

بررسی حداقل غلظت مهاري رشد سيپروفلوکساسين در تركيب با مشتقات هگزايدروکويينولين عليه استافيلوکوکوس اورئوس

چکیده

مسعود يوسفی^۱

محمد رضا پورمند^{*۱}

احمد رضا شاهوردی^۲

محسن امینی^۲

فرزانه امین هراتی^۱

۱- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات زیست فن آوری، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۴/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۶/۱۵

زمینه و هدف: استافیلوکوکوس اورئوس شایع‌ترین عامل عفونت‌های بافت نرم و پوست در سراسر دنیا به‌شمار می‌آید. استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین مهم‌ترین عامل عفونت‌های بیمارستانی و کسب‌شده از جامعه به‌شمار می‌آید. نگرانی و هشدارهای زیادی در ارتباط با مقاومت این پاتوژن به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در سراسر جهان وجود دارد. از فلوروکوئینولون‌ها به‌ویژه سیپروفلوکساسین برای درمان بیماری‌های ناشی از این پاتوژن به‌طور وسیعی استفاده می‌شود. بروز مقاومت به سیپروفلوکساسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در حال افزایش است. در مطالعه حاضر حداقل غلظت مهاري رشد سیپروفلوکساسین - هگزايدروکويينولين عليه استافيلوکوکوس اورئوس‌های مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: سویه استافیلوکوکوس اورئوس با استفاده از روش‌های متداول میکروبی‌شناسی بررسی شد. حساسیت سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین با استفاده از روش دیسک دیفیوژن آگار مورد بررسی قرار گرفت. حداقل غلظت مهاري رشد سیپروفلوکساسین و مشتقات هگزايدروکويينولين و ترکیب آن‌ها به‌طور مجزا در سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین با روش برات میکرودايلوشن تعیین گردید.

یافته‌ها: میزان حداقل غلظت مهاري رشد سیپروفلوکساسین در مجاورت با مشتقات هگزايدروکويينولين در مقایسه با سیپروفلوکساسین به‌تنهایی در سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین کاهش یافت. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان می‌دهد که مشتقات هگزايدروکويينولين اثر ضد میکروبی سیپروفلوکساسین عليه سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین را افزایش می‌دهند. در نتیجه شاید بتوان از آن‌ها به‌عنوان مهار کننده‌های آنتی‌بیوتیکی برای درمان ترکیبی استفاده کرد. این افزایش احتمالاً به اثر مهاري مشتقات هگزايدروکويينولين روی بیان پمپ دفع آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین در باکتری مربوط باشد.

کلمات کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، سیپروفلوکساسین، هگزايدروکويينولين.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه پاتوبیولوژی
تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۴۹۱۰
E-mail: mpourmand@tums.ac.ir

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) مقاوم به متی‌سیلین مهم‌ترین عامل عفونت‌های بیمارستانی و بیماری‌های اکتسابی از جامعه است که به کمک مجموعه‌ی متنوعی از فاکتورهای

بیماری‌زا طیف وسیعی از بیماری‌ها را موجب می‌شود.^{۱،۲} امروزه این پاتوژن به بسیاری از عوامل ضد باکتریایی مقاومت نشان می‌دهد و این امر سبب محدودیت‌هایی در درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از آن شده است. در دهه‌های اخیر، افزایش سطح مقاومت باکتریایی به‌دلیل دسترسی بیش از حد و استفاده نادرست و مداوم از

استافیلوکوکوس اورئوس حساس به سیپروفلوکساسین استاندارد (ATCC8325/4) به عنوان شاهد استفاده گردید.

روش بررسی

این تحقیق از نوع مطالعات تجربی و در زمستان سال ۱۳۹۰ در گروه پاتوبیولوژی انجام شده و در آن از سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین (Methicillin and Ciprofloxacin Resistant Staphylococcus Aureus, MCRSA) که با استفاده از روش دیسک دیفیوژن آگار (MAST, UK) صحت مقاومت آن تایید گردید استفاده شد.

برای انجام این مطالعه حداقل غلظت مهاري رشد (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) سیپروفلوکساسین علیه سویه MCRSA با روش استاندارد میکرودايلوشن برات و بر اساس معیارهای (CLSI) Clinical and Laboratory Standards Institute تعیین گردید.^{۲۱} در روش میکرودايلوشن برات، از کشت ۱۸ ساعته باکتری در محیط مولر هیتسون برات (Merck Co., Germany) سوسپانسیون معادل استاندارد ۰/۵ مک‌فارلند تهیه و در غلظت نهایی ۵×۱۰^۵ به سریال دایلویشن تهیه شده از سیپروفلوکساسین (Sigma Co., Germany) در میکروپلیت ۹۶ خانه‌ای اضافه گردید. سپس در دمای ۳۷ °C و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد. محلول‌های مشتقات ۳-آلکیل استر هگزاهیدروکویینولین (دانشکده داروسازی، دانشگاه تهران) در DMSO تهیه و در تاریکی نگهداری شد (غلظت نهایی DMSO کم‌تر از ۱٪ بود). MIC مشتقات هگزاهیدروکویینولین نیز با روش میکرودايلوشن برات تعیین گردید. در نهایت MIC سیپروفلوکساسین در مجاورت غلظت ۱/۲ و ۱/۴ MIC مشتقات ۳-آلکیل استر هگزاهیدروکویینولین (7b-3 و 7b-4) با روش میکرودايلوشن برات تعیین شد. از سویه استافیلوکوکوس اورئوس حساس به سیپروفلو-کساسین استاندارد (ATCC8325/4) به عنوان شاهد استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج حاصل از این مطالعه پس از بررسی حداقل غلظت مهاري رشد سیپروفلوکساسین و مشتقات-آلکیل استر هگزاهیدروکویینولین و

عوامل ضد میکروبی به یک نگرانی جهانی تبدیل شده است.^{۳،۴} کشف آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکویینولون به‌ویژه سیپروفلوکساسین امکان درمان موثر بیماری‌های خطرناک حاصل از استافیلوکوکوس اورئوس را حتی به صورت خوراکی امکان‌پذیر ساخت. اما متأسفانه کمی بعد از معرفی این دسته از داروها برای درمان عفونت‌های حاد ناشی از این باکتری، سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین به سرعت به این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شدند.^۵

امروزه مقاومت به سیپروفلوکساسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است تا آنجا که در برخی از بررسی‌های عفونت‌های بیمارستانی بیش از ۹۰ درصد ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به سیپروفلوکساسین شده‌اند.^{۶،۷} و حتی در برخی از مناطق این میزان به‌طور تقریبی به ۱۰۰٪ افزایش یافته است.^{۸،۹} تلاش‌های زیادی در ارتباط با استفاده از مهارکننده‌های مقاومت میکروبی آغاز گردیده است،^{۱۰،۱۱} که در یکی از این روش‌ها عوامل ضد میکروبی همراه با یک مهارکننده تجویز می‌شوند. این عوامل مهارکننده در درمان ترکیبی، مکانیسم مقاومت باکتری را غیرفعال کرده و اثر عامل ضد میکروبی را افزایش می‌دهند.^{۱۲،۱۳} در نتیجه این نوع از ترکیبات سبب کاهش دوز درمانی موثر داروهای ضد میکروبی نیز می‌شوند.^{۱۴،۱۵}

به تازگی محصولات طبیعی که فعالیت ضد میکروبی آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مانند نیتروفوران‌توین، کلیندامایسین، جنتامایسین، و سولفونامیدها را افزایش می‌دهند گزارش شده‌اند.^{۱۶،۱۷} علاوه بر این تاثیر ترکیبات سینتتیک جدید بر فعالیت ضد میکروبی آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نیز مورد بررسی قرار گرفته است.^{۱۸،۱۹} مشتقات هگزاهیدروکویینولین که از تغییر ساختمان ۱-او-۴ دی هیدروپیریدین به دست آمده‌اند از جمله این ترکیبات سینتتیک می‌باشند. Lak، تاثیر این مشتقات با استفاده از روش دیسک دیفیوژن آگار در سویه بالینی استافیلوکوکوس اورئوس را مورد بررسی قرار داد و افزایش قطر هاله عدم رشد سیپروفلوکساسین در مجاورت این مشتقات را گزارش کرد.^{۲۰}

در مطالعه حاضر تاثیر این مشتقات هیدروکویینولینی بر حداقل غلظت مهاري رشد سیپروفلوکساسین در سویه استافیلوکوکوس اورئوس با مقاومت چندگانه با استفاده از روش استاندارد میکرودايلوشن برات بررسی شد. هم‌چنین در این مطالعه از سویه

بحث

انتشار سریع باکتری‌های با مقاومت دارویی، باعث شده است که کشف آنتی‌بیوتیک‌های جدید و عوامل تعدیل‌کننده مقاومت دارویی، ضروری به‌نظر برسد. استفاده از عوامل مهارکننده پمپ دفع آنتی‌بیوتیکی، که باعث ایجاد مقاومت دارویی در باکتری‌ها از جمله استافیلوکوکوس اورئوس می‌گردند، امکان درمان مجدد با آنتی‌بیوتیک‌های غیر موثر در بالین را فراهم می‌کند و حتی ممکن است خطر سویه‌های بیان‌کننده مقاومت دارویی را مهار کند.^{۲۲}

پمپ‌های انتقال‌دهنده فلوروکوینولون در استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی شده‌اند و در استافیلوکوکوس اورئوس یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مقاومت به فلوروکوینولون‌ها می‌باشند.^{۲۳} در مطالعه Kumar، آنالوگ‌های ساختاری جدید پیرین به‌عنوان مهارکننده پمپ دفع آنتی‌بیوتیکی مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که برخی از این ترکیبات قابلیت مهار پمپ دفع آنتی‌بیوتیکی *norA* را در استافیلوکوکوس اورئوس دارند.^{۲۴}

در مطالعه دیگری فعالیت مهارتی مواد سینتتیک در استافیلوکوکوس اورئوس بررسی شد. نتایج این مطالعه نشان داد ترکیب ۳-آریل پیریدین به‌طور قابل توجهی فعالیت آنتی‌بیوتیک‌ها را در استافیلوکوکوس اورئوس دارای پمپ دفع آنتی‌بیوتیکی *norA* و افزایش می‌دهند.^{۲۵} برای غلبه بر بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در پاتوژن‌ها، مطالعات مشابهی بر روی مشتقات طبیعی سنتتیک به‌همراه آنتی‌بیوتیک‌ها علیه سویه‌های بالینی انجام شده است. در مطالعه Liu، اثر فلاونوییدها در انتروکوکسی‌های مقاوم به ونکومایسین مورد بررسی قرار گرفت و کاهش میزان MIC ونکومایسین در مجاورت مشتقات فلاونوییدها گزارش گردید.^{۲۶}

ترکیب آن‌ها به‌طور مجزا در سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین با روش میکروداپلوشن برآش نشان داد که میزان MIC سیپروفلوکساسین در مجاورت غلظت ۱/۲ و ۱/۴ MIC دو مشتق هگزاهیدروکوینولین در سویه MCRSA به‌ترتیب چهار و دو برابر کاهش می‌یابد. میزان MIC دو مشتق ۳-الکیل استر هگزاهیدروکوینولین (7b-3 و 7b-4) و سیپروفلوکساسین در سویه‌های MCRSA و ATCC8325/4 با استفاده از روش استاندارد میکروداپلوشن برآش تعیین و نتایجی مطابق جدول ۱- حاصل گردید.

در مرحله بعدی میزان MIC سیپروفلوکساسین در مجاورت غلظت ۱/۲ و ۱/۴ MIC دو مشتق هگزاهیدروکوینولین در سویه MCRSA نیز با روش میکروداپلوشن برآش تعیین گردید و همان‌طور که در جدول ۲- مشاهده می‌شود، میزان MIC سیپروفلوکساسین در مجاورت غلظت ۱/۲ و ۱/۴ MIC دو مشتق ۳-الکیل استر هگزاهیدروکوینولین در سویه MCRSA به‌ترتیب چهار و دو برابر کاهش یافت. در بررسی‌های انجام شده بر روی سویه ATCC8325، تغییر محسوسی در میزان MIC سیپروفلوکساسین در مجاورت مشتقات هگزاهیدروکوینولین در این سویه مشاهده نگردید.

جدول-۱: میزان MIC سیپروفلوکساسین و مشتقات هیدروکوینولینی در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس MCRSA و ATCC8325/4

سویه باکتریایی	MIC سیپروفلوکساسین (µg/ml)	MIC مشتق 7b-3 (µg/ml)	MIC مشتق 7b-4 (µg/ml)
MCRSA	۳۲	۶۰	۲۵
ATCC8325/4	۰/۰۳۱۲۵	۳۰	۱۲/۵

* (7b-3 و 7b-4): مشتقات هگزاهیدروکوینولین

جدول-۲: میزان MIC سیپروفلوکساسین در مجاورت مشتقات هگزاهیدروکوینولین در سویه MCRSA

سویه باکتریایی	MIC سیپروفلوکساسین به‌تنهایی (µg/ml)	MIC سیپروفلوکساسین در مجاورت با (µg/ml)			
		MIC مشتق 7b-3 ^{۱/۴}	MIC مشتق 7b-3	MIC مشتق 7b-4	MIC مشتق 7b-4 ^{۱/۴}
MCRSA	۳۲	۸	۱۶	۸	۱۶
نسبت کاهش میزان MIC سیپروفلوکساسین در مجاورت مشتقات کوینولینی (در مقایسه با سیپروفلوکساسین به‌تنهایی)					
		۴	۲	۴	۲

* (7b-3 و 7b-4): مشتقات هگزاهیدروکوینولین

در ضمن ضروری است که توکسیسیته مشتقات مورد مطالعه در حیوان مدل آزمایشگاهی در تحقیقات آینده مورد توجه قرار گیرد. این مطالعه نشان می‌دهد که مشتقات هگزاهیدروکوینولین اثر ضد میکروبی سیپروفلوکساسین علیه سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین را افزایش می‌دهند. شاید بتوان از آن‌ها به‌عنوان مهارکننده‌های آنتی‌بیوتیکی برای درمان ترکیبی استفاده کرد. این افزایش احتمالاً به اثر مهار مشتقات هگزاهیدروکوینولین روی پمپ دفع آنتی‌بیوتیک در باکتری مربوط باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی میزان بیان ژن پمپ افلاکس *norA* در *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین در مواجهه با سیپروفلوکساسین و مشتقات هگزاهیدروکوینولین" مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۰ و کد ۳۹۶۶/۲۴۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است. بدین وسیله از کلیه کارکنان بخش میکروبی‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران که در این مطالعه ما را صمیمانه یاری داده‌اند نهایت سپاسگزاری را داریم.

مطالعه ما نشان می‌دهد که مشتقات هگزاهیدروکوینولین اثر ضد میکروبی سیپروفلوکساسین علیه سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین را افزایش می‌دهند. ترکیب مشتقات هگزاهیدروکوینولین و سیپروفلوکساسین می‌تواند سبب تغییر مقاومت آنتی‌بیوتیکی در *استافیلوکوکوس اورئوس* شود، در نتیجه شاید بتوان از این ترکیبات به‌عنوان مهارکننده‌های آنتی‌بیوتیکی برای درمان ترکیبی و کاهش‌دهنده دوز درمانی موثر عوامل ضد میکروبی استفاده کرد. افزایش اثر ضد میکروبی سیپروفلوکساسین توسط مشتقات هیدروکوینولینی احتمالاً به اثر مهار این مشتقات روی پمپ دفع آنتی‌بیوتیکی باکتری مربوط باشد.

با توجه به اثرات کاهش حداقل غلظت مهار سیپروفلوکساسین توسط مشتقات هیدروکوینولینی ضرورت بررسی مکانیسم‌های ایجاد شده احساس می‌شود. این اثرات شاید به پمپ دفع آنتی‌بیوتیکی باکتری برگردد. توصیه می‌شود با کمک روش‌های مولکولی میزان بیان ژن پمپ دفع آنتی‌بیوتیک سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین و سیپروفلوکساسین در مواجهه با این مشتقات تعیین گردد.

References

- Havaei SA, Moghadam SO, Pourmand MR, Faghri J. Prevalence of genes encoding bi-component leukocidins among clinical isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Iranian J Publ Health* 2010;39(1):8-14.
- Pourmand MR, Memariani M, Hoseini M, Yazdchi SB. High prevalence of *sea* gene among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Tehran. *Acta Med Iran* 2009;47 (5):357-61.
- Sahm DF, Critchley IA, Kelly LJ, Karlowsky JA, Mayfield DC, Thornsberry C, et al. Evaluation of current activities of fluoroquinolones against gram-negative bacilli using centralized in vitro testing and electronic surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(1):267-74.
- Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003;289(7):885-8.
- Razavi Sh, Rategarlari A, Mosavizade K, Mahmodian M. Combined effect of nospapine and ofloxacin on *Staphylococcus aureus*. *J Tabriz Univ Med Sci* 2009;31(3):27-30. [Persian]
- Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1997;24 Suppl 1:S67-73.
- Schmitz FJ, Fluit AC, Brisse S, Verhoef J, Köhrer K, Milatovic D. Molecular epidemiology of quinolone resistance and comparative in vitro activities of new quinolones against European *Staphylococcus aureus* isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26(3-4):281-7.
- Drlica K, Malik M. Fluoroquinolones: action and resistance. *Curr Top Med Chem* 2003;3(3):249-82.
- Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 2:S120-6.
- Braga LC, Leite AA, Xavier KG, Takahashi JA, Bemquerer MP, Chartone-Souza E, et al. Synergic interaction between pomegranate extract and antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Can J Microbiol* 2005;51(7):541-7.
- Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 Suppl 1:3-8.
- Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(10):1451-70.
- Wright GD. Resisting resistance: new chemical strategies for battling superbugs. *Chem Biol* 2000;7(6):R127-32.
- Gibbons S. Plants as a source of bacterial resistance modulators and anti-infective agents. *Phytochem Rev* 2005;4:63-78.
- Shin S, Pyun MS. Anti-Candida effects of estragole in combination with ketoconazole or amphotericin B. *Phytother Res* 2004;18(10):827-30.
- Shahverdi AR, Rafii F, Tavassoli F, Bagheri M, Attar F, Ghahraman A. Piperitone from *Mentha longifolia* var. *chorodictya* Rech F. reduces the nitrofurantoin resistance of strains of enterobacteriaceae. *Phytother Res* 2004;18(11):911-4.
- Rafii F, Shahverdi AR. Comparison of essential oils from three plants for enhancement of antimicrobial activity of nitrofurantoin against enterobacteria. *Chemotherapy* 2007;53(1):21-5.
- Shahverdi AR, Monsef-Esfahani HR, Tavassoli F, Zaheri A, Mirjani R. Trans-cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark essential

- oil reduces the clindamycin resistance of *Clostridium difficile* in vitro. *J Food Sci* 2007;72(1):S055-8.
19. Laue H, Weiss L, Bernardi A, Hawser S, Lociuro S, Islam K. In vitro activity of the novel diaminopyrimidine, iclaprim, in combination with folate inhibitors and other antimicrobials with different mechanisms of action. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(6):1391-4.
 20. Lak P, Amini M, Safavi M, Shafiee A, Shahverdi AR. Enhancement of the antibacterial activity of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus* by 3-alkyl esters and 3-aryl esters of hexahydroquinoline derivatives. *Arzneimittelforschung* 2008;58(9):464-8.
 21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21th informational supplement. Wayne, PA: CLSI, M100-S21, 2011.
 22. Stavri M, Piddock LJ, Gibbons S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(6):1247-60.
 23. Markham PN, Westhaus E, Klyachko K, Johnson ME, Neyfakh AA. Multiple novel inhibitors of the NorA multidrug transporter of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(10): 2404-8.
 24. Kumar A, Khan IA, Koul S, Koul JL, Taneja SC, Ali I, et al. Novel structural analogues of piperine as inhibitors of the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1270-6.
 25. German N, Kaatz GW, Kerns RJ. Synthesis and evaluation of PSSRI-based inhibitors of *Staphylococcus aureus* multidrug efflux pumps. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18(4):1368-73
 26. Liu LX, Durham DG, Richards RM. Vancomycin resistance reversal in enterococci by flavonoids. *J Pharm Pharmacol* 2001;53(1):129-32.

Minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin in combination with hexahydroquinoline derivatives against *Staphylococcus aureus*

Masoud Yousefi M.Sc.¹
Mohammad Reza Pourmand
Ph.D.^{1*}
Ahmad Reza Shahverdi Ph.D.²
Mohsen Amini Ph.D.²
Farzaneh Amin Harati M.Sc.¹

1- Department of Pathobiology,
School of Public Health, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Biotechnology Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Dept. of
Pathobiology, School of Public Health,
Tehran University of Medical Sciences,
Poursina St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88954910
E-mail: mpourmand@tums.ac.ir

Abstract

Received: July 18, 2012 Accepted: September 05, 2012

Background: *Staphylococcus aureus* is the most common pathogen responsible for skin and soft tissue infections worldwide. Methicillin-resistant *S. aureus* is a major cause of both nosocomial and community acquired infections. The emergence of antimicrobial-resistant *S. aureus* is of global concern. Fluoroquinolone antimicrobials including ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin are used to treat skin and soft tissue infections due to *S. aureus*. Emergence of ciprofloxacin resistance has increased in community acquired methicillin-resistant *S. aureus* strains. The aim of this study was to evaluate the minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin and hexahydroquinoline derivatives against methicillin- and ciprofloxacin-resistant *S. aureus*.

Methods: Identification of *S. aureus* was performed by routine microbiological tests in the Department of Pathobiology in Winter 2012. The susceptibility of *S. aureus* strains to both methicillin and ciprofloxacin was examined by the Kirby-Bauer disk-diffusion method. The minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin, hexahydroquinoline derivatives and their combination were separately determined by broth microdilution method against methicillin- and ciprofloxacin-resistant *S. aureus*.

Results: The minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin decreased in the presence of hexahydroquinoline derivatives in comparison with ciprofloxacin alone.

Conclusion: This study showed that hexahydroquinoline derivatives enhance the antibacterial effect of ciprofloxacin against methicillin- and ciprofloxacin-resistant *S. aureus*. Therefore, these derivatives could be used as inhibitors of antibiotic resistance in combination therapies. This enhancement may be related to the inhibitory effect of hexahydroquinoline derivatives on the expression of antibiotic efflux pump in the bacteria. However, the structural features of a fluoroquinolone that determine whether it is affected by efflux transporters are not fully defined.

Keywords: ciprofloxacin, hexahydroquinoline derivatives, *Staphylococcus aureus*.