

مطالعه پراکندگی R-factor ها در باکتریهای گرم منفی (آنتروباکتریاسه) از بیماران یکی از بیمارستانهای کودکان تهران (سالهای ۵۵-۱۳۵۴)

شهلا حکیمی
مهوش سیگارودی
مریم محمدی
کمتول قریشی
دکتر سوسن مهاجر

خلاصه

در این بررسی ۲۵۹ باکتری گرم منفی از فامیل آنتروباکتریاسه که در فاصله سالهای ۵۵ - ۵۴ از بیماران یکی از بیمارستانهای کودکان در تهران ایزوله شده بود آزمایش گردید. این باکتریها شامل ۱۳۱ سوش اشیشیاکلی، ۵۲ سوش سالمونلا، ۴۰ سوش کلبسیلا، ۱۸ سوش شیگلا، ۱۳ سوش پروتئوس، ۳ سوش آنتروباکترو ۲ سوش سیتروباکتر میباشد.

در مورد کلیه سوشهای فوق تست حساسیت برای یافتن الگوی مقاومت انجام گردید که ۵۹٪ سوشها دارای مقاومت دارویی بوده و اکثرا "هم به دویا تعداد بیشتری دارو مقاوم بوده اند (مقاومت چندگانه).

مقاومت دارویی در سالمونلاها ۷۸/۹٪ در شیگلاها ۷۷/۷٪ در اشیشیاکلیها ۵۵٪ در کلبسیلاها ۵۲/۵٪ و در پروتئوسها ۶۱/۵٪ بوده است. بطورکلی مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکها و سولفامیدها در کلیه سوشها به غیر از سالمونلا تیفی که اصلا "مورد مقاومی مشاهده نگردید در صد قابل ملاحظه‌ای را نشان میدهد. از طرف دیگر نتایج این

مطالعه نشان میدهد که مقاومت‌های دارویی غالباً "پلاسمیدی بوده و در نتیجه دارای خصوصیات R-factor میباشد بدین ترتیب اهمیت باکتریهای مقاوم و پراکندگی آنها در سطح مملکت و خطرات ناشی از این پراکندگی که متوجه جامعه ما بخصوص اطفال میباشد بیش از پیش احساس میگردد. لذا بجاست که توجه کلیه پزشکان و دست اندرکاران وزارت بهداشتی به این نکته جلب شود که از مصرف بی رویه آنتی بیوتیک خودداری کرده و در این مورد کنترل و توجه بیشتری بنمایند.

مقدمه

کشف آنتی بیوتیک دوران درخشانی را در معالجه بیماران عفونی بوجود آورد پزشکان تصور کردند که مشکل گشای کلیه مسائل مربوط به بیماریهای عفونی باکتریائی در علم پزشکی کشف گردیده است ولی با گذشت زمانی کوتاه از مصرف آنتی بیوتیکها مقاوم شدن روز افزون باکتریها به این مواد باعث بوجود آمدن اشکال در مداوای بیماریهای عفونی گردید و بدین ترتیب بخش دیگری از تحقیق و مطالعه در علم پزشکی گشوده شد. توجه به مقاوم شدن باکتریها بخصوص باکتریهای گرم منفی برای اولین بار بعد از جنگ بین الملل دوم در ژاپن صورت گرفت. در اواخر جنگ جهانی دوم سولفامیدها بهترین دارو برای معالجه عفونت‌های شیگلای در ژاپن بودند ولی این حساسیت کوتاه مدت بوده و در سال ۱۹۵۲ تقریباً در حدود ۸۰٪ از شیگلاهای جدا شده به سولفامید مقاوم شد. از طرفی دیگر در سال ۱۹۵۰ استرپتومایسین و تتراسیکلین و کلرامفنیکل وارد بازار دارویی ژاپن شد و بدین ترتیب مسئله مقاوم شدن شیگلاها به سولفامید با مصرف سه آنتی بیوتیک فوق‌الذکر برای مدتی حل شد. تا اینکه در سال ۱۹۵۶ Kitamoto ایزوله کردن شیگلای را که به سولفامید و تتراسیکلین و استرپتومایسین وبالآخره کلرامفنیکل مقاوم بود گزارش کرد (۱) و تعداد این گونه شیگلاهای دارای مقاومت چندگانه در ژاپن رو به افزایش گذاشت تا سال ۱۹۵۹ که Ochiai و Akiba نه تنها مسئله روز افزون شدن مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکها و سولفامیدها را در شیگلاها گزارش کردند بلکه نشان دادند که این گونه مقاومتها از یک باکتری گرم منفی به باکتری گرم منفی دیگری قابل انتقال میباشد (۲، ۳).

امروزه میدانیم که این نوع مقاومت‌های دارویی از طریق پلاسمید که یک DNA خارج کروموزومی است هدایت میشود و انتقال آن اکثراً "بوسیله لقاح باکتریها (bacterial conjugation) انجام میگردد. این پلاسمیدهای مشخص کننده مقاومت‌های دارویی را R-factor گویند (۴)

در بیست سال اخیر مطالعات بی شماری در باره پلاسمیدها صورت گرفته و نشان داده شده است که R-factor ها نه تنها در شیگلاها بلکه در سایر باکتریهای گرم

منفی از قبیل سالمونلاها و کلبسیلاها و اشريشياکلیها ، پروتئوسها ، سراسياها و بالاخره پسودوموناها پراکندگی فراوان دارند (۴ ، ۵) .
مسئله مهمی که در رابطه با پیدایش مقاومت‌های دارویی در باکتریها مورد توجه و مطالعه قرار گرفته است نقش بیمارستان بعنوان یک عامل مساعد کننده در بوجود آوردن و پراکنده کردن سوش‌های مقاوم میباشد (۶ ، ۷ ، ۸ ، ۹) .
در ایران مطالعه و پی گیری مقاومت‌های دارویی در باکتریهای گرم منفی از چندین سال پیش گزارش گردیده (۱۰ ، ۱۱ ، ۱۲ ، ۱۳) و نتیجه این مطالعات بخوبی نشان میدهد که در ایران مسئله بوجود آمدن مقاومت دارویی در باکتریها حائز اهمیت بسیار میباشد و بر تعداد انواع باکتریهای مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها و سولفامیدها روز بروز افزوده میگردد . هدف از انجام این بررسی تاکید بر اهمیت مسئله پیدایش مقاومت‌های دارویی در باکتریها و پراکندگی R-factor ها در ایران بوده که با محدود نمودن نمونه‌های آزمایش شده به یک بیمارستان نقش این اماکن از لحاظ مخزن و پراکندگی باکتریهای مقاوم مورد بررسی قرار گرفته است :

مواد و روش آزمایش :

۱- ارگانسیم

تعداد ۲۵۹ سوش گرم منفی از فامیل آنتروباکتریاسه که در خلال سالهای ۱۳۵۴-۱۳۵۵ از بیماران یکی از بیمارستانهای کودکان شهر تهران جدا شده بود مورد آزمایش قرار گرفت . این سوش ها از نمونه‌های مدفوع - چرک - ادرار - خون - مغز استخوان و بالاخره مایع نخاع ایزوله شده بود .

روش کار :

۱ - تشخیص آنتروباکتریاسه : سوش‌های رسیده از بیمارستان به آزمایشگاه بر اساس تشخیص قبلی روی محیط های شیکلا - سالمونلا آگار و دزاکسی کلات سترات آگارویا روی محیط های آندو آگار و آگار خون دار کشت داده شده و بمدت ۲۴ ساعت در اتو ۳۷ درجه قرار داده میشود و برای تشخیص ثانوی با استفاده از متد تشخیص آنتروباکتریاسه Edward and Ewing تعداد ۳ الی ۴ کلنی جداگانه آزمایش میگردد (۱۴) ، متعاقب آن در مورد اشريشيا کلیها و شیکلاها و همچنین سالمونلاها آزمایشات سرولوژی slide-agglutination با استفاده از آنتی سرم های اختصاصی انجام میگردد . آنتی سرمهای بکار برده شده در این مطالعه از Behring در آلمان و انستیتو

پاستور در پاریس خریداری شده است .

۲ - آزمایش حساسیت و تعیین الگوهای مقاومت : تست حساسیت بر طبق روشی است که Threlfall و Anderson شرح داده‌اند (۱۵) . در این روش از نوارهای کاغذی حاوی آنتی بیوتیک استفاده میگردد که در آزمایشگاه میکرب شناسی دانشکده بهداشت (عفونتهای رودهای) تهیه گردیده است . (مطابق عکس شماره ۱) حساسیت نسبت به سولفامید با اضافه کردن آن به محیط آگار خون دار (۵ درصد گلبول قرمزلیز شده اسب) و کشت باکتری بصورت قطره‌ای آزمایش گردیده است (مطابق عکس شماره ۲) همچنین حساسیت نسبت به نالیدیکسیک اسید و فورازولیدون با استفاده از متد فوق در روی محیط آگار ساده انجام گرفته است .

آزمایش انتقال فاکتور مقاومت :

این آزمایش با استفاده از لقاح جنسی یا Conjugation بین یک باکتری دهنده و یک باکتری گیرنده مناسب انجام پذیر است . برای این منظور از روش Anderson و Lewis (۲۲) استفاده گردیده است . سوش‌های دهنده فاکتور مقاومت (R-factor) شامل سوش‌های ایزوله شده مقاوم به دارو بوده و سوش گیرنده‌ای که در این مطالعه بکار رفته است . $E. coli K_{12} F^{-} Lac^{+} Nx^{r}$ میباشد که از دکتر Orskov در مرکز بین‌المللی تحقیقات اشریشیاکلی در کپنهاگ گرفته شده است . این سوش به تمام آنتی بیوتیکها و سولفامیدها حساس بوده فقط به نالیدیکسیک، اسید (Nx) مقاوم میباشد که آنها مقاومت پلاسمیدی نبوده بلکه یک مقاومت کروموزومی است همچنین این سوش عاری از هر گونه پلاسمید دیگر میباشد .

نتایج

در این بررسی ۲۵۹ سوش از فامیل آنتروباکتریاسه که از یکی از بیمارستانهای کودکان در تهران در خلال سالهای ۵۵ - ۵۴ جمع آوری شده بود مورد آزمایش قرار گرفت : این سوشها شامل ۱۳۱ مورد اشریشیاکلی، ۵۲ مورد سالمونلا، ۴۰ مورد کلبسیلا ۱۸ مورد شیگلا، ۱۳ مورد پروتئوس، ۳ مورد آنتروباکترو ۲ مورد سیتروباکتر میباشد . جدول شماره ۱ چگونگی توزیع و منابع ارگانسیم‌های جدا شده را نشان میدهد . اکثریت ارگانسیمها بترتیب اشریشیاکلی، سالمونلا، کلبسیلا، شیگلا، پروتئوس. آنتروباکترو سیتروباکتر میباشد که از مدفوع - ادرار - خون - ترشحات چرکی - مایع نخاع و بالاخره مغز استخوان ایزوله گردیده است . جدول شماره ۲ چگونگی توزیع سالمونلاهای ایزوله شده از منابع دیگر غیر از مدفوع را نشان میدهد . تعداد ۵ مورد سالمونلا infantis و ۳ مورد سالمونلا

typhimurium از خون و ادرار ، مایع نخاع ، مغز استخوان و ترشحات چرکی گوش ایزوله گردیده است .

در جدول شماره ۳ انواع سروتایپ‌های سالمونلا - شیگلاها - و کلی‌های پاتوژن ایزوله شده نشان داده شده است مهمترین سالمونلاهای ایزوله شده به ترتیب عبارتست از سالمونلا infantis (۲۳ عدد) ، سالمونلا typhi (۱۴ عدد) و سالمونلا typhimurium (۵ عدد) در بین شیگلاها به ترتیب ردیف شیگلا flexneri (۱۱) عدد ، شیگلا sonnei (۶ عدد) و بالاخره شیگلا dysenteriae (۱ عدد) دارای بیشترین فراوانی بوده است . در میان انواع سروتایپ‌های کلی‌های آنترتوپاتوژن سروتایپ O₅₅:B₅ (۱۹ عدد) و O₁₁₁:B₄ (۱۳ عدد و بالاخره O₁₂₅:B₁₅ (۱۵ عدد) شایع ترین سروتایپ‌ها در این مطالعه بوده است در اینجا لازم به تذکر است که تمامی سروتایپ‌های کلی‌های پاتوژن فقط از نمونه‌های مدفوع ایزوله شده است .

جدول شماره ۴ تعداد و در صد مقاومت نسبت به یک یا تعداد بیشتری از آنتی بیوتیک و سولفامید را در سوش‌های ایزوله شده نشان میدهد . به ترتیب ردیف سالمونلاها (۷۸/۹ %) ، شیگلاها (۷۷/۷ %) ، پروتئوسها (۶۱/۵ %) ، اشریشیاکلی‌ها (۵۵/۵ %) کلبسیلاها (۵۲/۵ %) دارای مقاومت دارویی میباشد .

جدول شماره ۵ مقاومت سوش‌های مطالعه شده نسبت به آنتی بیوتیکها و سولفامید را بطور جداگانه نشان میدهد . تمام شیگلاها به فورازولیدون و نالیدیکسیک و اسید و کلی مایسین و جنتامایسین حساس بوده ، همچنین در صد مقاومت نسبت به این چهار دارو در کلبسیلاها و سالمونلاها و اشریشیاکلی‌ها بسیار پایین میباشد (یک سوش سالمونلا و یک سوش کلبسیلا مقاوم به فورازولیدون و ۲ سوش سالمونلا مقاوم به جنتامایسین و دو سوش اشریشیاکلی مقاوم به نالیدیکسیک اسید) .

در پروتئوسها مقاومتی نسبت به نالیدیکسیک اسید و جنتامایسین مشاهده نگردیده ولی ۶۱/۵ % و ۴۶/۱ % نسبت به فورازولیدون و کلی مایسین به ترتیب مقاوم میباشد . همانطور که قبلاً در جدول شماره ۴ ملاحظه گردید بالاترین در صد مقاومت از آن سالمونلاهاست و بغیر از سالمونلا تیفی که نسبت به تمامی آنتی بیوتیکها و سولفامیدها حساس بوده است سایر سالمونلاها نسبت به آمپی سیلین (۶۵/۸ %) و کلر آمفنیکل (۶۳/۲ %) ، کانامایسین (۶۵/۸ %) ، استرپتومایسین (۶۸/۴ %) و سولفامید (۶۵/۵ %) مقاومت بالایی را نشان میدهد . در صد مقاومت نسبت به تتراسیکلین در این گروه از سالمونلاها بصورت قابل ملاحظه‌ای پایین بوده است (۱۵/۵ %) . جدول شماره ۶ توزیع انواع الگوهای مقاومت دارویی را در سوش‌های آزمایش شده نشان میدهد . مقاومت های شش گانه بیشترین فراوانی را دارا میباشد

(۲۹/۲٪) سپس به ترتیب مقاومت‌های چهارگانه (۱۹/۴٪) ، پنج‌گانه (۱۸/۵٪) ، سه‌گانه (۱۳/۲٪) ، یک‌گانه (۱۱/۱٪) و بالاخره دو‌گانه (۶/۲٪) بوده است . جدول شماره ۷ مقاومت دارویی در سوش آنتروباکتریاسه‌ایزوله شده از مدفوع و ادرار در مقایسه با سوش‌های ایزوله شده از خون و سایر منابع دیگر در صد بالاتری از مقاومت دارویی را نشان می‌دهد .

در بررسی آماری اختلاف معنی داری در مقاومت دارویی باکتریهای جدا شده از مدفوع و ادرار به استثناء تتراسیکلین ($P < 0/01$) دیده نمی‌شود در صورتیکه مقاومت دارویی باکتریهای جدا شده از مدفوع نسبت به باکتریهای جدا شده از خون و چرک خیلی بیشتر بوده و این اختلاف در صد از لحاظ آماری معنی داری می‌یابد . با استفاده از آزمون χ^2 نشان داده شد که این اختلاف در صدر مورد آمی سیلین با اطمینان ۹۵ در صد ($P = 0/05$) و در مورد کلرآمفنیکل ، کانامیسین ، استرپتوماپسین ، سولفامید و تتراسیکلین با اطمینان بیشتر از ۸۹ درصد ($P < 0/01$) معنی دار است . جدول شماره ۸ پراکندگی R-factor را در سوش‌های ایزوله شده نشان می‌دهد و چنانچه مشاهده می‌شود در صد بالائی از مقاومت‌های دارویی بصورت پلاسمیدی بوده که با استفاده از متد Conjugation قابل انتقال به سوش $E.coliK_{12}F^{+}Lac^{+}Nx^{+}$ می‌باشد . در این زمینه همانطوریکه ملاحظه می‌گردد مقاومت‌های S و Su نسبت به سایر مقاومت‌های دارویی در این سوش‌ها با در صد کمتری به سوش گیرنده منتقل شده است .

بحث

همانطور که در مطالعات قبل (۱۰ ، ۱۱ ، ۱۲) نشان داده شده است پراکندگی و شیوع سالمونلاها روز بروز رو به فزونی است . در این مطالعه هم این پدیده بخوبی دیده می‌شود . از ۵۲ سالمونلای ایزوله شده در طی سالهای ۵۵ - ۵۴ تعداد ۳۸ مورد آن (۷۳/۵٪) مربوط به سروتاپ‌هایی بغیر از گروه تیفوئید و پاراتیفوئید بوده است . این افزایش روز افزون سالمونلوزیس در ایران که قبلاً هم گزارش شده (۱۲) با گزارشات متعددی از سایر نقاط دنیا (۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰) مطابقت کامل دارد و همچنین خصوصیت تهاجمی که در مورد سوش‌های سالمونلا typhimurium گزارش می‌شود (۱۸) در مورد این نوع سوش‌های ایزوله شده در ایران هم صادق است چنانچه در این مطالعه ۲ سوش سالمونلا typhimurium از خون و یک سوش از ترشحات چرکی گوش ایزوله گردیده است مضافاً بر اینکه در سالهای اخیر در ایران سالمونلای دیگری (*S. infantis*) ایزوله می‌گردد که بنظر میرسد دارای قدرت تهاجمی زیادی باشد . در این مطالعه *S. infantis* از دو نمونه ادرار - یک نمونه مغز استخوان - یک نمونه مایع نخاع و یک نمونه خون ایزوله گردیده است . بدین ترتیب با توجه به

پراکندگی روزافزون سالمونلاها و دارا بودن خاصیت مهاجمی بعضی از سروتایپ‌های آنها و مسئله بوجود آمدن مقاومت چند گانه در باکتریهای گرم منفی که موضوع بررسی این گزارش است، بخوبی اهمیت کنترل صحیح مصرف آنتی‌بیوتیک در مداوای بیماریهای عفونی را روشن میکند .

مطالعات مادر ایران نشان میدهد که از سال ۱۹۶۲ مقاومت باکتریهای گرم منفی از فامیل آنتروباکتریاسه نسبت به آنتی بیوتیکها و سولفامیدها رو به افزایش است (۱۱) و همچنین بروز مقاومت‌های دارویی چند گانه در این گروه از باکتریها روبه فزونی است (۱۲) ، ۱۳ ، ۲۱) . در این مطالعه که کلیه سوش‌های آزمایش شده از اطفال و کودکان بستری در بیمارستان بوده است نشان میدهد که در صد مقاومت دارویی در سوش‌های جدا شده بسیار بالا بوده است . در مورد شیگلاها این مقاومت در مقابل داروهائی مانند کلرآمفنیکل - استریتومايسين سولفامید و تتراسیکلین بین ۵/۵۵% تا ۲/۲۲% است . چنانچه نتایج این مطالعه و مطالعات دیگر (۱۱ ، ۱۲ ، ۲۱ ، ۲۷) در ایران نشان میدهد سوش‌های شیگلا از لحاظ مقاومت به کلرآمفنیکل با سوش‌های ایزوله شده در اروپا (۲۳) و آمریکا (۲۴ ، ۲۵ ، ۲۶) اختلاف دارند . بیشتر از ۵۰% از سوش‌های شیگلا در ایران نسبت به کلرآمفنیکل مقاوم است در صورتیکه در اروپا و آمریکا این درصد بسیار پائین است . در عوض سوش‌های شیگلا در ایران نسبت به آمپی سیلین هنوز حساسیت نسبتاً خوبی را نشان میدهد (۱۱ ، ۱۲ ، ۲۱ ، ۲۷) در صورتیکه در اروپا (۲۳) و آمریکا (۲۴ ، ۲۵ ، ۲۶) بعلت در صد مقاومت بالا این دارو از لحاظ درمان شیگلوزیس بی ارزش گردیده است همچنین در ایران برای درمان شیگلوزیس هنوز میتوان از داروهائی مانند کانامایسین - جنتامایسین - کلی مایسین و فورازولیدون استفاده کرد ولی چنانچه قبول داشته باشیم که بروز مقاومت در مقابل دارویی بعلت استفاده و مصرف بی اندازه آن دارو میباشد (۲۹) میتوان پیش بینی کرد که چنانچه هر چه زودتر کنترل و نظارت صحیح در مصرف آنتی بیوتیکها انجام نگردد این داروها هم از لحاظ درمان دیر یا زود بی ارزش میگردد .

الگوی مقاومت دارویی سالمونلاها با شیگلاهای ایزوله شده تفاوت دارد . در سالمونلاها در صد بالائی از سوش‌ها نسبت به آمپی سیلین (۸/۶۵%) و کانامایسین (۸/۶۵%) مقاومت نشان داده است مضافاً بر اینکه در گذشته در صد بالائی هم نسبت به فورازولیدون مقاوم بود (۱۳) که این نوع مقاومت در این بررسی خیلی کم است (۲/۶%) ولی در عوض بنظر میرسد که پیدایش مقاومت نسبت به جنتامایسین (۳/۵%) در حال گسترش باشد .

O, Brien و همکاران در گزارشی مقاومت دارویی تعدادی از باکتریها را در سطح جهانی بررسی کرده‌اند (۲۸) و نشان میدهند که در صد مقاومت دارویی در

سوش‌های ایزوله شده از بیمارستانهای آمریکا در مقایسه با بیمارستانی در فرانسه - خیلی کمتر است (۲۸) بدین معنی گروهی از سوش‌های آزمایش شده که شامل کلبسیلا انتروباکتر - اشیشیاکلی و پروتئوس میباشد در صد مقاومت آنها به آمپی سیلین ۲۱/۸٪ در آمریکا و ۵۸/۴٪ در فرانسه بوده است و به همین ترتیب در صد مقاومت آنها نسبت به کلر آمفنیکل (۴/۱) (۴۸/۵) و کانامایسین (۶/۳) (۳۶/۶) و استرپتومایسین، (۱۴/۴) (۳۸/۲) و سولفامید (۲۵/۵) (۵۸/۲) و تتراسیکلین (۳۲/۵) (۶۳/۵) و پلی میکسین (۱۹/۷) (۳۵/۶) و بالاخره جنتا مایسین (۵/۵۳) (۲۱/۹) در آمریکا و فرانسه میباشد . در صد مقاومت دارویی نشان داده شده در این مطالعه با مقایسه با ممالک فوق در حد وسط قرار دارد چنانچه مقاومت نسبت به آمپی سیلین ۳۷/۶ به کلر آمفنیکل ۳۲/۸ به کانامایسین ۱۸/۵ به استرپتومایسین ۳۹/۷ به سولفامید ۳۹/۱ به تتراسیکلین ۴۶/۵ و پلی میکسین ۳/۲ و جنتا مایسین ۵۳٪ بوده است . با وجود اینکه در صد مقاومت نسبت به یک دارو و در سوش‌های ایزوله شده در تهران در مقایسه با سوش‌های ایزوله شده در فرانسه کمتر است ولی در محاسبه و بررسی مقاومت‌های چند گانه این در صد در ایران خیلی بیشتر از فرانسه است بدین معنی که مقاومت‌های چند گانه (۴ گانه ، ۵ گانه ، ۶ گانه) در گروه اشیشیاکلی - کلبسیلا - انتروباکتر و پروتئوس در آمریکا ۳/۵٪ در فرانسه ۵/۹٪ و در ایران ۱۷/۹٪ از کل الگوی مقاومت های چند گانه را تشکیل میدهد . این اختلاف احتمالا بعلت تجویز همزمان چندین آنتی بیوتیک با طیف گسترده میباشد که باعث از بین رفتن باکتریهای حساس و حتی باکتریهای مقاوم به یک یا دو آنتی بیوتیک گردیده و در نتیجه باعث تکثیر و ازدیاد باکتری‌هائی با الگوی مقاومت چند گانه میگردد . چنانچه نتایج این مطالعه نشان میدهد که مقاومت های یک گانه و دو گانه (۱۵/۸ و ۶/۷٪) نسبت به مقاومت‌های پنج گانه و شش گانه (۱۸/۹٪ و ۲۹/۵٪) خیلی کمتر دیده میشود .

بررسی انجام یافته بخوبی نشان میدهد که مقاومت‌های دارویی در سوش‌های مطالعه شده اکثر از طریق پلاسمید کنترل و رهبری گردیده به عبارت دیگر R-factor

میباشند اکثر مقاومت‌های دارویی در سوش‌های مطالعه شده با در صد بالایی قابل انتقال به سوش‌گیرنده ($E. Coli K_{12} F^{-}, Lac^{+}, Nx^{I}$) بوده به استثناء مقاومت نسبت به استرپتومایسین و سولفامید که با در صد نسبتا پایین منتقل گردیده است ولی صرفا بعلت اینکه مقاومت دارویی قابل انتقال نبوده است نمیتوان خصوصیت R-factor بودن آنها رد کرد زیرا میدانیم که بعضی از پلاسمیدهای مشخص کننده مقاومت میتوانند زن انتقال دهنده مقاومت دارویی را از دست داده و در نتیجه غیر قابل انتقال گردند و چنانچه پلاسمید دیگری بعنوان کمک دهنده و حرکت دهنده به آن داده شود میتوانند بخوبی عمل انتقال را انجام دهند . چنانچه مطالعه قبلی ما (۱۳) این موضوع را در

مورد سوش‌های سالمونلاتیفی موریوم بخوبی نشان داده است . البته مکانیزمهای ژنتیکی دیگری هم وجود دارد که میتواند از انتقال یک R-factor تحت شرایط بخصوصی جلوگیری نماید که بحث این مسائل از موضوع این مطالعه خارج است . با توجه به پراکندگی R-factor ها و مقاومت‌های دارویی چندگانه که در این بررسی در سوش‌های ایزوله شده از نوزادان و اطفال نشان داده شده است بخوبی میتوان به اهمیت موضوع پی برد . بطور کلی خطر بوجود آمدن سوش‌های مقاوم را باید خیلی جدی گرفت زیرا در سپتیمی‌ها و یا مننژیت‌هایی که بدلیل وجود یکی از این باکتری‌های مقاوم به چند دارو ایجاد میگردد معالجه و در مان این موارد را تقریباً " غیر ممکن مینماید (۲۸) .

بنابراین به کلیه اطباء و پزشکان مملکت توصیه میشود که قبل از تجویز دارو جهت مشخص نمودن مقاومت باکتری مورد نظر آزمایش تعیین حساسیت بنمایند و بر اساس آن آنتی بیوتیک تجویز نمایند و حتی المقدور سعی کنند که از تجویز چندین دارو همزمان خودداری نمایند . از طرف دیگر به وزارت بهداشتی هم توصیه میگردد که ترتیبی داده شود تا براساس آن افراد نتوانند آنتی بیوتیک را بدون در دست داشتن نسخه پزشک خریداری و مصرف نمایند .

جدول ششم - ارد ۱

۵. چگونگی توزیع منابع انرژی الکتریکی سه چهارمده ارضی در این ایستگاههای کوردگان در تهرسران *

(سالهای ۵۵-۵۴-۱۳۵۴)

منابع	اشهریاساکسی	کلبیسلا	انرژیواکتر	پروتوس	سالمونلا	سیتروواکتر	شیدکاز	جمع
مغز استخوان	-	-	-	-	۱	-	-	۱
ادرار	۲۵	۱۳	۱	۶	۲	۱	-	۵۸
مایع نخاع	-	-	-	-	۱	-	-	۱
ترشح چرکی گوش، وند نفاس	۷	۸	۱	۵	۱	-	-	۲۱
خون	۱۲	۱۷	۱	-	۱۵	-	-	۴۵
مدفون	۷۷	۲	-	۲	۳۲	۱	۷۱	۱۳۱
جمع	۱۳۱	۴۰	۳	۱۳	۵۲	۲	۷۱	۳۵۱

جدول شماره ۲

چگونگی توزیع سالمونلاهای ایزوله شده از منابع دیگر غیر از مدفوع از بیماران یکی از بیمارستانهای کبودکان در تهران (سالهای ۱۳۴۵-۵۵)

تعداد ارکلی	تعداد سالمونلاهای ایزوله شده و باز :					سرو تایپ سالمونلا
	تشریح گسولن	مغز استخوان	مایع نخاع	ادرار	خون	
۵	—	۱	۱	۲	۱	S. infantis
۲	۱	—	—	—	۲	S. typhimurium

جدول شماره ۳

انواع سروتايب های سالمونلا - شيگلا وکلي پاتوزن ايزوله شده از بيماران يکي از بيمارستانهای

کودکان در تهران (سالهای ۵۰-۱۳۵۴)

سالمونلاها		شيگلاها		اشريشياکلي های پاتوزن	
سروتايب	تعداد	سروتايب	تعداد	سروتايب	تعداد
infantis	۲۳	sonnei	۶	O ₈₆ :B ₇	۲
typhimurium	۵	flexneri, 2	۱۰	O ₁₂₆ :B	۱
typhi	۱۴	flexneri, 6	۱	O ₁₁₁ :B ₄	۱۳
other serotypes	۱۰	dysenteriae 2	۱	O ₁₁₉ :B ₁₄	۳
				O ₁₂₅ :B ₁₅	۱۰
				O ₅₅ :B ₅	۱۹
				O ₁₂₈ :B ₁₂	۲
تعداد کلي		تعداد کلي		تعداد کلي	
۵۲		۱۸		۵۰	

جدول شماره ۴

تعداد و درصد مقاومت در روشی ^{انواع} لاکشوش های ایزوله شده
 از یکی از بیمارستانهای کودکان در تهران (سالهای ۵۵-۱۳۵۴)

تعداد کل سوش	سوش های مقاوم به یک یا چند دارو		انواع سوش های لزمایش شده
	%	تعداد	
۱۳۱	۵۵/۰	۷۲	اشیشیاکلی
۴۰	۵۲/۵	۲۱	کلبسیلا
۳۸	۷۸/۹	۳۰	سالمونلا*
۱۸	۷۷/۷	۱۴	شیگیلا
۱۳	۶۱/۵	۸	پروتئوس
۲	۵۰/۰	۱	سیتروباکتر
۳	۶۶/۷	۲	آنتروباکتر
۲۴۵		۱۴۸	جمع کل

* تعداد ۱۴ سالمونلا تیفی بعلت حساس بودن منظورگردیده است.

جدول شماره ۵

تعداد و درصد انواع مقاومت های دارویی در باکتریهای ایزوله شده از بیمارانی یکی از بیمارستانهای

کودکان در تهران (سالهای ۵۵-۱۳۵۴)

پروتئوس (۱۳ سوش)		شیگلا (۱۸ سوش)		کلیسیلا-انترهاکتره-سیتروهاکتر (۲۵ سوش)		سالمونلا * (۳۸ سوش)		اشیشیاگلسی - (۱۳۱ سوش)		نوع باکتری دارو
تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	
۳	۲۳/۰	۵	۲۷/۸	۲۱	۴۶/۶	۲۵	۶۵/۸	۴۷	۳۵/۹	آمپی سیلین
۸	۶۱/۵	۱۰	۵۵/۵	۱۲	۲۶/۷	۲۴	۶۳/۲	۴۲	۳۲/۱	کلرامفنیکل
۳	۲۳	۳	۱۶/۶	۶	۱۳/۳	۲۵	۶۵/۸	۲۵	۱۹	کانامایسین
۲	۱۵/۴	۱۲	۶۶/۶	۱۴	۳۱/۱	۲۶	۶۸/۴	۵۹	۴۵	استرپتوماایسین
۲	۱۵/۴	۱۲	۶۶/۶	۱۴	۳۱/۱	۲۳	۶۰/۵	۵۸	۴۴/۳	سولفا مید
۸	۶۱/۵	۱۳	۷۲/۲	۱۳	۲۸/۹	۲۴	۶۳/۲	۶۶	۵۰/۴	نترا سیکلین
۸	۶۱/۵	۰	۰	۱	۲/۲	۱	۲/۶	۰	۰	فورا زولیدون
۰	۰	۰	۰	۱	۲/۲	۰	۰	۲	۱/۵	نالیدیکسیک اسید
۶	۴۶/۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	کلی مایسین
۰	۰	۰	۰	۱	۲/۲	۲	۵/۳	۰	۰	جنتامایسین

* سوش های سالمونلا تیفی که به تمام انتی بیوتیک ها و سولفا مید حساس بوده است (تعداد ۴ سوش) منظور گردیده است.

است.

مطالعه پراکندگی R-factor ها در ...

جدول شماره ۶

توزیع انواع الذوی مقاومت در روش در آنتریواکترها به جدا شده از بیماران

یکی از بیمارستانهای کونکان در نهران (سالهای ۵۵-۱۳۵۴)

تعداد و درصد انواع الگوی مقاومت	شیرشیا کلی	سالمونلا	کلبسیلا، انتروباکتر، سیتروباکتر	شیگلا	پروتئوس	الگوی مقاومت
۲ (۱/۳)		۱			۱	هشت گانه ACKSSuTFuG ACKSSuTFuCl
۲ (۱/۳)	۲					هفت گانه ACKSSuTNx
۴۳ (۲۹/۰)	۱۶	۱۷	۴ ۱	۳	۱ ۱	شش گانه ACKSSuT ACKSSuG ACKTFuCl CSSuTFuCl
۲۸ (۱۸/۹)	۴ ۱ ۱۲	۱ ۲ ۱	۱ ۵		۱	پنج گانه ACKTFu AKSSuT CKSSuT CSSuTFu ACKSSu ACSSuT
۲۸ (۱۸/۹)	۱ ۱۲ ۲	۱ ۱	۱		۱ ۶	چهار گانه AKSSu SSuTNx ACKT ASSuT CSSuT KSSuT CTFuCl
۱۹ (۱۲/۸)	۱ ۱ ۴	۱ ۲ ۱	۱ ۱	۲	۱	سه گانه CST CTFu KSSu SSuT ASSu CKT SSuG ACT
۱۰ (۶/۷)	۲ ۴ ۱	۱		۱	۱	دو گانه AFu CT SSu ST
۱۶ (۱۰/۸)	۶		۹	۱		یک گانه T A
۱۴۸						تعداد کل سوش های مقاوم

A = آمپی سیلین
Su = سولفامید

C = کلرامفنیکل
T = تتراسیکلین
K = کانامایسین
Fu = فورازولیدون

S = استرپتومایسین
G = گنتامایسین

Cl = کلیندامایسین

چهره شماره ۸
 انواع مقاومت درونی و انتقال آن به R₁ R₂ R₃ در آنتیرواکترها به هادی مقاوم
 جدا شده از یکی از سیم‌هاستهای کودکان در تهران (سال ۱۳۵۵-۱۳۵۶)

پروتوس	گسیس		سالمون		شیک		انتریشیا گلکسی		تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	
	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال	تعداد / انتقال						
۲	۱۰	۲۰	۲۶	۰	۳۱	۴۸	۳۱	۴۸	۳۱	۴۸	۳۱	۴۸	۳۱	۴۸
	(۳۷/۵)	(۹۵/۲)	(۸۶/۷)	(۱۰۰/۰)	(۶۴/۷)	(۶۶/۷)	(۶۴/۷)	(۶۶/۷)	(۶۴/۷)	(۶۶/۷)	(۶۴/۷)	(۶۶/۷)	(۶۴/۷)	(۶۶/۷)
۲	۷	۱۰	۲۵	۸	۳۲	۴۴	۳۲	۴۴	۳۲	۴۴	۳۲	۴۴	۳۲	۴۴
	(۱۰۰/۰)	(۴۷/۶)	(۸۳/۴)	(۸۸/۹)	(۶۴/۳)	(۶۱/۱)	(۶۴/۳)	(۶۱/۱)	(۶۴/۳)	(۶۱/۱)	(۶۴/۳)	(۶۱/۱)	(۶۴/۳)	(۶۱/۱)
۱	۲	۴	۲۸	۳	۳۰	۳۵	۳۰	۳۵	۳۰	۳۵	۳۰	۳۵	۳۰	۳۵
	(۳۷/۵)	(۱۹/۰)	(۹۳/۴)	(۱۰۰/۰)	(۹۲/۰)	(۳۴/۶)	(۹۲/۰)	(۳۴/۶)	(۹۲/۰)	(۳۴/۶)	(۹۲/۰)	(۳۴/۶)	(۹۲/۰)	(۳۴/۶)
۲	۶	۱۱	۲۷	۵	۱۹	۵۸	۱۹	۵۸	۱۹	۵۸	۱۹	۵۸	۱۹	۵۸
	(۲۵/۰)	(۵۲/۴)	(۹۰/۰)	(۴۱/۷)	(۳۲/۷)	(۸۰/۵)	(۳۲/۷)	(۸۰/۵)	(۳۲/۷)	(۸۰/۵)	(۳۲/۷)	(۸۰/۵)	(۳۲/۷)	(۸۰/۵)
۲	۵	۱۱	۲۸	۴	۱۷	۵۸	۱۷	۵۸	۱۷	۵۸	۱۷	۵۸	۱۷	۵۸
	(۲۵/۰)	(۵۲/۴)	(۹۳/۳)	(۳۳/۴)	(۸۵/۷)	(۸۰/۵)	(۸۵/۷)	(۸۰/۵)	(۸۵/۷)	(۸۰/۵)	(۸۵/۷)	(۸۰/۵)	(۸۵/۷)	(۸۰/۵)
۸	۷	۱۰	۲۴	۱۱	۳۱	۶۱	۳۱	۶۱	۳۱	۶۱	۳۱	۶۱	۳۱	۶۱
	(۱۰۰/۰)	(۴۷/۶)	(۸۰/۰)	(۸۴/۶)	(۹۲/۸)	(۸۴/۶)	(۹۲/۸)	(۸۴/۶)	(۹۲/۸)	(۸۴/۶)	(۹۲/۸)	(۸۴/۶)	(۹۲/۸)	(۸۴/۶)

REFERENCES

1. Kitamoto, O., Kasai, N., Fukaya, K., Kawashima, A., (1956). Drug sensitivity of the Shigella strains isolated in 1955. *J. Japan. Assoc. Infect. Dis.* 30:403.
2. Ochiai, K., Yamanaka, T., Kimura, K., Sawada, O., (1959). Inheritance of drug resistance (and its transfer) between Shigella strains and between Shigella and E. coli strains. *Nihon Iji Shimpo*, 1861:34.
3. Akiba, T., Koyama, K., Isbiki, Y., Kimura, S., Fukushima, T., (1960) On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of Shigella. *Nihon Iji Shimpo*, 1866:46.
4. Falkow, S., (1975). *Infectious Multiple Drug Resistance*. Pion Lt., 207 Brondesbury Park, London NW₂.
5. Mitsuhashi, S., and Hashimoto, H., (1975). *Microbial Drug Resistance*. University Park Press. Baltimore-London-Tokyo.
6. Datta, N., (1969). Drug Resistance and R-factors in the Bowel Bacteria of London Patients before and after Admission to Hospital. *Br. Med. J.* 17 May, 407.
7. Adler, J.L., Anderson, R.L., Borin, J.R. and Nashimias A.J. (1970) A Protracted Hospital Associated Outbreak of Salmonellosis due to a Multiple Antibiotic Resistant Strain of Salmonella Indiana. *J. Pediat.* 77: 970.
8. Sogaard, H. (1975). Incidence of Antibiotic Resistance and Transmissible R-factors in the gram Negative Bowel Flora of Hospital Patients on Admission. *Scand. J. Infect. Dis.* 7:253.
9. James, B.O.L., Wells, D.M. and Grant, L.S. (1975). Resistance Factors in the Hospital and Non-Hospital Environment. *Trop. Geogr. Med.* 27:39.
10. Mohadjer, S. and Badalian, K. (1969). Studies of Diarrhoeal Diseases in Iran. *J. Trop. Med. and Hyg.* 72:265.

11. Badalian, K. and Mohadjer, S. (1972). Antibiotic Sensitivity Changes in enteric pathogens isolated in the Central Plateau of Iran. *J. Trop. Med. and Hyg.* 75:45.
12. Mohadjer, S., Badalian, K. and Mehrabian, S. (1973). The incidence of multiple drug resistance among enteric Pathogens isolated in Iran. *J. Trop. Med. and Hyg.* 76:265.
13. Mohadjer, S., Hakimi, Sh. and Mohamadi, M. (1978). Transmissible drug resistance among *S. typhimurium* and enteropathogenic *E. coli* isolated during the years. 1963-1971. *Iranian J. Publ. Hlth.* 7:35.
14. Edward, P.R. and Ewing, W.H. (1972). "Identification of Enterobacteriaceae" Third Ed., Burgess Publishing Company., Minneapolis, Minnesota.
15. Anderson. E.S., and Threlfall, J. (1974). The Characterization of Plasmids in the enterobacteria. *J. Hyg. (Camb.)* 72:471.
16. Moller, J.K., Bak, A.L., Bulow, P., Christiansen, C., Christiansen, G. and Stenderup, A. (1976). Transferable and Non-transferable Drug Resistance in Enteric Bacteria from Hospital and from general practice. *Scand. J. Infect. Dis.* 8:112.
17. McCoy, J.H. (1976). Salmonella infections of man derived from animals. *R.S.H.* 1:25.
18. Rubin, R.H. and Weinstein, L. (1977). "Salmonellosis" Stratton International Medical Book Corp., 381 Park Ave. South/New York, N.Y. 10016.
19. "Salmonella Surveillance" (1975). WHO Chronicle, 26:236.
20. Ryder, R.W., Merson, M.H. Pollard, JR. R.A., and E.J. Gangarosa (1976). Salmonellosis in the United States, 1968-1974. *J. Infect. Dis.* 133:483.
21. Badalian, K. and Tavakoli, H. (1976). Transfer of Drug Resistance in *Shigella Sonnei* isolated in Iran. *Pahlavi Med. J.* 7:71.
22. Anderson, E.S. and M.J., Lewis (1965). Drug Resistance and

- its' transfer in *Salmonella typhimurium*. *Nature*, London, 206:579.
23. Davies, J.R., Farrant, W.N. and Uttly, A.H.C. (1970). Antibiotic Resistance of *Shigella Sonnei*; *Lancet* 2:1157.
 24. Tilton, R.C., Controni, L., Newberg, L. and A.K. Sedgwick (1972). Ampicillin Resistant *Shigella Sonnei*. *JAMA*. Oct. 23, 222:487.
 25. Lerman, S.J., Waller, J.M. and Simms, D.H. (1973). Resistance of *Shigella* to ampicillin and other antibiotics: South Bronx, New York (1971 and 1972). *J. of pediatrics*, 83:500.
 26. Ross, S., Controni, G. and W. Khan. (1972). Resistance of *Shigellae* to Ampicillin and other Antibiotics: Its Clinical and Epidemiological Implications. *JAMA*, 221:45.
 27. Behforouz, N.C. Amirhakimi, G.H. and S.M. Gettner (1977). Enteric Pathogens in Infants and Children in Shiraz, Iran. A study of their incidences and infectious drug resistance. *Pahlavi Med. Journal*, 8:157.
 28. O'Brien, T.F., Acar, J.F., Medeiros, A.A., Norton, R.A., Goldstein, F. and R.L. Kent (1978). International Comparison of prevalence of Resistance to Antibiotics. *JAMA*, 239:1518.
 29. Starkey, D.H. and E. Gregory (1971). Fluctuations in antibiotic resistance of gram negative rods in one hospital. *Can. Med. Assoc. J.* 105:587.