

بررسی اثر سینرژیسمی آنتی بیوتیک‌های وانکومايسين و سفیپیم بر روی استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت و منفی مقاوم به متی‌سیلین

دکتر حسین درگاهی^۱، دکتر سید اصغر میرعمادی^۲، شهنام صدیق معروفی^۳
دکتر حمید چوبینه^۴، دکتر سیروس عظیمی^۵، دکتر محمد کاظم شریفی یزدی^۶

چکیده

زمینه و هدف: اگرچه از وانکومايسين جهت درمان استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین استفاده می‌شود، اما استفاده از این آنتی بیوتیک به تنهایی برای درمان بیمارانی که به هر دلیل دچار ضعف ایمنی هستند، ممکن نیست. از سوی دیگر، آنتی بیوتیک سفیپیم نیز اثر کشندگی روی باکتری‌های گرم مثبت از جمله استافیلوکوک‌ها را دارا می‌باشد. به همین دلیل، در این مطالعه اثر سینرژیسمی دو آنتی بیوتیک وانکومايسين و سفیپیم بر روی استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت و منفی در شرایط *in vitro* مورد مطالعه قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه ۱۰۰ نمونه بالینی استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت و منفی شامل نمونه‌های خون و ادرار از بخش‌های مختلف بیمارستان امام خمینی (ره) در مدت یک سال جمع‌آوری، جدا سازی، تشخیص و مورد بررسی قرار گرفت. از روش اصلاح شده Kirby and Bauer برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی و از روش تهیه رقت در لوله برای تعیین MIC بر اساس رهنمودهای NCCLS استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان داد پس از اضافه کردن وانکومايسين به سفیپیم کاهش رشد استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت مقاوم به متی‌سیلین از ۳/۵٪ به ۱۰۰٪ رسید. همچنین اثر دو آنتی بیوتیک فوق بر سویه‌های استافیلوکوک‌های کواگولاز منفی مقاوم به متی‌سیلین باعث شد تا کاهش رشد آنها از ۴/۵٪ به ۱۰۰٪ برسد.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که دو آنتی بیوتیک ذکر شده اثر سینرژیسمی بر روی استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت و منفی داشتند.

واژه‌های کلیدی: استافیلوکوک، سینرژیسم، وانکومايسين، سفیپیم، حداقل غلظت ممانعت از رشد

* نویسنده مسئول :

دکتر محمد کاظم شریفی یزدی ؛
دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی
تهران

Email :
MKsharifi@tums.ac.ir

- دریافت مقاله : مهر ۱۳۹۰ - پذیرش مقاله : تیر ۱۳۹۱

مقدمه

استافیلوکوک اورئوس یکی از مهم ترین پاتوژن‌ها و عامل مهم عفونت‌های بیمارستانی محسوب می‌گردد. این باکتری باعث ایجاد عفونت‌های چرک‌زا و خطرناک در انسان شده و منجر به مرگ و میر در بیماران بستری در بیمارستان می‌شود. استافیلوکوک عامل طیف گسترده‌ای از عفونت‌ها از جمله باکتری، سپتی سمی، عفونت پوست، بافت نرم، استخوان و

^۱ دانشیار گروه مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، دانشکده پیراپزشکی، عضو مرکز تحقیقات مدیریت اطلاعات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ دانشیار گروه پرودنتیست، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ مربی گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ دانشجوی دکتری تخصصی بیولوژی تولید مثل، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۵ مرکز تحقیقات بیماریهای مشترک بین انسان و دام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۶ دانشیار گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، عضو مرکز تحقیقات سرطان، انستیتو کانسر، دانشگاه

علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۷ استاد گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

ایران

آزمایشگاه بالینی (Clinical Laboratory Standards Institute) یا (CLSI) استافیلوکوک‌هایی که دارای $MIC \leq 4 \mu\text{g/ml}$ (وانکومايسين) باشند را به عنوان سويه حساس به وانکومايسين و سويه‌های دارای $MIC = 8-16 \mu\text{g/ml}$ را بعنوان سويه دارای مقاومت متوسط به وانکومايسين (Vancomycin Intermediate Resistance Staphylococcus aureus) و سويه‌هایی که دارای $MIC \geq 32 \mu\text{g/ml}$ را بعنوان سويه مقاوم به وانکومايسين (Vancomycin Resistance Staphylococcus aureus) در نظر می‌گیرند (۱۲). هدف از این مطالعه بررسی اثر سینرژیمی آنتی بیوتیک‌های وانکومايسين و سفیپيم بر روی استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت و منفی مقاوم به متی‌سیلین می‌باشد.

روش بررسی

بر اساس محاسبه حجم نمونه در مجموع ۱۰۰ نمونه کلینیکی استافیلوکوک، شامل نمونه‌های خون و ادرار در طول یک سال در بخش‌های مختلف بیمارستان امام خمینی (ره) جدا و بر روی محیط‌های اختصاصی و غیراختصاصی شامل نوترینت آگار، مانیتول سالت آگار، دی ان از (DNase) و بلاد آگار جهت بررسی فعالیت همولیتیک و انجام آزمایش کواگولاز، Voges-Proskauer (VP) و تعیین حساسیت به نوویوسین تشخیص و جداسازی شدند. جهت انجام تست حساسیت دارویی با روش انتشار از دیسک (Standardized Agar Plate Method) از کدورت ۰/۵ مک فارلند، محیط مولر هیتون آگار و روش تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی بر اساس متد روش Kirby and Bauer اصلاح شده بر اساس رهنمودهای NCCLS صورت گرفت.

تعیین MIC:

برای تعیین MIC از روش تهیه رقت در لوله (Macrodilution broth test) استفاده شد که آنتی بیوتیک‌های مورد بررسی را وانکومايسين و سفیپيم

پنومونی است که می‌تواند از طریق تماس مستقیم یا از طریق اشیاء منتقل شود. این باکتری بعنوان دومین پاتوژن شایع عفونت‌های بیمارستانی شناخته شده است. از سوی دیگر، در حال حاضر مقاومت دارویی در بین باکتری‌های گرم مثبت استافیلوکوک باعث بروز مشکلات زیادی در درمان عفونت‌های حاصله از این باکتری شده است (۱ و ۲). در سال ۱۹۶۰ اولین استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در انگلستان گزارش شد (۳). تا اواخر سال ۱۹۹۰، تقریباً ۳۵٪ نمونه‌های بالینی ایزوله شده استافیلوکوک اورئوس در کشور آمریکا مقاوم به متی‌سیلین بودند (۴). عفونت ناشی از استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین بخصوص در عفونت‌های بیمارستانی در حال افزایش است (۵ و ۶). اگرچه از وانکومايسين نیز جهت درمان استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین استفاده می‌گردد، اما استفاده از این آنتی بیوتیک به تنهایی جهت درمان بیمارانی که به هر دلیل دچار ضعف ایمنی هستند، ممکن است موثر نباشد. بنابراین، ترکیب وانکومايسين با سایر بتالاکتامازها جهت درمان این نوع عفونت‌ها موثر خواهد بود. مطالعات گذشته نشان می‌دهد ترکیب گلیکوپپتیدها با بتالاکتامازها اثر سینرژیمی بر روی باکتری‌های گرم مثبت مانند استافیلوکوک دارند (۷). سفیپيم به عنوان یک سفالوسپورین می‌تواند اثر کشندگی روی بسیاری از باکتری‌ها از جمله استافیلوکوک‌ها داشته باشد (۸ و ۹).

علاوه بر استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک‌های کواگولاز منفی نیز فرصت طلب بوده و قادر به ایجاد عفونت‌های جدی در بیماران دارای نقص ایمنی هستند و مقاومت آنتی بیوتیکی به ویژه به پنی‌سیلین در این گونه باکتری‌ها همانند استافیلوکوک اورئوس رو به افزایش است (۱۰ و ۱۱).

بر اساس دستورالعمل موسسه استانداردهای

تشکیل می‌دادند.

طرز تهیه سوسپانسیون باکتریایی:

جهت تهیه سوسپانسیون باکتریایی با آنس نوک تیز مقداری باکتری از ۵-۴ کلنی مشابه برداشته شد و در یک لوله حاوی ۱۰ میلی لیتر مولر هیتون برات وارد شده و این سوسپانسیون در گرمخانه، در حرارت ۳۵ قرار داده شد تا کدورت ظاهر شود و سپس با لوله استاندارد ۰/۵ مک فارلند که قبلاً به نسبت ۱/۰۰۰ رقیق شده بود، مقایسه گردید.

روش انجام آزمایش:

برای هر سوش مورد آزمایش یکسری ۸ تایی لوله همولیز استریل در جا لوله‌ای قرار داده و ۱ میلی لیتر از هر یک از رقت‌های سریال تهیه شده از آنتی بیوتیک در آنها ریخته شد. بدین ترتیب که به لوله شماره ۱ حداقل غلظت دارو و به لوله شماره ۷ حداکثر غلظت دارو را وارد کرده و لوله شماره ۸ به عنوان شاهد مثبت در نظر گرفته شد که در آن آنتی بیوتیک ریخته؛ بدین معنی که در این لوله فقط ۱ میلی لیتر سوسپانسیون میکروبی و ۱ میلی لیتر آبگوشت استریل قرار داشت.

در این آزمایش از لوله کنترل منفی نیز استفاده شد.

بدین ترتیب که از هر غلظت آنتی بیوتیک ۱ میلی لیتر در یک لوله آزمایش ریخته و به آن ۱۰۰ آبگوشت استریل اضافه گردید. پس از اضافه کردن محلول‌های آنتی بیوتیک به لوله‌های هر سری، یک میلی لیتر از سوسپانسیون سوش موردنظر که دارای کدورت معین است، به لوله‌های ۱ تا ۸ اضافه شد. به این ترتیب آنتی بیوتیک‌ها با هم حجم خود، از سوسپانسیون باکتریایی رقیق شد و غلظت مورد نظر بدست آمد. پس از انجام مراحل فوق، درب لوله‌ها بسته شد و به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در درجه حرارت ۳۷، انکوبه گردید.

یافته‌ها

از ۱۰۰ نمونه بالینی ۶۰ سویه استافیلوکوک اورئوس (۶۰٪) و ۴۰ سویه استافیلوکوک کواگولاز منفی (۴۰٪) جدا گردید. نسبت مقاوم و حساس بودن ایزوله‌های استافیلوکوک نسبت به متی سیلین در جدول ۱ نشان داده شده است. تمامی ایزوله‌ها نسبت به وانکومایسین حساس بودند.

جدول ۱: توزیع فراوانی مقاومت به متی سیلین در استافیلوکوک‌های جدا شده

مقاوم به متی سیلین		حساس به متی سیلین		استافیلوکوک
تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	
۱۸	(۳۰)	۴۲	(۷۰)	کواگولاز مثبت (اورئوس)
۱۸	(۴۵)	۲۲	(۵۵)	کواگولاز منفی

سفپیم به ترتیب از غلظت ۰/۰۵+۰/۰۵ میکروگرم در میلی لیتر تا غلظت ۱/۶+۱۶ میکروگرم در میلی لیتر، ممانعت از رشد آنها از ۴/۷٪ به ۱۰۰٪ رسید که این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

پس از انجام آزمایشات مشخص شد که وانکومایسین در غلظت ۰/۴ میکروگرم/میلی لیتر و سفپیم در غلظت ۱۶ میکروگرم/میلی لیتر به تنهایی و به ترتیب قادر به ممانعت از رشد ۲۰/۹٪ و ۷٪ از کل سویه‌های استافیلوکوک گردیدند؛ در حالیکه پس از اضافه کردن

جدول ۲: اثر سینترژیسمی دو آنتی بیوتیک وانکومايسين و سفپييم بر کل سویه‌های استافیلوکوک

وانکومايسين		سفپييم		وانکومايسين و سفپييم	
غلظت میکروگرم/ میلی لیتر	حداقل دوز کشته	غلظت میکروگرم/ میلی لیتر	حداقل دوز کشته	غلظت میکروگرم/ میلی لیتر	حداقل دوز کشته
۰/۰۵	۰	۰/۵	۰	۰/۰۵+۰/۰۵	۴/۷
۰/۱	۰	۱	۰	۰/۱+۱	۳۴/۹
۰/۲	۰	۲	۰	۰/۲+۲	۷۲/۱
۰/۴	۲۰/۹	۴	۰	۰/۴+۴	۷۹/۱
۰/۸	۵۸/۱	۸	۰	۰/۸+۸	۸۸/۴
۱/۶	۷۴/۴	۱۶	۷	۱/۶+۱۶	۱۰۰
۳/۲	۸۶/۱	۳۲	۲۰/۹		
۶/۴	۱۰۰	۲۵۶	۳۴/۹		

همچنین مشخص گردید وانکومايسين به تنهایی در غلظت ۰/۴ میکروگرم/میلی لیتر قادر به ممانعت از رشد ۶/۹٪ از کل سویه‌های استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت گردید. پس از اضافه کردن سفپييم، به ترتیب از ۰/۵+۰/۰۵ میکروگرم در میلی لیتر تا غلظت ۰/۸+۸ میکروگرم در میلی لیتر، ممانعت از رشد آنها از ۳/۵٪ به ۱۰۰٪ رسید که این نتایج در جدول ۳ نشان داده شده است.

همچنین مشخص گردید وانکومايسين به تنهایی در غلظت ۰/۴ میکروگرم/میلی لیتر قادر به ممانعت از رشد ۶/۹٪ از کل سویه‌های استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت گردید. پس از اضافه کردن سفپييم، به ترتیب از

جدول ۳: اثر سینترژیسمی دو آنتی بیوتیک وانکومايسين و سفپييم بر

استافیلوکوک‌های کواگولاز مثبت مقاوم به متی سیلین

وانکومايسين		سفپييم		وانکومايسين و سفپييم	
غلظت میکروگرم/ میلی لیتر	حداقل دوز کشته	غلظت میکروگرم/ میلی لیتر	حداقل دوز کشته	غلظت میکروگرم/ میلی لیتر	حداقل دوز کشته
۰/۰۵	۰	۰/۵	۰	۰/۰۵ + ۰/۰۵	۳/۵
۰/۱	۰	۱	۰	۰/۱+۱	۳۴/۵
۰/۲	۰	۲	۰	۰/۲+۲	۷۵/۹
۰/۴	۶/۹	۴	۰	۰/۴+۴	۸۹/۷
۰/۸	۶۵/۵	۸	۳/۵	۰/۸+۸	۱۰۰
۱/۶	۸۹/۷	۱۶	۱۰/۴		
۳/۲	۱۰۰	۳۲	۱۳/۸		
		۶۴	۶۵		

ترتیب از غلظت ۰/۵+۰/۰۵ میکروگرم در میلی لیتر تا غلظت ۰/۸+۸ میکروگرم در میلی لیتر، ممانعت از رشد آنها از ۴/۵٪ به ۱۰۰٪ رسید که این نتایج در جدول ۴ نشان داده شده است.

همچنین مشخص گردید وانکومايسين به تنهایی در غلظت ۰/۸ میکروگرم/میلی لیتر قادر به ممانعت از رشد ۵۵/۵٪ از کل سویه‌های استافیلوکوک‌های کواگولاز منفی گردید. پس از اضافه کردن سفپييم به

جدول ۴: اثر سینترژیسمی دو آنتی بیوتیک وانکومايسين و سفیپيم بر استافیلوکوک کواگولاز منفی مقاوم به متی سیلین

وانکومايسين		سفیپيم		وانکومايسين و سفیپيم	
غلظت	حداقل دوز	غلظت	حداقل دوز	غلظت	حداقل دوز
میکروگرم/میلی لیتر	کشنده	میکروگرم/میلی لیتر	کشنده	میکروگرم/میلی لیتر	کشنده
۰/۰۵	۰	۰/۵	۰	۰/۰۵ + ۰/۵	۴/۵
۰/۱	۰	۱	۰	۰/۱+۱	۴۴
۰/۲	۰	۲	۰	۰/۲+۲	۷۷/۶
۰/۴	۰	۴	۰	۰/۴+۴	۹۱/۲
۰/۸	۵۵/۵	۸	۱۷	۰/۸+۸	۱۰۰
۱/۶	۸۷/۳	۱۶	۲۱/۵		
۳/۲	۱۰۰	۳۲	۳۲/۸		
		۶۴	۵۷		

بحث و نتیجه گیری

از بیمارستان‌های آمریکا، استافیلوکوک‌های مقاوم به متی سیلین گزارش شده است (۱۸). در مطالعه‌ای که در کشور هلند انجام گردید، ۳۰٪ از استافیلوکوک‌های بدست آمده از نمونه‌های بالینی مقاوم به متی سیلین بودند (۱۹). همچنین در مطالعه‌ای که در بیمارستان امام خمینی (ره) انجام گردید ۴۱/۸۵٪ از استافیلوکوک‌های جدا شده مقاوم به متی سیلین گزارش شدند (۲۰). آنتی بیوتیک انتخابی جهت درمان استافیلوکوک‌های مقاوم به متی سیلین، وانکومايسين است. اگرچه در سالهای اخیر مقاومت به وانکومايسين نیز در نقاط مختلف جهان گزارش شده است (۲۱ و ۲۲). اولین گزارش در مورد مقاومت به وانکومايسين در استافیلوکوک‌های مقاوم به متی سیلین در ایران در سال ۲۰۰۵ گزارش گردید که تعداد ۵ مورد مقاوم در این مطالعه گزارش شد (۲۳). به هر صورت، در موارد مقاومت جهت درمان دو راه وجود دارد؛ یکی دست یابی به آنتی بیوتیک‌های جدید که همیشه امکان پذیر نیست و راه دوم ترکیب نمودن

استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) مهم ترین عامل عفونت‌های بیمارستانی در تمام دنیا بوده و در بعضی بیمارستانها عامل بیشتر از ۵۰٪ عفونت‌های بیمارستانی است. در دهه ۱۹۶۰ وانکومايسين به عنوان یک آنتی بیوتیک مفید جهت درمان عفونت‌های حاصل از استافیلوکوک‌های مقاوم به متی سیلین معرفی گردید. در دهه ۱۹۸۰ مقاومت به متی سیلین شایع شد و به سرعت رو به افزایش نهاد، به طوری که در این سال‌ها به عنوان یکی از مشکلات مهم بالینی و اپیدمیولوژیکی در بیمارستان‌ها درآمده است. این امر سبب شد که آنتی بیوتیک‌های گلیکوپپتیدی مثل وانکومايسين به طور گسترده‌ای برای درمان عفونت‌های MRSA مورد استفاده قرار گیرند (۱۷-۱۳). در سال‌های گذشته گزارش‌های زیادی درباره مقاومت استافیلوکوک اورئوس و کواگولاز منفی‌های مقاوم به متی سیلین در تمام جهان انجام گردیده است. حدود ۳۳٪ تا ۵۵٪

وانکومایسین و سفپییم بر روی استافیلوکوک اورئوس و استافیلوکوک کواگولاز منفی بطور وضوح دیده شد؛ بدین معنی که باعث کاهش غلظت وانکومایسین در میزان اثر کشندگی روی استافیلوکوک‌ها گردید. در بررسی اثر سینرژسمی آنتی بیوتیک‌های وانکومایسین و سفپییم بر روی استافیلوکوک‌ها تحقیقات اندکی در دنیا صورت گرفته است، اما نتایج تحقیقات انجام شده نشان داد که ترکیب این دو آنتی بیوتیک اثر سینرژسمی بر روی استافیتوکوک‌ها دارد که با نتایج این تحقیق همخوانی دارد (۲۸ و ۲۷).

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران با شماره قرارداد ۲۱۹۶ می‌باشد.

آنتی بیوتیک‌های موجود و بررسی اثر سینرژسمی آنهاست، اثر سینرژسمی آنتی بیوتیک‌ها باعث گسترش طیف اثر و اثربخشی بیشتر آنها می‌گردد. مطالعات گذشته نشان داده که ترکیب گلیکوپپتیدها مثل وانکوماسین با بتالاکتامازها مثل سفالوسپورین اثر سینرژسمی بر روی باکتری‌های گرم مثبت مانند استریتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها داشته است (۲۴). در این مطالعات اثر سینرژسمی آنتی بیوتیک‌های اکساسیلین و وانکومایسین بر روی استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین گزارش شده و مشخص گردید که کاربرد آنتی بیوتیک اکساسیلین در حد زیر MIC باعث افزایش فعالیت آنتی بیوتیک وانکومایسین می‌شود (۲۶ و ۲۵). سفپییم دارای طیف وسیع کشندگی بر روی باکتری‌های گرم مثبت مثل استافیلوکوک‌ها و گرم منفی مثل سودوموناس آئروجینوزا دارد و معمولاً در ترکیب با آمینوگلیکوزیدها جهت پیشگیری از عفونت (empirical) در بخش مراقبت‌های ویژه استفاده می‌گردد. در مطالعه حاضر اثر سینرژسمی

منابع

1. Treacle AM, Thom KA, Furuno JP, Strauss SM, Harris AD & Perencevich EN. Bacterial contamination of health care workers' white coats. *Am J Infect Control* 2009 Mar; 37(2): 101-5.
2. Farzana K, Rashid Z, Akhtar N, Sattar A, Khan JA & Nasir B. Nasal carriage of staphylococci in health care workers: antimicrobial susceptibility profile. *Pak J Pharm Sci* 2008 Jul; 21(3): 290-4.
3. Barber M. Methicillin-resistant Staphylococci. *J Clin Pathol* 1961 Jul; 14(4): 385-93.
4. Sista RR, Oda G & Barr J. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in ICU patients. *Anesthesiology Clinics of North America* 2004; 22(3): 405-35.
5. Falcone M, Serra P & Venditti M. Serious infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an evolving challenge for physicians. *Eur J Intern Med* 2009 Jul; 20(4): 343-7.
6. National Nosocomial infection surveillance system. National Nosocomial infection surveillance system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American Journal of Infection Control* 2004 Dec; 32(8): 470-85.
7. Ravizzola G, Cabibbo E, Peroni L, Longo M, Pollara PC, Corulli M, et al. In-vitro study of the synergy between β -lactam antibiotics and glycopeptides against enterococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997 Apr; 39(4): 461-70.

8. Raymond J, Vedel G & Bergeret M. In-vitro bactericidal activity of ceftiofime in combination with vancomycin against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996; 38(6): 1067–71.
9. Cook PP, Catrou P, Gooch M & Holbert D. Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. *J Hosp Infect* 2006 Dec; 64(4): 348-51.
10. Piette A & Verschraegen G. Role of coagulase-negative staphylococci in human disease. *Vet Microbiol* 2009 Feb; 134(1-2): 45-54.
11. Rupp ME & Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994 Aug; 19(2): 231-43.
12. Srinivasan A, Dick JD & Perl TM. Vancomycin resistance in *Staphylococci*. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(3): 430-8.
13. Kollef MH. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am J Med* 2003 Nov; 115(7): 582-4.
14. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T & Tenover FC. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997 Jul; 40(1):135-6.
15. Wang G, Hindler GF, Ward KW & Brunckner DA. Increased vancomycin MIC for *Staphylococcus aureus* clinical Isolated from a university hospital during a 5 year period. *J Clin Microbia* 2006 Nov; 44(11): 3883-6.
16. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Iguri T & Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997 Jul; 40(1): 135-6.
17. Sieradzki K, Villari P & Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998 Jan; 42(1): 100-7.
18. Lozniewski A, Lion C, Mory F & Weber M. In vitro synergy between cefepime and vancomycin against methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(1): 83-6.
19. Huijsdens XW, Bosch T, Van Santen Verheuvél MG, Spalburg E, Pluister GN, Van Luit M, et al. Molecular characterisation of PFGE non-typable methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in The Netherlands, 2007. *Euro Surveill* 2009 Sep; 14(38): 19335.
20. Aligholi M, Emaneini M, Jabalameli F, Shahsavan S, Dabiri H & Sedaght H. Emergence of high-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. *Med Princ Pract* 2008; 17(5): 432-4.
21. Tiwari HK & Sen MR. Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*(VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infect Dis* 2006; 6(1): 156.
22. Naderinasab M, Ghanaat J & Fatehmanesh P. An investigation on the daily increasing resistance of the *Staphylococcus aureus* against vancomycin, Ahwaz: The 5th Iranian Congress of Microbiology, 2003.
23. Saderi H, Owlia P & Shahr Banooei R. Vancomycin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Arch Iranian Med* 2005; 8(2): 100-3[Article in Persian].

24. Seibert G, Isert D, Klesel N, Limbert M, Markus A & Schrunner E. The in-vitro antibacterial activity of a combination of cefpirome or cefoperazone with vancomycin against enterococci and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1992 Apr; 29(1): 25-30.
25. Domaracki BE, Evans AM & Venezia RA. Vancomycin and Oxacillin Synergy for Methicillin Resistant *Staphylococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 May; 44(5): 1394-6.
26. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegerville AF, Le Mabecque V, Kergueris MF, et al. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(1): 45-51.
27. Raymond J, Vedel G & Bergeret M. In-vitro bactericidal activity of cefpirome in combination with vancomycin against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(6): 1067-71.
28. Huang V & Rybak MJ. Pharmacodynamics of cefepime alone and in combination with various antimicrobials against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Jan; 49(1): 302-8.

The Synergism Effect Of Cefepime And Vancomycin Against Coagulse Positive And Negative Methiciline Resistant Staphylococci

Dargahi Hossein¹(Ph.D) – Mir Emadi Seyed Asghar²(D.M.D.)
Sedigh Maroufi Shahnam³ (MSc.) - Choobine Hamid^{4,5}(MPH)
Azimi Cyrus⁶(Ph.D)- Sharifi Yazdi Mohammad Kazem^{5,7}(Ph.D)

1 Associate Professor, Health Care Management Department, School of Allied Medicine, Member of Health Information Management Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Associate Professor in Periodontist Department, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 Instructor, Anesthesia Department, School of Allied Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Ph.D Student in Reproductive Biology, Anatomy Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5 Zonotic Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6 Associate Professor, Genetics Department, Cancer Research Center, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7 Professor, Medical Laboratory Sciences Department, School of Allied Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received : Oct 2011
Accepted : Jul 2012

Background and Aim: Although vancomycin is used for the treatment of methicillin resistant Staphylococci, but vancomycin alone might not be effective for the treatment of methicillin resistant Staphylococci in compromised host. In the same time antimicrobial activity of cefepim on gram positive bacteria especially Staphylococci is well known. In this study the synergism effect of cefepim and vavcomycin on positive and negative coagulase Staphylococci in vitro condition was investigated.

Materials and Methods: In total, 100 clinical samples of coagulase positive and negative Staphylococci were isolated from urine and blood samples from patients in Imam Khomeini Hospital during one year and identified. The modified Bauer-Kirby were used for the antibiotic susceptibility and macrodilution method for the MIC according to NCCLS procedure.

Results: The results showed that after adding vancomycin to cefepime in concentration from $0.05+0.5 \mu\text{g/ml}$, to $0.8+8 \mu\text{g/ml}$, growth reduction reached from 3.5% to 100%. The synergism effect of the two mentioned antibiotics on coagulase negative Staphylococci resistant to methicillin were shown that from concentration of $0.05+0.5 \mu\text{g/ml}$ to $0.8+8 \mu\text{g/ml}$, a reduction in growth from 4.5% to 100% was observed.

Conclusion: The results of this study showed that vancomycin and cefepime has synergic effect on Staphylococci.

Key words: Staphylococci, Synergism, Cefepime, Vancomycin, MIC

* Corresponding Author:
Sharifi Yazdi MK ;
E -mail:
MKsharifi@tums.ac.ir