Archive of SID

ارزیابی تست حساسیت مقداری فلوروکینولونها (سیپروفلوکساسین و افلوکساسین) و آمینوگلیکوزیدها (جنتامیسین و آمیکاسین) در سویه‌های *Enterobacter* ایجادکننده عفونت ادراری در تهران

غزاله حاجی زرقانی [۱،*]، فتحاله فلاحیان [۲]، محمدرضا فلاحیان [۳]، کامیار متواضع [۴]، مینو توکلی [۵]

۱. دانشجوی فوق لیسانس میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات
۲. استاد قارچ‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات
۳. استادیار میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
۴. استادیار میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
۵. دانشجوی فوق لیسانس رشته میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات

***مسؤول مکاتبات:** تهران، خیابان نیاوران، خیابان جماران، کوچه هاشمی، کوچه تکیه پایین، پلاک ۳، طبقه ۲، تلفن ثابت: ۰۲۱۲۲۲۹۳۵۱۲

محل انجام تحقیق: تهران، خیابان ولیعصر، نرسیده به پارک وی، روبروی بانک صنعت و معدن، پلاک ۱۵۰۲، آزمایشگاه تشخیص طبی پاتوبیولوژی مرکزی

تاریخ دریافت: ۸۷/۸/۸ تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۱/۱۵

چکیده

جنس *Enterobacter* از اعضای خانواده Enterobacteriaceae باکتری‌های گرم منفی، بدون اسپور و کپسول‌داری هستند که برای افراد سالم غیربیماری‌زا هستند. دو گونه این جنس (*E. cloacae* و *E. aerogenes*) از عوامل ایجادکننده عفونت‌های ادراری هستند. در این پژوهش مقاومت ۴۰ سویه بالینی *Enterobacter* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی از خانواده آمینوگلیکوزیدها (جنتامیسین و آمیکاسین) و فلوروکینولون‌ها (سیپروفلوکساسین و افلوکساسین) مورد بررسی قرار گرفته است. آزمایش‌های تاییدی بیوشیمیایی و بررسی میکروسکوپی روی سویه‌ها انجام شد. الگوی مقاومت سویه‌ها به‌روش انتشار در آگار (Disk Diffusion) در مولر هینتون آگار (MHA) تعیین شد. سپس MIC (Minimum Inhibitory Concentration) به‌روش تهیه رقت در محیط مایع (Serial Broth Dilution) و MBC (Minimum Bactericidal Concentration) هر آنتی‌بیوتیک برای هر سویه مشخص گردید. نتایج به‌دست آمده هماهنگی بین مقادیر MIC و قطر هاله‌های عدم رشد را نشان دادند. هرآنتی‌بیوتیکی که قطر هاله عدم رشد آن برای سویه موردنظر بزرگتر بود، مقدار MIC آن کمتر شد. در غلظت ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در چهار آنتی‌بیوتیک مورد آزمایش، رشد همه سویه‌ها متوقف شد. میانگین غلظت لازم برای توقف رشد کلیه سویه‌ها برای سیپروفلوکساسین ۰/۹۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، افلوکساسین ۴/۱۶۲۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر، جنتامیسین ۷/۵۷۸۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر و آمیکاسین ۷/۵۳۷۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و مقدار MBC در کلیه آنتی‌بیوتیک‌های ذکر شده حداکثر ۱۶ برابر MIC بود. میزان مقاومت سویه‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش کم و سیپروفلوکساسین با کمترین درصد سویه‌های مقاوم موثرترین آنتی‌بیوتیک بود.

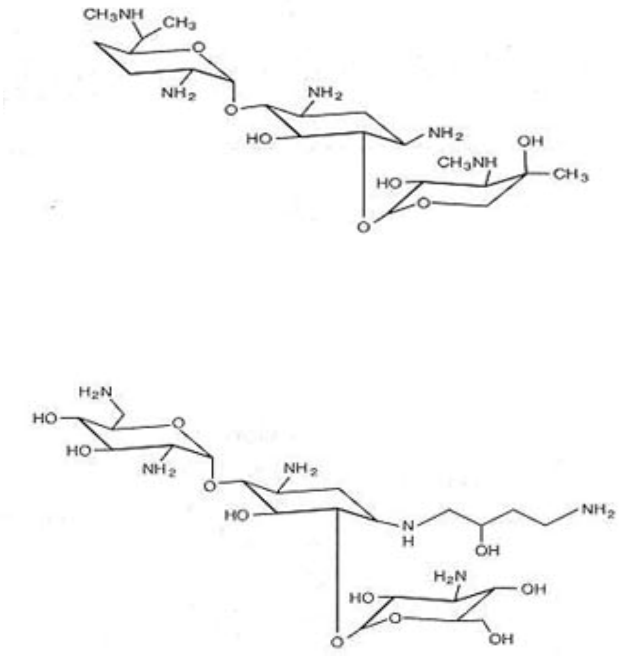
واژه‌های کلیدی: انتروباکتر، عفونت‌های ادراری، فلوروکینولون، آمینوگلیکوزید، حساسیت آنتی‌بیوتیکی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

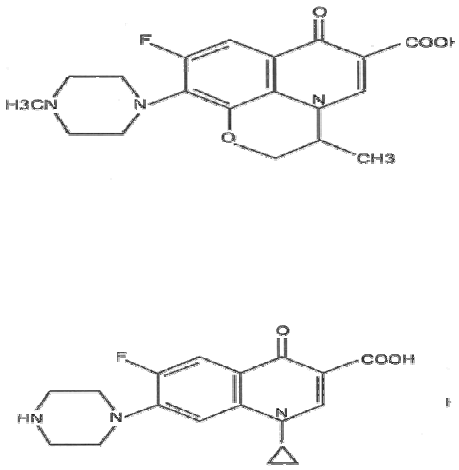
هر ساله بیش از صد میلیون نفر در سراسر دنیا به عفونت‌های ادراری (Urinary Tract Infections) مبتلا می‌شوند (۱). یکی از اعضای خانواده Enterobacteriaceae، جنس *Enterobacter* است. دو گونه این جنس (*E. cloacae* و *E. aerogenes*)، باکتری‌های میله‌ای‌شکل گرم منفی هستند که در ایجاد عفونت ادراری نقش دارند. در مراکز درمانی عوامل عفونت‌زا در بیماران خصوصاً افراد پیر و نوجوان و مبتلایان به نقص سیستم ایمنی و یا هر بیماری تضعیف‌کننده دیگری مانند نئوپلاسم توسط دست پرسنل بیمارستان، سوند و یا دیگر ابزارهای مورد استفاده در مجاری ادراری- تناسلی منتقل می‌شوند (۲). آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون‌ها آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که در درمان عفونت‌های ادراری مورد استفاده قرار می‌گیرند. فلوروکینولون‌ها درعمل آنزیم DNA گیراز (در باکتری‌های گرم منفی) و یا توپوایزومراز (در باکتری‌های گرم مثبت) که برای سنتز DNA باکتریایی لازم است، تداخل ایجاد می‌کنند و آمینوگلیکوزیدها با اتصال به زیرواحد 30S ریبوزومی (تعدادی با اتصال به زیر واحد 50S ریبوزومی) مانع از سنتز پروتئین موردنیاز سلول می‌شوند. همراه با پیشرفت‌هایی که در زمینه تولید داروهای ضدمیکروبی جدید صورت می‌گیرد، حضور عوامل بیماری‌زا با مقاومت هم‌زمان به چندین دارو همواره مشکل‌ساز بوده است (۳،۴). تشخیص و ارزیابی درست یک بیماری می‌تواند خطر این مشکل اساسی را با عدم استفاده از داروی نامناسب کاهش دهد. در این پژوهش، مقاومت ۴۰ سویه بالینی *Enterobacter* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های جنتامیسین و آمیکاسین از خانواده آمینوگلیکوزیدها (تصویر ۱) و سیپروفلوکساسین و افلوکساسین از خانواده فلوروکینولون‌ها (تصویر ۲) مورد بررسی قرار گرفته است.



تصویر ۱- ساختمان شیمیایی جنتامیسین (بالا) و آمیکاسین (پایین).

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر ۲- ساختمان شیمیایی افلوکساسین (بالا) و سیپروفلوکساسین (پایین).

مواد و روش‌ها

سویه‌های مورد آزمایش

۴۰ سویه بالینی *Enterobacter* از آزمایشگاه تشخیص طبی پاتوبیولوژی مرکزی و مرکز طبی کودکان طی ۹ ماه با منشاء ادراری تهیه شدند. آزمایش‌های تشخیصی جهت تأیید باکتری و رنگ‌آمیزی گرم صورت گرفت و در محیط (TSA) Tripton Soy Agar کشت عمقی از آنها تهیه گردید. سپس در دمای ۸-۲ درجه سانتی‌گراد در داخل یخچال نگهداری شدند (حداقل ماهی یک مرتبه تجدید کشت در همین محیط صورت گرفت). الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیک‌های ذکر شده در ۴۰ سویه به‌روش انتشار در آگار در مولر هینتون آگار (MHA) تعیین شد. سپس MIC به‌روش تهیه رقت در محیط مایع و MBC هر آنتی‌بیوتیک برای هر سویه مشخص گردید.

آنتی‌بیوتیک

پودر سیپروفلوکساسین و افلوکساسین با درصد خلوص مشخص (سیپروفلوکساسین ۸۴۳ و افلوکساسین ۹۹۳ میکروگرم بر میلی‌گرم) از شرکت داروسازی رازک، آمپول‌های جنتامیسین (۲۰ و ۸۰ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر) و آمیکاسین (۵۰ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر) از شرکت‌های داروسازی داروپخش و اکسیر- ایران تهیه شدند که همگی جهت تعیین مقادیر MIC مورد استفاده قرار گرفتند. دیسک‌های آنتی‌بیوتیک جهت تعیین قطر هاله‌های عدم رشد، از شرکت پادتن طب تهیه شدند.

محیط کشت

کلیه محیط‌های مورد استفاده در این آزمایش‌ها شامل: مولر هینتون آگار، مولر هینتون براث، بلاد آگار، سیمون سیترات، TSI، TSA ، SIM و اوره از شرکت‌های محیط‌سازی MERCK و High Media تهیه شدند.

www.SID.ir

Archive of SID

روش انتشار در آگار (Disk Diffusion method)

آزمایش به‌روش Kirby-Bauer انجام شد (۵،۶،۷،۸). جهت انجام آزمایش ابتدا ایزوله موردنظر در محیط کشت مایع کشت داده شد و در سرم فیزیولوژیک تا آنجاکه به کدورت نیم مک فارلند برسد، رقیق گردید. کشت متراکم از سوسپانسیون میکروبی روی محیط مولرهینتون، آگار تهیه شد. با پنس دیسک‌های آمیکاسین حاوی ۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، جنتامیسین حاوی ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین حاوی ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و افلوکساسین حاوی ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر از آنتی‌بیوتیک موردنظر، بر سطح محیط کشت قرار داده شدند. پلیت‌ها به‌مدت ۱۶ تا ۱۸ ساعت در حرارت ۳۵ درجه سانتی‌گراد به‌صورت وارونه اینکوبه شدند (۹). در نهایت قطر هاله‌های عدم رشد با استفاده از خط‌کش دقیق بر حسب میلی‌متر اندازه‌گیری شد. در پایان با مقایسه مقادیر به‌دست آمده با جدول رفرانس میزان حساسیت ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک به‌صورت حساس، نیمه‌حساس و مقاوم گزارش گردید. لازم به ذکر است که قطر هاله عدم رشد علاوه بر میزان حساسیت باکتری به مقدار داروی تلقیح شده در داخل دیسک‌های آنتی‌بیوتیک، به مقدار باکتری تلقیحی در محیط، ترکیبات محیط کشت، دمای انکوباسیون، رطوبت و قطر آگار هم وابسته است.

روش تهیه رقت در محیط مایع (Broth Dilution Test)

روش تعیین حساسیت با رقیق‌نمودن آنتی‌بیوتیک برای تعیین حداقل غلظت ممانعت‌کننده از رشد باکتری یعنی (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) به‌کار می‌رود. در این روش، غلظت‌های متفاوتی از یک نوع آنتی‌بیوتیک بر حسب میکروگرم به محیط کشت مایع افزوده می‌شود(۸). محیط مایعی که اغلب در این آزمایش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، مولر هینتون براث است. برای تهیه محلول‌های آنتی‌بیوتیکی سیپروفلوکساسین و افلوکساسین، از پودرهای آنتی‌بیوتیکی استفاده شد و به میزان موردنیاز در داخل آب گرم به‌عنوان حلال‌کننده و رقیق‌کننده، حل شدند. محلول‌های تزریقی، جنتامیسین و آمیکاسین به‌طور مستقیم مورد استفاده قرار گرفتند. برای تهیه سوسپانسیون میکروبی، ۳ تا ۴ کلنی از محیط MHA که شب قبل سویه موردنظر روی آن پاساژ داده شده بود، برداشته شد و در لوله حاوی MHB تا آنجا که به کدورت نیم مک فارلند برسد، حل شدند. برای بررسی میزان حساسیت هرکدام از سویه‌ها نسبت به هر یک از آنتی‌بیوتیک‌های ذکر شده، از ۱۴ لوله که هر کدام حاوی یک سی‌سی محیط MHB و رقت‌های متوالی آنتی‌بیوتیک مورد نظر بود، استفاده شد و سوسپانسیون ایزوله موردنظر به‌میزان یک سی‌سی به هر کدام از لوله‌ها افزوده شد. لوله‌ها یک شبانه روز اینکوبه شدند و از نظر MIC مورد بررسی قرار گرفتند. حداقل تراکم آنتی‌بیوتیکی ممانعت‌کننده از رشد سویه موردنظر به‌عنوان MIC در نظر گرفته شد. جهت تعیین MBC (Minimum Bactericidal Concentration) یعنی حداقل غلظت کشندگی آنتی‌بیوتیک، از لوله MIC و لوله‌های قبل آن ۰/۱ میلی‌لیتر برداشته و به محیط مولر هینتون آگار فاقد آنتی‌بیوتیک اضافه شد. به‌کمک سواپ استریل کشت متراکم داده شد و پلیت‌ها یک شبانه روز در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد اینکوبه شدند. بعد از خروج از انکوباتور، غلظت آنتی‌بیوتیک موجود در پلیتی که در آن غلظت رشد ۹۹/۹ درصد از باکتری‌ها متوقف شده بود، به‌عنوان MBC گزارش داده شد.

نتایج

مقایسه مقادیر MIC سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، جنتامیسین و آمیکاسین در سویه‌های *Enterobacter*

فعالیت ضدمیکروبی سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، جنتامیسین و آمیکاسین در ۴۰ سویه

www.SID.ir

Archive of SID

Enterobacter مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱ و نمودارهای ۴-۱). در غلظت ۰/۰۰۰۳۹ میکروگرم برمیلی‌لیتر، افلوکساسین تنها آنتی‌بیوتیکی بود که منجر به توقف رشد ۲/۵٪ از سویه‌ها شد. در غلظت ۰/۰۰۷۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۵٪ و افلوکساسین ۲/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۰/۰۱۵۶۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۱۲/۵٪، افلوکساسین ۲/۵٪ سویه‌ها شدند. در غلظت ۰/۰۳۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۲۲/۵٪، افلوکساسین ۷/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۰/۰۶۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۷۰٪، افلوکساسین ۲/۵٪ ، جنتامیسین ۵ ٪ و آمیکاسین ۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۰/۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۸۷/۵٪، افلوکساسین ۷/۵٪، جنتامیسین ۱۰ ٪ و آمیکاسین ۱۲/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۰/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۹۰٪، افلوکساسین ۳۵٪، جنتامیسین ۵۷/۵٪ و آمیکاسین ۲۷/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۹۲/۵٪، افلوکساسین ۷۲/۵٪، جنتامیسین ۷۲/۵٪ و آمیکاسین ۷۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۹۷/۵٪، افلوکساسین ۸۷/۵٪، جنتامیسین ۷۵٪ و آمیکاسین ۷۷/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۹۷/۵٪، افلوکساسین ۹۵٪، جنتامیسین ۸۷/۵٪ و آمیکاسین۸۲/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۹۷/۵٪، افلوکساسین ۹۵٪، جنتامیسین ۹۰٪ و آمیکاسین ۹۰٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۹۷/۵٪، افلوکساسین۹۵٪، جنتامیسین ۹۲/۵٪ و آمیکاسین ۹۰٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۹۷/۵٪، افلوکساسین ۹۷/۵٪، جنتامیسین ۹۵٪ و آمیکاسین ۹۲/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۱۰۰٪، افلوکساسین ۹۷/۵٪، جنتامیسین ۹۵٪ و آمیکاسین ۹۲/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سیپروفلوکساسین منجر به توقف رشد ۱۰۰٪، افلوکساسین ۹۷/۵٪، جنتامیسین ۹۵٪ و آمیکاسین ۹۷/۵٪ از سویه‌ها شدند. در غلظت ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر چهار آنتی‌بیوتیک، رشد همه سویه‌ها متوقف شد. دامنه مقادیر MIC آنتی‌بیوتیک‌ها مورد مقایسه قرار گرفت و میزان MIC ۵۰ درصد و MIC ۹۰ درصد هر آنتی‌بیوتیک (دوزهای متوقف‌کننده رشد ۵۰ و ۹۰ درصد از سویه‌ها) تعیین شد (جدول ۲).

مقایسه MBC و MIC

مقدار MBC در بعضی سویه‌ها برابر با MIC بود (سیپروفلوکساسین: ۴ سویه، افلوکساسین: ۵ سویه، جنتامیسین: ۲۵ سویه، آمیکاسین: ۲۶ سویه)، در برخی سویه‌ها مقدار MBC یک تیتر بالاتر از MIC بود (سیپروفلوکساسین: ۱۸ سویه، افلوکساسین: ۲۰ سویه، جنتامیسین: ۱۴ سویه، آمیکاسین: ۹ سویه). در تعدادی، مقدار MBC، ۴ برابر MIC بود (سیپروفلوکساسین: ۱۲ سویه، افلوکساسین: ۱۱ سویه، آمیکاسین: ۳ سویه). در بعضی ۸ برابر مقدار آن با MIC تفاوت داشت (سیپروفلوکساسین: ۶ سویه، افلوکساسین: ۴ سویه، آمیکاسین: ۱ سویه) و در برخی هم مقدار MBC ۱۶ برابر MIC بود (جنتامیسین: ۱ سویه، آمیکاسین: ۱ سویه) (جدول ۳).

ارتباط بین MIC و قطرهاله‌های عدم رشد

نتایج به‌دست آمده، هماهنگی بین MIC و قطر هاله عدم رشد را نشان دادند. هر آنتی‌بیوتیکی که قطر هاله عدم رشد آن برای سویه موردنظر بزرگتر بود، مقدار MIC آن کمتر شد (جداول ۷-۴). داده‌های

www.SID.ir

Archive of SID

حاصله با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این نرم‌افزار با استفاده از فرمان bivariate، میزان همبستگی بین دو متغیر تعیین می‌شود. در این فرمان برای متغیرهای کمی، ضریب همبستگی Pearson انتخاب می‌شود. با مقایسه α (سطح معنی‌دار استاندارد) با significant level (سطح معنی‌دار کامپیوتری) و با توجه به فرضیات H_0 و H_1 ارتباط معنی‌دار به‌دست می‌آید. H_0: رابطه معنی‌دار وجود ندارد. H_1: رابطه معنی دار وجود دارد. اگر $H_0 \Leftarrow \alpha \geq sig$ رد می‌شود پس در سطح α =۰/۰۵ با ۹۵ درصد اطمینان و یا در سطح α = ۰/۰۱ با ۹۹ درصد اطمینان رابطه معنی‌دار وجود دارد. اگر $H_0 \Leftarrow \alpha < sig$ باشد رد نمی‌شود، پس در سطح α =۰/۰۵ با ۹۵٪ اطمینان و یا در سطح α = ۰/۰۱ با ۹۹٪ اطمینان رابطه معنی‌دار وجود ندارد. با توجه به مطالب گفته شده از نظر آماری ارتباط معنی‌داری بین مقادیر به‌دست آمده MIC و قطرهاله‌های عدم رشد در این بررسی دیده شد.

دوز آنتی‌بیوتیک	سیپروفلوکساسین	افلوکساسین	جنتامیسین	آمیکاسین
۰/۰۰۳۹	۰	۲/۵	۰	۰
۰/۰۰۷۸	۵	۲/۵	۰	۰
۰/۰۱۵۶۲۵	۱۲/۵	۲/۵	۰	۰
۰/۰۳۱۲۵	۲۲/۵	۲/۵	۰	۰
۰/۰۶۲۵	۷۰	۲/۵	۵	۵
۰/۱۲۵	۸۷/۵	۷/۵	۱۰	۱۲/۵
۰/۲۵	۹۰	۳۵	۵۷/۵	۲۷/۵
۰/۵	۹۲/۵	۷۲/۵	۷۲/۵	۷۰
۱	۹۷/۵	۸۷/۵	۷۵	۷۷/۵
۲	۹۷/۵	۹۵	۸۷/۵	۸۲/۵
۴	۹۷/۵	۹۵	۹۰	۹۰
۸	۹۷/۵	۹۵	۹۲/۵	۹۰
۱۶	۹۷/۵	۹۷/۵	۹۵	۹۲/۵
۳۲	۱۰۰	۹۷/۵	۹۵	۹۲/۵
۶۴		۹۷/۵	۹۵	۹۷/۵
۱۲۸		۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- درصد سویه‌های توقف رشد یافته *Enterobacter* در غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، جنتامیسین و آمیکاسین.

ارگانیسم	آنتی بیوتیک	دامنه مقادیر	MIC (µg/ml)	
			٪۵۰	٪۹۰
سویه‌های *Enterobacter*	سیپروفلوکساسین	۰/۰۰۷۸-۳۲	۰/۰۶۲۵	۰/۲۵
	افلوکساسین	۰/۰۰۳۹-۱۲۸	۰/۵	۲
	جنتامیسین	۰/۰۶۲۵-۱۲۸	۰/۲۵	۴
	آمیکاسین	۰/۰۶۲۵-۱۲۸	۰/۵	۴

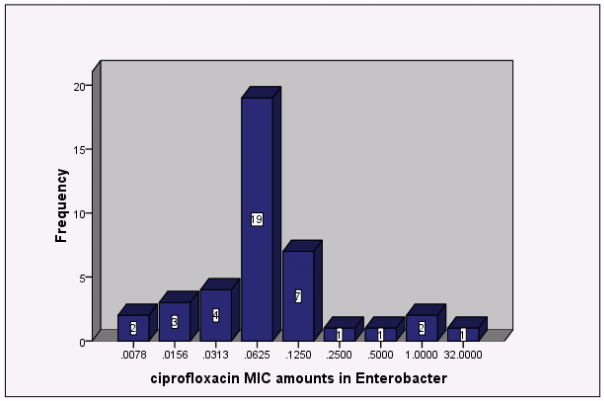
جدول ۲- مقایسه دامنه مقادیر MIC سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، جنتامیسین و آمیکاسین در سویه‌های *Enterobacter* ایجادکننده عفونت ادراری.

بحث

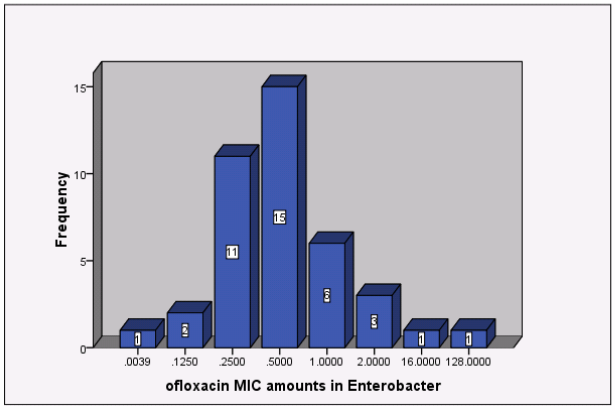
در این بررسی، فعالیت ضدمیکروبی سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، جنتامیسین و آمیکاسین در ۴۰ سویه بالینی *Enterobacter* جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری مورد ارزیابی قرار گرفت. آمینوگلیکوزیدها شامل استرپتومیسین، کانامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین، ترکیباتی هستند که به‌دلیل اتصال برگشت‌ناپذیر به ریبوزوم‌های سلولی فعالیت باکتریوسایدی دارند. این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها طیف اثر وسیعی داشته و بر ضد باکتری‌های هوازی، هوازی اختیاری گرم منفی و گروهی از گرم مثبت‌ها موثرند. مکانیزم‌های مقاومت سلول باکتری به این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها عبارت است از: تغییر ریبوزومی، کاهش نفوذپذیری سلول باکتری به ورود آنتی‌بیوتیک و تغییراتی که توسط aminoglycoside modifying enzymes روی آن‌ها ایجاد می‌شود. ژن این آنزیم‌ها توسط پلاسمیدهای قابل انتقال و یا ترانسپوزون‌ها کد می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌های جنتامیسین و آمیکاسین در این گروه قرار دارند (۱۰،۱۱). کینولون‌ها آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی با فعالیت باکتریوسایدی بوده که با متصل‌شدن به آنزیم‌های DNA گیراز (در باکتری‌های گرم منفی) و یا توپوایزومراز نوع ۴ (در باکتری‌های گرم مثبت) مانع از رونویسی و همانندسازی DNA می‌شوند. نتایج به‌دست آمده، هماهنگی بین MIC و قطر هاله عدم رشد را نشان دادند. هر آنتی‌بیوتیکی که قطر هاله عدم رشد آن برای سویه موردنظر بزرگتر بود، مقدار MIC آن کمتر شد. در غلظت ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در چهار آنتی‌بیوتیک مورد آزمایش، رشد همه سویه‌ها متوقف شد. توقف در رشد اغلب سویه‌ها در غلظت‌های پایین سیپروفلوکساسین دیده شد.

www.SID.ir

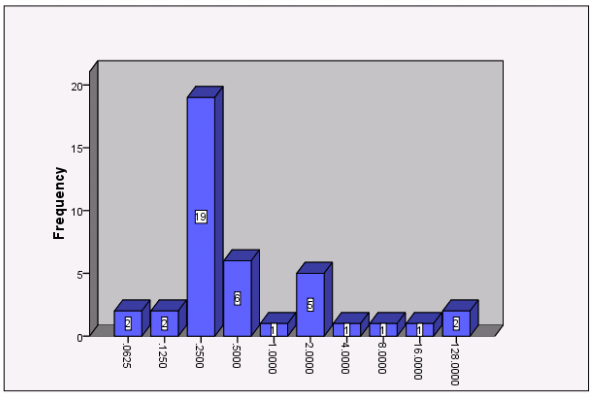
Archive of SID



نمودار ۱- ارتباط مقادیر MIC (µg/ml) سیپروفلوکساسین و تعداد سویه‌های توقف رشد یافته (frequency).



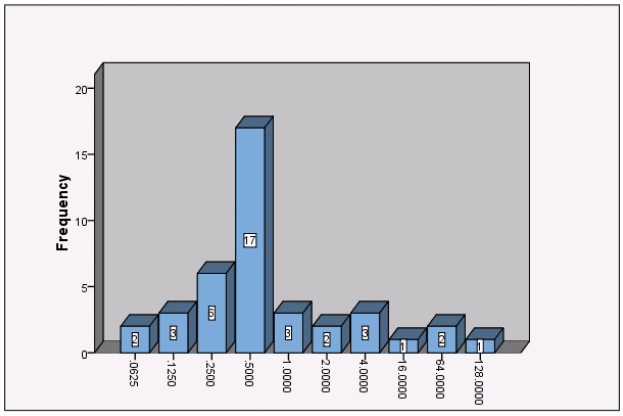
نمودار ۲- ارتباط مقادیر MIC (µg/ml) افلوکساسین و تعداد سویه‌های توقف رشد یافته (frequency).



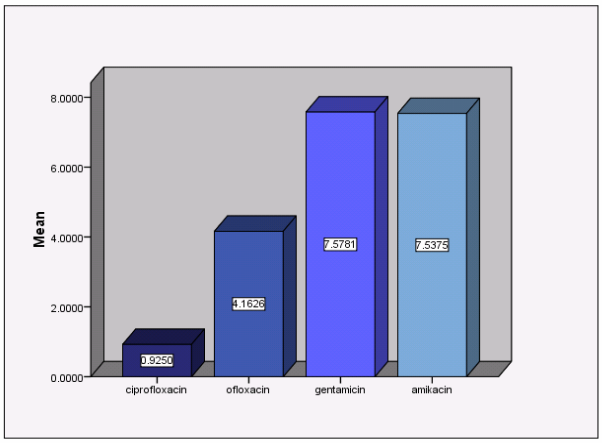
نمودار ۳- ارتباط مقادیر MIC (µg/ml) جنتامیسین و تعداد سویه‌های توقف رشد یافته (frequency).

www.SID.ir

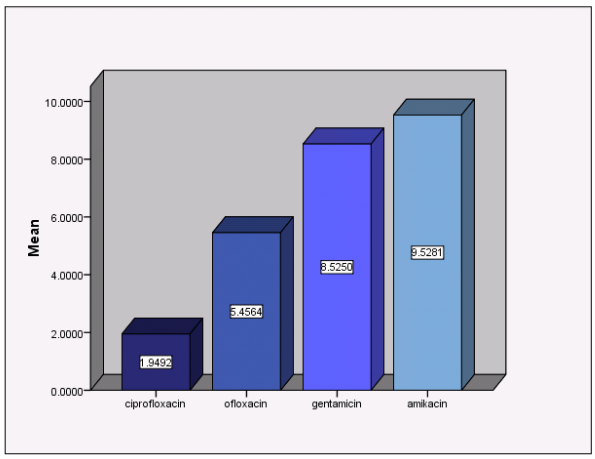
Archive of SID



نمودار ۴- ارتباط مقادیر MIC (µg/ml) آمیکاسین و تعداد سویه‌های توقف رشد یافته (frequency).



نمودار ۵- مقدار میانگین MIC سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، جنتامیسین و آمیکاسین در *Enterobacter*



نمودار ۶ - مقادیر میانگین MBC سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، جنتامیسین و آمیکاسین در *Enterobacter*

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳- مقایسه MIC و MBC در سویه‌های *Enterobacter*

مقدار MBC	سیپروفلوکساسین		افلوکساسین		جنتامیسین		آمیکاسین	
	تعداد باکتریها	درصد باکتریها	تعداد باکتریها	درصد باکتریها	تعداد باکتریها	درصد باکتریها	تعداد باکتریها	درصد باکتریها
برابر	۴	۱۰	۵	۱۲/۵	۲۵	۶۲/۵	۲۶	۶۵
۲ برابر	۱۸	۴۵	۲۰	۵	۱۴	۳۵	۹	۲۲/۵
۴ برابر	۱۲	۳۰	۱۱	۲۷/۵	۰	۰	۳	۷/۵
۸ برابر	۶	۱۵	۴	۱۰	۰	۰	۱	۲/۵
۱۶ برابر					۱	۲/۵	۱	۲/۵

جدول ۴- رابطه مقادیر MIC و قطرهاله‌های عدم رشد سیپروفلوکساسین در ۴۰ سویه انتروباکتر. MIC: minimum inhibitory concentration

		MIC	قطر هاله‌های عدم رشد ciprofloxacin در انتروباکتر
MIC	Pearson Correlation	1.000	-.821**
	Significant (1-tailed)		.003
	Numbers	22.000	9

**. Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed).

جدول ۵- رابطه مقادیر MIC و قطرهاله‌های عدم رشد افلوکساسین در ۴۰ سویه انتروباکتر. MIC: minimum inhibitory concentration

		MIC	قطر هاله‌های عدم رشد ofloxacin در انتروباکتر
MIC	Pearson Correlation	1.000	-.739*
	Significant (1-tailed)		.018
	Numbers	22.000	8

*. Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed)

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۶- رابطه مقادیر MIC و قطرهاله‌های عدم رشد جنتامیسین در ۴۰ سویه انتروباکتر. MIC: minimum inhibitory concentration

		MIC	قطر هاله‌های عدم رشد gentamicin در انتروباکتر
MIC	Pearson Correlation	1.000	-.691*
	Significant (1-tailed)		.013
	Numbers	22.000	10

*. Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed).

جدول ۷- رابطه مقادیر MIC و قطر هاله‌های عدم رشد آمیکاسین در ۴۰ سویه انتروباکتر. MIC: minimum inhibitory concentration

		MIC	قطر هاله‌های عدم رشد amikacin در انتروباکتر
MIC	Pearson Correlation	1.000	-.765**
	Significant (2-tailed)		.000
	Numbers	40.000	40

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

میانگین دوز لازم جهت توقف رشد کلیه سویه‌ها برای سیپروفلوکساسین ۰/۹۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، افلوکساسین ۴/۱۶۲۶ میکروگرم برمیلی‌لیتر، جنتامیسین ۷/۵۷۸۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر و آمیکاسین ۷/۵۳۷۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (نمودار ۲). میانگین دوز لازم جهت کشتن سویه‌ها برای سیپروفلوکساسین ۱/۹۴۹۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر، افلوکساسین ۵/۴۵۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر، جنتامسین ۸/۵۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و آمیکاسین ۹/۵۲۸۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (نمودار ۳). در مواردی مقدار MBC=MIC و در مواردی هم مقدار آن چندین برابر MIC بود. مقدار MBC در کلیه آنتی‌بیوتیک‌های ذکر شده حداکثر ۱۶ برابرMIC بود. تعداد سویه‌های مقاوم در ۴۰ سویه مورد آزمایش، ۱ عدد نسبت به سیپروفلوکاسین، ۲ عدد نسبت به افلوکساسین و جنتامیسین و ۳ عدد نسبت به آمیکاسین بود. تعداد سویه‌های نیمه‌حساس تنها ۱ عدد نسبت به جنتامیسین بود. سویه‌های *Enterobacter* بیشترین حساسیت را نسبت به سیپروفلوکساسین داشتند. ۷۲/۵ درصد سویه‌ها از زنان و ۲۷/۵ درصد سویه‌ها از مردان جدا شدند. ۵۷/۵ درصد سویه‌ها از بیماران گروه سنی ۱۳-۱ سال جدا شدند. متعاقباً میزان ۷/۵ درصد سویه‌ها از بیماران گروه سنی ۲۰-۱۴ سال، ۱۰ درصد از بیماران گروه سنی ۴۰-۲۱ سال، ۱۲/۵ درصد از بیماران گروه سنی ۶۰-۴۱ سال و ۱۲/۵ درصد از بیماران بالای ۶۰ سال جدا شدند. پس بیشترین تعداد نمونه‌ها از زنان و آن هم از گروه سنی ۱۳-۱ سال جدا شدند. از آنجایی‌که میزان مقاومت

www.SID.ir

Archive of SID

سویه‌ها نسبت به چهار آنتی‌بیوتیک مورد آزمایش کم بود، دارای ارزش درمانی برای سویه‌های *Enterobacter* ایجاد کننده عفونت ادراری بودند.

منابع مورد استفاده

1. Patton, J., Nash, D., Abrutyn, E., 1991. Urinary tract infection. Med Clin North Am 75: 495-513.
2. Stamm, W. E., Hooton, T. M., 1993. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 329: 1328-34.
3. Kunin, C. M., 1994. Urinary tract infections in females. Clin Infect Dis 18: 1-12.
4. Bauerm, A. W., Kirby, W., Sherris, J. C., 1966. Antibiotic Susceptibility Testing by a single disk method. Am J Clin Pathol 45: 493.
5. Chambers, H., Hadley, W., 1998. Aminoglycosides and Spectinomycin. In Basic and Clinical Pharmacology, 7th ed, Katzung, New York, 1-4.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1985, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grows Aerobically, NCCLS, 3, M7-A.
7. Rollins, D., 2000. Antibiotic disk susceptibilities. BSCI 424: 1-3.
8. Morley, D., 1945. A simple method of testing the sensitivity of wound bacteria to penicillin by use of impregnated discs. J Oathil Bacteriol 57: 379-382.
9. National committee for clinical laboratory standards, 1984. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. NCCLS 3: M2-A3.
10. Jain, S., 2005. Emerging Infectious Diseases. PMID 11: 1097-1099.
11. Garraffo, R., Drugeon, H. B., 1990. Determination of Optimal Dosage Regimen for Amikacin in Healthy Volunteers by Study of Pharmacokinetics and Bactericidal Activity. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 34: 614-621.

www.SID.ir