

# بررسی مقاومت در باکتریهای گرم-منفی نسبت به آمینوگلیکوزیدها

دکتر پرویز مالک‌نژاد، دانشیار گروه میکروپزشکی، دانشکده 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 توسعه 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 افزوده گردید. بعد از جنگ جهانی دوم، کاهش اثرات سولفامیدها در درمان شیگلوز ملاحظه شد، سپس در کشور ژاپن توانستند علاوه بر گونه‌هایی از شیگللاکه به داروهای سولفامیدی مقاومت داشتند، گونه‌های مقاوم به استرپتومایسین، کلرامفنیکل و تتراسیکلین را

نیز جداکنند.

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 اندازه مولکولی DNA پلاسمید خیلی کوچکتر از DNA کروموزوم است. پلاسمید حاوی ۶۰-۵۰ 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 دارنده 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) انتقال می‌یابد.

(۴) پلاسمیدهای تجزیه‌کننده در سودوموناس: این پلاسمیدها حاوی ژنهایی هستند که به کمک این ژنها باکتری می‌تواند در زمان نیاز آنزیمهای تجزیه‌کننده کامفر، تولوئن، اکتان، اسید سالی‌سیلیک و غیره را بسازد. به کمک این ژنها باکتری در خود مقاومت درمقابل عوامل ضد میکروبی ایجاد 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 تعیین‌کننده مقاومت نامیده می‌شود.

Ochiai در سال ۱۹۵۹ و Akiba در سال ۱۹۶۰ حدس زدند که افزایش شیگلاهای مقاوم به چند دارو ناشی از انتقال مقاومت از اشریشیا کلیهای (E.coli) مقاوم موجود در روده انسان به شیگلاهای حساس می‌باشد. سپس آنها موفق شدند که در شرایط *in vitro* مقاومت نسبت به چند دارو را که در اشریشیا کلیهای مقاوم وجود داشت 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 منجر به مطالعه بر روی ژنتیک دارویی و نحوه انتقال مقاومت دارویی گردید.

### هدف

هدف از این بررسی تعیین شیوع و وقوع سوشهای مقاوم باکتریهای گرم - منفی جدا شده از بیماران نسبت به آمینوگلیکوزیدها و بدست آوردن 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 در کنار DNA کروموزومی، DNA خارج کروموزومی هم در باکتریها وجود دارد که با نام عمومی «پلاسمید» خوانده می‌شود. پلاسمید حامل 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 باقی‌مانند. برخی از

جذب خوراکی ندارند. همچنین بعد از تجویز غلظت کافی در مایع مغزی - نخاعی نخواهند داشت و از کلیه 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 قابل توجه می‌باشد.

### تاریخچه و منشأ آمینوگلیکوزیدها

در سالهای ۱۹۲۳-۱۹۳۹، Waksman و همکارانش ماده ضد میکروبی را از *Streptomyces griseus* جدا نمودند. در سال ۱۹۴۴، استرپتومایسین با اثر ضد باسیلهای توبرکولوز جدا شد ولی مقاوم شدن باسیلهای گرم - منفی نسبت به آن باعث محدودیت در مصرف آن گردید. امروزه، استرپتومایسین همراه با سایر ترکیبات ضد میکروبی برای درمان انواع معینی از باکتریها در آندوکاردیت ناشی از تولارمی و توبرکولوز استفاده می‌شود. در سال ۱۹۴۹، Lechvalier و Waksman از میکروارگانسمی بنام *Streptomyces fradia* تومایسین را جدا ساختند که هنوز هم از آن بطور مؤثر و مفید بصورت موضعی (topical) و درموردی که اثر ناحیه‌ای آن در عفونتهای روده‌ای مورد نظر 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 میکروارگانسمها نسبت به آن امروزه از آن استفاده چندانی نمی‌شود.

جتنامایسین و Netilicin هر دو وسیع‌الطیف بوده و از *Actionmyces micromonospora* جدا شده‌اند. جتنامایسین 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 - منفی استفاده می‌شود.

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 - منفی می‌توانند دارای فاکتور R باشند و آنها بیشتر شامل باکتریهای روده‌ای نظیر: سالمونلا، شیگلا، اشریشیاکلی، کلبسیلا، پروتوس، ویبریولکرا و سودوموناس هستند.

### نحوه مقاوم شدن به عوامل ضد میکروبی

با وجودیکه 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 همه 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 در مقابل داروها ایفا می‌نماید. روشهای انتقال عبارتند از:

- 1) transformation
- 2) transduction
- 3) conjugation
- 4) lysogenisation

نسبت باکتریهای روده‌ای که می‌تواند ناقل پلاسمیدها باشد به آهستگی روبه 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 مسأله 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 پلاریته زیاد دارند، به همین دلیل هیچکدام

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 مهار می‌کنند (۱).

مکانیسم مقاوم شدن میکروارگانیسمها نسبت به آمینوگلیکوزیدها

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

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

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

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

ممکن است نفوذ دارواز میان منافذ در غشای بیرونی میکروارگانیسمهای گرم - منفی به داخل فضای پری پلاسمیک 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. مقاوم شدن از این طریق نسبت به استرپتومایسین گسترش وسیعی در طبیعت ندارد. تنها ۵٪ از گونه‌های سودوموناس - 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 - منفی نادر است. مسیر دیگر، مقاوم شدن نسبت به آمینوگلیکوزیدها است که مهمترین پدیده برای ایجاد مقاومت می‌باشد. بدین ترتیب است که این عوامل

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

### ساختمان شیمیایی آمینوگلیکوزیدها

تمام آمینوگلیکوزیدها شامل دو یا بیشتر از قندهای آمین‌دار می‌باشند که بوسیله اتصالات گلیکوزیدی به یک هسته شش ضلعی (هگزوز) متصل شده‌اند که معمولاً این هسته‌ها در وضعیت مرکزی قرار دارند. این هگزوزها که aminocyclitol می‌باشند می‌توانند استریتیدین یا 2-Deoxystreptamine باشند. نام این ترکیبات Aminoglycosidic aminocyclitol می‌باشد که به اختصار «آمینوگلیکوزید» خوانده می‌شود.

### مکانیسم اثر آمینوگلیکوزیدها

این ترکیبات، کشنده باکتری (bactericide) بوده و خیلی سریع عمل می‌کنند. مکانیسم اثر آنها بر روی ریبوزومها می‌باشد و در نتیجه سنتز پروتئینها را مهار کرده و ترجمه m-RNA را کاهش می‌دهد، اما این مکانیسم نمی‌تواند اثر سریع‌کننده این ترکیبات را توضیح دهد.

آمینوگلیکوزیدها سرعت از میان کانالهای مه‌آبی موجود در غشای خارجی باکتریهای گرم - منفی که از پورین پروتئینها تشکیل شده‌اند عبور کرده و به فضای پری پلاسمیک 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 گفته می‌شود و می‌تواند بوسیله کاتیونهای دی‌والان  $Ca^{+2}$  و  $Mg^{+2}$ ، هیپراسمولارته، کاهش pH و شرایط بی‌هوازی مهار شود. تحت دو شرط آخر، باکتری نیروی محرک لازم برای انتقال را نخواهد داشت. بر این اساس، فعالیت ضد میکروبی آمینوگلیکوزیدها به میزان قابل توجهی در محیط

آغشته به عوامل ضد میکروبی در سطح آگار گذارده شده و پلیتها در حرارت ۳۵ درجه سانتیگراد قرار داده می‌شوند و قطر هاله ایجاد شده را روز بعد اندازه‌گیری می‌نمایند. اگر طبق روش استاندارد عمل نشود، تغییر در اندازه هاله بوجود می‌آید. عواملی که در قطر هاله اطراف دیسک اثر می‌گذارند عبارتند از:

(۱) غلظت (density): سوسپانسیون باید معادل کدورت سوسپانسیون تهیه شده با کدورت ۰/۵ McFarlan استاندارد باشد، زیرا کم و زیاد شدن غلظت در قطر هاله 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 ضد میکروبی و سرعت رشد میکروارگانیسم اثر دارد.

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

(۴) نگهداری دیسکها: نگهداری مناسب دیسکها مانع تخریب ماده میکروبی می‌شود. ظروف حاوی دیسکها باید در حرارت ۸-۲۰ درجه سانتیگراد و در صورت امکان در ۱۴ درجه سانتیگراد نگهداری شود و هنگام مصرف باید اجازه داده شود تا حرارت آنها به حرارت محیط برسد.

#### منشأ خطا در روی Disk agar diffusion (DAD):

- (۱) تغییرات در مولر هیتون 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 لوله استاندارد کدورت؛
- (۶) خارج نکردن سوسپانسیون میکروبی اضافی از سوآب (swab) قبل از وارد کردن به پلیت (plate)؛

ضدمیکروبی به فضای پری پلاسمیک می‌رسند ولی در آنجا بوسیله آنزیمهایی که می‌توانند عمل فسفریلاسیون - آدنیلایسیون یا استیلایسیون را انجام دهند تغییر می‌یابند. اطلاعات ژنتیکی برای این آنزیمها از طریق conjugation و انتقال بصورت پلاسمید و فاکتورهای انتقال‌دهنده مقاومت بدست می‌آید (۴-۱).

#### خانواده انتروباکتریاسه (باکتریهای گرم - منفی بی‌هوازی اختیاری)

فامیل انتروباکتریاسه شامل گروه بزرگی از باکتریها می‌باشد که بطور وسیع در طبیعت پراکنده هستند. این باکتریها در روده انسان، حیوانات، خاک، آب، میوه، گیاهان گلدار، درختان، حبوبات و غیره وجود دارند. بدلیل زندگی در روده انسان و حیوانات به باسیلهای روده‌ای entric معروف می‌باشند. اکثر انتروباکتریاسه‌ها بطور طبیعی در دستگاه گوارش وجود دارند و بعنوان پاتوژن فرصت طلب عمل می‌نمایند. این باکتریها باسیلهای گرم - منفی به اندازه متوسط ۰/۳-۰/۶ میکرومتر می‌باشند. اکثر آنها متحرک و پرپریش هستند، برخی نیز بی‌حرکت می‌باشند. پیللی در اکثر آنها وجود دارد؛ 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 آنها به 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

بیمارستانهای امام خمینی و سوانح سوختگی دانشگاه علوم پزشکی تهران توسط محیط انتقالی Stewart به آزمایشگاه تشخیصی گروه میکروبی شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل گردید. پس از آزمایش مستقیم نمونه‌ها و مشاهده باسیل گرم - منفی، نمونه‌ها را جهت تشخیص و تعیین هویت روی محیطهای مک‌کانکی، آگارخوندار، و کلیگر کشت نموده و پس از رشد باکتری، آنها را با دیگر روشهای آزمایشگاهی مورد شناسایی قراردادند. باکتریهای شناسایی شده در محیط مولر هیتون کشت و آزمایش آنتی‌بیوگرام بر روی آنها انجام گرفت. دیسکهای توبرامایسین، جنتامایسین و کانامایسین از شرکت داروسازی ابوریحان و استریتومایسین از شرکت بیومریو فرانسه تهیه شده بود.

- (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 درجه سانتیگراد با افزایش CO<sub>2</sub> اتمسفر؛  
 (۱۱) دقت نکردن در اندازه‌گیری و عدم مشاهده دقیق حاشیه هاله (برای دقت بیشتر باید از یک منبع روشنایی استفاده شود) (۲).

## روش کار

روش کار بدین ترتیب بود که نمونه‌های مختلف از

| آنتی‌بیوتیک  | علامت اختصاری | غلظت | قطر هاله‌ها بر حسب میلی‌متر |         |      |
|--------------|---------------|------|-----------------------------|---------|------|
|              |               |      | مقاوم                       | متوسط   | حساس |
| Amikacin     | AMK           | ۳۰   | ≤ ۱۴                        | ۱۵ - ۱۶ | ≥ ۱۷ |
| Gentamycin   | GM            | ۱۰   | ≤ ۱۲                        | ۱۳ - ۱۴ | ≥ ۱۵ |
| Kanamycin    | K             | ۳۰   | ≤ ۱۳                        | ۱۴ - ۱۷ | ≥ ۱۸ |
| Streptomycin | S             | ۱۰   | ≤ ۱۱                        | ۱۲ - ۱۴ | ≥ ۱۵ |
| Tobramycin   | TOB           | ۱۰   | ≤ ۱۲                        | ۱۳ - ۱۴ | ≥ ۱۵ |

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

### ۹ نمونه انتروباکتر

|                           |         |          |
|---------------------------|---------|----------|
| ( <i>E. cloace</i> )      | نمونه ۱ | زخم      |
| ( <i>E. cloace</i> )      | نمونه ۲ | ادرار    |
| ( <i>E. cloace</i> )      | نمونه ۱ | مدفوع    |
| ( <i>E. gergovia</i> )    | نمونه ۱ | خون      |
| ( <i>E. gergovia</i> )    | نمونه ۱ | خلط      |
| ( <i>E. agglomerans</i> ) | نمونه ۱ | صفرا     |
| ( <i>E. cloace</i> )      | نمونه ۱ | ترشح چشم |

نمونه‌های جمع‌آوری و شناسایی شده به شرح زیر می‌باشد:

### ۳۰ نمونه اشریشیا کلی

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

آمینوگلیکوزید را نشان می‌دهد. از ۱۰۰ نمونه 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 به شرح زیر می‌باشد:

|               |                      |
|---------------|----------------------|
| جنتامایسین    | ۴۷ نمونه مقاوم (۴۷٪) |
| کانامایسین    | ۷۰ نمونه مقاوم (۷۰٪) |
| استریتومایسین | ۸۲ نمونه مقاوم (۸۲٪) |
| توبرامایسین   | ۵۳ نمونه مقاوم (۵۳٪) |

نظر به اینکه حساسیت میکروبهای مختلف و حتی سوشهای گوناگون نسبت به داروهای ضد میکروبی بسیار متفاوت می‌باشد، بنابراین نمی‌توان حساسیت آنها را نسبت به داروهای مورد نظر بصورت فرمول برای استفاده همیشگی معین ساخت. انجام این عمل در اوایل پیدایش آنتی‌بیوتیکها می‌توانست امکانپذیر باشد، ولی امروزه استفاده روزافزون از آنتی‌بیوتیکها چه از نظر درمانی و چه از نظر پیشگیری باعث بوجود آمدن سوشهای مقاوم شده است، بنابراین ضروری می‌نماید که آزمایش حساسیت دربارهٔ هر یک از سوشهای بدست آمده از نمونه‌های بالینی همواره انجام گرفته و حساسیت عامل بیماریزا نسبت به مادهٔ ضد میکروبی سنجیده شود. بعلاوه، از نظر جلوگیری از افزایش مقاومت پیشنهادهای زیر ارائه می‌گردد:

(۱) آموزش همگانی از طریق جراید و وسایل ارتباط جمعی در مورد 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 در مورد جلوگیری از انتقال سوشهای مقاوم؛

(۵) ایجاد گروههای ویژهٔ بررسی عفونتهای بیمارستانی

به منظور بررسی، کنترل و پیشگیری از بروز سوشهای مقاوم بیمارستانی؛  
 (۶) بررسی اپیدمیولوژیک باکتریهای مقاوم از نظر یافتن منابع آلودگی و ریشه‌کنی آنها.

مایع دیالیز ۱ نمونه (*E. cloace*)

#### ۲۱ نمونه کلسیلا پنومونیه

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

#### ۸ نمونه پرتوس

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

#### 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

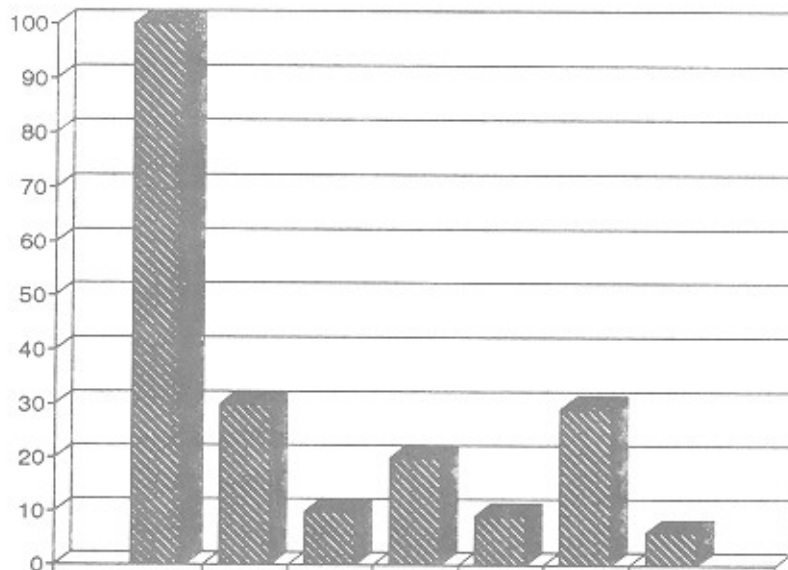
#### ۶ نوع باکتری از سایر نمونه‌ها

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

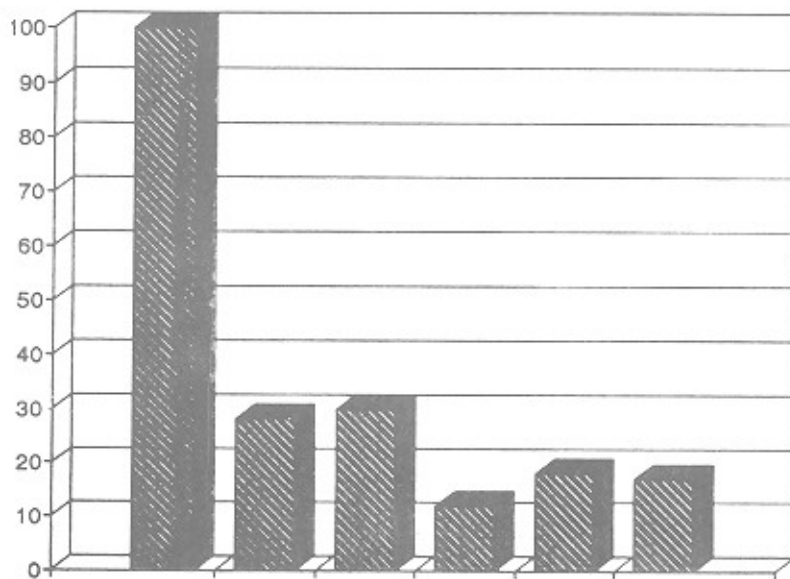
#### نتیجه و بحث

نتایج بدست آمده از ۱۰۰ نمونه به تم تیب در نمودار و جداول ارائه شده است:

جدول ۱۱، تعداد و درصد نمونه‌های مقاوم به پنج



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



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



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

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

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

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

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

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

جدول (۴) - نتایج حاصل از آنتی بیوگرام نمونه‌های پروتئوس  
(تعداد کل نمونه‌ها=۸)

| آنتی بیوتیک   | 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) - نتایج حاصل از آنتی بیوگرام نمونه‌های سودوموناس آئروژینوزا  
(تعداد کل نمونه‌ها=۲۶)

| آنتی بیوتیک   | 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) - تعداد و درصد مقاومت باسیلهای گرم - منفی از منابع مختلف نسبت به آمینوگلیکوزیدها  
منابع

| آنتی بیوتیک   | 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 |

| تعداد کل نمونه‌ها |          | مدفوع         | ۱۰ نمونه |
|-------------------|----------|---------------|----------|
| زخم               | ۲۶ نمونه | خون           | ۱۶ نمونه |
| ادرار             | ۳۰ نمونه | سایر نمونه‌ها | ۱۸ نمونه |

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

منابع

| آنتی بیوتیک   | زخم   |       | ادرار |    | مدفوع |    | خون   |    | سایر نمونه‌ها |     |
|---------------|-------|-------|-------|----|-------|----|-------|----|---------------|-----|
|               | تعداد | %     | تعداد | %  | تعداد | %  | تعداد | %  | تعداد         | %   |
| آمیکاسین      |       | ۰     | ۰     | ۰  | ۰     | ۰  | ۰     | ۰  | ۰             | ۰   |
| جتنامایسین    | 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     | ۶۶/۶۶ | ۳     | ۷۵ | ۱     | ۵۰ | ۸     | ۸۰ | ۲             | ۱۰۰ |

| تعداد کل نمونه‌ها (۲۱ نمونه) |         | مدفوع         | ۲ نمونه  |
|------------------------------|---------|---------------|----------|
| زخم                          | ۳ نمونه | خون           | ۱۰ نمونه |
| ادرار                        | ۴ نمونه | سایر نمونه‌ها | ۲ نمونه  |

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

منابع

| آنتی بیوتیک   | زخم   |     | ادرار |       | خون   |     | خلط و ترشح گوش |     | سایر نمونه‌ها |     |
|---------------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|----------------|-----|---------------|-----|
|               | تعداد | %   | تعداد | %     | تعداد | %   | تعداد          | %   | تعداد         | %   |
| آمیکاسین      | ۶     | ۴۰  | ۰     | ۰     | ۰     | ۰   | ۰              | ۰   | ۰             | ۰   |
| جتنامایسین    | 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   |

| تعداد کل نمونه‌ها (۲۶ نمونه) | خون            | تعداد کل نمونه‌ها (۲۶ نمونه) | زخم   |
|------------------------------|----------------|------------------------------|-------|
| نمونه ۲                      | خون            | نمونه ۱۵                     | زخم   |
| نمونه ۴                      | خلط و ترشح گوش | نمونه ۳                      | ادرار |
| نمونه ۲                      | سایر نمونه‌ها  |                              |       |

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

## منابع

| آنتی‌بیوتیک   | زخم   |       | ادرار |    | خون   |       | سایر نمونه‌ها |    |
|---------------|-------|-------|-------|----|-------|-------|---------------|----|
|               | تعداد | %     | تعداد | %  | تعداد | %     | تعداد         | %  |
| آمیکاسین      | ۰     | ۰     | ۱     | ۵  | ۰     | ۰     | ۰             | ۰  |
| جتنامایسین    | 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     | ادرار    | خون     | سایر نمونه‌ها |
|---------|----------|---------|---------------|
| نمونه ۳ | نمونه ۲۰ | نمونه ۳ | نمونه ۴       |

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

| آنتی‌بیوتیک   | اشریشیاکلی |       | انتروباکتر |       | کلبسیلا پنومونیه |       | پروتئوس |        | سودوموناس |       | سایر نمونه‌ها |       |
|---------------|------------|-------|------------|-------|------------------|-------|---------|--------|-----------|-------|---------------|-------|
|               | تعداد      | %     | تعداد      | %     | تعداد            | %     | تعداد   | %      | تعداد     | %     | تعداد         | %     |
| آمیکاسین      | ۱          | ۳/۳   | ۱          | ۱۱/۱۱ | ۰                | ۰     | ۰       | ۰      | ۶         | ۲۳    | ۰             | ۰     |
| جتنامایسین    | 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       | ۶۲/۵۲۶ | ۱۰۰       | 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       | ۱۲/۵۱۴ | ۱۴        | ۵۳/۸  | ۴             | ۶۶/۶۶ |

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| تعداد کل نمونه‌های اشریشیا کلی | 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)- مقایسه تعداد و درصد مقاومت سوشهای سودوموناس آئروژینوزا از بیمارستان سوانح سوختگی و بیمارستان امام خمینی

| آنتی‌بیوتیک   | بیمارستان امام خمینی |      | 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 امام خمینی ۸ نمونه  
تعداد نمونه‌های جمع‌آوری شده از زخم از بیمارستان سوانح سوختگی ۷ نمونه

## REFERENCES

- 1) Goodman, Gilman. (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, Melnick, JL, & Adelberg, EA. (1987). Review of Medical Microbiology, (7th ed.). Lange Medical Book.
- 3) Howard, BG. (Ed.). (1987). Clinical and Pathogenic Microbiology (pp. 289-329). CV Mosby Company.
- 4) Katzung, BG. (1987). Aminoglycosides and polymyxins. In Jawetz, E, MD, PhD. (Ed.). Basic and Clinical Pharmacology, (3rd ed.). (pp. 533-540). Lange Medical Book.
- 5) دکتر پروین بیات، باکتریبیولوژی عمومی و آنتی‌بیوتیکها.
- 6) دکتر پرویز ادیب‌فر، ۱۳۶۹، میکروبیولوژی پزشکی.