

میزان حساسیت دارویی نایسریا گنورونه و مقاومت آزمایشگاهی آن به فلوروکینولون‌ها و سفالوسپورین‌های نسل سوم در مردان مبتلا به اورتریت گنوکوکی

دکتر مجید رضا عرفانیان تقوایی*، دکتر حبیب الله اسماعیلی**، دکتر محمد مهدی اجتهادی***

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های عفونی و طب گرمسیری
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه آمار حیاتی
*** دکترای علوم آزمایشگاهی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۴/۲۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۰/۴

چکیده

زمینه و هدف: اورتریت گنوکوکی، جزو شایعترین عفونت‌های مقاربتی در مردان است که علی‌رغم درمان‌های ضد باکتریایی گسترده، همچنان گسترش جهانی دارد. بروز موارد مقاوم به عوامل ضد باکتریایی، از جمله دلایلی است که در استمرار رخداد بیماری‌های گنوکوکی موثر بوده و هست. هدف از انجام این مطالعه تعیین میزان حساسیت گنوکوک به عوامل ضد میکروبی رایج در درمان آن، از جمله پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و فلوروکینولون‌ها بوده لذا در بررسی حاضر به ارزیابی میزان مقاومت آزمایشگاهی این ارگانیسم به عوامل آنتی بیوتیکی مختلف به ویژه فلوروکینولون‌ها و سفالوسپورین‌های نسل سوم که تا سال‌های اخیر به عنوان داروهای انتخابی در درمان عفونت‌های گنوکوکی مطرح بوده و اخیرا موارد مقاوم به درمان با دوز منفرد فلوروکینولون‌های خوراکی گزارش شده به عنوان زمینه‌ای برای آزمون‌های بالینی پرداختیم.

مواد و روش کار: مطالعه توصیفی مقطعی از سال ۱۳۸۲ لغایت ۱۳۸۳ در مشهد انجام گرفت. بر روی ۲۰۰ نمونه از مردان دارای کشت مجرای مثبت نایسریا، در آزمایشگاه آزمون حساسیت دارویی به روش انتشار دیسک انجام و درصد مقاومت به عوامل ضد میکروبی رایج بدست آمد. اطلاعات دیگر در رابطه با سن، شغل، دفعات مراجعه و عوامل میکروبی همراه با نایسریا در محیط کشت یا نمونه رنگ آمیزی شده نیز گردآوری شد.

یافته‌ها: فراوانی سوش‌های مقاوم به عوامل ضد میکروبی که حساسیت نایسریا گنورونه به آنها مورد ارزیابی قرار گرفت به شرح ذیل بود: پنی‌سیلین ۷۵/۵٪، سیپروفلوکساسین ۴۶/۵٪، سفیکسیم ۱۵٪، جنتامایسین ۸۹٪، تتراسیکلین ۵۹/۵٪، کوتریموکسازول ۹۲٪، سفتریاکسون ۲/۵٪، اریترومایسین ۸۵٪، آموکسی سیلین ۹۲/۵٪، آمپی سیلین ۹۶٪ و آمیکاسین ۸۸٪.

نتیجه گیری: نتایج نشانگر آن بود که از میان داروهای مورد بررسی سفتریاکسون و احتمالا سایر سفالوسپورین‌های نسل سوم اعم از خوراکی و تزریقی در حال حاضر تنها گروه دارویی است که می‌توان از آن به عنوان داروی انتخابی نام برد. فلوروکینولون‌ها که تا این اواخر داروی بسیار موثری محسوب می‌شد، به تدریج جایگاه خود را از دست داده است. این نتیجه با نتایج حاصل از بررسی‌های منطقه‌ای وجهانی هم‌خوانی دارد. لذا انجام آزمون‌های آزمایشگاهی به ویژه استفاده از Epislometry test و تعیین «حداقل غلظت بازدارنده» (Minimal inhibitory concentration) و پیروآن تجربیات بالینی در فواصل معین می‌تواند به تشخیص بروز مقاومت نایسریا به عوامل ضد میکروبی در مراحل ابتدایی بیانجامد که از مصرف بی‌رویه داروها در امر درمان سندرم‌های بالینی نایسریا گنورونه خواهد کاست. (مجله طبیب شرق، سال هفتم، شماره ۳، پائیز ۱۳۸۴، ص ۱۸۷ تا ۱۹۶)

کل‌واژه‌ها: اورتریت گنوکوکی، آزمون مقاومت آنتی بیوتیکی، فلوروکینولون‌ها، سفالوسپورین‌های نسل سوم

مقدمه

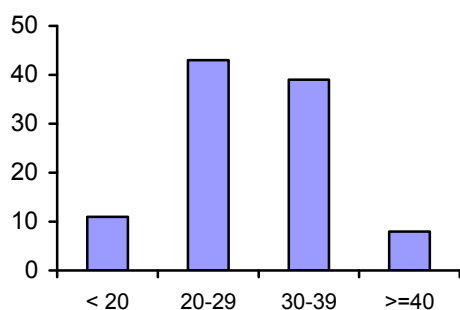
گنورونه يك عفونت اپي تليوم استوانه اي و ترانزیشنال است که توسط نایسریا گنورونه، دیپلوکوک گرم منفي ایجاد می شود. دومین علت شایع بیماری های منتقله از راه جنسی در ایالات متحده بوده^(۱) و جزو شایعترین علل این گروه از بیماری ها در جهان است. مکان های آناتومیکی که مستقیما در اثر گنوکوک آلوده می شوند عبارتند از: پیشابراه، راست روده، ملتحمه، حلق و آندوسرویکس. عوارض موضعی بیماری شامل آندومتری، سالپنژیت، پریتونیت، پری هپاتیت و بارتولینیت در زنان و آبسه های پری اورتریت و اپیدیدیمیت در مردان می باشد. تظاهرات عمومی گنوکوکسمی عبارتند از آرتریت، درماتیت، اندوکاردیت و مننژیت و همچنین میوپریکاردیت و هپاتیت.^(۲) گنوکوک از شایعترین جرم های مولد اورتریت حتی در نوجوانان است.^(۳) بررسی مستقیم میکروبیولوژیک و کشت نمونه ها جزو روش های تشخیصی است که معمولا به کار گرفته می شود. انجام آزمون حساسیت میکروبی با توجه به بروز مقاومت دارویی در درمان این عفونت، یک اقدام ضروری به نظر می رسد. از نکات عمده مرتبط با درمان این عفونت ها میزان مقاومت آنتی بیوتیکی نایسریا گنورونه در مناطق مختلف جهان است به طوری که در سال ۱۹۷۶ سويه های گنوکوک مولد پنی سلیناز به طور همزمان در آفریقای غربی و آسیا ظهور یافتند. در حال حاضر بیش از ۵۰ درصد گنوکوک های اکثر مناطق آفریقا، آسیا و آمریکای لاتین را سوش های مذکور تشکیل می دهد.^(۲) امروزه درصد بالایی از سوش های گنوکوک به پنی سیلین، تتراسیکلین یا هر دو آنها مقاوم می باشند.^(۴) گرچه درجات آن از منطقه ای به منطقه دیگر جهان متفاوت است.^(۵) از جمله در ایالات متحده یک سوم سوش های گنوکوک به پنی سیلین و تتراسیکلین مقاومند^(۲) مقاومت به فلوروکینولون ها در دنیا مشکل جدیدی است که در امر درمان عفونت های گنوکوک در سال های اخیر رخ داده و این گروه از داروها که روزی سوش های گنوکوک حساسیت قابل توجهی به آنها نشان

می دادند در آینده احتمالا جزو داروهای کم اثر در درمان قلمداد می گردد.^(۳) مقاومت نایسریا به فلوروکینولون ها با MIC بیشتر از یک میکرو در میلی لیتر، در آمریکا خصوصا در همجنس بازان در حال افزایش می باشد که موارد گزارش شده بیشتر از کالیفرنیا و هاوایی بوده است.^(۶) در گزارش های سازمان جهانی بهداشت، ۵۰ درصد سوش های نایسریا در هنگ کنگ، چین، کره، کامبوج، به فلوروکینولون ها مقاومت داشتند. در سال ۲۰۰۲ در انگلیس و ولز ۹/۸ درصد سوش ها مقاوم به کینولون بودند. این میزان در سال های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۰ به ترتیب برابر با ۳/۱ و ۲/۱ درصد بوده است.^(۷) مطالعه حاضر تلاشی است در جهت ارزیابی مقاومت گنوکوک به داروهای مختلف با تکیه بر آزمون های آزمایشگاهی که خود می تواند مبنای تجربیات بالینی بعدی و بدست آوردن روش درمانی و داروی مناسب جهت درمان هرچه بهتر عفونت های گنوکوکی در کشور و لاقبل بخش هایی از آن باشد.

روش کار

این مطالعه مقطعی و بر روی ۲۰۰ نمونه کشت مثبت نایسریا گنورونه از بیماران مرد مبتلا به اورتریت ارجاع شده به آزمایشگاه، در فواصل سال های ۸۳-۱۳۸۲ انجام گرفت. قبل از مراجعه جهت دادن نمونه مورد نیاز به آزمایشگاه به بیماران رعایت شرایط دقیق مورد نیاز آزمایش آموزش داده شد. به عنوان مثال به آنان تاکید شد حداقل چهار ساعت قبل از نمونه گیری ادرار نکنند. نمونه مورد نظر در محل آزمایشگاه به دنبال ماساژ مجرا و یا با استفاده از لوپ پلاتینی استریل از افراد مبتلا به دست آمد. دو عدد لام جهت رنگ آمیزی گرم و بلودومیتلین جهت دیدن دیپلوکوک های گرم منفي داخل و خارج سلولی تهیه و مورد بررسی قرار گرفت. ترشحات بدست آمده با لوپ استریل به محیط شکلات آگار و تایر مارتین برده شد. بعد از ۲۴ تا ۴۸ ساعت محیط های کشت از نظر وجود کلنی مورد بررسی قرار گرفت. در صورت رویت کلنی (کلنی های ریز و شفاف و موکوئیدی)، رنگ آمیزی گرم انجام و با دیدن

۳۳±۵/۵۸ سال، ۴۰ نفر (۲۰٪) کارمند دولت با میانگین ۳۳±۷/۰۶ سال، ۳۵ نفر (۱۷/۵٪) محصل دبیرستان و دانشگاه با میانگین ۲۱±۲/۶۷ سال، ۲۴ نفر (۱۲٪) کارگر با میانگین ۲۶±۳/۶۷ سال، ۱۴ نفر (۷٪) سرباز با میانگین ۱۹±۰/۹۱ سال، ۴ نفر کشاورز با میانگین ۲۶/۵±۵/۴۴ سال و ۳ نفر (۱/۵٪) بیکار با میانگین ۱۹±۱ سال داشتند. اکثریت افراد را گروه سنی ۲۰ تا ۲۹ سال (۸۶ نفر معادل ۴۳ درصد مردان مورد مطالعه) تشکیل می‌داد (نمودار ۱).



نمودار ۱: میزان ابتلا مردان مورد مطالعه به اورتریت گنوکوکی در گروه‌های سنی مختلف

از مردان مورد مطالعه ۲۸ نفر (۱۴٪) متاهل و ۱۷۲ نفر (۸۶٪) مجرد بودند. در نمونه‌های مورد بررسی، در ۱۵۲ نمونه (۷۶٪) گنوکوک به تنهایی جدا شد، در سایر موارد مثبت از نظر نایسریا گنوروئه، در ۳۲ مورد (۱۶٪) استافیلوکوک کواگولاز مثبت، ۱۴ مورد (۷٪) آنتروکوک و ۲ مورد (۱٪) کاندیدا همراه با گنوکوک بدست آمد. بیشترین مقاومت میکروبی نسبت به کوتریموکسازول (۹۲٪)، جنتامایسین (۸۹٪) و پنی سیلین (۷۵/۵٪) و کمترین آن نسبت به سفتریاکسون (۲/۵٪) بدست آمد (نمودار ۲). در تمامی مواردی که بیمار بیش از یک بار به اورتریت گنوکوکی مبتلا شده آزمون حساسیت میکروبی نایسریا به سفتریاکسون کاملاً حساس بود.

دیپلوکوک‌های گرم منفی، با انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی مانند آزمون تخمیر گلوکز، مالتوز، آزمون اکسیداز و آزمایش عدم رشد بر روی محیط ژلوز ساده تشخیص قطعی حاصل شد. دستگاه‌ها، محیط‌ها و مواد مورد استفاده متعلق به شرکت مرک آلمان (Merk) بود. محیط سازی و اتوکلاو توسط پزشک مسئول آزمایشگاه صورت می‌گرفت. آزمون بررسی مقاومت دارویی به روش دقیق دیسک گذاری (Disk diffusion) انجام و قبل از آن رقت و غلظت باکتری با کدورت لوله ۰/۵ مک فارلند مورد مقایسه قرار گرفت. بعد از گذشت ۲۴ ساعت (در صورت عدم وضوح هاله ممانعت ۴۸ ساعت)، طبق بروشور کارخانه سازنده دیسک‌ها (کارخانه پادتن طب ایران) هاله (zone) ممانعت از رشد اندازه گیری و حساس بودن، نیمه حساس بودن و مقاوم بودن میکروب به آنتی بیوتیک‌های مورد آزمایش تعیین شد.

علاوه بر آن مشخصات بیماران از جمله سن، دفعات مراجعه، شغل، وضعیت تاهل و ارگانسیم همراه در نمونه کشت شده نیز جمع آوری گردید. در توصیف داده‌ها از جداول فراوانی و نمودار و شاخص‌های میانگین و انحراف معیار استفاده شد. تهیه جداول فراوانی با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۱/۵) انجام و نمودارها با نرم افزار Excell ترسیم شد، جهت تحلیل داده‌ها آزمون خی دو مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

۲۰۰ مرد مورد مطالعه میانگین سنی ۲۸/۹±۷/۵ داشتند. جوان‌ترین فرد مبتلا ۱۵ سال و در گروه محصلین و مسن‌ترین آنها با ۵۳ سال در گروه کارمندان بود. ۱۴۶ نفر (۷۳٪) مراجعه ابتدایی خود را ذکر کردند، ۴۷ نفر (۲۳/۵٪) دومین مراجعه، ۷ نفر (۳/۵٪) بیش از دو بار با شکایت‌های مرتبط با اورتریت گنوکوکی به پزشک مراجعه و جهت آزمایش به آزمایشگاه ارجاع شده بودند. ۸۰ نفر (۴۰٪) شغل آزاد با میانگین سنی



نمودار ۲: درصد مقاومت نایسریا گنوروثه به عوامل آنتی باکتریال مختلف در مردان مبتلا به اورتریت گنوکوکی

بحث

براساس نتایج حاصل از انجام آزمون حساسیت به عوامل ضد میکروبی در مطالعه حاضر ۷۵/۵ درصد نمونه ها به پنی سیلین مقاومت نشان دادند.

این رقم در مطالعه‌ای در استرالیا ۲۲ درصد گزارش شده است.^(۸) در مطالعه هلند در فواصل سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ مقاومت به پنی‌سیلین ۱۲/۲ درصد^(۹) و در مطالعه ژاپن ۱۲/۶ درصد بوده است.^(۱۰) اما در مطالعه‌ای در سال‌های اخیر در هند، بنگلادش و سری لانکا، مقاومت به پنی‌سیلین را به ترتیب بالغ بر ۵۰، ۳۳ و ۹۶/۸ درصد گزارش نمود.^(۱۱) همچنین در سال ۲۰۰۱ در گوانا ۹۲/۹ درصد،^(۱۲) در سال ۱۹۹۹ در تانزانیا ۶۴ درصد^(۱۳) و در سال ۲۰۰۳ در اندونزی ۶۵ درصد^(۱۴) مقاومت به پنی‌سیلین گزارش شده است. در چین در فواصل سال‌های ۱۹۹۳-۹۸ رقم مذکور ۶۶/۷ درصد بود.^(۱۵) روند رو به تزاید مقاومت گنوکوک به پنی‌سیلین‌ها در مطالعه‌ای دیگر در چین مشهود است به طوری که وی در سال ۱۹۹۶ این رقم را ۵۷/۲ درصد و در سال ۲۰۰۱، ۸۱/۸ درصد گزارش نمود.^(۱۶) از مقایسه بین مطالعه حاضر و سایر مطالعات فوق می‌توان به

این نتیجه دست یافت که رقم مقاومت گنوکوک به پنی‌سیلین‌ها در کشور ما یا لاقلاً برخی از مناطق کشور به کشورهای در حال توسعه نزدیک‌تر است. آنچه که به روشنی از این مطالعات به دست می‌آید آن است که در شرایط فعلی پنی‌سیلین‌ها در درمان عفونت‌های گنوکوکی جایی ندارند مگر آنکه با تکیه بر آزمون حساسیت دارویی و تعیین MIC^۱ آگاهانه از این گروه داروها بهره‌بریم. طبق نتایج حاصل از این مطالعه کوتریموکسازول، تتراسیکلین و آمینوگلیکوزیدها دیگر داروهایی هستند که به نظر می‌رسد در درمان عفونت‌های گنوکوکی تاثیر چندانی نداشته باشند.^(۹ و ۱۱-۱۵) رقم مقاومت به کینولون‌ها که با تغییر در ساب یونیت‌های DNA gyrase میکروب حاصل می‌گردد،^(۱۷ و ۱۸) در مطالعه ما ۴۶/۵ درصد بوده است. مطالعات انجام شده در سایر نقاط جهان نیز اشاره به درجات بالایی از مقاومت گنوکوک به سیپروفلوکساسین دارند، در مطالعه انجام شده در استرالیا در سال ۲۰۰۴ بر روی ۳۶۴۰ مورد، رقم مقاومت به سیپروفلوکساسین ۲۳ درصد بوده است. در همین مطالعه علی‌رغم کاهش حساسیت گنوکوک به

¹ Minimal inhibitory concentration

سفتریاکسون، این دارو به عنوان خط اول درمان مطرح شده است.^(۸) در مطالعه ای در هلند مقاومت به کینولون‌ها، ۶/۶ درصد بوده که به ۹/۵ درصد در سال ۲۰۰۳ افزایش داشته است.^(۹) در همین مطالعه رقم مقاومت به سفتریاکسون از ۰/۵ درصد در سال ۲۰۰۲ به ۱/۲ درصد در سال ۲۰۰۳ رسیده است. رقم ذکر شده در مورد سفتریاکسون قابل اغماض بوده هر چند که می‌تواند بیانگر وضعیتی مشابه با سیپروفلوکساسین، برای آینده سفتریاکسون در درمان عفونت‌های گنوکوکی باشد.

رقم مقاومت به سیپروفلوکساسین در برخی مطالعات به طور بارزی بالا بوده، از جمله در مطالعه اخیر در بنگلادش ۷۶ درصد^(۱۱) و در مطالعه ای در سوئد، بالغ بر ۵۰ درصد سوش‌های گنوکوک به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند.^(۱۹) افزایش سالیانه مقاومت گنوکوک به سیپروفلوکساسین در سال‌های اخیر نکته با اهمیتی است که در فواصل سال‌های ۱۹۹۹-۱۹۹۷ در بنگلادش بدان اشاره شده است.^(۲۰) طی این بررسی در ۳۴۳ مورد مثبت عفونت گنوکوک در سه سال متوالی، رقم مقاومت از ۹ درصد در سال ۱۹۹۷ به ۴۱ درصد در سال ۱۹۹۸ و ۴۴ درصد در سال ۱۹۹۹ افزایش داشته است. در مطالعه مشابهی در تایوان در فواصل سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۳ مقاومت به سیپروفلوکساسین از ۲۵ درصد به ۹۳ درصد افزایش یافته است.^(۲۱)

در سال ۲۰۰۰ در هاوایی طی مطالعه‌ای رقم مقاومت مذکور ۱۰/۵ درصد گزارش شده است.^(۲۲) در مطالعه انجام شده در آمستردام هلند^(۲۳) در فواصل سال‌های ۲۰۰۰-۲۰۰۳ رقم افزایش مقاومت گنوکوک به سیپروفلوکساسین بارز و با تکیه بر آزمون‌های آماری با اهمیت ارزیابی شد ($P = ۰/۰۰۱۶$). در بروز مقاومت به سیپروفلوکساسین، مصرف بی رویه و فراوان این دارو در عفونت‌های متعدد را می‌توان ذکر کرد. از آنجائیکه این دارو به صورت خوراکی و ارزان در دسترس بیماران قرار می‌گیرد، سهل الوصول بودن این دارو موجب مصرف راحت و

بدون نظارت آن در درمان عفونت‌های متعدد ادراری، تنفسی، عفونت سینوس‌های صورت و زخم‌های پوستی می‌گردد که خود می‌تواند زمینه ساز بروز مقاومت در گنوکوک و سایر اجرام میکروبی باشد.

مقاومت به سیپروفلوکساسین در مطالعه حاضر ۴۶/۵ درصد بود که در مقایسه با پاره ای از مطالعات انجام شده در کشورهای آسیایی از جمله مطالعه سال ۲۰۰۳ در هند با رقم مقاومت ۶۷/۳ درصد^(۲۴)، در سال ۲۰۰۲ در ژاپن با رقم مقاومت ۶۰ درصد^(۲۵) و مطالعه در سال ۲۰۰۱ در چین با رقم مقاومت ۷۲/۷ درصد، سطح پایین‌تری را نشان می‌دهد.^(۱۶) اما در مطالعه انجام شده در استرالیا، رقم مقاومت گنوکوک به سیپروفلوکساسین تنها ۱۴/۴ درصد گزارش شد.^(۲۶) مطالعه‌ای در تانزانیا رقم حساسیت گنوکوک به سیپروفلوکساسین را ۷۹ درصد گزارش نمود.^(۱۳) در مطالعات قدیمی‌تر از جمله در چین در سال ۱۹۹۴ موارد حساس به سیپروفلوکساسین بسیار بالا و در حدود ۱۰۰ درصد بوده است.^(۲۷) که این امر با توجه به افزایش رقم مقاومت در طی دهه اخیر در مناطق مختلف دنیا قابل توجه و پذیرفتنی است. وجود تفاوت محسوس بین ارقام مذکور احتمالاً اشاره به الگوی مصرف دارو و همچنین شیوع عفونت‌های گنوکوکی در آن مناطق دارد به طوری که با مصرف کنترل شده آنتی بیوتیک بر مبنای پاسخ آزمایش‌های تخصصی می‌توان احتمال بروز و زمان بروز مقاومت دارویی را به تعویق انداخت، به طوری که در جوامع پیشرفته که مصرف دارو تحت کنترل و نظارت دقیقی صورت می‌گیرد رقم مقاومت به کینولون‌ها بسیار کمتر از ارقام گزارش شده از جوامع رو به توسعه است. برای مثال در مطالعه سال ۲۰۰۳ از آمریکا، مقاومت به فلوروکینولون‌ها ۴/۲ درصد در مقایسه با ۲/۲ درصد در سال ۲۰۰۲ و ۰/۷ درصد در سال ۲۰۰۱ بوده است.^(۶) همچنین در مطالعه بیرمنگام بر روی ۱۲۸ نمونه عفونت گنوکوکی، رقم مقاومت به سیپروفلوکساسین ۲ درصد بوده است.^(۲۸) در مطالعه مشابهی در فرانسه در سال ۲۰۰۰

آمینوگلیکوزیدها و کینولون ها برخوردارند به طوری که استفاده از این داروها به منظور درمان عفونت‌های گنوکوکی بدون انجام آزمون حساسیت دارویی، اقدامی غیر عاقلانه و به ضرر بیمار خواهد بود. همچنین سفالوسپورین‌های نسل سوم تزریقی و خوراکی داروهایی هستند که می توان آنها را با اطمینان در درمان عفونت‌های گنوکوکی به کار برد. استفاده از انواع خوراکی در اورتریت و حالت های غیر شدید بیماری مفید خواهد بود، اما به نظرمی رسد درمان اشکال شدید و باکتری می عفونت با انواع تزریقی آن امکان پذیر خواهد بود.

همانگونه که در دهه گذشته مقاومت به کینولون‌ها افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته، به نظر می‌رسد در صورت مصرف بی رویه و غیر اصولی سفالوسپورین‌های نسل سوم، در آینده نزدیک با پدیده مقاومت تدریجی گنوکوک به سفالوسپورین‌ها نیز روبرو شویم.

در نهایت پیشنهاد می شود مطالعات مشابه در ایران با به کارگیری روش های دقیق تر از جمله تعیین MIC میکروبی و E-test بر روی موارد مثبت انجام گردد. همچنین آزمون حساسیت دارویی بر روی سوش‌های بدست آمده از انواع سندرم‌های متعدد بالینی ناشی از عفونت گنوکوکی در مردان و زنان و تجزیه و تحلیل و مقایسه نتایج حاصل با یکدیگر انجام گردد و آزمون تعیین حساسیت دارویی به عنوان بخش الزامی آزمایش‌های همه بیماران مشکوک درخواست گردیده و شروع، ادامه و یا هرگونه تغییر در روش درمانی براساس نتایج حاصل از انجام آن صورت گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب تشکر خود را از آقای دکتر محمدرضا باقر پور که در امر ویراستاری و تدوین خلاصه انگلیسی نقش بسزایی داشته و نیز کارکنان محترم آزمایشگاه ابراز می‌دارند.

رقم مقاومت به سیپروفلوکساسین ۵/۳ درصد بوده است.^(۲۹) از میان سفالوسپورین‌های نسل سوم، مقاومت به سفتریاکسون تزریقی و سفیکسیم خوراکی در مطالعه حاضر مورد ارزیابی قرار گرفت. رقم مقاومت به داروهای مذکور به ترتیب ۲/۵ و ۱۵ درصد بدست آمد. نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در مناطق مختلف دنیا با ارقام ذکر شده هم‌خوانی نسبی دارد.^(۱۱و۱۴و۳۰و۳۱)

سازمان جهانی بهداشت (WHO) طی مطالعه ای که بر روی ۱۱۰۰۰ نمونه از ۱۳ کشور منطقه غربی اقیانوس آرام به انجام رسانید نشان داد که رقم مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم بسیار کم بوده اما در عین حال درجه حساسیت گنوکوک به داروی مذکور رو به کاهش بوده است، به طوری که WHO پیشنهاد می‌کند برای درمان مناسب بیماران لازم است موارد مظنون مورد بررسی قرار گرفته و در صورت اثبات تشخیص، آزمون حساسیت دارویی بر روی نمونه های مزبور انجام و بر اساس نتایج حاصل، درمان دارویی به انجام رسد.^(۳۲)

اختلاف در ارقام مقاومت به سفتریاکسون، در مطالعات صورت گرفته احتمالاً در رابطه با میزان مصرف و نوع داروی مصرفی خواهد بود. در پاره ای از مطالعات فوق و همچنین در مطالعه حاضر رقم مقاومت به سفتریاکسون کمتر از سفیکسیم بوده که دلیل آن احتمالاً مصرف خوراکی سفیکسیم و قبول آن از سوی بیماران در درمان انواع بیماری‌های عفونی است، در حالیکه سفتریاکسون دارویی است که غالباً در بیمارستان ها و در بیماران بستری مورد استفاده قرار می‌گیرد و بیماران سرپایی کمتر از آن استقبال می‌کنند، به ویژه آنکه تزریق عضلانی آن دردناک است. با این حال میان تجویز این دو دارو به لحاظ اثر بخشی در درمان اورتریت گنوکوکی در این مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری وجود ندارد.

بنابراین سوش‌های گنوکوک در مردان مبتلا به اورتریت، از سطوح بالای مقاومت به پنی سیلین ها، تتراسیکلین ها،

References

1. Toomey KE, Moran JS, Rafferty MP, Beckett GA. Epidemiological considerations of sexually transmitted diseases in underserved populations. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:739-52.
2. Sparling PF, Handsfield HH. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Churchill Livingstone; 2000.PP. 2242-58.
3. Simpson T, Oh MK. Urethritis and cervicitis in adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004; 15: 253-71.
4. Ram S, Rice PA. Gonococcal Infections. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw Hill Co; 2005.PP. 855-61.
5. O'Rourke M, Ison CA, Renton AM, Spratt BG. Opa-typing: a high-resolution tool for studying the epidemiology of gonorrhoea. *Mol Microbiol* 1995; 17:865-75.
6. Weel JF, Hopman CT, Van Putten JP. In situ expression and localization of *Neisseria gonorrhoeae* opacity proteins in infected epithelial cells; apparent role of opa proteins in cellular invasion. *J Exp Med* 1991; 173:1395-405.
7. Bos MP, Gruner F, Belland RJ. Differential recognition of members of the carcino embryonic antigen family by opa variants of *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immune* 1997; 65:2353-61.
8. Australian Gonococcal Surveillance Programme Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2004. *Commun Dis Intell* 2005; 29:137-42.
9. van Loo IH, Spaargaren J, van de Laar MJ. Resistance of gonococci in the Netherlands; results of a survey of medical microbiology laboratories. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149:1217-22.
10. Shigemura K, Okada H, Shirakawa T, et al. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 105-7.
11. Ray K, Bala M, Kumari S, Narain JP. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in selected World Health Organization Southeast Asia Region countries: an overview. *Sex Transm Dis* 2005; 32:178-84.
12. Dillon JA, Li H, Sealy J, et al. Caribbean GAS Network. Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from three Caribbean countries: Trinidad Guyana, and St. Vincent. *Sex Transm Dis* 2001; 28:508-14.
13. Mbwana J, Mhalu F, Mwakagile D, et al. Susceptibility pattern of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial agents in Dar es Salaam. *Ast Afr Med J* 1999; 76:330-4.
14. Ieven M, Van Looveren M, Sudigdoadi S, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Java, Indonesia. *Ex Transm Dis* 2003; 30:25-9.

15. Ye S, Su X, Wang Q, et al. Surveillance of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in China, 1993-1998. *Sex Transm Dis* 2002; 29:242-5.
16. Zheng HP, Cao WL, Wu XZ, Yang LG. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Guangzhou, China, 1996-2001. *Sex Transm Infect* 2003; 79:399-402.
17. Grassme H, Gulbins E, Brenner B, et al. Acidic sphingomyelinase mediates entry of *N. gonorrhoeae* into nonphagocytic cells. *Cell* 1997; 91:605-15.
18. Young JD, Blake M, Mauro A, Cohn ZA. Properties of the major outer membrane protein from *N. gonorrhoeae* incorporated into model lipid membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:3831-5.
19. Berglund T, Colucci B, Lund B, et al. Increasing incidence of ciprofloxacin resistant gonorrhea in Sweden. Choose a correct antibiotic and follow up the treatment *Lakartidningen* 2004; 101:2332-5.
20. Rahman M, Sultan Z, Monira S, et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Bangladesh (1997 to 1999): rapid shift to fluoroquinolone resistance. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2037-40.
21. Hsueh PR, Tseng SP, Teng LJ, Ho SW. High prevalence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Northern Taiwan. *Clin Infect Dis* 2005; 40:188-92.
22. Iverson CJ, Wang SA, Lee MV, et al. Fluoroquinolone resistance among *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Hawaii, 1990-2000: role of foreign importation and increasing endemic spread. *Sex Transm Dis* 2004; 31:702-8.
23. Kolader M, Peerbooms PG, Vader PC, et al. The rise in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among people attending the Municipal Health Service's clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, the Netherlands; cefotaxime now first-choice treatment for uncomplicated gonorrhoea. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148:2129-32.
24. Bala M, Ray K, Kumari S. Alarming increase in ciprofloxacin and penicillin resistant *N. gonorrhoeae* isolates in New Delhi, India. *Sex Transm Dis* 2003; 30:523-5.
25. Shigemura K, Okada H, Shirakawa T, et al. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 105-7.
26. 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; 9:35-9.
27. Jain SK, Kulkarni MG, Banker DD. Antibiotic susceptibility pattern of gonococcal isolates. *Indian J Med Sci* 1994; 48: 233-6.
28. Castor D, Prabhakar P, Furlonge C, et al. Antibiotic resistant *N. gonorrhoeae* in Trinidad and Tobago. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47:987-95.
29. Herida M, Sednaoui P, Goulet V. Gonorrhoea surveillance system in France: 1986-2000. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 209-14.

30. Roy K, Wang SA, Meltzer MI. Optimizing treatment of antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1265-73.
31. Banwat EB, Audu ES, Egah DZ. Antimicrobial susceptibility pattern of *Neisseria gonorrhoeae* isolated at the Jos University Teaching Hospital, Jos, and Central Nigeria. *Niger J Med* 2001; 10:72-4.
32. 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; 24:269-71.

Study on Neisseria gonorrhoeae antibiogram and its resistance to Quinolones and third generation Cephalosporins in men with gonococcal urethritis

Erfanian MR., MD*; Esmaili H., PhD**; Ejtehad MM., PhD***

Background: *Gonococcal urethritis is one of the most common STDs in men, which in spite of expanded antibiotic therapies, is widespread over the world, the incidence of cases resistant antibacterial components is among the causes for recurrence of gonococcal diseases. This study aims at determining sensitivity of gonococcus to common antimicrobial in its treatment such as Penicillin, Sephalosporins, felodokinolos. Therefore, in this study in vitro-evaluation resistance of this organism to different antibiotic especially 3rd generation which have been used as selected medicine for the treatment of gonococcal infections in recent years and cases resistant to the treatment have been report recently was conducted as a background for clinical trials.*

Methods and Materials: *In this study, the in vitro resistance rates of Neisseria gonorrhoeae to various antibiotics by using disk diffusion method have been assessed. The study is a cross sectional descriptive one, on 200 culture positive samples during 2 years (2003-2004) in medical laboratory. For analyzing of data, chi-square test was used.*

Results: *Resistance of Neisseria gonorrhoeae to antibiotics were as follows: Ampicillin: 96%, Amoxicillin: 92.5%, Co-trimoxasole: 92%, Gentamycin: 89%, Amikacin: 88%, Erythromycin: 85%, Penicillin: 75.5, Tetracycline 59.5%, Ciprofloxacin: 46.5%, Cefixime 15%, and Ceftriaxone 2.5%.*

Conclusions: *The result showed that ceftriaxone and probably other Sefalosparins of 3rd generation including oral and injections is, presently, the sole group that can be considered as a select drug. Felorokinolons which were regarded as an effective drug until very recently, have lost their importance. This result is in conformity with regional and international studies. Hence, conducting experimental test, particularly E. test E pisilometry test and determination of (minimal inhibitory MIC concentration) and later clinical experiences at fixed intervals can contribute to diagnosis of resistance of Neisseria to antimicrobial component ion oerliminary stages that can decrease irrational consumption of drug in the treatment of clinical syndrome of Nessleria gonorrhoea.*

KEY WORDS: *Gonococcal Urethritis, Antibiogram, Ceftriaxone, Ciprofloxacin*

* Tropical and Infectious Disease Dept, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences and health services, Mashhad, Iran.

**Epidemiology and Biostatistics Dept, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences and health services, Mashhad, Iran.

*** Doctorate of laboratory sciences