

از کارهای بخش میکروب‌شناسی

دانشکده پزشکی تهران

بررسی مقاومت تعدادی از استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت تهران نسبت به پنی سیلین و بعضی از آنتی بیوتیکهای دیگر

نگارش

دکتر فرج‌الله شفا

مصدی کرسی میکروب‌شناسی

مقدمه و ناه :

وقتی پنی سیلین تازه در انسان بکار رفت در حدود ۱۲٪ استافیلوکوکها نسبت
 بآن مقاومت داشتند (۲۵-۹-۱۴) با وجود این اغلب پزشکان درمان کننده معتقد بودند که
 این مسئله اشکال مهمی در درمان بیماریهای استافیلوکوکی بوجود نخواهد آورد (۲۳-۷)
 ولی در عمل مشاهده شد که از دیاد مصرف پنی سیلین مخصوصاً در بیمارستانها باز یاد
 شدن انواع مقاوم استافیلوکوک همراه بوده (۲۱-۶-۱۳-۲-۵-۲۰-۱۲-۷-۴-۱۷) .
 دقیق ترین بررسی‌هایی که تا کنون در این زمینه انجام گرفته است بررسی‌های
 «باربر» و همکارانش می باشد (۲-۵-۳-۴) که در لندن صورت گرفته است .
 در یکی از این بررسی‌ها (۵) استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت یکی از
 بیمارستانهای لندن از سال ۱۹۴۶ تا سال ۱۹۴۹ مورد آزمایش قرار گرفته و ثابت شده
 است که در سال ۱۹۴۶ تعداد ۱/۱۴٪ آنها نسبت به پنی سیلین مقاومت داشته‌اند .
 در سال ۱۹۴۷ این رقم به ۰/۳۸٪ و در سال ۱۹۴۸ به ۰/۵۹٪ رسیده است .
 در نقاطی که پنی سیلین بحدوفور مصرف میشود امروزه در حدود ۶ تا ۹۰٪
 استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت نسبت بآن مقاومت پیدا کرده‌اند .

در بیشتر نوشتجات پزشکی این نکته ذکر شده است که انواع مقاوم استافیلوکوک در بخشهای بیمارستانها که پنی سیلین زیاد مصرف میشود فراوانترند (۲۶-۳-۲۳-۱۳). لیکن باید دانست که اولاً امروزه این آنتی بیوتیک هادر خارج بیمارستان نیز بحدوفور استعمال میشود.

ثانیاً انواع مقاوم بوسیله ناقلین آنها که نسبتاً زیادند در همه جا بین مردم منتشر میشوند (۱۹-۷-۱۸).

یکی از بررسی های دقیقی که در باره انتشار انواع مقاوم استافیلوکوک در میان نوزادان بعمل آمده است بررسی مارتیم (۱۹) میباشد که در بخش زایمان بیمارستان سنت مری منچستر در انگلستان انجام گرفته است. نامبرده ترشح بینی و مدفوع ۱۳۰ نوزاد سالم را برای بدست آوردن استافیلوکوک کشت داده و در ترشح بینی ۰/۶۲ و مدفوع ۰/۵۰ آنها استافیلوکوک پیدا کرده است.

باوجود اینکه بپچیک از نوزادان نامبرده و مادرانشان پنی سیلین تزریق نشده بود ۵/۵۰ استافیلوکوکهای بینی و ۵/۵۸ استافیلوکوکهای مدفوع نسبت به پنی سیلین مقاومت داشته اند.

استافیلوکوکها نه فقط نسبت به پنی سیلین مقاوم شده اند بلکه نسبت بسایر آنتی بیوتیکهای متداول نیز مقاومت پیدا کرده اند.

چون در ضمن تهیه آنتی بیوگرامهایی که ببخش میکرب شناسی دانشکده پزشکی تهران مراجعه میشد مشاهده گردید که تعداد زیادی از استافیلوکوکها نسبت به پنی سیلین و بعضی از آنتی بیوتیک های دیگر مقاومت دارند تصمیم گرفته شد تحقیقی در این باره انجام گیرد و نتیجه آن بنظر همکاران محترم میرسد.

وسائل و روشهای کار:

۱- استافیلوکوکهای مورد آزمایش از مچ دست و بینی پرستاران بخشهای مختلف بیمارستانهای وابسته بدانشکده پزشکی بدست آمده است.

۲- کو آ گولاز تست با پلاسما ی سیترا ته خر گوش و کشت ۴ ساعته استافیلو کک در لوله انجام گرفته و نتیجه آن ۳ ساعت بعد از گذاشتن در گرمخانه ۳۷ درجه حرارت خوانده شده است .

۳- برای تهیه آنتی بیو گرام از دیسکهای کارخانه بی بی ال (۱) با حدا کثر مقدار استفاده شده است .

نتایج

جدول زیر درجه حساسیت و مقاومت پنجاه سوش استافیلو کک کو آ گولاز مثبت را نسبت به پنی سیلین ، ده آنتی بیوتیک دیگر و تریپل سولفا نشان میدهد .

کامل مقاوم		بطور متوسط مقاوم		کمی مقاوم		حساس		مقدار	آنتی بیوتیک
تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪		
۵۴	۲۷	۱۶	۸	۱۲	۶	۱۸	۹	۱۰ واحد	پنی سیلین
۲۲	۱۱	۲۰	۱۰	۴۲	۲۱	۱۶	۸	۵ میکرو گرم	اورتومایسین
۲۲	۱۱	۲۰	۱۰	۴۲	۲۱	۱۶	۸	۳۰	تتراسایکلین
۲۲	۱۱	۲۰	۱۰	۴۲	۲۱	۱۶	۸	۳۰	ترامایسین
۰	۰	۱۰	۵	۲۲	۱۱	۶۸	۳۴	۳۰	کلر آمفنیکل
۴۸	۲۴	۰	۰	۰	۰	۵۲	۲۶	۵۰	دی هایدرواستر پتومایسین
۰	۰	۰	۰	۲۲	۱۱	۷۸	۳۹	۳۰	کانامایسین
۰	۰	۰	۰	۲۲	۱۱	۷۸	۳۹	۳۰	نتومایسین
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱۰۰	۵۰	۱۵	اریترومایسین
۶	۳	۱۲	۶	۵۰	۲۵	۳۲	۱۶	۱۰	باسیترا سین
۱۸	۹	۷۸	۳۹	۲	۱	۲	۱	۳۰	پلی میکسین ب
۱۰۰	۵۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱ میلی گرم	تریپل سولفا

از جدول نامبرده نکات زیر نتیجه میشود :

۱- در حال حاضر بیش از ۱۸٪ استافیلو ککهای کو آ گولاز مثبت بیمارستانهای

وابسته بدانشکده پزشکی تهران نسبت به پنی سیلین حساسیت کامل ندارند بقیه یا مقاومت کامل دارند (۰/۰۵۴) یا مقاومت متوسط (۰/۰۱۶) و یا مقاومت کم (۰/۰۱۲).

۲- در استافیلوکوکهای مورد آزمایش درجات مختلف مقاومت (از حساسیت کامل تا مقاومت کامل) نسبت به پنی سیلین، اورنومایسین، تتراسایکلین، ترامایسین، کلر آمفنیکل و همچنين باستیراسین و پلی میکسین ب دیده میشود و این خود نشان میدهد که استافیلوکوکها بتدریج نسل به آنتی بیوتیکهای نامبرده مقاومت کامل پیدا میکنند نه يك مرتبه.

۳- نسبت باستریتومایسین تقریباً نیمی از استافیلوکوکها (۰/۰۵۲) کاملاً حساس و نیم دیگر (۰/۰۴۸) کاملاً مقاومند و انواعی که کم یا بطور متوسط مقاوم باشند وجود ندارد.

۴- نسبت به آنتی بیوتیکهایی که کمتر استعمال میشوند مانند اریترومایسین، نئومایسین و کانامایسین هنوز مقاومت کامل یا متوسط پیدا نشده است و تقریباً اکثر استافیلوکوکهای مورد آزمایش نسبت بآنها مخصوصاً اریترومایسین حساسیت دارند.

۵- استافیلوکوکهایی که نسبت یکی از تتراسایکلینها مقاومت پیدا کرده اند نسبت بدوتای دیگر نیز مقاوم می باشند (مقاومت متقابل کامل).

۶- استافیلوکوکهایی که نسبت به نئومایسین مقاوم شده اند نسبت بکانامایسین هم تا حدی مقاوم هستند (مقاومت متقابل نسبی).

بحث

۱- مبداء و چگونگی پیدایش انواع مقاوم.

امروزه مسلم شده است که :

اولاً با کتری های مقاوم در اثر تأثیر داروهای ضد میکروبی بوجود نیامده اند بلکه در اثر موتاسیون خود بخودی پیدا شده و در اثر مجاورت با آنها برگزیده شده اند توضیح آنکه در هر ۱۰ میلیون تا ۱۰ میلیارد نسل يك عدد با کتری بوجود می آید که در

يك يا چند صفت با سايرين تفاوت دارند مثلا نسبت بيك آنتي بيوتيك مقاوم ميباشد. حال اگر آن آنتي بيوتيك در مجاورت اين باكتري وجود داشته باشد افراد حساس از بين ميروند و آن يك باكتري مقاوم باقي مانده توليد مثل ميكند و جاي باكتري حساس اولي را ميگيرد.

ثانياً- استافيلو ككهاي حساس در بدن انسان و حيوان هم ممكن است تحت تاثير پني سيلين يا ساير آنتي بيوتيكها با انواع مقاوم تبديل شوند (۱۶-۲۲-۱-۱۱-۱۵-۲-۵-۱۲) يا بعبارت ديگر اگر با انسان يا حيوان پني سيلين تزريق نمايند استافيلو ككهاي حساس از بين ميروند و استافيلو ككهاي مقاوم كه در اثر موتاسيون توليد شده اند برگزيده ميشوند.

ثالثاً- استافيلو ككهايي كه در طبيعت وجود دارند و نسبت به پني سيلين مقاوم مي باشند همگي پني سيليناز ترشح ميكندند و حال آنكه استافيلو ككهايي كه در آزمايشگاه بر اثر كشت روي محيط پني سيلين دار مقاومت پيدا کرده اند پني سيليناز ترشح نميكندند بنا بر اين ميتوان نتيجه گرفت كه ترشح پني سيليناز تنها دليل بر مقاومت استافيلو ككها نسبت به پني سيلين نيست و عوامل ديگري هم از قبيل تغيير متاتوليسم يا قابليت نفوز باكتريها وغيره در اين امر دخالت درند.

۴- مقاومت متقابل (۱)

وقتي يك باكتري نسبت بيك آنتي بيوتيك مقاوم شد نسبت به آنتي بيوتيكهاي مشابه آن نيز مقاومت خواهد داشت مثلا اگر استافيلو كك نسبت به اورنوماسين مقاوم شد نسبت به تتراسايكلين و تراماسين هم مقاوم خواهد بود و اين نکته با اندازه اي قابل اعتماد است كه از روي آن ميتوان تا حدي ساختمان شيميايي آنتي بيوتيكهايي كه فرمولشان نامعلوم است پي برد.

آنتي بيوتيكهايي كه از حيث ساختمان شيميايي بيكديگر شباهت دارند و مقاومت

متقابل کامل یا نسبی ایجاد می‌کند باینقرارند :

تتراسیکلین ، کلروتتراسایکلین و اکسی تتراسایکلین مقاومت متقابل کامل

استرپتومایسین و دی‌هایدر و استرپتومایسین « « «

کانامایسین و نئومایسین « « «

استرپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین و اولئاندومایسین « « نسبی

اریترومایسین و کلاربومایسین « « «

۳- اپیدمیولوژی

بعلت فراوانی انواع مقاوم استافیلوکوک مخصوصاً در بیمارستانها و انتقال آنها از پرستارها و نازقلین به بیماران بستری مسئله مهمی در اپیدمیولوژی استافیلوکوک و عوارض بیماری‌ها بوجود آمده است. باین معنی که اگر دقت کافی بعمل نیاید ممکن است استافیلوککهای مقاوم بیماری‌ها و عوارض صعب‌العلاج و حتی کشنده‌ای ایجاد نمایند بهمین جهت امروزه توجه کلیه پزشکان و متخصصین بهداشت باین امر مهم حیاتی معطوف شده و درصد چاره جوئی بر آمده‌اند. (۱۰)

۴- موارد استعمال درمانی

در درمان بیماری‌های استافیلوککی نکات زیر را باید در نظر داشت :

- الف - قبل از شروع بدرمان حتماً باید يك آنتی‌بیوگرام تهیه کرد و از میان آنتی‌بیوتیکهای مؤثر آنرا که از همه متداول تر است بکار برد .
- ب - ناممکن است باید از استعمال آنتی‌بیوتیکهای جدید مانند وانکومایسین و نووبایوسین خودداری کرد و آنها را برای موارد ضروری نگاهداشت .
- ج - اگر استافیلوکوک مورد آزمایش نسبت بیک آنتی‌بیوتیک مقاوم بوده از استعمال آنتی‌بیوتیکهایی که مقاومت متقابل دارند صرف نظر کرد .
- د - آنتی‌بیوتیکها و سولفامیدها را نباید بعنوان پیش‌گیری بکار برد .

شماره ویژه

۱- پنجاه سوش استافیلوکوک کو آگولاز مثبت از بینی و پشت دست پرستاران بخشهای مختلف بیمارستانهای وابسته بدانشکده پزشکی گرفته شده و مقاومت آنها نسبت به پنی سیلین، تتراسیکلینها، کلرامفنیکل، دی هیدرواسترپتومایسین، اریترومایسین، نتومایسین، کانامایسین پلی میکسین ب و تریپل سولفات تعیین شده است. پورساتاژ استافیلوکوکهای که در حال حاضر نسبت به داروهای نامبرده حساسیت کامل دارند باید تقرر است.

اریترومایسین	۰/۱۰۰
نتومایسین	۰/۷۸
کانامایسین	۰/۷۸
کلرامفنیکل	۰/۶۸
دی هایدرواسترپتومایسین	۰/۵۲
پنی سیلین	۰/۱۸
تتراسایکلینها	۰/۱۶
پلی میکسین ب	۰/۱

۲- موضوعات زیر مورد بحث قرار گرفته اند:

الف- مبدأ و چگونگی پیدایش انواع مقاوم.

ب- مقاومت متقابل.

ج- اپیدمیولوژی بیمارستانی.

د- موارد استعمال درمانی.

Prevalence of drug resistant staphilococci in Tehran University Hospital Wards

F. Shafa , M.D , Ph.D.

1- Fifty Coagulase positive stains of staphylococcus isolated from the nose and wrist of Hospital nurses have been examined for sensitivity to penicillin, tetracyclines ; chloraphenicol , dihydrostreptomycin, Erythromycin, neomycin kanamycin, bacitracin, polymixin B, and triple sulfa. the percentages of fully sensitive strains at the present time are as follow .

Erythromycin	100./.
Neomycin	18./.
Kanamycin	78./.
Chloramphenicol	68./.
Dihydrostreptomycin	52./.
Penicillin	18./.
Tetracyclines	16./.
Polymixin B	1./.
Triple sulfa	0./.

2- The following topics have been discussed :

- a) The possible origin and mechanism of drug resistance .
- b) Cross resistance
- c) Hospital epidemiology of staphylococcus
- d) Clinical implications of staphylococcus drug resistance

References

- 1- Anderson , D.G., Howard , L.G. and rammel kamp , C.H.(1944) Penicillin in the treatment of chronic osteomyelites. Arch . surg. 49, 245 .
- 2- Barber , M. (1947) Staphylococcal Infection due to penicillin resistant strains Brit .M.J.2,863 .

- 3- Barber , (1947) , coagulase – positive staphylococci Resistant to penicillin, J. Path . and bact . 59,373.
- 4- Barber , M.; Hayhoe , F.G.J. and whitehead , J.E.M. (1949) penicillin - resistant staphylococcal infection in maternity Hospital Lancet 2,1120,
- 5- Barber, M.) and Rozwadowska Dawzenko, M. (1948) Infection by penicillin -resistant staphylococcc . Lancet 2 ,641.
- 6- Berger , K. (1949) Ueber die Haufigkeitszunahme penicillin resistenter pathogener Kokken wien . med . wehnschr . 99 , 536 .
- 7- Beigelman, P.M., and Rantz , L.A. (1950) The clinical importance of coagulase- positive, penicillin, resistant staphylococcus aureus new England J. Med . , 242 ,353 .
- 8- Bloomfield, L. Kirby, W.M.M. and Armstrong . C.D. (1944) A study of "penicillin failures » J.A.M.A,126 ,683.
- 9- Bondi Jr., A., and Dietz , C . C . (1945). penicillin resistant staphylococci . Pros. Soc . Exper .Biol and Med . , 60 ,55 .
- 10- Brown, J.,W., (1956). Hygien and Education within hospitals to prevent staphylceoccic infections . J.A.M-A , 166,1185 - 1191 .
- 11- Buchman, J. and Blair, J.E.(1945). penicillin in the treatment of chronic osteomyelitis . Arch .surg .51,81.
- 12- Finland , M . , Frank , P.F. , and wilcok , C. (1950) in vitro susceptibility of pathogenic staphylococci to seven Antibiotics with note on changing resistance of staphylococci to penicillin . Am. J. clin. Path. 20, 325.
- 31- Forbes . G.B . (1949) : Infection with penicillin resistant staphylococci in Hospital and general practice . Brit . M . J . 2, 569 .
- 14 - Galardo , E. (1945) Sensitivity of Bacteria from infected wounds to penicillin . II . Results in one hundred twelve cases . war. Med . 7, 100 .

- 15- Hirsh ,H. L., Dowling ,H.F. , and Robinson , J . A . (1948) .
organisms resistant to penicillin obtained from patient. *Asch. int. Med.* 82,310.
- 16- Lyons, C.(1943). Penicillin therapy surgical infections in U.S. Army .(1942) *A.M.A.* 123 ,1007.
- 17- Martin , R. , chabbert , y., Sureau .B ., and Demoures , C.Un
problème d'actualité pénicillinothérapie : Les staphylocoques
producteurs de pénicillinase (1950)*presse Med* 58, 197.
- 18-Martin,T-D'M. and whitehead,J.E.M.(1949)Carriage of peni-
cillin - resistant staph.pyogenes in Healthy Adults. *Brit .M.J.* 1,
173 1
- 19- Martyn , G. (1949) . staphylococci in the Newborn . their
Coagulase production and resistant to penicillin and streptomycin .*Brit . M.J.*,1,170 .
- 20 - Nichols , D.R . and Ncedham , G.M. (1949). Aureomycin in
the treatment of penicillin- resistant staphylococcic bacteremia
Proc ,staff Meet ., Mayo clin .,24 ,309 .
- 21- North , E. A., and christie, R. (1945) . observations on the
sensitivity of staphylococci to penicillin *M.J. Australis* , 2,44 .
- 22- Rammelkamp , C.H.and Maxon ,T. (1942) . Resistance of
staphylococcus aureus to the action of penicillin *proc .soc .Exper
Biol and Med.* 51,336.
- 23- Rountree , P.M. and thomson , E.F.(1952) *Lancet* , II , 262
- 24- Spink ,W.W., Hall , W.H ., and Ferris , V . Clinical signifi-
cance of staphylococci with natural or acquired resistance to the
penicillin , (1948) *J.A. M.A.*, 128.555 .
- 25- Spink, W.W., Feeris. V ., and Vivino , J.J . (1944) . compara-
tive in vitro resistance of staphylococci to penicillin and sodium
sulfathiazole. *pre. soc. Exper. Biol. and Med.* 55,207.
- 26- Voureka, A.and Hughes, W.H: (1949) Frequency of penicillin
resistant staphylococci *Brit.,M.,J.*, 1,395