

تعیین الگوی حساسیت میکروب استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A نسبت به برخی از آنتی بیوتیک ها در بین مبتلایان به عفونت های استرپتوکوکی

چکیده

جمشید کهن طب*،
دکتر محمد رضا
پنجه شاهین**،
دکتر اسماعیل صادقی***،
سید حمید رضا
طباطبایی****،
*استادیار گروه باکتری و
ویروس شناسی،
**استاد گروه فارماکولوژی،
***استاد گروه کودکان،
****مربی گروه آمار و
همه گیر شناسی،
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:

جمشید کهن طب
شیراز، دانشکده پزشکی،
بخش باکتری و ویروس شناسی
تلفن: ۰۷۱۱-۲۳۰۵۸۸۴
E-mail:
kohanj@sums.ac.ir

مقدمه: باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A (GABHS) یک میکروب بالقوه بیماری زا بوده و عفونت های گوناگون را در میان کودکان و بزرگسالان ایجاد می کند. بیش از ۶۰ سال است که از پنی سیلین، به عنوان داروی انتخابی، برای درمان عفونت های این باکتری استفاده می شود و این در حالی است که، برخی باکتری های خانواده ی استرپتوکوک، مانند آنتروکوک، به پنی سیلین مقاوم شده اند، اما تاکنون گزارشی مبنی بر مقاوم بودن باکتری GABHS به پنی سیلین از هیچ جای جهان به چاپ نرسیده است. در بررسی کنونی، به الگوی حساسیت این باکتری به پنی سیلین و دیگر آنتی بیوتیک های معمول توجه شده است. **روش کار:** در این طرح، ۱۲۵ نمونه ی باکتری یاد شده، جدا شده از بیماران مبتلا به گلودرد چرکی، عفونت های سوختگی، سینوزیت و عفونت های پوستی نسبت به آنتی بیوتیک های پنی سیلین، وانکومايسين، تتراسيكلين، اريترومايسين، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین و سفالوتین با روش های استاندارد (Disk (DD Diffusion و اندازه گیری MIC) Minimum Inhibitory Concentration تعیین حساسیت شدند. **یافته ها:** صد در صد نمونه ها به پنی سیلین (MIC: ۰/۰۰۲ - ۰/۰۳۲ μgr/ml) و وانکومايسين (MIC: ۰/۱۲۵ - ۲ μgr/ml) حساس بودند. حساسیت این تعداد استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A به سفالوتین، ۹۷/۶ درصد (MIC: ۰/۰۱ - ۸ μgr) ، کلرامفنیکل، ۸۸/۸ درصد (MIC: ۱-۳۲ μgr/ml) ، اريترومايسين، ۸۷/۲ درصد (MIC: ۰/۱۲۵ - ۶۴ μgr/ml) ، تتراسيكلين، ۷۵/۲ درصد (MIC: ۰/۳۲ - ۱۲۸ μgr/ml) و سیپروفلوکساسین، ۹۲/۸ درصد (MIC: ۰/۱۲۵ - ۴ μgr/ml) بود. **نتیجه:** باکتری های جدا شده از عفونت های گوناگون انسانی در این منطقه، مانند دیگر نقاط جهان، نسبت به پنی سیلین کاملاً حساس بوده و آنتی بیوتیک

جمشید کهن طب، محمد رضا پنجه شاهین، اسماعیل صادقی، سید حمید رضا طباطبایی

انتخابی برای عفونت های استرپتوکوکی به شمار می آید. پیشنهاد می شود افرادی که، نسبت به پنی سیلین دارای واکنش های حساسیتی هستند از اریترومايسين و یا دیگر ماکرولیدها استفاده کنند.

کلید واژه ها: میکروب استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A، MIC، آنتی بیوتیک، فارنزیت، پنی سیلین

[۴-۲]. الگوی مقاومت باکتری GABHS به

پنی سیلین با دیگر اعضای خانواده ی این باکتری متفاوت است به گونه ای که، همه ی گونه های آن، که تاکنون از بیماران جدا شده اند، همگی نسبت به پنی سیلین حساس بوده ($\mu\text{gr/ml}$) $0.01-0.32$ (MIC) و روند افزایش مقاومت نسبت به دیگر آنتی بیوتیک ها را نشان می دهند [۷-۲]. پژوهش های انجام شده بر روی ۳۰۱ گونه ی باکتری GABHS جدا شده از بیماران، بیانگر این موضوع است که، پایین ترین اندازه ی غلظت پنی سیلین برای جلوگیری از رشد این باکتری (MIC) برابر $0.16 \mu\text{gr/ml}$ بوده، که این اندازه، در دو دهه ی گذشته افزایش پیدا کرده است، در صورتی که، MIC پنی سیلین و برخی آنتی بیوتیک های دیگر برای باکتری های دیگر این خانواده افزایش داشته است. در این بررسی، ۲/۶ درصد از گونه های GABHS نسبت به ماکرولیدها و چهار درصد، نسبت به تتراسیکلین مقاومت نشان دادند. گزارش هایی گوناگون افزایش مقاومت GABHS جدا شده از عفونت های گوناگون انسانی نسبت به آنتی بیوتیک ها را نشان می دهد، که این موضوع، در نقاط گوناگون جهان، به گونه ای متفاوت گزارش گردیده است. گونه های GABHS

مقدمه

باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A (GABHS) یک باکتری بیماری زا بوده و باعث بروز گلودرد چرکی در کودکان، عفونت های پوستی و برخی بیماری های شدید، مانند سندروم شوک سمی، Necrotizing Fasciitis، تب حاد روماتیسمی (ARF) و التهاب حاد گلومرول های کلیه (Acute Glomerulonephritis: AGN) می شود [۱]. گلودرد چرکی، گر چه خود به خود بهبود می یابد، اما برای پیشگیری از بروز بیماری های ناشی از عفونت های استرپتوکوکی مانند ARF و AGN، می بایستی درمان هر چه زودتر با پنی سیلین و یا اریترومايسين انجام گیرد.

بیشتر از ۶۰ سال است که از پنی سیلین، برای درمان بسیاری از بیماری های عفونی استفاده می شود و این در حالی است که، بسیاری از باکتری های بیماری زا، مانند برخی از اعضای خانواده های Micrococcaceae، چون استافیلوکوک طلایی و Streptococcaceae، مانند استرپتوکوک پنومونیه و Enterococci، به پنی سیلین و دیگر آنتی بیوتیک ها روند افزایش مقاومت را در نقاط گوناگون جهان نشان می دهند

تعیین الگوی حساسیت میکروب استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A نسبت به برخی از آنتی بیوتیک ها

آنتی بیوتیک، مقاومت باکتری کاهش یافت [۱۴]. باور بر این است که، استفاده ی زیاد از ماکرولیدها، باعث بروز مقاومت GABHS نسبت به اریترومايسين می گردد [۱۵]. این افزایش مقاومت نسبت به اریترومايسين، در بخش های گوناگون اروپا، از ۵ تا ۴۰ درصد گزارش شده است [۱۶،۱۵،۱۰].

نظر به این که، در ایران الگوی حساسیت و/یا مقاومت این باکتری نسبت به آنتی بیوتیک های رایج به خوبی بررسی نشده و شماری ناچیز مقاله [۱۸،۱۷] در این باره به چاپ رسیده است، پژوهش کنونی بر روی نمونه های فراهم شده از بیماران عفونی با باکتری GABHS در همین راستا انجام شده است.

مواد و روش

الف- بیماران: در این طرح، در مجموع از ۹۳۹ نمونه، شامل ۴۱۰ نمونه ی گرفته شده از کودکان ۴ تا ۱۳ ساله ی مبتلا

جدا شده از نمونه ی بالینی، که به اریترومايسين، لینکومايسين و کلیندامایسین مقاوم بودند، از اسپانیا، فنلاند [۸]، ژاپن [۹]، ایتالیا [۱۰]، اتریش [۱۱] و امریکا [۱۰] گزارش شده است. گرچه مقالات متعددی مبنی بر حساس بودن باکتری GABHS نسبت به پنی سیلین به چاپ رسیده است، مواردی از شکست درمان موفقیت آمیز برخی کودکان مبتلا به فارنژیت حاد، که با پنی سیلین درمان شدند، نیز در دسترس است. بنابراین، برخی پژوهشگران بر این باور هستند، که این سویه از باکتری ها به پنی سیلین مقاوم باشند [۱۲]. در چنین مواردی و نیز، بیمارانی، که نسبت به پنی سیلین واکنش های حساسیتی نشان می دهند، استفاده از اریترومايسين و یا دیگر ماکرولیدها پیشنهاد شده است [۱۳].

نخستین گزارش درباره ی مقاوم بودن این باکتری نسبت به اریترومايسين، در سال ۱۹۷۰ از ژاپن بود، که در این دهه، مقاومت رو به افزایش گذاشت و پس از آن، به علت تجویز نکردن این

جدول ۱: موارد مثبت از باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A جدا شده از بیماران در این بررسی

| عفونت | شمار نمونه | دامنه ی سنی بیمار (سال) | موارد مثبت باکتری | درصد موارد مثبت باکتری |
|-----------------|------------|-------------------------|-------------------|------------------------|
| گلو درد چرکی | ۴۱۰ | ۴-۱۳ | ۶۳ | ۱۵/۴ |
| عفونت سوختگی | ۳۱۵ | ۱۰-۷۵ | ۳۷ | ۱۱/۷ |
| سینوزیت | ۸۵ | ۱۶-۴۵ | ۹ | ۱۰/۶ |
| عفونت گوش میانی | ۴۵ | ۱۲-۱۸ | ۴ | ۸/۹ |
| عفونت های پوستی | ۸۴ | ۱۹-۴۸ | ۱۲ | ۱۴/۲ |
| جمع | ۹۳۹ | ۴-۷۵ | ۱۲۵ | ۱۳/۳ |

حجم ۰/۱ میلی لیتر از غلظت یاد شده بر روی محیط کشت آگار خون دار با پایه ی MHA دارای پنج درصد خون گوسفند کشت داده شد. سپس، دیسک های آنتی بیوتیک بر روی محیط کشت قرار داده و پس از ۴۸ ساعت نگهداری در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد، با پنج درصد گاز کربنیک، قطر مناطق رشد نیافته ی پیرامون دیسک ها بر پایه ی میلی متر اندازه گیری شد.

با رعایت استانداردهای پیشنهاد شده از سوی کمیته ی ملی استانداردهای آزمایشگاهی بالینی: National Committee of Clinical [۱۹] Laboratory Standards (NCCLS) گونه های حساس و یا مقاوم باکتری نسبت به آنتی بیوتیک ها تعیین گردید.

ت- تعیین MIC پنی سیلین و دیگر آنتی بیوتیک ها:

برای تعیین پایین ترین اندازه ی غلظت آنتی بیوتیک جلوگیری کننده از رشد (MIC)، از روش رقت در درون لوله، استفاده شد. برای این منظور، رقت های 2 Fold Dilution به وسیله ی مولر هیتون برات در ۱۲ لوله از آنتی بیوتیک های پنی سیلین، اریترومایسین، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین، تتراسیکلین، وانکومایسین و سفالوتین فراهم شد و سپس، به هر یک از لوله ها، که دارای یک میلی لیتر آنتی بیوتیک رقیق شده بودند، یک میلی لیتر از سوسپانسیون میکروبی دارای 10^6 CFU/ml

به گلو درد چرکی، ۳۱۵ نمونه از بیماران عفونی سوختگی ۱۴ تا ۷۵ ساله ی بستری در بیمارستان قطب الدین شیرازی، ۸۵ نمونه از بیماران مبتلا به سینوزیت، ۴۵ نمونه ی عفونت گوش میانی و ۸۴ نمونه ی عفونت های پوستی آزمایش شدند (جدول ۱).

ب- تشخیص استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A: نمونه های فراهم شده از بیماران بالا، بر روی محیط های کشت آگار خون دار (فراهم شده از خون گوسفند)، Todd Hewit Broth و Thioglycolate کشت داده و در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد انکوباتور، با ۵ تا ۱۰ درصد گاز کربنیک، به مدت ۴۸ ساعت نگهداری شدند. از کلنی های مشکوک به استرپتوکوک با همولیز کامل نوع بتا، آزمایش حساسیت به باسیتراسین انجام شد و گروه A، از دیگر گروه های استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A تمیز داده شدند [۱۹،۱۸].

پ- تعیین حساسیت به مواد ضد باکتریایی (آنتی بیوگرام): آزمایش آنتی بیوگرام با روش استاندارد Baur-Kurby [۱۸،۱۷] بر روی محیط کشت مولر هیتون آگار (Muller Hinton Agar (MHA)، دارای پنج درصد خون گوسفند انجام گردید. از گونه های GABHS جدا شده از بیماران، کشت خالص در محیط مولر هیتون برات (MHB) فراهم و سپس، غلظت باکتری برابر لوله ی شماره ی ۰/۵ مک فارلن ($10^6 \times 1/5$) تنظیم شد.

در این بررسی، ۱۲۵ نمونه از باکتری GABHS از بیماران مبتلا به گلو درد چرکی (۶۳ مورد)، عفونت سوختگی (۳۷ مورد)، سینوزیت (۹ مورد)، عفونت گوش میانی (۴ مورد) و دیگر عفونت های پوستی (۱۲ مورد) (جدول ۱) جدا و خالص سازی گردید، که آزمایش های تعیین حساسیت با روش های Baur-Kurby و MIC بر روی آنها انجام پذیرفت.

جدول های ۲ تا ۴ نشان دهنده ی الگوی حساسیت و مقاومت این باکتری، جدا شده از بیماران مبتلا به گلو درد چرکی، عفونت های سوختگی و عفونت های پوستی هستند.

از ۱۲۵ نمونه ی GABHS جدا شده از بیماران صد درصد موارد نسبت به پنی سیلین و وانکومايسين حساس بودند و اندازه ی MIC آنها برای پنی سیلین $0.032 - 0.002 \mu\text{gr/ml}$ و وانکومايسين $2 - 0.125 \mu\text{gr/ml}$ بود. حساسیت

افزوده شد. لوله ها در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد، به مدت ۲۴ ساعت با پنج درصد گازکربنیک نگهداری و سپس، رشد و یا نبود رشد باکتری در لوله های گوناگون بررسی شد. آخرین لوله ای که رشد در آن متوقف شده بود، برابر MIC آن آنتی بیوتیک به شمار آمد. برای هر نمونه GABHS جدا شده از بیمار، آزمایش بالا سه بار تکرار و میانگین آن برای MIC آنتی بیوتیک مربوط منظور گردید.

ث-آزمون های آماری: در این بررسی، از آزمون مربع کای (χ^2) برای بررسی استقلال متغیرهای حساسیت به انواع آنتی بیوتیک استفاده شد و هر گاه که، تفاوت معنی دار بود، آزمون مقایسه ی نسبت ها انجام شد ($\alpha=0.05$) [۱۹، ۲۰].

یافته ها

جدول ۲: الگوی مقاومت و حساسیت ۶۳ نمونه ی باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A جدا شده از بیماران مبتلا به گلو درد چرکی

| آنتی بیوتیک | موارد حساس (درصد) شمار | موارد مقاوم متوسط (درصد) شمار | موارد مقاوم (درصد) شمار | دامنه ی MIC ($\mu\text{gr/ml}$) |
|----------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| پنی سیلین | ۶۳ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | $0.032 - 0.002$ |
| اریترومایسین | ۵۸ (۹۲) | ۱ (۱/۶) | ۴ (۶/۳) | $0.064 - 64$ |
| تتراسیکلین | ۴۹ (۷۷/۸) | ۰ (۰) | ۱۴ (۲۲/۲) | $0.128 - 64$ |
| وانکومايسين | ۶۳ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | $0.125 - 2$ |
| سفالوتین | ۶۳ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | $0.01 - 0.2$ |
| سیپروفلوکساسین | ۶۰ (۹۵/۲) | ۲ (۳/۲) | ۱ (۱/۶) | $0.5 - 2$ |
| کلرامفنیکل | ۵۸ (۹۲) | ۱ (۱/۶) | ۴ (۶/۳) | $4 - 32$ |

$$\chi^2 = 12.07 \quad p < 0.007$$

جدول ۳: الگوی مقاومت و حساسیت ۳۷ نمونه ی باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A جدا شده از پوست بیماران مبتلا به عفونت سوختگی

| آنتی بیوتیک | موارد حساس (درصد) شمار | موارد حساس متوسط (درصد) شمار | موارد مقاوم (درصد) شمار | دامنه ی MIC (µgr/ml) |
|----------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| پنی سیلین | ۳۷ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰/۰۰۲ - ۰/۰۳۲ |
| اریترومایسین | ۳۰ (۸۱) | ۰ (۰) | ۷ (۱۸/۹) | ۰/۰۳۲ - ۶۴ |
| تتراسیکلین | ۲۴ (۶۴/۸) | ۰ (۰) | ۱۳ (۳۵/۱) | ۰/۱۲۵ - ۱۲۸ |
| وانکومایسین | ۳۷ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰/۱۲۵ - ۲ |
| سفالوتین | ۳۴ (۹۱/۹) | ۰ (۰) | ۳ (۸/۱) | ۰/۱۵ - ۸ |
| سیپروفلوکساسین | ۳۲ (۸۶/۴) | ۱ (۲/۷) | ۴ (۱۰/۸) | ۰/۵ - ۴ |
| کلرامفنیکل | ۲۹ (۷۸/۳) | ۲ (۵/۴) | ۶ (۱۶/۲) | ۴ - ۳۲ |

$$\chi^2 = 11/29 \quad (p < 0/02)$$

این شمار GABHS جدا شده از نمونه های بالینی، به سفالوتین، ۹۷/۶ درصد، (µgr/ml) ۰/۰۱-۸ MIC)، کلرامفنیکل، ۸۸/۸ درصد (MIC: ۱-۳۲ µgr/ml)، اریترومایسین، ۸۷/۲ درصد (MIC : ۰/۰۳۲-۶۴ µgr/ml)، تتراسیکلین، ۷۵/۲ درصد (µgr/ml) -۱۲۸

این شمار GABHS جدا شده از نمونه های بالینی، به سفالوتین، ۹۷/۶ درصد، (µgr/ml) ۰/۰۱-۸ MIC)، کلرامفنیکل، ۸۸/۸ درصد (MIC: ۱-۳۲ µgr/ml)، اریترومایسین، ۸۷/۲ درصد (MIC : ۰/۰۳۲-۶۴ µgr/ml)، تتراسیکلین، ۷۵/۲ درصد (µgr/ml) -۱۲۸

جدول ۵). از ۳۷ گونه ی GABHS جدا شده از عفونت های سوختگی، ۱۸/۹ درصد، نسبت به اریترومایسین و ۳۵/۱ درصد، نسبت به تتراسیکلین مقاوم بودند (جدول ۳)، در صورتی که، مقاومت

جدول ۴: الگوی مقاومت و حساسیت ۱۲ نمونه ی باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت های پوستی

| آنتی بیوتیک | موارد حساس (درصد) شمار | موارد حساس متوسط (درصد) شمار | موارد مقاوم (درصد) شمار | دامنه ی MIC (µgr/ml) |
|----------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| پنی سیلین | ۱۲ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰/۰۰۲ - ۰/۰۳۲ |
| اریترومایسین | ۹ (۷۵) | ۰ (۰) | ۳ (۲۵) | ۰/۱۲۸ - ۱۲۸ |
| تتراسیکلین | ۹ (۷۵) | ۰ (۰) | ۳ (۲۵) | ۰/۰۶۴ - ۱۲۸ |
| وانکومایسین | ۱۲ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰/۱۲۵ - ۲ |
| سفالوتین | ۱۲ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰/۱۵ - ۰/۶ |
| سیپروفلوکساسین | ۱۱ (۹۱/۷) | ۰ (۰) | ۱ (۸/۳) | ۰/۵ - ۴ |
| کلرامفنیکل | ۱۲ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۲-۱۶ |

$$\chi^2 = 4/52 \quad (p < 0/21)$$

جدول ۵: الگوی حساسیت و مقاومت ۱۲۵ نمونه ی از باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A جدا شده از بیماران مختلف مبتلا به عفونت های استرپتوکوکی

| آنتی بیوتیک | موارد حساس (درصد) شمار | موارد حساس متوسط (درصد) شمار | موارد مقاوم (درصد) شمار | دامنه ی MIC (µgr/ml) |
|----------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| پنی سیلین | ۱۲۵ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰/۰۰۲ - ۰/۰۳۲ |
| اریترومایسین | ۱۰۹ (۸۷/۲) | ۲ (۱/۶) | ۱۴ (۱۱/۲) | ۰/۰۳۲ - ۶۴ |
| تتراسیکلین | ۹۴ (۷۵/۲) | ۰ (۰) | ۳۱ (۲۴/۸) | ۰/۱۲۵ - ۱۲۸ |
| وانکومایسین | ۱۲۵ (۱۰۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰/۱۲۵ - ۲ |
| سفالوتین | ۱۲۲ (۹۷/۶) | ۰ (۰) | ۳ (۲/۴) | ۰/۰۱ - ۸ |
| سیپروفلوکساسین | ۱۱۶ (۹۲/۸) | ۳ (۲/۴) | ۶ (۴/۸) | ۰/۱۲۵ - ۴ |
| کلرامفنیکل | ۱۱۱ (۸۸/۸) | ۳ (۲/۴) | ۱۱ (۸/۸) | ۱ - ۳۲ |

$$\chi^2 = ۴۱/۰۴ \quad p < ۰/۰۰۰۵$$

نسبت به این دو آنتی بیوتیک در نمونه های جدا شده از کودکان مبتلا به گلو درد چرکی (جدول ۲)، به ترتیب، ۶/۳ و ۲۲/۲ درصد بودند. جدول ۵، موارد مقاومت این باکتری جدا شده از بیماران با عفونت های گوناگون را نسبت به آنتی بیوتیک ها نشان می دهد.

حساسیت کامل در میان باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A جدا شده از بیماران نسبت به اریترومایسین، کلرامفنیکل، سفالوتین، سیپروفلوکساسین و تتراسیکلین مشاهده نگردیده است. در این بررسی، ۱/۶ درصد از همه ی این گونه باکتری نسبت به اریترومایسین، ۲/۴ درصد نسبت به کلرامفنیکل و ۲/۴ درصد نسبت به سیپروفلوکساسین حساسیت متوسط نشان دادند (جدول ۵). بیشترین مقاومت باکتری یاد شده، نسبت به تتراسیکلین (۳۵ درصد) و اریترومایسین (۱۸/۹ درصد) بود، که از عفونت های سوختگی جدا شده بودند. چهار گونه ی جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت های گوش میانی، همگی نسبت به آنتی بیوتیک های مورد آزمایش حساس بودند. از نه نمونه ی جدا شده از بیماران مبتلا به سینوزیت، همه، بجز یک مورد، نسبت به آنتی بیوتیک های مورد آزمایش حساس بودند و تنها یک مورد، مقاوم نسبت به اریترومایسین، تتراسیکلین و کلرامفنیکل دیده شد.

الگوی مقاومت (در بردارنده ی موارد مقاوم و موارد حساس متوسط) میان آنتی بیوتیک های اریترومایسین، تتراسیکلین، سیپروفلوکساسین و کلرامفنیکل تفاوت نشان داده است ($p < ۰/۰۰۷$). دیگر آنتی بیوتیک ها به دلیل شمار ناچیز موارد مقاوم (صفر)، در واکاوی وارد نشدند. با توجه به معنی دار شدن اختلاف درصدها در این

نسبت به این دو آنتی بیوتیک در نمونه های جدا شده از کودکان مبتلا به گلو درد چرکی (جدول ۲)، به ترتیب، ۶/۳ و ۲۲/۲ درصد بودند. جدول ۵، موارد مقاومت این باکتری جدا شده از بیماران با عفونت های گوناگون را نسبت به آنتی بیوتیک ها نشان می دهد.

حساسیت کامل در میان باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A جدا شده از بیماران نسبت به اریترومایسین، کلرامفنیکل، سفالوتین، سیپروفلوکساسین و تتراسیکلین مشاهده نگردیده است. در این بررسی، ۱/۶ درصد از همه ی این گونه باکتری نسبت به اریترومایسین، ۲/۴ درصد نسبت به کلرامفنیکل و ۲/۴ درصد نسبت به سیپروفلوکساسین حساسیت متوسط نشان دادند (جدول ۵). بیشترین مقاومت باکتری یاد شده، نسبت به تتراسیکلین (۳۵ درصد) و اریترومایسین (۱۸/۹ درصد) بود، که از عفونت های سوختگی جدا شده بودند. چهار گونه ی جدا شده از بیماران مبتلا به سینوزیت، همه، بجز یک مورد، نسبت به آنتی بیوتیک های مورد آزمایش حساس بودند و تنها یک مورد، مقاوم نسبت به اریترومایسین، تتراسیکلین و کلرامفنیکل دیده شد.

جدول، پس از مقایسه ی چند گانه، مشخص گردید که تنها تتراسیکلین با دیگر آنتی بیوتیک ها از لحاظ آماری تفاوت معنی دار دارد ($p < 0/05$). با توجه به معنی دار بودن اختلاف حساسیت در میان آنتی بیوتیک ها و با انجام آزمون مقایسه ی نسبت ها مشخص گردید که، این تفاوت، تنها ناشی از آنتی بیوتیک های تتراسیکلین و کلرامفنیکل است، که با دیگر آنتی بیوتیک ها اختلافی معنی دار دارد ($p < 0/05$). در این آزمون، پنی سیلین و وانکومایسین، به دلیل نداشتن موارد مقاوم، وارد نشدند.

در میان آنتی بیوتیک های اریترومایسین، تتراسیکلین، سیپروفلوکساسین و کلرامفنیکل از نظر مقاومت این باکتری در عفونت های پوست، تفاوتی مشاهده نشد ($p \cong 0/21$). از نظر حساسیت در میان همه ی آنتی بیوتیک ها تفاوت آماری معنی داری وجود داشت ($p < 0/05$).

بحث

یافته های این بررسی نشان می دهد که، با وجود گذشت بیشتر از ۶۰ سال از مصرف پنی سیلین، هنوز هم باکتری GABHS نسبت به پنی سیلین کاملاً حساس است. حساسیت این باکتری به پنی سیلین در دیگر نقاط جهان نیز تغییر نیافته است و تاکنون گزارشی گویای مقاومت این باکتری به پنی سیلین در دسترس نیست [۲۰]. به نظر می رسد که این ویژگی تنها نسبت به پنی سیلین باشد، چرا که، این باکتری روند

مقاومت نسبت به دیگر آنتی بیوتیک ها را نشان داده، اما نسبت به غلظت بسیار اندک پنی سیلین ($0/002$ میکروگرم) حساس است. گزارش های گویای ناکارایی پنی سیلین در درمان کودکان مبتلا به گلو درد چرکی، نمی تواند به علت مقاومت باکتری به این آنتی بیوتیک به شمار آید، بلکه علت هایی دیگر، مانند بودن باکتری های مولد آنزیم بتا لاکتاماز در فضای دهانی کودکان هست، که می تواند باعث غیرفعال شدن پنی سیلین شود [۲۱]. در بررسی کنونی، همه ی موارد این باکتری جدا شده، به پنی سیلین و وانکومایسین حساس بودند. اریترومایسین، جایگزینی مناسب برای پنی سیلین در درمان عفونت های استرپتوکوکی، به ویژه در میان افرادی است، که به پنی سیلین واکنش های حساسیتی را نشان می دهند. در دهه ی ۱۹۷۰، گزارش هایی درباره ی مقاومت باکتری (۲۲ درصد) به اریترومایسین از ژاپن منتشر شد [۸] اما به علت استفاده نکردن از آن در دهه ی ۱۹۸۰، موارد مقاوم در دهه ی ۱۹۹۰ به کمتر از یک درصد کاهش یافت [۲۱]. پژوهش های انجام شده به وسیله ی Betriu و همکاران [۱۵] در اسپانیا، نشان داد که، ۲۶ درصد از موارد GABHS نسبت به اریترومایسین مقاوم بودند. در بررسی کنونی، ۱۱/۲ درصد از موارد GABHS به اریترومایسین مقاوم بودند. از سویی، این مقاومت به اریترومایسین در مبتلایان به گلو درد چرکی، ۶/۳ درصد، در عفونت های سوختگی، ۱۸/۹ درصد و در عفونت های پوستی،

نشان داد که، مقاومت باکتری نسبت به تتراسیکلین به گونه ای معنی دار از دیگر آنتی بیوتیک ها بیشتر است ($p < 0/05$) و موارد بالای مقاومت نسبت به تتراسیکلین، نشان دهنده ی نا کارایی این آنتی بیوتیک در درمان عفونت های استرپتوکوکی است. سفالوتین، سیپروفلوکساسین و کلرامفنیکل اثری مناسب بر گونه های این باکتری نشان دادند و به ترتیب، ۲/۴ درصد، ۴/۸ درصد و ۸/۸ درصد از باکتری های یاد شده نسبت به این آنتی بیوتیک ها مقاوم بودند.

یافته های این بررسی نشان می دهد که، دلیلی برای تغییر برنامه ی درمان گلو درد های چرکی تولید شده با این باکتری در دسترس نیست و هنوز پنی سیلین بر این باکتری بسیار مؤثر است. اگر فرد نسبت به پنی سیلین حساسیت نشان دهد، اریترومایسین، کلیندامایسین و یا آزیترومایسین می توانند جایگزینی مناسب باشند. به نظر می رسد که، روند مقاومت این باکتری در کشور ما نسبت به اریترومایسین و دیگر آنتی بیوتیک ها رو به افزایش باشد و از این رو، پیشنهاد می شود که، همانند آنچه در دهه ی ۱۹۸۰ در ژاپن انجام شد، برای مدتی از تجویز اریترومایسین پرهیز شود.

سپاسگزاری

بودجه ی طرح پژوهشی ارائه شده با شماره ی ۸۰-۱۳۲۰ از سوی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز فراهم گردیده، که به این وسیله، از آن معاونت محترم سپاسگزاریم.

۲۵ درصد بود. در پژوهش هایی که در تهران و گیلان بر روی GABHS جدا شده از گلو انجام شده است، موارد مقاومت به اریترومایسین، ۰/۶ درصد گزارش شده، که با توجه به مصرف زیاد این آنتی بیوتیک در جامعه ی ما، انتظار می رود مقاومت بیشتر باشد [۱۸]. در بررسی کنونی، به نظر می رسد که، می بایستی گونه های M متفاوتی از GABHS در عفونت های گلو و پوست شرکت داشته باشند. یافته های این بررسی و پژوهش های همانند در نقاط دیگر جهان نشان می دهد که، باکتری یاد شده پیوسته روند افزایش مقاومت نسبت به اریترومایسین را طی می کند [۲۲].

Lowbury و Carson [۲۳] نخستین گزارش مقاومت GABHS را به تتراسیکلین منتشر کرده و سپس، Pelon و همکاران، بروز یک همه گیری عفونی با باکتری استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه نوع M12 را، که به تتراسیکلین مقاوم بود، در نیواورلئان گزارش کردند [۲۴]. در پژوهش های انجام شده در تهران، ۴۲ درصد از ۱۳۳۵ نمونه ی این باکتری جدا شده از گلو ی بیماران، در برابر تتراسیکلین مقاوم بودند [۱۸]. در بررسی کنونی، از ۱۲۵ نمونه ی جدا شده از عفونت های گوناگون، ۳۱ مورد (۲۴/۸ درصد) نسبت به تتراسیکلین مقاوم بودند و این شیوع مقاومت در نمونه های جدا شده از گلو درد چرکی، ۲۲/۲ درصد و در میان عفونت های سوختگی، ۳۵/۱ درصد بودند. آزمون های آماری

همچنین، از خدمات ارزنده ی آقای محسن حسینی فرزاد، کارشناس میکروب شناسی، که در انجام بخش هایی از طرح همکاری داشتند، متشکریم. از خانم صدیقه گلبن نیز، که تایپ مقاله را عهده دار بودند، سپاسگزاریم.

Sensitivity Pattern of Group A Beta Hemolytic Streptococci Isolated from Patients with Various Streptococcal Infections to Penicillin and other Commonly Used Antibiotics

Background: Group A beta hemolytic streptococci (GABHS) is a potentially pathogenic bacteria which causes various infections among children and adults. For over 60 years, penicillin has been used as the drug of choice for treatment of infections caused by this bacterium. Yet, there is no published article on the resistance of this bacterium to penicillin. However, some species of this family such as enterococci are highly resistant to this antibiotic. **Materials and Methods:** In the present investigation, 125 isolates of GABHS isolated from patients with pharyngitis, sinusitis and burn infections were subjected to antibiotic sensitivity by standard methods of disk diffusion and minimum inhibitory concentration (MIC) tests using penicillin, vancomycin, ciprofloxacin, cephalothin, erythromycin, tetracycline and chloramphenicol. **Results:** All isolates of GABHS (100%) were sensitive to penicillin (MIC: 0.002-0.032 $\mu\text{gr/ml}$) and vancomycin (MIC: 0.125-2 $\mu\text{gr/ml}$). Other sensitivity rates included: cephalothin 97.6% (MIC: 0.01-8 $\mu\text{gr/ml}$), chloramphenicol 88.8% (MIC: 1-32 $\mu\text{gr/ml}$), erythromycin 87.2% (MIC: 0.032-64 $\mu\text{gr/ml}$), tetracycline 75.2% (MIC: 0.125-128 $\mu\text{gr/ml}$) and ciprofloxacin 92.8% (MIC: 0.125-4 $\mu\text{gr/ml}$). **Conclusion:** Penicillin is still the drug of choice for treatment of GABHS infections. Patients allergic to penicillin are recommended to use erythromycin or other macrolides.

*J. Kohanteb, M.Sc. *,
M.R. Panjehshahin,
Ph.D. **,
E. Sadeghi, M.D. ***,
H.R. Tabatabaee,
M.Sc. ****,
*Assistant Professor of
Microbiology,
**Professor of
Pharmacology,
***Professor of
Pediatrics,
****Instructor of
Statistics and
Epidemiology,
Shiraz University of
Medical Sciences,
Shiraz, Iran*

Correspondence:
J. Kohanteb
Department of Medical
Microbiology,
Shiraz Medical School,
Shiraz, Iran
Tel: +98-711-2305884
E-mail:
kohanj@sums.ac.ir

Keywords: Group A beta hemolytic streptococci, Minimum inhibitory concentration, Antibiotics, Pharyngitis, Penicillin

- [1]Cunnigham MW: Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:470-511.
- [2]Mendes CMF, Sinto SI: In vitro susceptibility of gram positive cocci isolated from skin and respiratory tract to azithromycin and twelve other antimicrobial agents. *Braz J Infect Dis* 2001;5(5): 269-76.
- [3]Couto I, Melo-Cristino J, Fernandes ML, et al.: Unusually large number of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in a Portuguese Hospital. *J Clin Microbiol* 1995;33(8):2032-5.
- [4]Cormican MG, Jones RN: Emerging resistance to antimicrobial agents in gram positive bacteria, enterococci, staphylococci and non-pneumococcal streptococci. *Drugs* 1996;51(suppl 1): 6-12.
- [5]Marcris MH, Hartman N, Murray B, et al.: Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:377-81.
- [6]Traub WH, Leonard B: Comparative susceptibility of clinical group A, B, C, F and G beta hemolytic streptococcal isolates to 24 antimicrobial drugs. *Chemother* 1997;43(1): 10-20.
- [7]Kaplan EL: Recent evaluation of antimicrobial resistance in β -hemolytic streptococci. *Clin Infect Dis* 1997;24(suppl 1):S89-92.
- [8]Huovinen P, Seppala H, Kataja J, Klukka T: The relationship between erythromycin consumption and resistance in Finland. The Finnish study group for antimicrobial resistance. *Ciba Found Symp* 1997;207:36-41.
- [9]Gerber MA: Antibiotic resistance relationship to persistence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *Pediatrics* 1996;97: 971-5.
- [10]Cornaglia G, Liggozi M, Mazzariol A, et al.: Resistance of *Streptococcus pyogenes* to erythromycin and related antibiotics in Italy. The Italian Surveillance Group for antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 1998;27(suppl 1): S 87-92.
- [11]Kribernegg I, Feieri G, Grisold A: Invitro susceptibility of group A beta hemolytic streptococci (GABHS) to penicillin, erythromycin, clarithromycin and azithromycin: *Austria Zentralbl Bakteriologie* 1998; 287: 33-9.
- [12]Gerber MA: Antibiotic resistance: Relationship to group A streptococci in the upper respiratory tract. *Pediatrics* 1996;7:971-5.
- [13]Akiyama H, Yamasaki O, Kanzaki H, et al.: Streptococci isolated from various skin lesions: The interaction with *Staphylococcus aureus* strains. *J Dermatol Sc* 1999;19:17-22.
- [14]Maruyama SH, Yoshioka H, Fugita K, et al.: Sensitivity of GABHS to antibiotics: Prevalence of resistance to erythromycin in Japan. *Am J Dis Child* 1979;133:1143-5.
- [15]Betriu C, Redondo M, Palau ML, et al.: Comparative in vitro activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1838-41.
- [16]Sepala H, Nissinen A, Jarvinen H, et al: Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Eng J Med* 1992;326: 292-7.

- [17] اعتمادی ه پ، مالک نژاد ب، فتح ا. زاده الف، همکاران: مقاومت باکتری های استرپتوکوک گروه های D,B,A نسبت به اریترومایسین و تتراسیکلین. *مجله پژوهش علمی* ۱۳۷۰، ۵: ۱۰-۱۲
- [18] Jasir A, Tanna A, Noorani A, et al.: High rate of tetracycline resistance in *Streptococcus pyogenes* in Iran. An epidemiological study. *J Clin Microbiol* 2000;38: 2103-7.
- [19] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. NCCLS documents, M2-A6. Villanova, Pennsylvania: *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, 1997.
- [20] Coonan KM, Kaplan EL: In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 630-5.
- [21] Markowitz M, Gerber MA, Kaplan EL: Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis. Reports of penicillin' s demise are premature. *J Pediatr* 1993,123,679-85.
- [22] Fujita K, Muroto K, Yoshikawa M, et al.: Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1075-8.
- [23] Lowbury EJ, Carson JS: Aureomycin and erythromycin therapy for *Streptococcus pyogenes* in burns. *Br Med J* 1954; 2: 914-5.
- [24] Mogabgab WJ, Pelon W: An outbreak of pharyngitis due to tetracycline resistant group A type 12 streptococci: *Am J Dis Chil* 1958, 96,696-8.