لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۳، دوره ۱۱، شماره ۳ و ٤، صفحات: ۱۳-۸ .

مقاله پژوهشی

کاهش حداقل غلظت مهارکنندهٔ رشد آنتی‌بیوتیک‌ها برای سویه‌های Acinetobacter baumannii جداشده از دستگاه تنفس بعد از غیر فعال‌سازی فتودینامیکی

نسیم کاشف [۱]
مهین یحیایی [۲]

خلاصه

مقدمه: با توجه به مقاومت دارویی به‌ویژه مقاومت به کارباپنم‌ها در سویه‌های Acinetobacter baumannii و درگیر شدن بیماران سرکوب شدهٔ سیستم ایمنی در بخش مراقبت‌های ویژه به دنبال راهکاری جدید برای ازبین‌بردن این باکتری فرصت طلب از غیر فعال‌سازی فتودینامیکی استفاده شد. غیر فعال‌سازی فتودینامیکی روشی است که در آن گونه‌های اکسیژن فعال تولیدشده توسط حساس‌گر نوری در حضور نور مرئی، سلول‌های میکروبی را از بین می‌برند.

روش بررسی: در این بررسی از حساس‌گرهای نوری متیلن‌بلو و تولوئیدن بلو با غلظت نهایی ۵۰ µM و دوز نوری ۲۵ J/cm^2 (منبع نوری: لیزر دیود با توان ۳۰mw) برای غیرفعال‌سازی فتودینامیکی سویه‌های Acinetobacter baumannii استفاده شد. سپس حداقل غلظت مهارکنندهٔ رشد برای ۴ آنتی بیوتیک آزیترومایسین، ایمیپنم، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین قبل و بعد از غیر فعال‌سازی فتودینامیکی تعیین شد.

یافته‌ها: کاهش لگاریتمی سلول‌های زنده پس از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با رنگ‌های متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو برای ۵ سویهٔ A. baumannii به‌ترتیب بین ۳/۵-۲/۴ و ۲/۹-۲/۲ بود. همچنین غیرفعال‌سازی فتودینامیکی سبب کاهش حداقل غلظت مهارکنندهٔ رشد آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین، ایمیپنم، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین شد.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که غیر فعال‌سازی فتودینامیکی به نوعی مکانیسم‌های مقاومت باکتری را دستخوش تغییر می‌کند یا سبب افزایش نفوذپذیری دیوارهٔ سلولی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: مقاومت آنتی بیوتیکی، غیر فعال‌سازی فتودینامیکی، Acinetobacter baumannii

۱. *استادیار باکتری‌شناسی پزشکی، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکدهٔ زیست‌شناسی، بخش میکربیولوژی*

۲. *کارشناس ارشد میکربیولوژی، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکدهٔ زیست‌شناسی، بخش میکربیولوژی*

نویسنده‌ء مسئول: نسیم کاشف ، تلفن: ۶۱۱۱۳۵۵۸
پست الکترونیک: kashefn@khayam.ut.ac.ir

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-08]

مقدمه

Acinetobacter Baumannii به‌عنوان یک عامل مهم عفونت‌های بیمارستانی، بخصوص پنومونی ناشی از ونتیلاتور و باکترمی، مننژیت، عفونت‌های پوست و بافت نرم، عفونت‌های دستگاه ادراری و اندوکاردیت مطرح است[۱]. حدود سی‌سال پیش، عفونت‌های ناشی از این باکتری به‌شکل کارآمد با آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم قابل درمان بود، اما انتشار جهانی سویه‌های مقاوم به چند دارو، به‌شکل قابل ملاحظه‌ای تعداد داروهای مؤثر علیه این عامل بیماری‌زا را کاهش داد[۴-۲]. معضل کنترل بالینی عفونت‌های ناشی از این باکتری و عدم وجود مواد ضد میکروبی فعال علیه آن، نیاز مبرم به طراحی استراتژی‌های نوین را برای این‌گونه عفونت‌ها نشان می‌دهد. چندین مطالعه رویکردهای جدید غیر آنتی بیوتیکی را گزارش کرده‌اند که ازآن‌جمله می‌توان پیشرفت‌هایی در زمینهٔ فاژدرمانی[۵]، پپتیدهای ضد میکربی[۶]، واکسیناسیون پروفیلاکتیک[۷] و فتودینامیک‌درمانی[۸] علیه A. baumannii را نام برد.

در فتودینامیک‌درمانی ضدمیکروبی یا غیرفعال‌سازی فتودینامیکی یک مادهٔ حساس به نور در میکروب تجمع می‌یابد و دراثر تابش پرتوهای نور با طول موج مشخص و متناسب با حداکثر جذب مادهٔ حساس به نور، اکسیژن منفرد تولید می‌شود که مرگ سلول را به‌همراه دارد[۹]. عملکرد فتوتوکسیک حساس‌گرهای نوری برروی سلول‌های میکروبی به‌طور قابل توجهی نسبت به بسیاری از داروهای آنتی‌بیوتیکی متفاوت است، به عنوان مثال عملکرد وسیع‌الطیف که در آن حساس‌گر نوری می‌تواند برروی باکتری‌ها، قارچ‌ها، مخمرها، انگل‌های تک‌یاخته و ویروس‌ها مؤثر باشد. اثربخشی مستقل از الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی امکان انجام پروتکل‌های غیر فعال‌سازی فتودینامیکی بدون آسیب رساندن به بافت میزبان، یافت نشدن سویه‌های مقاوم به غیر فعال‌سازی فتودینامیکی بعد از چند بار درمان، احتمال کم القاء جهش، استفاده از منابع نوری کم‌هزینه جهت فعال‌سازی حساس‌گرهای نوری، دسترسی آسان و کاربرد راحت آن از دیگر ویژگی‌های غیر فعال‌سازی فتودینامیکی است[۱۰].

فعالیت دو کلاس متفاوت از حساس‌گرهای نوری در برابر A. baumannii ارزیابی شده است: تتراپیرول‌ها (همانند پورفیرین‌ها) و نمک‌های فنوتیازینیوم. تتراپیرول‌ها فعالیت خوبی علیه A. baumannii مقاوم به چند دارو نشان داده‌اند [۱۱و۱۲]. در مطالعه‌ای دیگر استفاده از کیتوزان منجر به افزایش اثر سمی هماتوپورفیرین و تولوئیدن‌بلو بر سلول‌های پلانکتون A. baumannii شد[۱۳]. در مطالعهٔ Ragas و همکاران اثر ۴ رنگ متفاوت از گروه فنوتیازینیوم (متیلن‌بلو، تولوئیدن‌بلو، متیلن‌بلو جدید و دی‌متیل‌متیلن‌بلو) بر غیرفعال‌سازی فتودینامیکی A. baumannii مقاوم به دارو بررسی شد. نتایج این مطالعه نشان داد که هر ۴ رنگ بر این باکتری اثر فتوتوکسیک داشتند. متیلن بلوی جدید مؤثرترین رنگ گزارش شد[۱۴].

باتوجه به مطالعات گذشته، هدف از این مطالعه بررسی غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با دو رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو برای ۵ سویهٔ A. baumanii جداشده از عفونت دستگاه تنفس تحتانی و همچنین بررسی حداقل غلظت مهارکنندهٔ رشد (Minimal inhibitory concentration: MIC) برای ۴ آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین، ایمیپنم، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین قبل و بعد از غیر فعال‌سازی فتودینامیکی بود.

روش بررسی

شناسایی جنس و گونهٔ باکتری‌ها:

نمونه‌های برونکوسکوپی از افراد گیرندهٔ پیوند ریه و مبتلا به عفونت دستگاه تنفس تحتانی جمع‌آوری شد. سپس ازطریق آزمون‌های بیوشیمیایی و مولکولی، جنس و گونهٔ باکتری‌ها تشخیص داده‌شد.

الگوی حساسیت ضد میکروبی سویه‌ها به‌روش انتشار از دیسک تعیین شد[۱۵]. بعد از مشاهدهٔ نتایج آنتی‌بیوگرام برای اطمینان از مقاومت به کارباپنم‌ها، پرایمر ژن مقاومت به کارباپنم به نام carbapenemase gene bla OXA-51-like انتخاب شد[۱۶]. توالی پرایمرها به‌ترتیب زیر بود:

Forward	5-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG-3
Reverse	5-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3

برای هر ۵ سویهٔ جداشده از نمونه‌ها، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Polymerase chain reaction: PCR) انجام گرفت. برای اطمینان از باندهای مشاهده‌شده محصول PCR تعیین توالی شد.

تعیین حداقل غلظت مهار کننده رشد (MIC) آنتی‌بیوتیک‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده آزیترومایسین، ایمیپنم، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین بودند. پس‌از تهیهٔ محلول ذخیره از هر آنتی‌بیوتیک در حلال خود، سری رقت در سرم فیزیولوژی تهیه شد. محلول‌ها برای هربار استفاده به‌صورت تازه ساخته شدند.

برای هر سویه، سوسپانسیونی با کدورت ۰/۵ مک‌فارلند تهیه شد. سری رقت به‌طور جداگانه برای هر آنتی‌بیوتیک تهیه شد. به هر چاهک از پلیت ۹۶ خانه، ۹۵ µl محیط کشت، ۵ µl سوسپانسیون میکروبی و ۱۰۰ µl از هر غلظت آنتی‌بیوتیک اضافه شد. پلیت‌ها به‌مدت ۲۴ساعت در ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد گرمخانه‌گذاری شدند. بعداز ۲۴ ساعت، به‌روش چشمی MIC برای هر آنتی‌بیوتیک و هر ۵ سویه خوانده‌شد[۱۷]. چاهک حاوی حداقل غلظت مهارکنندهٔ رشد به‌همراه چاهک قبل و بعد از آن، روی محیط کشت برده‌شد تا MIC۹۰ و MIC۵۰ تعیین شود. پس از انجام آزمون

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-08]

های غیر فعال سازی فتودینامیکی، MIC برای هر آنتی‌بیوتیک و هر ۵ سویه مجدداً تعیین شد تا اثر غیرفعال‌سازی فتودینامیکی بر تغییر الگوی حساسیت ضدمیکروبی سویه‌ها بررسی شود.

آزمون‌های غیرفعال‌سازی فتودینامیکی

رنگ‌های متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو از شرکت سیگما خریداری شدند. منبع نوری مورد استفاده یک لیزر دیود (Azor K30, continuous mode, Russia) با توان خروجی ۳۰ mw و طول موج ۶۵۰ نانومتر بود. از سویه‌های مورد نظر روی نوترینت آگار کشت داده‌شد و به‌مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد گرمخانه‌گذاری شد. از کشت ۲۴ ساعته، سوسپانسیونی مطابق با کدورت ۰/۵ مک فارلند ($1/5\times10^8$CFU/ml) تهیه شد. از هر سوسپانسیون، ۱۰۰ میکرولیتر به چاهک‌های پلیت ۹۶خانه تلقیح شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر از رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو با غلظت نهایی ۵۰ µM به هر چاهک اضافه شد و به‌مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق در تاریکی انکوبه شد. سپس چاهک‌های مورد نظر به‌مدت ۵ دقیقه تحت تابش دستگاه لیزر (۲۵ J/cm^2) قرار گرفتند. پس‌از پایان زمان تابش، چند مرتبه پیپتاژ انجام شد و بدون خارج کردن و شستشوی رنگ، سری رقت (با سرم فیزیولوژی) تهیه و به‌میزان ۱۰۰ میکرولیتر به پلیت نوترینت آگار منتقل شد. پلیت‌ها به‌مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد گرمخانه‌گذاری شدند. کلنی‌های رشدکرده بر سطح محیط شمارش شدند. تمام مراحل سه مرتبه برای هر سویه و برای هر دو رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو عیناً تکرار شد. گروه‌های کنترل به سه دسته تقسیم شدند: گروهی که هیچ‌گونه تیماری روی آن انجام نشد (بدون رنگ، بدون تابش)، گروهی که تنها در معرض تابش منبع نوری قرار گرفت و گروهی که تنها با رنگ مجاور شد.

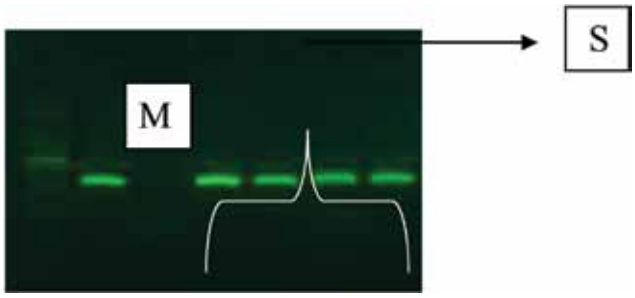
آزمون‌های آماری

برای آنالیز داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS استفاده شد. مقادیر به‌صورت انحراف معیار ± میانگین $\log_{10}$ بیان شدند. مقایسهٔ بین میانگین گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون One-Way ANOVA بررسی گردید. مقادیر P< ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شدند.

یافته‌ها

شناسایی سویه‌های جداشده از بیماران مبتلا به عفونت دستگاه تنفس تحتانی

همهٔ نمونه‌ها پس از کشت هوازی شامل یک میکروارگانیسم بودند که با انجام تست‌های بیوشیمیایی، A.baumannii شناسایی شد. جهت اطمینان از شناسایی A.baumannii مقاوم به کاربانپنم‌ها از روش PCR استفاده شد که ناحیهٔ اختصاصی ژن bla OXA-۵۱-like کاربانپنماز را شناسایی می‌کرد. حضور باند bp۳۵۳ نشان‌دهندهٔ وجود این سویهٔ مقاوم به دارو است(شکل ۱).

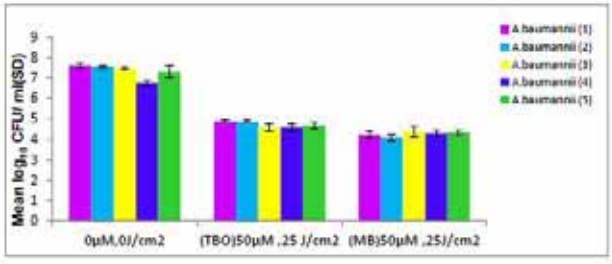


شکل۱: S: محصول PCR (حضور باند bp ۳۵۳ در ژل الکتروفورز، بیان‌گر A. baumannii مقاوم به کاربانپنم است.) ،M: مارکر ۱۰۰bp

غیرفعال‌سازی فتودینامیکی سویه‌های A. baumannii با دو رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو

نتایج حاصل از انکوباسیون سویه‌ها با دو رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو به‌تنهایی نشان‌داد این غلظت قادر به کاهش تعداد باکتری‌های زنده در مقایسه با گروه کنترل نبود (P>۰/۰۵). همچنین پرتودهی با دانسیتهٔ انرژی ۲۵ J/cm^2 به‌تنهایی قادر به کاهش در تعداد باکتری‌های زنده در مقایسه با گروه کنترل نبود (P>۰/۰۵).

کاهش لگاریتمی سلول‌های زندهٔ باکتریایی پس‌از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با غلظت نهایی ۵۰ µM از رنگ MB و دوز نوری ۲۵ J/cm^2 برای ۵ سویهٔ A. baumannii بین ۳/۵-۲/۴ (میانگین log ۰/۱±۳/۱) بود. همچنین کاهش لگاریتمی سلول‌های زنده پس از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با غلظت نهایی ۵۰ µM از رنگ TBO و دوز نوری ۲۵ J/cm^2 برای ۵ سویهٔ A. baumannii بین ۲/۹- ۲/۲ (میانگین log ۰/۱±۲/۶) بود. در تمامی موارد این کاهش در مقایسه با گروه کنترل معنادار بوده‌است (P<۰/۰۵). در نمودار ۱ اثر غیر فعال‌سازی فتودینامیکی با دو رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو برای ۵ سویهٔ A. baumannii نشان داده شده است.



نمودار۱: اثر غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با دو رنگ MB و TBO (غلظت نهایی رنگ ۵۰ µM و دوز نوری ۲۵ J/cm^2) بر روی ۵ سویهٔ A. baumannii

کاهش حداقل غلظت مهارکنندهٔ رشد هر ۴ آنتی بیوتیک برای سویه‌ها بعد از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی

همان‌طورکه در جدول‌های۱ تا ۴ مشاهده می‌شود، غیرفعال‌سازی

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-08]

فتودینامیکی سبب کاهش حداقل غلظت مهارکنندهٔ رشد هر ۴ آنتی‌بیوتیک مورد آزمون برای هر ۵ سویهٔ A. baumannii شد. MIC آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین برای هر ۵ سویهٔ A. baumannii قبل از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی در محدودهٔ مقاوم بود که این میزان بعداز غیرفعال‌سازی فتودینامیکی نیز در همین محدوده قرار گرفت، اما ۴ برابر کاهش غلظت مهارکنندگی رشد را نشان داد. برای آنتی‌بیوتیک ایمیپنم، MIC قبل از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی در محدودهٔ مقاوم بود که بعد از آن در محدودهٔ نیمه‌حساس قرار گرفت (۸ برابر کاهش غلظت مهارکنندگی رشد)

Strain	MIC before PDI (µg/ml)	MIC after PDI (µg/ml)
A.baumannii (۱)	۳۲	۸
A.baumannii (۲)	۳۲	۸
A.baumannii (۳)	۳۲	۸
A.baumannii (۴)	۳۲	۸
A.baumannii (۵)	۳۲	۸

جدول۱: حداقل غلظت مهارکنندگی رشد (MIC) آزیترومایسین برای ۵ سویهٔ A.baumannii قبل و بعد از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو

Strain	MIC before PDI (µg/ml)	MIC after PDI (µg/ml)
A.baumannii (۱)	۶۴	۸
A.baumannii (۲)	۶۴	۸
A.baumannii (۳)	۶۴	۸
A.baumannii (۴)	۶۴	۸
A.baumannii (۵)	۶۴	۸

جدول۲: حداقل غلظت مهارکنندگی رشد (MIC) ایمیپنم برای ۵ سویهٔ A. baumannii قبل و بعد از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو

Strain	MIC before PDI (µg/ml)	MIC after PDI (µg/ml)
A.baumannii (۱)	۶۴	۱۶
A.baumannii (۲)	۶۴	۱۶
A.baumannii (۳)	۶۴	۱۶
A.baumannii (۴)	۶۴	۱۶
A.baumannii (۵)	۶۴	۱۶

جدول ۳ : حداقل غلظت مهارکنندگی رشد (MIC) سیپروفلوکساسین برای ۵ سویهٔ A.baumannii قبل و بعد از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو

Strain	MIC before PDI (µg/ml)	MIC after PDI (µg/ml)
A.baumannii (۱)	۲۵۶	۶۴
A.baumannii (۲)	۲۵۶	۶۴
A.baumannii (۳)	۲۵۶	۶۴
A.baumannii (۴)	۲۵۶	۶۴
A.baumannii (۵)	۲۵۶	۶۴

جدول۴: حداقل غلظت مهارکنندگی رشد (MIC) جنتامایسین برای ۵ سویهٔ A.baumannii قبل و بعد از غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با رنگ متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو

بحث

مطالعهٔ حاضر جهت ارزیابی اثر غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با استفاده ازحساسگرهای نوری تولوئیدن‌بلو و متیلن‌بلو برروی ۵ سویهٔ A.baumanii جداشده از دستگاه تنفس تحتانی انجام شد. سوسپانسیون باکتری‌ها پس‌از تیمار با حساسگر نوری تولوئیدن‌بلو و متیلن‌بلو در غلظت نهایی ۵۰ µM با مدت زمان انکوباسیون ۵ دقیقه در معرض پرتودهی با لیزری با طول موج متناسب با حداکثر جذب حساسگر نوری (دوز نوری ۲۵ J/cm^2) قرار گرفت. به‌طور میانگین برای ۵ سویهٔ A. baumanii با حساس‌گر نوری متیلن‌بلو log ۳/۱ و با حساس‌گر نوری تولوئیدن‌بلو log ۲/۶ کاهش در تعداد باکتری‌ها مشاهده شد. مطالعهٔ Ragas و همکاران (۲۰۱۰) نیز نتایجی مشابه با نتایج مطالعهٔ حاضر داشت. در آن مطالعه کاهش تعداد باکتری‌های A. baumannii درحالت پلانکتون بعداز غیر فعال‌سازی فتودینامیکی با دو رنگ تولوئیدن‌بلو و متیلن‌بلو بین log ۳-۲ گزارش شد[۱۴]. همچنین Donnelly و همکاران (۲۰۰۷) آزمون‌های غیر فعال‌سازی فتودینامیکی را با دو رنگ تولوئیدن‌بلو و TMP با غلظت ۵mg/ml روی ۵ سویهٔ P. aeruginosa جداشده از بیماران سیستیک فیبروز انجام دادند. نتایج حاصل از این مطالعه کاهش ۹۹/۹۹ درصد در سویه‌های مورد آزمون بود، اما از لحاظ لگاریتمی کمترازحد، کشنده محسوب می‌شد[۱۸].

این مطلب روشن است که اثر فتوباکتریسیدال رنگ‌ها از برهمکنش اولیهٔ بین رنگ‌ها و باکتری‌ها و سپس جایگزینی رنگ و قدرت اتصال آن به سطح سلول باکتری تأثیر می‌پذیرد. Tegoes وHamblin(۲۰۰۶) نشان دادند که رنگ‌های فنوتیازینیوم، سوبسترای پمپ‌های دفع دارو در باکتری‌های وحشی مقاوم به دارو هستند[۱۹]. ازآنجاکه در مطالعهٔ حاضر از سویه‌های وحشی A. baumannii استفاده‌شده‌است که حتماً دارای چنین پمپ‌هایی هستند، پمپ کردن رنگ از غشاء خارجی این باکتری‌ها به محیط خارج می‌تواند دلیلی بر نتایج به‌دست‌آمده (اثر فتوتوکسیک کمتر از حد کشندهٔ دو رنگ تولوئیدن‌بلو و متیلن‌بلو) در مطالعهٔ حاضر باشد.

در مطالعهٔ حاضر میانگین کاهش لگاریتمی در سویه‌های A. baumannii نشان داد که حساس‌گر نوری متیلن‌بلو به‌طور کارآمدتری نسبت‌به تولوئیدن‌بلو اثر فتوتوکسیسیتی را نشان می‌دهد. A. baumannii برای زنده‌ماندن در داخل و خارج از بدن انسان از آهن به‌عنوان مادهٔ ضروری استفاده می‌کند و انواع مختلفی از مولکول‌های پذیرندهٔ آهن ازجمله سیدروفورها را تولید می‌نماید. تعداد مولکول‌های سیدروفور A. baumannii به نسبت سایر باکتری‌های گرم‌منفی بیشتر است[۲۰]. ازطرفی متیلن‌بلو ۲/۵ برابر تولوئیدن‌بلو توانایی اتصال به سیدروفور را دارد. متیلن‌بلو ترجیحاً به سیستم سیدروفور متصل می‌شود درحالی‌که تولوئیدن‌بلو عمدتاً به LPS متصل می‌شود[۲۱]. این مطلب

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-08]

شاید بتواند دلیلی برای اثر بهتر متیلن‌بلو در غیرفعال‌سازی فتودینامیکی سویه‌های A. baumannii در مقایسه با تولوئیدن‌بلو باشد.

همچنین نتایج این مطالعه نشان داد غیرفعال‌سازی فتودینامیکی سبب تغییر حساسیت آنتی‌بیوتیکی (کاهش MIC) سویه‌های مورد مطالعه شد. اگرچه غیرفعال‌سازی فتودینامیکی در همهٔ سویه‌های مورد مطالعه کاهش بیشتر از ۳ لگاریتم در سلول‌های زنده ایجاد نکرد، اما سبب تغییر حداقل غلظت مهارکنندگی رشد برای آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه شد. به‌طور مثال برای سویه‌های A. baumannii، MIC آنتی‌بیوتیک ایمیپنم از ۶۴ به ۸ کاهش یافت که طبق دستورالعمل CLSI [۲۲] در محدودهٔ نیمه‌حساس قرار گرفت. این احتمال وجود دارد که غیر فعال‌سازی فتودینامیکی مکانیسم‌های مقاومت یا نفوذپذیری باکتری را دستخوش تغییر کرده‌باشد گرچه تاکنون توجیه دقیق و اثبات این فرضیه حاصل نشده است. همبلین و همکاران (۲۰۱۳) اثر غیرفعال‌سازی فتودینامیکی با رنگ متیلن‌بلو را به‌همراه آنتی‌بیوتیک ونکومایسین روی یک نوع حشرهٔ عفونی‌شده با Enterococcus faecium که به این آنتی‌بیوتیک مقاوم است، مطالعه کردند. آن‌ها دریافتند که همراهی بین غیر فعال‌سازی فتودینامیکی با آنتی‌بیوتیک ونکومایسین باعث حساس‌تر شدن E. faecium به ونکومایسین شد[۲۳]. این درحالی است که مطالعهٔ کاشف و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که اثر غیرفعال‌سازی فتودینامیکی زیر حد کشنده بر تغییر حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های S. aureus مقاوم و حساس به متی‌سیلین با رنگ‌های متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو وابسته به سویه بود و باعث افزایش یا کاهش مقاومت آنتی‌بیوتیکی شد. اما، به‌طورکلی اثر غیر فعال‌سازی فتودینامیکی زیر حد کشنده با هر دو حساس‌گر نوری متیلن‌بلو و تولوئیدن‌بلو سبب افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین-کلاوولانات، آمیکاسین و اریترومایسین و کاهش مقاومت به اگزاسیلین و پیپراسیلین شد[۲۴].

نتیجه‌گیری

این بررسی نشان داد انجام غیرفعال‌سازی فتودینامیکی برای سویه‌های A. baumannii مقاوم به کارباپنم‌ها سبب کاهش تعداد باکتری‌ها در محیط in vitro و کاهش MIC آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود. به‌نظر می‌رسد که غیر فعال‌سازی فتودینامیکی به نوعی مکانیسم‌های مقاومت باکتری را دستخوش تغییر می‌کند یا سبب افزایش نفوذپذیری دیوارهٔ سلولی می‌شود که مکانیسم‌های مولکولی آن تاکنون شناخته نشده است.

پیشنهادها

بررسی تغییرات احتمالی مکانیسم‌های مقاومتی باکتری‌ها به‌واسطهٔ غیرفعال‌سازی فتودینامیکی

تشکر و قدردانی

با تشکر از حمایت‌های دانشگاه تهران

References:

1. McConell MJ. Acinetobacter baumannii: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. FEMS Microbiol Rev 2013; 37: 130-55.

2. Chen YH. Trends in the susceptibility of clinically important resistant bacteria to tigecycline: results from the Tigecycline In Vitro Surveillance in Taiwan study, 2006 to 2010. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 1452-7.

3. López-Rojas R. Acinetobacter baumannii resistant to colistin alters its antibiotic resistance profile: a case report from Spain. J Infect Dis 2011; 204: 1147-8.

4. Rolain JM. Acinetobacter baumannii resistant to colistin with impaired virulence: a case report from France. J Infect Dis 2011; 204: 1146-7.

5. Jin J. Isolation and characterization of ZZ1, a novel lytic phage that infects Acinetobacter baumannii clinical isolates. BMC Microbiol 2012; 12: 156.

6. Giacometti A. Comparative activities of cecropin A, melittin, and cecropin A-melittin peptide CA(1-7) M(2-9)NH2 against multidrug-resistant nosocomial isolates of Acinetobacter baumannii. Peptides 2003; 24: 1315-8.

7. McConnell M.J. Vaccination with outer membrane complexes elicits rapid protective immunity to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Infect Immun 2011; 79: 518-26.

8. Carpenter B.L. Porphyrin-cellulose nanocrystals: a photobactericidal material that exhibits broad spectrum antimicrobial activity. Photochem Photobiol 2012; 88: 527-36.

9. Athar M, Mukhtar H, Bickers DR. Differential role of reactive oxygen intermediates in photofrin-I-

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-08]

and photofrin-II-mediated photoenhancement of lipid peroxidation in epidermal microsomal membranes. J Invest Dermatol 1988; 90: 652-7.

10. Jori G, Soncin M, Ferro S, Coppellotti O, Dei D, Fantetti L, Chiti G, Roncucci G. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. Lasers Surg Med 2006; 38: 468-81.

11. Ashkenazi H. Photodynamic effects of antioxidant substituted porphyrin photosensitizers on gram-positive and -negative bacterial. Photochem Photobiol 2003; 77: 186-91.

12. Nitzan Y. Eradication of Acinetobacter baumannii by photosensitized agents in vitro. J Photochem Photobiol B 1998; 42: 211-8.

13. Tsai T. Chitosan augments photodynamic inactivation of gram positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1883-90.

14. Ragas X. Photodynamic inactivation of Acinetobacter baumannii using phenothiazinium dyes: in vitro and in vivo studies. Lasers Surg Med 2010; 42: 384-90.

15. Schwalbe R, Steele-Moore L, Goodwin AC. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols. CRC Press, 2007.

16. Turton JF. Identification of Acinetobacter baumannii by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. J Clin Microbiol 2006; 44(8): 2974–6.

17. Wiegand I, Hilpert K, Hancock R. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. Nature protocols 2008; 3: 163-75.

18. Donnelly RF, McCarron PA, Cassidy CM, Elborn JS, Tunney MM. Delivery of photosensitizes and light through mucus: investigations into the potential use of photodynamic therapy for treatment of Pseudomonas aeruginosa cystic fibrosis pulmonary infection. J Control Release 2007; 117: 217-26.

19. Tegoes GP, Hamblin MR. Phenothiazinium antimicrobial photosensitizers are substrate of bacterial multidrug resistance pumps. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 196-203.

20. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Mechanisms of virulence and resiance. Int J Antimicrob agents 2010; 35: 219-26.

21. Usacheva MN, Teicher MC, Usachev YM. Interaction of the photobactericides methylene blue and toluidine blue with a fluorophore in Pseudomonas aeruginosa cells. Lasers Surg Med 2008; 40(1): 55-61.

22. Cockerill FR. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-First Informational Supplement. M100-S21 standard by Clinical and Laboratory Standard Institute, 2011.

23. Chibebe JJ, Fuchs BB, Caetano P. Sabino CP, Junqueira JC, Jorge AC, Ribeiro MS. Photodynamic and antibiotic therapy impair the pathogenesis of Enterococcus faecium in a whole animal insect model. PLoS ONE 2013; 8 (2): e55926.

24. Kashef N, Akbari-Zare M, Kamrava SK. Effect of sub-lethal photodynamic inactivation on the antibiotic susceptibility and biofilm formation of clinical Staphylococcus aureus isolates. Photodiagnosis Photodyn Ther 2013; 10: 368-73.

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-08]