

بررسی اثرات ضدباکتریایی عصاره هیدروالکلی ۸ گیاه دارویی بر ضداستافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومايسين

محمدباقر مجنونی^۱، رامین عبیری^{۲*}، نازنین سادات عفنانزاده^۱، پیمان ملک خطابی^۱

۱- دانشجو داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲- استادیار، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*آدرس مکاتبه: کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی

پست الکترونیک: rabiri@kums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۱/۳۰

تاریخ تصویب: ۹۰/۱/۲

چکیده

مقدمه: استافیلوکوکوس اورئوس یکی از مهم‌ترین باکتری‌های ایجادکننده عفونت در انسان به شمار می‌رود. این باکتری به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله وانکومايسين مقاوم و یا در حال مقاوم شدن است.

هدف: از آنجایی که مقاومت نسبت به وانکومايسين به عنوان یکی از آخرین داروهای درمان‌گر عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس در حال افزایش است یافتن داروهای جای‌گزین اهمیت ویژه‌ای دارد. این مطالعه به بررسی اثر ضدباکتریایی عصاره‌های هیدروالکلی ۸ گیاه دارویی ایران بر سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس مقاوم به وانکومايسين پرداخته است.

روش بررسی: در این مطالعه اثرات ضد میکروبی عصاره آبی الکلی بلب موسیر و سیر، برگ گزنه، بومادران، غازیاقی و شنبلیله و همچنین دانه شنبلیله و خردل سفید با روش‌های انتشار دیسک و رقیق‌سازی در محیط مایع برای تعیین کم‌ترین غلظت بازدارنده از رشد ۱۵ سویه مقاوم به وانکومايسين استافیلوکوکوس اورئوس بررسی شده است.

نتایج: از بین ۸ عصاره، عصاره بلب گیاه موسیر با MIC 50 به میزان ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بیشترین و عصاره برگ غازیاقی (MIC 50) برابر ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) نیز کم‌ترین اثر را از خود نشان داد.

نتیجه‌گیری: از آنجا که در استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومايسين در حال گسترش است، یافته‌های این مطالعه به ویژه تأثیر چشم‌گیر عصاره بلب موسیر بر روی ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومايسين می‌تواند بسیار دارای اهمیت باشد اما کاربرد بالینی این عصاره‌ها نیازمند مطالعات بیشتر است.

کل واژگان: استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومايسين، گیاهان دارویی، ویژگی ضد میکروبی



مقدمه

و دانه آن، برگ گزنه، بومادران، غازیاقی و بلب سیر و موسیر و همچنین دانه خردل) بر ضداستافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومایسین پرداخته است.

مواد و روش‌ها

گیاه بلب موسیر (*Allium ascalonicum*) و سیر (*Alium sativum*)، برگ گزنه (*Urtica dioica*)، بومادران (*Achillea millefolium*)، غازیاقی (*Falcaria vulgaris*) و شنبلیله (*Trigonella foenum*) و همچنین دانه شنبلیله و خردل سفید (*Brassica alba*) پس از تهیه از فروشگاه معتبر از لحاظ سلامت و درست بودن گونه گیاهی به تأیید کارشناس هرباریوم گیاهان دارویی دانشکده داروسازی کرمانشاه رسیدند. سپس قسمت‌های مورد مطالعه جدا و در شرایط مناسب خشک شد.

عصاره‌گیری

جهت عصاره‌گیری از روش ماسراسیون (خیساندن) استفاده شد بدین‌منظور ۵۰ گرم از پودر خشک شده برگ، دانه یا بلب گیاه را در اتانول ۷۰ درجه ریخته و به مدت ۷۲ ساعت نگهداری شد. سپس عصاره با استفاده از کاغذ صافی معمولی صاف و با استفاده از دستگاه تقطیر در خلاء چرخان تغلیظ و خشک شد.

سویه‌ها

سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس از بخش عفونی بیمارستان امام خمینی کرمانشاه جداسازی شده بودند در آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشکده پزشکی با تست‌های بیوشیمیایی کاتالاز، کوآگولاز، DNase، رشد در مانیتول سالت آگار تا حد گونه شناسایی شدند. در مرحله بعد اثر غلظت ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر وانکومایسین بر سویه‌ها بررسی و ۱۵ سویه مقاوم به این غلظت آنتی‌بیوتیک به عنوان

استافیلوکوکوس اورئوس از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی، عفونت‌های ادراری، پوستی و منتشره با شیوع رو به افزایش است. این باکتری بیماری‌های فراوانی را مانند اندوکاردیت، استئومیلیت، پنومونی، سندرم شوک سمی، کورک و ... ایجاد می‌کند به گونه‌ای که می‌توان گفت که تمام افراد در طول عمر خود حداقل یک بار به عفونت با استافیلوکوکوس اورئوس مبتلا می‌شوند [۲،۱]. گسترش روز افزون مقاومت سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از مشکلاتی است که جامعه پزشکی امروزه با آن مواجه شده و با پیدایش سویه‌های نیمه مقاوم و مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های رایج و حتی داروهای خط آخر درمان مانند وانکومایسین، آینده درمان این گونه عفونت‌ها را با هاله‌ای از ابهام روبه رو کرده است [۳]. براساس گزارش CLSI (Clinical and laboratory Standards Institute) سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس با مقاومت به ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر وانکومایسین به عنوان استافیلوکوکوس مقاوم به وانکومایسین (VRSA) شناخته می‌شوند [۴]. مطالعات صورت گرفته در داخل و خارج کشور نشان‌دهنده افزایش شیوع استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکو مایسین بوده و مواردی از شیوع این باکتری‌ها در ایران [۵]، فرانسه [۶]، آمریکا [۷،۸] چین [۹]، کره [۱۰]، آلمان [۱۱] و ژاپن [۱۲] گزارش شده است.

افزایش روزافزون مقاومت در بین بسیاری از باکتری‌ها و نیز استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به وانکومایسین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مانند متی‌سیلین، اریترومایسین و تتراسیکلین، سبب شده است که پژوهشگران تلاش فراوانی را برای یافتن داروهای جدید ضد میکروبی صورت بدهند. یکی از منابع یافتن چنین داروهایی گیاهان هستند که در پزشکی سنتی ایران به صورت تجربی مورد استفاده قرار گرفته شده‌اند. این مطالعه نیز به بررسی اثر ضدباکتریایی عصاره هیدروالکلی ۸ گیاه که اثرات ضد میکروبی آنها به صورت تجربی گزارش شده (شامل شنبلیله



تحلیل داده‌ها: تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS (V=15) و با تست‌های توکی، دانکن و F صورت گرفت.

نتایج

در این مطالعه به تعیین اثر ضدباکتریایی عصاره‌ی هیدروالکلی بلب موسیر و سیر، برگ گزنه، بومادران، غازیاقی و شنبلیله و همچنین دانه شنبلیله و خردل سفید بر روی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومایسین پرداخته شده است. همان‌گونه که از جدول‌های شماره ۱ و ۲ بر می‌آید در بین ۸ عصاره گیاه مورد بررسی، موسیر مؤثرترین عصاره بود و بر روی تمام سویه‌ها اثر ضدباکتریایی از خود نشان داد. کم‌ترین غلظت بازدارنده از رشد این عصاره بر ۳ سویه ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر و بیشترین غلظت تنها برای یک سویه ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بوده است. در مورد عصاره غازیاقی که بالاترین غلظت بازدارنده از رشد در بین عصاره‌های بررسی شده از این عصاره بود بر دو سویه با غلظت ۲۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر و بر ۵ سویه نیز با غلظت بیش از ۵۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر اثرگذار بود. کم‌ترین MIC ۵۰ مربوط به عصاره موسیر به میزان ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر و بیشترین MIC ۵۰ برای عصاره غازیاقی به میزان ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر محاسبه شد (جدول شماره ۳). بر طبق آزمون F اثرات عصاره‌ها نسبت به باکتری‌ها متفاوت ($p \leq 0/05$) و بر اساس آزمون توکی بیشترین اختلاف مربوط به اثر دو عصاره غازیاقی و موسیر بود ($p \leq 0/05$). پایین‌ترین MIC ۹۰ نیز مربوط به عصاره موسیر به میزان ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر و بالاترین مقدار مربوط به عصاره‌های غازیاقی، خردل و بومادران به مقدار بیش از ۵۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. بر اساس آزمون دانکن مؤثرترین عصاره پس از موسیر، سیر با MIC ۹۰ ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و MIC ۵۰ برابر ۲۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومایسین شناسایی شدند [۴].

تست حساسیت میکروبی

برای تعیین حساسیت سویه‌های باکتری نسبت به عصاره ۸ گونه گیاهی از روش دیسک دیفیوژن به روش استاندارد کربی بائر استفاده شد به این ترتیب که ابتدا از تمام سویه‌ها غلظت نیم مک فارلند در محیط مولر هیتون براث تهیه و بر سطح محیط مولر هیتون آگار کشت داده شدند. دیسک‌های بلانک پادتن طب در غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از عصاره غوطه‌ور شد و پس از خشک شدن در فاصله‌های معین از یک دیسک و لبه پلیت بر سطح آگار مولر هیتون آگار قرار داده شدند. بر روی هر پلیت یک دیسک با آب مقطر و یک دیسک وانکومایسین قرار داده شد. پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه و سپس با اندازه‌گیری قطر هاله نبود رشد اطراف دیسک‌های حاوی عصاره، نتایج بررسی شدند [۱۳]. در مورد هر عصاره آزمایش دو بار تکرار و در صورت مشاهده اختلاف قطر هاله میانگین محاسبه شد.

تعیین کم‌ترین غلظت جلوگیری کننده از رشد (MIC)

آزمایش کم‌ترین غلظت بازدارنده رشد در پلیت ۹۶ خانه‌ای استریل و با روش رقیق‌سازی در محیط مایع (Micro broth dilution) انجام شد بدین ترتیب که ۷۵ میکرولیتر از سوسپانسیون ۱ به ۱۰۰۰ رقیق شده نیم مک فارلند باکتری معادل $10^8 \times 1/5$ cfu/ml به چاهک دارای ۷۵ میکرولیتر از غلظت‌های بین ۲ تا ۵۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در محیط مولر هیتون براث افزوده شد. در یک ردیف کنترل تنها سوسپانسیون میکروبی و محیط کشت و در یک ستون از غلظت‌های عصاره‌ها ریخته شد. میکروپلیت‌ها در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفته و پس از آن نتایج بر حسب کم‌ترین غلظتی از عصاره که کدورت ناشی از رشد باکتری در آن مشاهده نشد به عنوان کم‌ترین غلظت بازدارنده از رشد موردنظر قرار گرفت [۱۴].



جدول شماره ۱- کم‌ترین غلظت جلوگیری کننده از رشد بر سویه‌های استافیلوکوکوس مقاوم به وانکومايسين حسب مایکروگرم بر میلی لیتر

	غازیاتی	خردل	موسیر	سیر	گزنه	بومادران	شنبلیله	دانه شنبلیله
۱	۲۰۰۰	۲۵۶	۱۲۸	۶۴	۶۴	۶۴	۱۲۸	۵۱۲
۲	۱۰۰۰	۵۰۰۰ <	۵۱۲	۱۰۰۰	۵۰۰۰ <	۵۰۰۰ <	۱۰۰۰	۵۰۰۰ <
۳	۵۰۰۰ <	۲۵۶	۵۱۲	۱۰۰۰	۱۰۰۰	۲۵۶	۲۵۶	۱۰۰۰
۴	۵۰۰۰ <	۵۱۲	۲۵۶	۵۱۲	۵۱۲	۵۱۲	۲۵۶	۵۱۲
۵	۵۰۰۰ <	۵۱۲	۱۲۸	۱۰۰۰	۲۵۶	۵۱۲	۱۲۸	۱۰۰۰
۶	۱۰۰۰	۵۰۰۰ <	۶۴	۶۴	۱۲۸	۱۰۰۰	۱۲۸	۲۵۶
۷	۲۰۰۰	۵۰۰۰ <	۵۱۲	۵۰۰۰ <	۱۰۰۰	۲۰۰۰	۱۰۰۰	۱۰۰۰
۸	۲۵۶	۵۰۰۰ <	۲۵۶	۱۰۰۰	۵۱۲	۵۰۰۰ <	۵۰۰۰ <	۱۰۰۰
۹	۲۵۶	۶۴	۶۴	۲۵۶	۱۲۸	۶۴	۶۴	۶۴
۱۰	۱۰۰۰	۵۰۰۰ <	۲۵۶	۵۱۲	۲۰۰۰	۵۰۰۰ <	۱۰۰۰	۲۰۰۰
۱۱	۵۱۲	۱۲۸	۶۴	۶۴	۶۴	۶۴	۱۰۰۰	۲۵۶
۱۲	۱۰۰۰	۱۲۸	۱۲۸	۶۴	۶۴	۵۱۲	۱۲۸	۲۵۶
۱۳	۲۰۰۰	۵۱۲	۲۵۶	۱۲۸	۱۲۸	۶۴	۲۵۶	۱۰۰۰
۱۴	۵۰۰۰ <	۲۰۰۰	۱۰۰۰	۵۰۰۰ <	۵۰۰۰ <	۲۵۶	۱۲۸	۶۴
۱۵	۵۰۰۰ <	۱۰۰۰	۲۵۶	۲۵۶	۲۵۶	۲۵۶	۵۱۲	۵۱۲

جدول شماره ۲- میزان قطر هاله نبود رشد بر حسب میلی متر

باکتری	غازیاتی	خردل	موسیر	سیر	گزنه	بومادران	برگ شنبلیله	دانه شنبلیله
۱	---	---	۱۱	۱۵	---	۱۲	---	---
۲	---	۸	۲۵	۱۳	---	---	۹	---
۳	۸	---	۳۰	۹	۸	۱۰	۱۰	۱۲
۴	۸	---	۲۷	۱۱	---	۹	۱۲	۸۸
۵	---	---	۳۰	---	۸	---	---	---
۶	---	---	۲۹	---	۸	---	---	---
۷	---	---	۲۷	۱۱	---	۸	---	۸
۸	۸	۸	۲۲	۱۰	---	---	۸	---
۹	---	۱۳	۲۰	۱۰	---	---	---	۱۰
۱۰	---	۱۲	۲۰	۲۰	۱۰	---	---	۱۰
۱۱	۹	---	۱۰	۱۲	۸	۱۱	۹	۱۲
۱۲	۱۰	۹	۲۸	۱۵	۱۳	۹	۱۶	۸
۱۳	۱۳	۸	۲۹	۱۳	۱۲	۱۱	۱۶	۱۵
۱۴	---	---	۱۲	---	---	۱۰	---	۱۲
۱۵	۸	---	۲۲	۱۲	۸	۱۲	۱۲	---

--: هاله مشاهده نشد.



جدول شماره ۳- میزان MIC 50 و MIC 90 بر حسب مایکروگرم بر میلی لیتر

گیاه	MIC50	MIC90
غازیاقی	۱۰۰۰	۵۰۰۰ <
خردل	۲۵۶	۵۰۰۰ <
موسیر	۱۲۸	۵۱۲
سیر	۲۵۶	۱۰۰۰
گزنه	۲۵۶	۲۰۰۰
بومادران	۲۵۶	۵۰۰۰ <
برگ شنبلیله	۲۵۶	۱۰۰۰
دانه شنبلیله	۵۱۲	۲۰۰۰

بحث و نتیجه گیری

باکتری استافیلوکوکوس اورئوس یکی از مهم ترین باکتری های پاتوژن به شمار می رود به گونه ای که می توان از آن به عنوان یکی از پاتوژن های مهم سیستم ادراری، عفونت های پوستی، سپتی سمی ها، عفونت های استخوان و مفاصل و هم چنین از مهم ترین عوامل عفونت های بیمارستانی نام برد. جنبه دیگر اهمیت این باکتری ها مقاومت آنها نسبت به بسیاری از فاکتورهای طبیعی مانند خشکی و آنتی بیوتیک ها و ترکیبات ضد عفونی کننده است به گونه ای که این باکتری به یکی از مهم ترین باکتری ها در محیط بیمارستان بدل شده است. مشکل درمان عفونت های ناشی از این باکتری مقاومت روزافزون به آنتی بیوتیک هاست تا جایی که امروزه تنها تعداد اندکی از داروها توانایی اثر بر این باکتری را دارند که از جمله آخرین آنتی بیوتیک های مؤثر می توان از وانکومایسین نام برد. این دارو هنوز هم در درمان بسیاری از عفونت های استافیلوکوکی کاربرد دارد [۱،۲].

با پیدایش مقاومت انتروکوکوس ها نسبت به وانکومایسین و انتقال ژن مقاومت به استافیلوکوکوس اورئوس، امروزه با شیوع سویه های نیمه مقاوم و یا مقاوم به وانکومایسین مواجه شده ایم. از آن جایی که این دارو جزو آخرین داروهای درمان به شمار می رود لذا جستجوی دائمی داروها و یا ترکیبات

یافته های به دست آمده از دیسک دیفیوژن نیز نشانگر اثر بیشتر موسیر بر سویه ها بود به گونه ای که دیسک دارای عصاره موسیر از رشد تمامی سویه ها جلوگیری نمود. قطر هاله در مورد سویه شماره یازده، ۱۰ میلی متر و دو سویه نیز ۳۰ میلی متر بوده است. پس از موسیر، عصاره سیر بیشترین قطر هاله های نبود رشد را ایجاد نمود. این عصاره تنها بر سه سویه هیچ هاله را ایجاد ننمود در حالی که کمترین قطر هاله برای یک سویه به قطر ۹ میلی متر و بیشترین قطر هاله ۲۰ میلی متر و در مورد یک سویه دیده شد. بر اساس همین تست عصاره های غازیاقی، خردل و شنبلیله کمترین اثر را نشان دادند به گونه ای که هاله نبود رشد در اطراف دیسک دارای عصاره غازیاقی در ۶ سویه، در عصاره بومادران در ۹ سویه و در عصاره شنبلیله در ۸ سویه مشاهده شد.

نکته قابل توجه این است که در برخی از موارد یافته های آزمایش دیسک دیفیوژن با روش اندازه گیری کمترین غلظت جلوگیری کننده از رشد هم خوانی نشان نمی داد. برای نمونه در مورد سویه شماره ۲ با کمترین غلظت بازدارنده رشد برابر ۱۰۰۰ مایکروگرم بر میلی لیتر هیچ هاله ای مشاهده نشد در صورتی که سویه های شماره ۲، ۴ و ۱۵ با کمترین غلظت بازدارنده از رشد ۵۰۰۰ مایکروگرم بر میلی لیتر در اطراف دیسک دارای عصاره با قطر ذکر شده در جدول شماره ۳ رشد نمودند.



اری کریسالگالین و اورنیانول با MIC ۱۳/۳ و ۲۵/۶ میلی گرم بر میلی لیتر بیشترین اثرات ضد میکروبی را نشان داده بودند [۱۷]. در پژوهش کارسون و هم کاران نیز MIC روغن فرار گیاه *Melaleuca alternifolia* بر ۶۰ سویه استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین ۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر ذکر شد [۱۸]. در مطالعه دیگری نیز کمترین غلظت جلوگیری کننده از رشد الفا مگنوزین به دست آمده از ساقه گیاه گارسینیا منگوزوتانا (*Garcinia mangostana* L.) بر انتروکوکوس مقاوم به وانکومایسین و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین ۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر گزارش شد [۱۹]. در بررسی دیگری نیز ساکاگامی و همکاران MIC کالوزیلوگرانتون به دست آمده از ریشه گیاه کالوفیلوم مونی (*Calophyllum moonii*) بر انتروکوکوس حساس و مقاوم به وانکومایسین را به ترتیب ۶/۲۵ و ۵/۱۲ گزارش نمودند [۲۰].

از آنجا که در کشورهای مختلف استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومایسین در حال گسترش است یافته‌های این مطالعه به ویژه تأثیر عصاره موسیر بر تمامی سویه‌های استافیلوکوکوس مقاوم با وانکومایسین می‌تواند بسیار مهم باشد. یافته‌های به دست آمده از دیسک دیفیوژن در این مطالعه بیانگر تأثیرپذیری کم سویه‌های مورد مطالعه در برابر عوامل ضد میکروبی است به هر حال کاربرد بالینی این گیاهان نیازمند مطالعات بیشتر و وسیع‌تر است و در صورت موفقیت‌آمیز بودن و استاندارد نمودن نتایج می‌توان از این گیاهان به عنوان دارویی کمکی در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس استفاده نمود.

ضد استافیلوکوکوی اهمیت ویژه‌ای دارد. بر اساس گزارش CLSI سویه‌های از استافیلوکوکوس اورئوس که رشد آنها توسط غلظت ۸ تا ۱۶ میکروگرم بر میلی لیتر وانکومایسین مهار می‌شود به عنوان سویه‌های نیمه مقاوم به وانکومایسین شناخته می‌شوند. سویه‌هایی که به کم‌تر از این مقدار حساس باشند، حساس و سویه‌های با کم‌ترین غلظت جلوگیری کننده از رشد بیش از ۱۶ میکروگرم در میلی لیتر، مقاوم نامگذاری می‌شوند [۴].

از آنجایی که تاکنون اثر گیاهان دارویی بر استافیلوکوکوس‌های مقاوم به وانکومایسین بررسی نشده است به چند گزارش مشابه در مورد اثر گیاهان بر استافیلوکوکوس‌های مقاوم به متی سیلین و یا انتروکوکوس‌های مقاوم به وانکومایسین پرداخته خواهد شد. در مطالعه‌ای که بر روی اثر ۲۰ گیاه دارویی بر ضد استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین صورت گرفته بود کم‌ترین غلظت بازدارنده از رشد ۲۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر گزارش شده بود. این در حالی است که کم‌ترین MIC ۵۰ در این مطالعه ۱۲۸ میکروگرم بر میلی لیتر می‌باشد [۱۵]. در مطالعه‌ی مشابه دیگری که بر روی ۱۹ گیاه مربوط به طب سنتی چین بر استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین صورت گرفته شده بود کم‌ترین غلظت بازدارنده رشد بین ۱/۱، ۲۵ و ۳/۰۷ میلی گرم بر میلی لیتر به دست آمده بود [۱۶]. در پژوهشی دیگر ویژگی‌های ضدباکتریایی ایزوفلاونوئیدهای گیاه اریترینا وریه گاتا (*Erythrina variegata*) بر استافیلوکوکوس‌های مقاوم به متی سیلین سنجیده شد. در آن بررسی ترکیباتی نظیر

منابع

1. Moreillon F, Que YE, Glauser M P: *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock) In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Elsevier. 2005.
2. Foster T J. *Staphylococcus aureus* In: Susman M. Molecular Medical Microbiology. 1th ed. Academic press. USA. 2002, pp: 839 – 88.
3. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N and et al. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Participants Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 1627 – 34.



4. NCCLS: Standards Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standards M7-A5, Wayne, PA, NCCLS, 2000.
5. Naderi Nasab M, Fateh Manesh P, Shahnavazi B. *Staphylococcus aureus* resistant against vancomycin. Rahavard Danesh, *Journal of Arak University of Medical Sci.* 2004; 25 (6): 51 – 5.
6. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, et al: First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351: 1212.
7. Sieradzki K, W. B. Roberts S. W. Haber and A. Tomasz. 1999. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N. Engl. J. Med.* 340: 517 – 23.
8. Smith T. I, M. L. Pearson K. R. Wilcox C. Cruz M. V. Lancaster et al: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N. Engl. J. Med.* 340: 493 – 501.
9. Zhen W Bin C Ying-mei L Li C and Che W. Investigation of the prevalence of patients co-colonized or infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin resistant *Enterococci* in China: a hospital-based study. *Chinese Medical J.* 2009; 122 (11): 1283 – 8.
10. Kim N M, Hwang S H, Pyo Y J, Mun H M and Pai C H: Clonal Spread of *Staphylococcus aureus* Heterogeneously Resistant to Vancomycin in a University Hospital in Korea. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 40 (4): 1376 – 80.
11. Bierbaum G, Fuchs K, Lenz W, Szekat C, Sahl: Presence of *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin in Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 691 – 6.
12. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670 – 3.
13. Wikler M A, Low D E, Cockerill F R, Sheehan D J, Craig W A, Tenover F C. et al. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. 9th ed. 2006, 26 (1) CSLI Standards.
14. Jennifer M. Andrews: Determination of minimum inhibitory concentrations *J. Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 48: 5 – 16.
15. Dadgar T, Ghaemi E, Bazueri M, Asmar M, Mazandarani M, Saifi A, Bayat H. The antibacterial effects of 20 herbal plants on methicillin resistant and sensitive *S.aureus* in Golestan province. *J. Gorgan University of Medical Sci.* 2007; 1 (9): 55 – 62.
16. Zuo G.Y, Wang G.C, Zhao Y.B, Xu G.L, Hao X.Y, Han J, Zhao Q. Screening of Chinese medicinal plants for inhibition against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Ethnopharmacol.* 2008; 120: 287 – 90.
17. Tanaka H, Sato M, Fujiwara S, Hirata M, Etoh H, Takeuchi H: Antibacterial activity of isoflavonoids isolated from *Erythrina variegata* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lett. Appl. Microbiol.* 2002; 35 (6): 494 – 8.
18. Carson CF, Cookson BD, Farrelly HD, Riley TV. Susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Antimicrob Chemother* 1995 Mar; 35 (3): 421 – 4.
19. Sakagami Y, Iinuma M, Piyasena KG, Dharmaratne HR. Antibacterial activity of alpha-mangostin against vancomycin resistant *Enterococci* (VRE) and synergism with antibiotics. *Phytomedicine* 2005 Mar; 12 (3): 203 – 8.
20. Sakagami Y, Kajimura K, Wijesinghe WM, Dharmaratne HR. Antibacterial activity of



calozeyloxanthone isolated from *Calophyllum* species against vancomycin-resistant Enterococci

(VRE) and synergism with antibiotics. *Planta Med.* 2002 Jun; 68 (6): 541 – 3.

