

## بررسی اثر سینرژیسمی آنتی‌بیوتیک‌های پلی‌میکسین B سولفات و تری متوپریم بر یرسینیا انتروکلی تیکا و دیگر گونه‌های وابسته

دکتر محمد مهدی سلطان دلال<sup>۱</sup>، سیامک حیدرزاده<sup>۲</sup>، محمد آذرسا<sup>۳</sup>، روناک بختیاری<sup>۴</sup>، دکتر محمدکاظم شریفی یزدی<sup>۵</sup>

نویسنده‌ی مسول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده‌ی پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی mksharifi@tums.ac.ir

دریافت: ۸۹/۱۲/۱۰ پذیرش: ۹۰/۸/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات گذشته نشان داده که دو آنتی‌بیوتیک پلی‌میکسین B سولفات و تری‌متوپریم به تنهایی اثر چندانی روی یرسینیا انتروکلی تیکا و گونه‌های وابسته به آن ندارند. هدف از این تحقیق بررسی و تفاوت اثر سینرژیسمی آنتی‌بیوتیک‌های فوق بر یرسینیا انتروکلی تیکا و گونه‌های وابسته به آن از نمونه‌های انسانی و محیطی در ایران و نمونه‌های انسانی و محیطی گرفته شده از کلکسیون انستیتو پاستور فرانسه بود. **روش بررسی:** در این مطالعه ۷۳ سویه‌ی یرسینیا از ایران و ۲۵ سویه‌ی کلکسیون از انستیتو پاستور فرانسه مورد بررسی قرار گرفت. برای تعیین MIC از روش ماکرودایلوشن طبق روش استاندارد استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج به‌دست آمده برای سویه‌های یرسینیا انتروکلی تیکا نشان داد که پس از اضافه کردن تری‌متوپریم به پلی‌میکسین B سولفات از غلظت ۰/۰۵+۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر به غلظت ۱/۶+۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر، کاهش رشد آن‌ها از ۴/۷ به ۱۰۰ درصد رسید. همچنین اثر سینرژیسمی یکسانی میان سویه‌های انسانی و محیطی ایران وجود داشت، برعکس، سویه‌های محیطی فرانسه با غلظت ۱۰۰ درصد ۱/۶+۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر مقاوم‌تر از سویه‌های انسانی بودند (۱۰۰ درصد ۰/۴+۴ میکروگرم در میلی‌لیتر). در مقایسه‌ی سویه‌های یرسینیا انتروکلی تیکا از سویه‌های گونه‌های دیگر مانند یرسینیا اینتر مدیا، یرسینیا فردریکسنی، یرسینیا کریستنسنی، یرسینیا آلدوه از حساسیت کمتری برخوردار بودند. **نتیجه‌گیری:** نتایج ما نشان داد که دو آنتی‌بیوتیک ذکر شده اثر سینرژیسمی بیشتری بر روی گونه‌های دیگر یرسینیا نسبت به یرسینیا انتروکلی تیکا دارد. همچنین سویه‌های انسانی انستیتو پاستور از سویه‌های کلینیکی و محیطی ایران حساس‌تر بودند.

**واژگان کلیدی:** یرسینیا انتروکلی تیکا، سینرژیسم، پلی‌میکسین B سولفات و تری متوپریم

۱- دکترای تخصصی میکروبی‌شناسی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی

۲- دانشجوی دکترای باکتری‌شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دانشجوی دکترای باکتری‌شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- کارشناس ارشد میکروبی‌شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- دکترای تخصصی میکروبی‌شناسی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات زئونوز (بیماری‌های مشترک بین انسان و دام)

## مقدمه

عوامل آنتی‌باکتریال از قبیل تری‌متوپریم، کلرامفنیکل، تتراسیکلین‌ها و سولفونامیدها وجود دارد. یرسینیا انتروکلی تیکا حساسیت قابل توجهی نسبت به پلی‌میکسین B سولفات و تری‌متوپریم به تنهایی نشان نمی‌دهد (۲۲-۱۹). با توجه به اهمیت موضوع و اینکه دو آنتی‌بیوتیک پلی‌میکسین B و تری‌متوپریم دارای اثر هم افزایی مناسبی هستند، لذا در این مطالعه برای اولین بار اثر آن‌ها را به تنهایی و توأم و نیز MIC آن‌ها برای گونه‌های مختلف یرسینیا بررسی شد.

## روش بررسی

این بررسی یک مطالعه‌ی توصیفی مقطعی بود که در آن از تعداد ۷۳ سویه از سویه‌های مختلف یرسینیا استفاده شد. ۴۳ سویه از آنها شامل یرسینیا انتروکلی‌تیکا، ۱۸ سویه یرسینیا انترمیدیا، ۶ سویه یرسینیا کریستنسنی، ۵ سویه یرسینیا فردریکسنی و ۱ سویه یرسینیا آلدوه بود. از ۴۳ سویه یرسینیا انتروکلی‌تیکا، ۱۸ سویه آن متعلق به ایران و ۲۵ سویه از انستیتو پاستور فرانسه (مرکز جهانی کلکسیون یرسینیا) بود. ۱۸ سویه مربوط به کشور ایران شامل ۸ سویه‌ی محیطی و ۱۰ سویه‌ی انسانی و ۲۵ سویه‌ی فرانسوی شامل ۱۴ سویه محیطی و ۱۱ سویه‌ی انسانی بوده است. این سویه‌ها در بخش میکروبی‌شناسی دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران طی چندین طرح تحقیقاتی تهیه و گزارش گردید (۲۷-۲۳، ۱۷). پلی‌میکسین B سولفات با پوتنسی ۷۷۳۰ واحد در میلی‌گرم و تری‌متوپریم با پوتنسی ۹۹/۹ میکروگرم در میلی‌گرم توسط شرکت Sigma Chemical Company تهیه شد. روش به کار گرفته شده جهت تعیین MIC آزمون تهیه‌ی رقت سریال در محیط کشت مایع در داخل لوله یا (Micro Dilution Broth Test) بود. برای تعیین MIC آنتی‌بیوتیک لوله‌های شفاف حاصل از تست MIC روی پلیت فاقد آنتی‌بیوتیک کشت و ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه گردید. سپس کم‌ترین غلظت آنتی‌بیوتیک

یرسینیا انتروکلی‌تیکا یک باسیل گرم منفی از خانواده‌ی انتروباکتریاسه و گروه یرسینیه می‌باشد. تاکنون بیش از ۷۰ سروتیپ از یرسینیا انتروکلی‌تیکا شناخته شده است که تنها ۱۱ سروتیپ در ایجاد بیماری‌های منتقله از راه مواد غذایی (Food Borne) با اهمیت هستند. بیوسروتیپ‌های غالب مرتبط با یرسینیوز انسانی شامل 1B/O:8، 2/O:5، 27/O:2، 3/O:3، 2/O:9 و 4/O:3 می‌باشند (۳-۱). خوگ به‌عنوان مخزن اصلی این باکتری شناخته شده (۵ و ۴) و آب نقش بارزی در انتقال باکتری و آلودگی سایر منابع به‌عده دارد (۶ و ۷). همچنین مواردی از انتقال آلودگی یرسینیایی توسط فرآورده‌های خونی گزارش شده است (۸ و ۹).

قابلیت بیماری‌زایی این باکتری علاوه بر مکانیسم تهاجمی با ایجاد انتروتوکسینی مقاوم به حرارت مشابه با اشریشیاکلی است که حتی در سرمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد تولید می‌شود (۱۱ و ۱۰). تظاهرات ناشی از عفونت‌های یرسینیا انتروکلی‌تیکا به سه صورت گوارشی، سپتی‌سمی و غیرگوارشی مشاهده می‌شود. فرم گوارشی سبب آدنیت مزانتریک در بالغین و گاستروانتریت در کودکان می‌شود. در فرم سپتی‌سمی در افراد با بیماری زمینه‌ای مانند سیروز، دیابت، هموکروماتوز مشاهده می‌شود و در فرم غیر گوارشی در اثر بیماری‌های خود ایمنی باعث اریتم ندوزوم، پلی‌آرتریت یا آرتریت واکنشی به‌ویژه در افراد HLA-B27 مثبت مشاهده می‌شود (۱۸-۱۴).

پلی‌میکسین دارای اثر باکتریوسیدال بر روی اغلب باسیل‌های گرم منفی به‌جز گونه‌های پروتئوس می‌باشد. این آنتی‌بیوتیک خصوصاً در برابر سودوموناس آئروژینوزا فعال می‌باشد. از دیگر ارگانیزم‌های گرم منفی حساس به پلی‌میکسین می‌توان اشریشیاکلی، انتروباکتر، کلبسیلا، هموفیلوس انفلوانزا، بوردتلا پرتوسیس و گونه‌های شیگلا را نام برد. طبق گزارشات نشان داده شده است که اثر سینرژیک بین پلی‌میکسین‌ها و دیگر

و ۲۵ سویه متعلق به فرانسه (۵۸/۱ درصد) بود. از سویه‌های ایرانی ۸ سویه محیطی (۴۴/۴ درصد) و ۱۰ سویه انسانی (۵۵/۶ درصد) و از سویه‌های فرانسوی ۱۴ سویه محیطی (۵۶ درصد) و ۱۱ سویه (۴۴ درصد) انسانی بود. پس از انجام آزمایشات مشخص شد که پلی‌میکسین B سولفات در غلظت ۰/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر و تری‌متوپریم در غلظت ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر به تنهایی و به ترتیب قادر به ممانعت از رشد ۲۰/۹ و ۷ درصد از کل سویه‌های یرسینیا انتروکلی‌تیکا گردیدند، در حالی‌که پس از اضافه کردن تری‌متوپریم به ترتیب از غلظت ۰/۵+۰/۰۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تا غلظت ۱۶+۱/۶ میکروگرم در میلی‌لیتر، ممانعت از رشد آن‌ها از ۴/۷ به ۱۰۰ درصد رسید که این نتایج در جدول ۱ نشان داده شده است.

که در لوله از رشد باکتری جلوگیری نمود و در پلیت کشت شد. از آن نیز هیچ‌گونه رشدی نداشت، به عنوان MBC در نظر گرفته شد. مراحل کار طبق دستورالعمل CDC انجام گردید (۲۸).

### یافته‌ها

در این بررسی تعداد کل سویه‌های مورد مطالعه، ۷۳ سویه بود که از این تعداد ۴۳ سویه را یرسینیا انتروکلی‌تیکا (۵۸/۹ درصد)، ۱۸ سویه را یرسینیا انترمیدیا (۲۴/۷ درصد)، ۶ سویه را یرسینیا کریستنسینی (۸/۲ درصد)، ۵ سویه را یرسینیا فردریکسنی (۶/۸ درصد) و ۱ سویه را یرسینیا آلدوه (۱/۴ درصد) تشکیل داد. از کل ۴۳ سویه یرسینیا انتروکلی‌تیکا، ۱۸ سویه متعلق به ایران (۴۱/۹ درصد)

جدول ۱: اثر سینرژیسمی دو آنتی‌بیوتیک بر سویه‌های یرسینیا انتروکلی‌تیکا

پلی‌میکسین B سولفات		تری‌متوپریم		پلی‌میکسین B سولفات و تری‌متوپریم	
غلظت (میکروگرم در میلی‌لیتر)	%MIC	غلظت (میکروگرم در میلی‌لیتر)	%MIC	غلظت (میکروگرم در میلی‌لیتر)	%MIC
۰/۰۵	C	۰/۵	C	۰/۰۵+۰/۰۵	۴/۷
۰/۱	C	۱	C	۰/۱+۱	۳۴/۹
۰/۲	C	۲	C	۰/۲+۲	۷۲/۱
۰/۴	۲۰/۹	۴	C	۰/۴+۴	۷۹/۱
۰/۸	۵۸/۱	۸	C	۰/۸+۸	۸۸/۴
۱/۶	۷۴/۴	۱۶	۷	۱/۶+۱۶	۱۰۰
۳/۲	۸۶/۱	۳۲	۲۰/۹		
۶/۴	۸۸/۴	۲۵۶	۳۴/۹		

این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که حداکثر ممانعت رشد توسط پلی‌میکسین B سولفات به تنهایی در غلظت ۶/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر، ۸۷/۵ درصد از کل سویه‌های یرسینیا با منشا محیطی است. در حالی‌که پس از اضافه کردن تری‌متوپریم به غلظت ۱۶+۱/۶ میکروگرم در میلی‌لیتر ممانعت از رشد آن‌ها افزایش و از ۵۰

همچنین مشخص گردید پلی‌میکسین B سولفات به تنهایی در غلظت ۰/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر قادر به ممانعت از رشد ۶/۹ درصد از کل سویه‌های غیر یرسینیا انتروکلی‌تیکا بود. پس از اضافه کردن تری‌متوپریم به ترتیب از غلظت ۰/۵+۰/۰۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تا غلظت ۰/۸+۸ میکروگرم در میلی‌لیتر آن‌ها ممانعت از رشد از ۴/۷ به ۱۰۰ درصد رسید که

ایزوله شده از فرانسه نشان از حساس‌تر بودن آن‌ها است. به طوری که در غلظت ۰/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر تنها مانع از رشد ۲۱/۴ درصد و در غلظت ۳/۲ میکروگرم در میلی‌لیتر مانع از رشد ۸۵/۷ درصدی از سویه‌های محیطی می‌شود. در حالی که با افزودن تری‌متوپریم از غلظت‌های ۱+۰/۱ به ۱۶+۱/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر باعث افزایش ممانعت رشد یرسینیا از ۲۱/۴ به ۱۰۰ درصد رسید.

به ۱۰۰ درصد رسید. نتایج مشابه برای سویه‌های یرسینیا با منشا بالینی به دست آمد، به طوری که پلی‌میکسین B سولفات در غلظت ۰/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر به تنهایی قادر به ممانعت از رشد ۳۰ درصد از کل سویه‌های یرسینیا گردید، که پس از اضافه نمودن تری‌متوپریم به نسبت ۱/۶+۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر سبب افزایش ممانعت رشد ۱۰۰ درصدی سویه‌های یرسینیا شد. بررسی‌های ما بر سویه‌های محیطی و بالینی

جدول ۲. اثر سینرژیک دو آنتی‌بیوتیک بر گونه‌های دیگر یرسینیا اترولوکی تیکا

پلی میکسین B سولفات		تری‌متوپریم		پلی میکسین B سولفات و تری‌متوپریم	
غلظت (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC	غلظت (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC	غلظت (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC
۰/۰۵	۰	۰/۵	۰	۰/۰۵ + ۰/۵	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		

جدول ۳. اثر مقایسه‌ای سینرژیک دو آنتی‌بیوتیک بر سویه‌های یرسینیا با منشاء محیطی و انسانی ایران

سویه‌های محیطی ایران				سویه‌های بالینی ایران			
غلظت (P) (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC	غلظت (P+T) (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC	غلظت (P) (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC	غلظت (P+T) (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC
۰/۰۵	۰	۰/۰۵ + ۰/۵	۰	۰/۰۵	۰	۰/۰۵ + ۰/۵	۰
۰/۱	۰	۰/۱ + ۱	۲۵	۰/۱	۰	۰/۱ + ۱	۵۰
۰/۲	۰	۰/۲ + ۲	۶۲/۵	۰/۲	۰	۰/۲ + ۲	۷۰
۰/۴	۰	۰/۴ + ۴	۷۵	۰/۴	۳۰	۰/۴ + ۴	۷۰
۰/۸	۶۲/۵	۰/۸ + ۸	۸۷/۵	۰/۸	۷۰	۰/۸ + ۸	۸۰
۱/۶	۷۵	۱/۶ + ۱۶	۱۰۰	۱/۶	۷۰	۱/۶ + ۱۶	۱۰۰
۳/۲	۸۷/۵			۳/۲	۸۰		
۶/۴	۸۷/۵			۶/۴	۸۰		

P = پلی‌میکسین

T = تری‌متوپریم

جدول ۴. اثر مقایسه‌ای سینرژیسمی دو آنتی‌بیوتیک بر سویه‌های یرسینیا با منشا محیطی و انسانی فرانسه

سویه‌های محیطی فرانسه				سویه‌های انسانی فرانسه			
غلظت (P) (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC	غلظت (P+T) میکروگرم در میلی‌لیتر	% MIC	غلظت (P) (میکروگرم در میلی‌لیتر)	% MIC	غلظت (P+T) میکروگرم در میلی‌لیتر	% MIC
۰/۰۵	۰	۰/۰۵ + ۰/۵	۰	۰/۰۵	۰	۰/۰۵ + ۰/۵	۹/۱
۰/۱	۰	۰/۱+۱	۲۱/۴	۰/۱	۰	۰/۱+۱	۳۶/۴
۰/۲	۰	۰/۲+۲	۶۴/۳	۰/۲	۰	۰/۲+۲	۹۰/۱
۰/۴	۲۱/۴	۰/۴+۴	۷۱/۴	۰/۴	۱۸/۲	۰/۴+۴	۱۰۰
۰/۸	۳۵/۷	۰/۸+۸	۸۵/۷	۰/۸	۷۲/۷		
۱/۶	۶۴/۳	۱/۶+۱۶	۱۰۰	۱/۶	۹۰/۹		
۳/۲	۸۵/۷			۳/۲	۹۰/۹		
۶/۴	۸۵/۷			۶/۴	۱۰۰		

## بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که دو آنتی‌بیوتیک پلی‌میکسین و تری‌متروپریم به تنهایی اثر محدودی بر روی سویه‌های یرسینیا با منشا انسانی و محیطی دارند. هنگامی که این دو آنتی‌بیوتیک به نسبتی با یکدیگر مخلوط می‌شوند اثر باکتری کشی یا سینرژیسمی در آن‌ها افزایش پیدا می‌کند. این خاصیت برای تمامی سویه‌های یرسینیا آنتروکللی‌تیکا و سایر گونه‌های یرسینیا با منشا ایرانی و فرانسوی صدق می‌کند. یرسینیا آنتروکللی‌تیکا موجب بروز سندرم‌های بالینی متفاوت می‌شود که بسته به سن، جنس و سایر شرایط فیزیکی بدن متفاوت است. شایع‌ترین عفونت کلینیکی ایجاد شده توسط این باکتری عبارت است از گاستروانتریت تا انتروکولیت که غالباً در بچه‌های زیر ۵ سال (به‌ویژه بچه‌های یک‌ساله) ظاهر می‌شود و از انواع ایجاد شده توسط سالمونلا و شیگلا غیرقابل تشخیص است (۲۹ و ۳۰). گاهی در برخی از کشورها حتی به عنوان دومین عامل عفونت‌های گوارشی کودکان مطرح شده است (۳۱). سلطان‌دلال و همکاران با بررسی ۱۶۰۰ نمونه‌ی رکتال از کودکان مبتلا به اسهال در اسلام شهر تهران نشان دادند که مهم‌ترین عامل اسهال اشریشیاکلی

آنتروپاتوژن و پس از آن به ترتیب شیگلا، سالمونلا، کمپیلوباکتر و یرسینیا آنتروکللی‌تیکا با میزان فراوانی به ترتیب ۶/۸، ۳/۴، ۲/۹، ۰/۹ و ۰/۷ درصد بود. بالاترین میزان فراوانی جداسازی در فصل تابستان به‌استثنای یرسینیا آنتروکللی‌تیکا که در بهار به‌دست آمد (۳۲). در سال ۱۹۷۱ اسکاریز و بورگل اثر آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را بر روی یرسینیا آنتروکللی‌تیکا بررسی کردند و مشاهده کردند که این باکتری نسبت به آمپی‌سیلین و سفالوتین مقاوم می‌باشد و بیشترین حساسیت را به آمینوگلیکوزیدها و کلیستین نشان می‌دهد (۲۰). در سال ۱۹۸۵ احمدی و همکاران حساسیت چند سویه‌ی جدا شده از مواد غذایی یرسینیا آنتروکللی‌تیکا و یرسینیا کریستنسنی را نسبت به آمپی‌سیلین، کاربنی‌سیلین، کلرامفنیل، تتراسایکلین، استرپتومایسین و کلرور جیوه II بررسی کرده، مشاهده نمودند که ۹۸/۹ درصد سویه‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های غیر بتالاکتام حساسیت و ۸۷ درصد سویه‌ها نسبت به آمپی‌سیلین و کاربنی‌سیلین مقاومت نشان دادند (۱۹). در بررسی‌ای که بین سال‌های ۱۹۸۱ الی ۱۹۹۱ در فرانسه بر روی ۴۳ مورد سپتی‌سمی ناشی از یرسینیا آنتروکللی‌تیکا انجام شد، مشخص گردید که تمامی سویه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی که معمولاً

مشخص شد که MIC50 پلی‌میکسین B سولفات به‌تنهایی برای یرسینیا انتروکلی‌تیکا و دیگر سویه‌ها نیز ۰/۸ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. با مقایسه‌ی جداول ۱ و ۲ مشاهده می‌شود که MIC90 پلی‌میکسین B سولفات برای سویه‌های یرسینیا انتروکلی‌تیکا بیش از ۶/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر است، حال آنکه MIC90 پلی‌میکسین به‌تنهایی برای دیگر سویه‌ها ۱/۶ میکروگرم در میلی‌لیتر است. این نکته در مورد تری‌متوپریم به‌تنهایی نیز صدق می‌کند. MIC90 تری‌متوپریم به‌تنهایی برای سویه‌های یرسینیا انتروکلی‌تیکا بیش از ۲۵۶ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای دیگر سویه‌ها ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر است.

### نتیجه‌گیری

اگرچه متاسفانه تحقیقات زیادی در خصوص اثر سینرژیک یرسینیا در جهان صورت نگرفته است که ما بتوانیم نتایج خود را با آن‌ها مقایسه‌ی کنیم، ولیکن با همین نتایج می‌توان نتیجه گرفت که سویه‌های یرسینیا انتروکلی‌تیکا در برابر پلی‌میکسین B سولفات و تری‌متوپریم به‌تنهایی حساسیت کمتری نسبت به دیگر سویه‌ها نشان داده‌اند. برعکس ترکیب دو آنتی‌بیوتیک فوق با یکدیگر سبب هم‌افزایی یا سینرژیک در مقابل رشد گونه‌های یرسینیا داشته، موجب افزایش تاثیر آنتی‌بیوتیک بر رشد میکروبی می‌شود.

### تقدیر و تشکر

این مقاله نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره‌ی قرارداد ۱۰۸۵۱ مورخ ۱۳۸۹/۷/۱۱ بوده است.

### References

1- Wanger A. Yersinia. In: Topley & Wilson's. SP Borriello, PR Murray, G Funkeeds: A Text book

در برابر باسیل‌های گرم منفی فعال هستند، حساسیت نشان دادند (به‌جز بتالاکتام‌های قدیمی‌تر مثل آمینوپنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌های نسل اول). در یک سری از بررسی‌هایی که در سال ۱۹۹۵ جهت بررسی الگوهای مقاومت یرسینیا انتروکلی‌تیکای سروتپ 3:O بالینی انجام شد، تمامی آن‌ها به سفوکسیتین، فسفومایسین، جتتامایسین، تری‌متوپریم و آموکسی‌سیلین حساسیت نشان دادند، در حالی که همه نسبت به آمپی‌سیلین و سفالوتین مقاومت نشان دادند (۱۹). در سال ۲۰۰۷ پرامنیکا و همکاران با بررسی اثر آلبومایسین بر روی یرسینیا انتروکلی‌تیکا و استرپتوکوکوس پنومونیه مفید بودن آن را ثابت کردند (۳۳). همچنین در سال ۲۰۰۹ با دوری و همکاران حساسیت آنتی‌بیوتیکی یرسینیا انتروکلی‌تیکای جدا شده از مواد غذایی را به روش PFGE بررسی کردند و نشان دادند که ایزوله جدا شده ۱۰۰ درصد به آمپی‌سیلین، ۸۷/۴ درصد به سفالوتین و ۲۷/۴ درصد به تتراسایکلین مقاوم بودند (۲۲). در سال ۲۰۱۰ سلطان‌دلال و همکاران نشان دادند که اغلب گونه‌های یرسینیا به سفالوتین و آمپی‌سیلین مقاوم و نسبت به سیپروفلوکساسین حساس می‌باشند. همچنین نشان دادند که برخی ایزوله‌های یرسینیا انتروکلی‌تیکای جداسازی شده از مرغ، مقاوم به چند دارو (تتراسایکلین، استرپتومایسین، سفالوتین، نالیدیکسیک اسید، آموکسی‌سیکلین) هستند (۲۷). در آزمایشاتی که ما جهت بررسی اثر پلی‌میکسین B سولفات به‌تنهایی و همراه با تری‌متوپریم بر روی سویه‌های مختلف یرسینیا انجام دادیم مشاهده شد که MIC50 پلی‌میکسین B سولفات به‌تنهایی برای کل سویه‌ها ۰/۸ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد و نیز

of Microbiology, Hodder A, Bacteriology. 2005. 1458-73.  
2- Baumgartner A, Küffer M, Suter D, Jemmi T,

- Rohner P. Antimicrobial resistance of *Yersinia enterocolitica* strains from human patients, pigs and retail pork in Switzerland. *Inter J Food Microbiol.* 2007; 115: 110-4.
- 3- Robins-Browne RM. *Yersinia enterocolitica*. In: Food Microbiology, Fundamentals and Frontiers. Doyle MP, Beuchat LR, and Montville TJ (eds). WashingtonDC: ASM Press; 2007, pp. 293-322.
- 4- Fredriksson-Ahomaa M, Stolle A, Siitonen A, et al. Sporadic human *Yersinia enterocolitica* infections caused by bioserotype 4=O:3 originate mainly from pigs. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 747-9.
- 5- Simonova J, Borilova G, Steinhäuserova I. Occurrence of pathogenic strains of *Yersinia enterocolitica* in pigs and their antimicrobial resistance. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2008; 52: 39-43.
- 6- Soltan Dallal MM, Hartman P. A study of atypical *Yersinia* strains isolated from Moselle river. Iranian. *J Public Health.* 1988; 17: 69-77.
- 7- Sandery M, Stinear T, Kaucner C. Detection of pathogenic *Yersinia enterocolitica* in environmental waters by PCR. *J Applied Microbiol.* 1996; 80: 327-32.
- 8- Jacobs J, Jamaer D, Vandeven J, Wouters M, Vermeylen CJ, Vandepitte J. *Yersinia enterocolitica* in donor blood: a case report and review. *J Clin Microbiol.* 1989; 27: 1119-21.
- 9- Jones BL, Saw MH, Hanson MF, Mackie MJ, Scott J, Murph WG. *Yersinia enterocolitica* septicaemia from transfusion of red cell concentrate stored for 16 days. *J Clin Pathol.* 1993; 46: 477-8.
- 10- Adjei AA, Khumalo Kuma J, Tetty Y, et al. Bacterial contamination of blood and blood components in three major blood transfusion centers, Accra, Ghana. *Jpn J Infect Dis.* 2009; 62: 265-9.
- 11- Soltan Dallal MM. Enterotoxin production by *Yersinia* species at 4 and 25 °C. *Acta Media Iranica.* 1997; 35: 69-73.
- 12- Robins-Browne RM, Takeda T, Fasano A, et al. Assessment of enterotoxin production by *Yersinia enterocolitica* and identification of a novel heat-stable enterotoxin produced by a noninvasive *Y. enterocolitica* strain isolated from clinical material. *Infect Immun.* 1993; 61: 764-7.
- 13- Soltan Dallal MM. Influence of temperature and glucose on production of *Yersinia enterocolitica*. *Iranian J Public Health.* 2000; 29: 29-36.
- 14- Vesselinova A, Najdenski H, Nikolova S, Wesselinova D. Arthritis after experimental infection with *Yersinia enterocolitica* O: 3 in rabbits. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2001; 8: 43-53.
- 15- Papaionnou CA, Varvarigos N, Karatsolis G, et al. *Yersinia enterocolitica* endocarditis. *Hellenic J Cardiol.* 2003; 44: 427-430.
- 16- Bronfin DR, Krilov LR, Konop R, Domachowske J, Tolan RW, Steel R. *Yersinia enterocolitica*. Infection. E-medicine, 2003. Available from: URL: <http://www.Emedicine.com/ped/topic2465.htm>.

- 17- Soltan Dallal MM, Moezardalan K. Frequency of *Yersinia* species infection in pediatric acute diarrhea in Tehran. *East Mediterr Health J.* 2004; 10: 152-8.
- 18- Hoelen DW, Tjan DHT, Schouten MA, Dujardin BC, van Zanten AR. Severe *Yersinia enterocolitica* sepsis after blood transfusion. *Neth J Med.* 2007; 65: 301-3.
- 19- Ahmady A, Vidon DJ, Delmas CL and Lett MC. Antimicrobial susceptibilities of food-isolated strains of *Yersinia enterocolitica*, *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii*, and *Y. kristensenii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1985; 28: 351-3.
- 20- Abdel-Haq NM, Papadopol R, Asmar BI, Brown WJ. Antibiotic susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* recovered from children over a 12-year period. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27: 449-52.
- 21- Alzugaray R, Gonzalez Hevia MA, Landeras E, MendozaE MC. *Yersinia enterocolitica* 0: 3. Antimicrobial resistance patterns, virulence profiles and plasmids. *New Microbiol.* 1995: 215-22.
- 22- Bhaduri S, Wesley I, Richards H, Draughton A, Wallace M. Clonality and antibiotic susceptibility of *Yersinia enterocolitica* isolated from U.S. Market Weight Hogs. *Foodborne Pathogens Dis.* 2009; 6: 351-6.
- 23- Soltan Dallal MM. The first report of *Yersinia enterocolitica* in drinking waters in Tehran, Iran. *J Med School Tehran Uni Med Sci.* 1994; 5: 5-12.
- 24- Soltan-Dallal MM. Diarrhea caused by enteropathogenic bacteria in children. *Archives of Iranian Med.* 2001, 4: 201-3.
- 25- Soltan Dallal MM, Izadpoor F, Khalifehgholi M, Zeraati H, Bakhtiari R. Prevalence of *Yersinia* spp. In meat chicken provided by meat sellers in shops in southern Tehran. *J School Health Institute Pub Health Rese.* 2006; 4: 49-56.
- 26- Soltan Dallal MM, Tabarraie A and Moezardalan K. Comparison of four methods for isolation of *Yersinia enterocolitica* from raw and pasteurized milk from northern Iran. *Inter J Food Microbiol.* 2004: 94; 87-91.
- 27- Soltan Dallal MM, Doyle MP, Rezadehbashi M, Dabiri H, Sanaei M, Modarresis, Bakhtiari R, Sharifiy K, Taremi M, Zali MR, Sharifi Yazdi MK. Prevalence and antimicrobial resistance profiles of *Salmonella* serotypes *Campylobacter* and *Yersinia* spp. isolated from retail chicken and beef, Tehran, Iran. *Food Control.* 2010; 21: 388-92.
- 28- Clinical and laboratory standards institute/NCCLS. 2009. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. nineteenth informational supplement. M100-S19. CLSI, Wayne, PA.
- 29- Andreoli TE. Acute infections diarrhea. In: Cecil essentials of medicine. Philadelphia: Saunders; 1997: 724-33.
- 30- Andualet B, Geyid A. Antimicrobial responses of *Yersinia enterocolitica* isolates in comparison to other commonly encountered



bacteria that causes diarrhoea. *East Afr Med.* 2005; 82: 241-6.

31- Walker KE, Horneman AJ, Mahon CR, Manuselis G. Entrobacteriaceae. In: Mahon. diagnostic microbiology: A Text book of Microbiology. USA: Saunder, Elsevier; 2007: 523-4.

32- Soltan Dallal MM, Khorramizadeh MR, Moez Ardalán K. Occurrence of enteropathogenic

bacteria in children under 5 years with diarrhoea in south Tehran. *Eastern Mediterranean Health J.* 2006; 12: 792-9.

33- Pramanika A, Uwe H, Stroehrb UH, et al. Albomycin is an effective antibiotic, as exemplified with *Yersinia enterocolitica* and *Streptococcus pneumonia*. *Inter J Medi Microbiol.* 2007; 297: 459-69.

## ***Synergistic Effect Polymyxin B Sulphate and Trimethoprim on Yersinia Enterocolitica and Closely Related Species***

Soltan Dallal MM<sup>1,2</sup>, Hidarzadeh S<sup>1</sup>, Azarsa M<sup>1</sup>, Bakhtiari R<sup>1</sup>, Sharifi Yazdi MK<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Division of Microbiology, Dept. of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences (TUMS). Tehran, Iran.

<sup>2</sup>Antimicrobial Resistant Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>3</sup>Dept. of Laboratory, School of Para Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran.

<sup>4</sup>Zonotic Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Corresponding Author:** Sharifi Yazdi MK, Dept. of Laboratory, School of Para Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran.

***Email:*** mksharifi@tums.ac.ir

**Received:** 1 Mar 2011      **Accepted:** 12 Nov 2011

***Background and Objectives:*** Previous studies have shown that polymyxin B sulfate and trimethoprim antibiotics are not individually effective on *Yersinia enterocolitica* and their closely related species. The aim of this study was to evaluate the synergistic effect of above antibiotics on *Y. enterocolitica* and their closely related species, from the clinical and the natural environment specimen collected in Iran, and compare them with the isolates that were obtained from the Pasteur institute collection in France.

***Materials and Methods:*** In total, 73 species from Iran and 25 from the Pasteur institute in France were tested. The microdilution method was used for the MIC according to the standard protocol.

***Results:*** The synergistic effect was seen in all tested samples. Growth received from 4.7% to 100%. However, the human species from the Pasteur institute were more sensitive than the Iranian human and the environmental species were less sensitive than clinical specimens (1.6+16 µgr, 0.4+4 µgr in French Samples). The *Y. enterocolitica* isolates were less sensitive than the related species such as *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii*, and *Y. kristensenii*.

***Conclusion:*** The synergistic effect of polymyxin B sulfate and trimethoprim were more evident on other closely related *Yersinia* species comparing to *Y. enterocolitica*.

***Keywords:*** *Yersinia enterocolitica*, Synergism, Polymyxin B sulphate, Trimethoprim