مقاله تحقیقی

بررسی اثر اسانس آویشن و نانو ذره اکسید روی بر اسینتوباکتر بومانی دارای مقاومت چند دارویی

مژگان علیکاهی [۱]، فاطمه نوربخش [۱،*]، معصومه مهدوی اورتاکند [۲]

۱. گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین-پیشوا، ایران
۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین-پیشوا، ایران

*مسئول مکاتبات: پست الکترونیکی:niloofar_noorbakhsh@yahoo.com

محل انجام تحقیق: آزمایشگاه مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت:۹۹/۲/۱۸ تاریخ پذیرش:۹۹/۳/۶

چکیده

در حال حاضر بسیاری از داروهای ارزشمند اثر خود را بر اسینتوباکتر بومانی از دست داده اند و مقاومت دارویی اسینتوباکتربومانی علت اصلی شکست درمان عفونت های بیمارستانی ناشی از این باکتری میباشد. هدف از این تحقیق بررسی اثر اسانس آویشن و نانوذره اکسید روی بر اسینتوباکتر بومانی دارای مقاومت چند دارویی می باشد. این مطالعه بر روی۴۶ سویه اسینتوباکتر بومانی جدا شده از نمونه های بالینی بیماران بیمارستان قلب تهران انجام گرفت. حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری های جداشده با روش انتشار از دیسک بر اساس استاندارد CLSI ۲۰۱۸ تعیین شد. آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) برای آنتی بیوتیک های آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، ایمیپنم، اسانس آویشن و نانو ذره اکسید روی انجام شد. بر اساس نتایج به دست آمده از تست های تعیین حساسیت به روش دیسک دیفیوژن مشخص شد که بیشترین میزان مقاومت سویه ها به آنتی بیوتیک های ایمیپنم و سیپروفلوکساسین به میزان ۹۷/۸۲٪ بوده است. در مطالعه حاضر بیشترین حساسیت سویه ها به اسانس آویشن در غلظت ۰/۵ µg/ml و کمترین حساسیت متعلق به غلظت های µg/ml ۰/۰۳۱۲ و ۰/۰۶۲۵ مشاهده شد، همچنین بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه بیشترین حساسیت سویه ها به نانو ذره در غلظت µg/ml ۴۰۹۶، کمترین حساسیت در غلظت µg/ml ۲۵۶ بوده است. نتایج این پژوهش بیانگر اثر مهار کنندگی قوی اسانس آویشن و نانو ذره اکسید روی براسینتوباکتربومانی دارای مقاومت چنددارویی می باشد .

واژه های کلیدی: اسینتوباکتر بومانی، اسانس آویشن، نانو ذره اکسید روی.

مقدمه

اسینتوباکتر بومانی به عنوان یک عامل اصلی در ایجاد عفونت های بیمارستانی به ویژه در بخش مراقبت های ویژه (ICUs) در سراسر جهان تبدیل شده است. توانایی این ارگانیسم در آلوده کردن سطوح بیمارستانی مدت های طولانی است که با شیوع بیماری های داخلی مرتبط است (۱). این ارگانیسم توانایی آلوده کردن نه تنها بیماران بستری شده بلکه جمعیت عمومی را به دست اورده است و در عفونت های بیمارستانی، میزان مرگ و میر از ۲۶٪ به ۴۳ ٪ در ICUs رسیده است (۲). تا اوایل دهه ۱۹۷۰ عفونت‌های اسینتوباکتر بومانی با استفاده از آمپیسیلین، کربنیسیلین، جنتامیسین و اسیدنالیدیکسیک به صورت تکی و یا ترکیبی قابل درمان بود، اما از ۱۹۷۵ میزان بالای مقاومت در این باکتری نسبت به آنتی بیوتیک ها مشاهده شد (۳). در حال حاضر بسیاری از داروهای ارزشمند مثل اوریدوپنیسیلین، امینوپنیسیلین، طیف گسترده ایی از سفالوسپورین ها، تتراسایکلین، کلرامفنیکل، سفامیسین ها

مثل سفوکسیتین و اکثر آمینوگلیکوزیدها اثر خود را بر اسینتوباکتر بومانی از دست داده اند (۴).

دولت بریتانیا براورد کرده است که تا سال ۲۰۵۰ مرگ و میر جهانی ناشی از عفونت های مقاوم در برابر دارو سالانه ۷۰۰۰۰۰ تا ۱۰ میلیون افزایش یابد (۵).

ظهور بیماری های عفونی و سویه های باکتری مقاوم به آنتی بیوتیک چالش عمده سلامت عمومی است. با اینکه آنتی بیوتیک های معمولی هنوز عفونت های باکتریایی ناشی از جامعه و محیط های بیمارستان را کنترل می کنند. با این حال بیشتر آنها در برابر گونه های باکتریایی جدید بی اثر هستند و باکتری ها مقاومت در برابر آنتی بیوتیک-های موجود را به دست می آورند. بنابراین فناوری های جدید برای مبارزه با این تهدیدات بر انسان و محیط ضروری است (۶). نانومواد عوامل ضدباکتریایی هستند که برای تکنولوژی غذایی و باکتری های پاتوژن انسان مثل اشریشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس بسیار مفید و موثر می باشند (۷). نانوذره اکسید روی متعلق به گروه نانوذرات چند منظوره معدنی می باشد. ZnO NPs به دلیل خواص ضدمیکروبی، ضدقارچی و نیز برای کاربردهای فوتوشیمیایی منحصر به فرد آن مورد توجه قرار گرفته است (۸). روش-های مختلفی برای تهیه نانوذرات ZnO وجود دارند که شامل بخار شیمیایی، سولودرمال، درجه حرارت بالا، بارش مستقیم، سل ژل و روش هیدروترمال می باشند (۹).

در میان نانوذرات فلزی اکسید شده، اکسید زینک (ZnO) با توجه به خواص جالب ان از قبیل نسبت سطح به حجم زیاد، هزینه کم و دوره طولانی ثبات محیطی توجه بیشتری را به خود جلب کرده است (۱۰). در مطالعات متعددی گزارش شده است که نانوذرات ZnO برای سلول-های انسان غیرسمی و برای سلول های باکتریایی سمی می‌باشد و در نتیجه نانوذرات ZnO برای سلول های انسانی سازگار می باشد (۱۱).

در دهه اخیر، تحقیق در زمینه جایگزین های مختلف آنتی بیوتیک ها شدت یافته است (۱۲). از این رو گیاهان بومی با سابقه طولانی در استفاده از طب سنتی می توانند یک جایگزین مناسب برای دستیابی به این هدف باشند. آویشن (*Thymus vulgaris*) حاوی اجزاء فعال است که از جمله انها تیمول و کارواکرول هستند که دارای اثرات درمانی مفید می باشند (۱۳). این گیاه گونه ای از گیاه همیشه سبز در خانواده *Lamiaceae* است که در مناطق مدیترانه ای می روید و با بسیاری از اقلیم های مختلف در سراسر جهان سازگار است (۱۴). فعالیت های ضدمیکروبی اسانس آویشن عمدتا به میزان تیمول و کارواکرول محتویات روغن مربوط می شود. این اسانس به عنوان ضدعفونی کننده، ضدمیکروبی، ضداسپاسم، انتی اکسیدان و عامل ضدسرطان مورد توجه قرار گرفته است. گزارش های متعددی وجود دارد که فعالیت های آنتی باکتریال و ضدقارچی این اسانس را روی پاتوژن های انسانی شامل استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس ائروژینوزا، اشرشیا کلی، کاندیدا البیکنس، مایکوباکتریوم اسمگماتیس، پروتئوس میرابیلیس، پروپیونی باکتریوم اکنس و گونه سالمونلا گزارش شده است (۱۵).

هدف اصلی این مطالعه بررسی اثر اسانس آویشن و نانوذره اکسید روی بر اسینتوباکتر بومانی دارای مقاومت چند دارویی می باشد.

مواد و روش ها

از ۱۵۴ بیمار بستری در بیمارستان قلب تهران از تاریخ ۱۵ اردیبهشت ۱۳۹۷ به مدت ۸۵ روز نمونه برداری انجام شد. نمونه های بالینی شامل ادرار، خون، خلط، زخم و تراشه بودند که ۴۴ نمونه از زنان و ۳۵ نمونه از مردان جدا شد، و سپس هر نمونه روی محیط های بلادآگار و مک کانکی آگار کشت داده شدند. کشت ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد نگه داری شدند. سپس تست های افتراقی (TSI ,SIM MR-VP ,Simons Citrate Agar, urease ,oxidas catalase) جهت تشخیص باکتری ها انجام شد و ۴۶ سویه اسینتوباکتر بومانی جدا شد.

تست تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن

برای انجام آنتی بیوگرام، ابتدا جهت تهیه کشت تازه میکروبی، نمونه ها بر روی بلاد آگار کشت داده شده و ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سلسیوس نگهداری شدند. سپس مقداری از کلنی باکتری ها را در سرم فیزیولوژی حل کرده و به مدت ۱ تا ۳ ساعت در داخل انکوباتور گذاشته شد تا کدورت آن برابر با کدورت نیم مک فارلند شود، سپس به کمک سوآپ از سوسپانسیون میکروبی برداشته و باکتری در تمام جهات روی محیط مولر هینتون آگار به صورت روش متراکم (چمنی) کشت داده شد، سپس به کمک پنس

استریل، دیسک های آنتی بیوتیکی تتراسایکلین (۳۰µg/ml)، سفتازیدیم (۳۰µg/ml)، آمیکاسین (۳۰µg/ml)، سیپروفلوکساسین (۵µg/ml) و ایمیپنم (۱۰µg/ml) با فاصله مشخص در سطح پلیت قرار داده شده به مدت ۱۶ تا ۱۸ ساعت در انکوباتور در ۳۷ درجه سلسیوس نگهداری شد. سپس با استفاده از خط کش قطر هاله عدم رشد را بر حسب میلی متر اندازه گرفته و بر طبق استاندارد (CLSI, 2018) باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک به صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم گزارش شدند.

آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) برای آنتی بیوتیک های آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و ایمیپنم

برای تعیین حداقل غلظت بازدارنده از رشد از پلیت کشت ۹۶ خانه (چاهک) استفاده شد. به تمامی چاهک‌های مورد مطالعه ۱۰۰ میکرولیتر از محیط مولرهینتون براث افزوده شد. سپس به چاهک های ردیف اول ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی بیوتیک مورد بررسی با غلظت ۴۰۹۶ میکروگرم بر میلی لیتر مورد مطالعه اضافه شد و به روش سریال دایلویشن تا آخرین چاهک رقیق سازی انجام گردید. در انتها۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتری یا غلظت ۱۰^{6} × ۱/۵ به تمامی چاهک های مورد مطالعه افزوده شد و پلیت‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت در گرمخانه تیمار شدند. پس از انکوباسیون، کدورت تمام چاهک ها با استفاده از دستگاه الیزا در طول موج ۶۲۰ نانومتر خوانش شدند. در انتها میزان مقاومت آنتی بیوتیکی سویه ها طبق جدول ۱ بر اساس استاندارد CLSI ۲۰۱۸ مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۱ - میزان مقاومت آنتی بیوتیک های آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و ایمیپنم در تست MIC بر اساس جدول CLSI ۲۰۱۸.

آنتی بیوتیک	حساس	نیمه حساس	مقاوم
ایمیپنم	≤۲	۴	≥۸
آمیکاسین	≤۱۶	۳۲	≥۶۴
سیپروفلوکساسین	≤۱	۲	≥۴

آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) اسانس آویشن

اسانس آویشن مورد مطالعه از شرکت گل ها طب کاشان با کد ۱۵۴۷-A خریداری شد. آنالیز ترکیبات موجود در اسانس آویشن توسط دستگاه GC-MS نشان داد که بیشترین ترکیبات اسانس آویشن را، تیمول با ۳۳/۳۳ درصد و کارواکرول با ۲۸/۶۹ درصد تشکیل می دادند. ابتدا به تمامی چاهک های مورد مطالعه ۱۰۰ میکرولیتر از محیط مولرهینتون براث افزوده شد. سپس به چاهک های ردیف اول ۱۰۰ میکرولیتر از اسانس با غلظت ۶۴ میکروگرم بر میلی لیتر اضافه شد و به روش سریال دایلویشن تا آخرین چاهک مورد مطالعه رقیق سازی انجام گردید. در انتها۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتری یا غلظت ۱۰^{6} × ۱/۵ به تمامی چاهک های مورد مطالعه افزوده شد و پلیت ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت در گرمخانه تیمار شدند. کدورت تمام چاهک ها با استفاده از دستگاه الیزا در طول موج ۶۲۰ نانومتر خوانش شدند.

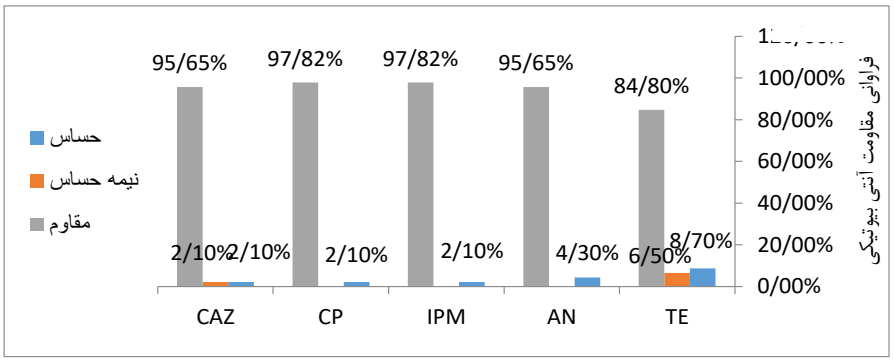
آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) نانوذره اکسید روی

نانوذره اکسید روی از شرکت سیگما الدریچ با ابعاد کمتر از ۱۰۰ nm با شماره سریال ۷۲۱۰۷۷ خریداری شد. ابتدا به تمامی چاهک های مورد مطالعه ۱۰۰ میکرولیتر از محیط مولرهینتون براث افزوده شد. سپس به چاهک های ردیف اول ۱۰۰ میکرولیتر از نانوذره اکسید روی با غلظت ۳۲۷۶۸ میکروگرم بر میلی لیتر مورد مطالعه اضافه شد و به روش سریال دایلویشن تا آخرین چاهک مورد مطالعه رقیق سازی انجام گردید. در انتها۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتری یا غلظت ۱۰^{6} × ۱/۵ به تمامی چاهک های مورد مطالعه افزوده شد و پلیت ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت در گرمخانه تیمار شدند. کدورت تمام چاهک ها با استفاده از دستگاه الیزا در طول موج ۶۲۰ نانومتر خوانش شدند.

نتایج

نتایج حاصل از روش دیسک دیفیوژن در ایزوله های اسینتوباکتر بومانی

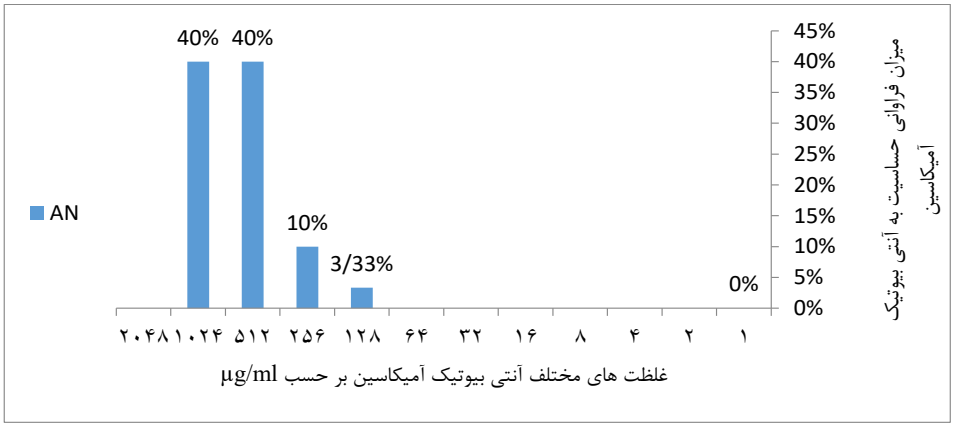
بر اساس نتایج به دست آمده از تست های تعیین حساسیت به روش دیسک دیفیوژن مشخص شد که بیشترین میزان مقاومت سویه ها به آنتی بیوتیک های ایمی‌پنم و سیپروفلوکساسین به میزان ۹۷/۸۲٪ بوده است و همچنین بیشترین میزان حساسیت به آنتی بیوتیک تتراساکلین به میزان ۸/۷۵٪ می باشد (نمودار ۱).



نمودار ۱- نتایج تست آنتی بیوگرام در سویه های اسینتوباکتر بومانی.

نتایج آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) آنتی بیوتیک آمیکاسین

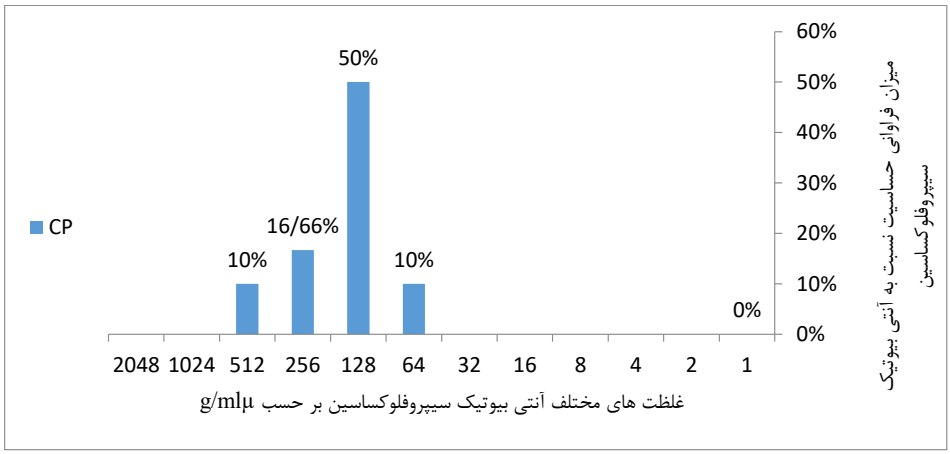
طبق جدول۲۰۱۸ CLSI محدوده حساسیت برای آمیکاسین در اسینتوباکتر بومانی بین ۱۶ تا ۶۴ میکروگرم بر میلی لیتر می باشد. رشد بالای ۶۴µg/ml از غلظت آمیکاسین نشان دهنده مقاومت باکتری نسبت به آنتی-بیوتیک است. در مطالعه حاضر آمیکاسین در غلظت های ۱۰۲۴ و ۵۱۲ µg/ml آمیکاسین به میزان ۴۰٪ از رشد باکتری ممانعت می گردد (نمودار ۲).



نمودار ۲ _ نتایج اثر آنتی بیوتیک آمیکاسین برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) در اسینتوباکتر بومانی.

نتایج آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین

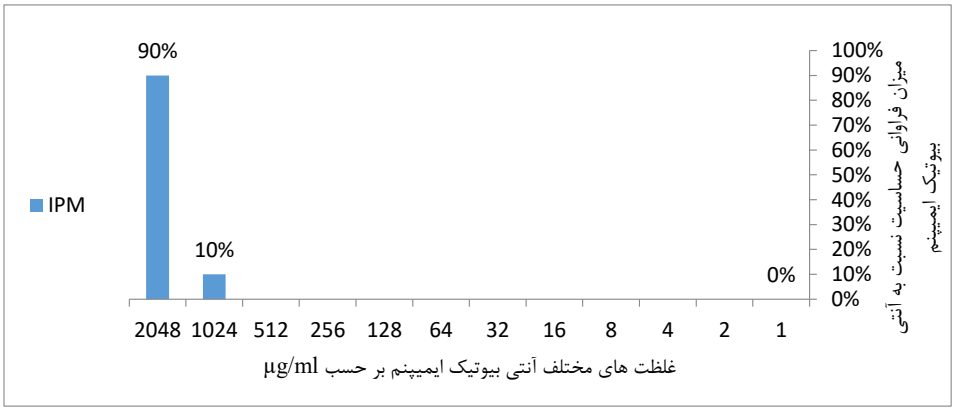
طبق جدول CLSI محدود حساسیت برای سیپروفلوکساسین در اسینتوباکتر بومانی بین ۱ تا ۴ میکروگرم بر میلی لیتر می باشد. رشد بالاتر از ۴µg/ml از غلظت سیپروفلوکساسین نشان دهنده مقاومت باکتری نسبت به آنتی بیوتیک مورد مطالعه می باشد. مطابق نمودار ۳ مشاهده شد که در غلظت های ۱۲۸، ۲۵۶ و ۵۱۲ µg/ml سیپروفلوکساسین به ترتیب به میزان ۵۰٪، ۱۶/۶۶٪ و ۱۰٪ از رشد باکتری ممانعت می گردد.



نمودار ۳ - نتایج اثر آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) در اسینتوباکتر بومانی.

نتایج آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) آنتی بیوتیک ایمیپنم

طبق جدول CLSI ۲۰۱۸ محدود حساسیت برای ایمیپنم در اسینتوباکتر بومانی بین ۲ تا ۸ میکروگرم بر میلی لیتر می باشد که سویه ها اگر بالای ۸µg/ml از غلظت ایمیپنم رشد کنند یعنی مقاوم هستند. در مطالعه حاضر در غلظت ۲۰۴۸ µg/ml، ۹۰٪ از رشد باکتری ممانعت می‌گردد (نمودار ۴).

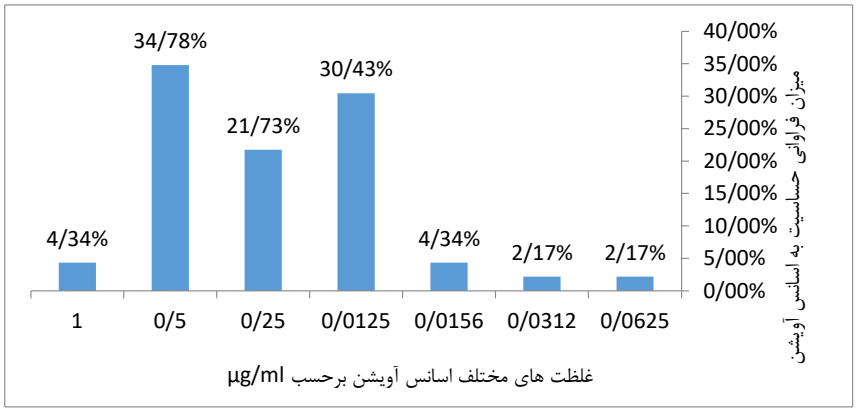


نمودار ۴ - نتایج اثر آنتی بیوتیک ایمیپنم برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) در اسینتوباکتر بومانی.

نتایج آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) اسانس آویشن

MIC (حداقل غلظت مهارکننده) آویشن در پلیت‌های ۹۶ خانه بر روی سویه های مورد مطالعه بررسی شد. بر اساس مطالعه حاضر بیشترین حساسیت سویه های مورد مطالعه به اسانس آویشن در غلظت ۰/۵ml /gµ و کمترین حساسیت متعلق به غلظت های ۰/۰۳۱۲µg/ml و ۰/۰۶۲۵ مشاهده شد (نمودار ۵). در مطالعه با انجام آزمون T-Test ارتباط معنی داری بین MIC اسانس آویشن و MIC آنتی-بیوتیک های سیپروفلوکساسین، ایمی پنم و آمیکاسین مشاهده شد ($p<0.001$).

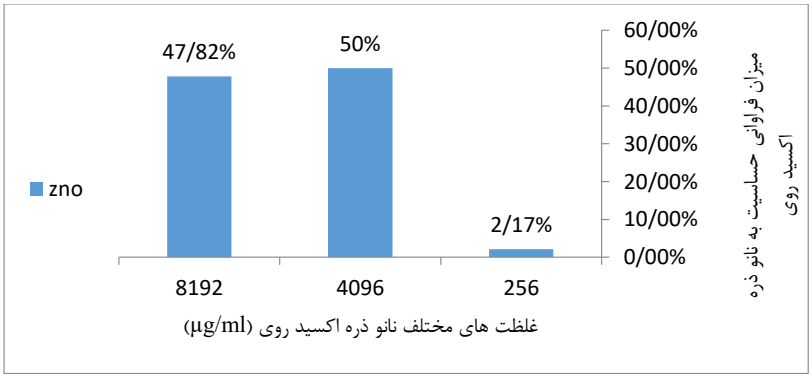
فصلنامه علمی پژوهشی دانش زیستی ایران
جلد ۱۴- شماره ۱- بهار ۱۳۹۸



نمودار ۵ - نتایج اثر اسانس آویشن بر سویه های اسینتوباکتر بومانی.

نتایج آزمون میکرودایلوشن براث برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) نانوذره اکسید روی

MIC (حداقل غلظت مهارکننده) نانو ذره اکسید روی در پلیت های ۹۶ خانه برای سویه های مورد مطالعه بررسی شد و بر اساس نتایج به دست آمده بیشترین حساسیت سویه ها به نانوذره در غلظت ۴۰۹۶ µg/ml و کمترین حساسیت در غلظت ۲۵۶ µg/ml بوده است (نمودار ۶). در مطالعه ارتباط معنی داری بین MIC نانوذره اکسید روی و MIC آنتی بیوتیک های سیپروفلوکساسین، ایمی پنم و آمیکاسین مشاهده شد ($p<0.001$).



نمودار ۶ - نتایج اثر نانو ذره اکسید روی بر سویه های اسینتوباکتر بومانی.

بحث

آسینتوباکتر بومانی به ندرت عامل عفونت های سخت در افراد با سطح ایمنی طبیعی شده، همچنین کمتر به عنوان فلور طبیعی بدن شخص سالم شناخته شده است. سویه های مختلف اسینتوباکتر بومانی اغلب به داروهای ضدمیکروبی مقاوم بوده که این مقاومت می تواند ذاتی و یا از طریق به دست آوردن عوامل ژنتیکی مقاومت باشد. مطالعات انجام شده نشان می دهد که اسینتوباکترهای بالینی به چندین کلاس آنتی بیوتیک مقاوم می باشند. در مطالعه حاضر میزان مقاومت سویه ها به آنتی بیوتیک های تتراساکلین، آمیکاسین، ایمی پنم، سیپروفلوکساسین و سفتازیدیم با روش دیسک دیفیوژن بررسی شد که به ترتیب ۸۴/۸٪، ۹۸/۶۵٪، ۹۷/۸۲٪، ۹۷/۸۲٪ و ۹۵/۶۵٪ به آنتی-بیوتیک های فوق مقاومت نشان دادند. سویه های اسینتوباکتر مورد مطالعه به چند کلاس آنتی بیوتیکی مقاومند و به عنوان سویه های با مقاومت چندگانه دارویی (MDR) می باشند.

استفاده از نانوذرات جهت مقابله با عفونت های باکتریایی یکی از مؤثرترین روش ها است (۱۶). در تحقیق حاضر اثر ضدمیکروبی نانوذرات روی مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج حاصل از روش براث دیلوشن نشان داد که سویه ها اسینتوباکتر به نانو ذره روی حساس بوده

است و در غلظت های مختلف از رشد باکتری مانعت می-نماید، این نتایج با یافته های مطالعه Tiwari و همکارانش همخوانی داشت. Tiwari و همکارانش با بررسی سینتیک رشد و سنجش انتشار دیسک نشان دادند، نانو ذرات اکسید روی فعالیت ضدباکتریایی خوبی را در مقابل اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم نشان داد. همچنین مکانیسم عمل پیشنهادی نانوذرات اکسید روی شامل تولید گونه های اکسیژن واکنش پذیر است که باعث افزایش پراکسیداسیون لیپید غشایی می شود که باعث نشت غشاء در کاهش قندها، DNA و پروتئین ها می شود که باعث از بین رفتن سلول می شود (۱۷).

در مطالعه حسین زاده و همکارانش نانوذرات اکسید روی اثر ضدباکتریایی قابل توجه ای بر عدم رشد باکتری پسودوموناس آئروژینوزا نشان دادند و در غلظت ۲ میکروگرم بر میلی لیتر و در مدت زمان ۱۵۰ دقیقه در حضور ZnO رشد باکتری به صفر رسیده است (۱۸). همچنین، Abo-Shama و همکارانش نشان دادند با افزایش غلظت نانوذره اکسید روی، فعالیت ضدباکتریایی آن بر استافیلوکوکوس اورئوس و اشرشیا کلی افزایش یافت، اما هیچ تاثیری بر سالمونلا نشان نداد (۱۹).

در مطالعه دارابی و همکارانش اثر ضدقارچی نانوذره اکسید روی بر مهار رشد بیوفیلم سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس نشان داده شد (۲۰). حبیبی پور نشان داد که با افزایش غلظت نانوذره نقره فعالیت ضدباکتری آن بر کلبسیلا پنومونیه افزایش یافت و کلنی های کلبسیلا از بین رفت (۲۱).

بر اساس این نتایج می توان گفت نانوذرات روی دارای خاصیت ضدمیکروبی می باشد و باکتری های مقاوم به دارو مانند اسینتوباکتر بومانی نیز نسبت به آن حساس می باشند و تاکنون در برابر نانوذرات روی هیچ مقاومتی در این باکتری به وجود نیامده است که نتایج این مطالعه مانند اکثر مطالعه‌های دیگر این موضوع را تائید کرد.

عصاره های مشتق شده از گیاهان صدها سال است که در علم پزشکی جهت مبارزه با باکتری ها، قارچ ها و ویروس‌ها کاربرد دارند (۲۲). عصاره های گیاهی اثرات‌شان را روی میکروارگانیسم ها با تخریب دیواره سلولی یا غشای پلاسمایی، تخریب کامل سلولی، خروج محتویات سیتوپلاسمی و از کار انداختن سیستم تولید انرژی اعمال می کنند (۲۳). آویشن *(Thymus vulgaris)* یکی از گیاهان تیره نعنائیان است به دلیل داشتن ترکیبات فنلی مانند کارواکرول و تیمول دارای خاصیت ضدمیکروبی زیادی علیه باکتری ها و قارچ ها می باشد (۲۴).

در مطالعه حاضر بیشترین حساسیت سویه های اسینتوباکتر بومانی به اسانس آویشن در غلظت ۰/۵ µg/ml و کمترین حساسیت متعلق به غلظت های ۰/۳۱۲ و µg/ml ۰/۶۲۵ مشاهده شد. در تحقیقی که توسط Seukep و همکارانش انجام شد نشان داد که عصاره های گیاهی می-تواند باعث نفوذپذیری غشاء (مفید در برابر باکتری های گرم منفی) و یا مهار کننده آنزیم های غیرفعال کننده مانند بتا-لاکتامازها باشند. برخی از عصاره های گیاهی شامل تیمول و کارواکرول در برابر سیستم های پمپ افلاکس باکتریایی در هر دو باکتری گرم منفی و گرم مثبت عمل می کنند و می توانند منبع عالی برای مهار پمپ افلاکس باکتریایی باشند. این مواد روی سلول های یوکاریوتیک سمی نیستند که این امر به نفع استفاده از آنها در تولید داروها و در نتیجه استفاده بالینی آنها است (۲۵).

مطالعات زیادی راجع به خاصیت ضدمیکروبی گیاهان نعنائیان انجام شده است. از جمله می توان به مطالعه رسولی و همکارانش پرداخت که نتایج مطالعه آنها نشان داد که در رقت ۱/۸ از اسانس آویشن شیرازی ممانعت رشد در اشریشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می گردد، در حالیکه در رقت ۴ میکروگرم بر میلی لیتر آنتی بیوتیک آمپی سیلین در اشریشیاکلی و ۶ میکروگرم بر میلی لیتر در استافیلوکوکوس اورئوس خاصیت باکتریوسایدی وجود دارد (۲۶).

در مطالعه Imelouane حداقل غلظت اسانس آویشن (تیموس ولگاریس) در محیط برین هارت اینفوژن جهت مهار رشد باکتری استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیس µg/ml ۱/۳۳ گزارش گردید (۲۷).

در مطالعه ایی که توسط مرادی و همکارانش انجام شد نشان داد که اسانس آویشن شیرازی در محیط تریپتوز آگار و غلظت ۰/۵ ، ۱ و ۲ درصد مانع رشد باکتری لیستریا مونوسیتوژنز شد (۲۸).

در مطالعه مهاجر فرد و همکارانش آویشن شیرازی در غلظت ۰/۰۱ درصد به طور معنی داری در محیط آبگوشت قلب و مغز باعث کاهش رشد باکتری اشریشیا کلی O157:H7 گردید (۲۹).

طالعی و همکارانش نشان دادند MIC آویشن الیگودرز در محیط مولر هینتون آگار برای استافیلوکوکوس اورئوس 235 µg/ml، استافیلوکوکوس اپیدرمیس و باسیلوس سرئوس ۱۹۰۰µg/ml و MIC آویشن خرم آباد برای همه باکتری ها µg/ml ۱۹۰ بود (۳۰).

در مطالعه ی سرایی جماب و همکاران MIC آویشن (تیموس ولگاریس) در محیط کشت MRS بعد از ۲۱ روز میزان باکتری لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس از ۸/۳۸۲ تا ۷/۲۳۴ (log cru/ml) کاهش یافت (۳۱).

گیاهان منبع وسیعی از مولکول های فعال زیستی را تشکیل می دهند که دارای مهار کننده های پمپ افلاکس بالقوه هستند. بنابراین آنها به عنوان یک جایگزین در کشف عوامل ضدمیکروبی جدید نقش دارند. در این بین، گیاهان خوراکی به دلیل مصرف معمول آنها سزاوار توجه بیشتری هستند (۲۵). شواهدی وجود دارد که باکتری ها به این عصاره های گیاهی مقاوم نمی شوند (۳۲). همچنین، ترکیبات گیاهی به صورت فراوان در دسترس هستند، برای سلول های پستانداران سمی نیستند و به راحتی در اب و خاک تجزیه می شوند و ضرری برای محیط طبیعی ندارند. این موارد از جمله مزایای جایگزینی ترکیبات گیاهی به جای آنتی بیوتیک های شیمیایی جهت از بین بردن میکروارگانیسم ها می باشد (۳۳).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل از تعیین حساسیت آنتی-بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن مشخص شد که سویه-های اسینتوباکتر مورد مطالعه به سه کلاس آنتی بیوتیکی مقاومت نشان دادند و بنابراین تمامی سویه ها دارای مقاومت آنتی بیوتیکی چندگانه هستند و نتایج این مطالعه نشان داد که اسانس آویشن شیرازی و نانوذرات اکسید روی دارای اثر ضدباکتریایی بر اسینتوباکتر بومانی می باشد و با توجه به اینکه باکتری ها بسهولت نسبت به اسانس گیاه و نانوذارات مقاومت پیدا نمی کنند، بنظر می رسد استفاده از این ترکیبات در درمان و ضدعفونی تجهیزات درمانی مناسب باشد.

تقدیر و تشکر

به این وسیله از زحمات کلیه پرسنل آزمایشگاه مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که ما را مورد لطف قرار داده ودر انجام این پروژه همکاری نموده صمیمانه تقدیر و تشکرمی نمایم.

منابع مورد استفاده

1. Shimose, L., Masuda, E., Sfeir, M., Caban, A. B., Bueno, M. X., depascale, D., 2016. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: concomitant contamination of air and environmental surfaces. Infect Control Hosp Epidemiol 37(7): 777-781.
2. Greene, C., Vadlamudi, G., Newton, D., Foxman, D., Xi, C., 2016. The influence of biofilm formation and multidrug resistance on environmental survival of clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii*. Am J Infect Control 44(5): 65-71.
3. Manchanda, V., Sanchaita, S., Singh, N., 2010). Multidrug resistant acinetobacter. J Glob Infect Dis 2(3): 291-304.
4. Valencia, R., Arroyo, L., Conde, M., Alanda, JM., 2009. 2009. Nosocomial outbreak of infection with pan–drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 30(3): 257-263.
5. Jasovsk, Y., Littmann, J., Zorzet, A., Cars, O., 2016. Antimicrobial resistance-a threat to the world's sustainable development. Upsala Journal of Medical Sciences 121(3): 159-164.
6. Rosi, N. L., Mirkin, C. A., 2005. Nanostructures in biodiagnostics. Chemical Reviews 105(4): 1547-1562.
7. Shafaei, S., Lackner, M., Voloshchuk, R Voloshchuk, I., Josef, P., 2014. Innovative development in antimicrobial inorganic materials. Recent Patents on Materials Science 7(1): 26-36.
8. Hanley, J., Layne, A., Punnoose, A., Reddy, K M., Coombs,I., Coombs, A., Feris,K., Wingett, D., 2008. Nanoparticles. Nanotechnol ,(19)
9. .Suresh,D., Nethravathi, P C., Rajanaika, H Sharma, SC., 2015. Green synthesis of multifunctional zinc oxide (ZnO) nanoparticles using Cassia fistula plant extract and their photodegradative, antioxidant and antibacterial activities. Materials Science in Semiconductor Processing. 31:446-454.
10. Salahuddin, N.,El- Kemary, E., Ibrahim, E., 2015. Synthesis and characterization of ZnO nanoparticles via precipitation method. Nanoscience and Nanotechnology 5(4): 82-88.
11. Sirelkhatim, A., Mahmud, S., Seeni, A., Haida Mohamad Kau, N., Chuo Ann, L., Mohd Bakhori, S KH., . 2015. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and

toxicitymechanism. J. Nano-Micro Lett 7(3): 219-242.
12. Schmelcher, M., Loessner, M., 2016. Bacteriophage endolysins: applications for food safety. Curr Opin Biotechnol 37: 76-87.
13. Hudaib, M., Speroni Edi Pietra, A. M., Cavrini, V., 2002. GC/MS evaluation of thyme (*Thymus vulgaris* L.) oil composition and variations during the vegetative cycle. Pharm Biomed Anal 29(4): 691-700.
14. Ghorab, H., Kabouche, A., Kabouche, Z., 2014. Comparative composition of essential oil of Thymus growing in various soil and climate of North Africa. Mater Environ Sci 5: 298-303.
15. Nikolic, M., Glamoclija, J., Ferreira, I., Calhelha, R., 2014. Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of *Thymus serpyllum*, *Thymus algeriensis* Boiss. and Reut and *Thymus vulgaris* L. essential oils. Ind Crop Prod 52: 183-190.
16. Karimipour, S. N., Tanomand, A., Rostamnia, S., 2016. The antibacterial activity evaluation of the nanoparticles of silver on *Acinetobacter baumannii*. Journal of Fasa University of Medical Sciences 6 (2): 264-270.
17. Tiwari, V., Mishra, N., Solanki, P. S., Solanki, P. S., Shah, N. A., Tiwari, M., 2018. Mechanism of anti-bacterial activity of zinc oxide nanoparticle against carbapenem-resistant *Acintobacter baumannii*. Front Microbiol 6(9):1218.
18. Hoseinzadeh, E., Samargandi, M. R., Alikhani, M. Y., Shirzad-Siboni, M., 2012. Antimicrobial efficacy of zinc oxide nanoparticles suspension against gram negative and gram positive bacteria Iran. J Health Environ 5: 463-474.
19. Abo-Shama, U. H., El-Gendy, H., Mousa, W. S., 2020. Synergistic and antagonistic effect of metal nanoparticle in combination with antibiotics against some reference strain of pathogenic microorganisms. Infect Drug Resist 7(13): 351-362.
20. Darabi, N., Mohammadi, S. R., Naderi Manesh, H., Mostafai, A., Vahidi, M., 2012. Antifungal effect of zinc oxide nano-particlees of the standard strains of *Candida albicans* biofilm growth on catheters. J Army Univ Med Sci 10 (3): 207-212.
21. Habibipour, R., Sadeghian, M., Seif, A., Bayat, S., 2016. The effect of silver nano-particles on removing *Klebsiella neumonia* from industrial residues. Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences 23(4): 306-313.
22. Hammer, K., Carson, C., Riley, T., 1999. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. J Appl Microbiol 86: 90-985.
23. Burt, S., 2004. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods a review. Int J Food Microbiol 22394: 53-223.
24. Marzouk, B., Edziri, H., Haloui, I., Issawi, H., Chraief, I., El-Ouni, M., 2009. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of a new chemotype of Tunisian *Thymus vulgaris* oils growing in Sayada. J Food Agric Environ 7(2): 263-267.
25. Seukep, A. J., Kuete, V., Nahar, L., Sarker, S. Guo, M., .2019. Plant-derived secondary metabolites as the main source of efflux pump inhibitors and methods for identification. Journal of Pharmaceutical Analysis 7: 1-14.
26. Rasouli, I., Rezaei, M. B., 2001. Comparison of antimicrobial effects of ampicillin and essential oils of zatarin multi flora. Hakim Research Journal 4(3): 219-225.
27. Imelouane, B., 2005. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of thyme (*Thymus vulgaris*) from Eastern *Morocco*. International Journal of Agriculture Biology 11(2): 208-205.
28. Moradi, M., Taji,k H., Razavi Rohani S., Oromiehie, A., Malekinejad, H., Ghasemmahdi, H.,2012 Development and Evaluation of Antioxidant Chitosan Film Incorporated with Grape Seed Extract. J. Med. Plants 2 (42) :43-52.
29. Mohajerfar, T., Hosseinzadeh, A., Akhundzadeh Basti, A., Khanjari, A., Misaghi, A., Gandomi Nasrabadi, H., 2012. Determination of the maximum inhibitory concentration (MIC) of lysozyme and thyme on the *Listeria monocytogenes*. Journal of Medicinal Plants 4(44): 70-77.
30. Talei, G. H., Meshkooh Sadat, M. H., Mousavi, S. Z., 2008. Antibacterial effect of more intense extracts, Ben Sorkh, Sheng, Shamshad Anari and two species of native thyme of Lorestan Scientific. Journal of Gorgan University of Medical Sciences 10(1): 31-35.
31. Saraei Jamab, M., Niazmand, R., Abedinia, A. R., 2008. Effect of thyme essential oil on the activity of *Tectobacillus acidophilus*, the bacterium that initiates probiotic yogurt. The 18th National Congress of Endocrinology Sciences and Industries, Al-Youm Research Center and Khorasan Razavi Food Industries, pp. 21-25.
32. ShaikMahaboob, A., Khan, A., Ahmed, I., Musaddiq, M., Ahmed KH. S., Polasa, H., Venkateswar Rao, L., Habibullah, Ch., Sechi, L., Ahmed, N., 2005. Antimicrobial activities of eugenol and cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Ann Clin Microbiol Antimicrob 4:1-7.
33. Isman, M., 2000. Plant essential oils for pest and disease management. Crop Prot 19: -608.