

## الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در عفونت‌های باکتریایی زخم‌های لیشمانیوز جلدی

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۲۸ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۵ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۶/۰۱

کوثر حاجتی<sup>۱</sup>، بهناز دیهیم<sup>۲\*</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.

**زمینه و هدف:** لیشمانیوز یکی از مهمترین بیماری‌های انگلی است که مستعد ابتلا به عفونت‌های ثانویه باکتریایی بوده و ماحصل آن، تشدید التهاب، تأخیر در ترمیم بافت و افزایش مقاومت دارویی است. باتوجه به اهمیت این پدیده، پژوهش حاضر با هدف شناسایی عوامل باکتریایی و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها در ضایعات بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی طراحی شده است.

**روش بررسی:** مطالعه مقطعی حاضر از اردیبهشت ۱۴۰۱ تا دی ۱۴۰۱ در دزفول با ۱۷۳ بیمار مشکوک به لیشمانیوز جلدی انجام شد. علاوه بر نمونه‌برداری از ضایعات جلدی برای تشخیص لیشمانیوز، ترشحات زخم با استفاده از سواب استریل جمع‌آوری و روی محیط‌های آگار خوندار و آگار مک‌کانکی کشت داده شد. باکتری‌ها با رنگ‌آمیزی گرم و آزمایش‌های بیوشیمیایی شناسایی شدند. الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن و طبق دستورالعمل‌های CLSI ۲۰۲۴ تعیین شد.

**یافته‌ها:** لیشمانیوز جلدی در ۶۵/۳٪ موارد شناسایی شد که در ۴۶ مورد (۲۶/۶٪) دچار عفونت ثانویه باکتریایی بودند. استافیلوکوکوس اورئوس (۶۷/۴٪) و کلبسیلا پنومونیه (۱۳٪) شایعترین ایزوله‌ها بودند. فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین ۴۱/۹٪ بود و ۲ ایزوله اشريشیاکلی بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف مثبت بودند. تمام ایزوله‌ها نسبت به ونکومايسين، تیکوپلانتین و کلیستین حساس بودند. زخم‌های ناحیه پا و کمر بیشتر درگیر عفونت باکتریایی شده بودند ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** شرایط محیطی نامناسب و کمبود امکانات درمانی نقش مهمی در بروز و تشدید ضایعات لیشمانیایی عفونی ایفا می‌کند. رویکرد درمانی تلفیقی و آموزش کادر درمان می‌تواند روند کنترل بیماری و ترمیم زخم‌ها را بهبود بخشد.

**کلمات کلیدی:** مقاومت آنتی‌بیوتیکی، عفونت باکتریایی، لیشمانیوز جلدی، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین.

\* نویسنده مسئول: دزفول، بلوار آزادگان، میدان دانشجو، دانشگاه علوم پزشکی دزفول.

تلفن: ۰۶۱-۴۲۴۲۹۵۳۱

E-mail: Dehim.b@dums.ac.ir

### مقدمه

منتقل می‌شود. این بیماری به‌عنوان یکی از معضلات مهم سلامت عمومی در سطح جهانی شناخته می‌شود. براساس جدیدترین گزارش سازمان جهانی بهداشت در ۲۰۲۵، توزیع جهانی لیشمانیوز جلدی در سال ۲۰۲۴ نشان داد که بروز بیماری به‌طور قابل‌توجهی در کشورهای افغانستان، الجزایر، برزیل، کلمبیا، ایران، پرو و سوریه متمرکز بوده

لیشمانیوز یکی از بیماری‌های انگلی شایع در مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری است که توسط انگل‌های تک‌یاخته‌ای از جنس *Leishmania* ایجاد شده و از طریق نیش پشه خاکی آلوده به انسان

مقاومت قابل توجهی ایجاد می‌کنند و با انتقال ژن‌های رمزکننده خود از طریق پلاسمیدها، گسترش افقی مقاومت را میان باکتری‌های همزیست در محل ضایعه تسهیل می‌سازند.<sup>۱۵</sup> در نتیجه، حضور این سویه‌ها نه تنها روند درمان آنتی‌بیوتیکی را پیچیده‌تر می‌کند، بلکه موجب پایداری طولانی‌تر عفونت، اختلال در پاسخ ایمنی میزبان و کاهش موفقیت درمان ضدلیشمانيوز می‌شود.

از سوی دیگر، عوامل زیست‌محیطی از جمله گرمایش زمین، جنگل‌زدایی، مهاجرت‌های انسانی و گسترش شهرنشینی در افزایش بروز لیشمانيوز نقش بارز دارند.<sup>۱۶</sup> در عفونت‌های همزمان لیشمانيوزی-باکتریایی، افزایش نفوذ نوتروفیل‌ها، تغییر در پاسخ‌های فاگوسیتی و افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن باعث تخریب گسترده‌تر بافت و تأخیر در بهبود ضایعات می‌شود.<sup>۱۷</sup> تداوم التهاب و تأخیر در ترمیم زخم در نهایت منجر به اسکارهای قابل توجه جلدی شده که می‌تواند پیامدهای روانی و اجتماعی نامطلوبی را نیز به همراه داشته باشد.<sup>۱۸</sup> بررسی‌های انجام‌شده در نقاط مختلف ایران، میزان بروز عفونت‌های ثانویه در بیماران مبتلا به لیشمانيوز جلدی را بین ۲۱/۸ تا ۷۷/۴٪ گزارش کرده‌اند.<sup>۱۹</sup>

باتوجه به شیوع لیشمانيوز جلدی و نقش عفونت‌های ثانویه باکتریایی در طولانی‌شدن سیر بهبودی، کاهش اثربخشی درمان ضدانگلی و افزایش خطر گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جامعه، مطالعه حاضر برای نخستین بار در این منطقه جغرافیایی با هدف بررسی فراوانی و تنوع باکتری‌های عامل عفونت در زخم‌های بیماران مبتلا به لیشمانيوز جلدی و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها به انجام رسیده است.

این رویکرد می‌تواند شکاف دانشی موجود را پر کرده و مبنای علمی برای بازنگری در درمان ترکیبی، کنترل انتقال میکروارگانیسم‌های مقاوم، بهبود مدیریت بالینی و کنترل اپیدمیولوژیک بیماری در مناطق اندمیک فراهم آورد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی تنوع و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های جداشده از ضایعات بیماران مبتلا به لیشمانيوز جلدی و تمرکز بر شناسایی ایزوله‌های MRSA و ESBL، برای نخستین بار در این منطقه جغرافیایی طراحی و اجرا شده است. یافته‌های این پژوهش می‌تواند نقش مهمی در بهبود راهبردهای درمانی و ارتقای مراقبت از بیماران مبتلا به لیشمانيوز ایفا نماید.

است که در مجموع حدود ۸۳٪ از کل موارد گزارش‌شده در جهان را شامل می‌شوند.<sup>۱</sup> ایران یکی از کانون‌های لیشمانيوز جلدی در منطقه مدیترانه شرقی است و در گروه کشورهای قرار دارد که سالانه چندین هزار مورد جدید از این بیماری را گزارش می‌کند. بر اساس آمار ثبت شده لیشمانيوز جلدی در سال ۲۰۱۹ مجموعاً ۱۳۱۲۴ گزارش شده است که با بروز تقریبی ۱۵/۸ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت برابری می‌کند. با این حال در برخی دوره‌ها میانگین سالانه موارد ثبت‌شده حدود ۱۵ تا ۲۰ هزار مورد بوده و بروز بیماری در سطح کشور در حدود ۲۰ تا ۲۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر برآورد شده است.<sup>۲</sup> باتوجه به بار بالای بیماری در سطح کشور، پیامدهای بالینی لیشمانيوز جلدی صرفاً به جنبه‌های اپیدمیولوژیک محدود نمی‌شود و اهمیت ضایعات مزمن و عوارض موضعی آن، بیش از پیش مورد توجه قرار می‌گیرد، به طوری که ضایعات مزمن بیماری در اثر تضعیف ایمنی موضعی زمینه مساعدی برای بروز عفونت‌های ثانویه باکتریایی فراهم می‌کنند.<sup>۳</sup> در این میان، باکتری‌های بیماری‌زا از جمله *Staphylococcus aureus*، *Streptococcus*، *Pseudomonas* و *Klebsiella*، از طریق کلونیزه‌شدن در ضایعات، موجب تشدید التهاب موضعی، تأخیر در ترمیم بافت و کاهش اثربخشی درمان اختصاصی ضد انگل می‌شوند.<sup>۴</sup> مطالعات اخیر حضور فزاینده‌ی باکتری‌های مقاوم به درمان به‌ویژه ایزوله‌های *Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* را در زخم بیماران گزارش کرده‌اند.<sup>۵</sup> مقاومت دارویی در این گونه‌ها ناشی از وجود ژن *mecA* بر روی جایگاه کروموزومی *SCCmec* است که سبب تولید پروتئین PBP2a شده و میل ترکیبی آن به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد.<sup>۱۰</sup> در سال‌های اخیر، ظهور سویه‌های *Community-Acquired MRSA* موجب شده است این پاتوژن از محدوده بیمارستان‌ها فراتر رود و به یک تهدید اجتماعی گسترده تبدیل شود.<sup>۱۱</sup> براساس جدیدترین مطالعات میزان شیوع سویه‌های MRSA جدا شده از عفونت‌های بیمارستانی در ایران، ۳۵/۸۹٪ گزارش شده است.<sup>۱۳</sup> افزایش بروز بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (*Extended Spectrum β-Lactamases, ESBLs*) در ایزوله‌های گرم‌منفی جداشده از زخم‌های لیشمانيوز نیز پدیده‌ای نگران‌کننده محسوب می‌شود. این آنزیم‌ها با هیدرولیز گسترده‌ی وسیعی از بتالاکتام‌ها، از جمله سفالوسپورین‌های نسل سوم و چهارم،

## روش بررسی

در مطالعه توصیفی تحلیلی حاضر، بیماران مبتلا به زخم‌های جلدی به تشخیص پزشک متخصصین پوست، عفونی و یا پزشک مرکز بهداشت شهری یا روستایی جهت بررسی میکروسکوپی ضایعه جلدی از نظر لیشمانیوز به آزمایشگاه مرکز بهداشت شهرستان دزفول ارجاع داده شدند. در این مطالعه محقق پس از اخذ کد اخلاق (IR.DUMS.REC.1401.001)، طی دوره اردیبهشت ۱۴۰۱ تا دی ۱۴۰۱، اقدام به اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران و ثبت اطلاعات آنان از نظر جنسیت، سن، محل زندگی، سابقه بستری در بیمارستان طی شش ماه گذشته، ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، طول دوره ایجاد ضایعه، تعداد ضایعات، سابقه درمان قبلی لیشمانیوز و محل‌های آناتومیک عفونت مانند بازوها، پاها، کف پا، صورت و شکم نمود. نمونه‌گیری از ضایعه توسط پرسنل آزمایشگاهی آموزش‌دیده، پس از تمیز کردن ضایعه و پوست اطراف آن با گاز استریل مرطوب با محلول نرمال‌سالین استریل، از حاشیه‌های ضایعات با استفاده از لانس اقدام به نمونه‌گیری شد. سپس برای کشت میکروب شناسی قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک با استفاده از دو سوپ استریل مرطوب شده با محلول نرمال‌سالین استریل، از ترشحات عمقی زخم نمونه‌گیری شد.

در این مطالعه، از ۱۷۳ بیمار با ضایعه جلدی مشکوک به لیشمانیوز، اقدام به نمونه‌گیری شد. لام مستقیم از ضایعه برای بررسی میکروسکوپی وجود لیشمن بادی با رنگ گیمسا رنگ‌آمیزی شد. از سوپ‌های گرفته شده نیز لام مستقیم جهت رنگ‌آمیزی گرم و بررسی میکروسکوپی برای تعیین ارجحیت گلبول‌های سفید چندهسته‌ای انجام شد. سپس سوپ روی محیط‌های کشت بلاد آگار و مک کانکی آگار (شرکت Condalab) کشت داده شد و ۲۴ ساعت در  $37^{\circ}\text{C}$  انکوبه شدند. پس از مشاهده کلونی روی محیط‌های کشت، رنگ‌آمیزی گرم، کاتالاز، اکسیداز و سایر تست‌های بیوشیمیایی تشخیصی در باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی انجام شد.<sup>۲۰</sup> تست تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های جدا شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين ( $30\ \mu\text{g}$ )، کلیندامایسین ( $2\ \mu\text{g}$ )، لینزولید ( $30\ \mu\text{g}$ )، ریفامپین ( $5\ \mu\text{g}$ )، جنتامایسین ( $10\ \mu\text{g}$ )، سیپروفلوکساسین ( $5\ \mu\text{g}$ )، داکسی‌سایکلین ( $30\ \mu\text{g}$ )، آمیکاسین

( $30\ \mu\text{g}$ )، سفتریاکسون ( $30\ \mu\text{g}$ )، سفوناکسیم ( $30\ \mu\text{g}$ )، سفنازیدیم ( $30\ \mu\text{g}$ )، ایمی‌پنم ( $10\ \mu\text{g}$ ) و مروپنم ( $10\ \mu\text{g}$ ) و تری‌متوپریم سولفامتوکسازول به روش دیسک دیفیوژن کربی بایر انجام گردید و براساس استاندارد CLSI تفسیر شدند. نتایج آزمایش لیشمانیوز، نتایج کشت باکتری‌شناسی، نوع باکتری و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها در چک‌لیست ثبت گردید. ایزوله‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاومت به متی‌سیلین با استفاده از دیسک سفوکسیتین  $30\ \mu\text{g}$  مورد شناسایی قرار گرفتند. برای ارزیابی حساسیت ایزوله‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* نسبت به ونکومايسين، حداقل غلظت مهاري (Minimum inhibitory concentration, MIC) ونکومايسين، به روش برات میکرودايلوشن تعیین گردید. بدین منظور سوپانسیون از کشت تازه باکتری، معادل نیم مک فارلند در محیط مولر هیتون برات با غلظت تنظیم شده کاتیون‌های کلسیم و منیزیم تهیه شد. رقت‌های سریالی از آنتی‌بیوتیک ونکومايسين نیز در چاهک‌های میکروپلیت استریل آماده‌سازی گردید. پس از تلقیح سوپانسون باکتری، پلیت‌ها برای مدت ۲۴ ساعت به انکوباتور  $35^{\circ}\text{C}$  منتقل شدند. نتایج MIC (حداقل غلظت آنتی‌بیوتیک که مهارکننده رشد باکتری است) براساس استانداردهای CLSI به شرح زیر تفسیر شد: ایزوله‌های حساس به ونکومايسين با MIC برابر یا کمتر از  $2\ \mu\text{g/ml}$  و ایزوله‌های با حساسیت حدواسط با MIC بین ۴ تا  $8\ \mu\text{g/ml}$  و ایزوله‌های مقاوم به ونکومايسين با MIC مساوی یا بیشتر از ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر.<sup>۲۱</sup>

در انتروکوکوس‌ها نیز مقاومت به ونکومايسين با استفاده از دیسک ۳۰ میکروگرمی ونکومايسين انجام شد. در انتروباکتریاسه‌ها نیز وجود فنوتیپ بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBL) با استفاده از دیسک تک سفنازیدیم ۳۰ میکروگرمی و دیسک ترکیبی سفنازیدیم و کلاولانیک اسید ( $30 + 10$  میکروگرمی) انجام شد.<sup>۲۱</sup> تحلیل آماری داده‌های جمع‌آوری شده با SPSS software, version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) برای توصیف متغیرها از شاخص‌های آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار، فراوانی) استفاده شد و جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی، از Chi-square test و در مواردی که فراوانی مورد انتظار کمتر از پنج بود، از Fisher's exact test بهره گرفته شد. سطح معناداری آماری در آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در دست و صورت و ۳۶ مورد (۳۲٪) در ناحیه پا ایجاد شده بودند. پس از کشت ترشحات تمام نمونه‌های زخم در محیط‌های کشت بلاداگار و مک کانکی آگار، مشخص گردید که ۴۶ مورد از ۱۱۳ زخم لیشمانیایی دچار عفونت ثانویه باکتریایی (۴۰/۷٪) شده بودند. در پنج زخم تعداد اندکی از باکتری‌های *استافیلوکوکوس پیدرمیدیس*، کورینه باکتریوم و باسیلوس جدا شد که با توجه به اینکه تعداد سلول‌های اپیتلیال بیش از گلبول‌های سفید بود و بیماران علائم بالینی فرمزی، درد و ترشحات چرکی نداشت، لذا از مطالعه حذف شدند. از مجموع ۴۶ نمونه زخم عفونی لیشمانیایی، فراوان‌ترین باکتری‌های جدا شده *استافیلوکوکوس اورئوس* (۶۷/۴٪، ۳۱ مورد) و *کلیسیلا پنومونیه* (۱۳٪، شش مورد) بودند و سپس *انتروباکتر کلوآکه* با ۸/۷٪ (چهار مورد)، *اشریشیاکلی* ۴/۳٪ (دو مورد) و سپس *پروتئوس میرابیلیس* و *سیتروباکتر/پورسوس* و *انتروکوکوس* هر یک با ۲/۲٪ فراوانی (یک مورد) قرار داشتند. اغلب باکتری‌های جدا شده، *استافیلوکوکوس اورئوس* (۶۷/۴٪) و گروه *انتروباکترال‌ها* (۳۰/۴٪) بودند که الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

از مجموع ۱۷۳ بیمار، ۱۲۴ بیمار (۷۱/۷٪) مرد و ۴۹ بیمار (۲۸/۳٪) زن با میانگین سنی  $29/20 \pm 18/82$  بودند و در طیف سنی شش ماهه تا ۸۲ ساله قرار داشتند. در بررسی بیماری‌های زمینه‌ای بیماران، ۴٪ (۷ مورد) دچار بیماری‌های قلبی، دیابت، فشارخون بالا و فاویسم بودند. بیماران سابقه درمان ضدلیشمانیایی را گزارش ندادند و در شش ماه گذشته مراجعه و یا بستری در بیمارستان نداشتند. در ۹۵ درصد بیماران شروع علائم از یک ماه قبل مشاهده شده بود. در مطالعه حاضر ۱۲۱ ضایعه (۶۹/۹٪) در موضع سر و صورت و ۵۲ ضایعه (۳۰/۱٪) در پا و کمر بیماران بود. محل زندگی بیماران در ۶۳/۶٪ (۱۱۰ مورد)، مناطق حومه شهر دزفول بود. پس از بررسی اسمیر رنگ‌آمیزی گیمسای ترشحات زخم، ۱۱۳ بیمار (۶۵/۳٪) مبتلا به لیشمانیوز جلدی تشخیص داده شدند. در ۶۱ مورد (۵۴٪) بیماران با یک ضایعه مراجعه کرده بودند و در ۵۲ مورد (۴۶٪) بیش از یک ضایعه داشتند. در این مطالعه ۷۷ مورد (۶۸٪) از ضایعات لیشمانیایی

جدول ۱: الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی شایع‌ترین باکتری‌های پاتوژن زخم‌های لیشمانیایی

آنتی‌بیوتیک	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> n=۳۱			انتروباکترال‌ها n=۱۴		
	حساس	نیمه حساس	مقاوم	حساس	نیمه حساس	مقاوم
پنی‌سیلین	۲(۶/۵)	۰(۰)	۲۹(۹۳/۵)			
سفوکستین	۱۸(۵۸/۱)	۰(۰)	۱۳(۴۱/۹)			
اریترومایسین	۵(۱۶/۱)	۵(۱۶/۱)	۱۰(۳۲/۳)			
کلیندامایسین	۱۶(۵۱/۶)	۵(۱۶/۱)	۱۰(۳۲/۳)			
لینوزولید	۳۱(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)			
ریفامپین	۳۱(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)			
تری‌متوپریم سولفامتوکسازول	۱۷(۵۴/۸)	۲(۶/۴)	۱۲(۳۸/۸)	۱(۸/۳)	۴(۲۵)	
جتتامایسین	۲۸(۹۰/۳)	۰(۰)	۳(۹/۷)	۰(۰)	۳(۲۳/۱)	
سیپروفلوکساسین	۱۴(۴۵/۲)	۳(۹/۷)	۱۴(۴۵/۲)	۰(۰)	۲(۱۴/۳)	
داکسی‌سایکلین	۱۲(۳۸/۸)	۲(۶/۴)	۱۷(۵۴/۸)	۰(۰)	۱۰(۷۵)	
آمیکاسین	۲۷(۸۷/۱)	۰(۰)	۴(۱۲/۹)	۰(۰)	۳(۲۳/۱)	
سفتراکسون				۰(۰)	۳(۲۳/۱)	
سفتواکسیم				۰(۰)	۳(۲۳/۱)	
سفتازیدیم				۰(۰)	۳(۲۳/۱)	
ایمی‌پنم				۰(۰)	۰(۰)	
مروپنم				۰(۰)	۰(۰)	

۴۰/۷٪ این موارد، ابتلا به عفونت ثانویه باکتریایی نیز تشخیص داده شد. این عفونت‌ها عمدتاً ناشی از باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس با فراوانی ۶۷/۴٪، انتروباکترال‌ها با ۳۰/۴٪ و اتروکوکوس با ۲/۲٪ بودند. استافیلوکوکوس اورئوس، با توجه به ویژگی‌های بیماری‌زایی و مقاومتی خود، یکی از مهمترین عوامل عفونت‌های پوستی به‌ویژه در زخم‌های ناشی از لیشمانيوز جلدی محسوب می‌شود و نقش کلیدی در عفونت‌های ثانویه این بیماران دارد. این یافته‌ها اهمیت توجه به مدیریت درمان ضایعات لیشمانيوز جلدی را نشان می‌دهد.

شایعترین محل بروز زخم‌های لیشمانيوز جلدی در بیماران به ترتیب دست‌ها (۵۱/۳٪)، پاها (۲۸/۳٪)، صورت (۱۵٪)، کمر (۳/۵٪) و گردن (۱/۸٪) بوده است. این الگو با یافته‌های متعدد پیشین در ایران و مناطق اندمیک همسو است که اغلب دست‌ها و پاها را به عنوان شایعترین نقاط ایجاد ضایعات جلدی گزارش کرده‌اند.<sup>۲۲</sup> برخلاف مطالعه Gunathilaka در سریلانکا که اندام تحتانی شایعترین محل ابتلا به لیشمانيوز جلدی با ۴۸٪ فراوانی بود، در مطالعه‌ای در آران و بیدگل، اغلب زخم‌های لیشمانيوزی در نیم تنه فوقانی گزارش شده‌اند که می‌توان به مواجهه بیشتر این نواحی با ناقل اصلی بیماری، یعنی پشه‌های فلوتوموس و عدم توانایی این پشه‌ها برای گزش از روی لباس نسبت داد.<sup>۲۵-۲۳</sup> همچنین شرایط اقلیمی گرم و نیمه‌گرمسیری باعث افزایش احتمال تماس با ناقلین و افزایش شیوع زخم در این نواحی می‌شود. تماس بیشتر دست‌ها با محیط و احتمال آلودگی زخم‌ها به میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا نیز اهمیت این نواحی را در ابتلا به لیشمانيوز جلدی و عفونت‌های ثانویه تأیید می‌کند. این یافته‌ها نشان‌دهنده اهمیت تمرکز سیستم بهداشتی و مدیریت پیشگیرانه در مناطق اندمیک است.<sup>۲۶</sup>

در مطالعه حاضر، محل زندگی بیماران در ۶۳/۶٪ موارد، مناطق حومه شهر دزفول گزارش شده است که این یافته با توجه به شرایط خاص منطقه از جنبه‌های مختلف قابل تبیین است. مناطق حومه شهر به دلیل وجود شرایط زیست‌محیطی مناسب، همچون وجود حیوانات مخزن طبیعی و ناقلین اصلی بیماری (پشه‌های خاکی جنس فلوتوموس)، به‌عنوان کانون‌های مهم انتقال لیشمانيوز جلدی شناخته می‌شوند. علاوه‌براین، مهاجرت‌های گسترده اتباع به این مناطق، افزایش تماس انسانی با ناقلین بیماری را تسهیل کرده است. از سوی

در بررسی مقاومت به متی‌سیلین در ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس با استفاده از دیسک سفوکسیتین ۳۰ میکروگرمی ۱۳ (۱۹/۱٪) ایزوله MRSA تشخیص داده شد. در روش D test، پنج ایزوله (۱۶/۱٪) مثبت و در سایر ایزوله‌ها تست منفی بود. فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس‌ها با مقاومت چندگانه آنتی‌بیوتیکی (Multidrug-resistant, MDR) در بیماران لیشمانيوزی ۳۸/۷٪ به‌دست آمد. در ارزیابی مقاومت به ونکومايسين، حداقل غلظت مهاري (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) ایزوله‌ها در محدوده حساس ۰/۱۲۵ تا ۱ μg قرار داشت و ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس به ونکومايسين، لینوزولید، ریفامپین و تیکوپلانتین حساس تشخیص داده شدند. در ایزوله‌های انتروباکترال، سه باکتری مقاوم به نسل سوم سفالوسپورین‌ها شناسایی شد که با استفاده از دیسک سفنازیدیم و دیسک ترکیبی سفنازیدیم کلاولانیک اسید، دو باکتری شریشیاکلی واجد فنوتیپ ESBL و حساس به کارباپنم‌های ایمی‌پنم و مروپنم تشخیص داده شدند. در بررسی مقاومت به کلیستین با روش E-test، تمام انتروباکترال‌ها حساس به کلیستین بودند. ایزوله‌های واجد مقاومت ESBL از زخم لیشمانيوزی پای دو بیمار جدا شده بودند. در بررسی نمونه‌های زخم لیشمانيوزی، از پای یک بیمار، انتروکوکوس جداسازی شد که سویه مقاوم به ونکومايسين تشخیص داده شد. یافته‌ها نشان دادند که فراوانی لیشمانيوز جلدی در مناطق روستایی ۷۱/۷٪ در مقایسه با ۲۸/۳٪ در مناطق شهری است، این اختلاف معنادار بوده و با مقدار P برابر ۰/۰۴۶ تأیید شد، درحالی‌که در سایر متغیرها شامل جنسیت (P=۰/۲۸۸)، محل زخم (P=۰/۴۷۸) و ابتلا به عفونت ثانویه باکتریایی (P=۰/۱۶۷) تفاوت معنادار آماری مشاهده نشد. در این مطالعه براساس Chi-square test نشان داده شد که بیماران با زخم لیشمانيوزی در نواحی پا و کمر به‌طور معناداری بیشتر از زخم‌های لیشمانيوزی نواحی بالاتنه دچار عفونت باکتریایی شده‌اند (P=۰/۰۰۳). در سایر متغیرهای جنسیت (P=۰/۳۵۲) و محل زندگی (P=۰/۴۰۲) تفاوت معنادار آماری مشاهده نشد.

## بحث

براساس یافته‌های مطالعه حاضر، از مجموع ۱۷۳ بیمار دارای زخم‌های جلدی، میزان ابتلا به لیشمانيوز جلدی ۶۵/۳٪ بود که در

دارند.<sup>۳۱</sup> در مطالعه حاضر، ۴۰/۷٪ از بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی دچار عفونت ثانویه باکتریایی بودند، یافته‌ای که با نتایج مطالعه‌ای در عراق (با میزان ۴۲٪) همخوانی داشت اما نسبت به گزارش لایق و همکاران در مشهد (۷۷/۴٪) کمتر بود.<sup>۳۲،۳۳</sup> چنین اختلافاتی ممکن است به تفاوت‌های جغرافیایی، نوع گونه لیشمانیا، عادات بهداشتی یا تفاوت در پروسه جداسازی باکتری‌ها مرتبط باشد.

براساس نتایج مطالعات گذشته‌نگر مختلف، استافیلوکوکوس اورئوس به‌عنوان شایعترین عامل عفونت‌های ثانویه در زخم‌های لیشمانیایی شناخته شده است (۶۷/۴٪) در حالی‌که باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه (۳۰/۴٪) و انتروکوکوس‌ها (۲/۲٪) در رتبه‌های بعدی قرار دارند.<sup>۳۳،۳۴</sup> مطالعه Gunathilaka و همکاران نیز با جداسازی ۱۵ گونه مختلف میکروبی (اعم از گرم مثبت و گرم منفی) از ضایعات پوستی، حضور غالب استافیلوکوکوس اورئوس را به عنوان پاتوزن اصلی این عفونت‌ها تأیید نموده است.<sup>۳۳</sup> همچنین گزارش دیگری که از ۳۹۰ ایزوله پاتوزن با فراوانی ۵۸٪ گرم مثبت و ۴۲٪ گرم منفی به‌دست آمده، شیوع بالای استافیلوکوکوس اورئوس را نشان می‌دهد و نقش آن را در تشدید بیماری و تأخیر در ترمیم زخم مورد تأکید قرار داده است.<sup>۳۵</sup>

استافیلوکوکوس اورئوس از طریق تولید مجموعه‌ای از فاکتورهای ویروالانس شامل آنزیم‌های کواگولاز، هیالورونیداز، دزوکسی‌ریبونوکلئاز و سموم متعددی مانند TSST-1، انتروتوکسین‌ها و توکسین اکسفولیاتیو، موجب تخریب بافتی و تضعیف پاسخ ایمنی می‌زبان می‌شود. افزون بر این، رنگدانه استافیلوزانتین که توسط این باکتری تولید می‌شود، توانایی مقاومت در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن و تخریب توسط سلول‌های ایمنی را افزایش داده و بقای طولانی‌مدت باکتری را در ضایعه ممکن می‌سازد. این ویژگی‌ها همراه با توانایی تحریک تولید IL-1 $\beta$  و جذب نوتروفیل‌های التهابی، منجر به تشدید التهاب پوستی و تأخیر در روند ترمیم زخم‌های لیشمانیایی می‌گردند.<sup>۳۶،۳۷</sup> بر این اساس، بررسی چندبعدی تعاملات بین میکروارگانیسم‌های ثانویه، عوامل محیطی و پاسخ ایمنی میزبان می‌تواند در فهم بهتر پاتوفیزیولوژی لیشمانیوز جلدی و طراحی راهبردهای مؤثر در پیشگیری یا درمان عفونت‌های باکتریایی همزمان نقش اساسی ایفا کند. در این بررسی، ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس بیشترین میزان مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های

تراکم جمعیت انسانی در کنار شرایط اقلیمی گرم و نیمه‌گرمسیری، شرایط مطلوبی برای رشد و تکثیر در ناقلین فراهم کرده و چرخه انتقال بیماری را پایدارتر می‌سازد. این عوامل در کنار ضعف در مدیریت پسماندها و ساخت و سازهای غیرمجاز در حاشیه شهرها که باعث تجمع جوندگان و مخازن حیوانی بیماری می‌شود، نقش کلیدی در افزایش شیوع لیشمانیوز جلدی در مناطق حومه شهر ایفا می‌کنند که توجه ویژه به کنترل ناقلین، مدیریت بهداشت محیط و آموزش‌های بهداشتی را ضروری می‌سازد.<sup>۳۷</sup> مطالعات متعدد شیوع بالاتر لیشمانیوز را در مناطق روستایی نسبت به مناطق شهری نشان داده‌اند.<sup>۲۴،۳۸</sup> تراکم بالای حضور مخازن حیوانی و ناقلین بیماری مانند پشه‌های خاکی و جوندگان، همراه با تأثیر بسیاری از عوامل اقلیمی نظیر دما، رطوبت و بارش، نقش بسزایی در افزایش شیوع این بیماری، به‌ویژه در مناطق روستایی، ایفا کرده است.<sup>۸</sup> برخی مطالعات نیز بر تأثیر عوامل انسانی شامل مهاجرت، توسعه ناکارآمد بافت شهری، ضعف مدیریت شهری و ساخت و سازهای غیرمجاز بر افزایش تماس با پشه‌های خاکی و در نتیجه افزایش موارد لیشمانیوز تأکید دارند.<sup>۲۸</sup> به‌طورکلی، باتوجه به وجود اختلاف معنادار آماری در فراوانی ابتلا در مناطق روستایی حومه نسبت به مناطق شهری، می‌توان نتیجه گرفت که پیچیدگی‌های محلی و ویژگی‌های اکولوژیکی نقش مهمی در تعیین الگوی شیوع بیماری دارند که مطالعات و برنامه‌ریزی‌های هدفمندتری را برای کنترل بیماری می‌طلبد. در سال‌های اخیر، توجه قابل‌توجهی به نقش باکتری‌های همراه در عفونت‌های ثانویه ضایعات لیشمانیوز جلدی معطوف شده است. مطالعات نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده پشه خاکی ناقل لیشمانیا می‌تواند در تعدیل پاسخ‌های ایمنی میزبان نقش داشته و از طریق تحریک مسیرهای التهابی، پیشرفت ضایعه و آسیب بافتی را تسریع نماید.<sup>۲۹</sup> این تعاملات پیچیده میان انگل، باکتری و میزبان زمینه بروز عفونت‌های باکتریایی ثانویه را در محل ضایعه فراهم می‌کند. یافته‌های مطالعه‌ای در کاشان نیز وقوع نسبتاً بالای این عفونت‌ها را تأیید کرده و اهمیت موقعیت ضایعه و مراقبت‌های بالینی به‌موقع را در کنترل عوارض بیماری برجسته می‌سازد.<sup>۳۰</sup> با این حال، برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که بروز عفونت‌های باکتریایی ثانویه صرفاً متأثر از محل ضایعه نیست و عواملی مانند وضعیت ایمنی میزبان، سویه انگل و کیفیت مراقبت‌های درمانی نیز نقش تعیین‌کننده

در مقابل، باسیل‌های گرم منفی گروه انتروباکترال‌ها و پseudomonadaها، با تولید آنزیم‌هایی مانند ژلاتیناز و سیتولیزین‌ها، توانایی نفوذ به بافت‌ها و انتشار عفونت را افزایش می‌دهند و موجب بیماری‌زایی بیشتر می‌شوند. این باکتری‌ها همچنین ممکن است فاکتورهای ویروانس خاص خود را داشته باشند که به آنها قدرت چسبندگی، بیوفیلم‌سازی و مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌دهد. این ترکیب از فاکتورهای ویروانس و تولید توکسین‌ها توسط این باکتری‌ها، اهمیت توجه جدی به درمان همزمان و مناسب ضدانگلی و آنتی‌بیوتیکی در بیماران لیشمانیوز را بیشتر می‌کند تا از پیشرفت عفونت، تخریب بافت و افزایش عوارض جلوگیری شود.<sup>۴۱</sup>

در این مطالعه، کلبسیلا پنومونه و انتروباکتر کلوآکه، اشریشیاکلی، پروتئوس میرابیلیس و سیتروباکتر دایورسوس به ترتیب با فراوانی ۱۳، ۸/۷، ۴/۳، ۲/۲ و ۲/۲٪، شایعترین گونه‌های باکتری‌های گرم منفی بودند که در نمونه‌های مورد بررسی جداسازی شدند. این نتایج با یافته‌های ضیایی که بیشترین ایزوله‌ها اشریشیاکلی، پروتئوس و کلبسیلا بودند و همچنین مطالعه Ayalew که سیتروباکتر را به عنوان شایع‌ترین باکتری گرم منفی گزارش کرده، تفاوت دارد.<sup>۴۱، ۳۵</sup> نکته قابل توجه نقش میکروارگانیزم‌ها در اختلال روند ترمیم زخم است که با ترشح برخی مولکول‌ها و فعال‌سازی طولانی مدت فاز التهابی می‌توانند تخریب بافت را افزایش دهند. همچنین با طولانی‌تر شدن زمان بهبودی، مواجهه ضایعات با انواع عوامل عفونی را تشدید می‌نمایند.<sup>۴۲</sup> اختلاف در توزیع و شیوع باکتری‌های گرم منفی می‌تواند ناشی از فاکتورهای اپیدمیولوژیک خاص هر منطقه، شامل شرایط جغرافیایی، سطح بهداشت عمومی و میزان دسترسی به خدمات بهداشتی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها باشد.

براساس یافته‌های این مطالعه، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های انتروباکترال زخم‌های لیشمانیایی نشان‌دهنده وجود سویه‌های اشریشیاکلی واجد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در پاهای بیماران بود که بیانگر مقاومت‌های دارویی گسترده و پتانسیل بالای انتقال ژن‌های مقاومت در این اکوسیستم است. در یافته‌های مطالعه حاضر، سیپروفلوکساسین با نرخ حساسیت ۸۵/۷٪ به‌عنوان یکی از مؤثرترین عوامل ضد میکروبی علیه باکتری‌های گرم منفی جدا شده از عفونت‌های ثانویه لیشمانیایی شناسایی شد که این یافته با مطالعه انجام‌شده در لیبی با فراوانی حساسیت ۹۸/۹٪ همخوانی قابل توجهی

پنی‌سیلین ۹۳/۵٪، داکسی‌سیکلین ۵۴/۸٪ و سیپروفلوکساسین ۴۵/۲٪ داشتند. فراوانی سویه‌های MRSA در نمونه‌های زخم لیشمانیوزی ۴۱/۹٪ به‌دست آمد که با فراوانی ۴۰ درصدی در مطالعه ای در اصفهان همخوانی دارد و بیشترین مقاومت این ایزوله‌ها به پنی‌سیلین (۱۰۰٪) و سپس اریترومیسین و سیپروفلوکساسین ۹۲٪ گزارش شد.<sup>۱۸</sup> همچنین در مطالعه‌ای دیگر در مشهد نیز الگوی مشابهی از مقاومت بالای این باکتری به پنی‌سیلین، اریترومیسین و کلیندامایسین مشاهده شده است و حساسیت بالا به لینوزولید، ریفامپین و ونکومایسین را تأیید کرده است.<sup>۱۹</sup> در مطالعه‌ای در اتیوپی از بیماران لیشمانیوز جلدی، بیش از ۸۰٪ باکتری‌های جداسازی شده از ضایعات، مقاومت چندگانه دارویی به دو یا چند آنتی‌بیوتیک داشتند. *استافیلوکوکوس اورئوس* های MDR، الگوی مقاومت بالایی نسبت به پنی‌سیلین (۸۶/۵٪) و متی‌سیلین (۸۳/۹٪) نشان دادند، اما نسبت به داکسی‌سایکلین و جنتامایسین ۹۲٪ حساس بودند که الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی متفاوتی را با مطالعه ما داشتند.<sup>۳۵</sup> در مطالعه حاضر، فراوانی *استافیلوکوکوس اورئوس* های MDR در بیماران لیشمانیایی ۳۸/۷٪ بود که نسبت به گزارش اتیوپی کمتر است و می‌تواند به دلایل مختلفی از جمله تفاوت در توزیع جغرافیایی، الگوهای مصرف آنتی‌بیوتیکی و زیرساخت‌های بهداشتی باشد.

یافته‌های مطالعه حاضر که نشان‌دهنده اثربخشی بالای ونکومایسین، لینوزولید و ریفامپین علیه *استافیلوکوکوس اورئوس* در زخم‌های لیشمانیایی است، با شواهد موجود در مطالعات اخیر همسویی قابل توجهی دارد. نقش لینوزولید به‌عنوان یک گزینه درمانی قدرتمند در برابر سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) به‌خوبی مستند شده است، اما ظهور ژن *cftr* چالشی جدی ایجاد کرده است و با افزایش قدرت بیماری‌زایی و تشکیل بیوفیلم قوی‌تر، درمان را پیچیده می‌کند.<sup>۳۸</sup> امروزه ترکیب‌های آنتی‌بیوتیکی لینوزولید-ریفامپین و ونکومایسین-ریفامپین اثر سینرژستیک بهتر در برابر سویه‌های MRSA نشان می‌دهند. این رژیم‌ها نه تنها بار باکتریایی را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهند، بلکه در غلبه بر مقاومت‌های چنددارویی و مهار تشکیل بیوفیلم، مؤثرتر از مونوتراپی عمل می‌کنند. بنابراین، به‌کارگیری این استراتژی ترکیبی، می‌تواند یک رویکرد درمانی بهینه برای حفظ این آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر و مقابله با عفونت‌های پیچیده باکتریایی محسوب شود.<sup>۳۹</sup>

خاص نواحی روستایی در تشدید این عفونت‌ها نقش قابل توجهی دارند. بنابراین، اتخاذ یک رویکرد تلفیقی درمانی شامل کنترل هم‌زمان انگل و باکتری، آموزش نیروهای بهداشتی، مدیریت منطقی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و بهره‌گیری از درمان‌های ترکیبی متناسب با الگوی مقاومت منطقه‌ای، می‌تواند نقش مؤثری در کاهش التهاب و عفونت‌های ثانویه، تسریع ترمیم ضایعات و ارتقای کیفیت زندگی بیماران ایفا کند. چنین رویکردی می‌تواند به‌عنوان گامی اساسی در کنترل پایدار لیشمانیوز و بهبود سلامت عمومی در جوامع روستایی تلقی شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "شیوع عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در ضایعات بیماران مراجعه‌کننده به آزمایشگاه مرجع لیشمانیوز جلدی شهرستان دزفول" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۴۰۱ و کد پژوهشی 1400-MED-400079 می‌باشد که با حمایت معاونت آموزش، تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی دزفول اجرا شده است. نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی دزفول جهت حمایت و همکاری در طول مطالعه اعلام می‌دارند. همچنین از همکاری ارزشمند خانم‌ها صدیقه آل بخت، افسانه بنده خدا و سارا عباسی فر، کارشناسان آزمایشگاه مرجع تشخیص و درمان سالک شهرستان دزفول، در این پروژه صمیمانه قدردانی می‌گردد.

## References

- World Health Organization. Leishmaniasis [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [cited 2025 Dec 4]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/gho-ntd-leishmaniasis>
- Salimi M, Sarli A, Hamidi Parsa H, Khosravi M, Shirzadi MR. Economic Burden Evaluation of Cutaneous Leishmaniasis in Iran. *Shiraz E-Med J*. 2019 Jun;20(6):e82810.
- Razavi MR, Shirzadi MR, Mohebbali M, Yaghoobi-Ershadi MR, Vatandoost H, Gouya MM, et al. Human Cutaneous Leishmaniasis in Iran, Up to Date-2019. *J Arthropod Borne Dis*. 2021 Jun 30;15(2):143-51.
- Borbón TY, Scorza BM, Clay GM, Lima Nobre de Queiroz F, Sariol AJ, Bowen JL, et al. Coinfection with *Leishmania major* and *Staphylococcus aureus* enhances the pathologic responses to both microbes through a pathway involving IL-17A. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 May;13(5):e0007247.
- Salgado VR, Queiroz AT, Sanabani SS, Oliveira CI, Carvalho EM, Costa JM, et al. The microbiological signature of human cutaneous leishmaniasis lesions exhibits restricted bacterial diversity compared to healthy skin. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Apr;111(4):241-51.
- Mitropoulos P, Konidas P, Durkin-Konidas M. New World cutaneous leishmaniasis: updated review of current and future diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):309-22.
- Bennis I, De Brouwere V, Belrhiti Z, Sahibi H, Boelaert M. Psychosocial burden of localised cutaneous Leishmaniasis: a scoping review. *BMC Public Health*. 2018 Mar 15;18(1):355.
- Chenani-Rahimi K, Maleki M, Behbahani A. Cutaneous Leishmaniasis Analyses in an Endemic Focus in Southwest Iran (2016-2020). *Dis Diagn*. 2022 Oct;11(4):137-41.
- Cohen RW, Folescu TW, Daltro P, Boechat MC, Lima DF, Marques EA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients: do we need to care? A cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(5):420-7.
- Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Apr;17(4):203-18.
- Kourtis AP. Vital signs: epidemiology and recent trends in methicillin-resistant and in methicillin-susceptible *Staphylococcus*

دارد.<sup>۳۴</sup> اثربخشی بالای کلیستین، کارباپنم و فلوروکینولون‌ها گزینه‌های درمانی ارزشمندی را در مدیریت عفونت‌های ثانویه باکتریایی فراهم می‌کند.

در این مطالعه، ۵۴٪ بیماران با یک ضایعه و ۴۶٪ با بیش از یک ضایعه لیشمانیوز جلدی مراجعه کردند. در مطالعه‌ای در استان کرمانشاه نیز ۵۲/۳۶٪ موارد تک ضایعه لیشمانیازی گزارش شده است و در مطالعه Gunathilaka نیز ۸۴٪ موارد تک ضایعه بوده است.<sup>۳۳،۳۴</sup> ضایعات متعدد ممکن است در بیماران با نقص سیستم ایمنی دیده شود. همچنین، وجود ضایعات متعدد می‌تواند نشان‌دهنده شدت بیشتر عفونت یا تکرار گزش‌های ناقلین باشد که در مناطق با شیوع بالای لیشمانیوز جلدی، شایعتر است. در مطالعه حاضر ۴۶٪ از بیماران ضایعات چندگانه داشتند که نشان‌دهنده اهمیت توجه به کنترل ناقلین و روش‌های پیشگیری در این مناطق است تا از گسترش بیماری و افزایش بار بالینی آن جلوگیری شود.

یافته‌های این پژوهش نشان داد که شیوع لیشمانیوز جلدی در مناطق روستایی همچنان یکی از مهمترین چالش‌های سلامت عمومی در استان‌های بومی به‌شمار می‌رود. بررسی‌های میکروبیولوژیک بیانگر آن است که زخم‌های بیماران اغلب با عفونت‌های ثانویه مقاوم، به‌ویژه ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس و کلبسیلا پنومونیه همراه‌اند، که موجب تأخیر در روند ترمیم و پاسخ ناکافی به درمان می‌شوند. وضعیت بهداشتی نامطلوب، کمبود امکانات درمانی، و شرایط محیطی

- aureus bloodstream infections—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:214-9.
12. Schulte RH, Munson E. Staphylococcus aureus resistance patterns in Wisconsin: 2018 surveillance of Wisconsin organisms for trends in antimicrobial resistance and epidemiology (SWOTARE) program report. *Clin Med Res.* 2019 Dec;17(3-4):72-81.
  13. Rahimkhani M, Rajabi Z. MRSA and VRSA isolated from patients hospitalized in the ICU, NICU and surgical departments of hospitals. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci.* 2024 Sep;94(3):653-7.
  14. Mehmood A, Arooj I, Sultan R, Javeed M, Javaid A. Antibiotic Sensitivity and ESBL Prevalence among Gram-Negative Bacteria in a Tertiary Care Hospital. *Lahore Garrison Univ J Life Sci.* 2025 Mar;9(1):1-11.
  15. Uzoma A, Kachi U, Martina N. Prevalence of Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Bacteria in Patients with Wound Infections Attending Tertiary Hospitals in Enugu, Nigeria. *South Asian J Res Microbiol.* 2025;19(2):1-13.
  16. Bahrami F, Harandi AM, Rafati S. Biomarkers of cutaneous leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Jul 4;8:222.
  17. Pires M, Wright B, Kaye PM, da Conceição V, Churchill RC. The impact of leishmaniasis on mental health and psychosocial well-being: A systematic review. *PLoS One.* 2019 Oct 31;14(10):e0223313.
  18. Zarkesh Esfahani FS, Ghandehari F, Nasr Esfahani B, Beheshti Maal K. The Frequency of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Strains Isolated from Patients of a Teaching Hospital in Isfahan City, Iran. *J Isfahan Med Sch.* 2021 Dec;39(643):730-6.
  19. Tabaei S, Kouhi Noghondar M, Mohammadzadeh M, Ataei L, Amel Jamehdar M. Pattern of antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains isolated from clinical specimens: Imam Reza hospital in Mashhad. *Med J Mashhad Univ Med Sci.* 2016;59(2):64-70.
  20. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology.* 15th ed. St. Louis: Mosby; 2021. p. 315-22.
  21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 34th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2024.
  22. Nazari N, Faraji R, Vejdani M, Mekaeili A, Hamzavi Y. The prevalence of cutaneous leishmaniasis in patients referred to Kermanshah hygienic centers. *Zahedan J Res Med Sci.* 2012;14(8):e93567.
  23. Gunathilaka N, Siriwardana T, Erathna S, Rodrigo W, Gunasekara H, Sumanasena B. Microbial diversity in cutaneous leishmaniasis lesions and potential implications for disease progression and treatment outcomes. *BMC Res Notes.* 2025 Dec;18(1):351.
  24. Hatami H, Akbari H, Fereidoni M. Epidemiological, Clinical and Paraclinical Evaluation of Cutaneous Leishmaniasis Cases in Aran va Bidgol City, Isfahan, Iran During 2018-2020. *J Prev Med.* 2023;10(1):48-59.
  25. Ahmadi N, Ghafarzadeh M, Jalaligoosang A, Gholamiparizad E. An epidemiological study of cutaneous leishmaniasis with emphasis on incidence rate in Kashan, Isfahan province. *J Kashan Univ Med Sci.* 2013;17(3):310-8.
  26. Safavi F, Sharifi H, Jangipour Afshar P, Vazirinasab H, Daraei H. Investigation of the relationship between environmental factors and the prevalence of cutaneous leishmaniasis in Jiroft city during 2015-2022. *Iran J Health Environ.* 2025;18(2):317-34.
  27. Karimi T, Sharifi I, Afatoonian MR, Afatoonian B, Mohammadi MA, Salarkia E, et al. A long-lasting emerging epidemic of anthroponotic cutaneous leishmaniasis in southeastern Iran: population movement and peri-urban settlements as a major risk factor. *Parasit Vectors.* 2021 Feb 12;14(1):122.
  28. Borges MS, Niero LB, da Rosa LD, Citadini-Zanette V, Elias GA, Amaral PA. Factors associated with the expansion of leishmaniasis in urban areas: a systematic and bibliometric review (1959–2021). *J Public Health Res.* 2022 Jul;11(3):22799036221115775.
  29. Dey R, Joshi AB, Oliveira F, Pereira L, Guimarães-Costa AB, Serafim TD, et al. Gut microbes egested during bites of infected sand flies augment severity of leishmaniasis via inflammasome-derived IL-1 $\beta$ . *Cell Host Microbe.* 2018 Jan 10;23(1):134-43.e6.
  30. Ziaei H, Sadeghian G, Hejazi S. Distribution frequency of pathogenic bacteria isolated from cutaneous leishmaniasis lesions. *Korean J Parasitol.* 2008 Sep;46(3):191-3.
  31. Elmahallawy EK, Alkhalidi AA, Saleh AA. Host immune response against leishmaniasis and parasite persistence strategies: A review and assessment of recent research. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jul;139:111671.
  32. AlSamarai AM, AlObaidi HS. Cutaneous leishmaniasis in Iraq. *J Infect Dev Ctries.* 2009 Apr;3(2):123-9.
  33. Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA. Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Apr;84(4):539-42.
  34. Aboukhadeer BE, Doro BM, Aqeel HA, Dakhil BM. Antibiogram Profiles of Bacteria Isolated from Cutaneous Leishmaniasis Patients' Lesions. *J Adv Microbiol.* 2024;24(9):16-25.
  35. Ayalew G, Asmamaw A, Wolde M, Diriba R, Zerfu B. Bacterial isolates and drug susceptibility patterns in infected lesions of cutaneous leishmaniasis patients at ALERT hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2025 Jan 6;25(1):16.
  36. Cheung GY, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of Staphylococcus aureus. *Virulence.* 2021 Dec;12(1):547-69.
  37. Lovins V, Amorim CF, Robles N, Murga-Garrido S, Pan JT, Singh TP, et al. Staphylococcus aureus promotes strain-dependent immunopathology during cutaneous leishmaniasis through induction of IL-1 $\beta$ . *Cell Rep.* 2025 May 7;44(5):114923.
  38. Zhou YF, Li L, Tao MT, Sun J, Liao XP, Liu YH, et al. Linezolid and rifampicin combination to combat cfr-positive multidrug-resistant MRSA in murine models of bacteremia and skin and skin structure infection. *Front Microbiol.* 2020 Dec 8;11:3080.
  39. Vergidis P, Rouse MS, Euba G, Karau MJ, Schmidt SM, Mandrekar JN, et al. Treatment with linezolid or vancomycin in combination with rifampin is effective in an animal model of methicillin-resistant Staphylococcus aureus foreign body osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Mar;55(3):1182-6.
  40. Azam MW, Zarrilli R, Khan AU. Updates on the virulence factors produced by multidrug-resistant Enterobacterales and strategies to control their infections. *Microorganisms.* 2023 Jul 28;11(8):1901.
  41. Ziaie H, Sadeghian G. Isolation of bacteria causing secondary bacterial infection in the lesions of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol.* 2008;53(3):129-31.
  42. Maheswary T, Nurul AA, Fauzi MB. The Insights of Microbes' Roles in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics.* 2021 Jul;13(7):981.

## Pattern of antibiotic resistance in bacterial infections of cutaneous leishmaniasis wounds

Kosar Hajati M.D.<sup>1</sup>  
Behnaz Deihim  
Ph.D.<sup>2\*</sup>

1- Student Research Committee,  
Dezful University of Medical  
Sciences, Dezful, Iran.

2- Infectious and Tropical Diseases  
Research Center, Dezful University  
of Medical Sciences, Dezful, Iran.

\* Corresponding author: Dezful  
University of Medical Sciences,  
Azadegan Main Blvd., Daneshjoo Sq.,  
Dezful, Iran.  
Tel: +98-61-42429531  
E-mail: Deihim.b@dums.ac.ir

### Abstract

Received: 18 Jun. 2025 Revised: 26 Jun. 2025 Accepted: 14 Aug. 2025 Available online: 23 Aug. 2025

**Background:** Leishmaniasis is one of the most significant parasitic diseases and is susceptible to secondary bacterial infections, which can result in increased inflammation, delayed tissue repair, and increased drug resistance. Given the importance of this phenomenon, the present study was designed to identify bacterial agents and determine their antibiotic resistance patterns in lesions of patients with cutaneous leishmaniasis.

**Methods:** The present cross-sectional study was conducted in Dezful, Iran, from May 2022 to December 2022 among 173 patients with suspected cutaneous leishmaniasis. In addition to sampling skin lesions for the diagnosis of leishmaniasis, wound exudates were collected using sterile swabs and cultured on blood agar and MacConkey agar plates. Bacteria were identified by Gram staining and biochemical tests. Antibiotic susceptibility patterns were determined by disk diffusion, according to the CLSI 2024 guidelines. SPSS version 20 software was used for data analysis. In *Staphylococcus aureus* isolates, methicillin resistance was determined using a cefoxitin disk (30 µg), and vancomycin resistance was determined by broth microdilution. In vancomycin-resistant *Enterococcus* isolates, a vancomycin disk (30 µg) was used. In *Enterobacteriaceae*, the extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) phenotype was performed using ceftazidime (30 µg) and the ceftazidime/clavulanic acid combination disk (30/10 µg).

**Results:** Cutaneous leishmaniasis was detected in 65.3% of cases, of which 46 cases (26.6%) had secondary bacterial infection. *Staphylococcus aureus* (67.4%) and *Klebsiella pneumoniae* (13%) were the most common isolates. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was detected in 13 cases, accounting for 41.9% of the isolates. The frequency of Multidrug-resistant (MDR) *Staphylococcus aureus* among leishmaniasis patients was 38.7%, but all isolates were susceptible to vancomycin and teicoplanin. Two ESBL-producing *Escherichia coli* were isolated from leishmaniasis foot ulcers. Leg and back wounds were more frequently involved in bacterial infection ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Inappropriate environmental conditions and lack of treatment facilities play an important role in the occurrence and exacerbation of infectious leishmaniasis lesions. An integrated treatment approach and medical staff training can improve disease control and wound healing.

**Keywords:** antibiotic resistance, bacterial infection, cutaneous leishmaniasis, methicillin-resistant staphylococcus aureus.

Copyright © 2025 Hajati et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Tehran Univ Med J (TUMJ) 2025 September;83(6):446-55

<http://tumj.tums.ac.ir>