

البحث السادس

• عنوان البحث رقم (٦)

"دراسة عن فعالية عقار الكوتريموكسازول مع الكولستين ضد ميكروب الاسيتتوباكتر بومانية المنتحة لأنزيم أوكسا-٢٣:
دراسة داخل الجسم علي نموذج جاليريا ميلونيلا"

"In vivo activity of co-trimoxazole combined with colistin against *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 in a *Galleria mellonella* model"

• إعداد

د. محمود خليل^١، أ.د. سوسن معوض^٢، أ.م.د. أينا حفزي^٣

(١) قسم الميكروبيولوجيا والمناعة- كلية الصيدلة جامعة الفيوم، (٢) قسم الأفات وحماية النبات – المركز القومي للبحوث،
(٣) قسم الميكروبيولوجيا الطبية والمناعة – كلية الطب جامعة الفيوم

By

Mahmoud A. F. Khalil,^{1*} Sawsan S. Moawad² and Enas M. Hefzy³

1)Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy, Fayoum University, Fayoum, 63514, Egypt; 2) Department of Pests and Plant Protection, National Research Center (NRC), Giza, 12311, Egypt; 3) Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Fayoum University, Fayoum, 6351, Egypt.

• نوع البحث

بحث مشترك (٢ من التخصص)- منشور- غير مستخلص من رسالة

Type of research: joint research

• جهة وتاريخ النشر:

مجلة دولية محكمة ومتخصصة ولها موقع علي شبكة الأنترنت

Published in:

Journal of Medical Microbiology (2019): vol 68 (1), 52-59

• معامل التأثير ٢٠١٧: ٢,١١٢.

2017 Impact Factor: 2.112

• أسماء المشاركين في البحث وتخصصاتهم:

التوقع	الدور	التخصص الدقيق	أسماء المشاركين في البحث
	وضع فكرة البحث، تصميم التجارب، القيام بالتجارب الخاصة بالبحث، قراءة النتائج، تحليل النتائج وتفسيرها والمشاركة في الكتابة ومراجعة البحث في صورته النهائية	الميكروبيولوجيا والمناعة	١. د. محمود خليل
	القيام بالتجارب الخاصة بالبحث، قراءة النتائج، تحليل النتائج وتفسيرها والمشاركة في الكتابة ومراجعة البحث في صورته النهائية	الحشرات ووقاية النباتات	٢. أ.د. سوسن معوض
	المشاركة في وضع فكرة البحث، القيام بالتجارب الخاصة بالبحث، قراءة النتائج، تحليل النتائج وتفسيرها والمشاركة في الكتابة ومراجعة البحث في صورته النهائية	الميكروبيولوجيا والمناعة	٣. أ.م.د. أبناس حفطي

• ملخص البحث باللغة العربية:

تعد بكتريا الأسينتوباكتر بومانية أحد أخطر الميكروبات المسؤولة عن العدوي بالمستشفيات. تمثل هذه البكتريا تحديا كبيرا وذلك بسبب قدرتها علي تطوير مقاومتها للمضادات الحيوية المختلفة. تهدف الدراسة الحالية الي تقييم الأضرار المتوقع لمزيج الكوتريموكسازول مع الكولستين وقدرتها علي القضاء علي بكتريا الاسينتوباكتر بومانية المقاومة للكاربابينيم باستعمال نموذج جاليريا ميلونيلا. تم تحديد أربع عزلات سريرية من بكتريا الأسينتوباكتر بومانية حيث تم عمل التعريف البيوكيميائي والجزئي لتلك العينات. أيضا تم اختبار حساسية العزلات للمضادات الميكروبية كما تم الكشف الجزئي عن جينات الكاربابينيماز لهذه العزلات. تم عمل اختبار الشطرنج checkboard و اختبار قتل البكتريا خلال وقت Time killing assay لتقييم مدي الأضرار وتأثير مزيج الكوتريموكسازول مع الكولستين للقضاء علي بكتريا الاسينتوباكتر بومانية. تم تقييم تأثير الادوية علي عدوي الاسينتوباكتر بومانية داخل الجسم باستخدام نموذج جاليريا ميلونيلا. أظهرت النتائج أن مؤشر تركيز مثبط الكسور FICI يعادل أو يقل عن ٠,٥ لجميع السلالات مما يشير الي وجود فعالية تأزيرية لتركيبية الكوتريموكسازول مع الكولستين. أظهر مزيج الكوتريموكسازول مع الكولستين كلا من النشاط الأتازري و قتل الجراثيم عند تركيزات أقل من نقطة التوقف الفرعية Sub-brakpoint concentrations. العلاج الأحادي بعقار الكوتريموكسازول أظهر أقل حماية علي نموذج جاليريا ميلونيلا من عدوي الأسينتوباكتر بومانية. حيث أظهر معدل نجاة علي نموذج جاليريا ميلونيلا يتراوح من ٦٦,٧% الي ٧٩,٢% خلال ٢٤ ساعة و من ٢٩,٢ الي ٦٠,٤% بعد ٩٦ ساعة. العلاج الأحادي بعقار الكولستين أظهر حماية أفضل علي نموذج جاليريا ميلونيلا من عدوي الأسينتوباكتر بومانية. مقارنة بعقار الكوتريموكسازول منفردا حيث أظهر معدل نجاة علي نموذج جاليريا ميلونيلا يتراوح من ٧٧,١% الي ٩٧,٧% خلال ٢٤ ساعة و من ٦٤,٥ الي ٧٢% بعد ٩٦ ساعة. عمل مزيج الكوتريموكسازول مع الكولستين علي تحسن نسبة النجاة من العدوي في نموذج جاليريا ميلونيلا مقارنة بالعلاج الأحادي لكلا منهما. في النهاية فأن مزيج عقاري الكوتريموكسازول مع الكولستين يمثل خيار واعد لمواجهة عدوي الأسينتوباكتر بومانية المقاومة للكاربابينيم. كما أنه من الضروري تقييم التطبيقات السريرية والاستجابة لجرعات الكوتريموكسازول مع الكولستين.

• ملخص البحث باللغة الإنجليزية:

Objectives. *Acinetobacter baumannii* is a critical nosocomial pathogen. *A. baumannii* infections have become a grave challenge due to their ability to develop resistance to different antimicrobial agents. The current study aimed to evaluate the potential synergism and bactericidal activity of a combination of colistin and cotrimoxazole against carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) in a *Galleria mellonella* model.

Methods. Four clinical *A. baumannii* isolates were biochemically and molecularly identified. Their antimicrobial susceptibility levels were established and the molecular characterization of the carbapenemase-encoding genes was performed. The synergism and bactericidal effect of the colistin/cotrimoxazole combination was assessed using the checkerboard assay and time–kill experiments. An in vivo evaluation of the activity of the combination was performed using the *Galleria mellonella* model.

Results. A fractional inhibitory concentration index (FICI) of ≤ 0.5 was found for all strains, indicating that the colistin/cotrimoxazole combination exhibited powerful synergistic activity. The combination displayed both synergistic and bactericidal activity at sub-breakpoint concentrations for all strains. Cotrimoxazole monotherapy showed the least protective activity in the *G. mellonella* model. The survival rate ranged from 66.7–79.2% at 24 h and was 29.2–60.4% at 96 h for the tested isolates. Colistin monotherapy performed better than cotrimoxazole monotherapy; the *G. mellonella* survival rate ranged from 77.1–97.9 %, at 24 h and from 64.5–72.% at 96 h. The colistin/cotrimoxazole combination improved *G. mellonella*'s survival rate at 96 h remarkably in comparison to colistin or cotrimoxazole monotherapy.

Conclusions. Finally, the combination of colistin and cotrimoxazole appears to be a promising therapeutic option for the management of CRAB-associated infections. It is essential to assess the clinical application and the dose–response relationships of combinations such as colistin plus cotrimoxazole.