

## مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های نایسریا گونوره آ جدا شده از مبتلایان به سوزاک

مقاله پژوهشی

محمد بکائیان<sup>۱</sup>، مظهر اقبال قریشی<sup>۲</sup>، سروش دبیری<sup>۲</sup>

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸۷/۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸۹/۲۱

۱. استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پیراپزشکی

۲. مربی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پیراپزشکی

## چکیده

**زمینه و هدف:** در سال‌های اخیر مقاومت نایسریا گونوره آ در نتیجه مصرف وسیع و نامناسب آنتی‌بیوتیک‌ها مرتباً افزایش یافته و این امر در کنار نبود اطلاعات جامع از آخرین الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی و نحوه ایجاد و انتقال این مقاومت‌ها، درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری را با مشکل روبرو ساخته است. این بررسی به منظور تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تولید آنزیم پنی‌سیلیناز در سویه‌های گونوکوک جدا شده از بیماران مبتلا به سوزاک در زاهدان صورت گرفت.

**مواد و روش کار:** در این بررسی توصیفی مقطعی طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۴، ۴۰۰ بیمار مشکوک از نظر ابتلا به سوزاک در زاهدان مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص توسط بررسی تاریخیچه، معاینه بالینی، رنگ آمیزی گرم و کشت روی محیط تیر-مارتین صورت گرفت. آزمون حساسیت دارویی سویه‌های جدا شده در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی به روش انتشار دیسک انجام شد و تولید آنزیم پنی‌سیلیناز به روش اسیدومتريک در سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین بررسی گردید.

**یافته‌ها:** در ۷۷ بیمار (۱۹/۲٪) کشت مثبت گردید. میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش چنین به دست آمد: پنی‌سیلین ۷۹/۲ درصد، سiproفلوکساسین ۵۳/۲ درصد، سفتریاکسون ۳/۸ درصد، اسپکتینومايسين ۲/۵ درصد، سفیکسیم ۱۲/۹ درصد، کوتریموکسازول ۹۳/۵ درصد، تتراسیکلین ۸۸/۳ درصد و جنتامایسین ۲۹/۸ درصد؛ در ضمن ۸۳/۱ درصد سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین، مولد آنزیم پنی‌سیلیناز بودند.

**نتیجه‌گیری:** سفتریاکسون، اسپکتینومايسين و سفیکسیم تنها آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که می‌توان از آن‌ها به عنوان داروهای انتخابی نام برد. کینولون‌ها که تا این اواخر به عنوان یک گروه آنتی‌بیوتیکی موثر محسوب می‌شدند به تدریج جایگاه خود را از دست داده‌اند. مقاومت در مقابل سایر آنتی‌بیوتیک‌ها به سرعت در حال گسترش است. لذا انجام آزمون‌های آزمایشگاهی و تعیین حداقل غلظت بازدارنده رشد و انجام تجربیات بالینی در فواصل معین در تشخیص بروز مقاومت نایسریا در زمان موفق و سریع عفونت‌های گونوکوکی در منطقه زاهدان بسیار حائز اهمیت می‌باشد. [م ت ع پ ز، ۱۲ (۲): ۲۳-۱۸]

کلید واژه‌ها: نایسریا گونوره آ، سوزاک، پنی‌سیلیناز

## مقدمه

تغییر الگوی مقاومت دارویی این باکتری و تولید بتالاکتاماز توسط سویه‌های مقاوم وجود دارد<sup>۱</sup> و غالب آزمایشگاه‌ها الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی این باکتری را تعیین نمی‌کنند. بدین ترتیب، پزشکان برای درمان این عفونت‌ها غالباً به اطلاعات اپیدمیولوژیک منطقه‌ای یا ملی اتکا می‌کنند که این امر در بسیاری موارد منجر به شکست درمان شده و عوارض بعدی را در پی دارد. با توجه به موارد فوق، بررسی اپیدمیولوژیک گونوکوک‌ها در هر منطقه جغرافیایی و پایش آخرین تغییرات در مقاومت آن‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج و بررسی چگونگی ایجاد و توسعه این مقاومت بسیار ضروری می‌باشد.

هدف بررسی حاضر، تعیین میزان جداسازی گونوکوک از بیماران مشکوک به سوزاک و بررسی آخرین الگوهای مقاومت دارویی سویه‌های نایسریا گونوره آ جدا شده از بیماران مبتلا به سوزاک در شهر زاهدان و سنجش تولید آنزیم بتالاکتاماز توسط سویه‌های مقاوم بود.

## روش کار

این مطالعه توصیفی-مقطعی طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۴ به روش نمونه‌گیری آسان و بر روی ۴۰۰ بیمار سر پای مشکوک از نظر ابتلا به سوزاک که توسط پزشکان سطح شهر و بیمارستان‌های مربوطه معاینه و به

سوزاک عفونت اپی‌تلیوم استوانه‌ای و ترانزیشنال است و توسط یک دیپلوکوک گرم منفی به نام نایسریا گونوره آ ایجاد می‌شود. این باکتری دومین عامل ایجاد عفونت‌های دستگاه ادراری-تناسلی و سیستمیک بعد از کلامیدیا تراکوماتیس در سراسر دنیا می‌باشد.<sup>۱</sup> بر اساس گزارشات موجود، میزان جداسازی این باکتری از بیماران مشکوک به ابتلا به بیماری‌های مقاربتی در دنیا بین ۴/۶ تا ۶۴/۷ درصد<sup>۲،۳</sup> و در ایران بین ۱/۹ تا ۱۸ درصد متغیر است.<sup>۴،۵</sup> از طرف دیگر، لازمه درمان موفق سوزاک اطلاع از آخرین تغییرات در الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های نایسریا گونوره آ بوده و این امر در کاهش هزینه‌های درمان و جلوگیری از پیامدهای ناشی از درمان ناقص بیماری حائز اهمیت بسیار می‌باشد. در سالان اخیر الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نایسریا گونوره آ در نتیجه مصرف وسیع و نامناسب آنتی‌بیوتیک‌ها مرتباً تغییر یافته<sup>۶</sup> و گونوکوک‌ها مقاومت بالایی را در برابر آنتی‌بیوتیک‌هایی که به‌طور معمول در درمان سوزاک به کار می‌روند از خود نشان داده‌اند.<sup>۷</sup> در همین راستا، ظهور و توسعه روز افزون گونوکوک‌های مولد پنی‌سیلیناز (PPNG) و سویه‌های مقاوم به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها از قبیل اسپکتینومايسين، تتراسیکلین، سiproفلوکساسین و سفیکسیم موجب ایجاد نگرانی در جوامع پزشکی دنیا شده است.<sup>۱</sup> در ایران، اطلاعات کمی در مورد

گونوکوک‌های مورد بررسی مولد پنی سیلیناز (PPNG) تشخیص داده شدند. از مجموع ۷۷ سویه گونوکوکی در بررسی ما ۵۳ سویه (۶۸/۸٪ کل سویه‌ها) دارای مقاومت چندگانه (Multiresistant) بودند که به حداقل سه کلاس آنتی‌بیوتیکی مقاومت نسبی یا مطلق نشان داده بودند.

جدول ۱: توزیع فراوانی نتیجه کشت بر اساس جنس و گروه‌های سنی بیماران

گروه سنی	جنس		مرد		زن	
	مثبت	منفی	مثبت	منفی	مثبت	منفی
۱۵-۲۵	۱۸(۴/۵٪)	۵۸(۱۴/۵٪)	۴(۱٪)	۹(۲/۲٪)		
۲۶-۳۵	۳۰(۷/۵٪)	۱۲۶(۳۱/۵٪)	۶(۱/۵٪)	۱۲(۳٪)		
۳۶-۴۵	۱۶(۴٪)	۷۳(۱۸/۲٪)	۱(۰/۲٪)	۸(۲٪)		
>۴۵	۲(۰/۵٪)	۲۵(۸/۷٪)	-	۲(۰/۵٪)		
جمع	۶۶(۱۶/۵٪)	۲۹۲(۷۳٪)	۱۱(۲/۷٪)	۳۱(۷/۷٪)		

میزان مقاومت میکروبی در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده به ترتیب فراوانی عبارت بودند از: کوتریموکسازول ۹۳/۵ درصد (۷۲ مورد)، تتراسیکلین ۸۸/۳ درصد (۶۸ مورد)، پنی سیلین ۷۹/۲ درصد (۶۱ مورد)، سیپروفلوکساسین ۵۳/۲ درصد (۴۱ مورد)، سفیکسیم ۱۲/۹ درصد (۱۰ مورد)، سفتریاکسون ۳/۸ درصد (۳ مورد) و اسپیکتینومایسین ۲/۵ درصد (۲ مورد) (جدول ۲).

جدول ۲: نتایج بررسی اثر ضدباکتریایی آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش بر گونه‌کوک‌ها به روش انتشار دیسک

آنتی بیوتیک	حساسیت		نیمه حساس		مقاوم	
	تعداد (درصد)	حساس (درصد)	تعداد (درصد)	نیمه حساس (درصد)	تعداد (درصد)	مقاوم (درصد)
پنی سیلین	۱۱(۱۴/۲٪)	۵(۶/۶٪)	۶۱(۷۹/۲٪)			
سیپروفلوکساسین	۲۸(۳۶/۳٪)	۸(۱۰/۵٪)	۴۱(۵۳/۲٪)			
سفتریاکسون	۶۲(۸۰/۵٪)	۱۲(۱۵/۷٪)	۳(۳/۸٪)			
اسپیکتینومایسین	۵۹(۷۶/۶٪)	۱۶(۲۰/۹٪)	۲(۲/۵٪)			
سفیکسیم	۶۰(۷۷/۹٪)	۷(۹/۱٪)	۱۰(۱۲/۹٪)			
کوتریموکسازول	۳(۳/۹٪)	۲(۲/۵٪)	۷۲(۹۳/۵٪)			
تتراسیکلین	۶(۷/۷٪)	۳(۴/۰٪)	۶۸(۸۸/۳٪)			
جنتامایسین	۴۹(۶۳/۶٪)	۵(۶/۶٪)	۲۳(۲۹/۸٪)			

### بحث

تقریباً یک پنجم بیماران مورد بررسی، مبتلا به سوزاک بودند که حدود ۸۵ درصد آن‌ها را مردان تشکیل می‌دادند. بیشترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی به کوتریموکسازول، تتراسیکلین و پنی سیلین وجود داشت و غالب سویه‌ها مولد پنی سیلیناز بوده و هم‌زمان به حداقل سه آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند. بر اساس برآوردهای سازمان بهداشت جهانی، میزان شیوع بیماری‌های مقاربتی در کشورهای در حال توسعه حدود بیست برابر کشورهای توسعه یافته می‌باشد.<sup>۹</sup> میزان جداسازی گونوکوک در بررسی حاضر، تقریباً مشابه مطالعات اراک و کرمان بود.<sup>۵،۱۰</sup> در بررسی‌های مختلف در دنیا میزان شیوع سوزاک بین ۴/۶ تا ۶۴/۷ درصد گزارش شده است.<sup>۲،۳</sup> بر

آزمایشگاه رفرانس شهید زرمجو مقدم زاهدان ارجاع شده بودند، صورت گرفت. تمامی بیماران (۳۵۸ مرد و ۴۲ زن) دارای علائم اورتریت و سرویسیت چرکی بودند.

جدا سازی نایسریا گونوره آ از نمونه‌های پیشابراه و اندوسرویکس توسط کشت مستقیم روی محیط‌های شکلات آگار (Chocolate agar) و تایر-مارتین آگار تغییر یافته (Modified Thayer Martin) (محیط پایه GC agar به اضافه ۲ درصد هموگلوبین و ساپلمنت وانکومایسین، کلیستین، نیستاتین و تری متوپریم) صورت گرفت. پلیت‌ها مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۵°C و اتمسفر مرطوب و میکروآنروئیل انکوبه شدند، پس از این مدت، شناسایی با کتری بر اساس مورفولوژی کلنی (کلنی‌های ریز، شفاف و موکوئیدی)، رنگ آمیزی گرم، تست‌های اکسیداز و کاتالاز، بررسی تجزیه گلوکز و عدم تجزیه مالتوز در محیط پایه سیستین تریپتیکاز آگار (Cystein tripticate agar) حاوی یک درصد قند و کوآگلوتیناسیون با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال صورت گرفت. سویه‌های ایزوله شده، در مقادیر یک میلی‌لیتری در محیط برین هارت اینفیوژن (Brain heart infusion) حاوی ۲۰ درصد گلیسرول جهت بررسی‌های بعدی نگهداری می‌شدند.

تعیین حساسیت سویه‌های جدا شده با استفاده از دیسک‌های پنی سیلین (۱۰U/disk)، سیپروفلوکساسین (۳۰µg/disk)، سفتریاکسون (۳۰µg/disk) اسپیکتینومایسین (۳۰µg/disk)، سفیکسیم (۳۰µg/disk)، کوتریموکسازول (۲۰۰µg/disk)، تتراسیکلین (۳۰µg/disk) و جنتامایسین (۱۰µg/disk) به روش انتشار از دیسک، در محیط مولر هینتون آگار (Mueller Hinton agar) حاوی ۱۰ درصد خون دفیبرینه گوسفند بر اساس دستورالعمل NCCLS صورت گرفت. سنجش فعالیت بتا لاکتامازی سویه‌های جدا شده به روش اسیدومتریک انجام گردید.<sup>۸</sup> در توصیف داده‌ها از جداول فراوانی و نمودار و شاخص‌های میانگین و انحراف معیار استفاده گردید و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS-15 استفاده شد. کلیه نتایج با احتساب فاصله اطمینان ۹۵ درصد محاسبه شده و  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شده‌اند.

### یافته‌ها

از ۴۰۰ مورد آزمایش بر روی ترشحات مجرای ادراری-تناسلی جمعاً ۷۷ مورد نایسریا گونوره آ جدا شد و بدین ترتیب، میزان جداسازی گونوکوک از بیماران مورد بررسی ۱۹/۲ درصد بود. ۸۹/۵ درصد مراجعان را مردان و ۱۰/۴ درصد را زنان تشکیل می‌دادند. از مجموع ۷۷ مورد مثبت، ۶۶ مورد (۸۵/۷٪) مربوط به مردان و ۱۱ مورد بقیه (۱۴/۳٪) مربوط به زنان بود. با توجه به نسبت جنسی مراجعه کنندگان، میزان جداسازی این باکتری در مردان ۱۸/۴ درصد و در زنان ۲۶/۱ درصد بود. حدود ۴۳/۵ درصد مراجعه کنندگان جزو گروه سنی ۲۶-۳۵ سال و ۲۴/۵ درصد نیز جزو گروه سنی ۳۶-۴۵ سال بودند. از طرف دیگر، بیشترین موارد مثبت در هر دو جنس به گروه سنی ۲۶-۳۵ سال (مردان ۷/۵ درصد و زنان ۱/۵ درصد) تعلق داشت (جدول ۱). تست سنجش آنتی‌پنی سیلیناز به روش اسیدومتریک، در ۶۴ مورد از مجموع ۷۷ سویه مورد بررسی مثبت گردید و بدین ترتیب ۸۳/۱ درصد کل

تقریباً صفر بوده<sup>۲۲</sup> در حالی که در سال در ۱۹۹۹ این میزان به ۸۳/۹ درصد و در سال ۲۰۰۶ به ۹۸/۹ درصد رسیده است.<sup>۱۵</sup> در هند نیز میزان مقاومت به این آنتی‌بیوتیک در سال ۲۰۰۲، ۶۷/۳ درصد گزارش شده<sup>۱۳</sup> و در سال ۲۰۰۶ این میزان به ۹۸ درصد رسیده است.<sup>۱۶</sup> در مورد کشورهای همچون هنگ کنگ، ژاپن و استرالیا نیز این افزایش به چشم می‌خورد.<sup>۲۱،۲۲</sup> مطالعات اخیر نمونه‌ای از بررسی‌هایی هستند که افزایش میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین و سایر کینولون‌ها را در دنیا در سال‌های اخیر نشان می‌دهند. در بروز مقاومت به سیپروفلوکساسین مصرف بی‌رویه و فراوان، وجود شکل خوراکی و مصرف راحت دارو، ارزان و در دسترس بودن را دخیل دانسته‌اند.<sup>۱۱</sup> به نظر می‌رسد روند رو به رشد مقاومت گونوکوک‌ها به سیپروفلوکساسین، در آینده‌ای نزدیک کاربرد آن را محدود خواهد ساخت.

در بررسی موجود، ۳/۸ درصد سوش‌های گونوکوکی به سفتریاکسون مقاومت نشان دادند. این میزان، تقریباً مشابه نتایج بررسی در مشهد می‌باشد<sup>۱۱</sup> و در ساری، این میزان یک درصد گزارش شده است.<sup>۱۷</sup> یکی از علل احتمالی کم بودن مقاومت به این دارو را می‌توان محدود بودن مصرف آن در بیمارستان‌ها دانست به‌ویژه آن که تزریق عضلانی آن دردناک بوده و بیماران سرپایی استقبال چندانی از آن نمی‌کنند. اکثر گزارشات جهانی حاکی از تاثیر بالای سفتریاکسون در درمان سوزاک هستند. در بررسی مربوط به چین و آلمان تمام سویه‌های گونوکوک به سفتریاکسون کاملاً حساس بودند.<sup>۱۵،۲۰</sup> و نتایج مربوط به بررسی در کشورهای روسیه، ماداگاسکار، ویتنام و آفریقای مرکزی حاکی از حساسیت بالای سویه‌های گونوکوکی به این آنتی‌بیوتیک می‌باشد.<sup>۱۳،۲۱</sup> بر اساس توصیه سازمان بهداشت جهانی علی‌رغم کم بودن میزان فعلی مقاومت گونوکوک‌ها به سفتریاکسون، لازم است با انجام آنتی‌بیوگرام حساسیت به این آنتی‌بیوتیک تایید شود تا احتمال توسعه سویه‌های مقاوم گونوکوکی به حداقل برسد.<sup>۲۴</sup>

در بررسی ما تنها ۲/۵ درصد سویه‌های گونوکوکی به اسپکتینومایسین مقاوم بودند. در ساری، ۴ درصد گونوکوک‌ها به این دارو مقاوم بوده<sup>۱۷</sup> و در اراک، این میزان ۲۶ درصد گزارش شده است.<sup>۱۱</sup> در بررسی مربوط به چین گزارش گردیده که حساسیت به اسپکتینومایسین در طی دوره پنج ساله تغییر نیافته است و این آنتی‌بیوتیک به‌عنوان یکی از داروهای خط اول درمان سوزاک معرفی شده است.<sup>۷</sup> در بررسی‌های مربوط به آلمان و روسیه نیز تمام سویه‌های گونوکوک به اسپکتینومایسین کاملاً حساس بوده‌اند.<sup>۱۳،۲۰</sup> و نتایج مربوط به کشورهای ماداگاسکار، ویتنام و آفریقای مرکزی نیز حاکی از حساسیت بالای سوش‌های گونوکوکی به اسپکتینومایسین هستند.<sup>۱۱</sup> با توجه به بالا بودن میزان مقاومت به اسپکتینومایسین در ایران در مقایسه با آمارهای جهانی و مشخص نبودن علت این مقاومت، لازم است در تجویز آن برای درمان سوزاک دقت بیشتری به‌عمل آمده و کاربرد آن تحت برنامه‌های وسیع نظارتی صورت گیرد و بیماران از نظر عوارض بعد از درمان تحت نظر قرار گیرند. میزان مقاومت به سفیکسیم در بررسی موجود، ۱۲/۹ درصد بود که تقریباً مشابه بررسی مربوط به مشهد بود.<sup>۱۱</sup> در بررسی مربوط به آلمان و روسیه تمام سویه‌های گونوکوک به سفیکسیم حساس گزارش شده‌اند.<sup>۱۳،۲۰</sup>

اساس نتایج حاصله، اکثر سویه‌ها نسبت به پنی‌سیلین مقاوم بوده و ۸۳/۱ درصد آن‌ها مولد پنی‌سیلیناز بودند. نتایج حاصل از سایر مطالعات در ایران نیز حاکی از افزایش میزان مقاومت به این آنتی‌بیوتیک در سالیان اخیر است.<sup>۵،۱۰،۱۱</sup> براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۰، میزان مقاومت گونوکوک‌ها به پنی‌سیلین در کشورهای آسیای جنوب شرق بسیار بالا و بین ۴۸ تا ۹۱ درصد بوده است.<sup>۱۲</sup> در بررسی مربوط به روسیه نیز حدود سه چهارم گونوکوک‌ها به پنی‌سیلین حساس بوده‌اند.<sup>۱۳</sup> از مهمترین علل این افزایش مقاومت به پنی‌سیلین می‌توان در دسترس بودن این آنتی‌بیوتیک و آشنایی وسیع مردم با آن، خود درمانی افراد (به‌ویژه احتمالاً به‌خاطر وجود نگرش خاص به مبتلایان این بیماری که تا حدودی موجب کراهت آنان از مراجعه به پزشک می‌گردد) و وجود موارد مزمن و درمان نشده بیماری را بر شمرد.<sup>۵،۱۰،۱۴</sup>

معدود مطالعاتی که پیرامون سویه‌های مولد پنی‌سیلیناز در ایران انجام شده حاکی از ظهور و توسعه این سویه‌ها در ایران می‌باشد. بیش از نیمی از سویه‌های گونوکوکی مقاوم به پنی‌سیلین در شهر کرمان مولد آنزیم بتالاکتاماز بوده و در اراک، این میزان بیش از سه چهارم گزارش شده است.<sup>۵،۱۱</sup> از زمان ظهور گونوکوک‌های مولد پنی‌سیلیناز در سال ۱۹۷۶ در آفریقای غربی و آسیا، این سویه‌ها در جهان به‌سرعت افزایش یافته‌اند به‌نحوی که هم اکنون بیش از نیمی از گونوکوک‌های اکثر مناطق آفریقا، آسیا و آمریکای لاتین را سویه‌های مذکور تشکیل می‌دهند.<sup>۱۲</sup> یک بررسی در چین حاکی از آن است که ۶/۹ درصد سویه‌های گونوکوک مولد پنی‌سیلیناز بوده و این میزان رو به افزایش می‌باشد.<sup>۷</sup> بر اساس بررسی جدیدتری در این کشور، وفور سویه‌های PPNG از ۸ درصد در سال ۱۹۹۹ به بیش از ۵۷ درصد در سال ۲۰۰۴ رسیده است.<sup>۱۵</sup> در بررسی مربوط به هند نیز ۲۰ درصد سویه‌های گونوکوکی مولد پنی‌سیلیناز بودند.<sup>۱۶</sup> در مقابل، در بررسی مربوط به روسیه هیچ‌کدام از گونوکوک‌ها مولد پنی‌سیلیناز نبوده‌اند که با توجه به آمارهای منطقه‌ای و جهانی این نکته عجیب به‌نظر می‌رسد و محققان مربوطه دلیلی برای آن ذکر نکرده‌اند.<sup>۱۳</sup>

میزان جدا سازی گونوکوک‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین (QRNG) در بررسی ما ۵۳/۲ درصد بوده است. کینولون‌ها از سال ۱۹۸۹ از سوی CDC برای درمان سوزاک توصیه شده‌اند و سیپروفلوکساسین و افلوکساسین جزو درمان‌های خط اول درمان عفونت‌های گونوکوکی محسوب شدند.<sup>۷</sup> با مصرف گسترده این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها در کشورهای مختلف، مقاومت به آن‌ها نیز به‌ویژه در کشورهای جنوب شرق آسیا گسترش یافته است. بررسی‌های انجام شده در سایر نقاط ایران و جهان، درجات بسیار متفاوتی از مقاومت گونوکوک به سیپروفلوکساسین را گزارش کرده‌اند. به عنوان مثال میزان مقاومت به این دارو در ساری ۷ درصد<sup>۱۷</sup>، کرمان ۲۲ درصد<sup>۵</sup> و مشهد ۴۶ درصد بوده است،<sup>۱۱</sup> در حالی که در اراک مقاومتی به این آنتی‌بیوتیک مشاهده نشده است.<sup>۱۰</sup> مقاومت به این آنتی‌بیوتیک در بیرمنگام ۲ درصد<sup>۸</sup>، فرانسه ۵/۳ درصد<sup>۱۹</sup>، روسیه ۱۷ درصد<sup>۱۳</sup>، آلمان ۴۷/۷ درصد<sup>۲۰</sup> و ویتنام ۱۰۰ درصد بوده است.<sup>۱۱</sup> میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین در چین در سال ۱۹۹۴

بین ۲۰ درصد تا ۸۹ درصد متغیر است.<sup>۱۱،۱۲</sup> این امر لزوم انجام تست حساسیت آنتی بیوتیکی گونوکوکها قبل از شروع درمان را خاطر نشان می سازد. با توجه به اینکه جنتامایسین داروی انتخابی برای درمان سوزاک نیست و نتایج بررسی حاضر نیز حاکی از مقاومت حدود ۳۰ درصدی به این آنتی بیوتیک می باشد، لذا بهتر است از کاربرد آن در درمان این بیماری خودداری شود.

اکثر سوبه های گونوکوکی در بررسی فعلی دارای مقاومت چند گانه بوده و حداقل به سه کلاس آنتی بیوتیکی مقاومت نسبی یا مطلق نشان دادند. این میزان از مقاومت چند گانه گرچه در مقایسه با آمار ۷۲ درصدی روسیه کمتر است<sup>۱۳</sup> ولی باز هم نگران کننده به نظر می رسد. نتایج حاصل از بررسی ما حاکی از آن است که سوبه های گونوکوک مقاوم به پنی سیلین و سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول و تتراسیکلین به فراوانی در زاهدان یافت می شوند و سفتریاکسون، اسپکینومایسین و سفیکسیم داروهای کاملاً موثری برای درمان سوزاک می باشند. مقاومت با منشاء پلاسمیدی در مقابل آنتی بیوتیک هایی هم چون پنی سیلین و تتراسیکلین به طرق مختلف از جمله تولید آزیتم های تجزیه کننده آنتی بیوتیک به سرعت در حال گسترش است. عدم تعیین حداقل غلظت مهار کننده رشد آنتی بیوتیک های مورد استفاده و عدم بررسی سایر عوامل بیماری های مقاربتی را می توان از کاستی های پژوهش موجود دانست که انتظار می رود در بررسی های آتی مورد توجه قرار گیرند.

### سیاسگزاری

بررسی حاضر با همکاری مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان صورت گرفته است.

ظهور این میزان سوبه های مقاوم به سفیکسیم در ایران در مقایسه با کشورهای پیشرفته نگران کننده است. یکی از علل احتمالی ازدیاد مقاومت به سفیکسیم در سال های اخیر را می توان وجود شکل خوراکی این دارو و پذیرش مصرف آن از سوی بیماران در درمان انواع بیماری های عفونی دانست. بر اساس نتایج بررسی حاضر، ۹۳/۵ درصد گونوکوکها به کوتریموکسازول مقاوم بودند. میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک در ساری ۸۴ درصد<sup>۱۷</sup> و در مشهد ۹۲ درصد<sup>۱۱</sup> بوده است. با توجه به موارد فوق و وجود میزان بالای مقاومت در سایر نقاط جهان<sup>۲۴،۲۵</sup> می توان گفت که مصرف کوتریموکسازول تاثیر زیادی در درمان عفونت های گونوکوکی ندارد.

در بررسی حاضر، ۸۸/۳ درصد سوبه های گونوکوکی به تتراسیکلین مقاوم بودند (TRNG). سایر بررسی های مربوط به ایران نیز حاکی از میزان بالای مقاومت گونوکوکی به این دارو می باشد که در این زمینه می توان به مقاومت ۳۶ درصدی در اراک<sup>۱</sup>، مقاومت ۵۹ درصدی در مشهد<sup>۱۱</sup>، مقاومت ۷۰ درصدی در قزوین<sup>۱۷</sup> و مقاومت ۷۳ درصدی در کرمان<sup>۵</sup> اشاره داشت. گزارشات مربوط به سایر کشورها نیز کمابیش نتایج مشابهی را نشان می دهند. به عنوان نمونه، میزان مقاومت به تتراسیکلین در هند ۱۸/۳ درصد<sup>۱۶</sup>، در آلمان ۲۹/۲ درصد<sup>۲</sup> و در روسیه ۹۲ درصد<sup>۱۳</sup> بوده و در بررسی مربوط به چین، وفور سوبه های TRNG از ۱/۸ درصد در سال ۱۹۹۹ به ۳۲/۸ درصد در سال ۲۰۰۶ رسیده است.<sup>۱۵</sup> با توجه به ظهور و انتقال مقاومت پلاسمیدی در بین گونوکوکها و ازدیاد روز افزون مقاومت گونوکوکها در ایران و نقاط دیگر دنیا، از سال ۲۰۰۰ تتراسیکلین دیگر به عنوان داروی خط مقدم برای درمان سوزاک به کار نمی رود.<sup>۷</sup>

میزان مقاومت به جنتامایسین در بررسی حاضر، ۲۹/۸ درصد بود. مقاومت به این دارو در سایر شهرهای ایران تفاوت قابل ملاحظه ای را نشان داده و

### References

- 1- Handsfield H, Spalintg P. Neisseria gonorrhoeae. In: Mandell LG, Benneth EJ. Principles and practice of infectious diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsvier Inc; 2005: 2514-2526.
- 2- Tapsall J. Current Concepts in the Management of Gonorrhea. Expert Opin Pharmacother 2002; 3(2): 147-57.
- 3- Hansen L, Wong T, Perrin M. Gonorrhea Resurgence in Canada. Int J STD 2003; 14(11): 727-31.
- 4- Ghasemian-Safaii H. [Assessment of cervical infection in the labor of Akbarabadi hospital] Persian [dissertation]. Tehran : Tehran University of Medical Science; 1989.
- 5- Shakibaie MR, Ardebili A, Alii SH, et al. [Antibiotic resistance,  $\beta$ -lactamase production and plasmid profile of Neisseria gonorrhoeae strains isolated from urethritis and cervicitis patients in Kerman, Iran] Persian. Med j Tabriz Univ Med Sci 2008; 3(30): 61-66.
- 6- Ye S, Su X, Wang Q, et al. Surveillance of antibiotic resistance of Neisseria gonorrhoeae isolates in China. Sex Transm Dis 2002; 29(4): 242-245.
- 7- Zheng HP, Cao WL, Wu XZ, et al. Antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrhoeae strains isolated in Guangzhou, China, 1996-2001. Sex Transm Infect 2003; 79(5): 399-402.
- 8- Sng EH, Yeo KL, Rajan VS. Simple method for detecting penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae and Staphylococcus aureus. Br J Vener Dis 1981; 57(2): 141-2.
- 9- Agacfidan A, Kohl P. Sexually Transmitted Diseases (STDs) in the World. FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 24(4): 431-5.
- 10- Ghaznavi Rad E, Fazeli SA, Yazdani R, et al. [Study of Penicillin type resistant Neisseria gonorrhoeae and susceptibility testing of usual antibiotics for gonococcal disease in Arak city] Persian. J Arak Univ Med Sci 1999; 6(2): 27-31.
- 11- Erfanian MR, Esmaeili H, Ejtahdi MM. [Study on Neisseria gonorrhoeae antibiogram and its resistance to quinolones and third generation cephalosporins in men with gonococcal urethritis] Persian. Tabib-e-shargh 2005; 3(7): 187-196.
- 12- Surveillance of antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae in the WHO Western Pacific Region, 2000. Commun Dis Intell 2001; 25(4): 274-6.

- 13- Vorobieva V, Firsova N, Ababkova T, et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Arkhangelsk, Russia. *Sex Transm Dis* 2007; 83(2): 133-5.
- 14- Zarggoshi J. Characteristics of gonorrhea in Kermanshah, Iran. *Sex Transm Infect* 2002; 78(6): 460-1.
- 15- Su X, Jiang F, Qimug E, et al. Surveillance of antimicrobial susceptibilities in *Neisseria gonorrhoeae* in Nanjing, China, 1999-2006. *Sex Transm Dis* 2007; 34(12): 995-9.
- 16- Khaki P, Bhalla P, Sharma P, et al. Epidemiological analysis of *Neisseria gonorrhoeae* isolates by antimicrobial susceptibility testing, auxotyping and serotyping. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25(3): 225-9.
- 17- Nasrolahi M. [Study of gonorrhea in men with urogenital complains in Sari] Persian. *J Qazvin Univ Med Sci* 1999; 3(3): 49-55.
- 18- Castor D, Prabhakar P, Eurlonge C, et al. Antibiotic resistant *N.gonorrhoeae* in Trinidad and Tobago. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47(6): 987-95.
- 19- Herida M, Sednaoui P, Goulet V. Gonorrhea surveillance system in France: 1986-2000. *Sex Transm Dis* 2004; 31(4): 209-14.
- 20- Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(6): 318-22.
- 21- Cao V, Ratsima E, Van Tri D, et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in 2004-2006 in Bangui, Central African Republic; Yaounde, Cameroon; Antananarivo, Madagascar; and Ho Chi Minh and Nha Trang, Vietnam. *Sex Transm Dis* 2008; 35(11): 941-5.
- 22- Jain SK, Kulkarni MG, Banker DD. Antibiotic susceptibility pattern of gonococcal Isolates. *Indian J Med Sci* 1994; 48(10): 233-6.
- 23- Bala M, Ray K, Kumari S. Alarming increase in ciprofloxacin and penicillin resistant *N.gonorrhoeae* isolates in New Dehli, India. *Sex Transm Dis* 2003; 30(6): 523-5.
- 24- Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 1999. The WHO Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Commun Dis Intell* 2000; 24(9): 269-71.
- 25- Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S, et al. Treatment of uncomplicated gonococcal Urethritis by double-dosing of 200 mg Cefixime at a 6-h interval. *J Infect Chemother* 2003; 9(1): 35-9.
- 26- Van Loo IH, Spaargaren J, van de Laar MJ. [Resistance of gonococci in the Netherlands; results of a survey of medical microbiology laboratories.] Dutch [abstract]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(22): 1217-22.

## Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from gonorrhoeae patients

Mohammad Bokaeian<sup>1</sup>, Mazhar Iqbal-Qureshi<sup>2</sup>, Soroush Dabiri<sup>2</sup>

Received: 26/Sep/2009  
Accepted: 12/Dec/2009

**Background:** The objective of this study was to determine antibiotic susceptibility and penicillinase production by *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from gonorrhoeae patients in Zahedan.

**Materials and methods:** In a descriptive study during 2005-2008 years, 400 suspected patients were studied by history review, medical examination, gram staining and culture in Thayer-Martin medium. Antibiotic susceptibility and penicillinase tests of isolated strains were done by disk diffusion method and acidometric method, respectively.

**Results:** Cultures were positive in 77(19.2%) patients. The resistance rate against antibiotics were as follow: penicillin (79.2%), ciprofloxacin (53.2%), ceftriaxone(3.8%), spectinomycin(2.5%), cefixime(12.9%), cotrimoxazole(93.5%), tetracycline(88.3%) and gentamicin(29.8%). In the meanwhile, 83.1 percent of penicillin resistant isolates produced penicillinase enzyme.

**Discussion:** Ceftriaxone, spectinomycin and cefixime are the sole antibiotics that could be considered as selective drugs. Quinolones which were regarded as an effective group of antibiotics recently have lost their importance. Resistance against other antibiotics is rapidly developing, thus, conducting experimental tests and determination of minimum inhibitory concentration and clinical trial studies at fixed intervals can contribute to diagnosis of resistance of gonococci and rapid and successful treatment of their infections in Zahedan region. [ZJRMS, 12(2): 18-23]

**Keywords:** *Neisseria gonorrhoeae*, Gonorrhoea, Penicillinase.

1. Assistant Professor, Dept. of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.
2. MSc, Dept. of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.