

The synergistic activity of various antibiotics against multidrug-resistance *acinetobacter baumannii* isolates using the disk diffusion method

Madadi-Goli N¹, Moniri R^{2,3*}, Bagheri-Josheghani S¹

1- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Anatomical Sciences Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received January 21, 2016; Accepted May 4, 2016

Abstract:

Background: *Acinetobacter baumannii* as an opportunistic gram-negative bacterium is the leading cause of nosocomial infections, especially in patients admitted to intensive care units. Given the increment of resistance to multidrug-resistant *A. baumannii* isolates and the lack of suitable treatment options, the needs for investigating new drugs or combinations of drugs are felt. The aim of this study was to determine the synergistic effects of Vancomycin in combination with Tigecycline, Levofloxacin, Gentamycin, Colistin and Meropenem and the combination of Colistin with Meropenem and Rifampin against the infections caused by multidrug-resistance *A. baumannii* isolates.

Material and Methods: This experimental study was done on multi-drug *A. baumannii* isolates (n=10) from blood cultures, tracheal tube samples, sputum and the urine of patients hospitalized in the Beheshti Hospital between June 2014 and June 2015. Antibiotic susceptibility testing was performed by disk diffusion method according to CLSI standards. synergy testing was done by disk diffusion method.

Results: On combining the Vancomycin with Tigecycline Levofloxacin, Gentamycin, Colistin and Meropenem, no synergy was detected. The combination of Colistin/Meropenem and Colistin/Rifampin were indifferent with no synergistic effect.

Conclusion: The combination of other antibiotics could be considered as an alternative antibiotic treatment for multi-drug *A. baumannii* isolates. Due to the smaller sample size in our study, for taking better results the future studies should focus on well-designed in vitro models on a large scale.

Keywords: *Acinetobacter.baumannii*, Disk diffusion, Synergy test, Multidrug resistance

* Corresponding Author.

Email: moniri@kaums.ac

Tel: 0098 912 361 2636

Fax: 0098 31 5554 1112

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, October, 2016; Vol. 20, No 4, Pages 369-375

Please cite this article as: Madadi-Goli N, Moniri R, Bagheri-Josheghani S. The synergistic activity of various antibiotics against multidrug-resistance *acinetobacter baumannii* isolates using the disk diffusion method. *Feyz* 2016; 20(4): 369-75.

بررسی اثر سینرژیستی آنتی‌بیوتیک‌های مختلف به‌روش دیسک‌دیفیوژن در ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی مقاوم به چند دارو

ناهد مددی گلی^۱، رضوان منیری^{۲*}، ساره باقری جوشقانی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: اسیتوباکتر بومانی باکتری گرم منفی فرصت طلب و عامل عفونت‌های بیمارستانی به‌ویژه در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است. ایزوله‌های اسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی چندگانه در دهه اخیر گزارش شده‌اند. با توجه به افزایش مقاومت به کلاس‌های مختلف آنتی‌بیوتیکی و در دسترس نبودن انتخاب‌های درمانی مناسب نیاز به تحقیق درباره ترکیبات دارویی مناسب احساس می‌گردد. هدف از این مطالعه تعیین فعالیت سینرژیستی و نکومایسین در ترکیب با تیجسیلین، لوفلوکساسین، جنتامایسین، کلستین و مروپنم و ترکیب کلستین/مروپنم و کلستین/ریفامپین در ایزوله‌های مقاوم به چند دارو اسیتوباکتر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه تجربی حاضر روی ده ایزوله اسیتوباکتر بومانی مقاوم به چند دارو انتخاب شده از نمونه‌های لوله تراشه، کشت خون، خلط، ادرار و مایع پلور بیماران بستری در بیمارستان بهشتی کاشان طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ صورت گرفت. تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی با روش دیسک‌دیفیوژن بر اساس استاندارد CLSI صورت گرفت. هم‌چنین، تست سینرژیستی بر روی ۱۰ ایزوله به روش دیسک‌دیفیوژن انجام شد.

نتایج: نتایج نشان داد و نکومایسین در ترکیب با تیجسیلین، لوفلوکساسین، جنتامایسین، کلستین و مروپنم در ده ایزوله بی‌تفاوت است. ترکیب کلستین با مروپنم و ریفامپین در هر ده ایزوله بی‌تفاوت بوده و هیچ اثر سینرژیستی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: ترکیب سایر آنتی‌بیوتیک‌ها بایستی به‌عنوان جایگزین آنتی‌بیوتیکی برای درمان ایزوله‌های مقاوم به چند دارو اسیتوباکتر بومانی مورد توجه قرار گیرد. در این مطالعه حجم نمونه کم بود، بنابراین مطالعات بعدی با طراحی بهتر بر روی اندازه بزرگتری از نمونه انجام شود تا نتایج این مطالعه بررسی مجدد گردد.

واژگان کلیدی: اسیتوباکتر بومانی، مقاومت چند دارویی، سینرژیست، روش دیسک دیفیوژن

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۵، صفحات ۳۶۹-۳۷۵

مقدمه

مشکلات درمانی ناشی از این باکتری از جمله فقدان داروهای ضد میکروبی جدید و موثر در درمان، امکان انتقال آن بین موجودات زنده، از طریق اشیا و ماندگاری طولانی مدت در محیط بیمارستان باعث افزایش ظهور این باکتری در محیط‌های بیمارستانی و عفونت‌های روزافزون ناشی از آن شده است [۷]. اسیتوباکتر بومانی دارای مکانیسم‌های متعدد مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌باشد و سکانس ژنومی منتشر شده آن وجود مارکرهای مقاومتی مختلفی را اثبات می‌کند. مهارت خلایقه این پاتوژن در کسب مقاومت مربوط به تطابق پذیری ژنتیکی آن، Up regulation مکانیسم‌های ذاتی، اکتساب شاخص‌های مقاومت خارجی و پتانسیل این پاتوژن در پاسخ‌دهی به فشار انتخابی محیطی می‌باشد [۸]. برای درمان عفونت‌های ناشی از اسیتوباکتر معمولاً از کلستین استفاده می‌گردد [۹-۱۱]. اما افزایش روزافزون مقاومت به کلستین از نواحی مختلف دنیا گزارش شده است [۱۲، ۱۳]. در حال حاضر برای درمان ایزوله‌های حساس به اسیتوباکتر بومانی از سفالوسپورین‌هایی مثل ترکیب بتالاکتام/مهارکننده بتالاکتاماز و کاربامپنم استفاده می‌شود در صورت بروز سویه‌های مقاوم ترکیب داروهای بالا با فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها داده می‌شود. میزان اسیتوباکتر بومانی مقاوم به چند دارو در ایزوله‌های بیمارستان شهید بهشتی کاشان بالاست؛ در مطالعه

امروزه گونه‌های اسیتوباکتر یکی از شایع‌ترین عوامل عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد. این موضوع به‌خصوص در بیمارانی که در بخش مراقبت‌های ویژه، سوختگی و جراحی بستری هستند از اهمیت بیشتری برخوردار است [۱]. این باکتری از سپتی‌سمی، پنومونی، اندوکاردیت، مننژیت، عفونت پوست، عفونت زخم و عفونت ادراری جدا شده است [۲]. در مطالعات مختلف میزان ایزوله‌های مقاوم به چند دارو اسیتوباکتر در ایران حداقل از ۳۵ تا ۹۷ درصد و در مطالعات خارج از کشور حداقل از ۷۲/۲ تا ۸۵ درصد گزارش شده است [۳-۶].

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد میکروپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی،

دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ استاد، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ استاد، گروه میکروپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب روانی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه میکروپزشکی

تلفن: ۰۹۱۲۳۶۱۲۶۳۶

درونویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیک: moniri@kaums.ac

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۵/۲/۱۵

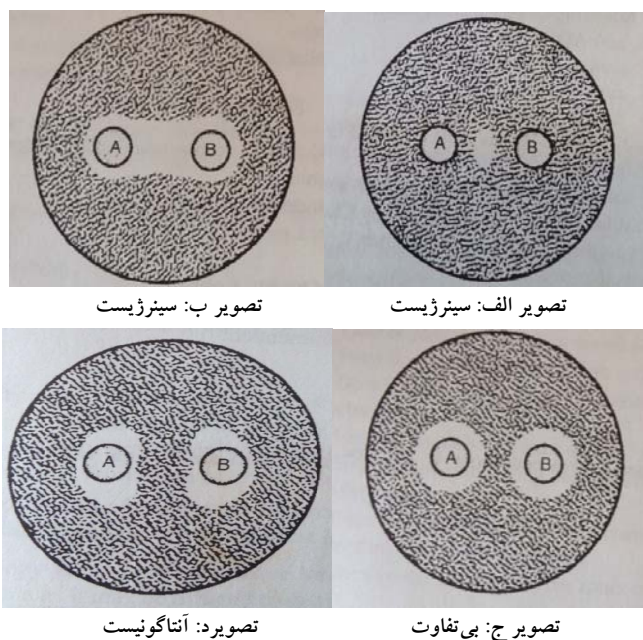
تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۳۱

جداسازی اولیه باکتری استفاده گردید. نمونه‌ها در دمای ۳۵ درجه سانتی-گراد به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی استاندارد گونه‌های اسیتوباکتر تعیین گردید. تعیین هویت باکتری‌ها با استفاده از کیت Microgen (GNA) تهیه شده از کشور آمریکا انجام شد. تعیین الگوی حساسیت دارویی به منظور بررسی حساسیت در سویه‌های مورد بررسی از روش دیسک‌دیفیوژن بر طبق استاندارد CLSI (Clinical and Standard Laboratory Institute) استفاده از ۱۷ دیسک آنتی‌بیوتیک تهیه شده از شرکت MAST انگلیس انجام پذیرفت. ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی* که به سه یا بیش از سه رده آنتی‌بیوتیکی شامل کینولون‌ها، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، ترکیب بتالاکتام/مهارکننده بتالاکتاماز، و آمینوگلیکوزیدها مقاومت نشان دادند، به عنوان سویه‌های مقاوم به چند دارو (Multi drug resistant: MDR) تعریف گردیدند. توزیع فراوانی الگوی مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۱۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* در جدول شماره ۱ ارایه شده است. تعیین اثر سینرژیستی با روش دیسک‌دیفیوژن برای ونکومايسين در ترکیب با تیجسیلین، لوفلو-کساسین، جنتامایسین، کلستین و مروپنم و ترکیب کلستین با مروپنم و ریفامپین انجام گردید؛ به طور خلاصه برای انجام دیسک-دیفیوژن سوسپانسیون باکتری (۱۰۰ µl) به کدورت نیم مک‌فارلند در پلیت مولر هیتون آگار ۱۵۰ میلی‌متر کشت داده شد. سپس، دیسک آنتی‌بیوتیک‌ها به فاصله مشخص روبه‌روی هم قرار داده شد و سپس در ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای ۲۴ ساعت انکوبه گردید. هر تست در سه تکرار انجام پذیرفت.

سال ۱۳۸۶ روی نمونه‌های *اسیتوباکتر بومانی* جدا شده از نمونه‌های بالینی خون، ادرار، مایع پلور، لوله تراشه، مایع شکمی، مایع مغزی نخاعی، کاتر، زخم و خلط، ایزوله‌های مقاوم به چند دارو ۱۵ درصد گزارش شده بود [۱۴] و در مطالعه سال ۱۳۹۳ بر روی نمونه‌های *اسیتوباکتر بومانی* جدا شده از نمونه‌های بالینی بیمارستان شهید بهشتی کاشان، ایزوله‌های مقاوم به چند دارو به ۱۰۰ درصد افزایش یافته بود [۱۵]. با توجه به افزایش مقاومت به چند دارو در سال‌های اخیر نیاز به استفاده از ترکیبات دارویی جدید به منظور پیشگیری از پیدایش ایزوله‌های مقاوم در بیمارستان احساس می‌گردد. هدف از این مطالعه تعیین اثر سینرژیستی ترکیب ونکومايسين/تیجسیلین، ونکومايسين/لوفلوکساسین، ونکومايسين/جنتامایسین، ونکومايسين/کلستین، ونکومايسين/مروپنم و ترکیب کلستین/مروپنم و کلستین/ریفامپین در ایزوله‌های *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو می‌باشد. نتایج حاصل از این تحقیق می‌تواند در انتخاب ترکیب آنتی-بیوتیکی مناسب در درمان عفونت‌های ناشی از ایزوله‌های مقاوم نقش مهمی ایفا نماید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی روی ۱۰ نمونه *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو جدا شده از نمونه‌های لوله تراشه (پنج نمونه)، کشت خون (دو نمونه)، خلط (یک نمونه)، ادرار (یک نمونه)، و مایع پلور (یک نمونه) بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان انجام گرفت. روش نمونه‌گیری مبتنی بر هدف بوده و نمونه‌ها به صورت تصادفی انتخاب شدند. از محیط مک‌کانکی آگار و بلاآگار حاوی ۵ درصد خون گوسفند برای



تصویر ب: سینرژیست

تصویر الف: سینرژیست

تصویر د: آنتاگونیست

تصویر ج: بی تفاوت

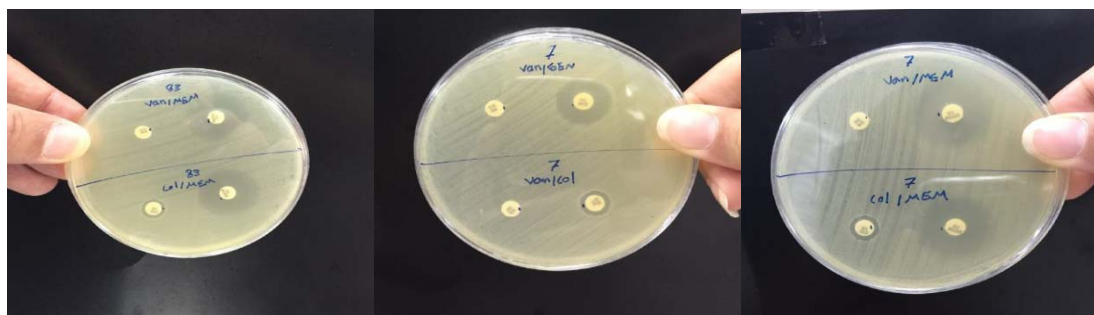
تصویر شماره ۱- ارزیابی تعامل دارو با استفاده از روش دیسک دیفیوژن

مناطق سایه‌دار نشان دهنده رشد باکتری و مناطق سایه روشن نشان دهنده عدم رشد باکتری است.

نتایج

توزیع فراوانی الگوی مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۱۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* در جدول شماره ۱ ارائه شده است. تصاویر شماره ۲ الگوی اثرات ترکیبی آنتی‌بیوتیک‌ها را به‌روش دیسک‌دیفیوژن نشان می‌دهد. جدول شماره ۲ اثر ترکیبی آنتی-

بیوتیک‌های مختلف را روی ۱۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو نشان می‌دهد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که ونکومایسین در ترکیب با تیجسیلین، لوفلوکساسین، جنتامایسین، کلستین و مروپنم و ترکیب کلستین با مروپنم و ریفامپین هیچ اثر سینرژیستی ندارد.



تصویر شماره ۲- الف- ترکیب آنتی‌بیوتیک ونکومایسین با مروپنم (بالا)، تصویر ب- ترکیب آنتی‌بیوتیک ونکومایسین با جنتامایسین (بالا)، تصویر ج- ترکیب آنتی‌بیوتیک ونکومایسین با مروپنم (بالا) آنتی‌بیوتیک کلستین با مروپنم در سویه ۷ و ترکیب آنتی‌بیوتیک کلستین با مروپنم در سویه ۸۳

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی الگوی مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۱۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به چند آنتی‌بیوتیک

شماره باکتری	آنتی‌بیوتیک	کلستین	تیجسیلین	تری‌اسیکلین	سیپروفلوکساسین	لوفلوکساسین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین	آنتی‌پایریدین
۱	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۲	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۳	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۴	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۵	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۶	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	I	R	R	S	I	S	S	S	S
۷	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	S	S	S	S
۸	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S
۹	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	I	R	R	R	S	S	S	S
۱۰	R	S	S	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	I	R	S	S	S	S

R: Resistance (مقاوم), I: Intermediate (حد واسط), S: Sensitive (حساس)

جدول شماره ۲- اثر ترکیبی آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بر روی ۱۰ ایزوله *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو

شماره ایزوله	آنتی‌بیوتیک	ونکومایسین+کلستین	ونکومایسین+مروپنم	ونکومایسین+تیجسیلین	ونکومایسین+لوفلوکساسین	ونکومایسین+جنتامایسین	کلستین+مروپنم	کلستین+ریفامپین
۱	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۲	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۳	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۴	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۵	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۶	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۷	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۸	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۹	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت
۱۰	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت	بی تفاوت

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد اثر ترکیبی ونکومايسين با تيجسيلين، لوفلوکساسين، جنتاميسين، کلستين و مروپنم و ترکیب کلستين با مروپنم و ريفامپين بی تفاوت بوده و بیشتر از عملکرد این داروها به تنهایی نبوده است. قانون جاوتز در مورد ترکیب عوامل ضد میکروبی این است که ترکیب دو آنتی بیوتیک باکتریوسیدال ممکن است اثر سینرژیستی یا Additive داشته باشد، ترکیب دو آنتی بیوتیک باکتریواستاتیک معمولاً Additive و ترکیب یک آنتی بیوتیک باکتریوسیدال با یک آنتی بیوتیک باکتریواستاتیک ممکن است اثر آنتاگونیست یا بی تفاوت داشته باشد [۱۶]. مروپنم آنتی بیوتیک بتالاکتام و مهارکننده سنتز دیواره سلولی می باشد. این دارو وسیع الطیف بوده و دارای خاصیت باکتریوسیدال می باشد. هنگامی که با ونکومايسين که یک نوع گلیکوپتید بوده و مانع از سنتز دیواره سلولی می شود ترکیب گردد، در سویه های اسیتوباکتر به روش دیسک دیفیوژن هیچ اثر ترکیبی نشان نداد. کلستين آنتی بیوتیک پلی پتیدی بوده که استفاده محدود در درمان عفونت های سطحی و موضعی و نیز در درمان عفونت سیستماتیک ناشی از اسیتوباکتر دارد هم بر روی غشای باکتری و هم غشای سیتو پلاسمی انسان تاثیر دارد؛ در نتیجه نباید تجویز خودسرانه شود چون در باکتری گرم منفی پورین ompC باعث محدودیت در ورود پلی میکسین می شود. از عوارض جانبی آن نفروتوکسیسته شدید می باشد. کلستين در ترکیب با ونکومايسين که یک آنتی بیوتیک باکتریوسیدال است، هیچ اثر سینرژیستی نشان نداد و مصرف این دو باهم توصیه نمی گردد. جنتاميسين جز آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزید می باشد و از سنتز پروتئين جلوگیری می کند. ترکیب دو داروی باکتریوسیدال جنتاميسين و ونکومايسين در شرایط آزمایشگاهی اثر سینرژیستی را نشان نداد. لوفلوکساسين، یک آنتی بیوتیک از گروه فلوروکینولون ها است که به زیر واحد A، DNA ژیراز (توپوایزومراز II) متصل شده و مانع از همانندسازی می شود. این آنتی بیوتیک خاصیت باکتریسیدالی دارد، به سرعت از راه خوراکی جذب می شود و نیمه عمر دفعی آن بین ۶ تا ۸ ساعت است و به طور عمده از طریق ادرار دفع می شود. ترکیب ونکو-مايسين با لوفلوکساسين که یک آنتی بیوتیک باکتریوسیدال است هم اثر سینرژیستی در شرایط آزمایشگاهی را نشان نداد. تيجسيلين روی زیر واحد S ۳۰ ریبوزوم موثر بوده و آنالوگ تتراسایکلین می باشد، برای باکتری های مقاوم به تتراسایکلین استفاده می شود، یک آنتی بیوتیک با طیف اثر بالا است که بر روی باکتری های گرم منفی، گرم مثبت و بی هوازی ها موثر است و خاصیت باکتریسیدالی دارد، به سرعت از راه خوراکی جذب می شود و نیمه عمر دفعی آن

۴۰ ساعت است و به طور عمده از طریق مدفوع دفع می شود. ترکیب تيجسيلين با ونکومايسين هم اثر سینرژیستی را در شرایط آزمایشگاه با روش دیسک دیفیوژن نشان نداد. این دو دارو هر دو خاصیت باکتریوسیدال دارند. در مطالعه ای که Ceccarelli و همکاران روی سویه های مقاوم /اسیتوباکتر بومانی در سال ۲۰۱۵ انجام دادند، ترکیب ونکومايسين با کلستين در شرایط آزمایشگاهی اثر سینرژیست داشته، ولی در ترکیب ونکومايسين با مروپنم اثر سینرژیستی مشاهده نشده است [۱۷]. در مطالعه Marie و همکاران ترکیب کلستين با مروپنم به روش checker board اثر سینرژیستی داشته است [۱۸] که نتایج آنها با مطالعه ما هم خوانی ندارد. در مطالعه Song و همکاران ترکیب کلستين با مروپنم به روش time-kill اثر سینرژیستی داشته است [۱۹]. در مطالعه Temocin و همکاران ترکیب مروپنم با سولباکتام ۴۳ درصد، ترکیب تيجسيلين با سولباکتام ۲۷ درصد، کلستين با سولباکتام ۱۷ درصد و سولباکتام با آمیکاسين ۱۷ درصد اثر سینرژیستی داشته، در ضمن ترکیب سولباکتام با سیپروفلوکساسين هیچ گونه اثر سینر-ژیستی نشان نداده است [۲۰]. در مطالعه ای که Dong و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام دادند، ترکیب دو سولباکتام با سیتافلوکساسين اثر سینرژیستی داشته، ولی ترکیب تيجسيلين با سیتافلوکساسين هیچ گونه اثر سینرژیستی نشان نداده است [۲۱]. آزمون های سینر-ژیستی با استفاده از روش های مختلفی انجام می شود و بالتبع نتایج روش های مختلف سنجش متفاوت می باشد [۲۲]. روش checker board و روش time kill از بهترین تست های مورد استفاده می باشد [۲۳]. از محدودیت های این پژوهش استفاده از روش دیسک دیفیوژن بوده که به دلیل گران بودن پودر آنتی بیوتیک ها از روش های checker board و time-kill برای بررسی اثر سینرژیستی استفاده نگردید. یکی دیگر از محدودیت های پژوهش اندازه کوچک حجم نمونه بود که برای بررسی مجدد نتایج این بررسی مطالعات با حجم نمونه بیشتر و بر روی سویه های حساس نیز توصیه می گردد. بر اساس نتایج این مطالعه ترکیب یک آنتی بیوتیک باکتریوسیدال با ونکومايسين توصیه نمی گردد. نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب کلستين با مروپنم در درمان عفونت های مقاوم در بیمارستان مناسب نمی باشد. دلایل استفاده از ترکیب آنتی بیوتیکی در درمان عفونت های ناشی از ایزوله های مقاوم /اسیتو-باکتر بومانی فراهم نمودن طیف وسیع آنتی بیوتیکی برای درمان عفونت های بیماران بدحال، برای کاهش سویه های مقاوم، به منظور کاهش سمیت وابسته به دوز آنتی بیوتیک ها و جهت افزایش قدرت مهاری و اثر کشندگی میکروب ها می باشد. ترکیب این داروها در

شرایط آزمایشگاه نشان داد که هیچ اثر سینرژیستی ندارند.

استفاده گردد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که هیچ کدام از ترکیب های دارویی انتخاب شده اثر سینرژیستی را نشان ندادند. از آنجایی که ویژگی های هر ایزوله ای با ایزوله دیگر در تعیین اثر ترکیبی داروها متفاوت می باشد، بهتر است برای تعیین اثر ترکیبی از ایزوله های بیشتر و از تکنیک های دقیق تر مثل checkerboard و time-kill

تشکر و قدرانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد می باشد. از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان برای تصویب مالی پایان نامه (طرح تحقیقاتی شماره ۹۳۱۵۵) صمیمانه قدردانی می گردد.

References:

- [1] Eliopoulos GM, Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46(8): 1254-63.
- [2] Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5): 692-9.
- [3] Zarrilli R, Casillo R, Di Popolo A, Tripodi MF, Bagattini M, Cuccurullo S, et al. Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in a university hospital in Italy. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(5): 481-9.
- [4] Roberts MC. Multidrug-resistant genes are associated with an 86-kb island in Acinetobacter baumannii. *Trends Microbiol* 2006; 14(9): 375-8.
- [5] Da Silva G, Dijkshoorn L, Van Der Reijden T, Van Strijen B, Duarte A. Identification of widespread, closely related Acinetobacter baumannii isolates in Portugal as a subgroup of European clone II. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(2): 190-5.
- [6] Mirnejad R, Mostofi S, Masjedian F. Antibiotic resistance and carriage class 1 and 2 integrons in clinical isolates of Acinetobacter baumannii from Tehran, Iran. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3(2): 140-5.
- [7] Wright MS, Haft DH, Harkins DM, Perez F, Hujer KM, Bajaksouzian S, et al. New insights into dissemination and variation of the health care-associated pathogen Acinetobacter baumannii from genomic analysis. *MBio* 2014; 5(1): e00963-13.
- [8] Aleksic V, Mimica-Dukic N, Simin N, Nedeljkovic NS, Knezevic P. Synergistic effect of Myrtus communis L. essential oils and conventional antibiotics against multi-drug resistant Acinetobacter baumannii wound isolates. *Phytomedicine* 2014; 21(12): 1666-74.
- [9] Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1333-41.
- [10] Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(9): 589-601.
- [11] Michalopoulos AS, Karatza DC. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(9): 1009-17.
- [12] Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI, et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of Acinetobacter baumannii isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5): 1163-7.
- [13] Hernan RC, Karina B, Gabriela G, Marcela N, Carlos V, Angela F. Selection of colistin-resistant Acinetobacter baumannii isolates in postneurosurgical meningitis in an intensive care unit with high presence of heteroresistance to colistin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65(2): 188-91.
- [14] Farahani RK, Moniri R, Dastehgoli K. Multi-Drug Resistant Acinetobacter-Derived Cephalosporinase and OXAs-etC Genes in Clinical Specimens of Acinetobacter spp. Isolated From Teaching Hospital. *Jundishapur J Microbiol* 2013; 6(2): 181-5.
- [15] Bagheri Josheghani S, Moniri R, Firoozeh F, Sehat M, Dasteh Goli Y. Susceptibility Pattern and Distribution of Oxacillinases and bla PER-1 Genes among Multidrug Resistant Acinetobacter aumannii in a Teaching Hospital in Iran. *J Pathog* 2015; 2015: 957259.
- [16] Sonne M, Jawetz E. Combined action of carbenicillin and gentamicin on Pseudomonas aeruginosa in vitro. *Appl Microbiol* 1969; 17(6): 893-6.
- [17] Ceccarelli G, Oliva A, d'Ettorre G, D'Abramo A, Caresta E, Barbara CS, et al. The role of vancomycin in addition with colistin and meropenem against colistin-sensitive multidrug resistant Acinetobacter baumannii causing severe infections in a Paediatric Intensive Care Unit. *BMC Infect Dis* 2015; 15(1): 393.
- [18] Marie MA, Krishnappa LG, Alzahrani AJ, Mubarak MA, Alyousef AA. A prospective evaluation of synergistic effect of sulbactam and tazobactam combination with meropenem or colistin

against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Bosn J Basic Med Sci* 2015; 15(4): 24-9.

[19] Song JY, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, et al. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(2): 317-22.

[20] Temocin F, Erdinc FS, Tulek N, Demirelli M, Ertem G, Kinikli S, et al. Synergistic effects of sulbactam in multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Braz J Microbiol* 2015; 46(4): 1119-24.

[21] Dong X, Chen F, Zhang Y, Liu H, Liu Y, Ma L. In vitro activities of sitafloxacin tested alone and

in combination with rifampin, colistin, sulbactam, and tigecycline against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(5): 8135-40.

[22] Bonapace CR, White RL, Friedrich LV, Bosso JA. Evaluation of antibiotic synergy against *Acinetobacter baumannii*: a comparison with Etest, time-kill, and checkerboard methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38(1): 43-50.

[23] Ni W, Shao X, Di X, Cui J, Wang R, Liu Y. In vitro synergy of polymyxins with other antibiotics for *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45(1): 8-18.