Original Article

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

Madadi-Goli N[1], Moniri R[2,3*], Bagheri-Josheghani S[1]

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:

Bachground: *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, Levofloxacine, Gentamycin, Colistin and Meropenem and the combination of Colistin with Meropenem and Rifampin against the infections caused by multidrug-resistance *A. baumanni* 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 Levofloxacine, 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 diffution, Synergy test, Multidrug resistence

* **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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

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

ناهید مددی گلی [۱]، رضوان منیری [۲و۳*]، ساره باقری جوشقانی [۱]

خلاصه:

سابقه و هدف: *اسینتوباکتر بومانی* باکتری گرم منفی فرصت طلب و عامل عفونت‌های بیمارستانی به‌ویژه در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است. ایزوله‌های *اسینتوباکتر 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 ونکومایسین در ترکیب با تیجسیلین، لوفلوکساسین، جنتامایسین، کلستین و مروپنم و ترکیب کلستین/مروپنم و کلستین/ریفامپین در ایزوله‌های مقاوم به چند دارو اسینتوباکتر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه تجربی حاضر روی ده ایزوله *اسینتوباکتر 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 ونکومایسین 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 *اسینتوباکتر 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: *اسینتوباکتر بومانی*، مقاومت چند دارویی، سینرژیست، روش دیسک دیفیوژن

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

مقدمه

امروزه گونه‌های اسینتوباکتر 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 اسینتوباکتر در ایران حداقل از ۳۵ تا ۹۷ درصد و در مطالعات خارج از کشور حداقل از ۷۲/۲ تا ۸۵ درصد گزارش شده است [۶-۳].

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۲] استاد، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۳] استاد، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نشانی نویسنده مسئول:**
کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی

تلفن: ۰۹۱۲ ۳۶۱۲۶۳۶ **دورنویس:** ۰۳۱ ۵۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیک: moniri@kaums.ac

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۳۱ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۵/۲/۱۵

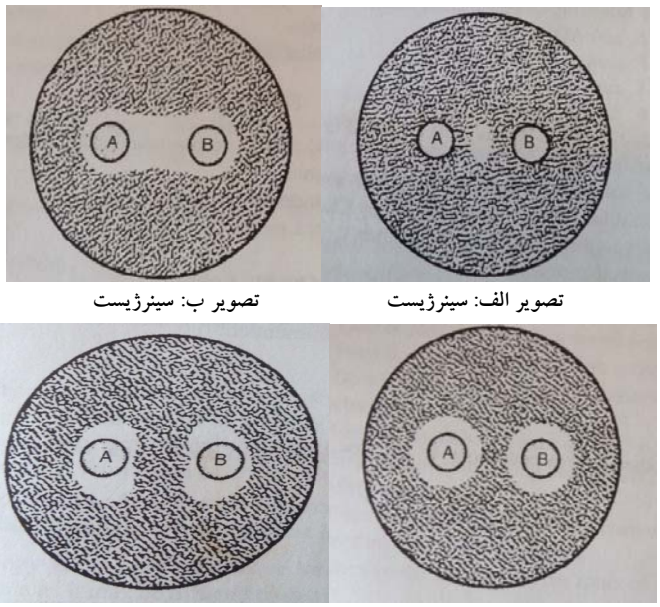
مشکلات درمانی ناشی از این باکتری از جمله فقدان داروهای ضد میکروبی جدید و موثر در درمان، امکان انتقال آن بین موجودات زنده، از طریق اشیا و ماندگاری طولانی مدت در محیط بیمارستان باعث افزایش ظهور این باکتری در محیط‌های بیمارستانی و عفونت‌های روزافزون ناشی از آن شده است [۷]. *اسینتوباکتر بومانی* دارای مکانیسم‌های متعدد مقاومت آنتی بیوتیکی می‌باشد و سکانس ژنومی منتشر شده آن وجود مارکرهای مقاومتی مختلفی را اثبات می‌کند. مهارت خلاقانه 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 اسینتوباکتر معمولا از کلستین استفاده می‌گردد [۱۱-۹]. اما افزایش روزافزون مقاومت به کلستین از نواحی مختلف دنیا گزارش شده است [۱۳،۱۲]. در حال حاضر برای درمان ایزوله‌های حساس به *اسینتوباکتر بومانی* از سفالوسپورین‌هایی مثل ترکیب بتالاکتام/مهارکننده بتالاکتاماز و کارباپنم استفاده می‌شود در صورت بروز سویه‌های مقاوم ترکیب داروهای بالا با فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها داده می‌شود. میزان *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو در ایزوله‌های بیمارستان شهید بهشتی کاشان بالاست؛ در مطالعه

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

سال ۱۳۸۶ روی نمونه‌های *اسینتوباکتر بومانی* جدا شده از نمونه‌های بالینی خون، ادرار، مایع پلور، لوله تراشه، مایع شکمی، مایع مغزی نخاعی، کاتتر، زخم و خلط، ایزوله‌های مقاوم به چند دارو ۱۵ درصد گزارش شده بود [۱۴] و در مطالعه سال ۱۳۹۳ بر روی نمونه‌های *اسینتوباکتر 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 به‌منظور پیشگیری از پیدایش ایزوله‌های مقاوم در بیمارستان احساس می‌گردد. هدف از این مطالعه تعیین اثر سینرژیستی ترکیب ونکومایسین/تیجسیلین، ونکومایسین/لوفلوکساسین،ونکومایسین/جنتامایسین، ونکومایسین/ کلستین، ونکومایسین/مروپنم و ترکیب کلستین/مروپنم و کلستین/ ریفامپین در ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به چند دارو می‌باشد. نتایج حاصل از این تحقیق می‌تواند در انتخاب ترکیب آنتی‌بیوتیکی مناسب در درمان عفونت‌های ناشی از ایزوله‌های مقاوم نقش مهمی ایفا نماید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی روی ۱۰ نمونه *اسینتوباکتر 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 به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. از محیط مک‌کانکی آگار و بلادآگار حاوی ۵ درصد خون گوسفند برای جداسازی اولیه باکتری استفاده گردید. نمونه‌ها در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی استاندارد گونه‌های اسینتوباکتر تعیین گردید. تعیین هویت باکتری‌ها با استفاده از کیت Microgen (GNA) تهیه شده از کشور آمریکا انجام شد. تعیین الگوی حساسیت دارویی به‌منظور بررسی حساسیت در سویه‌های مورد بررسی از روش دیسک‌دیفیوژن بر طبق استاندارد CLSI (Clinical and Standard Laboratory Institute) با استفاده از ۱۷ دیسک آنتی‌بیوتیک تهیه شده از شرکت MAST انگلیس انجام پذیرفت. ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* که به سه یا بیش از سه رده آنتی‌بیوتیکی شامل کینولون‌ها، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، ترکیب بتالاکتام/مهارکننده بتالاکتاماز، و آمینوگلیکوزیدها مقاومت نشان دادند، به‌عنوان سویه‌های مقاوم به چند دارو (Multi drug resistant: MDR) تعریف گردیدند. توزیع فراوانی الگوی مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۱۰ ایزوله *اسینتوباکتر بومانی* در جدول شماره ۱ ارایه شده است. تعیین اثر سینرژیستی با روش دیسک‌دیفیوژن برای ونکومایسین در ترکیب با تیجسیلین، لوفلوکساسین، جنتامایسین، کلستین و مروپنم و ترکیب کلستین با مروپنم و ریفامپین انجام گردید؛ به‌طور خلاصه برای انجام دیسک‌دیفیوژن سوسپانسیون باکتری (۱۰۰µl) به کدورت نیم مک‌فارلند در پلیت مولر هینتون 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.



تصویر الف: سینرژیست تصویر ب: سینرژیست

تصویر ج: بی‌تفاوت تصویرد: آنتاگونیست

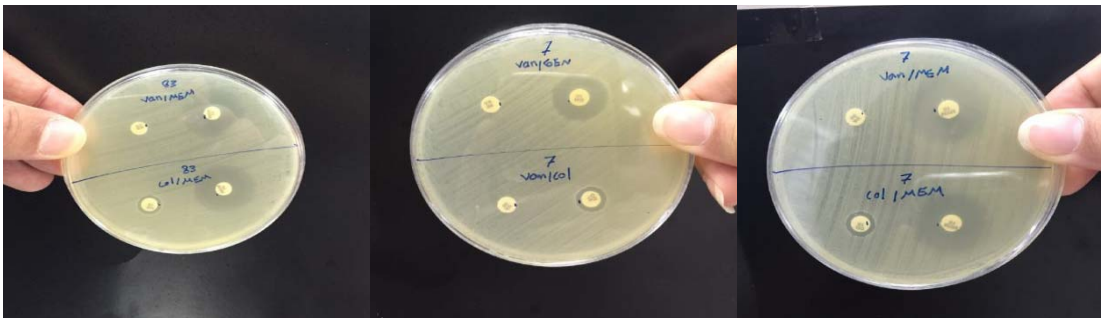
تصویر شماره ۱- ارزیابی تعامل دارو با استفاده از روش دیسک دیفیوژن

مناطق سایه‌دار نشان دهنده رشد باکتری و مناطق سایه‌روشن نشان دهنده عدم رشد باکتری است.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

نتایج

توزیع فراوانی الگوی مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۱۰ ایزوله *اسینتوباکتر 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 آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را روی ۱۰ ایزوله *اسینتوباکتر 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 آنتی بیوتیک ونکومایسین با مروپنم (بالا)، تصویر ب- ترکیب آنتی بیوتیک ونکومایسین با جنتامایسین (بالا)، تصویر ج- ترکیب آنتی بیوتیک ونکومایسین با مروپنم (بالا) آنتی بیوتیک کلستین با مروپنم در سویه ۷ و ترکیب آنتی بیوتیک ونکومایسین با کلستین در سویه ۷ و ترکیب آنتی بیوتیک کلستین با مروپنم در سویه ۸۳

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

شماره باکتری	پلی میکسین	کلستین	تری متوپریم/سولفامتاکسازول	تتراسایکلین	سیپروفلوکساسین	لوفلوکساسین	جنتامایسین	آمیکاسین	ایمی پنم	مروپنم	سفتریاکسون	سفوتاکسیم	سفتازیدیم	سفپیم	پیپراسیلین/تازوکتام	آمپی سیلین/سولباکتام	پیپراسیلین
۱	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۲	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۳	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۴	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۵	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۶	S	S	I	S	R	R	I	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
۷	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
۸	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
۹	S	S	R	R	R	R	I	S	S	R	R	R	R	R	S	S	R
۱۰	S	S	R	I	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R

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

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

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

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد اثر ترکیبی ونکومایسین با تیجسیلین، لوفلوکساسین، جنتامایسین، کلستین و مروپنم و ترکیب کلستین با مروپنم و ریفامپین بی‌تفاوت بوده و بیشتر از عملکرد این داروها به‌تنهایی نبوده است. قانون جاوتز در مورد ترکیب عوامل ضد میکروبی این است که ترکیب دو آنتی‌بیوتیک باکتریوسیدال ممکن است اثر سینرژیستی یا Additive داشته باشد، ترکیب دو آنتی‌بیوتیک باکتریواستاتیک معمولا Additive و ترکیب یک آنتی‌بیوتیک باکتریوسیدال با یک آنتی‌بیوتیک باکتریواستاتیک ممکن است اثر آنتاگونیست یا بی‌تفاوت داشته باشد [۱۶]. مروپنم آنتی-بیوتیک بتالاکتام و مهارکننده سنتز دیواره سلولی می‌باشد. این دارو وسیع‌الطیف بوده و دارای خاصیت باکتریوسیدال می‌باشد. هنگامی که با ونکومایسین که یک نوع گلیکوپپتید بوده و مانع از سنتز دیواره سلولی می‌شود ترکیب گردد، در سویه‌های اسینتوباکتر به-روش دیسک دیفیوژن هیچ اثر ترکیبی نشان نداد. کلستین آنتی-بیوتیک پلی پپتیدی بوده که استفاده محدود در درمان عفونت‌های سطحی و موضعی و نیز در درمان عفونت سیستماتیک ناشی از اسینتوباکتر 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 پلی‌میکسین می‌شود. از عوارض جانبی آن نفروتوکسیسیته شدید می‌باشد. کلستین در ترکیب با ونکومایسین که یک آنتی-بیوتیک باکتریوسیدال است، هیچ اثر سینرژیستی نشان نداد و مصرف این دو باهم توصیه نمی‌گردد. جنتامایسین جز آنتی‌بیوتیک-های آمینوگلیکوزید می‌باشد و از سنتز پروتئین جلوگیری می‌کند. ترکیب دو داروی باکتریوسیدال جنتامایسین و ونکومایسین در شرایط آزمایشگاهی اثر سینرژیستی را نشان نداد. لوفلوکساسین، یک آنتی‌بیوتیک از گروه فلوروکینولون‌ها است که به زیرواحد A، DNA ژیراز (توپوایزومراز II) متصل شده و مانع از همانندسازی می‌شود. این آنتی‌بیوتیک خاصیت باکتریسیدالی دارد، به‌سرعت از راه خوراکی جذب می‌شود و نیمه عمر دفعی آن بین ۶ تا ۸ ساعت است و به‌طور عمده از طریق ادرار دفع می‌شود. ترکیب ونکو-مایسین با لوفلوکساسین که یک آنتی‌بیوتیک باکتریوسیدال است هم اثر سینرژیستی در شرایط آزمایشگاهی را نشان نداد. تیجسیلین روی زیرواحد S ۳۰ ریبوزوم موثر بوده و آنالوگ تتراسایکلین می-باشد، برای باکتری‌های مقاوم به تتراسایکلین استفاده می‌شود، یک آنتی‌بیوتیک با طیف اثر بالا است که بر روی باکتری‌های گرم منفی، گرم مثبت و بی‌هوازی‌ها موثر است و خاصیت باکتریسیدالی دارد، به‌سرعت از راه خوراکی جذب می‌شود و نیمه عمر دفعی آن ۴۰ ساعت است و به‌طور عمده از طریق مدفوع دفع می‌شود. ترکیب تیجسیلین با ونکومایسین هم اثر سینرژیستی را در شرایط آزمایشگاه با روش دیسک‌دیفیوژن نشان نداد. این دو دارو هردو خاصیت باکتریوسیدال دارند. در مطالعه‌ای که Ceccarelli و همکاران روی سویه‌های مقاوم *اسینتوباکتر بومانی* در سال ۲۰۱۵ انجام دادند، ترکیب ونکومایسین با کلستین در شرایط آزمایشگاهی اثر سینرژیست داشته، ولی در ترکیب ونکومایسین با مروپنم اثر سینرژیستی مشاهده نشده است [۱۷]. در مطالعه Marie و همکاران ترکیب کلستین با مروپنم به‌روش checker board اثر سینرژیستی داشته است [۱۸] که نتایج آنها با مطالعه ما هم‌خوانی ندارد. در مطالعه Song و همکاران ترکیب کلستین با مروپنم به روش time–kill اثر سینرژیستی داشته است [۱۹]. در مطالعه Temocin و همکاران ترکیب مروپنم با سولباکتام ۴۳ درصد، ترکیب تیجسیلین با سولباکتام ۲۷ درصد، کلستین با سولباکتام ۱۷ درصد و سولباکتام با آمیکاسین ۱۷ درصد اثر سینرژیستی داشته، درضمن ترکیب سولباکتام با سیپروفلوکساسین هیچ‌گونه اثر سینر-ژیستی نشان نداده است [۲۰]. در مطالعه‌ای که Dong و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام دادند، ترکیب دو سولباکتام با سیتافلوکساسین اثر سینرژیستی داشته، ولی ترکیب تیجسیلین با سیتافلوکساسین هیچ‌گونه اثر سینرژیستی نشان نداده است [۲۱]. آزمون‌های سینر-ژیستی با استفاده از روش‌های مختلفی انجام می‌شود و بالتبع نتایج روش‌های مختلف سنجش متفاوت می‌باشد [۲۲]. روش checker board و روش time kill از بهترین تست‌های مورد استفاده می-باشد [۲۳]. از محدودیت‌های این پژوهش استفاده از روش دیسک-دیفیوژن بوده که به‌دلیل گران بودن پودر آنتی‌بیوتیک‌ها از روش-های checker board و time–kill برای بررسی اثر سینرژیستی استفاده نگردید. یکی دیگر از محدودیت‌های پژوهش اندازه کوچک حجم نمونه بود که برای بررسی مجدد نتایج این بررسی مطالعات با حجم نمونه بیشتر و بر روی سویه‌های حساس نیز توصیه می‌گردد. بر اساس نتایج این مطالعه ترکیب یک آنتی‌بیوتیک باکتریوسیدال با ونکومایسین توصیه نمی‌گردد. نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب کلستین با مروپنم در درمان عفونت‌های مقاوم در بیمارستان مناسب نمی‌باشد. دلایل استفاده از ترکیب آنتی-بیوتیکی در درمان عفونت‌های ناشی از ایزوله‌های مقاوم *اسینتو-باکتر بومانی* فراهم نمودن طیف وسیع آنتی‌بیوتیکی برای درمان عفونت‌های بیماران بدحال، برای کاهش سویه‌های مقاوم، به‌منظور کاهش سمیت وابسته به دوز آنتی‌بیوتیک‌ها و جهت افزایش قدرت مهاری و اثر کشندگی میکروب‌ها می‌باشد. ترکیب این داروها در

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

شرایط آزمایشگاه نشان داد که هیچ اثر سینرژیستی ندارند.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که هیچ‌کدام از ترکیب‌های دارویی انتخاب شده اثر سینرژیستی را نشان ندادند. از آن‌جایی‌که ویژگی‌های هر ایزوله‌ای با ایزوله دیگر در تعیین اثر ترکیبی داروها متفاوت می‌باشد، بهتر است برای تعیین اثر ترکیبی از ایزوله‌های بیشتر و از تکنیک‌های دقیق‌تر مثل checkerboard و time–kill استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

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

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 Teach-ing 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, Mubaraki MA, Alyousef AA. A prospective evaluation of synergistic effect of sulbactam and tazobactam combination with meropenem or colistin

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]