

## مقدمه:

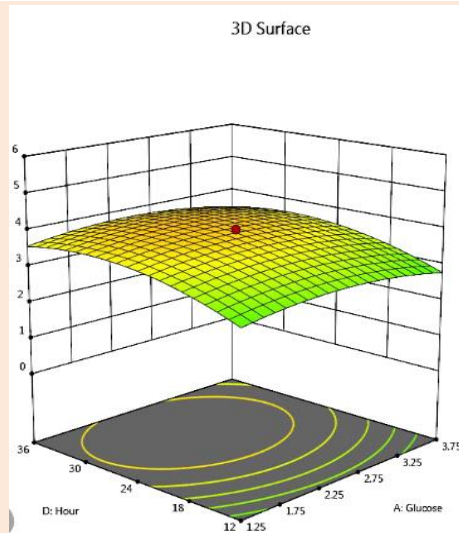
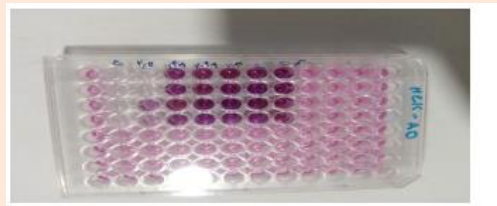
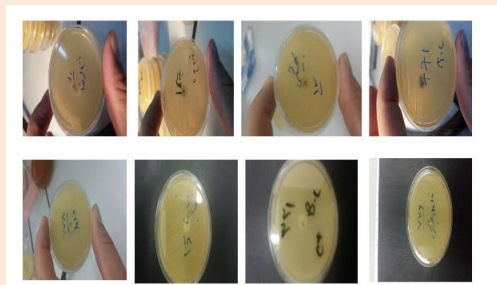
سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین (MRSE) به عنوان عوامل بیماری زا ظاهر شده اند زیرا میتوانند در برابر بسیاری از آنتی بیوتیک ها مقاوم شوند (بنام مقاوم به چند دارو (MDR)) که گزینه های درمانی را محدود می کند.

در مورد MDR-MRSE مقاوم به ونکومايسين و ريفامپين، پزشکان به دليل سمیت شديد مجاز به افزایش دوز آنتی بیوتیک ها نیستند. همچنین، مشخص شده که تشکیل بیوفيلم یک فاکتور مهم برای سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس در عفونتهای مرتبط با دستگاه های پزشکی می باشد. بر این اساس، ما فعالیت هم افزایی پتید ضد میکروبی ملیتین را با ونکومايسين و ريفامپين در برابر سویه های MDR-MRSE مقاوم به ونکومايسين و مقاوم به ريفامپين تولید کننده بیوفيلم را بررسی کردیم.

## مواد و روش ها:

از بهمن ۱۳۹۸ تا مهر ۱۳۹۹، ۹۷ ایزوله استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس از بیماران بستری در بخش های مختلف بیمارستان های مختلف همدان جمع آوری شد. پس از تعیین ایزوله های مقاوم به متی سیلین و تولید کننده بیوفيلم تعداد ۲۰ ایزوله استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس برای مطالعات بیشتر انتخاب شد. در ادامه، حداقل غلظت مهاری (MIC)/باکتری کشی (MBC) و غلظت های کسری بازدارنده (FIC)/باکتری کش (FBC) ملیتین، ونکومايسين و ريفامپين به ترتیب تعیین شد.

حداقل غلظت پیشگیری کننده بیوفيلم (MBPC)، حداقل غلظت مهار کننده بیوفيلم (MBIC) و حداقل غلظت ریشه کنی بیوفيلم (MBEC)، و همچنین غلظت های کسری پیشگیرانه، مهاری و ریشه کنی (FBPCi، FBICi و FBECi) برای ملیتین، ونکومايسين و ريفامپين تعیین شد. در ادامه، سمیت سلولی ملیتین بر روی سلول های HEK-293 و گلبول های قرمز انسانی در غلظت های تکی و هم افزایی به ترتیب به روش MTT و همولیز RBC تعیین شد. اثر ملیتین بر کاهش ژن های مرتبط با بیوفيلم *icaA*، *icaB* و *psm* با استفاده از Real-Time PCR مورد بررسی قرار گرفت.



استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین



مرکز تحقیقات بیماری های عفونی



دانشگاه علوم پزشکی همدان

## بررسی اثر هم افزایی ملیتین و آنتی بیوتیکهای

### ونکومایسین و ریفامپین بر استافیلوکوکوس

### اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین (MRSE)

### تولید کننده بیوفیلیم در شرایط *In vitro*

مجریان طرح:

دکتر رسول یوسفی مشعوف

استاد باکتری شناسی پزشکی

دکتر کامران پوشنگ باقری

دانشیار باکتری شناسی پزشکی

### یافته ها (ادامه...):

در غلظت هم افزایی ملیتین که در برابر فرم بیوفیلیمی مؤثر بود، سمیت سلولی در برابر HEK-293 یا فعالیت همولیتیک بروی گلبول های قرمز انسانی دیده نشد. شاخص های پیشگیرانه و درمانی ملیتین در برابر تولید بیوفیلیم در ترکیب با ونکومایسین و ریفامپین ۸ برابر بهبود یافت. نتایج نشان داد که ملیتین بیان ژن های *icaA*، *icaB* و *psm* مرتبط با بیوفیلیم را در همه سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس آزمایش شده به ترتیب ۰.۰۴ تا ۲.۱۱ برابر برای *icaA* و ۰.۰۵ تا ۳.۷۶ برابر برای *aap* و ۰.۰۵ تا ۳.۲ *psm* کاهش داد.

### نتیجه گیری:

نتایج این تحقیق نشان داد که ملیتین به تنهایی در برابر فرم پلانکتونی و بیوفیلیمی MDR-MRSE مؤثر می باشد و این پیتید ضد میکروبی با ونکومایسین و ریفامپین اثرات هم افزایی بسیار بالایی در برابر فرم پلانکتونی و بیوفیلیمی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس دارد که می تولند امیدواری را برای رفع چالش مقاومت آنتی بیوتیکی فراهم کند. بنابراین، ترکیب ملیتین و آنتی بیوتیک های متداول می تواند یک گزینه امیدوار کننده برای درمان عفونت های ناشی از MDR-MRSE باشد.

### یافته ها:

یافته ها نشان داد که مقادیر MIC و MBC برای ملیتین به ترتیب در محدوده ۰.۳۱۲ تا ۲.۵ و ۰.۳۱۲ تا ۵ میکروگرم بر میلی لیتر در برابر تمام سویه ها بود. نتایج همچنین نشان داد که ترکیب ملیتین با داروها در حالت پلانکتونی با میانگین هندسی FIC<sub>i</sub> و FBC<sub>i</sub> کمتر از ۰.۵ به شدت هم افزایی داشت. هم افزایی ایجاد شده به ترتیب منجر به کاهش ۸ تا ۱۰۲۰.۴ برابر، ۲ تا ۱۶ برابر و ۴ تا ۱۶ برابر مقدار ملیتین، ریفامپین و ونکومایسین شد که باعث کاهش سمیت سلولی شد.

در این راستا، در غلظت های مؤثر ملیتین مورد نیاز برای از بین بردن سویه های پلانکتونی استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، سمیت سلولی و فعالیت همولیتیک قابل توجهی دیده نشد. یافته های حاضر نشان داد که شاخص درمانی ملیتین در برابر فرم پلانکتونی در ترکیب با ونکومایسین و ریفامپین به ترتیب ۳۲/۰۸ و ۱۲/۸۲ برابر بهبود یافت. مقادیر MBPC، MBIC و MBEC برای ملیتین به ترتیب در محدوده ۰.۶۲۵ تا ۲۰، ۰.۶۲۵ تا ۲۰ و ۱۰ تا ۴۰ میکروگرم بر میلی لیتر بود.

نتایج همچنین نشان داد که ترکیب ملیتین با داروها در حالت بیوفیلیمی با میانگین هندسی FBPC<sub>i</sub>، FBIC<sub>i</sub> و FBEC<sub>i</sub> کمتر از ۰.۵ به شدت هم افزایی داشت. هم افزایی به ترتیب منجر به کاهش ۶۴ تا ۵۱۲ برابری، ۲ تا ۱۶ و ۸ تا برابری غلظت ملیتین، ریفامپین و ونکومایسین شد.