مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره ششم، شماره بیست و دو - بهار ۱۳۹۵

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

تعیین الگوی حساسیت دارویی ایزوله های بالینی مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت های مایکوباکتریومی

پروین حیدریه [۱]، آذر دخت خسروی [۲]، عبدالرزاق هاشمی شهرکی [۳]، سعید ذاکر بستان آباد [۴]، روح انگیز نشیبی [۵]، سولماز خندان دزفولی [۲]، نیره اعتماد [۲]، نازنین احمد خسروی [۲]، ارمغان عباسپور [۶]، محمد هاشم زاده [۲و۷]*

۱. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۲. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۳. گروه اپیدمیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
۴. گروه زیست شناسی ، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، تهران، ایران
۵. گروه بیماری های عفونی، بیمارستان راضی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۶. بیمارستان ابوذر اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۷. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

چکیده

سابقه و هدف: مایکوباکتریوم های غیر سلی به عنوان عوامل ایجاد کننده بیماری های انسانی شناخته شده و گزارش های متعددی از افزایش مقاومت آن ها به رژیم های درمانی وجود دارد. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی حساسیت دارویی سویه های مایکوباکتریوم غیر سلی با اهمیت بالینی با استفاده از روش میکروبراث دایلوشن بود.

مواد و روش ها: تست تعیین حساسیت دارویی بر اساس دستورالعمل کمیته بین المللی استاندارد های آزمایشگاه بالینی (NCCLS) برای ۸۸ ایزوله بالینی مایکوباکتریوم کند رشد و ۱۵۴ ایزوله بالینی مایکوباکتریوم تند رشد انجام شد.

یافته ها: در میان ۴۰ ایزوله مایکوباکتریوم کانزاسی، همگی به اتامبوتول، ایزونیازید، کلاریترومایسین، موکسی فلوکساسین و لاین زولید حساس بودند. هم چنین ایزوله ها به داکسی سایکلین مقاوم بودند. ۵۰٪ ایزوله ها به ریفامپین و سیپروفلوکساسین مقاوم بودند.

نتیجه گیری: وجود تفاوت زیاد در حساسیت ایزوله های مایکوباکتریوم های غیر سلی با اهمیت بالینی به عوامل ضد میکروبی موجود، لزوم شناسایی صحیح و انجام تست های حساسیت دارویی استاندارد نشان می دهد.

کلمات کلیدی: مایکوباکتریوم های غیر سلی، میکروبراث دایلوشن، تست حساسیت دارویی، ایران

مقدمه

اعضا جنس مایکوباکتریوم[۱] باسیل های اسید فست می باشند و علاوه بر اعضا کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوزیس[۲] و مایکوباکتریوم لپره[۳] شامل بیش از ۱۶۰ گونه از مایکوباکتریوم های غیر سلی[۴] می باشند. مایکوباکتریوم های غیر سلی عامل طیف متنوعی از عفونت های ریوی و غیر ریوی می باشند (۱۰). با وجود شناخت کامل اپیدمیولوژی بیماری سل در ایران، شیوع و اپیدمیولوژی بیماری های ناشی از مایکوباکتریوم های غیر سلی ناشناخته باقی مانده است (۲۱، ۱۲). افزایش جداسازی مایکوباکتریوم های غیر سلی از بیماران مبتلا به عفونت های مایکوباکتریومی در آزمایشگاه های ایران، نشان می دهد که بیش تر بیماران با درمان دارویی اشتباه و غیر ضروری و یا در مواردی به عنوان بیماران مبتلا به سویه های مقاوم به چند دارو تلقی می شوند (۲۴، ۱۲). در ایران، مایکوباکتریوم فورچئیتوم[۵] به عنوان سویه غالب جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت با مایکوباکتریوم های غیر سلی و پس از آن مایکوباکتریوم کانزاسی[۶] و مایکوباکتریوم سیمیه[۷] قرار دارند (۲۲، ۱۳، ۱۲). با توجه به

مسئول نویسنده: اهواز- دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی
پست الکترونیک: mh.hashemzade@gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۳۱
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۱۷

1 Mycobacterium
2 *Mycobacterium tuberculosis* Complex
3 *Mycobacterium leprae*
4 Non-tuberculous mycobacteria
5 *Mycobacterium fortuitum*
6 *Mycobacterium kansasii*
7 *Mycobacterium simiae*

Archive of SID
www.SID.ir

اینکه تا کنون تست های تعیین حساسیت دارویی[8] بر روی ایزوله های بالینی مایکوباکتریوم غیر سلی در ایران انجام نشده است، هدف از مطالعه حاضر تعیین الگوی حساسیت دارویی ایزوله های مایکوباکتریوم غیر سلی جدا شده از بیماران ایرانی می باشد.

مواد و روش ها

ارگانیسم ها

تعداد ۸۸ ایزوله بالینی مایکوباکتریوم غیرسلی کند رشد شامل ۴۸ ایزوله مایکوباکتریوم کانزاسی و ۴۰ ایزوله مایکوباکتریوم سیمیه و ۱۵۴ ایزوله مایکوباکتریوم غیر سلی تند رشد شامل ۸۵ مایکوباکتریوم فورچئیتوم، ۳۹ مایکوباکتریوم چلونه ای[9] و ۳۰ مایکوباکتریوم آبسسوس[10] در فاصله زمانی سال های ۱۳۸۹-۱۳۹۳ (۲۰۱۰-۲۰۱۴ میلادی) جهت شناسایی و انجام تست های تعیین حساسیت دارویی از بیماران جمع آوری و یا از سایر مناطق به آزمایشگاه مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرم سیری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز فرستاده شدند. ایزوله های جمع آوری شده با استفاده از تست های مولکولی استاندارد شامل تعیین توالی ژن های ۱۶SrRNA، rpoB، hsp ۶۵و ITS در سطح گونه مورد شناسایی قرار گرفتند و بخشی از نتایج در تعدادی از مجله های به چاپ رسید (۲۲، ۲۱، ۱۳، ۱۲). همه ایزوله های مورد مطالعه بر اساس معیار های انجمن ریه آمریکا(ATC) [11] به عنوان ایزوله های بیماری زا در نظر گرفته شدند (۱۰). قبل از انجام آزمایش های نمونه ها بر روی محیط لون اشتاین جانسن[12] نگه داری و سپس جهت انجام تست های تعیین حساسیت دارویی بر روی محیط ساتون[13] و یا لون اشتاین جانسن ساب کالچر[14] شدند.

آنتی بیوتیک ها

آنتی بیوتیک های استفاده شده برای تعیین حساسیت دارویی ایزوله های تند رشد شامل: آمیکاسین[15] سیپروفلوکساسین[16]، سفوکسی تین[17]، کلاریترومایسین[18]، داکسی سایکلین[19]، ایمیپنم[20]، لینزولید[21]، مروپنم[22]، موکسی فلوکساسین[23]، تری متوپریم سولفومتوکسازول[24] و توبرامایسین[25]. آنتی بیوتیک های استفاده شده برای مایکوباکتریوم های کند رشد شامل: آمیکاسین ، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، کلوفازیمین[26]، داکسی سایکلین، اتامبوتول[27]، ایزونیازید، لینزولید، موکسی فلوکساسین، ریفامپیسین[28]، ریفابوتین[29]، استرپتومایسین[30]و تری متوپریم سولفومتوکسازول. محلول های استوک هر آنتی بیوتیک با حل کردن پودر خالص آن ها در آب مقطر استریل یا محلول مناسب آن تهیه و مقدار مناسب از آن به محیط مایع ۷۹H غنی شده با گلیسرول (۰/۲ میلی لیتر/ لیتر) و اولئیک اسید/دکستروز/کاتالاز (OADC، ۱۰۰ میلی لیتر/ لیتر) برای به دست آوردن رقت های سریال از ۵۱۲ تا ۰/۰۶ میلی گرم/ لیتر اضافه شد.

آماده سازی نمونه ها

ایزوله های نگه داری شده بر روی محیط لون اشتاین جانسن در محیط H ۷۹ غنی شده با ۰/۵٪ تووین ۸۰[31]و OADC [32] (۱۰۰ میلی لیتر/ لیتر) ساب کالچر داده شدند و در دمای °C ۳۷ و شرایط هوازی به مدت ۴ روز برای مایکوباکتریوم های تند رشد[33] و ۱۴ روز برای کند رشد ها[34] نگه داری شدند. برای هر ایزوله، در محیط کشت مایع کدورت استانداردی معادل ۰/۵ مک فارلند جهت انجام تست تعیین حساسیت دارویی تهیه شد. سپس سوسپانسون های تهیه شده در پلیت های ۹۶ تایی جهت به دست آوردن غلظت های ۱×۱۰^{۵} تا ۵×۱۰^{۵} CFU/ml بصورت سریال رقیق سازی شدند.

روش براث میکرودایلوشن برای تست حساسیت دارویی

MIC[35] آنتی بیوتیک ها برای ایزوله های مورد مطالعه با استفاده از روش براث میکرودایلوشن[36] تعیین و بر اساس دستورالعمل CLSI[37] تفسیر شدند (۲۶). پلیت های میکرودایلوشن به صورت دستی در آزمایشگاه برای هر آنتی بیوتیک تهیه شدند. رقت های سریال از آنتی بیوتیک های مورد نظر (۰/۰۶ تا ۵۱۲ میلی گرم در لیتر) تهیه و به محیط مولر هینتون حاوی کاتیون[38] و ۵٪ OADC اضافه و سپس ۰/۱ میلی لیتر از آن در پلیت های میکرودایلوشن تقسیم شدند. پلیت های MIC تهیه شده در درون

8 Antimicrobial susceptibility test
9 *Mycobacterium chelonae*
10 *Mycobacterium abscessus*
11 American Thoracic Society
12 Lowenstein –Jensen
13 Sauton agar
14 Subculture
15 Amikacin
16 Ciprofloxacin
17 Cefoxitin
18 Clarithromycin
19 Doxycycline
20 Imipenem
21 Linezolid
22 Meropenem
23 Moxifloxacin
24 TMP-SMZ
25 Tobramycin
26 Clofazimine
27 Ethambutol
28 Rifampicin
29 Rifabutin
30 Streptomycin
31 Tween 80
32 Oleic Albumin Dextrose Catalase
33 Rapidly Growing Mycobacteria (RGM)
34 Slowly Growing Mycobacteria (SGM
35 Minimum Inhibitory Concentration (MIC)
36 Broth microdilution
37 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)
38 cation-supplemented Mueller-Hinton broth

Archive of SID
www.SID.ir

پاکت های پلاستیکی قرار داده شدند و تا زمان استفاده در دمای ۷۰ °C- نگه داری شدند. پس از تلقیح سوسپانسیون باکتری، کشت ها در شرایط هوازی در ۳۷ °C- انکوبه شدند. پلیت ها از جهت رشد در روزهای ۳ و ۷ برای مایکوباکتریوم های تند رشد و هفته های ۱ و ۴ برای مایکوباکتریوم های کند رشد مورد بررسی قرار گرفتند. کم ترین غلظتی از دارو که از رشد قابل مشاهده جلوگیری کند به عنوان MIC در نظر گرفته می شود. درحالی که برای آنتی بیوتیک تری متوپریم – سولفومتوکسازول چاهک با ۸۰٪ مهار رشد در مقایسه با کنترل به عنوان MIC در نظر گرفته می شود. تعیین حساسیت و مقاومت بر اساس دستورالعمل CLSI انجام گردید (۱۰). کنترل کیفی روش MIC با استفاده از سویه های استاندارد پیشنهادی CLSI نظیر انتروکوک فکالیس[۳۹] ATCC 29212، مایکوباکتریوم پرگرینوم ATCC 700686[۴۰]، سودوموناس آئروژنیوزا[۴۱] ATCC 27853، استافیلوکوک آرئوس[۴۲] ATCC 29213 انجام شد.

نتایج

جدول شماره ۱ محدوده MIC و تفسیر ۱۱ آنتی بیوتیک برای ۱۵۴ ایزوله تند رشد را نشان می دهد. حساسیت ۸۵ ایزوله بالینی مایکوباکتریوم فورچئیتوم به عوامل ضد میکروبی به صورت زیر بود: تری متوپریم سولفومتوکسازول (۱۰۰٪)، آمیکاسین (۹۴٪)، توبرامایسین (۸۳٪)، کلاریترومایسین (۷۰٪)، موکسی فلوکساسین (۶۹٪)، لاین زولید (۶۶٪)، ایمی پنم (۵۰٪)، مروپنم (۴۷٪)، سیپروفلوکساسین (۳۹٪)، سفوکسی تین (۲۹٪) و داکسی سایکلین (۱۱٪). هم چنین الگوی حساسیت دارویی تعداد ۳۰ ایزوله مایکوباکتریوم آبسسوس به شرح زیر بود: آمیکاسین (۹۳٪)، لاین زولید (۳۰٪)، کلاریترومایسین (۲۰٪)، سفوکسی تین (۱۰٪)، سیپروفلوکساسین (۷٪)، ایمی پنم (۷٪)، موکسی فلوکساسین (۴٪)، توبرامایسین (۴٪) و تری متوپریم سولفومتوکسازول (۴٪). همه ایزوله ها به داکسی سایکلین و مروپنم مقاوم بودند. همه ۳۹ سویه مایکوباکتریوم چلونه ای به تری متوپریم سولفومتوکسازول، داکسی سایکلین و سیپروفلوکساسین مقاومت نشان دادند. یک ایزوله (۲٪) به مروپنم و ۵ (۱۳٪) ایزوله ها به سفوکسی تین و ایمی پنم حساس بودند. تعداد ۸ (۲۰٪) و ۷ (۱۸٪) ایزوله از ۳۹ سویه مایکوباکتریوم چلونه ای به ترتیب به آمیکاسین و موکسی فلوکساسین حساسیت نشان دادند. مقاومت حد واسط برای سفوکسی تین (۵۶٪)، آمیکاسین (۵۲٪)، توبرامایسین (۳۸٪) و ایمی پنم (۳۳٪) دیده شد.

Bacterium (no. of isolates tested) and antimicrobial agent	Range	MIC (μg/ml)		No. (%) of isolates		
		50%	90%	Susceptible	Intermediate	Resistant
***M. fortuitum* (85)**						
Amikacin	0.125-128	1	8	80 (94)	5))4	1 (1)
Tobramycin	0.25-32	2	4	83 (97)	2 (2)	1 (1)
Cefoxitin	2-256	32	64	25 (29)	52 (61)	8 (10)
Ciprofloxacin	0.06-16	0.25	8	33 (39)	12 (14)	40 (47)
Moxifloxacin	0.06-64	0.125	16	52 (61)	8 (10)	25 (29)
Doxycycline	0.25-128	8	32	9 (11)	40 (47)	36 (42)
Imipenem	0.06-64	1	8	43 (50)	34 (40)	8 (10)
Meropenem	1-128	4	32	40 (47)	3 (3)	42 (50)
TMP-SMZ	1-32	2	8	85 (0)	—	0 (0)
Linezolid	0.25-64	2	32	56 (66)	23 (27)	6 (7)
***M. abscessus* (30)**						
Amikacin	1-128	2	16	28 (93)	0 (0)	2 (7)
Tobramycin	1-64	16	32	1 (4)	8 (26)	21 (70)
Cefoxitin	2-256	16	64	3 (10)	26 (86)	1 (4)
Ciprofloxacin	0.125-32	4	16	2 (7)	3 (10)	25 (83)
Moxifloxacin	0.06-32	4	16	1 (4)	3 (10)	26 (86)
Doxycycline	0.25-128	32	64	0 (0)	4 (14)	26 (86)
Imipenem	1-256	16	64	2 (7)	3 (10)	25 (83)
Meropenem	1-64	32	64	0 (0)	1 (4)	29 (96)
TMP-SMZ	1-256	64	128	1 (4)	—	29 (96)
Linezolid	2-128	16	64	9 (30)	9 (30)	12 (40)
***M. chelonae* (39)**						
Amikacin	1-128	16	64	8 (20)	20 (52)	11 (28)
Tobramycin	1-32	8	16	12 (31)	15 (38)	12 (31)
Cefoxitin	2-256	64	256	5 (13)	22 (56)	12 (31)
Ciprofloxacin	16-256	64	128	0 (0)	0 (0)	39 (100)
Moxifloxacin	0.06-32	8	16	7 (18)	9 (23)	23 (59)
Doxycycline	32-512	32	256	0 (0)	0 (0)	39 (100)
Imipenem	1-128	16	64	5 (13)	13 (33)	21 (54)
Meropenem	2-256	64	128	1 (2)	3 (8)	35 (90)
TMP-SMZ	32-512	64	256	0 (0)	—	39 (100)
Linezolid	2-128	16	64	12 (31)	10 (25)	17 (44)

جدول ۱- نتایج تست های حساسیت دارویی برای ایزوله های بالینی مایکوباکتریوم های تند رشد

نتایج تست های حساسیت دارویی ۸۸ ایزوله مایکوباکتریوم غیر سلی کند رشد در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. در میان ۴۰ ایزوله مایکوباکتریوم کانزاسی، همگی (۱۰۰٪) به اتامبوتول، ایزونیازید، کلاریترومایسین، موکسی فلوکساسین و لاین زولید حساس بودند. هم چنین هر ۴۰ ایزوله مایکوباکتریوم کانزاسی به داکسی سایکلین و ۲۰ ایزوله (۵۰٪) به ریفامپیسین و سیپروفلوکساسین مقاومت نشان دادند. در مورد مایکوباکتریوم سیمیه همه ۴۸ ایزوله (۱۰۰٪) به کلاریترومایسین، داکسی سایکلین، ایزونیازید و تری متوپریم سولفومتوکسازول مقاوم بودند. هم چنین ایزوله ها سطح بالایی از مقاومت به لاین زولید ۴۳ (۹۰٪)، اتامبوتول (۸۳٪)، سیپروفلوکساسین (۸۱٪)، استرپتومایسین (۸۱٪) و ریفامپیسین (۷۷٪) را نشان دادند. ایزوله ها به کلوفازیمین و موکسی فلوکساسین (جدول-۲) حساس بودند.

39 *Enterococcus faecalis*
40 *M. peregrinum*
41 *Pseudomonas aeruginosa*
42 *Staphylococcus aureus*

Archive of SID
www.SID.ir

Bacterium (no. of isolates tested) and antimicrobial agent	Range	(MIC (µg/ml		No. (٪) of isolates		
		٪۵۰	٪۹۰	Susceptible	Intermediate	Resistant
M. kansasii (۴۰)						
Streptomycin	۳۲–۰,۵	۸	۱۶	(۶۵) ۲۶		(۳۵) ۱۴
Isoniazid	۱۶–۰,۲۵	۲	۴	(۱۰۰) ۴۰		(۰) ۰
Ethambutol	۶۴–۰,۲۵	۲	۴	(۱۰۰) ۴۰		(۰) ۰
Rifampicin	۱۶–۰,۱۲۵	۲	۸	(۵۰) ۲۰		(۵۰) ۲۰
Rifabutin	۱۶–۰,۱۲۵	۲	۸	(۵۰) ۲۰		(۵۰) ۲۰
Amikacin	۳۲–۰,۱۲۵	۲	۱۶	(۹۵) ۳۸		(۵) ۲
Clofazimine	۸–۰,۱۲۵	۰,۵	۲	(۶۲) ۲۵		(۳۸) ۱۵
Ciprofloxacin	۱۶–۰,۲۵	۱	۴	(۵۰) ۲۰		(۵۰) ۲۰
Doxycycline	۶۴–۱۶	۱۶	۶۴	(۰) ۰		(۱۰۰) ۴۰
Moxifloxacin	۲-۰,۱۲۵	۰,۱۲۵	۱	(۱۰۰) ۴۰		(۰) ۰
TMP-SMZ	۱۲۸-۱	۸	۱۶	(۹۲) ۳۷		(۸) ۳
Linezolid	۲-۰,۱۲۵	۰,۱۲۵	۱	(۱۰۰) ۴۰		(۰) ۰
M. simiae (۴۸)						
Streptomycin	۶۴–۲	۱۶	۳۲	(۱۹) ۹		(۸۱) ۳۹
Isoniazid	۱۲۸-۱۶	۳۲	۶۴	(۰) ۰	-	(۱۰۰) ۴۸
Ethambutol	۶۴–۴	۸	۳۲	(۱۷) ۸		(۸۳) ۴۰
Rifampicin	۱۲۸–۰,۵	۴	۶۴	(۲۳) ۱۱		(۷۷) ۳۷
Rifabutin	۴–۰,۰۶	۰,۱۲۵	۱	(۸۸) ۴۲		(۱۲) ۶
Amikacin	۶۴–۰,۰۶	۲	۱۶	(۸۶) ۴۱		(۱۴) ۷
Clofazimine	۴–۰,۰۶	۰,۵	۱	(۱۰۰) ۴۸		(۰) ۰
Ciprofloxacin	۶۴–۰,۲۵	۴	۳۲	(۱۹) ۹		(۸۱) ۳۹
Doxycycline	۶۴–۱	۶۴	۲۵۶	(۰) ۰		(۱۰۰) ۴۸
Moxifloxacin	0.06-2	0.125	1	48 (100)		0 (0)
TMP-SMZ	16 to 512	32	256	0 (0)		48 (100)
Linezolid	1-64	16	32	5 (10)		43 (90)

جدول- ۲ نتایج تست های حساسیت دارویی برای ایزوله های مایکوباکتریوم کند رشد

بحث

مایکوباکتریوم های غیر سلی از پاتوژن های مهم انسانی در مناطق غیر اندمیک و اندمیک سل مانند ایران به شمار می روند. پر واضح است که تعیین حساسیت دارویی ایزوله های بالینی مایکوباکتریوم غیر سلی از کلید های مهم در درمان بیماری های ایجاد شده با آن ها می باشد (۱۰). در ایران (جایی که سل اندمیک می باشد)، همه بیماران مبتلا به عفونت های مایکوباکتریومی با داروهای ضد سلی خط اول تحت درمان قرار می گیرند، درحالی که مشخص شده که اکثر ایزوله های مایکوباکتریوم غیر سلی به داروهای ضد سلی خط اول مقاومند (۱۰). مایکوباکتریوم فورچئیتوم فراوانترین ایزوله تند رشد در ایران بوده و پس از آن مایکوباکتریوم کانزاسی و مایکوباکتریوم سیمیه قرار دارند (۱۲، ۱۰). MIC ۱۱ داروی ضد مایکوباکتریومی با استفاده از روش میکروبراث دایلوشن برای ۱۵۴ ایزوله بالینی مایکوباکتریوم تند رشد شامل مایکوباکتریوم فورچئیتوم (۸۵ ایزوله)، مایکوباکتریوم چلونه ای (۳۹ ایزوله) و مایکوباکتریوم آبسسوس (۳۰ ایزوله) و ۱۳ داروی ضد مایکوباکتریومی برای ۸۸ ایزوله بالینی مایکوباکتریوم کند رشد نظیر مایکوباکتریوم کانزاسی (۴۰ ایزوله) و مایکوباکتریوم سیمیه (۴۸ ایزوله) تعیین شد.

نتایج تست های حساسیت دارویی ایزوله های تند رشد نشان داد که میزان مقاومت در میان ایزوله های مایکوباکتریوم فورچئیتوم پایین می باشد. اکثر ایزوله های مایکوباکتریوم فورچئیتوم به تری متوپریم سولفومتوکسازول (۱۰۰٪)، آمیکاسین (۹۴٪)، توبرامایسین (۸۳٪)، کلاریترومایسین (۷۰٪)، موکسی فلوکساسین (۶۹٪)، لاین زولید (۶۶٪) و نیز دارای مقاومت نسبی به ایمی پنم (۵۰٪)، مروپنم (۴۷٪)، سیپروفلوکساسین (۳۹٪) و سفوکسی تین (۲۹٪) بودند. در این مطالعه بالاترین تاثیر را بر سه گونه مایکوباکتریوم آبسسوس، مایکوباکتریوم چلونه ای و مایکوباکتریوم فورچئیتوم نشان داد (۱۲، ۱۰). آمیکاسین تاثیر بالایی در برابر مایکوباکتریوم فورچئیتوم (۹۴٪) و مایکوباکتریوم آبسسوس (۹۳٪) نشان داد. مطالعه ها متعددی تاثیر بالای آمیکاسین بر مایکوباکتریوم فورچئیتوم، مایکوباکتریوم آبسسوس و سایر مایکوباکتریوم های تند رشد را گزارش کرده اند (۸، ۱۴، ۱۶، ۲۳) ، در حالی که یافته های ما نشان می دهد که این آنتی بیوتیک در برار مایکوباکتریوم چلونه ای (۲۰٪) تاثیر چندانی ندارد، به طوری که در بعضی گزارش ها آنتی بیوتیک Tigecycline به عنوان جایگزین برای درمان بیماران آلوده به سویه های تند رشد مقاوم به آمیکاسین توصیه می شود.

گزارش شده است که ۹۶٪ همه اعضا گروه مایکوباکتریوم فورچئیتوم (م. فورچئیتوم[43]، م.پرگرینوم[44]، م. هوستوننسی[45] و م. بونیکئی[46] به آنتی بیوتیک لاین زولید حساسیت یا حساسیت نسبی دارند (۱۲، ۱۰)، که بیان گر پتانسیل بالای این دارو در درمان می باشد. در مطالعه ما نیز نشان داده شد که اکثر ایزوله های مایکوباکتریوم فورچئیتوم به آنتی بیوتیک لاین زولید حساس (۶۶٪) و یا حساسیت نسبی (۲۷٪) داشتند. بر اساس یافته های ما، مایکوباکتریوم آبسسوس نسبت به مایکوباکتریوم فورچئیتوم و مایکوباکتریوم چلونه ای مقاومت آنتی بیوتیکی بالاتری دارد. مایکوباکتریوم آبسسوس به طور طبیعی به آمیکاسین، سفوکسی تین و ایمی پنم حساس می باشد (۲۰). درحالی که به بسیاری از عوامل درمانی مقاوم می باشد (۶). مایکوباکتریوم آبسسوس به ۸ آنتی بیوتیک (سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، داکسی سایکلین، مروپنم، موکسی فلوکساسین، ایمی پنم، توبرامایسین و تری متوپریم سولفومتوکسازول) مقاوم و به آمیکاسین و سفوکسی تین حساس بود. یافته های ما با سایر گزارش ها از مناطق مختلف دنیا مطابقت داشت به طوری که سفوکسی تین، آمیکاسین و کلاریترومایسین بر روی اکثر سویه های بالینی مناطق مختلف موثر بودند (۱۸، ۱۷، ۱۱). در این مطالعه موکسی

43 *M.fortuitum*
44 *M.peregrinum*
45 *M.houstonense*
46 *M.bonickei*

Archive of SID
www.SID.ir

فلوکساسین تاثیر کم تری روی ایزوله های مایکوباکتریوم چلونه ای و مایکوباکتریوم آبسسوس داشت که با گزارش های رسیده از تایوان مطابقت دارد (۲۹). والاس و همکاران پیشنهاد دادند که لاین زولید قدرت بالایی در درمان عفونت های ایجاد شده با مایکوباکتریوم های تند رشد دارد (۲۷) و به طور موفقیت آمیزی در درمان عفونت منتشر مایکوباکتریوم چلونه ای استفاده شده است (۵). یافته ها نیز نشان داد که آنتی بیوتیک لاین زولید تاثیر بهتری بر روی مایکوباکتریوم فورچئیتوم (۶۶٪) نسبت به مایکوباکتریوم چلونه ای (۳۱٪) و مایکوباکتریوم آبسسوس (۳۰٪) دارد. یافته ها نشان داد که در میان ۴۰ ایزوله مایکوباکتریوم کانزاسی ۵۰٪، ۲۷٪ و ۳۵٪ به ترتیب به ریفامپیسین، ایزونیازید و استرپتومایسین مقاوم بودند درحالی که همگی به اتامبوتول حساس بودند. مقاومت به ایزونیازید و ریفامپین یکی از مشکلات درمانی بیماری های مایکوباکتریوم کانزاسی می باشد که منجر به جای گزینی کلاریترومایسین با ایزونیازید می شود (۹). شواهد اخیر دال بر نقش مهم مایکوباکتریوم سیمیه به عنوان یکی از عوامل بیماری ریوی مرتبط با مایکوباکتریوم های غیر سلی در ایران دارد (۱۳). درمان مایکوباکتریوم سیمیه به دلیل مقاومت گسترده این گونه به اکثر عوامل ضد میکروبی مشکل بوده و درمان دارویی ترکیبی با دوره طولانی جهت درمان عفونت های ایجاد شده با این گونه توصیه می شود (۲۸، ۱۰). در کشور هلند تنها ۲۱٪ ایزوله های مایکوباکتریوم سیمیه دارای اهمیت بالینی بودند در حالی که در مطالعه ما اهمیت بالینی همه سویه های مایکوباکتریوم سیمیه بر اساس معیار های تشخیصی انجمن ریه آمریکا (ATS) مشخص شد (۱۰). در این مطالعه ایزوله های مایکوباکتریوم سیمیه مقاومت بالایی به استرپتومایسین، ایزونیازید، اتامبوتول، ریفامپیسین، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، داکسی سایکلین، تری متوپریم سولفومتوکسازول و لاین زولید نشان دادند. گزارش های از مایکوباکتریوم سیمیه اغلب به صورت موردی بوده و محققین معدودی حساسیت ایزوله های مایکوباکتریوم سیمیه را گزارش کرده اند (۲۵، ۳، ۱). به طوری که اکثر ایزوله های آن به اتامبوتول، ایزونیازید، استرپتومایسین و ریفامپیسین مقاوم بوده و مقاومت مکرر به آمیکاسین، کلاریترومایسین، سیپروفلوکساسین و ریفابوتین دیده شده است. درمان دارویی ترکیبی شامل کلاریترومایسین، کوتریموکسازول و موکسی فلوکساسین (۱) کلاریترومایسین و ریفابوتین (۳) و یا کلاریترومایسین، اتامبوتول، ایزونیازید و ریفامپین (۷) به عنوان رژیم های ترکیبی موفق گزارش شده اند.

بیماری های مرتبط با مایکوباکتریوم های غیر سلی در بسیاری از کشورهای توسعه یافته و درحال توسعه در حال افزایش است. به علاوه، شیوع و توزیع گونه های مایکوباکتریوم یکسان نبوده و تغییر پذیری جغرافیایی مشخصی وجود دارد (۱۵). از طرف دیگر، درمان موثر عفونت های مایکوباکتریوم غیر سلی هنوز به طور مناسبی تعیین نگردیده است. در ایران، یک آزمایش اسمیر اسید فست مثبت به عنوان سل در نظر گرفته می شود و در اکثر موارد کشت انجام نشده که نهایتا منجر به تشخیص اشتباه یا طولانی مدت می شود. در پایان، به دلیل اینکه مایکوباکتریوم های غیر سلی به بسیاری از داروهای ضد سلی مقاوم بوده و درمان و ریشه کنی آن ها بسیار مشکل است لذا شناسایی دقیق و انجام تست های حساسیت دارویی از کلید های اصلی در درمان بیماران مبتلا به عفونت های مایکوباکتریوم غیر سلی می باشد.

نتیجه گیری:

اکثر ایزوله های مایکوباکتریوم آبسسوس، مایکوباکتریوم چلونه ای و مایکوباکتریوم سیمیه به اکثر عوامل ضد میکروبی مقاوم بودند. وجود تفاوت زیاد در حساسیت ایزوله های مایکوباکتریوم های غیر سلی با اهمیت بالینی به عوامل ضد میکروبی موجود، لزوم شناسایی صحیح و انجام تست های حساسیت دارویی استاندارد نشان می دهد

سپاسگزاری:

در پایان نویسندگان این مقاله بر خود لازم می دانند تا از کلیه پرسنل آزمایشگاه های منطقه ای سل که در جمع آوری نمونه ها هم کاری نمودند، قدردانی و تشکر نمایند. کلیه هزینه های انجام این طرح از محل بودجه اختصاص یافته به طرح کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز به شماره 91S57، تامین شد.

Archive of SID

www.SID.ir

منابع

1. Baghaei P, Tabarsi P, Farnia P, Marjani M, Sheikholeslami FM, Chitsaz M, et al. Pulmonary Disease Caused by *Mycobacterium Simiae* in Iran's National Referral Center for Tuberculosis. J Infect Dev Ctries. 2011. 6(01): 23-28.

2. Barzilai A, Rubinovich B, Blank-Porat D, Rubinstein E, Keller N, Levi I. Successful Treatment of Disseminated *Mycobacterium Simiae* Infection in AIDS Patients. Scand J Infect Dis. 19982)30 .): 143-146.

3. Braun-Saro B, Esteban J, Jiménez S, Castrillo JM, Fernández-Guerrero ML. *Mycobacterium Simiae* Infection In an Immunocompromised Patient Without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis5)34 .2002.): e26-e27.

4. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial Susceptibility Testing, Drug Resistance Mechanisms, And Therapy of Infections With Nontuberculous Mycobacteria. Clin Microbiol Rev3)25 .2012 .): 545-582.

5. Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Blinkhorn R, Crist CJ, Mann LB. Successful Treatment of Disseminated *Mycobacterium Chelonae* Infection With Linezolid. Clin Infect Dis8)33 .2001 .): 1433-1434.

6. Colombo RE ,Olivier KN, editors. Diagnosis and Treatment of Infections Caused By Rapidly Growing Mycobacteria. Semin Respir Crit Care Med2008 .. 29(5): 577-588.

7. Cruz AT, Goytia VK, Starke JR. *Mycobacterium Simiae* Complex Infection In An Immunocompetent Child. J Clin Microbiol.2007. 45(8): 2745-2746.

8. Gayathri R, Therese KL, Deepa P, Mangai S, Madhavan H. Antibiotic Susceptibility Pattern of Rapidly Growing Mycobacteria. J Postgrad Med. 2010. 56(2): 76.

9. Griffith DE. Management of Disease Due to *Mycobacterium Kansasii*. Clin Chest Med. 2002. 23(3): 613-621.

10. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, Treatment, And Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2014. 175(4): 367-416.

11. Griffith DE. The Talking *Mycobacterium Abscessus* Blues. Clin Infect Dis. 2011. 52: 572-574.

12. Hashemi-Shahraki A, Bostanabad SZ, Heidarieh P, Titov LP, Khosravi AD, Sheikhi N, et al. Species Spectrum of Nontuberculous Mycobacteria Isolated From Suspected Tuberculosis Patients, Identification by Multi Locus Sequence Analysis. Infect Genet Evol. 2013. 20: 312-324.

13. Hashemi-Shahraki A, Darban-Sarokhalil D, Heidarieh P, Feizabadi MM, Deshmir-Salameh S, Khazaee S, et al. *Mycobacterium simiae*: A Possible Emerging Pathogen in Iran. Jpn J Infect Dis. 2013. 66(6): 475-9.

14. Huang C-W, Chen J-H, Hu S-T, Huang W-C, Lee Y-C, Huang C-C, et al. Synergistic Activities of Tigecycline With Clarithromycin Or Amikacin Against Rapidly Growing Mycobacteria In Taiwan. Int J Antimicrob Agents. 2013. 41(3): 218-223.

15. Hoefsloot W, Van Ingen J, Andrejak C, Ängeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The Geographic Diversity Of Nontuberculous Mycobacteria Isolated From Pulmonary Samples: An NTM-NET Collaborative Study. Eur Respir J. 2013. 42(6): 1604-1613.

16. Karak K, Bhattacharyya S, Majumdar S, De P. Pulmonary Infection Caused by Mycobacteria Other Than *M. Tuberculosis* In and Around Calcutta. Indian J Pathol Microbiol. 1996. 39(2): 131-134.

17. Lerat I, Cambau E, dit Bettoni RR, Gaillard J-L, Jarlier V, Truffot C, et al. In Vivo Evaluation of Antibiotic Activity Against *Mycobacterium Abscessus*. J Infect Dis. 2014. 209(6): 905-912.

18. Lyu J, Jang HJ, Song JW, Choi C-M, Oh Y-M, Do Lee S, et al. Outcomes In Patients With *Mycobacterium Abscessus* Pulmonary Disease Treated with Long-term Injectable Drugs. Respir Med. 2011. 105(5): 781-787.

19. Maurer FP, Bruderer VL, Ritter C, Castelberg C, Bloemberg GV, Böttger EC. Lack of Antimicrobial Bactericidal

Archive of SID
www.SID.ir

Activity in *Mycobacterium Abscessus*. Antimicrob Agents Chemother. 2014. 58(7): 3828-3836.

20. Petrini B. *Mycobacterium abscessus*: An Emerging Rapid□Growing Potential Pathogen. APMIS. 2006. 114(5): 319-328.

21. Shahraki AH, Heidarieh P, Bostanabad SZ, Khosravi AD, Hashemzadeh M, Khandan S, et al. "Multidrug-Resistant Tuberculosis" May be Nontuberculous Mycobacteria. Eur J Intern Med. 2015 26(4): 279-284.

22. Shojaei H, Heidarieh P, Hashemi A, Feizabadi MM, Naser AD. Species Identification Of Neglected Nontuberculous Mycobacteria In a Developing Country. Jpn J Infect Dis. 2011. 64(4): 265-271.

23. Shen G-H, Wu B-D, Wu K-M, Chen J-H. In Vitro Activities of Isepamicin, Other Aminoglycosides, And Capreomycin Against Clinical Isolates of Rapidly Growing Mycobacteria in Taiwan. Jpn J Infect Dis. 2007. 51(5): 1849-1851.

24. Tabarsi P, Baghaei P, Farnia P, Mansouri N, Chitsaz E, Sheikholeslam F, et al. Nontuberculous Mycobacteria Among Patients Who are Suspected For Multidrug-Resistant Tuberculosis-need For Earlier Identification Of Nontuberculosis Mycobacteria. Am J Med Sci. 2009. 337(3): 182-184.

25. Van Ingen J, Boeree M, Dekhuijzen P, Van Soolingen D. Clinical Relevance of *Mycobacterium Simiae* In Pulmonary Samples. Eur Respir J. 2008. 31(1): 106.

26. Woods GL, Brown-Elliott B, Desmond EP, Hall GS, Heifets L, Pfyffer GE, et al. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes: Approved Standard: NCCLS; Document M24-A. Wayne (PA): Clin Lab Standards Institute. 2003.

27. Wallace R, Brown-Elliott B, Ward S, Crist C, Mann L, Wilson R. Activities of Linezolid Against Rapidly Growing Mycobacteria. Antiicromb Agents Chemother.2001. 45(3): 764-767.

28. Wolinsky E. Mycobacterial Diseases Other Than Tuberculosis. Clin infect dis. 1992. 15(1): 1-12.

29. Yang S-C, Hsueh P-R, Lai H-C, Teng L-J, Huang L-M, Chen J-M, et al. High Prevalence of Antimicrobial Resistance In Rapidly Growing Mycobacteria In Taiwan. Antimicrob Agents Chemother. 2003. 47(6): 1958-1962.

Archive of SID

www.SID.ir