

## بررسی اثر هم افزایی سیپروفلوکساسین بر پیپراسیلین، سفتازیدیم و ایمی پنم بر آنتروکوک‌ها

دکتر محمد مهدی سلطان دلال<sup>۱</sup>، دکتر عبدالعزیز رستگار لاری<sup>۲</sup>، روناک بختیاری<sup>۳</sup>، بهرام نیک منش<sup>۴</sup>،

دکتر محمد کاظم شریفی یزدی<sup>۵</sup>

soltaniradr@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤل: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده‌ی بهداشت، بخش میکروب شناسی

دریافت: ۹۲/۵/۲۱ پذیرش: ۹۲/۱۰/۲۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** پیدایش آنتروکوک‌های چندمقاومتی در ۲۰ سال اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته است. یکی از روش‌های مقابله با این مساله، ترکیب کردن آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با یکدیگر جهت افزایش دادن فعالیت ضد میکروبی و کاهش سمیت آن‌ها می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر سینرژسمی سیپروفلوکساسین به چند آنتی‌بیوتیک بتالاکتام (پیپراسیلین، سفتازیدیم و ایمی پنم) بر ایزوله‌های آنتروکوک بوده است. **روش بررسی:** این یک مطالعه‌ی مقطعی بود که برای انجام آن، تعداد ۶۷ ایزوله استرپتوکوکی از نمونه‌های کلینیکی در محدوده‌ی زمانی فروردین تا شهریور ۹۱ جمع آوری شد. برای تعیین MIC از روش آزمون رقت سریال در محیط کشت مایع در داخل لوله استفاده شده، برای نشان دادن اثر سینرژسمی سیپروفلوکساسین با ۳ آنتی‌بیوتیک بتالاکتام، از فرمت چک لیست صفحه‌ای (Check Board) استفاده شده است. اثر سینرژسمی با کاهش چهار برابر در MIC اولیه تعیین گردید.

**یافته‌ها:** این مطالعه بر روی ۶۷ ایزوله استرپتوکوکی انجام گرفت. از این تعداد ۵۰ سوش مربوط به آنتروکوک (۷۴/۶ درصد)، ۶ سوش مربوط به بتا استرپتوکوک گروه A (۹ درصد)، ۵ سوش مربوط به استرپتوکوک غیر گروه A (۷/۵ درصد) ۲ سوش پنوموکوک (۳ درصد)، ۲ سوش غیر آنتروکوک (۳ درصد) و ۲ سوش آلفا استرپتوکوک (۳ درصد) بوده است. کلیه‌ی نتایج براساس تعیین MIC و MBC تک تک آنتی‌بیوتیک‌ها و هم‌چنین در ترکیب با سیپروفلوکساسین به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** پس از انجام آزمایشات، اثر سینرژسمی میان سیپروفلوکساسین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده نشد، ولی اثر بی‌تفاوتی میان سیپروفلوکساسین با دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده شد.

**واژگان کلیدی:** آنتروکوک، استرپتوکوک، سینرژسم، سیپروفلوکساسین، بتالاکتام، MIC, MBC

- ۱- دکترای میکروب‌شناسی، استاد مرکز تحقیقات میکروبیولوژی مواد غذایی و دانشکده‌ی بهداشت، بخش میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- دکترای میکروب‌شناسی، استاد گروه میکروب‌شناسی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران
- ۳- کارشناس ارشد میکروب‌شناسی، بخش میکروب‌شناسی گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۴- دانشجوی دوره دکترای انگل‌شناسی، آزمایشگاه مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۵- دکترای میکروب‌شناسی، استاد گروه علوم آزمایشگاه، دانشکده‌ی پیراپزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های مشترک انسان و دام (زئونوز)، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

انتروکوک‌ها باکتریهای گرم مثبت هستند که به صورت همسفره در روده‌ی انسان و حیوانات زندگی می‌کنند و می‌توانند گاهی سبب اندوکاردیت و مننژیت شوند. این باکتری‌ها در گذشته عامل عفونت‌های جدی و قابل ملاحظه‌ای به حساب نمی‌آمدند، اما در چند سال اخیر به عنوان عوامل اصلی در باکتری‌می بیمارستانی، عفونت زخم‌های جراحی و عفون‌های ادراری شناسایی شده‌اند. این باکتری‌ها در گذشته از گروه D جدول لانسفیلد محسوب می‌شدند، ولی امروزه یک جنس مستقل تشکیل داده‌اند. دوتیپ از انتروکوک‌ها باعث عفونت می‌شوند. گروهی که از فلور میکروبی خود بیمار منشا می‌گیرند که سرایت زیادی نداشته، مقاومت دارویی بالایی رانیز نشان نمی‌دهند و گروهی که سویه‌های چند مقاومتی (MDR) هستند و قابلیت ایجاد و سرایت عفونت بیمارستانی را دارند. این سویه‌ها به دو یا چند آنتی‌بیوتیک مقاوم هستند (۴-۱). در ۲۰ سال اخیر مساله‌ی پیدایش انتروکوک‌های چندمقاومتی مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. از میان همه آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت به جتتامایسین، پنی‌سیلین، و نکومایسین، آمپی‌سیلین، سیپروفلوکسازین و استرپتومایسین شایع‌تر است. انتروکوک‌ها سالانه حدود ۱۱۰۰۰۰ مورد عفونت ادراری، ۲۵۰۰۰ مورد باکتری‌می، ۴۰۰۰۰ مورد عفونت زخم و ۱۱۰۰ مورد اندوکاردیت را در آمریکا ایجاد می‌کنند، و اغلب این عفونت‌ها بیمارستانی هستند (۵-۸). کلونیزاسیون و عفونت با انتروکوک‌های چند مقاومتی در تمام دنیا اتفاق می‌افتد. در چنین شرایطی کنترل عفونت بسیار مشکل است و درمان چنین عفونت‌هایی از ارزش و اهمیت بالایی برخوردار است و اطلاعات مفید اپیدمیولوژیک با تعیین تیپ سویه‌ها به محققین کمک می‌کند تا راه‌های کنترل را بهتر بیابند (۹ و ۷). مقاومت اکتسابی یکی از محدودیت‌های اصلی شیمی درمانی موثر ضد باکتری است. جمعیت باکتری‌های مقاوم در جایی که مقدار زیاد داروهای

ضد میکروبی مصرف می‌شوند و به صورت انتخابی میان جمعیت، نشو و نما می‌کنند. انواع باکتری با مقاومت چندگانه باعث افزایش مشکلات در عفونت‌های بیمارستانی شده‌اند؛ انواع مقاوم به تمام آنتی‌بیوتیک‌های موجود به مشکلات کنونی افزوده شده است (۱۱ و ۱۰). یکی از راه‌های کاهش مقاومت ترکیب کردن آنتی‌بیوتیک‌ها با یکدیگر و افزایش فعالیت ضد میکروبی و کاهش سمیت آن‌ها می‌باشد (۱۴-۱۲). این مطالعه با هدف تاثیر سینرژسمی سیپروفلوکساسین به چند آنتی‌بیوتیک بتالاکتام (پپراسیلین، سفنازیدیم و ای‌می‌پنم) بر ایزوله‌های انتروکوک انجام شده است.

## روش بررسی

این یک مطالعه‌ی مداخله‌ای است که در محدوده‌ی زمانی فروردین تا شهریور ۹۱ انجام شد. برای انجام آن از ۶۵۰ بیمار مبتلا با عفونت ادراری، فارنژیت، زخم، خون، تب پس از زایمان و پنومونی که به بیمارستان‌های شریعی، امام خمینی و مرکز طبی کودکان تهران مراجعه نموده‌اند، نمونه برداری شد و جهت بررسی و شناسایی به آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران ارسال شد. جداسازی اولیه‌ی سویه‌های کلینیکی بر روی محیط بلادآگارخون گوسفندی انجام گرفت و پس از اطمینان از خالص بودن کشت جهت تشخیص جنس و گونه مورد آزمایشات تکمیلی قرار گرفت. برای این منظور از تست‌های همولیز، کاتالاز، باسیتراسین، اپتوجین، رشد در نمک ۶/۵ درصد، هیدرولیز بایل اسکولین و تست PYR استفاده شد (۱۵).

روش کار (تعیین غلظت MIC و MBC): برای تعیین MIC، از روش آزمون رقت سریال در محیط کشت مایع در داخل لوله یا Macrodilution Broth Test استفاده شد و برای نشان دادن اثر سینرژسمی سیپروفلوکساسین با

برای MIC و MBC محدوده‌ی غلظت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف را متوقف می‌کند، برای آنتی‌بیوتیک‌های مختلف متفاوت است. به‌طوری‌که برای MIC محدوده‌ی غلظت‌هایی از سیپروفلوکساسین که رشد ایزوله‌های انتروکوک‌ها را متوقف کردند از ۰/۵ تا ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر بود و برای MBC این محدوده از ۲ تا ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر بود. این مقادیر برای MIC و MBC پیراسیلین به‌صورت مشابه از ۲ تا ۱۰۲۴ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای MIC و MBC ایمپنم از ۰/۵ تا ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای سفنازیدیم از ۲ تا ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بوده است. مشاهده سویه‌های مقاوم در نتایج به‌دست آمده قابل اهمیت است (جدول ۱ تا ۴).

۳ آنتی‌بیوتیک بتالاکتام، از فرمت چک لیست صفحه‌ای یا Check Board استفاده گردید. اثر سینرژسمی با کاهش چهار برابر در MIC اولیه تعیین گردید (۱۶-۱۸).

#### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۶۷ ایزوله‌ی استرپتوکوک‌ی انجام گرفت است. از این تعداد ۵۰ ایزوله مربوط به انتروکوک (۷۴/۶ درصد)، ۶ ایزوله مربوط به بتا استرپتوکوک گروه A (۹ درصد)، ۵ ایزوله مربوط به استرپتوکوک غیر گروه A (۷/۵ درصد)، ۲ ایزوله پنوموکوک (۳ درصد)، ۲ ایزوله غیرانتروکوک (۳ درصد) و ۲ ایزوله آلفا استرپتوکوک (۳ درصد) بودند. نتایج به‌دست آمده، براساس تعیین MIC و MBC تک تک آنتی‌بیوتیک‌ها نشان داد که

جدول ۱: ایزوله‌های تحت مطالعه به همراه تعدادشان، دامنه MIC و همچنین MIC و MBC ۵۰ و ۹۰ برای آنتی‌بیوتیک‌های

#### سیپروفلوکساسین و پیراسیلین

MBC (µg/ml)		MIC (µg/ml)		دامنه آنتی بیوتیک	آنتی بیوتیک	باکتری (تعداد آزمایش شده)
٪ ۹۰	٪ ۵۰	٪ ۹۰	٪ ۵۰			
>۱۶	۸	۱۶	۲	(۰/۵ - ۱۶)	cip <sup>۱</sup>	آنتروکوک (۵۰)
۵۱۲	۴	۲۵۶	۲	(۲ - ۱۰۲۴)	pip <sup>۲</sup>	
۸	۱	۸	۱	(۰/۱۲۵ - ۱۶)	cip	استرپتوکوک بتاهمولیز گروه A (۶)
۲	<۲	۲	<۲	(۲ - ۱۰۲۴)	pip	
۲	۱	۱	۱	(۰/۱۲۵ - ۱۶)	cip	استرپتوکوک غیر بتاهمولیز گروه A (۵)
<۲	<۲	<۲	<۲	(۲ - ۱۰۲۴)	pip	
۸	۱	۴	۱	(۰/۱۲۵ - ۱۶)	cip	استرپتوکوک آلفا همولیز و غیر انتروکوک (۴)
۴	۴	۴	۴	(۲ - ۱۰۲۴)	pip	
۱	۱	۰/۲۵	۰/۲۵	(۰/۱۲۵ - ۱۶)	cip	پنوموکوک (۲)
۴	۴	۱	۱	(۲ - ۱۰۲۴)	pip	

1. cip= ciprofloxacin

2. pip= piperacillin

- ۵۰ MIC = حداقل غلظت آنتی بیوتیک که از رشد ۵۰ درصد سویه‌ها ممانعت به عمل می‌آورد.
- ۹۰ MIC = حداقل غلظت آنتی بیوتیک که از رشد ۹۰ درصد سویه‌ها ممانعت به عمل می‌آورد.
- ۵۰ MBC = حداقل غلظت آنتی بیوتیک که باعث کشتن ۵۰ درصد سویه‌ها می‌شود.
- ۹۰ MBC = حداقل غلظت آنتی بیوتیک که باعث کشتن ۹۰ درصد سویه‌ها می‌شود

جدول ۲: ایزوله‌های تحت مطالعه به همراه تعدادشان، دامنه MIC و همچنین MBC برای آنتی بیوتیک‌های ایمی پنم و سفنازیدیم

MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		دامنه آنتی بیوتیک	آنتی بیوتیک	باکتری (تعداد آزمایش شده)
% ۹۰	% ۵۰	% ۹۰	% ۵۰			
>۶۴	۴	>۶۴	۲	(۰/۵ - ۶۴)	imi <sup>۱</sup>	آنتروکوک (۵۰)
۱۲۸	۶۴	۱۲۸	۳۲	(۰/۱۲۵ - ۱۲۸)	cef <sup>۲</sup>	
۱	<۰/۵	۴	<۰/۵	(۰/۵ - ۶۴)	imi cef	استرپتوکوک بتا همولیز گروه A (۶)
۶۴	۱	۱	۰/۵	(۰/۱۲۵ - ۱۲۸)		
۰/۵	<۰/۵	<۰/۵	<۰/۵	(۰/۵ - ۶۴)	imi cef	استرپتوکوک غیربتا همولیز گروه A (۵)
۱	۱	۱	۱	(۰/۱۲۵ - ۱۲۸)		
۴	۰/۵	۴	۰/۵	(۰/۵ - ۶۵)	imi cef	استرپتوکوک آلفا همولیز و غیر آنتروکوک (۴)
۲	۰/۲۵	۲	۰/۲۵	(۰/۱۲۵ - ۱۲۸)		
۰/۵	۰/۵	۰/۵	<۰/۵	(۰/۵ - ۶۴)	imi cef	پنوموکوک (۲)
۴	۴	۰/۵	۰/۵	(۰/۱۲۵ - ۱۲۸)		

1. imi= imipenem

2. cef=ceftazidim

جدول ۳: غلظت‌ها و درصد MIC و MBC سیپروفلوکساسین و ایمی پنم برای ایزوله‌های آنتروکوک

Imipenem			Ciprofloxacin		
% MBC	%MIC	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	%MBC	%MIC	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
۶	۱۲	<۰/۵	۰	۰	<۰/۱۲۵
۱۲	۱۸	۰/۵	۰	۰	۰/۱۲۵
۲۱	۳۳	۱	۰	۰	۰/۲۵
۳۶	۷۵	۲	۰	۳	۰/۵
۵۷	۷۸	۴	۰	۲۷	۱
۶۹	۷۸	۸	۲۷	۵۴	۲
۷۵	۷۸	۱۶	۴۵	۶۶	۴
۷۵	۷۸	۳۲	۶۹	۸۱	۸
۸۱	۸۷	۶۴	۸۴	۹۳	۱۶
۹۹	۹۹/۲	>۶۴	۹۹	۹۹	>۱۶

جدول ۴: غلظت‌ها و درصد MIC و MBC پپراسیلین و سفنازیدیم برای ایزوله‌های انتروکوکویی

Ceftazidim			Piperacillin		
% MBC	%MIC	Concentration (µg/ml)	%MBC	%MIC	Concentration (µg/ml)
۰	۰	<۰/۱۲۵	۱۸	۳۳	<۲
۰	۰	۰/۱۲۵	۳۰	۵۴	۲
۰	۰	۰/۲۵	۵۱	۶۳	۴
۰	۰	۰/۵	۶۰	۷۵	۸
۰	۳	۱	۶۹	۷۵	۱۶
۳	۶	۲	۷۵	۷۸	۳۲
۳	۹	۴	۷۵	۸۱	۶۴
۳	۱۲	۸	۸۱	۹۰	۱۲۸
۱۸	۳۳	۳۲	۸۷	۹۳	۲۵۶
۲۴	۵۱	۶۴	۹۰	۹۹	۵۱۲
۵۴	۷۵	۱۲۸	۹۹		۱۰۲۴
۹۰	۹۰				>۱۰۲۴
۹۹	۹۹	>۱۲۸			

۱- میکروگرم در میلی‌لیتر مقادیر MIC, MBC برای هرگونه مشخص شد. طبق جدول ۱، برای MIC محدوده غلظت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف را متوقف ساختند، از ۰/۵ تا ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای MBC نیز در همین محدوده بود. وجود مقاومت در این حالت نیز مشهود است.

طبق جدول (۳)، MIC<sub>۹۰</sub>، MIC<sub>۵۰</sub> برای ایزوله‌های انتروکوکویی به ترتیب ۲ و ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد و MIC<sub>۹۰</sub>، MBC<sub>۹۰</sub> به ترتیب ۴ و ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. بقیه‌ی داده‌ها برای سایر گونه‌ها در جدول ۱، آورده شده است.

۳- پپراسیلین: با استفاده از رقت‌های متوالی ۲ تا ۱۰۲۴ میکروگرم در میلی‌لیتر مقادیر MIC, MBC برای هرگونه مشخص شد. طبق جدول ۲، برای MIC محدوده‌ی رقت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف را متوقف ساختند، از ۲ تا ۱۰۲۴

۱- سیپروفلوکساسین: رقت‌های متوالی در حدود ۰/۱۲۵ تا ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر برای تعیین MIC و MBC تهیه شد. براساس جدول ۱، برای MIC محدوده‌ی غلظت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف را متوقف کردند از ۰/۵ تا ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر بود و برای MBC این محدوده از ۲ تا ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر بود. مشاهده‌ی ایزوله‌های مقاوم مطابق این جدول قابل اهمیت است. طبق جدول ۳، MIC<sub>۹۰</sub>، MIC<sub>۵۰</sub> به ترتیب ۲ و ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. و MBC<sub>۹۰</sub> و MBC<sub>۵۰</sub> به ترتیب ۸ و ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. این ارقام برای ایزوله‌های انتروکوک می‌باشد. MIC<sub>۹۰</sub>، MIC<sub>۵۰</sub>، MBC<sub>۹۰</sub>، MBC<sub>۵۰</sub> برای سایر گونه‌ها، همراه با حدود رقت‌ها در جدول (۱) آورده شده است.

۲- ایمپی‌پنم: با استفاده از رقت‌های متوالی ۰/۵ تا ۶۴

درباره‌ی اثرات ترکیبی فلونورکینولون‌ها با عوامل ضد میکروبی دیگر، در مقالات علمی وجود دارد. اما در یک بیان کلی می‌توان گفت که اثرات سینرژیسمی و آنتاگونیسمی، فلونورکینولون‌ها در ترکیب با عوامل ضد میکروبی دیگر چندان زیاد نمی‌باشد (۲۲ و ۱۹). در بررسی بر روی سودرموناس آئروژنوزا در سال ۱۹۸۶ چین و همکاران در آزمایش بر روی ۴۰ گونه، گزارش کردند که ترکیب سیپروفلوکساسین با آزولوسیلین حدود ۳۰ درصد اثر سینرژیسمی وجود دارد (۲۳). در سال ۱۹۸۵ مودی و همکاران با آزمایش بر روی ۲۲۵ باکتری گرم منفی و مثبت در ترکیب با سیپروفلوکساسین و آزولوسیلین ۵۶ درصد اثر سینرژیسمی گزارش کردند (۲۴). در مقابل اتاناکوناکوران در سال ۱۹۸۶ نتوانست اثر سینرژیسمی قابل ملاحظه‌ای برای سیپروفلوکساسین در ترکیب با Ureido Pencillin ها بر روی *P.aeruginosa* پیدا کند (۲۵).

در بعضی از مطالعات اثرات Additive و Indifference مشاهده شده است. نکته‌ی جالب اینکه در هیچ یک از مطالعات فوق اثر آنتاگونیسمی گزارش نشده است (۲۶). ترکیب سیپروفلوکساسین با  $\beta$ -lactams در مقابله با انتروباکتریاسه قدری اثر سینرژیسمی گزارش شده است. هم چنین ترکیب ایمپنم با سیپروفلوکساسین حدود ۲۵ درصد اثر سینرژیسمی مشاهده شده است. در تمام این حالت‌ها اثر آنتاگونیسمی جز در ترکیب با کلرامفنیکل و اریترومایسین مشاهده نشده است (۲۷). به‌خاطر وجود برخی کاستی‌ها و اختلاف نظر در طیف اثر ضد میکروبی فلونورکینولون‌ها، در برخورد با بعضی از ارگانیزم‌های گرم مثبت مانند استرپتوکوک‌ها و برخی از میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی نظیر کلسترییدیوم‌ها، در این راستا برای غلبه کردن بر این کاستی و بهتر کردن طیف اثر ضد میکروبی، ترکیب فلونورکینولون‌ها با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر، به‌خصوص انتروکوک‌ها ضروری به نظر می‌رسد (۲۲ و ۱۱). در این تحقیق ۶۷ ایزوله استرپتوکوکی

تا ۱۰۲۴ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای *MBC* نیز در همین محدوده بود. طبق جدول (۴)،  $MIC_{90}$  و  $MIC_{50}$  به ترتیب برابر ۲ و ۲۵۶ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد.  $MBC_{90}$  به ترتیب ۴ و ۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. ۴- سفنازیدیم: با استفاده از رقت‌های متوالی ۱۲۵ تا ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر مقادیر *MBC*, *MIC* برای هرگونه بررسی شد. طبق جدول (۲)، برای *MIC* محدوده‌ی غلظت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف را متوقف ساختند از ۱ تا ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای *MBC* از ۲ تا ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بود. طبق جدول (۴)،  $MIC_{90}$  و  $MIC_{50}$  به ترتیب ۳۲ و ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد.  $MBC_{90}$ ,  $MBC_{50}$  به ترتیب ۶۴ و ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بود. بقیه‌ی داده‌ها برای سایر گونه‌ها در جدول ۲ می‌باشد. قابل ذکر است که بسیاری از گونه‌ها نسبت به این آنتی‌بیوتیک مقاومت نشان دادند.

## بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که ۴ آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین، پیپراسیلین، سفنازیدیم و ایمپنم به تنهایی اثر مهارکنندگی بر سوش‌های آنتروکوک و استرپتوکوک داشتند، اما اثر سینرژیسمی میان سیپروفلوکساسین با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مشاهده نشد. در سال‌های اخیر برای درمان عفونت‌های گوناگون، فلونورکینولون‌ها به‌طور وسیع مورد استفاده قرار گرفته‌اند. دلیل منطقی برای استفاده از داروهای ترکیبی، افزایش دادن، طیف فعالیت ضد میکروبی برای هریک از آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش می‌باشد (۲۰-۱۹). کاربرد اثر سینرژیسمی آنتی‌بیوتیک‌ها، اغلب برای درمان عفونت‌های جدی و حاد و برای کاهش سمیت مورد نیاز واقع می‌شود. ترکیب کردن داروها، برای پیدا کردن اثر سینرژیسمی، به‌طور وسیع در تحقیقات علمی گزارش شده است (۲۱ و ۱۴). به‌طور کلی گزارش‌های ضد و نقیضی،

شده است. در کل با توجه به گزارشات متعدد و بیماری زایی خاص انتروکوک و وجود مقاومت در باکتری‌ها، ارایه‌ی الگوی درمانی کارآمد، ضروری به نظر می‌رسد (۲۹ و ۲۸، ۲۱). در این بررسی همانظوری که از جداول MIC تک تک آنتی‌بیوتیک‌ها و Check Board Format و مقایسه‌ی آن‌ها بر می‌آید، اثر سینرژیسمی مشاهده نشد و فقط اثر Indifferent مشاهده شد. همچنین هیچ‌گونه اثر آنتاگونیسمی سیپروفلوکساین با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مشاهده نگردید.

### نتیجه‌گیری

پس از انجام آزمایشات، اثر سینرژیسمی میان سیپروفلوکساین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده نشد، ولی اثر بی‌تفاوتی (Indifference) میان سیپروفلوکساین با دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده شد.

### تقدیر و تشکر

این مقاله نتیجه‌ی بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره‌ی قرارداد ۱۶۷۱۴ مورخ ۱۳۹۱ می‌باشد، که بدینوسیله از مدیریت مرکز و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از پرسنل آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان‌های امام، شریعتی و مرکز طبی کودکان و دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران به دلیل همکاری‌های بی‌دریغ شان نهایت سپاس‌گزاری را داریم.

مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند که ۵۰ ایزوله (۷۴/۶ درصد)، از آن‌ها انتروکوک بوده‌اند. آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده از دسته فلوئورکینولون‌ها، سیپروفلوکساین بوده است که با آنتی‌بیوتیک‌های پیراسیلین (پنیسلین)، سفنازیدیم (سفالوسپورین) و ایمپنم (کارباپنم) به صورت تک تک مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. سیپروفلوکساین از کینولون‌های جدید می‌باشد که بر روی بسیاری از باکتری‌ها در *In Vitro* حساس می‌باشد (۲۴ و ۱۵). همانطور که گفته شد، طبق جدول ۱، ایزوله‌های مقاوم، در حدود رقت‌های مورد آزمایش برای همه آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده می‌شود و این برای برخی از بیماری‌های ناشی از انتروکوک‌ها، مانند اندوکاردیت و مننژیت انتروکوک‌ی خطرناک می‌باشد. لذا ضرورت توام درمانی برای درمان بهتر اجتناب ناپذیر است (۱۵). روش به‌کار گرفته شده برای تعیین اثر سینرژیسمی Check Board Format بوده است، که در نهایت وجود سینرژیسمی با چهار برابر کمتر شدن در MIC اولیه و وجود اثر آنتاگونیسمی با چهار برابر بیشتر شدن در MIC اولیه گزارش شدند. لندمن و همکاران طی یک بررسی بر روی ۱۵ ایزوله انتروکوک فسیوم با مقاومت چند گانه گزارش دادند که تمامی ایزوله‌ها به تنهایی مقاوم به آمپی‌سیلین، نوبیوسین و جتامایسین بودند. آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین و نوبیوسین در ترکیب با سیپروفلوکساین اثر باکتری‌سیدال نسبت به ۱۲ ایزوله به‌دست آوردند (۲۷). به‌طور کلی استفاده از فلوئورکینولون‌ها در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر در مقابله با انتروکوک‌ها شایع بوده اما اثرات گوناگونی گزارش شده است. از سینرژیسمی تا Indifferent، ولی اثر آنتاگونیسمی بسیار نادر گزارش

### References

- 1- Hooper D. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas, Bennett's (2000). Principles and practice of infectious

- diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, pp: 404-23.
- 2- Iversen A, Kuhn I, Franklin A, Mollby F. High prevalence of vancomycin – resistant *Enterococcus*

- in Swedish sewage. *Appl Env Microbiol.* 2002; 68: 2838-42.
- 3- Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple –drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4: 1-14.
- 4- Klare I, Komstabel C, Badstibner D, Werner G, Witte W. Occurrence of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *Int J Food Microbiol.* 2003; 88: 269-90.
- 5- Alexopoulou A, Papadopoulos N, Eliopoulos DG, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int.* 2013; [Epub ahead of print].
- 6- Swaminathan S, Alangaden GJ. Treatment of resistant enterococcal urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2010; 12: 455-64.
- 7- Buke C, Armand-Lefevre L, et al. Epidemiology of multidrug-resistant bacteria in patients with long hospital stays. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 1255-60.
- 8- Saifi M, Pourshafie MR, Eshraghian MR, Soltan Dallal MM. Anti-microbial resistance of Enterococci isolated from urinary tract infections in Iran. *Iran Biomed J.* 2008; 12: 185-90.
- 9- Oprea SF, Zaidi N, Donabedian SM, Balasubramaniam M, Hershberger E, Zervos MJ. Molecular and clinical epidemiology of vancomycin resistant *Enterococcus faecalis*. *J Anti Chemo.* 2004; 53: 626-30.
- 10- Washington WC Jr, Allen S, Janda W, et al. (2006) In: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1443-81.
- 11- Feizabadi MM, Aliahmadi A, Mobasheri F, Asgharzadeh A, Asadi S, Etemadi G. Phenotypic characteristics and population genetics of *Enterococcus faecalis* cultured from patients in Tehran during 2000-2001. *Can J Microbiol.* 2003; 49: 645-9.
- 12- Aslangul E, Ruimy R, Chau F, Garry L, Andremont A, Fantin B. Relationship between the level of acquired resistance to gentamicin and synergism with amoxicillin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 4144-8.
- 13- Rahbar M, Mehrgan H, Hadji-nejad S. Enhancement of vancomycin activity by phenothiazines against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in vitro. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010; 107: 676-9.
- 14- Chang PC, Li HY, Tang HJ, Liu JW, Wang JJ, Chuang YC. In vitro synergy of baicalein and gentamicin against vancomycin-resistant Enterococcus. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007; 40: 56-61.
- 15- Borriello SP, Murray RP, Funke G. Enterococcus and Streptococcus species. In: Topley & Wilson's. SP Borriello, PR Murray, G Funkeeds: A Text book of Microbiology, Hodder A, *Bacteriology.* 2005. 1458-73.
- 16- Clinical and laboratory standards institute/ NCCLS (2009) performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth



- informational supplement. M100-S19. CLSI, Wayne, PA.
- 17- Berenbaum MC. A method for testing for synergy with any number of agents. *J Infect Dis.* 1978; 137: 122-30.
- 18- Hsieh MH, Yu CM, Yu VL, Chow JW. Synergy assessed by checkerboard. A critical analysis. *Diag Microbiol Infect Dis.* 1993; 16: 343-9.
- 19- Rattanaumpawan P, Tolomeo P, Bilker WB, Fishman NO, Lautenbach E. Risk factors for fluoroquinolone resistance in *Enterococcus* urinary tract infections in hospitalized patients. *Epidemiol Infect.* 2011; 139: 955-61.
- 20- Esposito S, Noviello S, Leone S, Marvaso A, Drago L, Marchetti F. LEVT06 study group. A pilot study on prevention of catheter-related urinary tract infections with fluoroquinolones. *J Chemother.* 2006; 18: 494-501.
- 21- Soltan Dallal MM, Hidarzadeh S, Azarsa M, Bakhtiari R, Sharifi Yazdi MK. Synergistic effect polymyxin B sulphate and trimethoprim on *Yersinia enterocolitica* and closely related species. *J Zanjan Univ Med Sci.* 2012; 20: 34-42.
- 22- Neu HC. Synergy and antagonism of fluoroquinolones with other classes of antimicrobial agents. *Drugs.* 1993; 45 Suppl 3: 54-8.
- 23- Chin NX, Jules K, Neu HC. Synergy of ciprofloxacin and azlocilin in vitro and in vivo in a neutropenic mouse model of infections. *Eng J Clin Microbio.* 1986; 5: 23-8.
- 24- Moody JA, Peterson LR, Gerding DN. In vitro activity of ciprofloxacin combined with azlocillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 28: 849-50.
- 25- Watanakunakorn C. Effects of inoculum size on the activity of carboxy- and ureido-penicillins and effects of combinations of ureido-penicillins with aminoglycosides against resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 1986; 17: 91-5.
- 26- Kumamoto Y, Tsukamoto T, Matsukawa M, Kunishima Y, Hirose T, Shigeta S. Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections (2004). III. Secular changes in susceptibility. *Jpn J Antibiot.* 2006; 59: 215-17.
- 27- Landman D, Mobarakai NK, Quale JM. Novel antibiotic regimens against *Enterococcus faecium* resistant to ampicillin, vancomycin, and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 1904-8.
- 28- Soltan Dallal MM, Saifi M, Pourshafie MR, Eshraghian MR. High-level gentamicin-resistant *Enterococcal* isolates from urinary tract infection in Iran. *Infect Dis Clin Prac.* 2008; 16: 41-45.
- 29- Teixeira L M, Carvalho M G S, Facklam R R (2007) *Enterococcus*, p. 430-42. In P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry, and M. A. Tenover (ed.), *Manual of clinical microbiology*, 9th ed., vol. 1. ASM Press, Washington, DC.

## Synergistic Effect of Ciprofloxacin with Piperacillin, Ceftazidim and Imipenem against Enterococi

Soltan Dallal MM<sup>1,2</sup>, Rastegar Iari A<sup>3</sup>, Bakhtiari R<sup>2</sup>, Nikmanesh B<sup>4</sup>, Sharifi Yazdi MK<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Food Microbiology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup>Division of Microbiology, Dept. of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran.

<sup>3</sup>Antimicrobial Resistant Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>4</sup>Laboratory, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Zoonosis Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>6</sup>Dept. of Medical Laboratory Sciences, School of Para Medicine, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran.

**Corresponding Author:** Soltan Dallal MM, Dept. of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran

**E-mail:** soltanirad34@yahoo.com

**Received:** 12 Aug 2013

**Accepted:** 14 Jan 2014

**Background and Objective:** Attention has largely been focused on appearance of multiple drug resistance enterococci in the last 20 years. One of the methods to overcome this problem is to combine different antibiotics in order to increase antimicrobial activity and reduce toxicity. The combination of fluor quinolones with other antibiotics has been widely investigated. The aim of this study was to investigate the synergistic effect of ciprofloxacin in several antibiotics Beta-lactam (piperacillin, ceftazidime and imipenem) on isolated enterococci.

**Materials and Methods:** In this cross sectional study, 67 Streptococci strains were isolated from clinical samples from March to September 2012. The serial broth dilution method in test tubes was used for the MIC, and the check board Format was used for the synergistic effect of ciprofloxacin with Beta-lactam antibiotics. The synergistic effect was determined with four- fold reduction of initial MIC.

**Results:** Totally, 67 strains of Streptococci were used, in which 50 strains (74.6%) were enterococci, 6(9%) were group B streptococcus, 5(7.5%) were non-group A streptococci, 2 (3%) were pneumococci, and 2 were strains of alpha streptococci (3%), respectively. All results were determined by the MIC and MBC of each antibiotic individually and also in combination with ciprofloxacin.

**Conclusion:** The effect of ciprofloxacin on other antibiotics was indifferent, and the synergistic effect was not observed.

**Keywords:** *Enterococcus, Streptococcus, Synergism, Ciprofloxacin, Beta- lactam, MIC, MBC*