

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، اریترومایسین ۰/۰۶-۰/۰۱۵، کلیندامایسین ۰/۰۵-۰/۰۳ 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، اریترومایسین، 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 اریترومایسین، 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 آسیپیرامایسین 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	
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

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

بر طبق جدول شماره ۲، MIC بدست آمده برای تتراسیکلین در محدوده ۰/۱۲۵-۰/۰۳ میکروگرم به ازای هر میلی لیتر و اکثر نمونه‌ها (۲۷ نمونه) دارای MIC ۰/۰۶ میکروگرم در میلی لیتر بودند. در مطالعه‌ای که به همین منظور در سنگاپور صورت گرفت، MIC بدست آمده در محدوده ۰/۳۸-۰/۰۲۵ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت (۵). در مطالعه‌ای دیگر، نمونه‌های استاندارد باکتری P.acnes مورد بررسی قرار گرفتند که MIC تتراسیکلین برای نمونه‌های حساس ۰/۶۲۵ میکروگرم در میلی لیتر و برای نمونه‌های مقاوم به تتراسیکلین ۱۰ و ۵ میکروگرم در میلی لیتر بود (۶). در تحقیق دیگری، MIC نمونه‌های باکتری مقاوم به تتراسیکلین ۲-۱ و ۵ میکروگرم در میلی لیتر اندازه‌گیری شد (۷). از مقایسه یافته‌های این مطالعات با مطالعه اخیر می‌توان نتیجه گرفت که نمونه‌های بدست آمده باکتری P.acnes نسبت به تتراسیکلین حساس بودند.

MIC اریترومايسين در محدوده ۰/۰۱۵-۰/۰۰۶ میکروگرم در میلی لیتر بود که اکثر نمونه‌ها دارای MIC ۰/۰۳ میکروگرم در میلی لیتر بودند (جدول شماره ۲). در مطالعه سنگاپور MIC اریترومايسين در محدوده ۰/۰۶۴-۰/۰۱۶ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت (۵). در مطالعه دیگری MIC اریترومايسين ۰/۰۷۸-۰/۰۱۲ میکروگرم در میلی لیتر بود (۸). مطالعه‌ای دیگر نشان داده است که باکتری‌های P.acnes با MIC کمتر از ۵۱۲ میکروگرم در میلی لیتر حساس به اریترومايسين و MIC بیشتر از ۵۱۲ میکروگرم در میلی لیتر مقاوم به اریترومايسين می‌باشند (۹). با توجه به مطالعات انجام شده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نمونه‌های P.acnes بدست آمده از مطالعه اخیر در طیف حساس به اریترومايسين قرار می‌گیرند.

بر طبق جدول شماره ۳، MIC بدست آمده برای

کلیندامایسین در محدوده ۰/۰۳-۰/۰۵ میکروگرم در میلی لیتر بدست آمد. اکثر نمونه‌ها (۲۴ نمونه) دارای MIC ۰/۱۲۵ میکروگرم در میلی لیتر بودند. در مطالعه سنگاپور، MIC برای آنتی‌بیوتیک مذکور در محدوده ۰/۰۱۶-۰/۰۱۲ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت (۵). همچنین در مطالعه‌ای دیگر، نمونه‌های استاندارد باکتری P.acnes بررسی شدند و MIC بدست آمده در محدوده ۰/۰۲۵-۰/۰۰۲ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت (۸). در مطالعه دیگری گونه‌های 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) می‌باشد ولی با توجه به یافته‌های Crawford و همکاران (۷)، به نظر می‌رسد که باکتری‌های بدست آمده در مطالعه اخیر نسبت به کلیندامایسین حساس می‌باشند.

MIC بدست آمده برای اسپیرامایسین در محدوده ۰/۰۱۵-۰/۰۲۵ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت و اکثر نمونه‌ها دارای MIC ۰/۰۰۶ میکروگرم در میلی لیتر بودند. مطالعات صورت گرفته در رابطه با مقاومت باکتریایی نسبت به این آنتی‌بیوتیک محدود است و تنها در یک تحقیق، نمونه‌های مقاوم باکتری P.acnes دارای MIC در محدوده ۱۲۸-۰/۰۵ میکروگرم در میلی لیتر بودند (۱۰). بنابر این می‌توان اظهار کرد که نمونه‌های بدست آمده از مطالعه اخیر در گروه حساس به اسپیرامایسین قرار می‌گیرند. بدین ترتیب می‌توان نتیجه‌گیری کرد که باکتری P.acnes عامل بیماری آکنه در بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان شهید فقیهی شیراز پس از ۶ ماه درمان، هنوز حساسیت خود را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج در درمان آکنه حفظ نموده‌اند.

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

- 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, Mc Ginley 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, Mc Ginley 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-Grawford 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.