

بررسی نوع مقاومت نایسریاگونوره آنسبت به پنی سیلین و سنجش حساسیت آن نسبت به آنتی بیوتیکهای متداول در شهرستان اراک

احسان اله غزنوی راد* دکتر سید علی فاضلی** دکتر رحمت اله یزدانی*** دکتر علی جورابچی****

دکتر عنایت اله کلانتر هرمزی*****

چکیده

نایسریاگونوره آ عامل بیماری سوزاک می باشد. کشت و آنتی بیوگرام این باکتری در آزمایشگاههای تشخیص طبی متداول نیست. در این بررسی از ۲۸۷ بیمار مشکوک، ۵۰ مورد نایسریاگونوره آ ایزوله گردید که نسبت به پنی سیلین ۳۲ مورد مقاوم (۲۵ مورد دارای مقاومت پلاسمیدی با بتالاکتامازی و ۷ مورد دارای مقاومت کروموزومی) و ۴ مورد نیمه حساس مشاهده شوند. ۲۶٪ موارد نسبت به اسپکتینومايسين مقاوم بودند ولی تمام موارد ایزوله شده نسبت به سیپروفلوکساسین حساس بودند و ۲٪ نسبت به سفتریاکسون مقاوم دیده شدند. بنابراین پنی سیلین در جامعه مورد مطالعه جایگاهی در درمان بیماری سوزاک ندارد. اسپکتینومايسين نیز دارویی است که باید تجویز آن با احتیاط بیشتری صورت گرفته و حتماً پیگیریهای بعد از درمان انجام پذیرد. سفتریاکسون و سیپروفلوکسازین هم داروهای مؤثری هستند که میتوان از آنها حتی در سویه های مقاوم نیز استفاده کرد.

کل واژگان: نایسریاگونوره آ، آنتی بیوتیک، مقاومت، حساسیت

مقدمه

پلاسمید کدکننده آنزیم بتالاکتاماز و پنی سیلین در درمان این سویه ها هیچ ارزشی ندارد. (ب) موتاسیون در ژنهای کروموزومی که سبب تغییر در ساختمان گیرنده های پنی سیلین (PBP)^(۱) می گردد که با بالا بردن دوز پنی سیلین می توان بر این نوع مقاومت غلبه کرد (۱).

تشخیص بیماری سوزاک معمولاً بر پایه مشاهده دیپلوکوکهای گرم منفی داخل و خارج یاخته ای استوار است و به علت حاد بودن بیماری بخصوص در مردان، پزشکان با دیدن چنین پاسخ آزمایشی اقدام به درمان بیماری می نمایند، بدون اینکه کشت و آنتی بیوگرام بر روی این باکتری صورت گیرد. این تحقیق جهت ارائه یک الگوی مقاومت و حساسیت جهت میکروارگانسیم فوق صورت گرفته تا بتواند راهنمای مناسبی برای پزشکان در استفاده از داروی موثر باشد.

برای مقاومت این باکتری در برابر پنسیلین نیز دو مکانیسم تصور شده است:

الف) مقاومت پلاسمیدی (بتالاکتامازی) که سویه های مولد این آنزیم دارای پلاسمیدهای PC^r هستند (۲ نوع

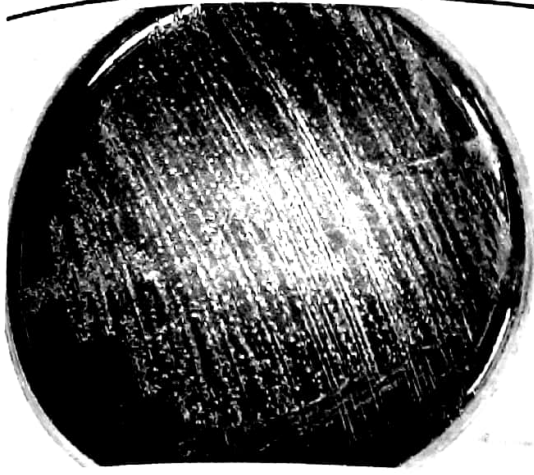
** کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

** استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

*** استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

**** متخصص بیماریهای عفونی

***** استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک



شکل ۱- کلنی نایسریاگونوره آبر روی محیط شکلات آگار فنی شده

جهت تأیید تشخیص از تست تجزیه قند استفاده گردید که محیط پایه GTA^(۲) می باشد که به آن قندهای گلوکز و مالتوز به میزان ۱٪ اضافه شده است. نایسریاگونوره آقادر به تجزیه قند گلوکز می باشد ولی قادر به استفاده از قند مالتوز نیست.

تست تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی به روش کربی بایر^(۳) بر روی محیط GC Agar صورت می گرفت که دیسکهای مورد استفاده پنی سیلین، آمپی سیلین، کلرامفنیکل، سفالوتین، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون، تتراسیکلین، کوتریموکسازول و اسپکتینومایسین بودند.

تشخیص سویه های مولد آنزیم بتالاکتاماز با روش اسیدومتری صورت گرفت. بدین ترتیب که آنزیم بتالاکتاماز پنی سیلین را به اسید پنی سیلینوئیک تبدیل می کند که این اسیدی شدن محیط با تغییر رنگ معرف فنل رد از قرمز به زرد آشکار می گردد (3).

نتایج

از ۲۷۸ نفر بیمار مشکوک مورد آزمایش ۵۰ نمونه ایزوله گردید که هم دارای اسمیر مستقیم مثبت بوده و هم کشت آنها مثبت گردید و این تشخیص با تستهای اکسیداز و تجزیه قند مورد تأیید قرار گرفت (جدول ۱).

در این تحقیق علاوه بر ارزیابی الگوی حساسیت و مقاومت این باکتری، شیوع سویه های مقاوم به پنی سیلین مشخص گردیده و نوع مقاومت به پنی سیلین نیز مشخص شده است. در ضمن وضعیت اسپکتینومایسین به عنوان یک داروی متداول در درمان این بیماری نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر از تاریخ آذر ماه ۱۳۷۶ آغاز شد و تا مهر ماه ۱۳۷۷ ادامه یافت. محل انجام تحقیق در آزمایشگاه بیماریهی واگیر واقع در کلینیک دکتر علی جورابچی (استاد مشاور طرح) بود که با هماهنگی به عمل آمده با پزشکان و آزمایشگاههای تشخیص طبی سطح شهر بیماران به لحاظ رایگان بودن کلیه خدمات به این مرکز راهنمایی می شدند.

نمونه گیری آقایان از ترشحات مجرای ادراری و نمونه گیری بانوان از اندوسرویکس صورت گرفت. اولین قدم در تشخیص گسترش و رنگ آمیزی گرم (Gram) است که پس از رنگ آمیزی در صورت دیدن دیپلوکوکهای گرم منفی در داخل یاخته های پلی مرفونوکلیر تشخیص اولیه صورت می گرفت. بلافاصله پس از نمونه گیری ترشحات به محیط کشت شکلات آگار غنی شده با ایزوویتالکس^(۱) منتقل می گردید و پس از قرار گرفتن در جار حاوی شمع روشن و ایجاد رطوبت لازم در درجه حرارت ۳۶ درجه در انکوباتور قرار می گرفت (2).

بعد از ۲۴ ساعت در صورت مشاهده کلنی های مشکوک، ابتدا از کلنی ها لام تهیه نموده و سپس بر روی آنها تست اکسیداز انجام میشد که در صورت مثبت بودن و دیدن دیپلوکوکهای گرم منفی تشخیص قطعی صورت می گرفت.

جدول ۱- نمونه‌های مورد بررسی

جنس	تعداد نمونه	لام مستقیم		کشت مثبت	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	۲۸۴	۴۹	۱۷/۰۷	۴۹	۱۷/۰۷
زن	۳	۱	۰/۳۵	۱	۰/۳۵
جمع	۲۸۷	۵۰	۱۷/۴۲	۵۰	۱۷/۴۲

جدول ۲- نوع واکنش موارد جدا شده گونوکوک نسبت به اسپکتینومايسين با استفاده روش انتشار دیسک

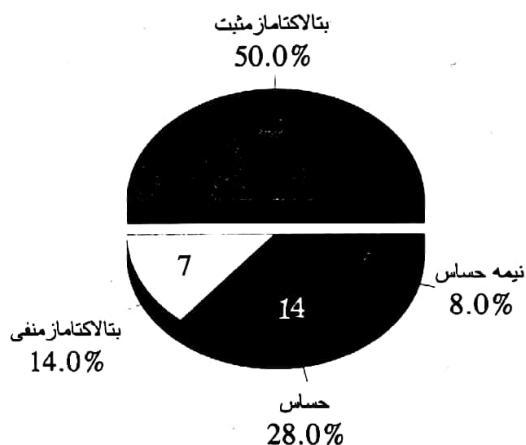
نوع واکنش موارد	حساس	نیمه حساس	مقاوم	جمع کل
تعداد	۳۶	۱	۱۳	۵۰
درصد	۷۲٪	۲٪	۲۶٪	۱۰۰٪

حساسیت و مقاومت تمامی موارد ایزوله شده نسبت به سایر آنتی بیوتیکها مورد ارزیابی قرار گرفت که بیشترین میزان حساسیت در سیپروفلوکسازین ۱۰۰٪ و سفتریاکسون ۹۸٪ مشاهده شده و کمترین میزان حساسیت در کوتریموکسازول دیده شد (جدول ۳).

بحث و نتیجه گیری

از ۲۸۷ مورد آزمایش بر روی ترشحات مجاری ادراری - تناسلی مبتلایان به عفونتهای مجاری ادراری - تناسلی ما توانستیم ۵۰ مورد نایسریاگونوره جدا نماییم که بیشترین موارد جدا شده از ترشحات مجاری ادراری آقایان بوده است و فقط از یک زن باکتری جدا شده است. شاید علت این امر حاد بودن علایم بیماری در مردان باشد بنابراین مردان بیشتر برای درمان مراجعه می‌کنند. در مطالعات انجام گرفته در این زمینه در شهر تهران در سال ۱۳۵۱ آقای شهرادنیا (۱) ۱۰۰٪ سویه‌ها نسبت به پنی سیلین حساس و در سال ۱۳۵۸ خانم معدلت (۲) سویه‌های مقاوم را ۵/۴٪ و در سال ۱۳۷۱ خانم ابراهیمس (۳) میزان سویه‌های مقاوم را ۶۸/۵٪ گزارش نمودند. چون میزان سویه‌های مقاوم در این مطالعه نیز ۶۴٪ بوده است می‌توان گفت که سویه‌های مقاوم در جامعه رو به افزایش هستند. که شاید در دسترس بودن داروها بخصوص پنی سلین و شناخت اکثریت مردم (به عنوان داروی چرک خشک‌کن مؤثر) و خود درمانی آنها (بخصوص در مورد این بیماری که در جامعه به مبتلایان آن با دید خاص نگرسته می‌شود) سبب افزایش مقاومت گردد. همچنین چون معمولاً مردان بیماری را از زنانی دریافت می‌کنند که به فرم

از بین ۵۰ مورد ایزوله شده در برابر دیسک ۱۰ واحدی پنی سیلین ۱۴ مورد (۲۸٪) حساس و ۴ مورد نیمه حساس (۸٪) و ۳۲ مورد (۶۴٪) مقاوم یافت شدند که از این ۳۲ مورد ۲۵ مورد آن (۵۰٪) مقاومت پلاسמידی و ۷ مورد (۱۴٪) دارای مقاومت کروموزومی نسبت به پنی سیلین بودند (نمودار ۱).



شکل ۲- موارد حساس و نیمه حساس و مقاوم پنی سیلین، بتالاکتاماز مثبت و منفی نایسریاگونوره

حساسیت تمام موارد جدا شده نسبت به اسپکتینومايسين با روش انتشار از دیسک ۱۰۰ میکروگرمی مورد ارزیابی قرار گرفت که با این روش از ۵۰ نمونه جدا شده ۳۶ مورد (۷۲٪) حساس و ۱۴ مورد (۲۸٪) نیمه حساس و ۱۳ مورد (۲۶٪) نیز مقاوم گزارش گردید.

ما مطرح نیستند و این دو دارو تأثیر بسیار مناسبی بر روی نایسریاگونوره آ دارد زیرا اکثراً این دارو توسط پزشکان متخصص با بررسی لازم تجویز می‌گردد و همچنین به علت گران قیمت بودن داروهای فوق به راحتی در دسترس همگان قرار نمی‌گیرند.

در خاتمه پیشنهاد می‌گردد که ابتدا طرح جامعی جهت بررسی شیوع این بیماری در هر استان صورت گیرد و تست تعیین حساسیت میکروبی برای باکتریهای جدا شده انجام پذیرد تا به عنوان یک مطالعه Pilot مبنای بررسیهای بعدی به ترتیب زیر قرار گیرد. در مرکز هر استان قسمتی جهت مراجعه یا ارجاع بیماران مقاربتی تأسیس گردد که مرتباً بر روی نمونه‌های بدست آمده از بیماران یا حتی نمونه‌های ارجاعی تستهای حساسیت آنتی‌بیوتیکی صورت گرفته و نتایج مناطق مختلف مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و بصورت مستمر به پزشکان اطلاع داده شود.

مزمین بیماری مبتلا هستند (بدون علامت) و این افراد در اشاعه بیماری در سطح جامعه مؤثرند و از طرفی دسترسی و درمان آنها نیز میسر نیست پس در انتشار سویه‌های مقاوم نقش مهمی ایفا می‌کنند.

در مورد اسپکتینومایسین نیز با مشاهده ۲۶٪ سویه‌های مقاوم که عملاً هم اکثر آنها بعد از درمان با مشکلات خاصی روبرو شده بودند می‌توان گفت که چون معمولاً پزشکان عمومی در برخورد اولیه با این بیماری داروی اسپکتینومایسین را تجویز میکنند بنابراین باید توصیه نمود که در انتخاب این دارو جهت درمان سوزاک احتیاط بیشتری مبذول گردد و حتماً پیگیریهای بعد از درمان صورت پذیرد و همچنین بروز این میزان مقاومت نیاز به برنامه‌های وسیع نظارتی را مطرح می‌نماید.

در مورد سفتریاکسون و سیپروفلوکساسین خوشبختانه می‌توان گفت که هنوز موارد مقاوم در کشور

جدول ۳- چگونگی واکنش اثر ضد میکروبی آنتی بیوتیکهای مورد آزمایش بر روی سویه‌های نایسریاگونوره آیزوله شده با روش انتشار از دیسک

نام آنتی بیوتیک	حساس		مقاوم		نیمه حساس		جمع کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
تتراسیکلین	۱۳	%۲۶	۱۸	%۳۶	۱۹	%۳۸	۵۰
سفتریاکسون	۴۹	%۹۸	۱	%۲	۰	۰	۵۰
سیپروفلوکسین	۵۰	%۱۰۰	۰	۰	۰	۰	۵۰
داکسی سایکلین	۳۶	%۷۲	۱۴	%۲۸	۰	۰	۵۰
جتتامایسین	۳۵	%۷۰	۱۰	%۲۰	۵	%۱۰	۵۰
کلرامفنیکل	۴۰	%۸۰	۸	%۱۶	۲	%۴	۵۰
سفالوتین	۳۱	%۶۲	۱۹	%۳۸	۰	۰	۵۰
کو تریموکسازول	۱۸	%۳۶	۳۰	%۶۰	۲	%۴	۵۰
آمپی سیلین	۲۰	%۴۰	۳۰	%۶۰	۰	۰	۵۰

REFERENCES:

- ۱- شهزاد نیا مصطفی: مطالعه گونوکوک و بررسی حساسیت سویه‌های ایزوله شده نسبت به آنتی بیوتیک و سولفانامید، پایان نامه در رشته پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه تهران، ۱۳۵۳.
- ۲- معدلت فرزانه، انتشار سویه‌های مولد پنی سیلیناز در شهر تهران، پایان نامه در رشته میکروبیولوژی دانشکده علوم، دانشگاه تهران.
- ۳- ابراهیمی راد مینا، بررسی سویه‌های مقاوم به پنی سیلین در شهر تهران، پایان نامه در رشته باکتری شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه تهران، ۷۲-۱۳۷۱.
- 1-Spart B.G., Zhang Q.Y., Jones D.M., Requirement of penicilline binding protein gene from the N.Flavescense during the emergence of penicillin resistance in Neisseria. Proc. Natl. J.Acad. Sci., 1989, 86, 8188-92.
- 2-Vandepitte, J., Ebgbead, K., Piot, P., Basic laboratory procedure in clinical bacteriology, World health organization, Geneva, Swiss, part I, 52-610.
- 3-Morrello, J.M., Janda, W.M, Doern, G.V., Neisseria and Branhamelia In: Balows, A, Hanslew, W.J., manual of clinical microbiology, 5th ed, washington D.C., American society for microbiology, 1991, 258-76.