

تأثير المركب 2,2-diamino-2.5-di(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-5-thioureyal-(1,2,4)

Oxadizolidine (Oxa.)Oxa. ذو الفعالية البيولوجية المحضّر مختبريا على بعض العزلات

السريرية

اسراء عبد علي الحواني عواطف حميد عيسى

بلسم انيس ماينا شروق شبر غالب الموسوي *

جامعة البصرة / كلية العلوم / قسم علوم الحياة ، *جامعة البصرة / كلية الهندسة / قسم الهندسة

الكيمياء

الخلاصة

درست الفعالية ضد الجرثومية لمركب 2,2-diamino-2.5-di(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-5-

thioureyal-(1,2,4) Oxadizolidine (Oxa.)Oxa. ضد بعض العزلات السريرية المعزولة من انواع مختلفه من

الاصابات باستخدام طريقة أنتشار القرص disc diffusion method ، أظهر المركب فعالية واسعة الطيف تجاه العزلات

السريرية السالبة والموجبة لصبغة كرام وبكفاءه عاليه ، إذ اظهرت هذه العزلات حساسية للمركب بنسبه ٨٧ % ، وكانت

عزلات *Escherichia coli* , *Coagulase Positive Staphylococcus* (COPS) و *Klebsiella sp* حساسةللمركب بنسبة ٧٨,٩٤% , ٩٠% , ٧٥% على التوالي ، وسجلت عزلات *Pseudomonas aeruginosa* ،*Proteus sp.* , *Streptococcus pyogenes* , *Coagulase Negative Staphylococcus* (CONS)*Salmonella sp.* و *Enterococcus faecalis* حساسية بنسبة ١٠٠% تجاه المركب Oxa. ولم تظهر سوى١٣ عزلة مقاومة للمركب ٨ عزلات *E.coli* , وعزلي COPS و ٣ عزلات *Klebsiella sp.* من مجموع ١٠٠ عزلة

استخدمت في الدراسة .

المقدمة

لاقت المضادات الحيوية نجاحاً واسعاً منذ بدء استخدامها للقضاء على الجراثيم وانتشارها بشكل واسع خلال الحرب العالمية الثانية للقضاء على الأمراض الفتاكة ، و بعد حوالي ٥٠ سنة من اكتشافها تراجعت العديد من المضادات الى نقطة البداية بسبب ظهور جراثيم مقاومه لتلك المضادات الحيوية (WWW.niaid.nih.gov/, 2004) . وبدأ التوجه نحو ايجاد بدائل للمضادات التي زادت مقاومة الجراثيم لها .

وتعد مركبات Oxazolidinone من المركبات المصنعة حديثاً ذات الفعالية واسعة الطيف التي تستخدم لتثبيط العديد من الجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية وخاصة الجراثيم الموجبة لصبغة كرام (Ford et al., 1999 ; Brickner et al., 1996) ، وقد أظهرت الدراسات أن هناك مركبين من عائلة Oxazolidinones ذات فعالية ضد المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمثيسيلين Methicillin resistant *Staph. aureus* و المسببات الرئوية المقاومة للبنسلين Penicillin resistant *Strept. pneumoniae* و المكورات المعوية المقاومة للفاونكومايسين Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* هما Linezolid و Eperzolid (Jones et al., 1996 ; Kaatz and Mason et al., 1996 ; Seo, 1996 ; Zurenko et al., 1996) .

تم تصنيع Ranbezolid لكونه ذي فعالية واسعة الطيف تجاه المكورات الموجبة لصبغة كرام و العصيات السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية (Ratham et al., 2002).

يعمل Ranbezolid بكفاءة عالية ضد الجراثيم إذ يملك تركيز مثبط أدنى MIC يتراوح بين (0.06-2 µg/ml) حسب نوع العزلة تحت الاختبار (Pankuch et al., 1994 ; Visalli et al., 1997) ، و يكون فعالاً حتى ضد المكورات العنقودية الذهبية السالبة لاختبار التجلط (CONS) ، ويعمل Linezolid كمركب علاجي واسع الطيف إذ يكون فعالاً تجاه معظم الجراثيم الموجبة لصبغة كرام حتى المقاومة للمضادات الحيوية فضلاً عن بعض الجراثيم اللاهوائية وجراثيم *Mycobacterium tuberculosis* و *Neisseria* بنوعها (Moellering , 2003) ، بما أن مركبات Oxazolidinones هي مركبات مصنعة حديثاً لذلك لم يسجل ضدها مقاومة إذ لا تتأثر

فعاليتها بالمقاومة الجرثومية في كل من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام (Robert and Moellering, 2003; Hoellman et al. 2003) . وقد حضر مركب Oxa. من قبل (الحواني ، ٢٠٠٥) ، وذكر ان هذا المركب يتصف بفعاليتيه الواسعة الطيف تجاه السلالات المرجعية *Escherichia coli* ATCC 25922 و *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ، قابل للذوبان في مذيبيات الماء - الايثانول - Dimethylsulfoxide - السائل الافتراضي للمعدة ، عديم السمية تجاه كريات الدم الحمراء للانسان ، ذو جرعة قاتلة متوسطة مقدارها ١١,٧ غم / كغم ، لا يسبب حساسية ، وهو مركب مثبط للجراثيم لة جرعة قاتلة وسطى مقدارها ٨ ، ١٠ ، ١٠ ميكروغرام / قرص لكل من السلالات المرجعية ATCC 25923 *Escherichia coli* ، *Staphylococcus aureus* ATCC 25922 و *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ، على التوالي .

الهدف من الدراسة

دراسة الفعالية الحيوية لمركب 2,2-diamino

2.5-di(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-5-thioureyal-(1,2,4) Oxadizolidine (Oxa.) المحضر مخبرياً ضد بعض العزلات السريرية . لغرض اثبات امكانية استخدامه مستقبلاً كعلاج مضاد للجراثيم .

المواد وطرائق العمل

تم الحصول على المركب 2,2-diamino-2,5-di(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-5-thioureyal-Oxadizolidine (1,2,4) المحضر مخبرياً والمنقى والمشخص كيميائياً من قبل المدرس المساعد إسماء الحواني / كلية العلوم / جامعة البصرة . وتم تقييم فعاليتها ضد عزلات جرثومية عزلت من عينات سريرية مختلفه .

جمع العينات Sampling

جمعت ١٠٠ عينة سريرية مختلفة للمدة من ٢٠٠٣/٩/١ و لغاية ٢٠٠٤/٥/١ ، تضمنت (٨٨) عينة إدرار و (٢) عينة دم و (٣) عينة قشع Sputum و (٢) عينة مسحة انفية و (١) عينة سائل منوي و (١) مسحة من اللوزتين و (١) عينة مسحة

اختبار انزيم التجلط Coagulase test
استخدم هذا الاختبار للتمييز بين جراثيم *Staph. aureus* و *Staph. epidermidis* إذ اختبرت الجراثيم على احداث التجلط في بلازما الانسان نتيجة افراز انزيم Coagulase حسب الطريقة المذكورة في (Cowan , 1975) .

تم دعم تشخيص العزلات السريرية باستخدام API system .

اختبار الحساسية الدوائية للعزلات السريرية Antibiotic susceptibility

المضادات الحيوية المستخدمة

اجري هذا الاختبار باستخدام ١٠ انواع من المضادات الحيوية المجهزة من الشركات المبينة في جدول ١ و بالتراكيز المبينة أمامها . حضرت المعلقات الجرثومية للعزلات السريرية المراد إختبارها فضلا عن انبوبة ماكفرلاند و المحلول الدارئ الفيسيولوجي حسب الطريقة المذكورة في (Collee et al., 1996) .

اجري اختبار الحساسية الدوائية حسب الطريقة المذكورة في (Collee et al., 1996) بزراع المعلقات الجرثومية على وسط المضادات الحيوية Antibiotic media (Difco) تم وزعت أقراص المضادات الحيوية على سطح الوسط مع مراعاة ترك مسافة بين قرص و آخر و بعد الحضان بدرجة ٣٧⁰C لمدة ٢٤ ساعة تم تسجيل النتائج بقياس قطر التثبيط حول كل قرص و مقارنتها مع الجداول القياسية لمنظمة الصحة العالمية (١٩٧٧ , WHO) لتحديد حساسية العزلات.

من المهبل HVS و (١) عينة خروج و (١) مسحة أذن.

التشخيص الجرثومي

شخصت العزلات الجرثومية السالبة لصبغة كرام

كالتالي :

حضرت مسحات من الجراثيم النقية على شرائح زجاجية نظيفة وصبغت بصبغة كرام و تم فحصها بالمجهر الضوئي على قوة 100 x و سجلت النتائج. اختبرت قدرته الجراثيم على انتاج انزيم الاوكسيديز لغرض التمييز بين عائلته Pseudomonadaceae و Enterobacteriaceae وكذلك اجريت اختبارات IMVC (اختبار الاندول Indole test ، اختبار المثيل الأحمر Methyl red test ، اختبار فوكس بروس كاور Vogas-proskauer test اختبار استهلاك السترات Citrate utilization) . حسب ما ذكر في (Blazevic and Ederer, 1975) .

تم اجراء اختبار انتاج كبريتيد الهيدروجين H2S production واختبار انزيم اليوريز Urease test حسب الطريقة المذكورة في (Cowan, 1975) .

اما الجراثيم الموجبة لصبغة كرام فشخصت بالاختبارات التالية

اختبار انزيم الكاتليز Catalase test

تم الحصول على مكورات عنقودية ومكورات مسبحية موجبة لصبغة كرام ، اجري اختبار انتاج انزيم الكاتليز للتمييز بينهما و حسب ما ذكر في (Blazevic and Ederer , 1975) .

اسم المضاد الحيوي	الرمز	التركيز لكل قرص	الشركة المجهزة
Gentamycin	GN	10 µg	Oxoid
Ampicillin	AMP	10 µg	الرازي
Rifampcin	RD	5 µg	Oxoid
Tetracyclin	TE	10 µg	Oxoid
Erythromycin	E	5 µg	الرازي
Streptomycin	S	10 µg	سامراء
Cephalosporin	KF	30 µg	الرازي
Penicillin	P	10 µg	الرازي
Nitrofurantion	NI	50 µg	الرازي
Nalidixic acid	NA	30 µg	Oxoid

جدول ١. المضادات الحيوية المستخدمة في الحساسية الدوائية و الشركات المجهزة

مقاومة للمضادات الحيوية بشكل كبير (Glupcznski, 1996). تم استخدام التركيز المثبط الأدنى 30 µg/ml في تحضير اقراص المركب المستخدمة في اختبار حساسية العزلات السريرية للمركب المحضر و يعد التركيز المثبط الأدنى والجرعة القاتلة الوسطى اهم العوامل في تحديد الجرعة العلاجية للمركبات العلاجية إذ يتم تقسيم الجرعة القاتلة الوسطى على ١٠ او ١٠٠ حسب التركيز المثبط الأدنى . (Jaime and William , 1991) .

تم تشخيص ٣٨ عزلة *E. coli* (Collee et al., 1996; Cowan, 1975; Jawetz et al., 1998) عزلت من الإدرار بنسبة ١٠٠% ، وهي ممرضة للمجاري البولية عند عزلة بأعداد تفوق ١٠^٣-١٠^٥ CFU/ml (Collee et al., 1996) ، تسبب ما يقارب ٤٥% من التهابات المجاري البولية (Nester et al., 1998) و تعد من أكثر الممرضات شيوعا في الجهاز البولي إذ تكون احدى مسببات التهاب الجهاز البولي السفلي Cystitis و العلوي Pyelonehphritis (Harberg et al., 1981). وعند إجراء الحساسية الدوائية لهذه العزلات وجد أن ٣٤ عزلة تحمل مقاومة متعددة بنسبة ٨٩,٤٧% بينما ظهرت ٣٠ عزلة حساسة للمركب المحضر بنسبة ٧٨,٩%. توزعت العزلات المقاومة كالاتي ٢٤ عزلة مقاومة لمضادات AMP, RD, TE, E بنسبة ٦٣,١٥%. و أظهرت ٩٢% من هذه العزلات حساسية للمركب المحضر . في حين ٤ من العزلات كانت مقاومة لمضادات AMP, RD, TE, E بنسبة ١٠,٥%. و ٣ عزلات مقاومة لمضادات AMP, RD بنسبة ٧,٨٩% وسجلت عزلتين مقاومة لمضادات AMP, RD, TE, E, NA بنسبة ٥,٢%

حساسية العزلات السريرية للمركب المحضر

استخدمت طريقة (Bauer et al., 1966) في تقييم حساسية العزلات السريرية للمركب المحضر باستخدام طريقة انتشار القرص Disc diffusion method.

تم استخدام التركيز المثبط الأدنى 30 µg/ml في تحضير اقراص المركب المستخدمة في اختبار حساسية العزلات السريرية للمركب وحسب الطريقة المذكورة في الحواني (٢٠٠٥) .

نشر ٠,١ مل من المعلقات الجرثومية للعزلات السريرية المحضرة حسب طريقة (Collee et al., 1996) على وسط المضادات الحياتية Antibiotic Media ووزعت الأقراص المحضرة من المركب بتركيز 30 µg / disc على الأطباق المزروعة ثم تركت لمدة نصف ساعة لاستقرار الاقراص و نقلت الاطباق بعد ذلك الى الحاضنة بدرجة ٣٧ م لمدة ٢٤ ساعة تم قياس قطر التثبيط حول كل قرص وسجلت النتائج (Bauer et al., 1966).

النتائج والمناقشة

تقييم فعالية المركب المحضر مختبريا على العزلات السريرية

من ١٠٠ عينة سريرية عُزلت مائة عزلة جرثومية لغرض معرفة حساسيتها للمركب المحضر ومقارنته مع المضادات الحيوية. تعد الحساسية الدوائية من الاختبارات التي يعول عليها في اختيار العلاج الملائم للإصابة و الذي يقضي على الجراثيم المسببة له (الجبوري، ١٩٩٠) . وعادة تحمل العزلات السريرية مقاومة للمضادات الحيوية اكثر من العزلات البيئية إذ أن تعرضها المباشر للمضادات وبشكل مستمر ولد ضغطاً على هذه الجراثيم أدى الى تطوير

بنسبة ١٩,٠٤% وكانت حساسة للمركب المحضر بنسبة ١٠٠%. جدول (٢)

أما عزلات *Klebsiella sp.* الإثنتي عشرة كانت ٩ عزلات منها من عينات الإدرار بنسبة ١٠,٢%. ٣ عزلات من عينات القشع .

تعتبر *Klebsiella* من أهم ممرضات الجهاز التنفسي السفلي (Collee et al., 1996) وتعد ممرضة لهذا الجهاز إذا عزلت بأعداد تفوق ١٠^٨ وحدة مكونة للمستعمرة/مل (الجبوري، ١٩٩٠). سجلت ١١ عزلة منها مقاومة متعددة للمضادات بنسبة ٩١,٦% و أظهرت حساسية للمركب المحضر بنسبة ٧٥%. توزعت طرز المقاومة بشكل ١٠ عزلات مقاومة لمضادات AMP, TE, E بنسبة ٨٣,٣% وكانت هذه العزلات حساسة للمركب المحضر بنسبة ٧٠%. وسجلت عزلة واحدة طراز المقاومة AMP, RD, TE, E بنسبة ٨٣% وكانت حساسة للمركب المحضر بنسبة ١٠٠%. وظهرت عزلة واحدة حساسة ٨,٣% إذ أظهرت مقاومة فقط AMP, TE فيما كانت حساسة لباقي المضادات والمركب المحضر بنسبة ١٠٠%. جدول (٢)

أما عزلات *P. aeruginosa* فقد شكلت ٦,٨% من الجراثيم المعزولة من الإدرار إذ تم عزل ٦ عزلات من عينات الإدرار و تم عزل عزلة واحدة من عينة خروج و عزلة من مسحة الإذن .

تسبب *P. aeruginosa* إصابات المجاري البولية وخاصة في الأشخاص الذين خضعوا لعمليات قسطرة أو المصابين بجروح في المجاري البولية (Jawetz et al., 1998) وتشكل ١٠% من ممرضات المجاري البولية (Nester et al., 1998) وتعد من الممرضات الخطرة بسبب مقاومتها لمعظم

وكانت جميعها حساسة تجاه المركب المحضر بنسبة ١٠٠%. ظهرت ٤ عزلات حساسة إذ كانت اثنتين منها مقاومة لمضادي AMP, TE فقط وواحدة مقاومة للـ RD, E وواحدة مقاومة للـ AMP, RD وكانت جميعها حساسة للمركب المحضر بنسبة ١٠٠% جدول (٢) .

أما العزلات الواحدة و العشرين الموجبة لصبغة كرام فقد عزلت ١٩ منها من الإدرار بنسبة ٢١,٥% و اثنتين منها عزلت من المنخرين شخضت على أنها COPS. تمتاز COPS أنها من الممرضات المقاومة للمضادات الحيوية وتسبب العديد من الأمراض أهمها اخماج القناة البولية إذ تشكل ٥% من ممرضات الجهاز البولي (فرهاد و قنبر، ١٩٨٦؛ Kloos and Bannerman, 1994؛ Nester et al., 1998). وتشكل نسبة ١١% من عزلات المنخرين (الجبوري، ١٩٩٠) وقد سجلت جميع عزلات COPS المعزولة خلال هذه الدراسة مقاومة متعددة للمضادات بنسبة ١٠٠% بينما أظهرت حساسية عالية تجاه المركب المحضر بنسبة ٩٠,٤٧%. إذ ظهرت ٧ عزلات منها مقاومة لمضادات AMP, P, E, NA, NI بنسبة ٣٣,٣٣% وظهرت ٦ عزلات واقعة ضمن هذه المجموعة حساسة للمركب المحضر بنسبة ٨٥,٧% ، وسجلت عزلة واحدة طراز المقاومة GN, AMP, E, P, NA, NI بنسبة ٤,٧٦% و قد أظهرت هذه العزلة مقاومة أيضا للمركب المحضر. وظهرت ٩ عزلات مقاومة لمضادات E, NI, NA بنسبة ٤٢,٨٥% و لم تظهر هذه العزلات مقاومة للمركب المحضر إذ أظهرت حساسية بنسبة ١٠٠%. وعزلت ٤ عزلات مقاومة لمضادات E, AMP, NI, NA

S, NI, NA بنسبة ١٠٠% وكانت حساسة للمركب المحضر بنسبة ١٠٠% .

أما عزلات *Streptococcus pyogenes* فقد سُجّلت بنسبة ٢,٢٧% في عينات الإدرار و سُجّلت عزلة واحدة من مسحة اللوزتين. وهي تعد من أخطر ممرضات اللوزتين وتمتاز بمقاومتها للمضادات الحيوية (Collee et al., 1996). وقد أظهرت العزلات الثلاث مقاومة متعددة للمضادات الحيوية بنسبة ١٠٠% بينما أظهرت حساسية للمركب المحضر بنسبة ١٠٠%. وسُجّلت عزلتان منها مقاومة لمضادات TE, NI, NA و عزلة واحدة أظهرت مقاومة لمضادات TE, NI, NA, RD.

في السنوات الماضية كان البنسلين هو العلاج الأساسي لإصابات *Strept. pyogenes* لكن في الوقت الحاضر ظهرت مشاكل عديدة في فشل العلاج بالبنسلين وهذا الفشل نابع من وجود أجناس مترافقة معها تفرز انزيم B-Lactamase (Neeman et al., 1998). وربما تغزو *Strept. pyogenes* الخلايا الطلائية وتكون بعيدة عن تأثير البنسلين .

أما الجراثيم التي تم تشخيصها على أنها *Enterococcus faecalis* فقد عزلت بنسبة ١,١% من عينات الإدرار وتعد هذه الجرثومة من ممرضات الجهاز البولي إذا عزلت باعداد تفوق 10^4 CFU/ml (الجبوري، ١٩٩٠) سُجّلت عزلة واحدة من عينات السائل المنوي وسُجّلت بأنها ملوثة للسائل المنوي وغير ممرضة وسُجّلت طراز المقاومة المتعددة بنسبة ١٠٠% لمضادات AMP, E, NI, NA و أظهرت حساسية بنسبة ١٠٠% للمركب المحضر. كانت معظم عزلات *Enterococcus faecalis* حساسة لمضاد الأمبسلين و الفانكوميسين لكن في الوقت الحاضر

المضادات الحيوية (Collee et al., 1996). وقد سُجّلت العزلات المعزولة خلال هذه الدراسة مقاومة متعددة بنسبة ١٠٠% وسُجّلت حساسية للمركب المحضر بنسبة ١٠٠% وتوزعت العزلات المقاومة للمضادات الحياتية بشكل ٧ عزلات مقاومة لمضادات AMP, RD, TE, E, NI, NA بنسبة ٨٧,٥% وأظهرت جميعها حساسية للمركب المحضر بنسبة ١٠٠%. وظهرت عزلة واحدة مقاومة لمضادات AMP, RD, TE, NI, NA بنسبة ١٢,٥% و أظهرت حساسية للمركب المحضر بنسبة ١٠٠% .

تم عزل جراثيم المتقلبات *Proteus* الاربع بنسبة ٣,٤% من عينات الإدرار إذ عزلت ٣ عزلات منها من الإدرار وعزلت عزلة واحدة من المهبل . تعد *Proteus sp.* من ممرضات الجهاز البولي التي تسبب مشاكل عديدة لأنها تحول الوسط الى قاعدي بتحويل اليوريا الى أمونيا و تسبب تكلس المثانة وتكون الحصى (الجبوري، ١٩٩٠). وتشكل *Proteus* نسبة ٢١% من ممرضات الجهاز البولي (Nester et al., 1998) بينما تسبب إصابة المهبل خاصة في النساء الحوامل (Collee et al., 1996). وقد أظهرت العزلات الأربعة مقاومة متعددة بنسبة ١٠٠% وسُجّلت حساسية للمركب المحضر بنسبة ١٠٠% ، توزعت العزلات المقاومة للمضادات الحياتية بشكل ٣ عزلات مقاومة للـ AMP, TE, E, NI, NA بنسبة ٧٥% وكانت حساسة للمركب المحضر بنسبة ١٠٠%. وسُجّلت عزلة واحدة مقاومة للـ AMP, E, NI, NA بنسبة ٢٥% و اظهرت حساسية للمركب المحضر بنسبة ١٠٠% .

وعزلت عزلتي *Salmonella sp.* من عينات الدم ، وأظهرت مقاومة متعددة لمضادات RD, TE,

المحضر فعالية جيدة اذ لم تظهر سوى ١١ عزلة مقاومة للمركب , قد يعود السبب في ذلك الى امتلاك هذه الجراثيم لميكانيكية دفع efflux pump لمركبات Oxazolidine (Robert and Moellering , 2003) او قد يعود السبب في المقاومة الى طبيعة جدار الجراثيم السالبة لصبغة كرام الذي يجعلها مقاومة للعديد من المضادات الحيوية لامتلاكها طبقات متعددة من الدهون lipopolysaccharid , lipoprotein , phospholipid التي تكون كجدار يقي الجراثيم من ضرر المضادات الحيوية وتقلل من نفاذ عوامل العلاج وخاصة ذات الاوزان الجزيئية العالية من الاختراق والوصول الى الموقع المستهدف في الخلية الجرثومية (Baron , 2002) او بسبب وجود بلازميدات مقاومة لهذا المركب فيها والتي تنتشر بشكل كبير في العائلة المعوية (Herman and Gerding , 1991 ; Collee et al. 1996) .

انبثقت عزلات مقاومة لهذين المضاديين — (Collee et al., 1996).

ولا تشكل عزلة CONS امراضية للجهاز البولي وانما تعد من الجراثيم الانتهازية التي تصبح ممرضة عندما تتوفر لها الظروف الملائمة (Jawetz et al., 1998).

اذ سجلت جميعها مقاومة متعددة بنسبة ١٠٠% لمضادات AMP, E, NI, NA وكانت حساسة بنسبة ١٠٠% للمركب المحضر. بالرغم من ان هذه العزلات السريرية كانت تتعرض لاول مرة لهذا المركب الا ان هذا لم يمنع ظهور مقاومة للمركب في ٨ عزلات *E. coli* وعزلاتي COPS و ٣ عزلات من *Klebsiella* وكانت فعالية اكبر تجاة الجراثيم الموجبة لصبغة كرام اذ تراوحت اقطار التثبيط عليها 15-25 mm بينما كانت 10 - 25 mm على العزلات السالبة لصبغة كرام وهذا يوافق ما ذكر في (Kaatz and Seo, 1996 ; Ford et al. 1998)

(Robert and Moellering , 2003) بأن مركبات Oxazolidine تكون اكثر كفاءة على الجراثيم الموجبة لصبغة كرام وخاصة المقاومة للمضادات . اذ اظهر المركب المحضر فعالية على جراثيم COPS المقاومة لمضاد البنسلين اذ ظهرت ٨ عزلات مقاومة للبنسلين وكانت ٦ منها حساسة للمركب المحضر ولم تظهر سوى عزلتين مقاومة للمركب بالرغم من ان المركب يمتلك حلقة Oxazolidine المشابهة لحلقة Thiazolidine في البنسلين (Hugo and Russell , 1989) . وقد يعود السبب في ذلك الى وجود حلقة الفينول او عنصر الكبريت السامين للحياء المجهرية (الكاطع وجماعة , ١٩٨٢) اما على الجراثيم السالبة لصبغة كرام فقد اظهر المركب

جدول (٢). الحساسية الدوائية للعدلات السريرية تجاه المضادات الحيوية القياسية ومركب Oxa. المحضر

اسم البكتريا	عدد العزلات	معدل نظر منطقة التنبيب (ملم)										
		Oxa.	GN	AMP	RD	TE	E	S	KF	P	NI	NA
<i>Staphylococcus epedirmidis</i>	10	15- 25	20	8- 11	15- 20	15- 20	10- 13	15- 20	15- 22	30	10	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	٢١	R- 25	10- 20	10- 25	15- 20	19- 25	8- 13	15- 20	15- 20	15- 30	10	10
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	21- 20	15	15	11- 15	10	10- 17	15- 20			10	12- 13
<i>Enterococcus faeclis</i>	2	25	25	10- 11	30	15	10	17- 20			10	13
<i>Escherichia coli</i>	38	R- 25	13- 25	8- 13	8- 17	8- 17	8- 17	15- 20			18- 22	10- 20
<i>Klebsiella sp.</i>	12	R- 25	15- 20	7- 11	14- 25	5- 14	7- 15	15- 25			15	15- 20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	15- 25	20- 30	8- 11	10- 14	8- 14	10- 13	15- 18			10- 11	10
<i>Proteus sp.</i>	4	10- 22	15- 24	10- 11	15- 30	10- 20	10- 12	15- 30			10- 13	10
<i>Salmonella sp.</i>	2	15- 16	15	15	10- 13	10	15- 17	10			10	10
All isoletes	100	R- 25	10- 25	7- 25	8- 25	5- 25	7- 17	10- 30			10- 22	10- 20

Oxa.=Oxazolidin,GN=Gentamycin,AMP=Ampicillin,RD=Rifampicin,TE=Tetracyclin,E=Erythromycin, S=Streptomycin , Kf=Cephalosporin , P=penicillin , NI=Nitrofurantoin , NA=Nalidixic acid

References:

المصادر العربية

- الجبوري، محميد مد الله. ١٩٩٠. علم البكتريا الطبية. وزارة التعليم العالي و البحث العلمي- جامعة الموصل- كلية العلوم. ٣٨٨ صفحة.
- الحواني , اسراء عبد علي . ٢٠٠٥ . دراسة بيولوجية لتقييم مركب Oxadizolidine المحضر مخبريا واستخدامه للقضاء على الجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية . رسالة ماجستير . كلية العلوم . جامعة البصرة .
- الكاطع، جاسم محمد؛ النجار، جلال مصطفى؛ صابر محمد . ١٩٨٢ . مقدمة في الكيمياء العضوية. مطبعة جامعة صلاح الدين ، الطبعة الأولى. ٣٢٠ صفحة.
- فرهاد، أكرم داود؛ قنبر، سروري علي . ١٩٨٦ . الفنية الطبية. دار التقني للطباعة والنشر . وزارة التعليم العالي والبحث العملي . مؤسسة المعاهد الفنية. ١٥٦ صفحة.

الاجنبية

- Alcamo, E. (1996) . Chemotherapeutic Agents and Antibiotics. Fundamental of Microbiology. 5th ed. Addison Wesley, Longman Inc. U.S.A. 693-720.

- Baron, S. (2002) . Antimicrobial Chemotherapy. Medical Microbiology. 4th ed. www.gsbs.utmb./microbook.
- Bauer , A.W. ; Kirby , W.M.M. and Sherris , J.C. (1966) . Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method . Am. J. Path. 45 : 493-496.
- Blazevic, J. D.and Ederer, G. M. (1975) . Principles of Biochemical Test in Diagnostic Microbiology. John Wiley and Sonc. Inc. U.S.A. 136 pp.
- Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Babachyn, M. R.; Mannineu, P. R.; Vlamowicz, D. A.; Garmon, S. A.; Greaga, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; Zureuko, G. E.and Ford, C. W. (1996). Synthesis and antibacterial activity of V-100592 and V-100766. two Oxazolidinone antibacterial agents for potential treatment of multidrug-resistant gram positive bacterial infection. J. Med. Chem. 39: 673-379.
- Collee, J.; Fraser, A.; Marmion, B. and Simon, A. (1996) . Makie and McCartney Practical Medical Microbiology. 14th ed. Churchill Liverstone. New York. 978 pp.
- Cowan, S. T. (1975) . Manual for the Identification of Medical Bacteria . 2nd ed. Cambridge University Press. Cambridge, London. 238 pp.
- Ford, C.; Hamel, J.; Stapert, D.; Moeraman, J.; Huthison, D.and Barbachyn, M.. (1999) . Oxazolidinones, a new class of antimicrobials, infections in medicine. 16: 435-45.
- Ford, C.; Hamel, J.; Wilson, D. M.; Moeraman, J. K.; Staper, D.; Yancey, R. G.; Hutchinson, D. K.; Barbachyn, M. R.and Brickner, I. (1998) . In vitro activities of V-100592 and U-100766, Novel Oxazolidinone antimicrobial agents against experimental bacterial infections. Antimicrob. Agents Chemothera. 40: 1508-1513.
- Glupczynski, Y. (1996). Culture of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing. In: *Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis and basic research*. Lee, A. and Megraud, F. (eds.). W B Saunders company Ltd. London. 17-32.
- Gold, H. S.and Moellering, R. C. (1996) . J. Antimicrobial drug resistance [PMID: 8875923]. N. Eng. J. Med. 355: 1445-53.
- Hakenbeck, R.; Rarpay, M.and Romasz, A. 1980. Multichanges of penicillin binding proteins in penicillin resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* . Antimicrob. Agents Chrmothera. 17: 364-371 (Medline).
- Harberg, L.; Jodal, U.; Korhonen, T. K.; Lindin-Janson, G.; Linberg, U.and Svaubory Eden, G. (1981) . Adhesion, Haemagglutination and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infectious. Infection and Immunity 31: 564-570.

- Harrey , J. and Mason , L. (1998) . The use and Misuse of Antibiotics in Agriculture . Part 1 . Current Usage . Published 1998 . By Soil Association , Bristol , UK.
- Herman, D. J.and Gerding, D. (1991) . Antimicrobial resistance among enterococci. Antimicrob. Agents Chemothera. 35: 1-4.
- Hoellman, B. D.; Gengrong, Lin, Lauss, M. E. Ashok; Michael, R. J.and Petter, C. A. (2003) . Antipneumococcal and antistaphylococcal activities of Rabenzolid (RBC644). A new Oxazolidinones compared to those of other agents. Antimicrob. Agents Chemothera. 47: 1148-1150.
- Horodniceanu, R.; Bougueleret, L.; Al-Solh, N.; Bieth, G.and Delbos, F. (1979) . High level, plasmid borne resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis* sub sp. *Zymogenes*. Antimicrob. Agents Chemother. 16: 686-689.
- Hugo, W. B.and Russell, A. D. (1989) . Bacterial Resistance to Antibiotics. Pharmaceutical microbiology. Butler and Tonner Ltd. Fome and London. 203-225.
- Internet File . WWW.niaid.nih.gov/ . (2004) .
- Jaime , N.D. and William , A.R. (1991) . Wilson and Gilsvolds Text book of Organic Medical and Pharmaceutical Chemistry . 9th ed. Science . Typographers . Inc. J.B. Lippincott company . Philadelphia . 909 pp.
- Jawetz, E.; Melnick, J. and Adlberg, E. (1998) . Review of Medical Microbiology. Appleton and Lange. 21st edt. 740pp.
- Jones, R. N. A.; Johnson, D. M.and Erwin, M. E. (1996) . In vitro antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U. 100766. Two novel flourinated oxazolidinones. Antimicrob. Agents Chemother. 40: 720-726.
- Kaatz, R. N. and Seo, S. M. (1996) . In vitro activities of oxazolidinone compounds U-100592 and U. 100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob. Agents Chemother. 40: 749-801.
- Katzung, B. G. (Ed.) (1989) . Basic and Clinical Pharmacology. 4th ed. East Norwalk. Appleton and Lange. 79-85.
- Kloss, W. E.; Bannerman, R. L. (1994) . Up date on clinical significance of coagulase negative staphylococci. Clin. Microbiol. Rev. 7: 117-140.
- Mason, E. O.; Lambert, L. B. and Kaplan, S. L. (1996) . In vitro activities of oxazolidinones -100592 and U. 100766 against penicillin resistant and cephalosporin resistant strain of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 40: 1039-40.

- Moellering , Jr. (2003) . Linezolid : The first Oxazolidinone Antimicrobial . Annals of Internal Medicine . 138 : 135 – 142 .
- Moellering, R. C. (1999) . (Ed.). J. A novel antimicrobial agent. Joins the battle against resistant bacteria. [PMID 10068364]. Ann. Intern. Med. 130: 155-7.
- Neeman, R.; Keller, N. Barzilai, A.; Koreman, Z. and Sela, S. (1998) . Prevalence of the internalization associate gene part Fl, Among Persisting group A *Streptococcs* strains isolated from asymptomatic carrier. Lancet 352: 1975-1977.
- Nester, E. W.; Roberts, C. E.; Pearsall, N. N.; Anderson, D. G. and Nester, N. T. (1998) . Microbiology, A human perspective. 2nd ed. McGraw-Hill. 447 pp.
- Pankuch, G. A.; Jacobs, M. R.; Appelbaum, P.C. (1994) . Study of Comparative antipneumococcal activities of penicillin G. R. P 59500, Erythromycin, Sparfloxacin ciprofloxacin, and Vancomycin by using time kill methodology. Antimicrob. Agents Chemother. 38: 2065-2072.
- Philippon, A.; Labia, R. and Jacoby, G. (1989) . Extended spectrum *B*-lactamase. Antimicrob. Agents Chemother. 33: 1131-1136 (Abstract).
- Ratham, A.; Mehta . D.A.; Pandya, B.; Bhateja, M.; Mathur, P.; Singhal, T. ; Sood, S.; Malhotra, R.; Yadav, S. ; Ray, A. Roa, A. and Ruder, S. (2002) . 42nd Inersci. Conf . Animicrob. Agents Chemothera. F.1288.
- Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents . (1998) . Report of House of Lord Select Committee on Science and Technology . London : Stationary Office .
- Robert, G. and Moellering, Jr. (2003) . Linezolid: the first oxazolidinone Antimicrobial. Annals of Internal Medicine. 138:135-142.
- Visalli , M.A. ; Jacobs , M.R. and Appelbaum , P.C. (1997) . Antipneumococcal activity of BAY 12-8039 , anew quinolone , compared with activites of three other quinolones and four beta-lactams . Antimicrob. Agents Chemothera. 41 : 2786-2789.
- Visalli, M.A. ; Jacobs, M.R. and Aplelbaum, P.C. (1996) . MIC and time-kill study of Dup-6859 at ciprofloxacin , levofloxacin , sparfloxacin , cofotaxime , imipenemaud rancomycin against nine penicillin susceptible and resistant pneumococci . Antimicrob. Agents Chemothera. 40 : 363-366
- WHO , World Health Organization . (1977) . Technical Report Series . Rep 610 . W.R.O. Geneva .
- WHO , World Health Organization . (1987) . Manual for Laboratory Investigation of Acute Enteric Infection . CCD 183 : 83-3 .

- WHO , World Health Organization . (2000) . Overcoming Antimicrobial Resistance . Geneva . Switzerland .
- World Health Organization . (1997) .The medical impact of the use of antimicrobials in food animals : Report of WHO meeting , Berlin , Germany . 13 – 17 October . Geneva
- Zurenko, G.E. ; Yagi, B.H. ; Schaadt,R.A. ; Allison, J.W. ; Kitburn, J.O. ; Glickman, S.E. ; Hutchinson, D.K. ; Barbachyn, M.R. ; Brickner,S.J. (1996) . In vitro activity of V-100592 and V-100766 . novel oxazolidinone antibacterial agents . Antimicrob. Agents Chemothera. 40 : 639- 845.

Summary

The antimicrobial activity of the compound Oxazolidine was studied against some clinical isolates by using disc diffusion method . The Oxa. has broad spectrum of biological activity . It was effective against both gram negative and positive . The percentage of susceptibility of the isolates to Oxa. Was 87 % . The isoletes of *Escherichia coli* , Coagulase Positive *Staphylococcus* (COPS) and *Klebsiella* sp. Were susceptible to Oxa. By 78.94 % , 90.47 % and 75 % respectively . While the isolates *Pseudomonas aeruginosa* , Coagulase Negative *Staphylococcus* (CONS), *Streptococcus pyogenes* , *Proteus* sp. , *Salmonella* sp. , *Enterococcus faecalis* were susceptibility to Oxa. With 100 % .

From 100 isoletes used in this study only 13 were resistente to the Oxa. compound As follow : 8 isoletes *Escherichia coli* , 2 Coagulase Positive *Staphylococcus* and 3 *Klebsiella* sp.