بررسی مقاومت در باکتریهای گرم ـ منفی نسبت به آمینوگلیکوزیدها

دکتر پرویز مالک‌نژاد، دانشیار گروه میکروب‌شناسی دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر بهناز دوبختی، دکترای داروسازی

A Study of Gram-Negative Bacterial Resistance to Aminoglycosides

SUMMARY

From hygienic and economical point of view, drug therapy and prophylaxy in infectious diseases are of great importance. After the world war II, a reduction in the efficacy of sulfonamide in the treatment of shigellosis was observed and later on it led to a survey on drug resistance and the way of its transmission.

The aim of this survey, during which 100 cases of gram-negative bacteria were identified, is to study the drug resistance of this bacteria against five types of aminoglycosides by antibiotic sensitivity test (disc-diffusion). Out of 100 strains, 47% were resistant to gentamycin, 70% to kanamycin, 82% to streptomycin, 53% to tobramycin, and 8% to amikacin.

مقدمه

دارودرمانی و همچنین پیشگیری دارویی در عفونتهای باکتریایی و بیماریهای عفونی انسان در جهت بهداشتی حائز اهمیت فراوان می‌باشد. پس از کشف و توسعهٔ آنتی‌بیوتیکها، ملاحظه گردید که اغلب باکتریها نسبت به آنها حساس هستند، ولی بتدریج از اثرات آنتی‌بیوتیکها بر روی باکتریها کاسته شد و روز به روز بر تعداد باکتریهای مقاوم افزوده‌گردید.

بعد از جنگ جهانی دوم، کاهش اثرات سولفامیدها در درمان شیگلوز ملاحظه شد، سپس در کشور ژاپن توانستند علاوه بر گونه‌هایی از شیگلاکه به داروهای سولفامیدی مقاومت داشتند، گونه‌های مقاوم به استرپتومایسین، کلرامفنیکل و تتراسیکلین را

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

نیز جداکنند.

Ochiai در سال ۱۹۵۹ و Akiba درسال ۱۹۶۰ حدس زدند که افزایش شیگلاهای مقاوم به چند دارو ناشی از انتقال مقاومت از اشریشیاکلیهای (E.coli) مقاوم موجود در رودهٔ انسان به شیگلاهای حساس می‌باشد. سپس آنها موفق شدند که در شرایط *in vitro* مقاومت نسبت به چند دارو را که در اشریشیاکلیهای مقاوم وجودداشت به شیگلا منتقل کنند و بالاخره نشان دادند که مکانیسم انتقال مقاومت دارویی از یک سوش مقاوم به یک سوش حساس بدلیل تماس یک سلول باکتری با سلول دیگر و عمل اتصال (conjugation) می‌باشد. به این ترتیب، این کشف توسط دانشمندان ژاپنی بعدها منجربه مطالعه بر روی ژنتیک دارویی و نحوهٔ انتقال مقاومت دارویی گردید.

هدف

هدف از این بررسی تعیین شیوع و وقوع سوشهای مقاوم باکتریهای گرم ـ منفی جدا شده از بیماران نسبت به آمینوگلیکوزیدها و بدست‌آوردن یک نسبت درصد دقیق مقاومت دارویی نسبت به پنج نوع آمینوگلیکوزید می‌باشد. همچنین مکانیسم مقاوم شدن این باکتریها نسبت به آمینوگلیکوزیدها بررسی می‌شود.

پلاسمیدها و اپیزوم

می‌دانیم که DNA کروموزومی نقش اساسی را در وراثت و انتقال صفات از یک باکتری به نسل بعد برعهده دارد، ولی درکنار DNA کروموزومی، DNA خارج کروموزومی هم در باکتریها وجود دارد که با نام عمومی «پلاسمید» خوانده می‌شود. پلاسمید عامل ژنتیکی غیرضروری برای حیات باکتری است که این عامل می‌تواند از سلولی به سلول دیگر با روش conjugation و گاهی از طریق transduction منتقل شود. پلاسمیدها می‌توانند بطور مستقل از کروموزوم همانندسازی نموده و چند نسل در سیتوپلاسم باکتری باقی‌بمانند. برخی از آنها به کروموزوم باکتری چسبیده و همراه آن همانندسازی انجام می‌دهند. به این‌گونه پلاسمیدها «اپیزوم» (episome) می‌گویند.

ساختمان پلاسمید

تمام پلاسمیدهای کشف‌شده تاکنون کروی و از رشته‌های مضاعف DNA ساخته شده‌اند. تنها تفاوت پلاسمید با کروموزوم این است که اندازهٔ مولکولی DNA پلاسمید خیلی کوچکتر از DNA کروموزوم است. پلاسمید حاوی ۶۰ ـ ۵۰ ژن بوده که ژنهای اصلی و ضروری برای سلول بحساب نمی‌آیند. مهمترین پلاسمیدهای شناخته‌شده عبارتند از:

۱) فاکتورهای جنسی F-factors (Fertility Factors)

۲) Col-factor: این پلاسمید حامل ژنهایی است که به سلول دارندهٔ ژن قدرت تولید کلی‌سین را می‌دهد. این ماده پروتئینی کشنده برای کلی‌فرمها می‌باشد.

۳) **پلاسمیدهای مولد پنی‌سیلیناز در استافیلوکوک**: این پلاسمیدها موجب ایجاد پنی‌سیلیناز در استافیلوکوک می‌شود. تفاوت این فاکتورها با R فاکتورها این است که نمی‌تواند بطریق ترکیب (conjugation) منتقل شود ولی از راه عبور و نفوذ (transduction) انتقال‌می‌یابد.

۴) **پلاسمیدهای تجزیه‌کننده در سودوموناس**: این پلاسمیدها حاوی ژنهایی هستند که به کمک این ژنها باکتری می‌تواند در زمان نهاز آنزیمهای تجزیه‌کنندهٔ کامفر، تولوئن، اکتان، اسید سالی‌سیلیک و غیره را بسازد. به‌کمک این ژنها باکتری در خود مقاومت درمقابل عوامل ضدمیکروبی‌ایجاد می‌کند.

۵) **فاکتور مقاومت (R-factor)**: عامل مقاومت دارویی قابل انتقال «فاکتور R» نامیده می‌شود. وجود این پلاسمیدها موجب مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیکهای مختلف می‌شود. فاکتور R از دو قسمت تشکیل یافته است:

۱) RTF (Resistant Transfer Factor) یا عامل انتقال مقاومت؛

۲) R-Determinant که تعیین‌کنندهٔ مقاومت نامیده می‌شود.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

وجود این دو عامل همراه باهم سبب انتقال مقاومت دارویی می‌گردد. یک پلاسمید می‌تواند ژنهای متفاوتی را برای مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیکهای مختلف دارا باشد. بیشتر باکتریهای گرم ـ منفی می‌توانند دارای فاکتور R باشند و آنها بیشتر شامل باکتریهای روده‌ای نظیر: سالمونلا، شیگلا، اشریشیاکلی، کلبسیلا، پروتئوس، ویبریوکلرا و سودوموناس هستند.

نحوهٔ مقاوم شدن به عوامل ضدمیکروبی

باوجودیکه اغلب جهش (mutation) باعث تغییر در ترکیب ژنتیکی باکتریها شده و می‌تواند سبب ایجاد مقاومت در آنها گردد، انتقال مواد ژنتیکی از یک باکتری به باکتری دیگر نیز منجر به این تغییرات می‌شود.

روشهای انتقال مواد ژنتیکی

تبادل ژن بین باکتریها به چهار روش انجام می‌شود که همهٔ این روشها بطور طبیعی و بندرت بین باکتریها اتفاق می‌افتد. این راههای انتقال ژن با ارزش بوده و بویژه نقش مهمی را از جهت ایجاد مقاومت درمقابل داروها ایفا می‌نماید. روشهای انتقال عبارتند از:

۱) transformation
۲) transduction
۳) conjugation
۴) lysogenisation

نسبت باکتریهای روده‌ای که می‌تواند ناقل پلاسمیدها باشد به آهستگی رویه افزایش است. بیش از ۵۰٪ افراد، ناقل باسیلهای کلی‌فرم که دارای فاکتور R هستند می‌باشند، بطوریکه وجود باسیلهای انتریک مقاوم به چند دارو (multiple resistance) یک مسألهٔ جهانی شده است (۵،۲،۱).

آمینوگلیکوزیدها

از نام این ترکیبات مشخص می‌شود که تمام آنها دارای قندهای آمین‌دار با اتصالات گلیکوزیدی هستند. این ترکیبات پلی‌کاتیون بوده و پلاریتهٔ زیاد دارند، به‌همین دلیل هیچکدام جذب خوراکی ندارند. همچنین بعد از تجویز غلظت کافی در مایع مغزی ـ نخاعی نخواهند داشت و از کلیهٔ سالم نسبتاً سریع دفع می‌شوند. سمیت شدید این ترکیبات موجب محدودیت در مصرف آنها است و طیف مشابه سمیت برای اعضای گروه وجود دارد که درمیان آنها autotoxicity و nephrotoxicity قابل‌توجه می‌باشد.

تاریخچه و منشأ آمینوگلیکوزیدها

در سالهای ۱۹۴۳-۱۹۳۹، Waksman و همکارانش مادهٔ ضدمیکروبی را از *Sterptomyces grisceus* جدا نمودند. در سال ۱۹۴۴، استرپتومایسین با اثر ضدباسیلهای توبرکولوز جدا شد ولی مقاوم‌شدن باسیلهای گرم ـ منفی نسبت به آن باعث محدودیت در مصرف آن گردید. امروزه، استرپتومایسین همراه با سایر ترکیبات ضدمیکروبی برای درمان انواع معینی از باکتریها در آندوکاردیت ناشی از تولارمی و توبرکولوز استفاده‌می‌شود.

در سال ۱۹۴۹، Lechvalier و Waksman از میکروارگانیسمی بنام *Streptomyces fradia* نئومایسین را جدا ساختند که هنوز هم از آن بطور مؤثر و مفید بصورت موضعی (topical) و درمواردی که اثر ناحیه‌ای آن در عفونتهای روده‌ای موردنظر باشد استفاده می‌گردد، ولی تجویز تزریقی آن باعث سمیت شدید کلیه و گوش می‌شود.

Umezwa و همکارانش در ژاپن در سال ۱۹۵۷ موفق به جداسازی و خالص‌سازی کانامایسین از *Streptomyces kanamyceticus* شدند که بخاطر سمیت زیاد و مقاومت میکروارگانیسمها نسبت به آن امروزه از آن استفاده چندانی نمی‌شود.

جنتامایسین و Netilicin هر دو وسیع‌الطیف بوده و از *Actionmyces micromonospora* جدا شده‌اند. جنتامایسین در سال ۱۹۶۳ توسط Weinstein و همکارانش بطور خالص تهیه شد، ترکیبی با طیفی وسیعتر از کانامایسین است که از آن در درمان عفونتهای حاد ناشی از باکتریهای گرم ـ منفی استفاده می‌شود.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

توبرامایسین و آمیکاسین در سال ۱۹۷۰ از *Streptomyces tenebrarius* جدا شده است. فعالیت ضدمیکروبی و سمیت آن مشابه جنتامایسین بوده و ترکیبی نیمه ساختگی (semi-synthetic) می‌باشد. آمیکاسین مشتق کانامایسین است که بوسیلهٔ Kawaguchi و همکارانش معرفی شده‌است (۱).

ساختمان شیمیایی آمینوگلیکوزیدها

تمام آمینوگلیکوزیدها شامل دو یا بیشتر از قندهای آمین‌دار می‌باشند که بوسیلهٔ اتصالات گلیکوزیدی به یک هستهٔ شش‌ضلعی (هگزوز) متصل شده‌اند که معمولاً این هسته‌ها در وضعیت مرکزی قراردارند. این هگزوزها که aminocyclitol می‌باشند می‌توانند استرپتیدین یا 2-Deoxystreptamine باشند. نام این ترکیبات Aminoglycosidic aminocyclitol می‌باشد که به اختصار «آمینوگلیکوزید» خوانده می‌شود.

مکانیسم اثر آمینوگلیکوزیدها

این ترکیبات، کشندهٔ باکتری (bacteriocide) بوده و خیلی سریع عمل می‌کنند. مکانیسم اثر آنها برروی ریبوزومها می‌باشد و درنتیجه سنتزپروتئینها را مهارکرده و ترجمهٔ m-RNA را کاهش می‌دهد، اما این مکانیسم نمی‌تواند اثر سریع‌کنندهٔ این ترکیبات را توضیح دهد.

آمینوگلیکوزیدها بسرعت از میان کانالهای مه‌آبی موجود در غشای خارجی باکتریهای گرم ـ منفی که از پورین پروتئینها تشکیل‌شده‌اند عبورکرده و به فضای پری‌پلاسمیک می‌رسند.

انتقال آنها از میان غشای داخلی سیتوپلاسمی وابسته به انتقال الکترون می‌باشد. این بخش از انتقال نیاز به انرژی دارد که به آن فاز I گفته‌می‌شود و می‌تواند بوسیلهٔ کاتیونهای دی‌والان Mg^{+2} و Ca^{+2}، هیپراسمولاریته، کاهش pH و شرایط بی‌هوازی مهارشود. تحت دو شرط آخر، باکتری نیروی محرک لازم برای انتقال را نخواهدداشت. بر این اساس، فعالیت ضدمیکروبی آمینوگلیکوزیدها به‌میزان قابل‌توجهی در محیط بی‌هوازی مثل: آبسه و ورم چرکی و در ادرار اسیدی هیپراسمولار کاهش می‌یابد. پس از انتقال از غشای سیتوپلاسمی، آمینوگلیکوزیدها به پلی‌زومها متصل شده و سنتز پروتئین را مهارمی‌کنند (۱).

مکانیسم مقاوم‌شدن میکروارگانیسمها نسبت به آمینوگلیکوزیدها

سه مکانیسم برای مقاوم‌شدن نسبت به این ترکیبات به شرح زیر ثابت شده است:

۱) تغییر سطح سلول که در نفوذپذیری یا انتقال فعال آمینوگلیکوزیدها به داخل سلول مداخله می‌کند (ممانعت از نفوذ آنتی‌بیوتیک)؛

۲) تغییر گیرندهٔ (receptor) پروتئینی در واحد ۳۰۲ ریبوزومی که می‌تواند ناشی از جهش (mutation) باشد (کم‌شدن تمایل دارو نسبت به ریبوزوم باکتریایی)؛

۳) بدست آوردن قدرت تولید آنزیمهای تخریب‌کننده (غیرفعال شدن دارو بوسیلهٔ آنزیمهای میکروبی).

ممکن است نفوذ داروا ز میان منافذ در غشای بیرونی میکروارگانیسمهای گرم ـ منفی به داخل فضای پری‌پلاسمیک با تأخیر انجام شود که می‌تواند موجب مقاومت گردد، اما بوجود آمدن این نوع مقاومت از نظر کلینیکی اهمیت چندانی ندارد. مکانیسم دیگر مقاومت به این ترکیبات ناشی از مهار نفوذ دارو از میان غشای سیتوپلاسمی می‌باشد.

مقاومت می‌تواند ناشی از تغییر در ساختمان ریبوزومی باشد. مقاوم‌شدن از این طریق نسبت به استرپتومایسین گسترش وسیعی در طبیعت ندارد. تنها ۵٪ از گونه‌های سودوموناس ـ آئروژینوزا چنین مقاومتی را به استرپتومایسین نشان می‌دهند. به همین دلیل در این مورد هیچ اثر سینرجیستیکی (synergistic) بین پنی‌سیلین و استرپتومایسین علیه این گونه‌ها وجود ندارد. این نوع مقاومت ریبوزومی نسبت به جنتامایسین در بین باسیلهای گرم ـ منفی نادر است. مسیر دیگر، مقاوم‌شدن نسبت به آمینوگلیکوزیدها است که مهمترین پدیده برای ایجاد مقاومت می‌باشد. بدین‌ترتیب است که این عوامل

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

ضدمیکروبی به فضای پری‌پلاسمیک می‌رسند ولی در آنجا بوسیلهٔ آنزیمهایی که می‌توانند عمل فسفریلاسیون ـ آدنیلاسیون یا استیلاسیون را انجام دهند تغییر می‌یابند. اطلاعات ژنتیکی برای این آنزیمها ازطریق conjugation و انتقال بصورت پلاسمید و فاکتورهای انتقال‌دهندهٔ مقاومت بدست می‌آید (۴ـ۱).

خانوادهٔ انتروباکتریاسه (باکتریهای گرم ـ منفی بی‌هوازی اختیاری)

فامیل انتروباکتریاسه شامل گروه بزرگی از باکتریها می‌باشد که بطور وسیع در طبیعت پراکنده هستند. این باکتریها در رودهٔ انسان، حیوانات، خاک، آب، میوه، گیاهان گلدار، درختان، حبوبات و غیره وجود دارند. بدلیل زندگی در رودهٔ انسان و حیوانات به باسیلهای روده‌ای entric معروف می‌باشند. اکثر انتروباکتریاسه‌ها بطور طبیعی در دستگاه گوارش وجوددارند و بعنوان پاتوژن فرصت‌طلب عمل می‌نمایند. این باکتریها باسیلهای گرم ـ منفی به‌اندازهٔ متوسط ۶ـ۰/۳ میکرومتر می‌باشند. اکثر آنها متحرک وپریتریش هستند، برخی نیز بی‌حرکت می‌باشند. پیلی در اکثر آنها وجوددارد؛ فاقد اسپور هستند و در حضور و یا در غیاب اکسیژن زندگی می‌کنند؛ کموارگانوتروف هستند و دارای متابولیسم تخمیری و تنفسی می‌باشند؛ اکثر آنها گلوکز را تخمیر می‌کنند و گاز و اسید بوجود می‌آورند، به استثنای یک نوع اروینیا، دارای آنتی‌ژن مشترک انتروباکترها می‌باشند (۶).

آزمایش حساسیت ضدمیکروبی (آنتی بیوگرام)

یکی از وظایف اصلی آزمایشگاههای میکروبیولوژی بیمارستانی، جداسازی میکروارگانیسمها از نمونه‌ها و ارزیابی و تعیین پاسخ آنهابه عوامل ضدمیکروبی می‌باشد. Bauer و همکارانش روش disc-diffusion را برای تعیین حساسیت ضدمیکروبی استاندارد بیان کردند که معتبر و قابل تکرار می‌باشد. در این روش یک سوسپانسیون باکتریایی به یک پلیت (plate) حاوی آگار اضافه می‌شود، سپس دیسکهای کاغذی آغشته به عوامل ضدمیکروبی در سطح آگار گذارده شده و پلیتها در حرارت ۳۵ درجهٔ سانتیگراد قرارداده می‌شوند و قطر هالهٔ ایجادشده را روز بعد اندازه‌گیری می‌نمایند. اگر طبق روش استاندارد عمل نشود، تغییر در اندازهٔ هاله بوجودمی‌آید. عواملی که در قطر هالهٔ اطراف دیسک اثرمی‌گذارند عبارتند از:

۱) **غلظت (density)**: سوسپانسیون باید معادل کدورت سوسپانسیون تهیه‌شده با کدورت ۰/۵ McFarlan استاندارد باشد، زیراکم و زیاد شدن غلظت در قطر هالهٔ ایجاد شده دخالت خواهد داشت.

۲) **ترکیب و عمق آگار**: عمق آگار باید چهار میلی‌متر باشد. اگر عمق آن بیشتر باشد، قطر هاله کوچکتر خواهد بود. بعلاوه، ترکیب محیط آگار بر سرعت انتشار عامل ضدمیکروبی و سرعت رشد میکروارگانیسم اثردارد.

۳) **حرارت انکوباتور (incubator)**: درجه حرارت مطلوب (optimum) برای این منظور ۳۵ درجهٔ سانتیگراد است، حرارت کمتر رشد میکروارگانیسم را طولانی و درنتیجه قطر هاله را بیشتر خواهد کرد.

۴) **نگهداری دیسکها**: نگهداری مناسب دیسکها مانع تخریب مادهٔ میکروبی می‌شود. ظروف حاوی دیسکها باید در حرارت ۸ـ۲ درجهٔ سانتیگراد و درصورت امکان در ۱۴ درجهٔ سانتیگراد نگهداری شود و هنگام مصرف باید اجازه دادهشود تا حرارت آنها به حرارت محیط برسد.

منشأ خطا در روی Disk agar diffusion (DAD):

۱) تغییرات در مولرهینتون آگار؛

۲) نامناسب بودن pH؛

۳) استفاده از محیطهای کشت تاریخ گذشته؛

۴) نگهداری دیسکها در شرایط نامناسب؛

۵) عدم دقت کافی در ساخت و نگهداری لولهٔ استاندارد کدورت؛

۶) خارج نکردن سوسپانسیون میکروبی اضافی از سوآب (swab) قبل از واردکردن به پلیت (plate)؛

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

۷) تأخیر زیاد بین استاندارد کردن کدورت سوسپانسیون و وارد کردن به پلیت؛
۸) تأخیر زیاد بین گذاشتن دیسکها (inoculation)؛
۹) تأخیر زیاد برای گذاشتن پلیتها در انکوباتور بعد از قراردادن دیسکها؛
۱۰) استاندارد نبودن حرارت ۳۵ درجهٔ سانتیگراد با افزایش CO_2 اتمسفر؛
۱۱) دقت‌نکردن در اندازه‌گیری و عدم مشاهدهٔ دقیق حاشیهٔ هاله (برای دقت بیشتر باید از یک منبع روشنایی استفاده شود)(۲).

روش کار

روش کار بدین‌ترتیب بود که نمونه‌های مختلف از بیمارستانهای امام خمینی و سوانح سوختگی دانشگاه علوم پزشکی تهران توسط محیط انتقالی Stwart به آزمایشگاه تشخیصی گروه میکروب‌شناسی دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل‌گردید. پس از آزمایش مستقیم نمونه‌ها و مشاهدهٔ باسیل گرم ـ منفی، نمونه‌ها را جهت تشخیص و تعیین هویت روی محیطهای مک‌کانکی، آگارخوندار، و کلیگلر کشت نموده و پس از رشد باکتری، آنها را با دیگر روشهای آزمایشگاهی مورد شناسایی قراردادند. باکتریهای شناسایی‌شده در محیط مولرهینتون کشت و آزمایش آنتی‌بیوگرام برروی آنها انجام‌گرفت. دیسکهای توبرامایسین، جنتامایسین و کانامایسین از شرکت داروسازی ابوریحان و استرپتومایسین از شرکت بیومریو فرانسه تهیه شده بود.

آنتی‌بیوتیک	علامت اختصاری	غلظت	قطر هاله‌ها برحسب میلی‌متر		
			مقاوم	متوسط	حساس
Amikacin	AMK	۳۰	≤۱۴	۱۵ـ۱۶	≥۱۷
Gentamycin	GM	۱۰	≤۱۲	۱۳ـ۱۴	≥۱۵
Kanamycin	K	۳۰	≤۱۳	۱۴ـ۱۷	≥۱۸
Streptomycin	S	۱۰	≤۱۱	۱۲ـ۱۴	≥۱۵
Tobramycin	TOB	۱۰	≤۱۲	۱۳ـ۱۴	≥۱۵

جدول استاندارد (NCCLS، ۱۹۸۶) قطر هاله جهت تعیین حساسیت و مقاومت باکتریها نسبت به دیسکهای آنتی‌بیوگرام

نمونه‌های جمع‌آوری و شناسایی‌شده به‌شرح زیر می‌باشد:

۳۰ نمونه اشریشیاکلی

زخم ۳ نمونه	صفرا ۱ نمونه
ادرار ۲۰ نمونه	ترشح حلق ۱ نمونه
مدفوع ۱ نمونه	مایع دیالیز ۱ نمونه
خون ۳ نمونه	

۹ نمونه انتروباکتر

زخم	۱ نمونه	*(E. cloace)*
ادرار	۲ نمونه	*(E. cloace)*
مدفوع	۱ نمونه	*(E. cloace)*
خون	۱ نمونه	*(E. gergovia)*
خلط	۱ نمونه	*(E. gergovia)*
صفرا	۱ نمونه	*(E. agglomerans)*
ترشح چشم	۱ نمونه	*(E. cloace)*

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

مایع دیالیز ۱ نمونه *(E. cloace)*

۲۱ نمونه کلبسیلا پنومونیه

زخم ۳ نمونه ادرار ۴ نمونه
مدفوع ۲ نمونه خون ۱۰ نمونه
صفرا ۱ نمونه ست سرم ۱ نمونه

۸ نمونه پرتئوس

زخم ۲نمونه *(P. volgaris and P.mirabilis)*
ادرار ۱ نمونه *(P. mirabilis)*
مدفوع ۲ نمونه *(P. miriabilis)*
ترشح گوش ۱ نمونه *(P. mirabilis)*
آبسه ۲ نمونه *(P. mirabilis and P. volgaris)*

۲۶ نمونه سودوموناس آئروژینوزا

زخم ۱۵ نمونه
مدفوع ۱ نمونه
خلط ۲ نمونه
ادرار ۳ نمونه
خون ۲ نمونه
ترشح گوش ۲ نمونه
ترشح شکم ۱ نمونه

۶ نوع باکتری از سایر نمونه‌ها

زخم ۱ نمونه *(Acinetobacter)*
مدفوع ۲ نمونه *(C. freandis)*
مدفوع ۱ نمونه *(C. diversus)*
زخم ۲ نمونه *(Ser. marcescens)*

نتیجه و بحث

نتایج بدست‌آمده از ۱۰۰ نمونه به‌ترتیب در نمودار و جداول ارائه شده است:

جدول ۱۱، تعداد و درصد نمونه‌های مقاوم به پنج آمینوگلیکوزید را نشان می‌دهد. از ۱۰۰ نمونهٔ موجود، تنها ۸ نمونه به آمیکاسین مقاوم بود (۸٪) که بعلت مصرف کمتر این دارو در ایران و کنترل بیشتر در مصرف آن نسبت به سایر آمینوگلیکوزیدها می‌باشد. درصد مقاومت نسبت به سایر آمینوگلیکوزیدها به‌شرح زیر می‌باشد:

جنتامایسین ۴۷ نمونهٔ مقاوم (۴۷٪)
کانامایسین ۷۰ نمونهٔ مقاوم (۷۰٪)
استرپتومایسین ۸۲ نمونهٔ مقاوم (۸۲٪)
توبرامایسین ۵۳ نمونهٔ مقاوم (۵۳٪)

نظر به‌اینکه حساسیت میکروبهای مختلف و حتی سوشهای گوناگون نسبت به داروهای ضدمیکروبی بسیار متفاوت می‌باشد، بنابراین نمی‌توان حساسیت آنها را نسبت به داروهای موردنظر بصورت فرمول برای استفادهٔ همیشگی معین ساخت. انجام این عمل در اوایل پیدایش آنتی‌بیوتیکها می‌توانست امکانپذیر باشد، ولی امروزه استفادهٔ روزافزون از آنتی‌بیوتیکها چه ازنظر درمانی و چه ازنظر پیشگیری باعث بوجود آمدن سوشهای مقاوم شده است، بنابراین ضروری می‌نماید که ازمایش حساسیت دربارهٔ هریک از سوشهای بدست‌آمده از نمونه‌های بالینی همواره انجام‌گرفته و حساسیت عامل بیماریزا نسبت به مادهٔ ضدمیکروبی سنجیده شود. بعلاوه، ازنظر جلوگیری از افزایش مقاومت پیشنهادهای زیر ارائه می‌گردد:

۱) آموزش همگانی ازطریق جراید و وسایل ارتباط جمعی درمورد خطرات مصرف بی‌رویه و خودسرانهٔ آنتی‌بیوتیکها و عدم رعایت نکات بهداشتی؛

۲) جلوگیری از فروش غیرمجاز و بدون نسخهٔ آنتی‌بیوتیکها؛

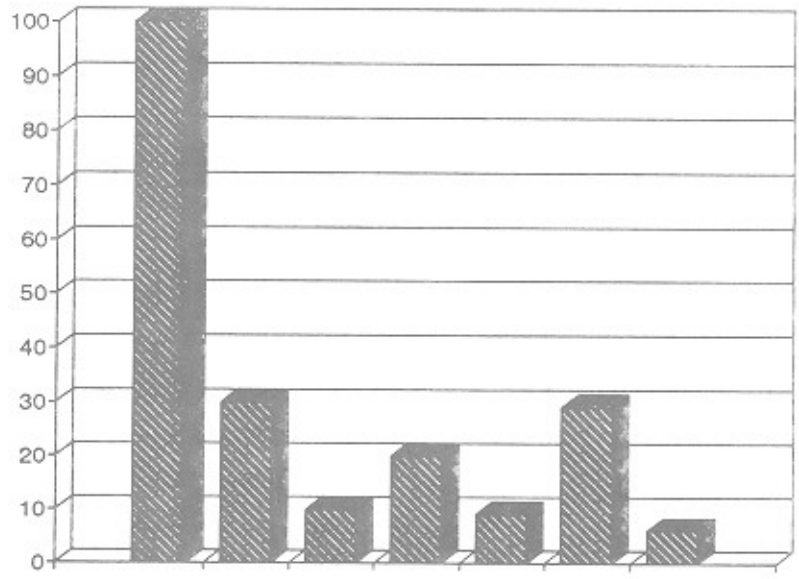
۳) انجام عمل آنتی‌بیوگرام قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک؛

۴) کنترل بهداشت عمومی و بویژه بهداشت بیمارستانها و آموزش تخصصی کارکنان، پرستاران و ... در بیمارستانها درمورد جلوگیری از انتقال سوشهای مقاوم؛

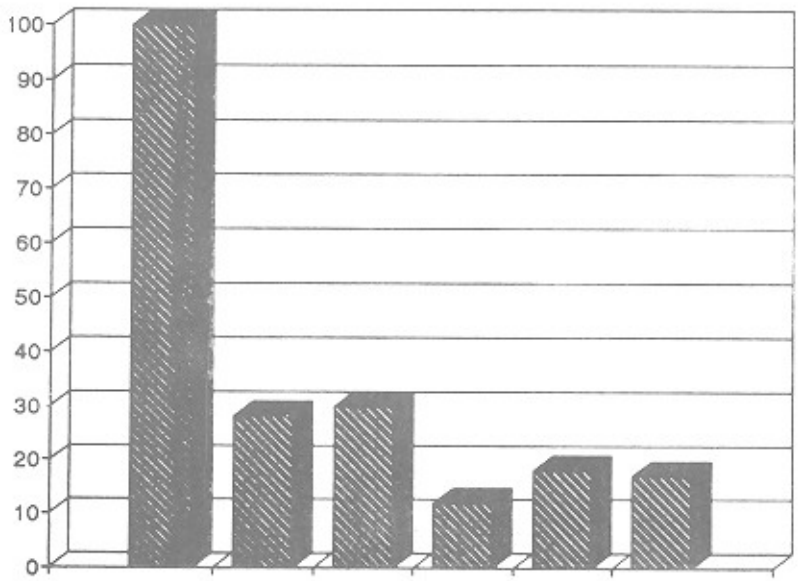
۵) ایجاد گروههای ویژهٔ بررسی عفونتهای بیمارستانی به‌منظور بررسی، کنترل و پیشگیری از بروز سوشهای مقاوم بیمارستانی؛

۶) بررسی اپیدمیولوژیک باکتریهای مقاوم ازنظر یافتن منابع آلودگی و ریشه‌کنی آنها.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]



نمودار(۱)ـ توزیع فراوانی انواع باسیلهای گرم ـ منفی جمع آوری شده



نمودار (۲) ـ نمودار توزیع فراوانی باسیلهای گرم ـ منفی جدا شده از منابع مختلف

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

جدول (۱)- نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام نمونه‌های *E.coli*
(تعداد کل نمونه‌ها= ۳۰)

آنتی‌بیوتیک	موارد حساس	موارد حد واسط	موارد مقاوم	درصد مقاومت
آمیکاسین	۲۹	۱	۰	۳/۳
جنتامایسین	۲۱	۵	۴	۳۰
کاناماپسین	۲۰	۳	۷	۷۳/۳
استرپتومایسین	۷	۱	۲۲	۷۶/۶۶
توبرامایسین	۱۹	۴	۷	۳۶/۶۶

جدول (۲)- نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام نمونه‌های انتروباکترها
(تعداد کل نمونه‌ها= ۹)

آنتی‌بیوتیک	موارد حساس	موارد حد واسط	موارد مقاوم	درصد مقاومت
آمیکاسین	۸	۰	۱	۱۱/۱
جنتامایسین	۴	۱	۴	۵۵/۵۶
کاناماپسین	۲	۱	۶	۷۷/۷۸
استرپتومایسین	۲	۰	۷	۷۷/۷۸
توبرامایسین	۲	۲	۵	۷۷/۷۸

جدول (۳)- نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام نمونه‌های کلبسیلاپنومونیه
(تعداد کل نمونه‌ها= ۲۱)

آنتی‌بیوتیک	موارد حساس	موارد حد واسط	موارد مقاوم	درصد مقاومت
آمیکاسین	۲۱	۰	۰	۰
جنتامایسین	۸	۲	۱۱	۶۱/۹
کاناماپسین	۳	۴	۱۴	۸۵/۷۱
استرپتومایسین	۴	۱	۱۶	۸۰/۹۵
توبرامایسین	۵	۵	۱۱	۷۶/۱۹

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

جدول (۴)ـ نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام نمونه‌های پروتئوس
(تعداد کل نمونه‌ها=۸)

آنتی‌بیوتیک	موارد حساس	موارد حد واسط	موارد مقاوم	درصد مقاومت
آمیکاسین	۸	۰	۰	۰
جنتامایسین	۶	۰	۲	۲۵
کانامایسین	۳	۰	۵	۶۲/۵
استرپتومایسین	۲	۰	۶	۷۵
توبرامایسین	۷	۰	۱	۱۲/۵

جدول (۵)ـ نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام نمونه‌های سودوموناس آئروژینوزا
(تعداد کل نمونه‌ها=۲۶)

آنتی‌بیوتیک	موارد حساس	موارد حد واسط	موارد مقاوم	درصد مقاومت
آمیکاسین	۲۰	۳	۳	۲۳
جنتامایسین	۱۰	۴	۱۲	۶۱/۵
کانامایسین	۰	۰	۲۶	۱۰۰
استرپتومایسین	۱	۰	۲۵	۹۶/۱۵
توبرامایسین	۱۲	۰	۱۴	۵۳/۸

جدول (۶)ـ تعداد و درصد مقاومت باسیلهای گرم ـ منفی از منابع مختلف نسبت به آمینوگلیکوزیدها

آنتی‌بیوتیک	منابع									
	زخم		ادرار		مدفوع		خون		سایر نمونه‌ها	
	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
آمیکاسین	۶	۲۳/۰۷	۱	۳/۳۳	۰	۰	۰	۰	۱	۵/۵۵
جنتامایسین	۲۰	۷۶/۹۲	۱۱	۳۶/۶۶	۱	۱۰	۱۰	۶۲/۵	۷	۳۸/۸۸
کانامایسین	۲۳	۸۸/۴۶	۱۵	۵۰	۵	۵۰	۱۵	۹۳/۷۵	۱۲	۶۶/۶۶
استرپتومایسین	۲۲	۸۴/۶	۲۳	۷۶/۶۶	۷	۷۰	۱۴	۸۷/۵	۱۶	۸۸/۸۸
توبرامایسین	۱۹	۷۳/۰۷	۱۱	۳۶/۶۶	۳	۳۰	۱۲	۷۵	۸	۴۴/۴۴

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

تعداد کل نمونه‌ها

زخم ۲۶ نمونه
ادرار ۳۰ نمونه
مدفوع ۱۰ نمونه
خون ۱۶ نمونه
سایر نمونه‌ها ۱۸ نمونه

جدول (۷)- تعداد و درصد مقاومت سوشهای کلبسیلا پنومونیه از منابع مختلف نسبت به آمینوگلیکوزیدها

آنتی‌بیوتیک	زخم		ادرار		مدفوع		خون		سایر نمونه‌ها	
	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
آمیکاسین		۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
جنتامایسین	۲	۶۶/۶۶	۱	۲۵	۱	۵۰	۷	۷۰	۲	۱۰۰
کانامایسین	۳	۱۰۰	۳	۷۵	۱	۵۰	۹	۹۰	۲	۱۰۰
استرپتومایسین	۲	۶۶/۶۶	۳	۷۵	۱	۵۰	۹	۹۰	۲	۱۰۰
توبرامایسین	۲	۶۶/۶	۳	۷۵	۱	۵۰	۸	۸۰	۲	۱۰۰

تعداد کل نمونه‌ها (۲۱ نمونه)

زخم ۳ نمونه
ادرار ۴ نمونه
مدفوع ۲ نمونه
خون ۱۰ نمونه
سایر نمونه‌ها ۲ نمونه

جدول (۸)- تعداد و درصد مقاومت سوشهای سودوموناس آئروژینوزا از منابع مختلف نسبت به آمینوگلیکوزیدها

آنتی‌بیوتیک	زخم		ادرار		خون		خلط وترشح گوش		سایر نمونه‌ها	
	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
آمیکاسین	۶	۴۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
جنتامایسین	۱۲	۸۰	۲	۶۶/۶۶	۰	۰	۱	۲۵	۱	۵۰
کانامایسین	۱۵	۱۰۰	۳	۱۰۰	۲	۱۰۰	۴	۱۰۰	۲	۱۰۰
استرپتومایسین	۱۵	۱۰۰	۲	۶۶/۶۶	۲	۱۰۰	۴	۱۰۰	۲	۱۰۰
توبرامایسین	۱۲	۸۰	۱	۳۳/۳۳	۰	۰	۱	۲۵	۰	۰

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

تعداد کل نمونه‌ها (۲۶ نمونه)

زخم	۱۵ نمونه	خون	۲ نمونه
ادرار	۳ نمونه	خلط و ترشح گوش	۴ نمونه
		سایر نمونه‌ها	۲ نمونه

جدول (۹)ـ تعداد و درصد مقاومت سوشهای *E.coli* از منابع مختلف نسبت به آمینوگلیکوزیدها

آنتی‌بیوتیک	منابع							
	زخم		ادرار		خون		سایر نمونه‌ها	
	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
آمیکاسین	۰	۰	۱	۵	۰	۰	۰	۰
جنتامایسین	۱	۳۳/۳۳	۵	۲۵	۲	۶۶/۶۶	۱	۲۵
کانامایسین	۱	۳۳/۳۳	۶	۳۰	۳	۱۰۰	۰	۰
استرپتومایسین	۱	۳۳/۳۳	۱۶	۸۰	۲	۶۶/۶۶	۲	۵۰
توبرامایسین	۱	۳۳/۳۳	۵	۲۵	۳	۱۰۰	۱	۲۵

تعداد کل نمونه‌ها (۳۰ نمونه)

زخم	۳ نمونه	خون	۳ نمونه
ادرار	۲۰ نمونه	سایر نمونه‌ها	۴ نمونه

جدول (۱۰)ـ تعداد و درصد مقاومت در انواع باسیلهای گرم ـ منفی نسبت به آمینوگلیکوزیدها

آنتی‌بیوتیک	اشریشیاکلی		انتروباکتر		کلبسیلاپنومونیه		پروتئوس		سودوموناس		سایرنمونه‌ها	
	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
آمیکاسین	۱	۳/۳	۱	۱۱/۱۱	۰	۰	۰	۰	۶	۲۳	۰	۰
جنتامایسین	۹	۳۰	۵	۵۵/۵۵	۱۳	۶۱/۹	۲	۲۵	۱۶	۶۱/۵	۲	۳۳/۳۳
کانامایسین	۱۰	۳۳/۳۳	۷	۷۷/۷۷	۱۸	۸۵/۷	۵	۶۲/۵	۲۶	۱۰۰	۴	۶۶/۶۶
استرپتومایسین	۲۲	۷۳/۳۳	۷	۷۷/۷۷	۱۷	۸۰/۹۵	۶	۷۵	۲۵	۹۶/۱۵	۵	۸۳/۳۳
توبرامایسین	۱۱	۳۶/۶۶	۷	۷۷/۷۷	۱۶	۷۶/۱۹	۱	۱۲/۵	۱۴	۵۳/۸	۴	۶۶/۶۶

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]

تعداد کل نمونه‌های اشریشیاکلی	۳۰ نمونه
تعداد کل نمونه‌های انتروباکتر	۹ نمونه
تعداد کل نمونه‌های کلبسیلا	۲۱ نمونه
تعداد کل نمونه‌های پروتئوس	۸ نمونه
تعداد کل نمونه‌های سودوموناس	۲۶ نمونه
سایر نمونه‌ها	۶ نمونه

جدول (۱۱)ـ مقایسهٔ تعداد و درصد مقاومت سوشهای سودوموناس آئروژینوزا از بیمارستان سوانح سوختگی و بیمارستان امام‌خمینی

آنتی‌بیوتیک	بیمارستان امام‌خمینی		بیمارستان سوانح و سوختگی	
	زخم		زخم	
	تعداد	٪	تعداد	٪
آمیکاسین	۳	۳۷/۵	۳	۳۷/۵
جنتامایسین	۵	۶۳/۵	۷	۱۰۰
کانامایسین	۸	۱۰۰	۷	۱۰۰
استرپتومایسین	۸	۱۰۰	۷	۱۰۰
توبرامایسین	۵	۶۲/۵	۷	۱۰۰

تعداد نمونه‌های جمع‌آوری شده از زخم از بیمارستان امام‌خمینی ۸ نمونه
تعداد نمونه‌های جمع‌آوری شده از زخم از بیمارستان سوانح سوختگی ۷ نمونه

REFERENCES

1) Goodman, Gilmans. (1985). Antimicrobial agents: The aminoglycosides. In Sande, MA, & Mandell, GL (Eds.). The Pharmacological Basis of the Therapeutics, (7th ed.). (pp. 1150-1169). Macmillan.

2) Jawetz, E, Melinick, JL, & Adelberg, EA. (1987). Review of Medical Microbiology, (7th ed.). Langue Medical Book.

3) Howard, BG. (Ed.). (1987). Cinical and Pathogenic Microbilology (pp. 289-329). CV Mosby Company.

4) Katzung, BG. (1987). Aminoglycosides and polymixins. In Jawetz, E, MD, PhD. (Ed.). Basic and Clinical Pharmacology, (3rd ed.). (pp. 533-540). Langue Medical Book.

۵) دکتر پروین بیات، باکتریولوژی عمومی و آنتی‌بیوتیکها.

۶) دکتر پرویز ادیب‌فر، ۱۳۶۹، میکروب‌شناسی پزشکی.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-02]