

## مروری بر حساسیت باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها

دکتر مسعود شریفی

### مقدمه

اطلاعات موجود نشان میدهند که نتایج خطرناک مقاومت میکروارگانیسم ها به آنتی بیوتیک ها فقط به بیمارستانهای شهری محدود نمیشود بلکه با فراوانی رو به افزایشی در بین توده مردم هم مشاهده میگردد از سوی دیگر مقاومت به آنتی بیوتیک هائی که راحت تر در دسترس عموم قرار میگیرند نظیر آمپی سیلین تتراسیکلین ، کلرامفنیکل و سولفامیدها در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است . وقتی آنتی بیوتیک ها در معرض فروش آزاد قرار میگیرند مصرف آن ها توسط بیماران بعلت عدم آگاهی موجب درمان بیهوده و گاهی اوقات مضر میشود .

از جمله علل دیگری که در زمینه مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها مطرح میگردد ، عدم وجود سرویس های مجهز آزمایشگاهی و یا عدم مراجعه به آن ها و نیز اطلاع ناکافی از حساسیت کنونی آنتی بیوتیک ها و عامل بیماریزا

مدت کوتاهی پس از مصرف آنتی بیوتیک ها برای درمان بیماریهای باکتریائی ، مسئله مقاومت باکتری ها هم مطرح شد . امروزه موضوع مقاومت باکتریها از اهم مسائلی است که باید به آن توجه نمود و برایش تدبیری اندیشید . از طرفی بار دیگر این موضوع براساس اطلاعات جدید از کشورهای مختلف مطرح میشود " . . . . مقاومت میکروارگانیسم های پاتوژن انسانی به آنتی بیوتیک ها را عمدتاً " باید به مصرف نسنجیده آنتی بیوتیک ها نسبت داد . چنین مصرفی چه برای اهداف درمانی باشد و چه بمنظور پیشگیری و نیز تجویزشان برای حیوانات موجب تجمع باکتریهای مقاوم در فلور بدن و انتشارشان در جوامع انسانی میگردد . . . . از طرف دیگر انتقال ژن های مقاومت در میان سوش های باکتریائی دامنه میکروارگانیسم های مقاوم را وسیع تر نموده است .

است .

تجسباتی که جدیداً در امریکای شمالی و انگلستان صورت گرفته نشان میدهند که برای تعداد قابل توجهی از افرادی که در بیمارستان بستری میشوند آنتی بیوتیک تجویز میگردد که در حدود یک سوم موارد آن برای پیشگیری است و نیز تأیید شده که برای تعداد قابل توجهی از بیماران که بین ۶۶ تا ۳۸ درصد برآورد میشود تجویز نامناسب و یا غیر اصولی بوده است .

در اکثر کشورهای در حال توسعه آنتی بیوتیک‌ها در معرض فروشی آزاد بوده و اکثراً بدون نظر پزشک مصرف میشوند . در مکزیک به مقاومت غیر منتظره و بسیار شایع *E. coli* به‌تری متوپریم برخورد میشود که احتمالاً نتیجه مصرف کنترل نشده است . (۱)

برآورد حساسیت میکروارگانیزم‌ها به عوامل ضد میکربی نه تنها به شناخت موقعیت کنونی عوامل بیماریزا در برابر آنتی بیوتیک‌ها و در نهایت به انتخاب بهتر آن‌ها میانجامد بلکه به اتخاذ سیاستی که حداقل بتواند روند مقاومت را کاهش دهد کمک خواهد کرد .

آزمایشگاه بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه رازی در فاصله بهار سال ۱۳۶۰ تا تابستان سال ۱۳۶۲ تعدادی مراجعه کننده در قسمت‌های مختلف منجمله بخش میکرب شناسی را پذیرفت . از میان نمونه‌های پاتولوژیک که از مراجعه‌کنندگان برداشت و مورد آزمایشات میکرب شناسی قرار گرفت ، تعدادی از سوش‌های میکربی جهت بررسی حساسیت به آنتی بیوتیک‌ها انتخاب شدند تا با متداول‌ترین روش معمول در آزمایشگاه‌های بالینی یعنی روش *Disk-Agar Diffusion* مورد آزمایش قرار گیرند . انتخاب سوش‌های میکربی براساس هیچ ضابطه بخصوصی (مثلاً از نوع معینی از نمونه پاتولوژیک ایزوله شده باشند) صورت نگرفت بلکه بطور اتفاقی (و یا بیشتر تحت تاثیر وجود امکانات) انجام پذیرفت .

روش انجام آزمایش:

آزمایش براساس روش استاندارد Kirby-Bauer و بشخ زیر صورت گرفته است .

۱- محیط‌های کشت : محیط کشت مولر هینتون آگار

(Mueller-Hinton Agar) جهت کشت میکروارگانیزم‌ها و آبگوشت تریپتیکازسوی (Trypticase Soy Broth) بمنظور تهیه مایه میکربی (Inoculum) انتخاب شدند . محیط مولر هینتون آگار بعد از تهیه و اتوکلاواژ بلافاصله بکمک بن ماری  $50^{\circ}$  خنک شده و سپس به نحوی در ظروف پتری استریل تقسیم میشد که ضخامتی برابر چهار میلیمتر داشته باشد .

۲- دیسک‌های پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها در فریزر و دیسک‌های سایر آنتی بیوتیک‌ها در یخچال نگهداری میشدند . دیسک‌هایی که میباید مورد استفاده قرار گیرند حدود یکساعت قبل از مصرف در حرارت آزمایشگاه قرارداده میشدند .

۳- برای تهیه مایه میکربی به ترتیب زیر عمل شده است .

الف - چهار تا پنج کلنی از میکروارگانیزم مورد نظر انتخاب شده و از آن سوسپانسیونی در ۵ میلی لیتر آبگوشت تریپتیکاز سوی تهیه میشد .

ب - آبگوشت فوق بمدت چند ساعت در حرارت  $35^{\circ}$  نگهداری میشد تا کدورت مناسبی پیدا کند . کدورت حاصل از رشد میکروارگانیزم با سولفات باریوم استاندارد مطابقت میشد .

برای تهیه سولفات باریوم استاندارد  $5 \text{ ml } 0.5$  از محلول  $1/175 \text{ W/Vol}$  کلرور باریوم ( $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) به  $99/5 \text{ ml}$  از محلول اسید سولفوریک ۳۶٪ اضافه میگردد و درون لوله‌های در پیچ دار دراز نور و در حرارت آزمایشگاه نگهداری میشد . محلول استاندارد که به شرح فوق تهیه میشد علی‌رغم گزارشاتی مبنی بر اینکه محلولی که در شرایط مذکور نگهداری شود فعالیت خود را بیش از شش ماه هم حفظ خواهد کرد ، قبل از پایان شش ماه تجدید میگردد .

ج - هنگام مصرف ، لوله‌ای محتوی محلول سولفات باریوم استاندارد را بشدت و بخوبی مخلوط نموده در صورت لزوم کدورت مایه میکربی با افزودن آبگوشت تریپتیکاز سوی به میزان محلول استاندارد رسانیده میشد .

۴- یک سواب پنبه‌ای استریل را به سوسپانسیونی

چنین حالتی متوالیا" برای استرپتومیسین، کلرامفنیکل، تتراسیکلین و اریترومیسین رخ داده است. ابتدا به نظر میرسید که تهیه پنی سیلین های نیمه سنتتیک مقاوم به آنزیم پنی سیلیناز و سپس تهیه سفالوسپورین ها مشکل درمان عفونت های استافیلوکوکی را رفع نماید. معذالک از سال بعد (۱۹۶۰) سوش های مقاوم به محصولات جدید هم نمایان گشتند بطوریکه چنین سوش هایی هم اکنون ۴۰ تا ۱۵ درصد از استافیلوکوک های را که در محیط های بیمارستانی ایزوله میشوند به خود اختصاص میدهند. مقاومت استافیلوکوک ها به متی سیلین حالت خاصی دارد که آن را تحت عنوان "سوش های هتروژن" میشناسیم (۵) گرچه در اکثر کشورهای توسعه یافته آندمی بیمارستانی استافیلوکوک های چند مقاومتی جای خود را به عفونت باسیل های گرام منفی داده بود اما مشاهدات جدید نشان میدهند که در استرالیا، ایالات متحده آمریکا و انگلستان عفونت های استافیلوکوکی که از دامنه مقاومت وسیعی به آنتی بیوتیک ها بویژه به متی سیلین و آمینوگلیکوزیدها برخوردارند افزایش یافته است. گزارشاتی که از کشورهای در حال توسعه در دست است نشان میدهند که سوش های *S. aureus* مقاوم به آنتی بیوتیک هایی که در این کشورها در دسترس قرار دارند بار دیگر عامل مهم عفونت های سخت بیمارستانی شده است (۱).

در مجموع استافیلوکوک نشان داده است که در مقاومت به عوامل ضد میکربی از قدرت شگرفی برخوردار است. علاوه بر مقاومت به پنی سیلین موارد مقاومت به سفالوسپورین ها و نیز به پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز هم مشکل دیگری است (۸). ضمناً مقاومت به ژانتا میسین و توبرامیسین هم مشاهده میشود (۵).

طبق نتایج حاصل از بررسی حاضر مؤثرترین آنتی بیوتیک ها را میتوان بعد از آمینوگلیکوزیدها (آمیگاسین و ژانتا میسین) سفالوسپورین ها و تری متوپریم سولفامتوکسازول در میان ماکروئیدها و گروه پنی سیلین های مقاوم به آنزیم پنی سیلیناز (اکسالیلین) جستجو کرد.

در سال ۱۹۷۶ بر روی تعداد قابل توجهی از سوش های میکربی در بیمارستان Henry-Mondor پاریس مطالعه ای صورت گرفت که از آن جمله بررسی حساسیت ۱۹۶۶ سوش

که به ترتیب فوق تهیه شده بود کاملاً "آغشته نموده و سپس با فشار دادن آن به جداره لوله محلول اضافی بدرون لوله برگردانده میشود. سواب مذکور در سطح محیط کشت مولر هینیتون آگار بطریقه مناسبی و در تمام جهات و سپس یک دور نیز به دور محیط کشت کشیده میشود.

۵- در قرار دادن دیسک های آنتی بیوتیک سعی میشد تا فاصله آن ها از لبه ظرف حداقل ۱۵ میلیمتر و فاصله هر دو دیسک مجاور نیز بطور متوسط ۳۰ میلی متر باشد. سپس بکمک یک پنس استریل روی هر یک از دیسک ها کمی فشار داده میشد تا از تماس کامل دیسک با محیط کشت اطمینان کامل حاصل شود. در فاصله زمانی که این بررسی انجام میگرفت چون تمامی انواع دیسک های آنتی بیوتیکی در دسترس قرار نداشته اند لذا انتخاب انواع دیسک ها بیشتر تحت تاثیر امکانات موجود صورت گرفته است.

۶- بعد از قرار دادن ظروف پتری در انکوباتور ۳۵، نتایج با اندازه گیری منطقه مهار شده (Zone of Inhibition) قرائت شده اند. نتایج حاصل در نمودارهای ضمیمه گنجانده شده اند.

### بحث و بررسی

موضوع مقاومت باکتری ها به مواد آنتی بیوتیکی برای اولین بار در مورد استافیلوکوک مطرح شد. در واقع پس از ورود پنی سیلین به درمان بیماریهای عفونی و بعد از آنکه استفاده از آنتی بیوتیک ها عمومیت یافت تعداد سوش های استافیلوکوکی مقاوم هم افزایش پیدا کرد. ارقام زیر که از یکی از بیمارستان های لندن بدست آمده بسط چنین مقاومتی را بخوبی نشان میدهد: در سال ۱۹۴۶، ۱۴٪ ایستافیلوکوک های ایزوله مقاوم بوده اند. در سال ۱۹۴۷، ۳۸٪، در سال ۱۹۴۸، ۵۹٪ و از سال ۱۹۵۰ اکثر عفونت های استافیلوکوکی بیمارستانی مربوط به استافیلوکوک های مقاوم به پنی سیلین بوده است. البته مشابه همین امر در سایر نقاط هم مشاهده شده است.

استفاده بعدی سایر آنتی بیوتیک ها هم تحول مشابهی را البته با شدت متغیری پیموده (چون این تحول به موازات میزان استفاده از ماده دارویی مورد نظر بوده است)

گوش (مهاجر جنگ) ایزوله شده بود که فقط به کار بنی سیلین حساس بود.

#### آنتروباکتریاسه:

اعضاء خانواده آنتروباکتریاسه اگرچه اغلب فقط میزبان عادی لوله گوارش هستند اما عفونت هائی که بوجود میاورند چند سالی است بشکل قابل توجهی بطور منظم و مداوم افزایش یافته است در این مورد بخصوص مطالعات Finland چنین تحولی را ثابت میکنند. (۵) از جانب دیگر قدرت مقاومتی که باکتریهای مذکور نسبت به آنتی بیوتیک هائی که متوالیا وارد عرصه درمان شده اند از خود نشان داده اند یکی از عمده ترین دلایلی است که برای بیان پدیده مقاومت باسیل های گرام منفی ارائه میشود. تحول باسیل های گرام منفی در جهت مقاومت هر سال مورد تایید قرار میگیرد و نتایج بررسی ها نشان میدهند که مقاومت چند گانه هم شایع است. بطوریکه در سال ۱۹۷۳ تحقیقی همزمان با هم در سه مرکز بیمارستانی در پاریس انجام گرفت که نشان داد تعداد غیر قابل اغماض از باسیل های گرام منفی به تمام آنتی بیوتیک ها مقاوم هستند (آنتی بیوتیک هائی که در درمان عفونت های عمومی قابل مصرف میباشد). سوش های دیگری هم که تعداد شان آشکارا بیشتر بود فقط به یک یا دو ماده حساس بودند بطوریکه در چنین بیمارستان هائی نسبت سوش های چند مقاومتی دو دسته مذکور از یک سوم سوش های سرایتا پروویدانسیا و پیوسیونیک ایزوله شده تجاوز مینمود و حتی در مورد سرایتا این نسبت به ۸۰٪ میرسید در حالیکه ۴۵٪ سوش های سرایتا مقاوم به همه مواد داروئی بودند. امروز "باکتری های مقاوم به همه گیر بین باسیل های گرام منفی واقعیتی بشمار میروند (۵).

با این وجود نتایج بررسی نشان میدهند که حساسیت به آنتی بیوتیک ها در بین اعضاء خانواده آنتروباکتریاسه متفاوت است.

E. coli گرچه به آمپی سیلین، تتراسیکلین و سولفامیدها مقاومت نسبتا قابل توجهی دارد اما بطور کلی حساس تر از بقیه است.

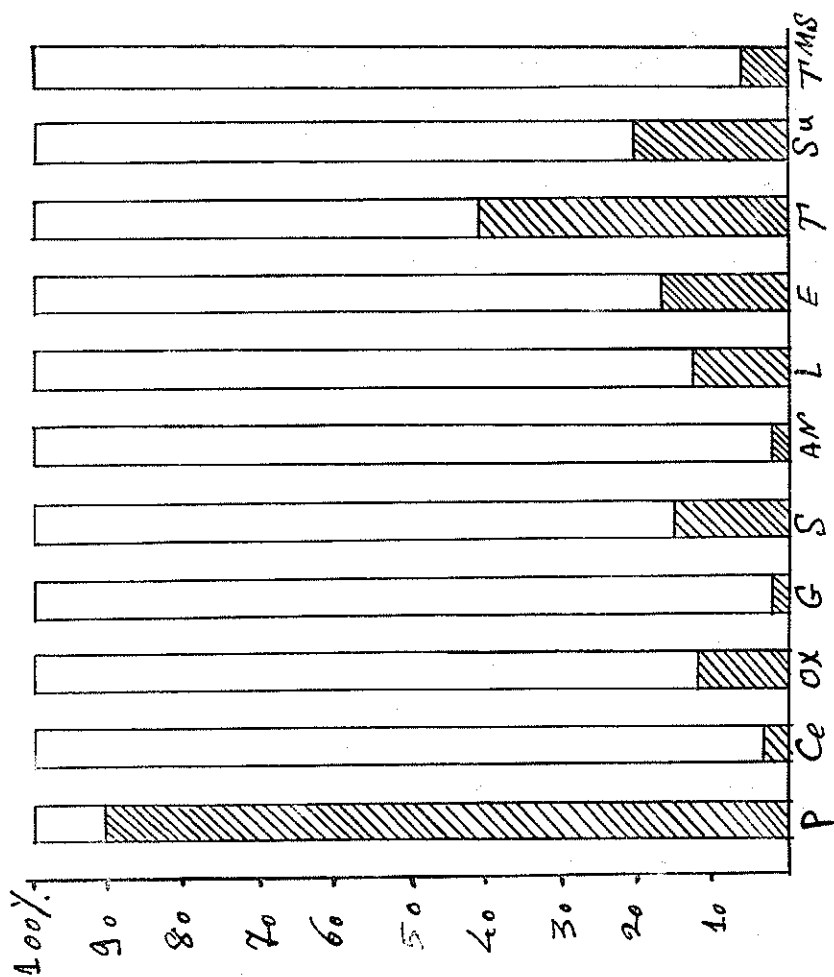
گزارشات متعددی در مورد مقاومت قابل ملاحظه

استافیلوکوکی (S. aureus) بود (۵). نتایج حاضر در مقایسه با بررسی بیمارستان هنرمی موندور نشان میدهند که در اینجا مقاومت به تتراسیکلین از درصد بیشتری برخوردار است. پسودوموناس را امروز از جمله مقاوم ترین باکتریها میشناسیم که معمولا "چهار آنتی بیوتیک کار پنی سیلین زاننامیسین، توپرامیسین و کلیستین بر روی آن مؤثر هستند (۶) اگرچه سوش های مقاوم به کار پنی سیلین و حتی به آمینو گلیکوزیدهای جدید نیز رو به افزایش میباشد (۵).

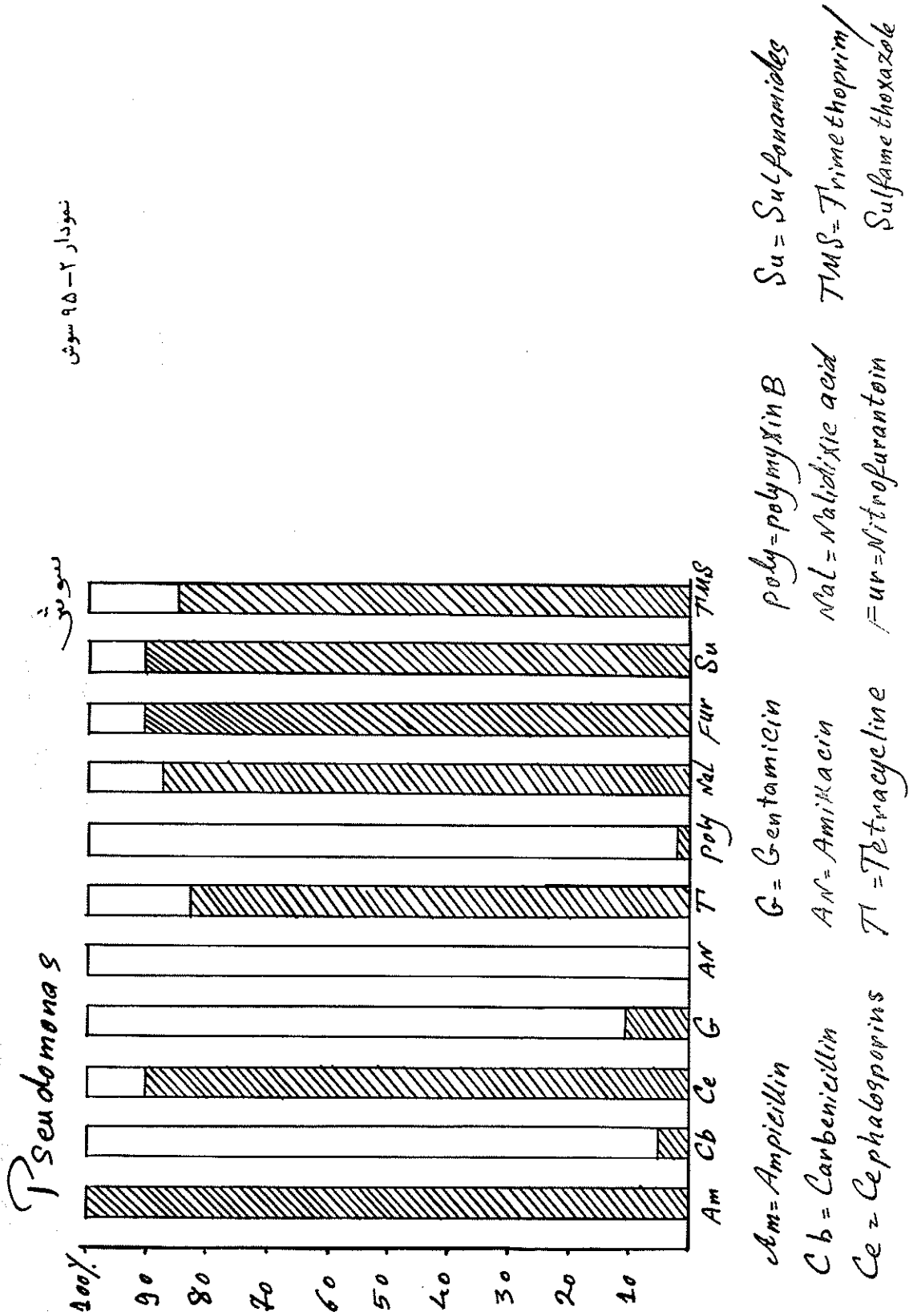
بررسی ۷۹۶ سوش پسودوموناس در بیمارستان هنرمی موندور پاریس (۵) نشان میدهد که بیش از ۹۰٪ سوش ها به سولفامیدها، ترمی متوپریم سولفاستوکسازول، اسیدنالییدیکسیک، نیتروفوران توئین و تتراسیکلین مقاومت نشان داده اند. اما در بررسی حاضر مقاومت به مواد فوق نسبتا کمتر بوده است و علاوه بر آن خوشبختانه حساسیت به کار پنی سیلین، زاننامیسین و آمیکاسین نسبت به آنچه که نتایج بیمارستان فوق نشان میدهند بسیار بیشتر است. اگرچه نتایج بررسی بیمارستان هنرمی موندور حاصل مطالعه سوش های بیمارستانی بوده و بررسی حاضر در واقع نتیجه مطالعه سوش های خارج بیمارستانی محسوب میشود اما نباید از نظر دور داشت که سوش هائی که مورد مطالعه قرار گرفته اند اولاً به یک منطقه جنگی تعلق دارند (مصرف آنتی بیوتیک بالطبع زیاد است) و ثانياً "اکثرا" از افرادی ایزوله شده اند که بعلت جراحات های مختلف برای مدت کم و بیش طولانی در بیمارستان بستری بوده اند (و یا در اردوگاه های مهاجرین جنگی سکنی داشته اند). آنچه در مورد پسودوموناس مشاهده گردید این بود که هرچه از آغاز جنگ زمان بیشتری میگذشت تعداد مواردی که به عفونت با پسودوموناس برخورد میشد بیشتر (بخصوص در میان مهاجرین جنگ) و مقاومت سوش هائی که ایزوله میشدند نیز قابل توجه تر بود. تاحدی که در بعضی موارد، اگرچه بندرت برخورد شد، سوش هائی از پسودوموناس ایزوله شدند که به استثناء آمیکاسین فقط به کار بنی سیلین و یا پلی میکسین حساسیت نشان میدادند این مورد شامل یک سوش ایزوله شده از زخم دست بود (جراحی در اثر انفجار نارنجک که بعد تحت عمل جراحی هم قرار گرفته بود) که فقط به پلی میکسین ب حساسیت داشت و سوش دیگر از چرک

*Staphylococcus aureus*

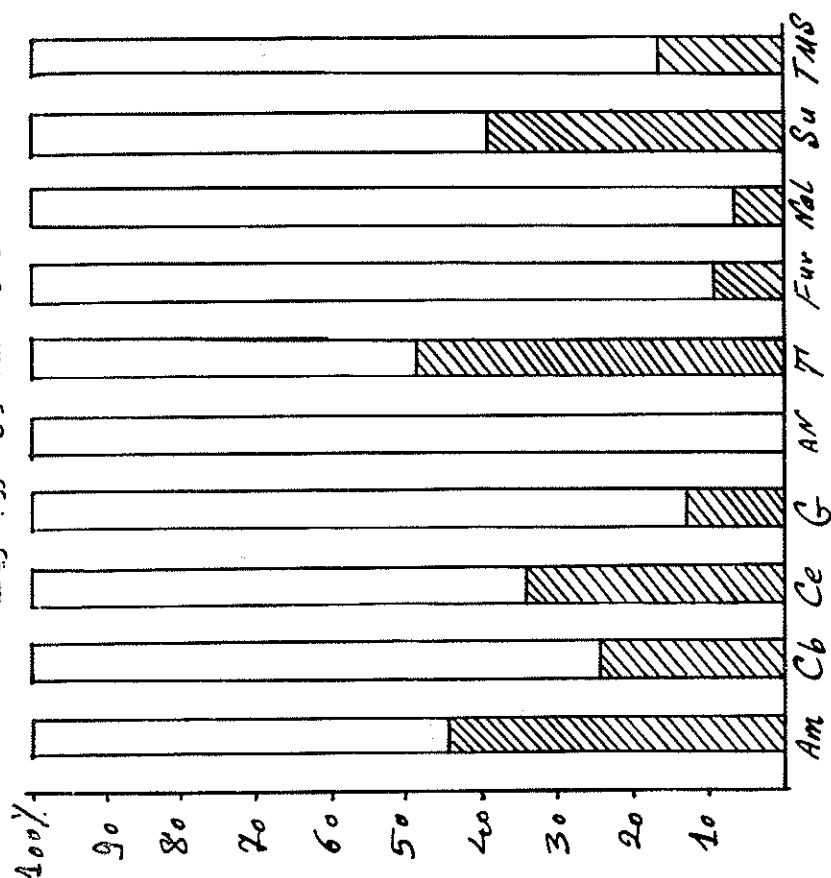
نمودار ۱۰۲ سوش



- P = Penicillin G
  - Ce = Cephalosporins
  - Ox = Oxacilline
  - G = Gentamicin
  - S = Streptomycin
  - AN = Amikacin
  - L = Lincomycin
  - E = Erythromycin
  - T = Tetracycline
  - Su = Sulfonamides
  - TMS = Trimethoprim Sulfamethoxazole
- سوش‌های حساس  
سوش‌های مقاوم  
حدولسا



نمودار ۳-۴۵۶ سوش آنتر و باکتریاسه



Am = Ampicillin

Cb = Carbenicillin

Ce = Cephalosporins

G = Gentamicin

AN = Amikacin

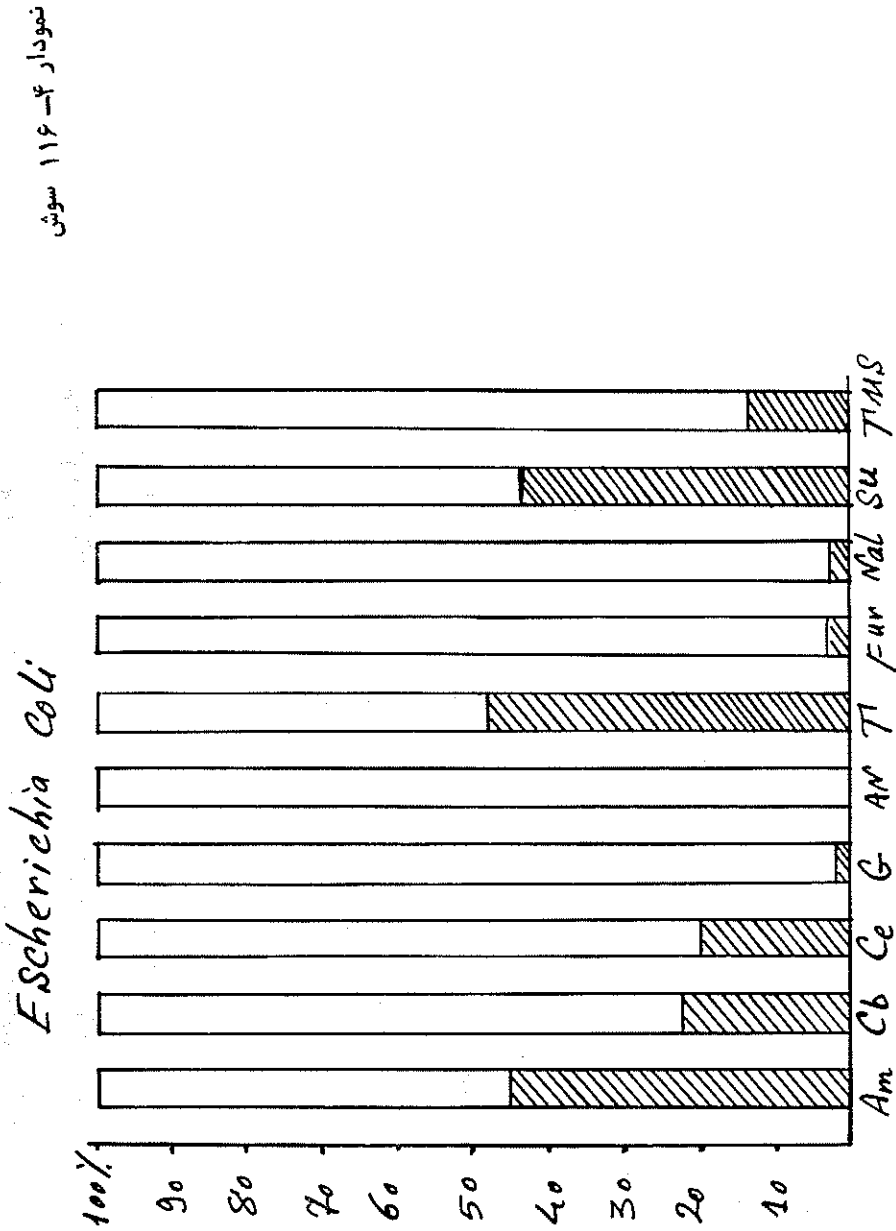
T = Tetracycline

Fur = Nitrofurantoin

Nal = Nalidixic acid

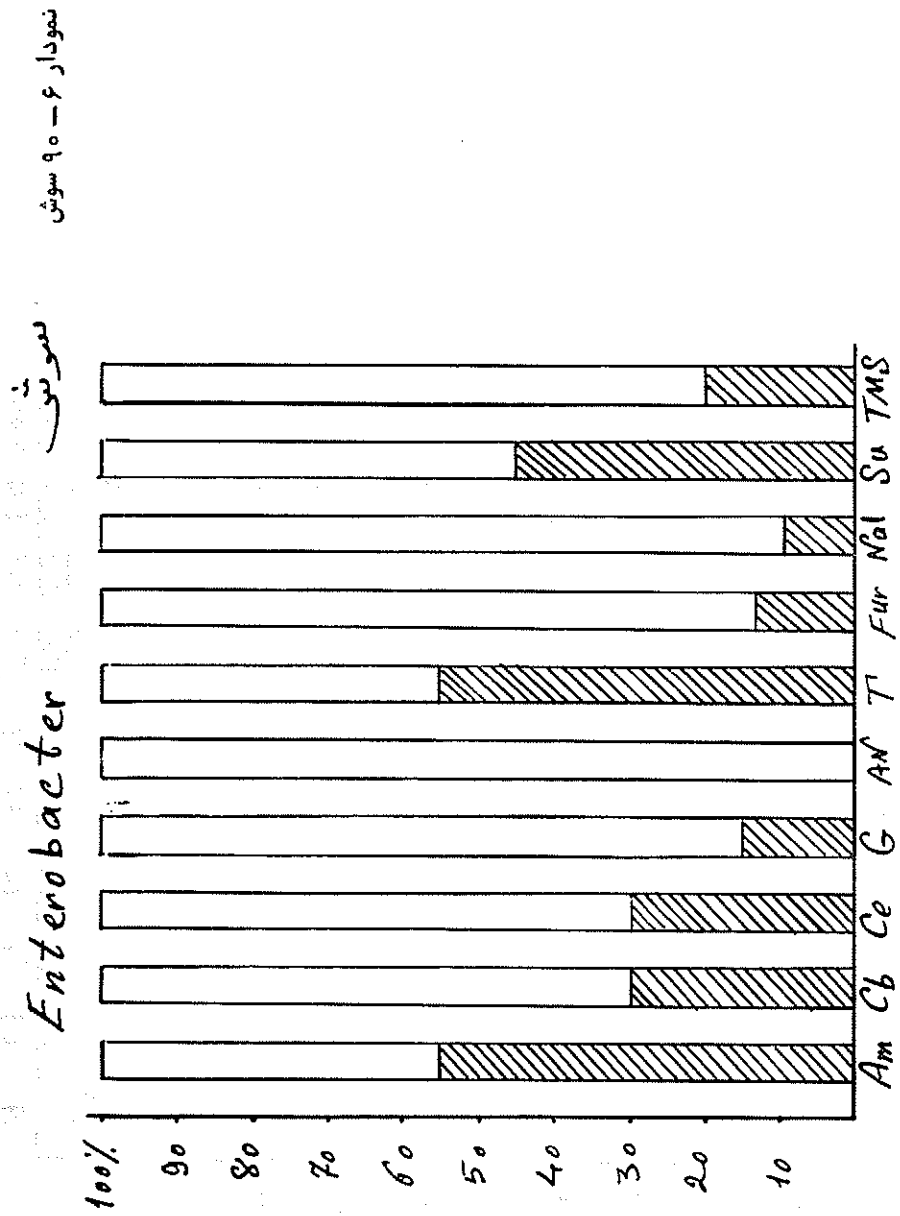
Su = Sulfonamides

TMS = Trimethoprim Sulfamethoxazole

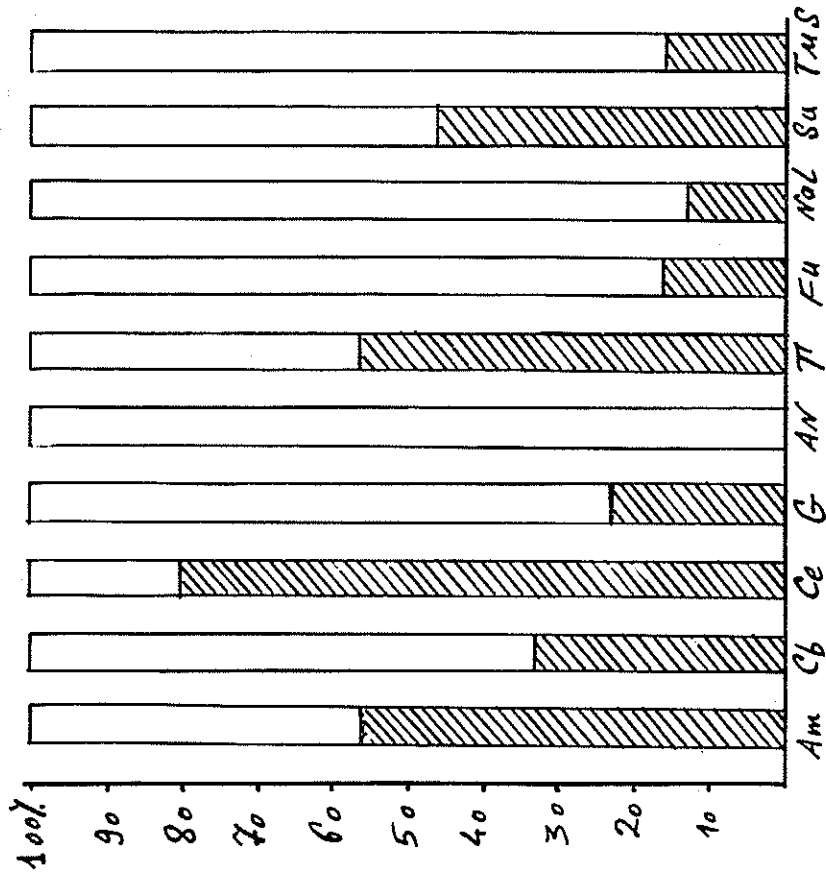






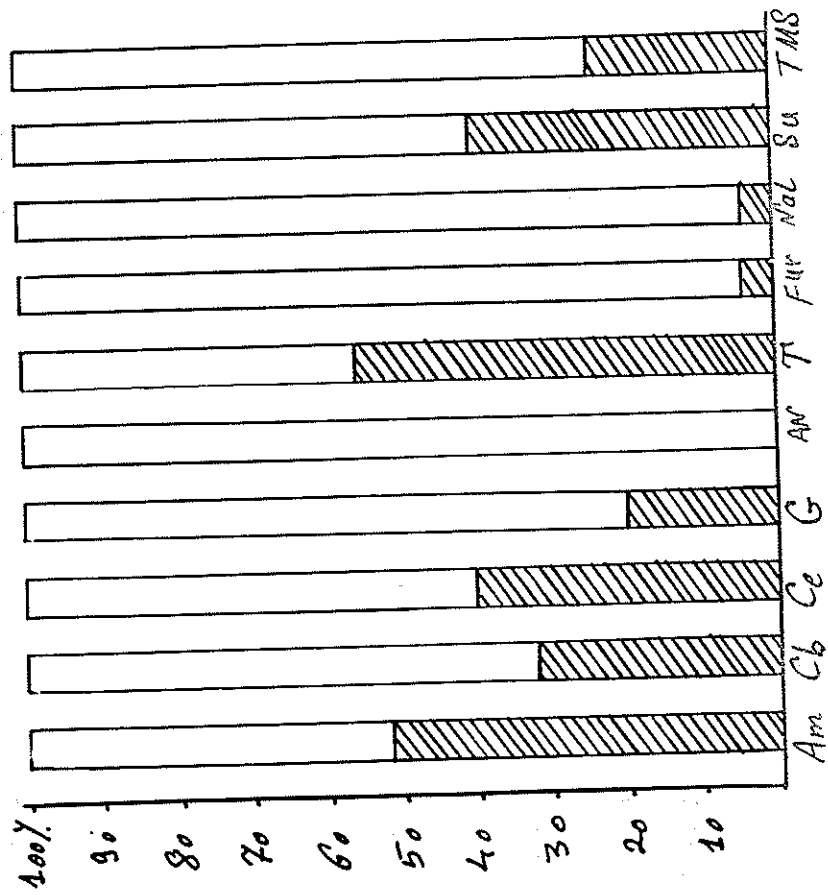


Serratia نمودار ۷-۳۰ سوش

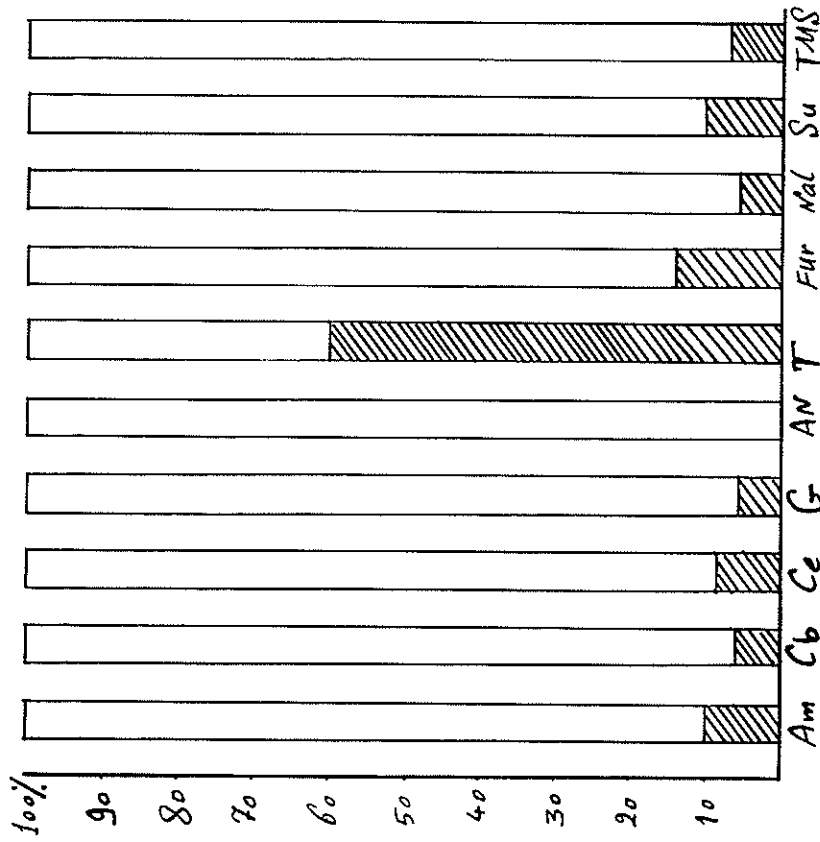


شماره ۸-۲۵ سوش

*Citrobacter*



*Proteus mirabilis* نمودار ۹-۱۰۵ سوش



بررسی سوش های میکربی در بیمارستان هنری موندور مقاومت زیاد پروتئوس میرابیلیس به تتراسیکلین - کلیستین و نیتروفورانتوئین را نشان میدهد (۵) ولی ما بطور کلی با این باکتری مشکل عمده ای نداریم .

#### نتیجه

نتایج حاصل از این بررسی و گزارشات متعددی که متوالیا " در مورد مقاومت میکربی در دنیا ارائه میشود بوضوح نشان میدهند که در هیچ مورد نمیتوان آنتی بیوتیکی را بدون دغدغه مسئله مقاومت بکار گرفت . اگرچه بعضی از آنها هنوز تاثیر خوب و یا نسبتا " خوبی بر باکتریها دارند ولی برخی دیگر عملا " از دایره فعالیت خارج شده اند و یا بزودی خارج خواهند شد و فقط به آنتی بیوتیک هایی که جدیداً وارد عرصه درمان میشوند میتوان چشم دوخت . اما آیا بهتر نیست که در کنار تجسس و بکارگیری مواد جدید تدابیری هم در جهت استفاده منطقی تر آن ها اتخاذ گردد ؟

آنچه که بیلان کنونی مینامیم نشان میدهد که بخصوص در مورد باسیل های گرام منفی و استافیلوکوک نه تنها در موقعیت مناسبی نیستیم بلکه از ریشه کن کردن بسیاری از بیماریهای عفونی دور شده و خود موجب تغییر اتیولوژی آنها شدیم (۵) عمده ترین علت را به وجود ژن های مقاومت قابل انتقال باید نسبت داد . اما نباید از نظر دور داشت که فشار انتخابی ناشی از استفاده گسترده آنتی بیوتیک ها به گزینش سوش های میکربی با مقاومت چندگانه میانجامد . گزارشات متعددی در مورد سیاست تحدید مصرف آنتی - بیوتیک ها بخصوص در مراکز بیمارستانی وجود دارد که با موفقیت روبرو بوده است (۵) .

ضمناً " جلوگیری و یا محدود کردن فروش آزاد آنتی بیوتیک ها از مصرف بی رویه مواد مذکور توسط عامه مردم ، که از مکانیسم عمل و فاکتورهای که بردنای آنتی بیوتیکها حکمفرما هستند آگاهی کافی ندارند خواهد کاست .

E.coli به مواد مذکور وجود دارد از آن جمله استفاده وسیع تتراسیکلین در درمان عفونت های معمولی در انگلستان بعنوان عمده ترین عامل فراوانی سوش های E.coli مقاوم به تتراسیکلین محسوب میشود که در مدفوع توده مردم Bristol وجود دارد . ضمناً " تعداد زیادی از سوش های فوق به آمپی سیلین هم مقاوم میباشند . (۱)

گروه کلبسیلا ، آنتروباکتر ، سراتیا مقاومت بیشتری دارد و مقاومت به ترتیب از کلبسیلا به آنتروباکتر و سراتیا رو به افزایش است . درصد قابل توجهی از سوش ها به آمپی سیلین مقاوم هستند . میدانیم که ۲/۳ کلبسیلاها بتالاکتاماز ترشح میکنند که از این نظر آمپی سیلین بر آن ها بی تاثیر است (۴) . کاربنی سیلین فعالیت بیشتری بر آن ها دارد و سفالوسپورین ها نسبت به پنی سیلین ها تاثیر بیشتری بر این گروه دارند البته به استثناء سراتیا که مقاومت قابل توجهی را به سفالوسپورین ها ابراز میدارد . تتراسیکلین و سولفامیدها در موقعیتی مشابه آمپی سیلین واقع شده اند . اسپسید نالیدیکسیک ، مشتقات نیتروفوران و تری متوپریم سولفامتو کسازول در وضع نسبتاً " مطلوب تری قرار دارند و سرانجام در این مورد آمینوگلی کوزیدها در موقعیت کاملاً " مناسب تری قرار دارند و عملاً " همه به آمیکاسین بطور کامل حساس هستند نتایج مطالعه سوش های بیمارستان هنری موندور علاوه بر اینکه در مجموع مقاومت بیشتری را برای اعضاء این گروه نشان میدهد مقاومت به آمیکاسین را هم میتوان در آن مشاهده نمود .

سیتروباکتر از جمله باکتریهای است که نسبت به سایر آنتروباکتریا سه کمتر ایزوله میشود و اگرچه مقاومت چند گانه دارد باین حال نتایج حاصله حد واسطی است بین آنچه که برای کلبسیلا و آنتروباکتر مشاهده میشود .

پروتئوس میرابیلیس بیش از پروتئوس های اندول مثبت و پروویدانسیا ایزوله میشود و خوشبختانه نسبت به آن ها هم حساسیت بیشتری به آنتی بیوتیک ها دارد (چون تعداد پروتئوس های اندول مثبت و پروویدانسیا که مطالعه شده اند قابل توجه نبود لذا از ذکر آن ها خودداری شد) . بطور کلی بد استثناء تتراسیکلین که تاثیر کمتری دارد بقیه آنتی بیوتیکها تاثیر قابل ملاحظه ای بر روی آن دارند .

## خلاصه

میگردد علل متعددی شمرده میشود که بعضی از آن ها عبارتند از: عدم وجود سرویس های مجهز آزمایشگاهی و یا عدم مراجعه به آنها، عدم آگاهی کافی از موقعیت کنونی باکتریها در مقابل عوامل ضد میکروبی، فروش آزاد آنتی بیوتیک ها که موجب میشود تا بدون نظر پزشک مصرف شوند، مصرف زیاد از آنتی بیوتیک که باعث مقاومت گسترده میگردد و... با توجه به اهمیت خاصی که باید برای برآورد حساسیت باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها قائل شد تعدادی از سوش های باکتریائی انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج گسترش مقاومت کم و بیش قابل توجهی را بویژه در میان باسیل های گرام منفی نشان میدهد. از این جهت لزوم اتخاذ سیاست هایی که حداقل به کاهش چنین روندی کمک کند کاملاً محسوس میباشد.

با آنکه تهیه داروهای ضد میکروبی در کاهش میزان بیماریزائی و مرگ و میر بسیاری از بیماریهای عفونی نقش مهمی را ایفا نموده اند اما از آنجائی که باکتری ها میتوانند مقاومت به آنتی بیوتیک ها را کسب کنند و نیز بدلیل توسعه چنین مقاومتی مواد داروئی تاثیر خود را از دست میدهند. حال بعنوان چاره اندیشی میباید آنتی بیوتیک های متنوع تری که فعالیت های درمانی و یا پیشگیری فزاینده تری دارند تهیه نمود.

از آن جایی که روند میکروارگانسیم ها از ویژگی خاصی برخوردار است برآورد حساسیت به داروها نیز مقام مهمی را اشغال میکند. زیرا برای آنچه که تحت عنوان مصرف بی رویه یا غیراصولی و یا نسنجیده از آنتی بیوتیک ها مطرح

## REFERENCES

- 1- Antimicrobial Resistance. W.H.O. - 61(3): 383-394 1983.
- 2- Bailey - Scoth Diagnostic Microbiology Mosby. Company. 4<sup>th</sup> Ed. 1974.
- 3- Collins. C.H. and Lyne. P.M. Microbiological Methods 4<sup>th</sup> Ed. Butterworths. 1976.
- 4- DAGUET. G.L. Techniques en Bacteriologie Volume 1. Flammarion Medicine-Sciences. Editeurs, Paris. 1972.
- 5- Duval. J.-Soussy. C.J. Abrege. d. Antibiotherapie. Masson Editeurs. Paris. 1977.
- 6- Ferron. A. Bacteriologie Edition. CROUAN et ROQUES - LILLE. 8<sup>th</sup> Ed. 1975.
- 7- Frankel Sam, Reitman Stanley. Sonnenwirth. A.C. Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis Volume 2. Mosby Company 7<sup>th</sup> Ed. 1970.
- 8- John Bernard Henry Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods Saunders Company 6<sup>th</sup> Ed. 1979.
- 9- Sydney. M.F.-William. J.M. Diagnostic Microbiology Mosby. 6<sup>th</sup> Ed. 1982.