

ارزیابی تأثیر سیروفلوکساسین در مقایسه با برخی از آنتی‌بیوتیک‌های رایج بر سویه‌های مقاوم پseudomonas آئروژینوزا در شرایط In-Vivo و In-Vitro

علی اکبر شعبانی^{۱*} (M.Sc)، نسرین معصومی^۳ (Ph.D)، سعید آل آقا^۴ (Ph.D)

- ۱ - دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه انگل و میکروبیولوژی
- ۲ - دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه باکتری شناسی
- ۳ - دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر علی شریعتی و روئین‌تن، تهران
- ۴ - انستیتو (مؤسسه) واکسن و سرم سازی رازی، بخش کنترل فرآورده‌های مصرف پزشکی، حصارک کرج

خلاصه

سابقه و هدف: امروزه پseudomonas آئروژینوزا به علت مقاومتی که در برابر عوامل ضد میکروبی دارد و با مقاومتی که خیلی سریع در مقابل آن به دست می‌آورد، نقش مهمی در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی دارد. گسترش عفونت‌های ناشی از آن نیز حائز اهمیت می‌باشد، به گونه‌ای که شاید کمتر عضوی را بتوان پیدا کرد که در شرایط خاص، این باکتری قادر به ایجاد عفونت در آن نباشد. از این رو، تلاش برای یافتن و یا ارزیابی مواد ضد پseudomonas جدید امری ضروری است. این مطالعه کوششی در راستای پاسخ به این نیاز می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۱۱۲ سویه مقاوم پseudomonas آئروژینوزا از پنج بیمارستان تهران جمع‌آوری شد. پس از انجام آزمایش‌های تأییدی، طیف مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های تأیید شده با روش BAUER-KIRBY و همچنین مقادیر MICs آنتی‌بیوتیک‌های تحت بررسی تعیین گردید. در نهایت، اثرات درمانی آنها نیز در مدل عفونت تجربی در موش، مطالعه و مقایسه گردید.

یافته‌ها: بالاترین درصد مقاومت سویه‌های پseudomonas آئروژینوزا در مقابل نیتروفوران‌تولین و سپس در مقابل نالیدیکسیک اسید به چشم می‌خورد که به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۰/۹٪ بود. مؤثرترین آنتی‌بیوتیک‌های تحت بررسی عبارت بودند از: سیروفلوکساسین و نورفلوکساسین که درصد مقاومت در مقابل آنان به ترتیب صفر و ۳/۸۸ درصد بود. نتایج حاصل از مطالعه اثرات درمانی آنتی‌بیوتیک‌های اشاره شده در بالا در مدل عفونت تجربی در موش نیز حاکی از آن بود که غلظت‌های درمانی سیروفلوکساسین نیز مؤثرتر از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها بود.

نتیجه‌گیری: اگر چه در بین ۱۲ آنتی‌بیوتیک تحت بررسی سیروفلوکساسین مؤثرترین آنها بر سویه‌های مقاوم پseudomonas آئروژینوزا بود ولی وفور مقاومت در مقابل عوامل ضد پseudomonas مؤثر از رژیم‌های درمانی مورد استفاده در هر بیمارستان می‌باشد. لذا تدوین برنامه‌ای جامع جهت کنترل مداوم مقاومت آنتی‌بیوتیکی در هر بیمارستان و یا بیمارستان‌های مشابه از نظر مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها امری ضروری به نظر می‌رسد.

واژه‌های کلیدی: مقاومت، آنتی‌بیوتیک، سیروفلوکساسین، پseudomonas آئروژینوزا

مقدمه

تحت تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها از بین می‌روند ولی این باکتری به علت مقاومتی که دارد باقی مانده و در نقاط مختلف بدن اطفال، افراد مسن، افراد مبتلا به

امروزه پseudomonas آئروژینوزا نقش مهمی در پاتولوژی انسان دارا می‌باشد، زیرا اکثر باکتری‌های دیگر

۱۱۲ سویه پseudomonas آئروژینوزا جدا شده از بیماران بیمارستان‌های دکتر شریعتی، امام خمینی، سوانح و سوختگی توحید، امیراعلم و مرکز طبی کودکان پس از انتقال به آزمایشگاه باکتریولوژی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس مورد آزمایشات تأییدی از جمله کشت در آگار شیری قرار گرفتند. آزمایش مطالعه طیف مقاومت آنتی‌بیوتیکی (آنتی‌بیوگرام) مطابق روش Bauer-Kirby [۱۷]، آزمایش تعیین حداقل غلظت متوقف کننده رشد (MIC) طبق روش تهیه رقت در محیط مایع به صورت میکرو با رعایت اصول استاندارد شده توسط کمیته ملی استانداردهای روش‌های آزمایشگاه بالینی [۱۶] بر روی ۱۰۳ سویه تأیید شده انجام گرفت. اثرات درمانی سیپروفلوکساسین نیز در مقایسه با ۴ عدد از مؤثرترین آنتی‌بیوتیک‌های تحت بررسی در In-Vitro در انستیتو واکسن و سرم سازی رازی کرج مطالعه گردید. مدل حیوانی استفاده شده برای مطالعه اثرات درمانی آنتی‌بیوتیک‌ها مدل عفونت تجربی داخل صفاقی در موش بود [۲۰]. در هر مورد ED50 آنتی‌بیوتیک طبق روش اسپرمن-کاربر محاسبه گردید [۷].

نتایج

نتایج حاصل از مطالعه تأثیر سیپروفلوکساسین، نورفلاکساسین، کاربنی‌سیلین، جنتامایسین، آمیکاسین، توبرافلومایسین، آزلسیلین، مزلوسیلین، پلی‌میکسین بی، کانامایسین، نیتروفورانتوئین، و نالیدیکسیک اسید (دو آنتی‌بیوتیک اخیر فقط در مورد نمونه‌های ادراری) بر روی سویه‌های مقاوم پseudomonas آئروژینوزا در جدول یک و نمودارهای ۱ و ۲ آمده است. همانطور که در جدول و نمودارها نشان داده شده است ماکزیمم درصد مقاومت (۱۰۰٪) در مقابل نیتروفورانتوئین در همه بیمارستان‌های تحت بررسی به چشم می‌خورد. نالیدیکسیک اسید هم به جز در بیمارستان دکتر شریعتی که مقاومت در مقابل آن ۸۵/۷۲٪ می‌باشد در بیمارستان‌های دیگر وضعیتی مشابه نیتروفورانتوئین

بیماری نقص سیستم ایمنی، بیماری‌های متابولیکی، بدخیمی‌ها، سوختگی‌ها، عفونت‌های شدید و وخیم ایجاد می‌کند. این باکتری عامل ۱۰ تا ۲۰ درصد عفونت‌های بیمارستانی، ۱۱ درصد باکتری‌های جدا شده از خون و ۴۰٪ اپیدمی‌های بیمارستانی می‌باشد [۲]. علاوه بر موارد ذکر شده عفونت‌های بیمارستانی ناشی از این باکتری، مسئله گسترده‌گی این عفونت‌ها نیز حائز اهمیت می‌باشد، به طوری که کمتر عضوی را شاید بتوان پیدا کرد که در معرض عفونت توسط این باکتری قرار نگرفته باشد [۲]. این باکتری همچنین قادر به ایجاد عفونت در پوست، بافت‌های زیر پوست، استخوان، مفاصل، چشم، گوش، سینوس‌های ماستوئید، و پارانازال منتز، دریچه‌های قلبی، مجاری ادراری، دستگاه گوارش و دستگاه تنفسی می‌باشد [۶]. علاوه بر آن، وجود فاکتور مقاومت و سهولت نقل و انتقال آن در این باکتری، توانایی سازش این باکتری با محیط و شرایط مختلف، باعث شده که درمان عفونت‌های ناشی از آن با مشکلات عدیده‌ای مواجه باشد [۲۱]. لذا مقاوم شدن سریع به مواد ضد باکتریایی از ویژگی‌های مهم این باکتری می‌باشد. از این رو جستجو و تلاش برای یافتن و یا ارزیابی مواد ضد پseudomonas جدید ضروری است. بر این اساس تأثیر سیپروفلوکساسین بر روی سویه‌های مقاوم پseudomonas آئروژینوزا در مقایسه با ۱۱ آنتی‌بیوتیک دیگر مورد بررسی مقایسه‌ای قرار گرفت.

البته ویژگی‌های اختصاصی سیپروفلوکساسین از قبیل وسیع‌الطیف بودن (که بر پseudomonas آئروژینوزا نیز موثر است)، توانایی نفوذ در اکثر بافت‌های بدن، مؤثر بودن در غلظت‌های بسیار پائین «کمتر از یک میکروگرم در میلی‌لیتر [۱۵]»، امکان تجویز آن از طریق خوراکی، از همه مهم‌تر اثرات تضعیفی آن بر روی عوامل مقاومت به ویژه عوامل مقاومت چندگانه، ممانعت از کونزوگاسیون، و کروموزومی بودن مقاومت به آن [۱۱] نیز در این انتخاب نقش داشته‌اند.

مواد و روش‌ها

بالاترین درصد مقاومت بعد از نیتروفوراتونین و نالیدیکسیک اسید به ترتیب در مقابل کانامایسین (۸۶/۳۳)، جنتامایسین (۴۸/۵۷)، کاربنی‌سیلین (۲۳/۶۹)، و کمترین درصد مقاومت در مقابل سپیروفلوکساسین (صفر)، نورفلوکساسین (۳/۸۸) پلی‌میکسین بی (۶/۸۸) و آمیکاسین (۱۲/۶۱) مشاهده گردید (جدول ۱ و نمودار ۱).

مقادیر MIC50 و MIC90 سپیروفلوکساسین در برابر سویه‌های مزبور به ترتیب ۲۵ ng/ml و ۱ ng/ml بود در حالی که این مقادیر در مورد سایرین خیلی بیشتر از اعداد ذکر شده بود (جدول ۲). نکات حائز اهمیت دیگر در این مطالعه مقاومت همزمان به چندین آنتی‌بیوتیک حتی تا مقاومت به بیش از چهار آنتی‌بیوتیک، تکرار الگوی مقاومت در سویه‌های مطالعه شده، به گونه‌ای که گاهی یک الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و یا

دارد. با توجه به عدم مصرف و یا مصرف اندک نالیدیکسیک اسید در عفونت‌های ادراری ناشی از این باکتری در بیمارستان دکتر شریعتی، درصد مقاومت در مقابل آن در این بیمارستان قابل توجه می‌باشد.

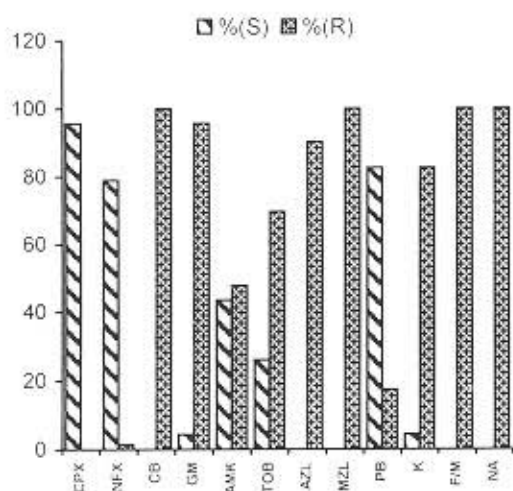
به دلیل این که نالیدیکسیک اسید و نیتروفوراتونین تنها ممکن است در درمان عفونت‌های ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا در مجاری ادراری مورد استفاده قرار گیرند فقط درجه حساسیت سویه‌های جدا شده از این نوع عفونت‌ها (۲۲ سویه) در مقابل این دو آنتی‌بیوتیک ارزیابی گردید. جدول شماره یک نشان می‌دهد که درصد و طرح مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های جدا شده در بیمارستان سوانح سوختگی توحید (نمودار ۲) متفاوت از سایر بیمارستان‌های تحت بررسی می‌باشد ولی در بیمارستان‌های دیگر علی‌رغم تفاوت‌های مختصر تقریباً مشابه می‌باشد. در مجموع

جدول ۱. درصد سویه‌های مقاوم به هر یک از آنتی‌بیوتیک‌های تحت بررسی به تفکیک هر بیمارستان

نام آنتی‌بیوتیک یا عامل ضد میکروبی (علامت اختصاری)	دکتر شریعتی	امام خمینی	سوانح و سوختگی توحید	مرکز طبی کودکان	امیراعلم	مجموع چهار بیمارستان به غیر از سوانح و سوختگی	جمع
آمیکاسین (AMK)	-	-	۴۷/۸	-	۹/۷	۲/۵	۱۲/۶۱
جنتامایسین (GM)	۳۵/۷	۳۱/۲۵	۹۵/۶۵	۳۰/۷۶	۳۴/۸	۳۳/۷۵	۴۸/۵۷
آزولوماسین (AZL)	۱۴/۲۸	۳۱/۲۵	۹۰/۳	۱۵/۳۸	-	۱۳/۷۵	۳۱/۰۴
مزولوسیلین (MZL)	۲۱/۳۵	۴۳/۷۵	۱۰۰	۱۵/۳۸	۴/۳۵	۲۰	۳۷/۹۲
نالیدیکسیک اسید (NA)	۸۵/۷۲	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۸۹/۴۸	۹۰/۹
نیتروفوراتونین (F/M)	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۶۹/۲۱	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
کانامایسین (K)	۹۶/۴۳	۸۷/۵	۸۲/۶	-	۸۷	۷۸/۵	۸۶/۳۳
نورفلوکساسین (NFX)	-	-	۹/۷	-	-	-	۳/۸۸
سپیروفلوکساسین (CPX)	-	-	-	-	-	-	-
توبرامایسین (TOB)	۱۷/۸۹	۱۸/۷۵	۶۹/۶	-	۳۰/۴۵	۱۸/۷۵	۳۰/۱۶
کاربنی‌سیلین (CB)	۵۳/۵۵	۲۵	۱۰۰	-	۱۳/۰۴	۲۷/۵	۴۳/۶۹
پلی‌میکسین B (PB)	۳/۵۷	۱۲/۵	۱۷/۴	-	-	۳/۷۵	۶/۸۸

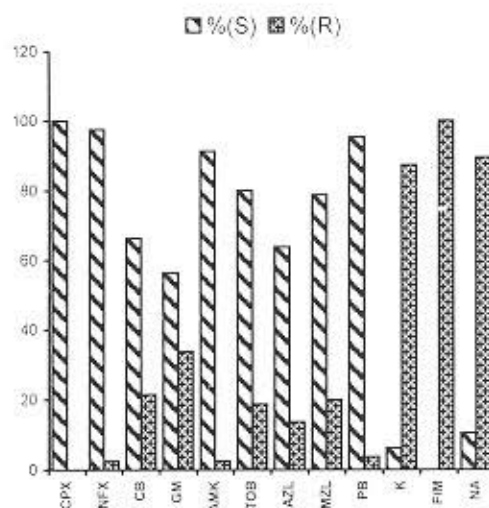
جدول ۲. مقادیر بدست آمده برای MIC آنتی بیوتیک‌های مورد بررسی

نام آنتی بیوتیک	MIC (ng/ml)	
	50%	90%
سیپروفلوکساسین	۰/۲۵	۱
نورفلوکساسین	۲	۴
آمیکاسین	۸	۳۲
جتنامایسین	۸	۱۲۸
مزوسیلین	۶۴	۲۵۶
آزوسیلین	۱۶	۲۵۶
کانامایسین	۱۲۸	۵۱۲
نالیدیکسیک اسید	۶۴	۲۵۶



نمودار ۲. درصد سویه‌های حساس (S) و مقاوم (R) هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها در بیمارستان سوانح و سوختگی توحید

بالای سیپروفلوکساسین دارای عوارض جانبی شدید و حتی سمی می‌باشد ولی غلظت‌های درمانی آن به مراتب مؤثرتر از سایر آنتی‌بیوتیک‌های تحت بررسی در درمان عفونت‌های ناشی از پseudomonas آئروژینوزا می‌باشد. به عنوان مثال تأثیر درمانی مصرف ۴/۳ میکروگرم از آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین به ازای هر گرم وزن حیوان مدل (موش) معادل مصرف ۸۵ ng/g از



نمودار ۱. درصد سویه‌های حساس (S) و مقاوم (R) هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها در تمام بیمارستان‌های تحت بررسی به استثناء بیمارستان سوانح و سوختگی توحید

الگوهای بسیار مشابه در تعداد زیادی از این سویه‌ها به چشم می‌خورد. این امر نیز در مورد نمونه‌های بیمارستان سوانح و سوختگی توحید بیشتر مشهود بود. مطالعه اثرات درمانی سیپروفلوکساسین و آنتی‌بیوتیک‌های دیگر در مدل عفونت تجربی داخل صفاقی موش نیز نشان داد که اگر چه غلظت‌های خیلی

مقابل این آنتی‌بیوتیک‌ها نیز رو به افزایش می‌باشد. مقاومت متقاطع هم از نظر کلینیکی حائز اهمیت می‌باشد، زیرا از این طریق باکتری می‌تواند به راحتی در مقابل گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها (که ممکن است کاربرد درمانی نیز نداشته باشند) که ساختمان مشابهی دارند حتی در غیاب آنها مقاومت بدست آورد. درصد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند آزولوسیلین و مزلوسیلین و کاربنی‌سیلین (هر سه از پنی‌سیلین‌ها) در بیمارستان‌های تحت بررسی در خور تأمل و تعمق می‌باشد. از طرفی چون آزولوسیلین و مزلوسیلین در هیچکدام از بیمارستان‌های تحت بررسی کاربرد درمانی ندارند، می‌توان نتیجه گرفت که هرچند مصرف زیاد یکی از عوامل مهم در پیدایش و افزایش درصد مقاومت محسوب می‌شود ولی در عین حال عامل انحصاری نمی‌باشد.

توجه به این نکته ضروری است که ایجاد بیوفیلیم به دلیل مقاومت در برابر انتقال آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل آن یک عامل مؤثر در مقاومت باکتری‌های تشکیل دهنده بیوفیلیم در مقابل عوامل ضد میکروبی می‌باشد [۱۹]. سیپروفلوکساسین نه تنها با ممانعت اتصال دائمی باکتری‌ها به لایه‌های سلولی و بافتی، امکان پیدایش عفونت‌های بیوفیلیمی و وابسته را تقلیل داده [۲۱]، بلکه با ایجاد تغییر شیمیایی در ترکیبات بیوفیلیم، قادر به نفوذ در بیوفیلیم و تأثیر بر باکتری‌های سازنده آن از جمله *P. aeruginosa* نیز می‌باشد [۱۹].

اثر باکتری‌سیدی سیپروفلوکساسین بر سویه‌های مقاوم *Pseudomonas aeruginosa* آنتروژینوزا خیلی بیشتر از سایر آنتی‌بیوتیک‌های ضد *Pseudomonas* از جمله قوی‌تر از CFC - 222 (از فلوروکینولون‌های جدید) [۱۲] Levofloxacin و Ofloxacin [۱۰] و حتی ۴-۲ برابر قوی‌تر از grepafloxacin [۸] می‌باشد. سیپروفلوکساسین علاوه بر مزایای برشمرده شده، با فرآورده‌های پلاسמידی و کینولون‌های دیگر هم مقاومت متقاطع نشان نمی‌دهد [۱۱، ۱۴]. در نتیجه علاوه بر پائین بودن فرکانس پیدایش مقاومت در مقابل

آنتی‌بیوتیک جنتامایسین بوده است. با توجه به این که یکی از مهم‌ترین فاکتورهای مؤثر بر بروز عوارض ناخواسته آنتی‌بیوتیک‌ها، میزان مصرف آنها می‌باشد به خوبی ارجحیت آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین بر جنتامایسین مشخص می‌شود.

بحث

عفونت‌های ناشی از *Pseudomonas aeruginosa* هنوز به عنوان یکی از مشکلات درمانی در سطح جهان مطرح می‌باشد. مطالعات انجام شده بر روی مقاومت دارویی *Pseudomonas*‌ها مشخص کننده مسئله‌ای عمومی در مورد سویه‌های آن بوده است. به نظر می‌رسد که فاکتورهای متفاوتی از جمله استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها، سنتز آنزیم‌های بتا لاکتاماز و آنزیم‌های دیگر توسط این باکتری، درمان‌های ناقص، ثابت بودن فرم درمانی برای مدت طولانی در بیمارستان‌هایی چون بیمارستان‌های سوانح و سوختگی (جدول ۱، نمودار ۲) در بروز و توسعه مقاومت در *Pseudomonas*‌ها نقش دارند. بنابراین مشاهده می‌شود که بالاترین درصد‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی متعلق به سویه‌های جدا شده از بیمارستان سوانح سوختگی توحید می‌باشد (جدول ۱، نمودار ۲). علاوه بر آن طرح مقاومت آنتی‌بیوتیکی این سویه‌ها هم، کاملاً با نمونه‌های سایر بیمارستان‌ها متفاوت می‌باشد.

علاوه بر موارد ذکر شده، *Pseudomonas* ذاتاً مقاومت شدیدی نسبت به غالب آنتی‌بیوتیک‌ها از خود نشان می‌دهد. همچنین مقاومت با منشأ ژنتیکی پلاسמידی نیز به راحتی قابل انتقال به این باکتری می‌باشد. از این رو، مقاومت به وفور در این باکتری دیده می‌شود.

علی‌رغم پایین بودن درصد مقاومت به طور نسبی در مقابل پلی‌میکسین B (۶/۸۸ درصد، جدول ۱ و نمودار ۱) و آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی مثل آمیکاسین (۱۲/۶٪، جدول ۱ و نمودار ۱) در سویه‌های این باکتری، سمیت شدید آنها باعث شده که در مصرف آنها تردیدهایی به وجود آید. از طرف دیگر آمار مقاومت در

نباید انتظار داشت که میزان تأثیر آن بر تمامی میکروب‌ها از جمله پseudomonas یکسان باشد. درصد مقاومت در مقابل آن در دو باکتری استافیلوکوکوس ایدرمیدیس و آنتروکوک (هر دو از کوکسی‌های گرم مثبت و مقاوم) به ترتیب ۱۰ و ۳۴ درصد بود. شواهد بیانگر آن هستند که مقاومت به آن در حال افزایش می‌باشد. شیوع سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین (MIC > 4 $\mu\text{g/ml}$) در یک مرکز چشم پزشکی از ۰/۴۴ درصد در فاصله زمانی ۱۹۹۴ - ۱۹۹۱ به ۴/۱ درصد در فاصله زمانی ۱۹۹۸ - ۱۹۹۵ افزایش یافته است [۱۲]. تکرار الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی هم، می‌تواند بیانگر ابتلاء به عفونت در بیمارستان باشد (عفونت بیمارستانی). این امر نیز با بررسی پرونده بیماران اثبات شد [۱]. بنابراین اهمیت و ضرورت کار کمیته‌های کنترل عفونت بیمارستان‌ها به خوبی مشخص می‌گردد. از این رو، باید همواره با توجه به درصد و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های جدا شده در هر مرکز درمانی، نسبت به اتخاذ روش درمانی مناسب اقدام نمود. با توجه به این نکات، لزوم مطالعه و تحقیق پیگیر و مستمر در جهت ارزیابی آنتی‌بیوتیک‌های ضد pseudomonas جدید به خوبی روشن می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از گروه باکتری شناسی دانشگاه تربیت مدرس و موسسه واکن سازي كرج كه با حمايت‌هاي مادي و معنوي خود انجام اين تحقيق را ممكن ساختند و از همه پرسنل آزمایشگاه میکرب شناسی بیمارستان‌های فوق که در امر نمونه‌گیری ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

[۱] آقازاده، م. مقاومت دارویی و سروتایپ‌های شایع pseudomonas آئروژینوزا در عفونت‌های سوانح و سوختگی (بیمارستان توحید) در تهران (پایان نامه دوره کارشناسی ارشد) ۱۳۶۵، دانشکده علوم

آن (۱۰۰۰-۱۰۰ مرتبه کمتر)، فرکانس انتقال مقاومت به آن هم در حال حاضر اندک می‌باشد. بنابراین می‌توان از سیپروفلوکساسین به عنوان دارویی مؤثر در درمان عفونت‌های ناشی از pseudomonas آئروژینوزا استفاده نمود. با این وجود، نظر به محل اثر سیپروفلوکساسین (DNA, DNA Gyrase) و عوارض جانبی شدید آن در غلظت‌های خیلی بالا، تجویز آن در کودکان و به ویژه در خانم‌های حامله توصیه نمی‌گردد. هر چند برای ممانعت از پیدایش سویه‌های مقاوم، کاربرد دوزهای بالا بر دوزهای کم ولی منقسم آن در درمان عفونت‌های pseudomonas ارجح باشد [۹]. با توجه به این که حداقل MIC سیپروفلوکساسین در برابر سویه‌های مقاوم به آن در حدود ۴ $\mu\text{g/ml}$ می‌باشد (MIC > 4 $\mu\text{g/ml}$) [۱۸]، و نظر به عدم شناسایی سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین در مطالعه حاضر، وجود سه ایزوله (حدود ۳٪ نمونه‌ها) با MIC برابر با ۲ $\mu\text{g/ml}$ زنگ خطر را برای پیدایش مقاومت به آن به صدا درآورده است. نتایج این مطالعه، با سایر تحقیقات انجام شده در این رابطه قابل مقایسه می‌باشد، به گونه‌ای که مقدار MIC90 گزارش شده در این تحقیق مشابه مقدار گزارش شده توسط Dholakia و همکاران می‌باشد [10] (1 $\mu\text{g/ml}$). نتایج این مطالعه با ۱۰۰ سویه سراتیامارسیسنس و pseudomonas آئروژینوزا جدا شده از زخم‌های عفونی شده ۶۸ بیمار بستری در پنج بیمارستان جواهری، بوعلی، ولی‌عصر، شهید مصطفی خمینی، و نیروی هوایی انطباق دارد. در مطالعه فوق نیز ۳۸/۲ درصد بیماران مبتلا به عفونت مختلط با دو یا سه باکتری بوده‌اند. علاوه بر آن بیشتر سویه‌ها مقاومت چندگانه داشته و حتی نسبت به بعضی آنتی‌بیوتیک‌ها ۱۰۰٪ مقاوم بوده‌اند [۲]. این باکتری، همچنین شایع‌ترین عامل اتیولوژیک (۱۹/۲٪) عفونت‌های بیمارستانی بررسی شده توسط سالاری و همکارانش است [۵]. علاوه بر آن نسبت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها نیز مقاومت بالائی نشان داده است.

البته با وجود وسیع‌الطیف بودن سیپروفلوکساسین

- 848-852.
- [11] Johen, W., Effects of ciprofloxacin on plasmid, *Am J. Med.* 82 (1987) 21-22.
- [12] Kim, J.H., Kang, J.A., Kim, Y.G. and Kim, J.W., In vitro and in vivo antibacterial efficacies of CFC-222, a new fluoroquinolone, *Antimicrob. Agents Chemother.* 41 (1997) 2209-2213.
- [13] Kwok, C.S., Wan, C., Hendricks Bryers, I.D., Horbett, T.A. and Rantner, B.D., Axollorpic design of infection-resistant antibiotic-releasing polymers: I. Fabrication and formulation, *J. Control Release*, 62 (1999) 289-299.
- [14] Marchbanks, C.R., Mckiel, J.R., Gilbert, D.H., Robillard, N.J., Painter, B., Zinner, S.H. and Dudley, M.N., Dose ranging and fractionation of intravenous ciprofloxacin against *pseudomonas aeruginosa* and *staphylococcus aureus* in an in vitro model of infection, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37(1993) 1756-1763.
- [15] Merle, A. Efficacy of ciprofloxacin in animal models of infection endocarditis, meningitidis and pneumonia, *Am. J. Med.* 82 Suppl 4 (1987) 63-66.
- [16] National committee for clinical laboratory standards, methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically 1985. publication m7-A. Villanova, PA.
- [17] National committee for clinical laboratory standards performance standards, for antimicrobial disk susceptibility tests, 3rd (1984), publication m2-A3. Villanova, PA.
- پزشکی دانشگاه تربیت مدرس.
- [۲] ادیب فر، پ. میکروپ شناسی پزشکی، چاپ اول، ناشر نشریران و شرکت چاپ بهمن، تهران، ۱۳۶۷، ص ۶۰۳ - ۵۸۵.
- [۳] اعتمادی، ه. و شهرکی زاهدانی، ش. بررسی سراتیایوسودوموناس در عفونت‌های بیمارستانی، مجله دانشکده پزشکی شماره ۱، ۱۳۷۵، ۵۷-۵۴.
- [۴] خواجه‌کرم‌الدینی، م. و جهانشاهی، ع. معرفی پادزیست انتخابی و آزمون تشخیص افتراقی جدید برای استافیلوکوک اپیدرمیدیس، پژوهش در پزشکی، شماره ۳، ۱۳۷۶، ص ۳۳-۲۵.
- [۵] سالاری، م.ح. و قاضی سعیدی، ک. نسبت باکتری‌های جدا شده از عفونت‌های پوستی بیمارستانی و الگوی مقاومت دارویی آنها، مجله بیماری‌های عفونی و گرمسیری، شماره ۵، ۱۳۶۷، ص ۳۲-۲۷.
- [۶] ملک زاده، ف. بیماری‌های عفونی، باکتری‌ها (طب داخلی هاریسون)، چاپ اول، انتشارات چهر،
- [۷] نهابیان، و، ملک افضلی، ح. روشهای آماری در عیارگیری زیستی (ترجمه)، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۶ - ۱۳۵۶، ص ۵۰۷ - ۴۹۹.
- [8] Barry, A.L. and Fuchs, P.C., Antibacterial activities of grepafloxacin, ciprofloxacin, loxacin and fleroxacin, *J. Chemother.* 91 (1997)9-16.
- [9] Chaudhny, N.A., Flynn, H.W., Murray, T.G., Tabandeh, H., Mello, M.O. and Miller, D., Emerging ciprofloxacin - resistant *Pseudomona aeruginosa*, *Am. J. Ophthalmol.*, (1999) 509-510.
- [10] Dholakia, N., Rolston, K.V., Ho, H.D., Leblanc, B. and Bodey, G.P., Susceptibilities of bacterial isolates from patients with cancer to levofloxacin and other quinolones, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38 (1994)

- biofilms, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38(1994) 2125-2133.
- [21] Vincent, T. and Andriole, M.D., Efficacy of ciprofloxacin in animal models of infection, *Am. J. Med.*, 82 (1987) 67-70.
- [22] Zimmerman, W., Penetration of beta-lactam antibiotics into their target enzymes in *Pseudomonas aeruginosa* comparison of a highly sensitive mutant with its parent strains, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 18(1980) 94-100.
- [18] Vincent, T. and Andriole, M.D., Efficacy of ciprofloxacin in animal models of infection, *Am. J. Med.*, 82 (1987) 67-70.
- [19] Peterson, L.R., Postelnick, M., Pozdol, T.I., Reisberg, B. and Noskin, C.A., Management of fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: outcome of monitored use in a referral hospital, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 10 (1998) 207-214.
- [20] Suci, P.A., Mittelman, M.W., Yu, F.P. and Geesey, G.G., Investigation of ciprofloxacin penetration into *Pseudomonas aeruginosa*

Evaluation of the ciprofloxacin effect on resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in In-vitro and In-vivo

A.A. Shabani^{*1&2}(Ph.D), N. Mahsoomi³(Ph.D), S. Ale-Agha⁴(Ph.D)

1 - Dept. of Microbiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Dept. of Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran

3 - Dr Shariati and Roohintan Hospitals, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4 - Control Dept. of Products for Using in Medicine, Razi Institute for Vaccine and Serum, Hesarak-Karaj, Iran.

Introduction. Pseudomonal infections frequently responds poorly to conventional therapy. Ciprofloxacin, a bacteriocidal 4-quinolone, has a high activity against a broad spectrum of bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*.

Materials and Methods. 112 resistant isolates of *P.aeruginosa* were collected from five hospitals in Tehran. After confirming them by the most specific bacteriological tests such as cultured on Skim milk agar and etc, the efficacy of ciprofloxacin evaluated in comparison with 11 other antipseudomonal antibiotics on 103 confirmed resistant isolates. Susceptibility tests were performed by disk-diffusion (BAUER-KIRBY) and Microdilution broth methods. The therapeutic effects of ciprofloxacin in comparison with the others were studied in experimental infectious model. The ED50 were determined by sperman-Karbers method.

Results. Ciprofloxacin was the most active agent against all isolates of *P.aeruginosa* that tested in in-vitro. The geometric mean(GM) MICs and ranges of ciprofloxacin was 1 and <0.015 to 2 η g/ml. In-vivo protective efficacy of ciprofloxacin by intravenous(IV) injection was higher than those of the other agents tested in a mouse model of intraperitoneally inoculated infection caused by *P.aeruginosa*. Other agents did not exhibit comparable to that of ciprofloxacin in the same model of infection caused by *P.aeruginosa*.

Conclusion. The susceptibility profile of individual isolates of each hospital differs only a little, but differs more than the others. Thus, treatment programs of infectious diseases must be designed best on the individual hospital to control the antibiotic resistance.

Key words: Resistance; Antibiotic; Ciprofloxacin; *Pseudomonas aeruginosa*

* Corresponding author. Fax: 0231-31551; Tel: 0231- 32082