



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی

عنوان:

بررسی اثر کلیستین در ترکیب با آنتی بیوتیک های ریغامپین، مروپنم و آمپی
سیلین سولباکتام در شرایط آزمایشگاهی بر روی ایزوله های اسپیتوباکتر مقاوم
به تمامی آنتی بیوتیک های (Pan-drug resistan) جدا شده از نمونه های
بیمارستان های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

توسط

علی گلابی دهدشت

اساتید راهنما

دکتر محمد مرادی | دکتر حسین حسینی نوه

سال تحصیلی (شهریور ۹۸)

شماره پایان نامه: (۵۳۹)



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تحصیلات تکمیلی دانشگاه

بسمه تعالی

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

تاریخ ۹۸/۶/۲۳

شماره ۵۳۹

کد اخلاق ۹۵۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰

جلسه دفاعیه پایان نامه آقای علی گلابی دهدشت کارشناسی ارشد رشته میکروبیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان " بررسی اثر کلاسیک در ترکیب با آنتی بیوتیک های ریفامین مروپنم و آمپی سیلین سولباکتام در شرایط آزمایشگاهی بر روی ایزوله های اسیتوباکتر مقاوم به تمامی آنتی بیوتیک ها (Pan-drug resistant) جدا شده از نمونه های بیمارستانی آموزش دانشگاه علوم پزشکی کرمان " در ساعت ۲ روز شنبه مورخ ۹۸/۶/۲۳ با حضور اعضای محترم هیات داوران مشکل از:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف: استاد راهنما (اول)	جناب آقای دکتر محمد مرادی	
ب: استاد راهنما (دوم)	جناب آقای دکتر حسین حسینی نوه	
ج: استاد مشاور	_____	
د: استاد مشاور (دوم)	_____	
د: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر داود کلانتر	
ذ: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر حسین پور قدم یاری	
ر: نماینده تحصیلات تکمیلی	سرکار خانم دکتر شهلا منصوری	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه بسیار خوب و نمره ۱۷/۵۴ مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی

۹۸/۶/۲۳

چکیده

مقدمه و اهداف: شیوع ایزوله های اسپیتوباکتر مقاوم در برابر تمامی آنتی بیوتیک ها (PDR) از جمله کلیستین بطور مداوم در حال افزایش است. تا زمانی که آنتی بیوتیک های جدید در دسترس نباشند درمان ترکیبی ممکن است تنها گزینه مناسب برای درمان عفونت های ناشی سوپه های PDR اسپیتوباکتر باشد. هدف از مطالعه حاضر ، شناسایی ترکیبات ضد میکروبی موثر در برابر سوپه های PDR اسپیتوباکتر می باشد.

روش ها: در مجموع ۱۶۲ ایزوله اسپیتوباکتر از بیماران دو بیمارستان آموزشی کرمان جمع آوری شد.

برای کلیه ایزوله های اسپیتوباکتر تست آنتی بیوگرام طبق دستورالعمل CLSI برای آنتی بیوتیک های مختلف انجام شد. حداقل غلظت مهاري کلیستین (MIC) با استفاده از روش میکرودرات ایلوشن اندازه گیری شد. برای ایزوله های اسپیتوباکتر مقاوم در برابر کلیستین MIC برای آنتی بیوتیک های مروپنم، آمپی سیلین سولباکتام و ریفامپین نیز تعیین شد. سپس در پلیت های ۹۶ خانه حاوی کلیستین و یکی از ۳ آنتی بیوتیک دیگر ، روش Checkerboard برای ارزیابی اثرات هم افزایی انجام شد. پتانسیل هم افزایی ترکیبات توسط شاخص غلظت مهار کسری (FICI) تعیین شد. سپس تست Time-kill به منظور بررسی اثر باکتریوسیدال ترکیبات آنتی بیوتیکی انجام شد.

یافته ها: در میان ۱۶۲ ایزوله ، هفت ایزوله به کلیستین مقاوم بودند. بیشترین میزان اثر سینرژسمی با ترکیب کلیستین - ریفامپین اتفاق افتاد که در آن هم افزایی با همه ایزوله های مقاوم به کلیستین وجود داشت. هم افزایی ترکیب کلیستین با مروپنم و کلیستین با

آمی سیلین سولباکتام به ترتیب در ۶ و ۲ ایزوله مشاهده شد. این اثر سینرژیسمی بوسیله ی تست Time-kill تایید شد. اثر باکتریوسیدال در مورد ترکیب کلیستین_ریفامپین و کلیستین_مروپنم مشاهده گردید.

نتیجه گیری: تحقیق حاضر نشان داد که ترکیب کلیستین و ریفامپین فعالیت ضد میکروبی قابل توجهی علیه ایزوله های اسیتوباکتر PDR دارد. این ترکیب می تواند از نظر بالینی مفید باشد و موجب کاهش سمیت کلیستین با کم کردن غلظت های بالای این آنتی بیوتیک در مصارف بالینی گردد.

Abstract

Background and Objectives: Increasing use of antibiotic agents especially colistin in a clinical setting had resulted in the emergence of pandrug-resistant *Acinetobacter* species. Combination therapy may be the only viable option to treat infections caused by pandrug-resistant *Acinetobacter* spp. until new antibiotics become available. The aim of current study was to identify potential antimicrobial combinations against of pandrug-resistant *Acinetobacter* species in order to reduce the need for high doses of antibiotics in therapy.

Methods: 162 *Acinetobacter* strains were collected from patients of two hospitals in Kerman, Iran. Antibiogram test was performed by disk diffusion method for all *Acinetobacter* isolates using different antibiotics and

Minimum inhibitory concentration (MIC) of Colistin was measured by broth microdilution method according to the CLSI guidelines. For colistin-resistant *Acinetobacter* isolates meropenem, ampicillin-sulbactam and rifampicin MIC was also determined. Checkerboard assay was then performed to assess synergistic effects, in 96-well microtiter plates containing colistin and 1 of 3 other antibiotics. The synergistic potential of the combinations was determined by the Fractional Inhibitory Concentration Index (FICI). The bactericidal activity of combinations was assessed by Time-kill assay (TSA) against pandrug-resistant isolates.

Results: Among the 162 isolates, seven of the strains were resistant to colistin. 5 of 7 colistin-resistant isolate were pandrug-resistant drug-resistant *Acinetobacter*. The greatest amount of synergy occurred with the colistin - rifampicin combination in which synergism was present with all colistin resistant strains. Synergy for the combination of colistin with meropenem and colistin with ampicillin-sulbactam was observed in 6 and 2 isolates respectively. In TKA, colistin plus rifampicin and colistin plus meropenem exhibited bactericidal activity.

Conclusion: The current investigation demonstrated that combination therapy with colistin and rifampicin had a significantly more favorable antimicrobial activity on pandrug-resistant *Acinetobacter* isolates. Combination could be clinically useful and potentially be decreasing colistin toxicity related to higher concentrations used in colistin monotherapy.

Keywords:



KERMAN UNIVERSITY
OF MEDICAL SCIENCES

Faculty of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree (MSC)

Title

**In vitro activity of combinations of colistin with rifampicin,
meropenem and ampicillin-sulbactam against pandrug-resistant
Acinetobacter clinical isolates**

By:

Ali Golabi dehdasht

Supervisors:

1- Dr. Mohammad Moradi | 2- Dr. Hossein Hosseini Nave

Thesis No: (539) Date (Sep/2019)