

بررسی مقاومت پروپیونی باکتریوم آکنه نسبت به آنتی بیوتیکها در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس

دکتر لادن دستغیب^۱، دکتر عبدالوهاب البرزی^۲، دکتر فریده جوکار^۳، دکتر برات عبودی^۴، مهدی کلانی^۵

۱-استادیار، گروه پوست، ۲-استاد، گروه اطفال، ۳- دستیار، گروه پوست، ۴- مری، ۵- کارشناس آزمایشگاه؛ دانشگاه علوم پزشکی شیراز

آنتی بیوتیکهای مذکور به روش آگار رقتی اندازه گیری شد.

یافته ها: از ۱۲۳ بیمار، ۱۲۹ نمونه بدست آمد که از این تعداد، ۶۲ نمونه P.acnes تشخیص داده شد. مقادیر MIC بدست آمده برای تتراسیکلین ۰/۱۲۵-۰/۰۳، اریترومايسين ۰/۰۶-۰/۰۱۵، کلیندامایسین ۰/۰۳-۰/۰۵ و اسپیرامایسین ۰/۰۲۵-۰/۰۱۵ میکروگرم در هر میلی لیتر بود.

نتیجه گیری: نمونه های P.acnes جدا شده در این تحقیق نسبت به چهار آنتی بیوتیک ذکر شده حساس می باشند.

واژه های کلیدی: پروپیونی باکتریوم، مقاومت باکتریایی، تتراسیکلین، کلیندامایسین، اریترومايسين، اسپیرامایسین

مقدمه: آکنه ولگاریس یک بیماری خود محدود شونده است که عمدتاً فولیکولهای سباسه پوست را درگیر می کند. درمان رایج آن، آنتی بیوتیک بصورت سیستمیک می باشد لذا ممکن است مقاومت باکتریایی در این زمینه مشکل ساز باشد.

هدف: بررسی مقاومت باکتری Propionibacterium acnes (P.acnes) نسبت به آنتی بیوتیکهای اریترومايسين، تتراسیکلین، کلیندامایسین و اسپیرامایسین.

روش اجرا: نمونه گیری از ضایعات ۱۲۳ بیمار دارای آکنه ولگاریس مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان شهید دکتر فقیهی در شیراز صورت گرفت. پس از شناسایی و جداسازی نمونه های مثبت P.acnes، minimal inhibitory concentration (MIC)

مقدمه

آکنه ولگاریس یک بیماری خود محدود شونده است که بیشتر در افراد بالغ دیده می شود و عواملی از قبیل وراثت، سبوم، هورمون، باکتری ها، کراتینیزه شدن فولیکولی و ایمنی در ایجاد آن دخیل هستند. این بیماری مناطقی که دارای غدد

سباسه زیادی می باشند مانند صورت، سینه و پشت را مبتلا می کند. فولیکول مو دارای مقادیر زیادی باکتری بصورت فلور طبیعی است و باکتری غالب، باکتری غیر هوازی Propionibacterium acnes (P.acnes) می باشد (۱).

ضایعات آکنه به دو نوع التهابی و غیر التهابی تقسیم می شوند. ضایعات التهابی شامل پاپول، پوسچول، ندول و

مؤلف مسئول: دکتر لادن دستغیب - شیراز، خیابان نادر، کوچه صاحب دیوانی، پلاک ۴۳

هوازی و بی‌هوازی، تشخیص نهایی باکتری P.acnes صورت گرفت. پس از شناسایی و جداسازی باکتریهای مورد نظر، minimal inhibitory concentration (MIC) برای آنتی‌بیوتیکهای اریترومايسين، کلیندامایسین، تتراسیکلین و اسپیرامایسین با روش آگار رقعی انجام شد (۴).

یافته‌ها

از مناطق مختلف صورت، سینه و پشت بیماران مورد مطالعه، جمعاً ۱۲۹ نمونه تهیه گردید که از این تعداد ۶۲ نمونه مثبت باکتری P.acnes بدست آمد. استاف ایدرمیدیس در ۳۰ نمونه و انتروباکتر، کلبسیلا و لاکتوباسیل هر کدام در یک نمونه رشد کردند. بر اساس رشد باکتری P.acnes در کشت اولیه، بیماران به دو گروه مثبت و منفی تقسیم گردیدند. بیماران با کشت مثبت دارای دامنه سنی ۱۸-۱۴ سال و میانگین سنی $19/3 \pm 2/8$ سال بودند. ۳۱/۲٪ بیماران مرد و ۶۸/۸٪ آنها زن بودند. بیماران با کشت منفی دارای دامنه سنی ۳۶-۱۴ سال و میانگین سنی $19/5 \pm 3/8$ سال بودند که ۲۷/۳٪ آنها مرد و ۷۲/۷٪ آنها زن بودند. از نظر سن و جنس بین این دو گروه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت.

در جدول شماره ۱ مشخصات دو گروه بیماران از نظر نوع، محل و شدت ضایعات ارائه شده است. تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای از نظر نوع و محل ضایعات در صورت، سینه و پشت بین دو گروه مثبت و منفی مشاهده نگردید، در صورتی که از نظر شدت ضایعات بین دو گروه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود داشت ($P < 0/007$). جدول شماره ۲ نتایج MIC برای چهار آنتی‌بیوتیک مورد نظر را نشان می‌دهد. لازم به ذکر است در پاساژهای بعدی جهت انجام MIC، فقط ۵۴ نمونه باکتری P.acnes رشد کرد که تعیین MIC بر روی این تعداد انجام گرفت.

ضایعات غیرالتهابی شامل کومدونهای سر سفید، سر سیاه و میکروکومدون هستند.

محورهای درمانی شامل تصحیح کراتینیزه شدن فولیکول، کاهش فعالیت غدد سباسه، کاهش باکتریهای فولیکولی بخصوص P.acnes و کاهش تولید مواد التهابی توسط مهار رشد باکتری است (۲).

آنتی‌بیوتیکها از جمله درمانهای موضعی و سیستمیک می‌باشند که نوع سیستمیک آنها در موارد آکنه متوسط تا شدید بکار می‌رود (۱). پیش آگهی آکنه و لگاریس بسیار خوب و بهبودی کامل حتمی است (۲).

ایجاد گونه‌های مقاوم از مشکلاتی است که در رابطه با مصرف آنتی‌بیوتیکها وجود داشته و بخصوص در رابطه با آنتی‌بیوتیکهایی مانند اریترومايسين، کلیندامایسین و تتراسیکلین مطرح می‌باشد (۳). هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان مقاومت P.acnes به آنتی‌بیوتیکهای رایج بوده است.

روش اجرا

در این مطالعه ۱۲۳ بیمار آکنه و لگاریس مراجعه کننده به درمانگاه پوست شهید دکتر فقیهی شیراز که از ۶ ماه قبل تحت درمان بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. از ضایعات این بیماران با دو روش استفاده از سواب آغشته به Triton-x ۱۰۰ (جهت کومدون سر بسته و پاپول) و خلال دندان استریل شده (جهت پوسچول و کومدون سرباز) در نواحی صورت، سینه و پشت نمونه‌گیری صورت گرفت. سپس نمونه‌های بدست آمده بر روی محیط آگار خوندار کشت داده شد و تمام محیط‌ها به مدت ۷۲ ساعت در شرایط بی‌هوازی در حرارت ۳۵ درجه سانتیگراد قرار گرفت. با استفاده از شکل کلونی‌ها و رنگ آمیزی گرم شناسایی اولیه و با استفاده از آزمون‌های بیوشیمیایی کاتالاز، ایندول، هیدرولیز اسکولین و همچنین مقایسه رشد در شرایط

جدول شماره ۱: فراوانی بیماران با کشت مثبت و منفی برای P.acnes بر اساس نوع، محل و شدت ضایعات آکنه

جمع	بیماران با کشت مثبت	بیماران با کشت منفی	بیماران	
			نوع، محل و شدت ضایعات	نوع
۸	۱	۷	کومدون	نوع
۲۹	۱۲	۱۷	پاپول	
۹۲	۴۹	۴۳	پوسچول	
۲۷	۱۴	۱۳	پیشانی	محل
۶۳	۲۶	۳۷	گونه	
۶	۲	۴	بینی	
۲۳	۱۵	۸	چانه	
۳	۱	۲	سینه	
۷	۴	۳	پشت	
۵۰	۳۰	۲۰	خفیف	شدت
۴۳	۱۵	۲۸	خفیف تا متوسط	
۱۹	۱۳	۶	متوسط	
۷	۲	۵	متوسط تا شدید	
۸	۱	۷	شدید	

جدول شماره ۲: میزان حساسیت ۵۴ نمونه باکتری P.acnes نسبت به چهار آنتی بیوتیک اریترومايسين، تتراسيكلين، کلیندامایسین و اسپیرامایسین

دارو	تعداد نمونه‌ها بر حسب MIC* (میکروگرم در میلی لیتر)						
	جمع	۰/۰۱۵	۰/۰۳	۰/۰۶	۰/۱۲۵	۰/۲۵	۰/۵
تتراسیکلین	۵۴	۰	۱۸	۲۷	۹	۰	۰
اریترومايسين	۵۴	۱۹	۲۶	۹	۰	۰	۰
اسپیرومایسین	۵۴	۶	۵	۲۹	۱۳	۱	۰
کلیندامایسین	۵۴	۰	۱	۹	۲۴	۱۲	۸

* MIC = minimal inhibitory concentration (µg/ml)

بحث

خوراکی و یا موضعی در درمان آکنه ولگاریس به وفور استفاده می‌شوند و با توجه به مقاومت باکتریایی که رو به

از آن جا که آنتی بیوتیک‌هایی مانند تتراسیکلین، اریترومايسين، کلیندامایسین و اخیراً اسپیرامایسین بصورت

کلیندامایسین در محدوده ۰/۰۳-۰/۰۵ میکروگرم در میلی لیتر بدست آمد. اکثر نمونه ها (۲۴ نمونه) دارای MIC ۰/۱۲۵ میکروگرم در میلی لیتر بودند. در مطالعه سنگاپور، MIC برای آنتی بیوتیک مذکور در محدوده ۰/۰۱۶-۰/۰۱۲ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت (۵). همچنین در مطالعه ای دیگر، نمونه های استاندارد باکتری P.acnes بررسی شدند و MIC بدست آمده در محدوده ۰/۰۲۵-۰/۰۲ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت (۸). در مطالعه دیگری گونه های مقاوم باکتری مورد بررسی قرار گرفتند و MIC باکتری P.acnes نسبت به کلیندامایسین بالاتر از ۲۰ میکروگرم در میلی لیتر گزارش شد (۷). هر چند مقادیر MIC بدست آمده از مطالعه اخیر کمی بالاتر از برخی از نتایج بدست آمده (۵، ۸) می باشد ولی با توجه به یافته های Crawford و همکاران (۷)، به نظر می رسد که باکتری های بدست آمده در مطالعه اخیر نسبت به کلیندامایسین حساس می باشند.

MIC بدست آمده برای اسپیرامایسین در محدوده ۰/۰۱۵-۰/۰۲۵ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت و اکثر نمونه ها دارای MIC ۰/۰۶ میکروگرم در میلی لیتر بودند. مطالعات صورت گرفته در رابطه با مقاومت باکتریایی نسبت به این آنتی بیوتیک محدود است و تنها در یک تحقیق، نمونه های مقاوم باکتری P.acnes دارای MIC در محدوده ۰/۰۵-۱۲۸ میکروگرم در میلی لیتر بودند (۱۰). بنابر این می توان اظهار کرد که نمونه های بدست آمده از مطالعه اخیر در گروه حساس به اسپیرامایسین قرار می گیرند. بدین ترتیب می توان نتیجه گیری کرد که باکتری P.acnes عامل بیماری آکنه در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان شهید فقیهی شیراز پس از ۶ ماه درمان، هنوز حساسیت خود را نسبت به آنتی بیوتیک های رایج در درمان آکنه حفظ نموده اند.

لازم به ذکر است که این تحقیق در بخش تحقیقات پزشکی پروفیسور البرزی انجام شده است.

افزایش است، در این مطالعه MIC باکتری P.acnes نسبت به آنتی بیوتیک های مذکور بررسی گردید.

بر طبق جدول شماره ۲، MIC بدست آمده برای تتراسیکلین در محدوده ۰/۰۳-۰/۰۱۲۵ میکروگرم به ازای هر میلی لیتر و اکثر نمونه ها (۲۷ نمونه) دارای MIC ۰/۰۶ میکروگرم در میلی لیتر بودند. در مطالعه ای که به همین منظور در سنگاپور صورت گرفت، MIC بدست آمده در محدوده ۰/۰۲۵-۰/۰۳۸ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت (۵). در مطالعه ای دیگر، نمونه های استاندارد باکتری P.acnes مورد بررسی قرار گرفتند که MIC تتراسیکلین برای نمونه های حساس ۰/۶۲۵ میکروگرم در میلی لیتر و برای نمونه های مقاوم به تتراسیکلین ۱۰ و ۵ میکروگرم در میلی لیتر بود (۶). در تحقیق دیگری، MIC نمونه های باکتری مقاوم به تتراسیکلین ۱-۲ و ۵ میکروگرم در میلی لیتر اندازه گیری شد (۷). از مقایسه یافته های این مطالعات با مطالعه اخیر می توان نتیجه گرفت که نمونه های بدست آمده باکتری P.acnes نسبت به تتراسیکلین حساس بودند.

MIC اریترومایسین در محدوده ۰/۰۱۵-۰/۰۰۶ میکروگرم در میلی لیتر بود که اکثر نمونه ها دارای MIC ۰/۰۳ میکروگرم در میلی لیتر بودند (جدول شماره ۲). در مطالعه سنگاپور MIC اریترومایسین در محدوده ۰/۰۶۴-۰/۰۱۶ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت (۵). در مطالعه دیگری MIC اریترومایسین ۰/۰۱۲-۰/۰۷۸ میکروگرم در میلی لیتر بود (۸). مطالعه ای دیگر نشان داده است که باکتری های P.acnes با MIC کمتر از ۵۱۲ میکروگرم در میلی لیتر حساس به اریترومایسین و MIC بیشتر از ۵۱۲ میکروگرم در میلی لیتر مقاوم به اریترومایسین می باشند (۹). با توجه به مطالعات انجام شده می توان نتیجه گیری کرد که نمونه های P.acnes بدست آمده از مطالعه اخیر در طیف حساس به اریترومایسین قرار می گیرند.

بر طبق جدول شماره ۳، MIC بدست آمده برای

- 1- Jansen T, Plewig G. Acne vulgaris. Demis DJ (ed). Clinical dermatology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: (10-2)1-29.
- 2- Strauss JS, Thiboulot DM. Diseases of sebaceous glands. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999: 796-83.
- 3- Leyden JG, McGinley KJ, Valieris C, et al. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 41-45.
- 4- Sutter VL. Susceptibility testing of anaerobes. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ (eds). Manual of clinical microbiology. Washington DC: ASM, 1985: 988-90.
- 5- Heik Hee T, Chee Leok G. Antibiotic sensitivity of propionibacterium acnes isolates studied in a skin clinic in Singapore. Arch Dermatol 1999; 135: 723.
- 6- Webster GF, Leyden JJ, McGinley KJ, et al. Suppression of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor production in propionibacterium acne by subminimal inhibitory concentration of tetracycline, ampicillin, minocycline and erythromycin. J Antimicrob Chemother 1982; 21: 770-72.
- 7- Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, et al. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in corynebacterium acnes. J Invest Dermatol 1979; 72: 187-90.
- 8- Nishijima S, Kurokawa I, Kawabata S. Sensitivity of propionibacterium acnes isolated from acne patients; Comparative study of antimicrobial agents. J International Med Res 1996; 24: 473-77.
- 9- Dreno B, Reynaud A, Moyse D, et al. Erythromycin resistance of cutaneous bacterial flora in acne. J Dermatol 2001; 11: 549-53.
- 10- Eady EA, Ross JI, Cove JH, et al. Macrolid - Lincomide Streptogramin B (MLS) resistance in cutaneous propionibacteria: Definition of phenotypes. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 493-502.