

بررسی مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و آمینوگلیکوزیدها

دکتر پرویز مالک‌نژاد، دانشیار گروه آموزشی میکروپزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
مرضیه علی‌قلی، عضو هیأت علمی گروه آموزشی میکروپزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سمیرا موسوی، دکترای داروسازی

Study of Pseudomonas Aeruginosa Resistance to Penicillines, Cephalosporins and Aminoglycosides ABSTRACT

Drug therapy and prophylaxy in infectious diseases, from hygienic and economical point of view, are very importante.

Infections caused by pseudomonas aeruginosa were particularly severe, with high mortality rates. In the recent years pseudomonas aeruginosa continued to cause the most severe, life-threatening infections in burned patients, in spite of the introduction of a wide variety of antibiotics advised specifically for their anti pseudomonal activity.

The aim of this study, in which many cases of ps.aeruginosa infections are assessed is to identify the drug resistance of this bacteria to penicillines, cephalosporins and aminoglycosides by antibiotic sensitivity test (disk agar diffusion). Results as percent of resistance to each antibiotic were 89% to carbenicillin, 55% to piperacillin, 89% to mezlocillin, 89.5% to ticarcillin + clavulonic acid, 85% to ceftriaxone, 95% to tobramycin, 5% of all isolates were not sensitive to any antibiotics.

Key Words: Pseudomona Aeruginosa; Antibiotics; Resistance

چکیده

درصد، تیکارسیلین + کلاولانیک اسید ۸۹/۵ درصد، سفتری آکسون ۸۹ درصد و توپرومایسین ۹۵ درصد می‌باشد. پنج درصد کل سودوموناس آئروژینوزای جدا شده به کلیه آنتی‌بیوتیک‌های فوق مقاومت نشان داده‌اند.

واژه‌های کلیدی: سودوموناس آئروژینوزا؛ آنتی‌بیوتیک؛ مقاومت

مقدمه

درمان عفونت‌های سودوموناسی یک گرفتاری دائمی برای پزشکان محسوب می‌شود. ترکیبی از ویژگی‌های مختلف مانند توانایی زنده ماندن و پخش شدن در محیط، عوامل ویروالانس متعدد و مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها و دزانتکتانهای مصرفی متداول، موجب شده است که این باکتری به عنوان یک پاتوژن به

دارودرمانی و پیش‌گیری در بیماری‌های عفونی از نقطه‌نظر بهداشتی، درمانی و اقتصادی حائز اهمیت فراوان می‌باشد، و در این میان عفونت‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا بسیار شدید بوده درصد مرگ و میر بالایی را دارا می‌باشد. در سال‌های اخیر علی‌رغم معرفی انواع مختلف از آنتی‌بیوتیک‌های با فعالیت ضدسودوموناسی، این ارگانیزم بعلت کسب مقاومت دارویی، عفونت‌های شدیدی را در سوختگی‌ها به وجود آورده است. هدف از این بررسی تعیین مقاومت دارویی این باکتری بر علیه پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و آمینوگلیکوزیدها با روش دیسک آگار دیفیوژن است. درصد مقاومت حاصله نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های استفاده شده در این بررسی عبارت است از مزلوسیلین ۸۹ درصد، پیپراسیلین ۵۵ درصد، کربنی‌سیلین ۸۹

از علل مرگ و میر بیماران با سوختگی‌های وسیع، عفونت ناشی از تهاجم مستقیم میکروبیها به بافت زنده زیر اسکار و پیدایش باکتری می‌باشد.

متعاقب سوختگی‌ها بیمار دچار ضعف سیستم ایمنی می‌گردد که بخشی از آن به علت فعال شدن پروتئازهای میزبان و همچنین فعال شدن سیستم آبخاری مولد پروتئاز (Protease - Generating Cascade System Activation) است علاوه بر آن پروتئازهای آزاد شده از سلولهای صدمه دیده نیز وارد جریان خون می‌گردند. در این حال ممانعت کننده‌های پروتئازهای میزبان سعی در کنترل این پروتئازها دارند و در نتیجه سطح این ممانعت کننده‌ها در بدن کاهش یافته و فعالیت پروتئازی سر می‌افزایش می‌یابد (۱).

عوامل ایجادکننده عفونت زخم‌های ناشی از سوختگی

مهمترین عوامل میکروبی عبارتند از: استافیلوکوکوس اورئوس، باکتریهای گرم‌منفی خانواده انتروباکتریاسیه و سودوموناس آئروژینوزا.

سودوموناس آئروژینوزا

این باکتری باسیلی است گرم‌منفی، هوازی فاقد قدرت تخمیری، بدون اسپور و متحرک که دارای لایه لعاب سلولی (Slime layer) شبیه به کپسول در خارج از خود می‌باشد که از آلزینات پلی‌مری آنیونیک تشکیل شده است. این ارگانیزم توانایی بالایی در سازگاری با محیط دارد و می‌تواند از ۸۰ نوع ترکیب آلی برای رشد خود استفاده نماید. در طبیعت روی منابع مرطوب زندگی می‌کند و حتی در آب مقطر نیز زنده می‌ماند (۶) و در محیطهای بیمارستانی، در انکوباتورها، لگن‌های شست و شو، سوندهای ادراری و بسیاری از لوازم پزشکی، دست‌شویی و توالت‌ها، لباس و دست کارکنان بیمارستان و در دستگاههای خنک‌کننده به مقدار زیادی وجود دارد. بعد از اشریشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس، سومین ارگانیزم شایع در عفونتهای بیمارستانی است که منجر به مرگ در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس (Cystic fibrosis)، بیماریهای نئوپلازیک (Neoplastic disease) و سوختگی‌های شدید می‌شود. گزارش سازمان National Nosocomial Infection Study (NNIS) و (CDC) Center for Disease Control در سالهای ۱۹۸۰-۱۹۸۲ بیانگر افزایش چشمگیر عفونت با این باکتری در اکثر نقاط بدن، به ویژه عفونت ناشی از سوختگی‌هاست (۱).

ویژه در افرادی که دفاع آنها تغییر نموده، مطرح گردد، مثلاً بیماران مبتلا به سیستیک فیبروز (cystic fibrosis)، زخمهای حاصل از تروما، سوختگی‌های شدید و یا بیماریهای بدخیم. سودوموناس آئروژینوزا سومین عامل شایع و متداول عفونتهای بیمارستانی بعد از اشریشیاکلی و استافیلوکوک اورئوس است که حدود ده درصد کل عفونتهای بیمارستانی را تشکیل می‌دهد. سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های رایج مصرفی مقاوم است و این مقاومت بالا را می‌توان به کاهش یا عدم نفوذپذیری غشاء خارجی سلول باکتری مربوط دانست. علاوه بر آن سودوموناس آئروژینوزا ممکن است چندین مکانیزم مقاومت مانند اصلاح و تغییر دادن راه ورود غشاء خارجی، تولید آنزیم‌های غیرفعال کننده دارو و تغییر در ساختمان نقاط هدف را اعمال نماید. داروهایی که فعالیت بر علیه این دارو را دارند عمدتاً متعلق به خانواده‌های بتالاکتام و آمینوگلیکوزید می‌باشند. فلوروکینولون‌ها مانند سیپروفلوکساسین نیز تأثیر خوبی بر روی این باکتری دارد.

هدف

هدف از این تحقیق، بررسی مقاومت و حساسیت سودوموناس آئروژینوزای جدا شده از زخم‌های ناشی از سوختگی، نسبت به آنتی‌بیوتیکهای موکسالاکتام (Moxalactam) و سفتریاکسون (Ceftriaxon) از سفالوسپورین‌ها (Cephalosporins)، پی‌پراسیلین (Piperacillin)، کاربنی‌سیلین (Carbencillin)، تیکارسیلین (Ticarcillin) و مزلوسیلین (Mezlocillin) از گروه پنی‌سیلین‌ها (Penicillins)، آمیکاسین (Amikacin)، جنتامایسین (Gentamicin) و توبرامایسین (Tobramycin) از آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides) می‌باشد.

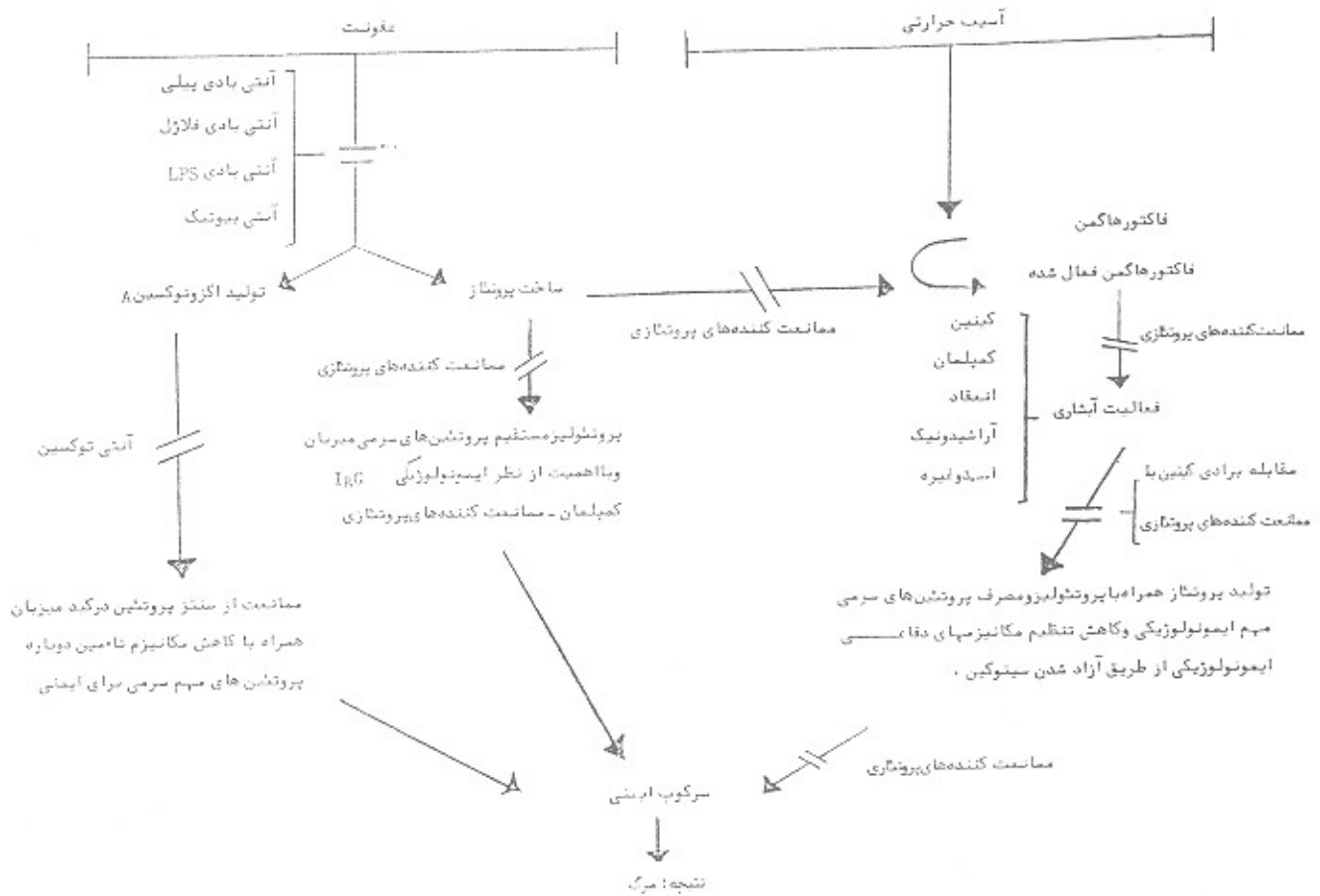
تعریف سوختگی

ضایعاتی را که در بدن بویژه بر روی پوست و بافت زیرین آن در اثر مواد سوزاننده ایجاد می‌گردد، سوختگی می‌گویند. صرف‌نظر از ضایعات موضعی، در حقیقت سوختگی عبارت از مسمومیتی است که در نتیجه جذب مواد سوزاننده توسط بافت حاصل می‌گردد. سوختگی ممکن است در نتیجه عوامل فیزیکی چون حرارت، جریان الکتریسته یا در اثر عوامل شیمیایی مانند اسیدوباز باشد. حرارت می‌تواند بصورت تشعشع، انفجار یا اشتعال باشد (۱۷). سوختگی‌ها را معمولاً بر اساس ضایعات به سه درجه تقسیم‌بندی می‌کنند (۹).

ارگانیزم‌ها در محل، مواد غذایی نیز در محیط رشد باکتری کاهش می‌یابد. بالا بودن غلظت مواد غذایی در فاصله‌ای دورتر یک گزاینده را ایجاد می‌نماید که موجب انتقال سویه‌های متحرک به محل شده و در ضمن به علت تخریب پروتئولیتیک دیواره عروق، ارگانیزم‌ها به جریان خون رفته و موجب سپتی‌سمی می‌گردند. چگونگی تضعیف سیستم ایمنی در بیماران سوخته و همچنین عملکرد سودوموناس اثر وینوزا که به مرگ بیماران منجر می‌شود و الگوی درمانی جدید در عفونت زخمهای سوخته در شکل (۱) آمده است (۱).

ابتدا جایگزینی این باکتری در محل سوختگی رخ می‌دهد که ممکن است در اثر آلودگی زخم با فلور نرمال خود بیمار یا از منابع محیطی و اکثراً به وسیله پرسنل بیمارستان ایجاد شود. باکتریها به وسیله پیلی به سلولهای بافت زیرجلدی می‌چسبند و پس از رشد، آنزیمهای پروتاز و اگزوتوکسین A تولید می‌کنند. تجزیه پروتئین‌های میزبان به وسیله پروتازها رخ داده و موجب تخریب بافت شده و در نتیجه مواد غذایی بیشتری مانند اسیدهای آمینه در اختیار باکتری قرار می‌گیرد و رشد آنها را تسریع می‌نماید. پروتازها علاوه بر آسیب به بافت نرم ممکن است پروتئین‌هایی را که نقش دفاعی در بدن میزبان دارند نیز تجزیه نمایند و موجب تضعیف بیشتر سیستم ایمنی گشته و متعاقباً افزایش سرعت رشد و تعداد

شکل ۱- واکنشهای متقابل سودوموناس و میزبان که منجر به عفونتهای کشنده می‌گردد و الگوی درمانی جدید (۱)



درمان

قبل از سالهای ۱۹۵۰، مرگ و میر بیماران سوخته به علت عفونت با باکتریهای گرم مثبت نظیر استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوکوس پنومونیه رخ می‌داد. معرفی داروهای ضدباکتریال که بر روی گرم مثبت‌ها مؤثر بود، موجب جایگزینی بوسیله باکتری‌های گرم منفی گردید (۱).

عفونت با سودوموناس اوئروینوزا جدی و با درصد بالایی از

مرگ و میر همراه می‌باشد. این باکتری علی‌رغم معرفی آنتی‌بیوتیکهایی با فعالیت ضد سودوموناسی موجب عفونتهای خطرناکی در بیماران سوخته می‌گردد. یک استئینو سوختگی در امریکا، درصد مرگ و میر ناشی از عفونتهای این باکتری را ۷۷ درصد اعلام نموده که ۲۸ درصد بالاتر از نرخ مرگ و میر پیش‌بینی شده بر اساس صدمات وارده بود (۱). بیشتر آنتی‌بیوتیکهایی که در درمان عفونتهای ناشی از سودوموناس اوئروینوزا استفاده می‌شود

محصولات جدیدی مانند سفپیم (Cefepime) و سفپیروم (Cefpirome) عواملی از نسل چهارم می‌باشند که خاصیت ضدسودوموناسی دارند (۱).

با وجود مشاهده سینرژسم در استفاده از آمینوگلیکوزیدها با بیشتر سفالوسپورین‌های جدید مانند سفپیروم (Cefpirome) (۷)، بسیاری از پزشکان ترجیح می‌دهند که یک آمینوگلیکوزید را با یک کریوکسی یا اوره ایدیوپنی‌سیلین مصرف کنند زیرا کمتر نفروتوکسیک بوده و در ضمن ارزاتر است (۱).

یکی از امیدواریها در درمان عفونت‌های سودوموناس در سالهای اخیر، مصرفی فلوروکینولونها بوده است. در این گروه، سیپروفلوکساسین (Ciproflaxacin)، به علت داشتن پایین‌ترین میزان MIC برای سودوموناس آئروژینوزا، بیشترین مصرف را در درمان دارد (۱).

به علت شکستهای درمانی، الگوی درمانی جدیدی در عفونت‌های سوختگی مطرح شده است که در شکل (۱) آمده است مانند استفاده از سرمهای ضدپلی، فلاژل به منظور جلوگیری از جایگزینی باکتری، آنتی‌بادی ضدلیپولی ساکارید به همراه آنتی‌بیوتیک، کاربرد آنتی‌توکسین و ممانعت‌کننده‌های پروتازها پیشنهاد می‌شود (۱).

در درمان موضعی عفونت زخمهای ناشی از سوختگی، نترات نقره ۰/۵ درصد و اسنات مافنید (Mafenide acetate) در اواسط سالهای ۱۹۶۰ معرفی شدند (۱). از آن زمان داروهای ضد میکروبی متعددی پیشنهاد شده است که متداول‌ترین دارو در حال حاضر سولفادیازین نقره (Silver - sulfadiazine) است.

روش و مواد

نمونه‌برداری از زخمهای سوختگی درجه دو و سه تعدادی از بیماران بستری در بیمارستانهای سوانح و سوختگی توحید، شهید مطهری و پانزده خرداد به عمل آمد. نمونه‌برداری صبح قبل از تعویض پانسمانها با سواب استریل از عمق محل سوختگی انجام و جهت تشخیص به آزمایشگاه بیمارستان منتقل شد. صد نمونه کشت مثبت از نظر سودوموناس آئروژینوزا جمع‌آوری و در محیط انتقالی استوارت، جهت تأیید تشخیص به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل گردید. ابتدا باکتریها را بر روی محیطهای مولر هینتون آگار و مکانیکی آگار کشت و پس از ۱۸ ساعت انکوباسیون با حصول

به صورت تک‌درمانی است و به علت نفوذپذیری کم دیواره سلولی و همچنین تولید آنزیمهای هیدرولیزکننده آنتی‌بیوتیکها توسط باکتریها، تنها در مدت زمانی کوتاه می‌تواند به عنوان داروی انتخابی در درمان استفاده شود و بعد از گذشت زمانی کوتاه باید جای خود را به آنتی‌بیوتیکهای جدید واگذار نماید.

معرفی آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی جنتامایسین در سال ۱۹۷۰، زمینه جدیدی را جهت درمان عفونت‌های ناشی از سوختگی مطرح کرد. این دارو به صورت تزریقی و همچنین موضعی به شکل پماد استفاده می‌شود. کاربرد آن به عنوان الگوی درمانی و پیشگیری از زخمهای سوختگی موجب افزایش بروز سویه‌های مقاوم این باکتری می‌گردد (۵،۳)، پس از جنتامایسین، تویرامایسین و آمیکاسین از این گروه شناخته شدند که مقاومت به آنها نیز افزایش یافت.

از گروه پنی‌سیلین‌ها، کربنی‌سیلین اولین دارو با فعالیت ضدسودوموناسی بود و پس از آن تیکارسیلین بود که با فعالیت ۲ تا ۴ برابر بیشتر و دوز درمانی کمتر کاربرد داشت. این دو ترکیب به علت فعالیت متوسط و حساسیت بالای آنها نسبت به غیرفعال شدن توسط بتالاکتامازها محدود می‌شوند. پنی‌سیلین‌هایی با طیف وسیع‌تر چون مزلوسیلین، پی‌پراسیلین و آزولوسیلین نیز به بتالاکتامازها حساسند. به همین دلیل در حال حاضر استفاده از یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام چون پی‌پراسیلین به همراه یک ممانعت‌کننده بتالاکتاماز مانند تازوباکتام (Tazobactam) مطرح گردیده است (۷،۳).

با پیدایش سویه‌های مقاوم استفاده از ترکیب دارویی آمینوگلیکوزیدی به همراه بتالاکتامها مطرح گردیده است. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ انجام گرفته علیرغم مقاومت نسبت به بتالاکتامها یا آمینوگلیکوزیدها، سینرژسم هنگام استفاده از پی‌پراسیلین به همراه تویرامایسین مشاهده شده است (۲). در سال ۱۹۹۵، سینرژسم در ترکیب دارویی آمیکاسین با پی‌پراسیلین، آزترئونام (Aztronam)، سفنازیدیم (Ceftasidim) و ایمی‌پنم (Imipenem) گزارش شده است (۴).

از گروه سفالوسپورین‌ها، انواع نسل سوم و چهارم خاصیت ضدسودوموناسی دارند. سفوتاکسیم (Cefotaxime) و سفتری اکسون (Ceftriaxone) اولین سفالوسپورین‌های نسل سوم هستند که فعالیت نسبی بر علیه این باکتری دارند. سفاپرازون (Cefaperazone) و به خصوص سفنازیدیم (Ceftazidime) تنها موادی از نسل سوم هستند که اثر مخربی روی باکتری دارند.

نتایج حساسیت گروه مورد مطالعه نسبت به آنتی‌بیوتیکهای گروه پنی‌سیلین در جدول ۱ آمده است. در بین این آنتی‌بیوتیکها کمترین مقاومت و بیشترین حساسیت مربوط به پی‌پراسیلین بود. در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۲ در کشور چین، مقاومت به پی‌پراسیلین ۲۱/۷٪ گزارش شده است (۲) ولی در این بررسی، مقاومت نسبت به دو آنتی‌بیوتیک پی‌پراسیلین ۵۵ درصد و تیکارسیلین به همراه کلارولونیک اسید ۸۹/۵ درصد بوده که افزایش مقاومت را نشان می‌دهد. نتایج حساسیت گروه مورد مطالعه نسبت به دو آنتی‌بیوتیک موکسالاکتام و سفتریاکسون از گروه سفالوسپورین در جدول ۲ آمده است که موکسالاکتام حساسیت بیشتر و مقاومت کمتری را نشان داده است.

جدول ۲- حساسیت و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های گروه سفالوسپورین

نوع آنتی‌بیوتیک	حساس %	حساس نسبی %	مقاوم %
سفتریاکسون	۱۰	۵	۸۵
موکسالاکتام	۳۵	۳۰	۳۵

نتایج حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های گروه آمینوگلیکوزیدی در جدول ۳ آمده است.

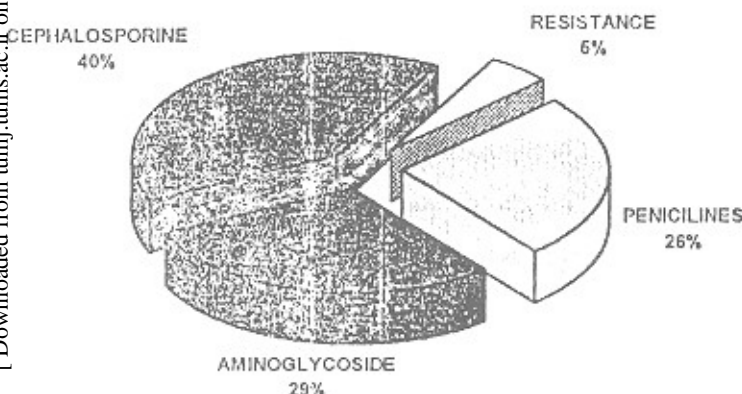
جدول ۳- حساسیت و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های گروه آمینوگلیکوزیدها

نوع آنتی‌بیوتیک	حساس %	حساس نسبی %	مقاوم %
آمیگاسین	۱۳	۳۱	۵۶
جنتامایسین	۱۱	۱۱	۷۸
توبراماسین	۵	۵	۹۵

در مقایسه سه گروه، آمینوگلیکوزید، پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود، حساسیت باکتری نسبت به سفالوسپورین‌ها ۴۰ درصد، آمینوگلیکوزیدها ۲۹ درصد و پنی‌سیلین‌ها ۲۶ درصد بوده است و ۵ درصد نمونه‌ها به هیچ آنتی‌بیوتیکی حساس نبودند.

نمودار ۲- مقایسه حساسیت سفالوسپورین‌ها، پنی‌سیلین‌ها و آمینوگلیکوزیدها.

پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها



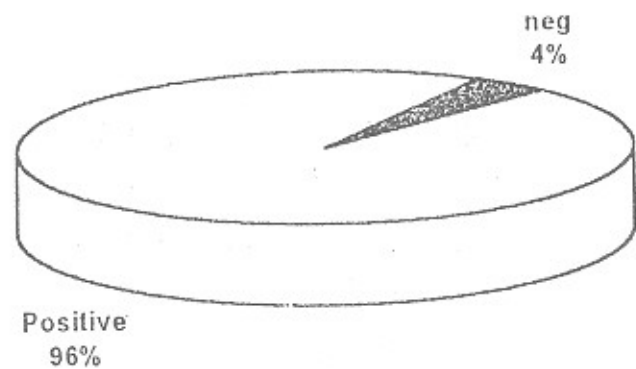
اطمینان از خلوص آنها، با روشهای بیوشیمیایی تعیین هویت شدند.

برای باکتری‌های شناسایی شده، آزمایش آنتی‌بیوگرام به روش دیسک آگاردیفیوژن (Disk agar diffusion) در محیط مولد هیتون آگار انجام شد. دیسک‌های استفاده شده، سفتری‌آکسون، کربنی‌سیلین، مزلوسی‌لین، پی‌پراسیلین، تیکارسیلین + کلارولونیک اسید، موکسالاکتام، آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین بودند که تمامی آنها، به غیر از آمیکاسین و جنتامایسین که ساخت کارخانه پادتن طب ایران بودند، از شرکت بیومریو فرانسه تهیه شده بودند.

نتایج

در این مطالعه حساسیت و مقاومت ۱۰۰ سویه سودوموناس اثرزینوزا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سه دسته دارویی پنی‌سیلین، سفالوسپورین، آمینوگلیکوزید بررسی شد. از تعداد ۱۰۵ بیمار بستری در بیمارستانهای سوانح و سوختگی، ۱۰۰ کشت مثبت از نظر سودوموناس اثرزینوزا به دست آمد (نمونه‌ار ۱).

نمودار ۱- توزیع سوختگیها توسط سودوموناس اثرزینوزا



۹۲ درصد افراد مذکر و ۸ درصد آنها مؤنث بوده‌اند در این مطالعه ۴۷ درصد افراد دارای سن کمتر از ۱۰ سال، ۱۷ درصد در گروه سنی ۱۰-۲۰ سال و ۱۹/۵ درصد در گروه سنی ۲۰-۳۰ سال، ۱۱ درصد ۳۰-۴۰ ساله و ۵/۵ درصد افراد بیش از ۴۰ سال داشته‌اند.

جدول ۱- حساسیت و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های گروه پنی‌سیلین

نوع آنتی‌بیوتیک	حساس %	حساس نسبی %	مقاوم %
کربنی‌سیلین	۵	۴	۸۹
پیپراسیلین	۱۶	۲۹	۵۵
مزلوسی‌لین	۵	۶	۸۹
تیکارسیلین	۱۰/۵	—	۸۹/۵

نظر به این که حساسیت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به داروهای ضد میکروبی بسیار متفاوت است نمی‌توان حساسیت آنها را نسبت به داروهای مورد نظر به صورت فرمول برای استفاده همیشگی معین ساخت. بنابراین ضروری می‌نماید که آزمایش حساسیت در مورد هر باکتری بدست آمده از نمونه‌های بالینی همواره انجام گرفته و حساسیت عامل نسبت به ماده ضد میکروبی سنجیده شود. به علاوه از نظر جلوگیری از افزایش مقاومت پیشنهادها زیر ارائه می‌گردد:

- ۱- آموزش همگانی از طریق جراید و دیگر وسائل ارتباط جمعی در مورد خطرات مصرف بی‌رویه و خودسرانه آنتی‌بیوتیک.
- ۲- جلوگیری از فروش غیرمجاز و بدون نسخه آنتی‌بیوتیک.
- ۳- انجام عمل آنتی‌بیوگرام قبل از تجویز دارو.
- ۴- کنترل بهداشت عمومی به ویژه بهداشت بیمارستانها و آموزش تخصصی کارکنان و پرستاران در بیمارستانها به منظور جلوگیری از انتقال سویه‌های مقاوم.
- ۵- ایجاد گروه‌های ویژه کنترل عفونت‌های بیمارستانی به منظور بررسی، کنترل و پیشگیری از بروز سویه‌های مقاوم بیمارستانی.
- ۶- بررسی اپیدمیولوژیک باکتریهای مقاوم از نظر یافتن منابع آلودگی و ریشه‌کنی آنها.

منابع

- 1- Campa M., Bendinilli M., Friedman H. *Pseudomonas aeruginosa* as an opportunistic pathogen 0-306-44265-5 New York, Plenum Press. 1993; p(275-276), (286-289), (323-338).
- 2- Capelletty - DM, Rybak - MJ. Comparison of methodologies for synergism testing of drug combination against resistant strains of *pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob - Agents - Chemoth* 1996 Mar, 40 (31):83).
- 3- Daley - D; Molgrare - I.; Moro - R; Neville - S, Smith -H; Dimech - W. An evaluation of the invitro activity of Piperacillin /Tazobactam. *Pathology*, 1996 May, 28(2): 167-72.
- 4- Gerceker - AA; Gurier - B. In vitro activities of various antibiotics, alone and in combination with amikacin against *pseudomonas aeruginosa*. *J-Antimicrob - Chemother* 1995 Oct; 36(4): 707-11.
- 5- Holder., I.A. 1976 Gentamycin resistance pseu. aeruginosa in a burn, unit. *J. Antimicrob - Chemother* - 2: 309-319.
- 6- Joklik W. Willet H., Amos B., Wilfert C. Zinsser. *Microbiology* 20 th. edition United States Appleton & Lange 1992; p (579).
- 7- Nishida - K; Highushitani - F; Hyodo - A. Superior effect of tazobactam / piperacillin on beta - lactamase - producing ps. aeruginosa *Chemotherapy* 1997 May - Jun; 43(3); 171-178.
- 8- Sozuki - Y; Kogochi - M; Fukayama- S; Ishiharu - R; Oda - S; Doguchi - K. Antibacterial activities of combination uses of cefpirome with various antibiotics in vitro against clinically isolated glucose - non - fermentative gram negative rods; part1. The result againsts *pseudomonas aeruginosa*. *Jpn-J-Antibiot.* 1996 Jan; 49(1): 71-82.

۹. دکتر مسعود میری - متخصص جراحی پلاستیک و ترمیمی سوختگی‌ها ۱۳۷۶.

افزایش روز به روز سویه‌های مقاوم سودوموناس آئروژینوزا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها به دلایل کاهش نفوذپذیری غشاء خارجی، تولید بتالاکتامازهای کروموزومال یا اکتساب پلاسمیدهای مولد بتالاکتاماز، تولید آنزیمهای غیرفعال کننده آمینوگلیکوزیدها وابسته به پلاسمید یا کروموزومال می‌باشد، که خود استفاده از ترکیب چنددارویی و سینرژیسم را در درمان مطرح می‌نماید.

در مطالعه سال ۱۹۹۵ ترکیه، سینرژیسم آمیکاسین را با پی‌پراسیلین ۹۲٪، همراه سفنازیدیم ۸۷٪ و با آزترئونام ۸۴٪ گزارش نموده‌اند (۴).

در سال ۱۹۹۶ در ژاپن اثر Cefpirome به همراه آمینوگلیکوزیدهایی چون جنتامایسین، تورامایسین و آمیکاسین بهتر از استفاده از سفپیروم به تنهایی، اعلام شده است (۸).

مطالعه سال ۱۹۹۶ امریکا، علیرغم مقاومت باکتری نسبت به بتالاکتام و آمینوگلیکوزید، مصرف توأم این دو دسته دارویی، سینرژیسم خوبی را نشان داده است (۲).

در سال ۱۹۹۶ در لیورپول و در سال ۱۹۹۷ در ژاپن مطالعاتی در مورد استفاده ترکیب دارویی پی‌پراسیلین و یک ممانعت کننده بتالاکتاماز بنام تازوباکتام انجام گرفته و مشاهده شده است که فعالیت بسیار عالی بر علیه سودوموناس آئروژینوزای مولد بتالاکتاماز دارد (۳،۷).