



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل / كلية العلوم
قسم علوم الحياة

التداخل الدوائي بين الادوية المضادة للسرطان والمضادات الميكروبية
تجاه بعض البكتريا المرضية المعزولة من حالات سريرية في مدينة
الموصل

رائد علي محمد أحمد الجبوري

رسالة ماجستير
علوم الحياة / أحياء مجهرية

إشراف

الأستاذ الدكتور
محسن أيوب عيسى أحمد العكيدي

الخلاصة

يعاني معظم مرضى الاورام من الإصابات البكتيرية لذلك فأن المرضى الذين يعالجون من مرض السرطان معرضين لاستعمال الادوية المتعددة في وقت واحد وقد يحدث اكثر من تداخل دوائي وبالتالي فان هذه الحالات قد تؤدي الى اثار سلبية نفاقم حالتهم الصحية. جُمعت في هذه الدراسة 200 عينة للمدة من أيلول 2023 ولغاية كانون الأول 2023 ، لغرض عزل و تشخيص البكتريا المدروسة من مصادر سريرية مختلفة (عينات ادرار Urine ، و عينات خروج Stool، وعينات دم Blood و عينات قشع Sputum ومسحات جروح و حروق Pus) من المرضى المراجعين و الراقدين (ذكور و إناث بأعمار مختلفة) لعدد من المستشفيات و المراكز الطبية التابعة لمحافظة نينوى (مستشفى الأورام و الطب النووي ، مستشفى السلام التعليمي، مستشفى ابن سينا التعليمي، مستشفى الموصل العام ، المستشفى الجمهوري التعليمي ، مستشفى القيارة العام ، مركز الموصل التخصصي للحروق والجراحة التجميلية).

أوضحت نتائج العزل والتشخيص البكتيري باستخدام الاختبارات التشخيصية الزرعية والمجهريّة والكيموحيوية اللازمة فضلاً عن التشخيص بجهاز الفايترك Vitek2، ان العينات الموجبة للزرع كانت (115) عينة بنسبة 57%، والعينات السالبة للزرع كانت (85) عينة بنسبة 43%. هدفت خطوة العزل والتشخيص عموماً الى الحصول على 10 عزلات مشخصة مظهرياً بدقة من كل نوع بكتيري (من المصادر السريرية المختلفة، لغرض استخدامها في تجارب الدراسة اللاحقة . وبينت نتائج اختبار الحساسية للمضادات الحيوية بصورة عامة وجود تباين في أنماط الحساسية والمقاومة تجاه المضادات الحيوية المدروسة باختلاف الأنواع البكتيرية وكذلك بين العزلات البكتيرية للنوع الواحد، وشيوع نمط المقاومة المتعددة بينها.

أختبرت الفعالية التثبيطية للادوية المضادة للسرطان تجاه جميع العزلات المدروسة البالغ عددها 30 عزلة بطريقة الانتشار بالاقراص ، وأظهرت النتائج أن الفعالية التثبيطية للدواء (5-FU) بتركيز 50mg/ml كانت عالية حيث أظهر تأثير تثبيطي ضد جميع أنواع البكتريا المدروسة بينما أظهر الدواء (Dox) بتركيز 2mg/ml فعالية تثبيطية ضد 8 عزلات من بكتريا *S. aureus* و 5 عزلات من بكتريا *P.aeruginosa* و لم يُبدي أي فعالية تثبيطية تجاه عزلات بكتريا *E.coli* ولم تظهر بقية الأدوية (PTX) ، (CRBP) أي فعالية تثبيطية تجاه جميع سلالات البكتريا المدروسة.

أظهرت نتائج التداخلات الدوائية بين الأدوية المضادة للسرطان والمضادات الحيوية البالغ عددها 12 مضاد بانها كانت مقسمة إلى تفاعل تآزري أو تفاعل تضادي أو عدم وجود تفاعل كبير بينهما، اعتماداً على نوع الدواء ونوع البكتيريا. وان علاج (5-FU) بتركيز 50mg/ml كان الأكفأ في فعاليته التآزرية مع المضادات الحيوية مقارنة ببقية الأدوية واستطاع هذا الدواء تحويل جميع العزلات المقاومة

الى حساسية تجاه معظم المضادات الحيوية كما بينت النتائج وجود تفاعلات تضادية بين الأدوية المضاد للسرطان وبعض المضادات الحيوية وان معدل اعداد التفاعلات بين الأدوية المضادة للسرطان و المضادات الحيوية تجاه البكتريا المختلفة بلغ 12 حالة تأزر للدواء (5-FU) ولم يظهر اي حالة تضاد او حالة تعادل (عدم التفاعل) وأظهر الدواء DOX حالتي تأزر و حالتي تضاد و 8 حالات تعادل والدواء PTX اظهر حالتي تأزر و 3 حالات تضاد و 7 حالات تعادل بينما اظهر الدواء CRBP 3 حالات تأزر و 3 حالات تضاد و 6 حالات تعادل.

أجريت اختبارات تاثير المعاملة بالدواء المضاد للسرطان (5-FU) على المحتوى البلازميدي وحساسية المضادات الحيوية للعزلات المدروسة وبعد اجراء الكشف قبل المعاملة تبين امتلاك كل من *P.aeruginosa*(RP1) و *P.aeruginosa*(RP4) على حزمة بلازميدية واحدة فقط لكل منهما وعزلة *P.aeruginosa* (RP2) على حزمتين من البلازميدات وعزلات كل من *S. aureus* (RS4) و *S.aureus* (RS7) على حزمة بلازميدية واحدة لكل منهما بينما لم يظهر امتلاك كل من *S.aureus* (RS6) و عزلات *E.coli*(RE1) و *E.coli*(RE7) و *E.coli*(RE8) على اي حزمة من البلازميدات، بينت النتائج ان المعاملة بالتركيز تحت المثبط الادنى Sub-minimal inhibitory concentration (Sub-MIC) للدواء (5-FU) بتركيز 6.25 mg/ml تسبب في فقدان جميع بلازميدات البكتريا التي كانت تمتلكها ، كما تبين ان جميع العزلات فقدت مقاومتها لمعظم المضادات الحيوية المدروسة.

Abstract

Most cancer patients suffering from infected with pathogenic bacteria. Therefore, drug interaction can occur in patients treated for cancer. Thus, these case lead to negative effects and worsening of their medical condition. Two hundred samples were collected during the period between September 2023 and December 2023 from admitted and inpatient patients (males and females in different ages), in the number of Nineveh hospitals and medical centers (Oncology and Nuclear Medicine Hospital, Al-Salam Teaching Hospital, Ibn Sina Teaching Hospital, Mosul General Hospital, Republican Teaching Hospital, Qayarah General Hospital, Mosul Specialized Center for Burns and Plastic Surgery). The samples were collected from various clinical sources (Urine, stool, blood, Sputum, and swabs (pus) from wounds and burns). The collected samples were used for purpose of isolating and diagnosing the target bacteria.

The culture, microscopic, biochemical tests and the Vitek2 device were used for diagnosing the target bacteria. The percentage of the positive culture was 57%, whereas 43% was negative. In this study I obtain 10 accurately phenotypically identified isolates of each bacterial species, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa*. In general, the results of antibiotic susceptibility test showed that there is variation in the patterns of sensitivity and resistance to the antibiotics among the different bacterial species.

The inhibitory activity of the anti-cancer drugs against the target isolates (30 isolates) was tested by disc diffusion method. The results showed that inhibitory activity of the drug (5-FU) was high on all isolates, while the drug (Dox) with concentration 2mg/ ml was inhibitory activity only against 8 and 5 isolates of *S. aureus* and *P. aeruginosa* respectively. On the other hand, both (PTX) and (CRBP) have no inhibitory activity against all bacterial isolates.

B

These results lead us to investigate the interaction of the therapeutic anti-cancer drugs with 12 antibiotics. The (5-FU) with concentration 50mg/ ml was the most efficient in its synergistic activity with 12 antibiotics compared to the rest of the drugs. The drug DOX showed 2 cases of synergy, 2 cases of antagonism, and 8 cases of neutrality. the drug PTX showed 2 cases of synergy, 3 cases of antagonism and 7 cases of neutrality. The drug CRBP showed 3 cases of synergy, 3 cases of antagonism, and 6 cases of neutrality. Briefly, the results showed that the interaction was divided into a synergistic, an antagonistic, or no significant interaction depending on the type of drug and bacteria.

The effect anti-cancer drug (5-FU) on the plasmid of target isolates was examined. It was found that *P. aeruginosa* (RP1, RP4) and *S. aureus* (RS4, RS7) contain only one band of interest plasmid. Moreover, the *P. aeruginosa* (RP2) contains two bands. *S. aureus* (RS6) and *E.coli* (RE1, RE7 and RE8) have no band. The results showed that the sub-minimal inhibitory concentration (Sub-MIC) of the drug (5-FU) with concentration 6.25mg/ ml can affect the bacterial plasmid and their resistance to the antibiotics.

The Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and
Scientific Research
University of Mosul / College of Science
Department of biology



**Drug interaction between anticancer and
antimicrobials against some pathogenic bacteria
isolated from clinical specimens in Mosul city**

Raed Ali Mohammed Ahmed

M.Sc. Thesis

Biology / Microbiology

Supervised by

Prof. Dr. Muhsin Ayoub Essa Ahmed AL-Ogaidy

2024 A.D.

1445 A.H