعث تغییرات شکلی محرز می‌شوند؛ به طوری که در غلظت MIC ½ کشیدگی سلولها بیشتر بوده و این تغییر شکل در غلظت‌های MIC ¼ و ⅛ MIC کمتر می‌شود. ضمن اینکه شکل کلنی‌ها در محیط کشت نیز، در غلظت‌های بالاترSub-MIC تغییر محسوس داشتند. همچنین برخی خصوصیات بیوشیمیائی باکتری تحت تأثیر قرار گرفته و تغییر کردند.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به یافته‌های این پژوهش، با دوزهای پائین‌تری از سیپروفلوکساسین نیز درمان عفونت‌های شیگلایی امکان‌پذیر خواهد بود.*

واژگان کلیدی: *شیگلا دیسانتری، سیپروفلوکساسین، Sub-MIC.*

مقدمه

انتروباکتریاسه‌ها گروه بزرگی از باسیل‌های گرم منفی و بدون اسپور بوده که در حالت طبیعی در روده انسان و حیوان زندگی می‌کنند. از جمله آنها می‌توان به جنس شیگلا اشاره کرد که باسیل گرم منفی باریکی بوده که در کشت جوان گاهی به صورت کوکوباسیل دیده می‌شود (۱). چهارگونه ازشیگلاها را براساس آنتی‌ژن‌های سوماتیک O سطحی والگوی تخمیری کربوهیدرات‌ها تعریف کرده‌اند که عبارتند از: شیگلا دیسانتری (S.dysenteriae)، شیگلا فلکسنری (S.flexneri)، شیگلا بویدی (S.boydii) و شیگلا سونئی (S.sonnei). این گونه اکثراً لاکتوز منفی بوده (شیگلا سونئی تخمیر کننده تاخیری لاکتوز است) و تولید اسید بدون گاز از گلوکز می‌نماید. از جمله شیگلاها می‌توان به شیگلا دیسانتری اشاره کرد که در روده بزرگ انسان تکثیر یافته و اسهال باسیلی به وجود می‌آورد. تمام شیگلاهایی که ویرولان هستند، دارای پلاسمید ۱۴۰-۱۲۰ مگا دالتونی بوده که برای تهاجم لازم

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
(**email**: Zahra_bamzadeh @ yahoo. com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸٦/۱۱/۲۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/٤/۸

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-07-14]

می‌با شد و چنان چه این پلاسمید را از دست بدهند، به صورت غیر ویرولان می‌شوند (۲).

آنتی‌بیوتیک‌ها مواد شیمیایی هستند که توسط ارگانیسم‌های زنده تولید می‌شوند و در بدن علیه پاتوژن‌ها به کار می‌روند. آنتی‌بیوتیک‌هایی که در بدن علیه پاتوژن‌ها به کار می‌روند، معمولا در ۴ گروه قرار می‌گیرند:

۱- آنتی بیوتیک‌هایی که مانع سنتز اسید نوکلئیک می‌شوند مانند کینولون‌ها؛ ۲- آنتی‌بیوتیک‌هایی که مانع سنتز پروتئین می‌شوند مانند تتراسایکلین؛ ۳- آنتی‌بیوتیک‌هایی که سنتز پپتیدوگلیکان را متوقف می‌کنند مانند سیکلوسرین و ۴- آنتی‌بیوتیک‌هایی که بر روی غشاء سیتوپلاسمی اثر می‌کنند مانند پلی‌میگزین‌ها.

اخیراً کینولون‌های فلوئوردار نظیر نورفلوکساسین و سیپروفلوکساسین پیشرفت‌های درمانی مهمی را حاصل نموده‌اند، زیرا این گروه دارای طیف فعالیت ضد میکروبی وسیعی بوده و تجویز خوراکی آنها در درمان طیف وسیعی از بیماری‌های عفونی موثر می‌باشد. فلوروکینولون‌ها عوارض جانبی کمی ایجاد نموده و مقاومت باکتریایی نسبت به آنها سریع تولید نمی‌شود (۳).

امروزه تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها نسبت به قبل کمتر موثرند، زیرا در سویه‌هایی ازمیکروارگانیسم‌ها مقاومت آنتی‌بیوتیکی بوجود آمده است. در نتیجه برای جلوگیری از پیدایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها در حد Sub- MIC بر روی باکتری‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در این پژوهش تأثیر Sub-MIC آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین که آنتی بیوتیک انتخابی در درمان عفونت‌های شیگلایی است، بر روی باکتری شیگلا دیسانتری مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

سویه مورد استفاده در این مطالعه بنیادی، Shigella dysenteriae PTCC : 1188 بود که از سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران، مرکز کلکسیون قارچها و باکتری‌های صنعتی و عفونی ایران تهیه شد.

آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین به صورت پودر از شرکت داروسازی رازک تهیه گردید. این پودر پس از تهیه در جای خنک، دور از نور و در مجاورت جاذب رطوبت سیلیکاژل نگهداری شد.

برای تعیین MIC این آنتی‌بیوتیک ازروش تهیه رقت در لوله (Broth dilution test) یا میکرودایلوشن (Microdilution) استفاده شد. در این روش از ۱۳ لوله استفاده شد که هر یک حاوی ۱ میلی‌لیتر محیط مولر هینتون برات (MHB) استریل بودند. از لوله شماره ۱ دو سری وجود داشت که از اولی به عنوان شاهد منفی استفاده شد که حاوی محیط MHB و آنتی‌بیوتیک بود و از آن رقت آنتی بیوتیکی تهیه نشد و لوله شماره ۱ دیگر حاوی محیط MHB و آنتی‌بیوتیک بود که از آن رقت تهیه شد و سپس سوسپانسیون میکروبی به آن اضافه گردید.

برای تهیه سری رقت آنتی‌بیوتیکی ۱ میلی‌لیتر از محلول Stock آنتی‌بیوتیکی با غلظت ۱۰۲۴ میکروگرم در میلی‌لیتر تحت شرایط استریل به لوله شماره ۱ منتقل شد. مرحله بعد، پس از تکان دادن لوله ۱ میلی‌لیتر از آن برداشته شد و به لوله دوم منتقل گردید. در اثر این انتقال غلظت محلول آنتی‌بیوتیکی در لوله ۲ برابر با ۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر شد. این عمل تا لوله ۱۲ ادامه یافت و از لوله ۱۲، یک میلی‌لیتر دور ریخته شد. لازم به ذکر است که در اثر هر بار انتقال غلظت محلول آنتی‌بیوتیکی نصف گردید.

سپس به تمامی لوله‌ها به غیر از لوله شاهد منفی، ۰/۱ میلی‌لیتر از سوسپانسیون باکتری با کدورت $1/5\times10^5$ cfu/ml تحت شرایط استریل اضافه گردید. پس از این مدت لوله‌ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. نتایج بعد از ۲۴ ساعت مورد بررسی قرار گرفتند.

دراین پژوهش برای تعیین دقیق MIC از اسپکتروفتومتر استفاده شد .به این صورت که پس از ۲۴ ساعت جذب همه لوله‌ها در طول موج ۶۲۵ نانومترخوانده شد و لوله‌ای که جذبش برابر با جذب لوله شاهد منفی بود به عنوان MIC تعیین گردید.

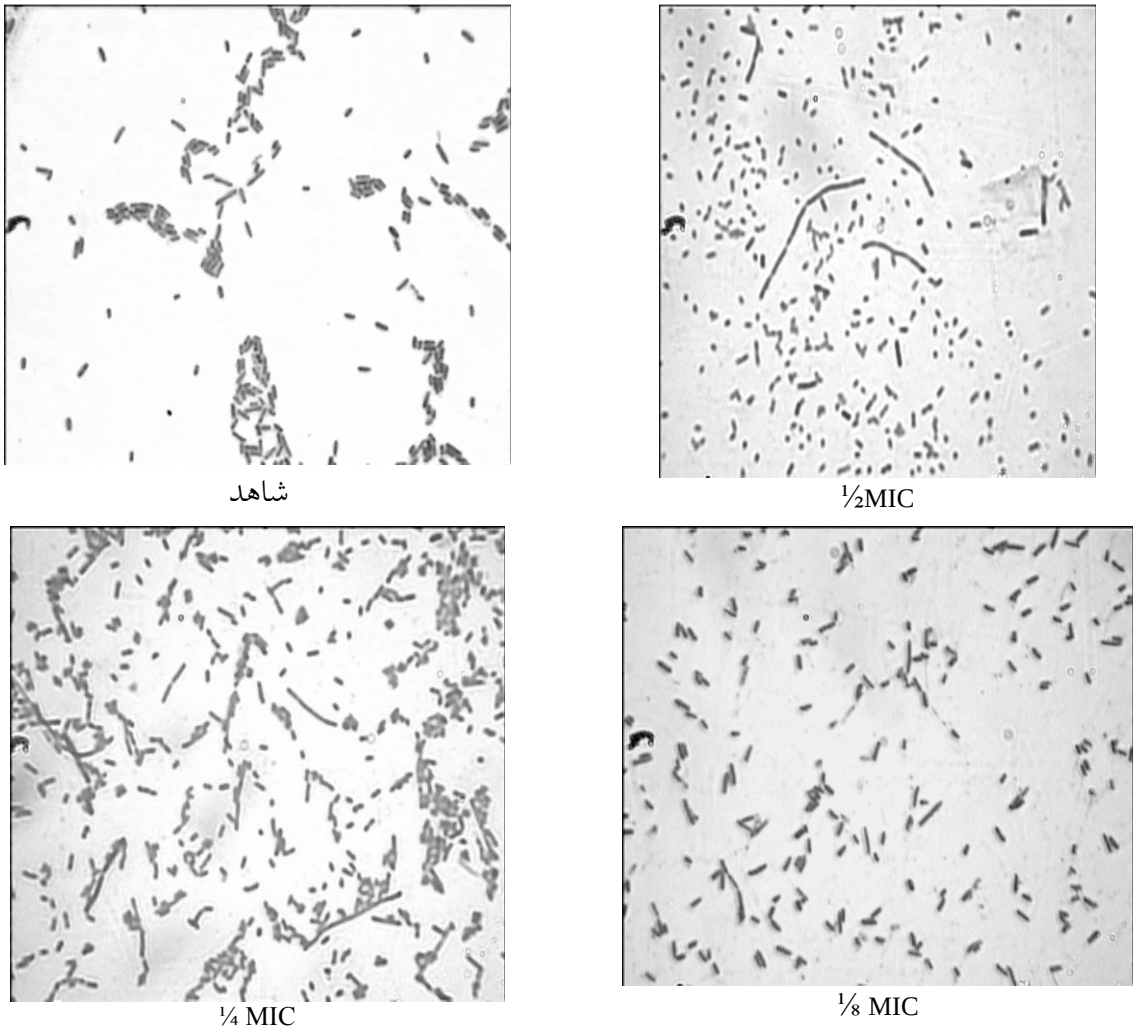
برای تعیین MBC، از لوله‌های قبل و بعد از لوله MIC توسط سمپلر ۱۰۰ میکرولیتر نمونه برداشته شد و بر روی پلیت‌های حاوی محیط مولرهینتون آگار (MHA) کشت صورت گرفت. بعد از ۲۴ ساعت که پلیت‌ها در انکوباتوربا دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند، نتایج مورد بررسی قرار گرفتند.

به دنبال تعیین غلظت‌های Sub-MIC آنتی بیوتیک یعنی ½MIC، ¼ MIC و ⅛ MIC، تأثیر این غلظت‌ها بر روی خصوصیات میکروسکوپی، ماکروسکوپی و صفات بیوشیمیایی باکتری مذکور مورد بررسی قرارگرفت. برای تعیین غلظت های Sub-MIC آنتی بیوتیک از فرمول زیر استفاده شد:

$$W = \frac{V \times C}{P}$$

که در آن C معرف غلظت نهایی محلول Sub-MIC (میکروگرم در میلی‌لیتر) (½MIC، ¼ MIC و ⅛ MIC)، P بیانگر پتانسیل دارو (میکروگرم در میلی‌لیتر)، V معرف حجم مورد

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-07-14]



شکل ۱- تغییرات میکروسکوپی شیگلا دیسانتری با غلظت های مختلف Sub-MIC سیپروفلوکساسین

نیاز محلول (میلی‌لیتر) و W بیانگر وزن ماده ضدمیکروبی (میلی‌گرم) قابل حل درحجم V است.

برای بررسی تأثیر این غلظت‌ها بر روی خصوصیات میکروسکوپی از کلنی‌های رشد کرده بر روی محیط‌های نوترین آگار (NA) حاوی غلظت‌های ½MIC، ¼ MIC و ⅛ MIC و هم‌چنین از کلنی های رشد کرده بر روی محیط شاهد فاقد آنتی بیوتیک لام تهیه گردید و پس از رنگ‌آمیزی تغییرات شکلی باکتری در هر یک از آنها مورد بررسی قرار گرفت.

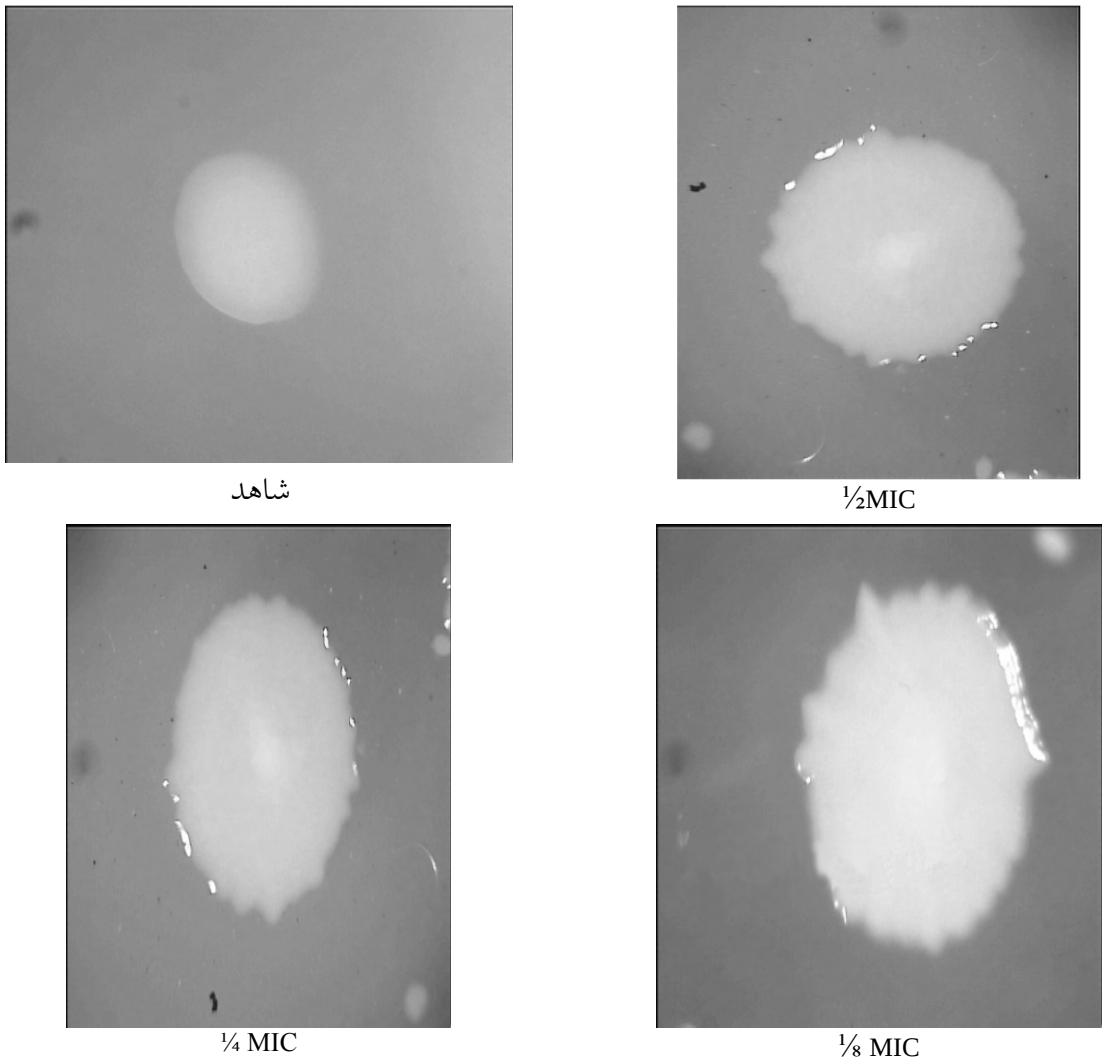
برای بررسی تأثیر این غلظت ها بر روی خصوصیات ماکروسکوپی در این پژوهش از روش پورپلیت استفاده شد که در آن هم شکل کلنی‌ها و هم تعداد کلنی‌های باکتری در محیط های حاوی غلظت های مختلف MIC و محیط شاهد فاقد آنتی بیوتیک مورد بررسی قرار گرفت .

برای بررسی تأثیر این غلظت‌ها بر روی صفات بیوشیمیایی باکتری، تست‌های بیوشیمیایی مختلفی انجام شد که از آن جمله می‌توان به آزمون کاتالاز، اکسیداز، تخمیر قندها، حرکت، تولید H_2S و اندول، MRVP ، سیترات، TSI، اوره آز، فنیل‌آلانین دآمیناز، لیزین دکربوکسیلاز و هیدرولیز ژلاتین اشاره کرد. برای انجام هر یک از این آزمون‌ها هم محیط‌های شاهد فاقد آنتی‌بیوتیک و هم محیط‌های حاوی غلظت‌های ½MIC، ¼ MIC و ⅛ MIC آنتی‌بیوتیک تهیه شد و سپس تلقیح سوسپانسیون میکروبی بر روی آنها صورت گرفت و پس از ۲۴ ساعت نگهداری در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد، نتایج مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

بعد از ۲۴ ساعت که جذب لوله‌ها توسط اسپکتروفتومتر در ۶۲۵ نانومترخوانده شد، جذب لوله شماره ۴ با جذب لوله شاهد منفی یکسان گردید. در نتیجه لوله شماره ۴ با رقت ۱۲۸ میکرگرم در میلی‌لیتر به عنوان MIC تعیین گردید.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-07-14]



شکل۲- تغییرات ماکروسکوپی شیگلا دیسانتری با غلظت های مختلف سیپروفلوکساسینSub-MIC

بعد از ۲۴ ساعت پلیت‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به اینکه بر روی پلیت‌های مربوط به لوله‌های ما قبل لوله MIC و لوله MIC رشد کلنی مشاهده نگردید و با توجه به اینکه بر روی پلیت‌های مربوط به لوله‌های بعد از لوله MIC رشد کلنی مشاهده شده بود، لوله شماره ۴ با رقت ۱۲۸ میکرگرم در میلی‌لیتر به عنوان MBC تعیین گردید.

به دنبال تعیین MIC آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین، مقدار پودر لازم برای تهیه غلظت‌های Sub-MIC آنتی‌بیوتیک نیز محاسبه شد که برای غلظت ½MIC معادل ۰/۰۰۸ گرم، برای غلظت ¼ MIC معادل ۰/۰۰۴گرم و برای غلظت ⅛ MIC معادل ۰/۰۰۲ گرم در نظر گرفته شد.

نتایج حاصل از تأثیر غلظت‌های ½MIC، ¼ MIC و ⅛ MIC آنتی بیوتیک بر روی باکتری نشان می‌دهد که اگر چه غلظت‌های Sub-MIC این آنتی‌بیوتیک توانایی کشتن باکتری را ندارند، اما باعث تغییرات شکلی محرز می‌شوند، به طوری که در غلظت ½MIC کشیدگی سلول‌ها بیشتر بوده و این تغییر شکل در غلظت‌های ¼ MIC و ⅛ MIC کمتر می‌شود (شکل ۱). این غلظت‌ها بر روی شکل ماکروسکوپی کلنی‌ها نیز تأثیر گذاشت، به این صورت که در این غلظت‌ها حاشیه کلنی‌ها به صورت نامنظم مشاهده شدند. این بی‌نظمی در غلظت‌های½MIC و ¼ MIC به مراتب بیشتر از غلظت ⅛ MIC بود (شکل ۲). هم‌چنین خصوصیات بیوشیمیایی باکتری نیز تحت تأثیر قرار گرفته و تغییر کرده بود، به‌طوری که آزمون کاتالاز، MR و تخمیر ۳ قند گلوکز، مانیتول و آرابینوز در ارتباط با نمونه شاهد به صورت مثبت گزارش گردید، ولی نتیجه حاصل از این آزمون‌ها زمانی که باکتری تحت تأثیر غلظت‌های½MIC، ¼ MIC و ⅛ MIC آنتی بیوتیک بود، به صورت منفی گزارش شد.

بحث

با توجه به اهمیت بررسی اثر غلظت‌های Sub-MIC آنتی‌بیوتیک‌ها بر متابولیسم باکتری‌ها و ساختمان آنها و

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-07-14]

عوامل بیماری‌زایی باکتری‌ها به دنبال قرار گرفتن در معرض غلظت‌های پائین آنتی بیوتیک، در این پژوهش اثر Sub-MIC آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین بر روی خواص میکروسکوپی، ماکروسکوپی و صفات بیوشیمیایی باکتری شیگلا دیسانتری مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که این خصوصیات تحت تاثیر غلظت‌های پائین این آنتی‌بیوتیک قرار می‌گیرند.

در پژوهشی استافیلوکوکوس اورئوس و اشرشیاکلی در مجاورت غلظت‌های یک دوم تا ۱ به MIC۱۲۸ آنتی‌بیوتیک‌های سفتریاکسون، سفتاکسیم، سفودیزیم قرارگرفتند که تغییری در رشد باکتری‌ها مشاهده شد (۴). در اثر غلظت‌های پائین آنتی‌بیوتیک‌های آزیترومایسین، اریترومایسین، اسپیرومایسین و میدکامایسین نیز بر روی تعدادی از باکتری‌های گرم مثبت از جمله کلستریدیوم‌ها و تعدادی از باکتری‌های گرم منفی از جمله کمپیلوباکتر ژوژونی، هلیکوباکتر پیلوری، لژیونلا پنوموفیلا، پاستورلا، اشرشیا کلی و سالمونلا کاهش سرعت رشد مشاهده شد (۵). آنتی‌بیوتیک‌ها همچنین در غلظت‌های پائین می‌توانند منجر به تغییرات شکلی بسیار آشکار در باکتری گردند (۹-۶). ایجاد شکل رشته‌ای، شایع‌ترین اثر Sub-MIC آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد (۱۰). کاربا‌پنم آنتی‌بیوتیکی است که غلظت‌های Sub-MIC آن، اشکال باکتری‌های گرم منفی که اکثراً باسیل یا کوکوباسیل هستند را به صورت اشکال کروی یا بیضی شکل تبدیل می‌کند (۱۱). هلیکوباکتر پیلوری نیز تحت تاثیر غلظت‌های پائین Rokitomycin دچار تغییرات مورفولوژیکی می‌گردد (۱۲). در استافیلوکوکوس اورئوس و اشرشیاکلی که تحت تاثیر غلظت های یک دوم تا ۱ به MIC ۱۲۸ سفودیزیم قرار گرفتند تغییرات شکلی نیز مشاهده شد، به طوری که استافیلوکوکوس اورئوس به صورت سلول‌های بزرگ خوشه‌ای و اشرشیاکلی به صورت رشته‌ای شکل مشاهده گردید (۱۳). در پژوهش حاضر، باکتری شیگلا دیسانتری تحت اثر غلظت‌های پایین آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین دچار تغییرات مورفولوژیکی گردید، به طوری که این باکتری تحت تاثیر این غلظت‌ها شکل رشته‌ای پیدا کرد و سلول‌ها بلند و کشیده گردیدند که در این زمینه می‌توان عنوان کرد که نتایج حاصل از این پژوهش با نتایج حاصل از پژوهش‌های دیگری که بر روی خصوصیات مورفولوژیکی باکتری انجام گرفته است، همخوانی دارد.

غلظت‌های پائین آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بر روی صفات بیوشیمیایی باکتری‌ها نیز اثر می‌گذارد و سبب می‌گردند که همه یا برخی از صفات بیوشیمیایی باکتری‌ها تغییر یابند (۱۴). به طوری که شدت این تغییرات در باکتری‌هایی که تحت تأثیر غلظت‌های بالاتر آنتی بیوتیک (½MIC و ¼ MIC) باشند، بیشتر از زمانی است که تحت تأثیر غلظت‌های پایین‌تر قرار می‌گیرند (۱۵). مطالعات مختلف نشان داده که پدیده‌هایی همانند حرکت، کوآگولاز، الاستاز، لستیناز، DNase، سوارمینگ، اوره‌آز، لیپاز، پروتئاز، کلاژناز، آگزوآنزیم S و آگزوتوکسین A تحت تاثیر غلظت‌های پائین آنتی‌بیوتیک دستخوش تغییرقرار می‌گیرند. از آنجایی که اکثریت پدیده‌های ذکر شده فاکتورهای مهم ویرولانس محسوب می‌گردند، لذا نتایج بدست آمده از تأثیر غلظت‌های پائین آنتی بیوتیک بر این پدیده‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشند (۱۸-۱۶). در پژوهش حاضر نیز برخی از خصوصیات بیوشیمیایی تغییر یافته بود که با نتایج حاصل از تست‌های بیوشیمیایی سایر مطالعات همخوانی دارد. این تغییرات بیش از همه در مورد تخمیر قندها به چشم می‌خورد.

در غلظت‌های پائین آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید در باکتری سودوموناآئروجینوزا و پروتئوس میرابیلیس، این دو باکتری تاژه خود را از دست دادند و فاقد حرکت شدند (۱۹). در اثر غلظت‌های پائین اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین و روکسیترومایسین بر روی باکتری استافیلوکوکوس اورئوس، تولید فاکتورهای ویرولانس دستخوش تغییر قرار می‌گیرد (۲۰). غلظت‌هایSub-MIC سیپروفلوکساسین و اتوکساسین تولید کوآگولاز و پروتئین A این باکتری را کاهش می‌دهند (۲۱). در اثر غلظت‌های Sub-MIC سیپروفلوکساسین، سفتازیدیم، جنتامیسین، آمپی‌سیلین وکوتریموکسازول برروی اشرشیاکلی، مهار زیاد چسبندگی به سلول‌های اپی‌تلیال واژن درغلظت‌های ½MIC مشاهده شده است (۲۲). در مایکوباکتریوم فرتونیتوم، غلظت ½MIC سیپروفلوکساسین، افزایش جهش به میزان ۱۲۰-۷۲ برابر مشاهده شده است (۲۳).

در مجموع، تغییرات ایجاد شده در خصوصیات میکروسکوپی، ماکروسکوپی و بیوشیمیائی، نشان دهنده تأثیر in vitro غلظت‌های Sub-MIC آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین بر روی باکتری شیگلا دیسانتری می‌باشد، اما برای حصول اطمینان از اثربخشی این غلظت‌ها در درمان عفونت‌های شیگلائی انجام تحقیقات in vivo ضروری است. در صورت همخوانی نتایج in vitro با in vivo می‌توان از غلظت‌های کمتر از تراکم بازدارنده سیپروفلوکساسین جهت درمان عفونت‌های شیگلایی

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-07-14]

استفاده نمود و احتمال پیدایش عوارض جانبی ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها را به حداقل رساند.

تشکر وقدردانی

بدینوسیله، از تمامی پرسنل آزمایشگاه محمودیه که در طی انجام این تحقیق ما را یاری کردند، سپاسگزاری می‌کنم.

REFERENCES

1. Brooks GF, Butel JS, Morse SA, Brooks G, Butel J, Morse S, Editors. Jawetz, Melnick and Adelberg's medical microbiology. 23rd edition. Philadelphia: McGraw Hill; 2004.

2. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS, Editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. Philadelphia: McGraw Hill; 2005.

3. Malekzadeh F. Antimicrobial material and functional mechanism. Tehran: Omid Publication; 2006.

4. Brage PC. Cefodizime: effects of subinhibitory concentration on adhesiveness and bacterial morphology of Staphylococcus aureus and Escherichia coli: comparison with cefotaxime and ceftriaxone . J Antimicrob Chemother 1997;39:79 – 84.

5. Shryock TR, Mortensen JE. The effects of macrolides on the expression of bacterial virulence mechanisms. J Antimicrob Chemother 1998;41:505–12.

6. Lobue AM, Rossetti B. Antimicrobial interference of a subinhibitory concentration of azithromycin on fimbriae production of Porphyromonas gingivalis. J Antimicrob Chemother 1997;40:653–57.

7. Brage PC, Sasso MD. Sub–MIC concentration of cefodizime interfere with various factors affecting bacteria virulence. J Antimicrob Chemother 2000;45:15–25.

8. Tsang KWT, Rutman A. The effects of low concentration of antibiotics on epithelial damage caused by non–typable haeomphilus influenzae and bacterial morphology. J Antimicrb Chemother 1995;36:545–49.

9. Dias decostro AC. Alterations induced by penicillin in the protein profile and cell structure of group G Streptococcus. Curr Microbiol 1994;28:269-73.

10. Lorian V, Atkinson B. Abnormal forms of bacteria produced by antibiotics. Am J Clin Pathol 1975;64:678–88.

11. Horii T, Kobayashi M. In vitro study of carbapenem–induced morphological changes and endotoxin release in clinical isolated of gram negative bacilli. J Antimicrob Chemother 1998;41:435–42.

12. Brage PC, Ricci D. Detection of rokitomycin–induced morphostructural alterations in Helicobacter pylori. J Chemother 2000;46:15–22.

13. Marchese A, Salerno A. In vitro activity of rifaximin, metronidazde and vancomycin against Staphylococcus aureus and Escherichia coli. J Chemother 2000;46:253–66.

14. Turel I. The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents. Coordination Chemistery Rewiews 2002;232:27-47.

15. Kita E, Sawaki M, Oku D, Hamouro A, MIkasa K, Konishi M, et al. Suppression of virulence factors of Pseudomonas aeruginosa by erythromycin. J Antimicrob Chemother 1991;27:273–84.

16. Hiracata Y, Kaku M, Mizukane R, Lshida K, Furuya N, Matsumoto T, et al. Potential effects of erythromycin on host defense system and virulence of Pseudomonas. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1922-27.

17. Molinari G, Paglia P, Scito GC. Inhibitory of Pseudomonas aeruginosa and Proteus mirabilis by subinhibitory concentration of azithromycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:469-71.

18. Chopra I, Linton A. The antibiotic effects of low concentration. Advanc Microb Physiol 1996;28:211–56.

19. Kawamura K. Effect of subinhibitory concentrations of macrolides on expression of flagellin in Pseudomonas aeruginosa and Proteus mirabilis. J Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2869–72.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-07-14]

20. Moneib NA, Shibl AM, Said MA, Masry EM. Macrolides induced suppression of virulence factors produced by Staphylococcus aureus. J Chemother 1993;5:289–92.

21. Doss SA, Tilloston GS, Amyes SGB. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on the virulence of Staphylococcus aureus. J Appl Microbiol 1993;75:123–28.

22. Vidya KC, Mallya RS, Rao PS. Inhibition of bacterial adhesion by subinhibitory concentrations of antibiotics. Indian J Med Microbiol 2005;23:102-105.

23. Gillespie SH, Basu S, Dickens AL, O'Sullivan DM, Mehugh TD. Effect of subinhibitory concentration of ciprofloxacin on Mycobacterium fortuitum mutation rates. J Antimicrob Chemother 2005;56:344-48.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-07-14]