الگوی حساسیت و مقاومت متقاطع آنتی بیوتیک ها علیه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از بیماران سوختگی در جنوب ایران

عزیز ژاپونی*[۱]، شهره فرشاد[۱]، عبدالوهاب البرزی[۲] ، مهدی کلانی[۳]، جلیل نصیری[۴]

۱.PhD میکروبیولوژی سلولی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی شیراز
۲.فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز
۳.MCS ایمنولوژی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی شیراز
۴.BSc میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی شیراز

* نشانی برای مکاتبه: شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز بیمارستان نمازی مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی کد پستی ۷۱۹۳۷۱۱۳۵۱
تلفن : ۶۲۶۲۲۲۵ – ۰۷۱۱ فاکس : ۶۲۸۷۰۷۱ – ۰۷۱۱ ، Japonia@hotmail.com
دریافت مقاله: شهریور هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: دی هشتاد و چهار

چکیده

سابقه و هدف: *سودوموناس ائروژینوزا نقش مهمی در عفونتهای شدید در بیماران سوختگی ایفا می کند. اکتساب سریع مقاومت چند دارویی منجر به مرگ و میر بالا خصوصاً در مراکز نگهداری بیماران سوختگی می شود. این مطالعه با هدف تعیین الگوی حساسیت و مقاومت متقاطع آنتی بیوتیک ها علیه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از بیماران سوختگی در جنوب ایران انجام شد.*

روش کار: *تست MIC جهت آنتی بیوتیک های ایمی پنم ، مروپنم ، سفیپیم ، سفتازیدیم ، سفوپرازون ، سولباکتوم، تیکاریسیلین / کلاولانیت، پیپراسیلین / تازوباکتام ، سیروفلوکساسین ، توبرامیسین و آمیکاسین برای ۷۰ سوش سودوموناس ائروژینوزا که از بیماران سوختگی جدا شده بود انجام شد. الگوی حساسیت و مقاومت به روش E-test تعیین گردید. علاوه بر E-test سه نوع فعالیت سودوموناس شامل(ESBL(Extended-Spectrum β-Lactamase ، MBL- Metallo-β-Lactamase و IBL(group , I inducible β-Lactamase) مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته ها: *به ترتیب ایمی پنم،مروپنم سپروفلوکساسین بالاترین فعالیت ضد باکتریایی را در محیط کشت علیه این باکتری را داشتند ($P<0.05$). در مقابل تیکارسیلین / کلاولینت کمترین فعالیت ضد باکتریایی را داشت. تقریباً تمام گونه های مقاوم (۱۰۰٪-۹۸٪) فعالیت مقاومت متقاطع به سفپیم را از خود نشان دادند. قسمت اعظم جدا شده هایی که به ایمی پنم (۱۰۰-۷۶٪)و مروپنم (۱۰۰-۸۵٪) مقاوم بودند از خود مقاومت متقاطع به بقیه آنتی بیوتیک ها نشان دادند . ESBL فقط در سه سوش (۴/۳٪)، IBL در هشت سوش (۱۱/۴٪) بافت شد.MBL در هیچکدام از ایزوله شده ها وجود نداشت.*

نتیجه گیری : *تقریباً تمام سوش های مقاوم از خود مقاومت متقاطع به پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها با بودن ممانعت کننده بتالاکتاماز یا بدون آن را نشان دادند. در این مورد تیکارسیلین / کلاونلیت در بالاترین سطح این پدیده دیده شد.*

واژگان کلیدی : *سودوموناس ائروژینوزا ، آنتی بیوتیک ها ، مقاومت متقاطع ، سوختگی ، ایران*

مقدمه

سودوموناس ائروژینوزا باکتری پاتوژن فرصت طلب گرم منفی است که دارای لیپوپلی ساکارید تاژک قطبی و پیلی بوده و این عوامل مسئول تب ، حرکت و چسبیدن باکتری به غشای سلولی بیولوژیکی بوده به عنوان عامل بیماریزایی این باکتری در مورد بیماران سوختگی دارای نقش مهمی هستند(۱و۲). به علاوه سودوموناس ائروژینوزا انواع اگزوآنزیم هایی را تولید می کند که مقدار زیادی از بیماریزایی آنرا سبب می شود . چسبیدن باکتریها به وسایل و لوازم پزشکی بوسیله پیلی و فیمبریا تسریع می شود و تولید مقدار زیادی اگزوپلی ساکارید می کند که به آب باند شده و ژل هایی را تشکیل می دهد . تولید چنین مواد همراه با سیدروفورهای باند شده به آهن مانند پیوچیلین و پیووردین سبب استخراج آهن و سایر مواد غذایی از محیط موجود در میکروکلنی ها می شود(۲و۳). وجود چنین آرایش اگزو آنزیمی و ژلی همراه با آنزیم پنی سیلینازها سطحی سلول سبب می شود ریشه کن کردن این ارگانیزم از وسایل و لوازم پزشکی بسیار دشوار شود و زخم های سوختگی را به عفونت با این باکتری مستعد سازد(۴-۲) .

بنابراین عفونت های شدیدی که به وسیله سودوموناس ائروژینوزا ایجاد می شود یک مشکل عمومی در بیماران سوختگی باقیمانده است و افزایش میزان مرگ ومیر به سبب سوختگی به آن نسبت داده می شود. طبق مطالعه انجام شده در ۱۷۶ مرکز مراقبت از بیماران سوختگی در آمریکای شمالی ، گونه های سودوموناس خطرناکترین عفونتی بود که در بیماران سوختگی دیده شد. در یک بررسی مشابه طی ۳۵ سال این باکتری عامل عفونت از بیماران سوختگی بود که به مرگ و میر ۷۷٪ آنها انجامید(۶). وضعیت درمان بیماران با عفونت سودوموناس ائروژینوزا خصوصاً زمانی که این ارگانیزم بطور ذاتی مقاوم به چند رده آنتی بیوتیکی باشد و بتواند مقاومت به تمام داروهای ضد میکروبی را کسب کند ، مسئله ساز است(۷و۸). برای مثال ، توسعه مقاومت آنتی بیوتیکی خصوصاً مقاومت به آمینوگلیکوزیدهائی که با واسطه plasmid عمل می کنند سریعاً باعث انتقال ژن مقاومت به سودوموناس های حساس و سایر باکتریهای گرم منفی گردیده و ارگانیزم را نسبت به درمان مقاوم می کند(۱و۹). از مراکز زخم سوختگی در بلژیک، سوش شایع سودوموناس ائروژینوزا با مقاومت چند داروئی گزارش شده است(۱۱). مطالعه حاضر برای تعیین سطح موجود حساسیت و مقاومت متقاطع برای آنتی بیوتیک های ضد سودوموناس که بطور گسترده ای علیه سودوموناس ائروژینوزا در مرکز سوختگی ما تجویز می شوند و مشخص نمودن مکانیزم های مقاومت با روشهای فنو تیپی بانجام گرفت.

روش کار

نمونه ها شامل هفتاد مورد ایزوله سودوموناس ائروژینوزای غیر تکراری و متناوب بودند که از دیماه ۱۳۸۱ تا اردیبهشت ۱۳۸۲ از بیماران بستری در بیمارستان سوختگی قطب الدین شیراز جدا شدند . یک سواب استریل برای نمونه گیری از هر بیمار مورد استفاده قرارگرفت. نمونه ها سریعاً روی محیط Nultrient Agar (Basingstoke, Oxoid Ltd, UK) کشت داده شد و یک دوره ۱۸ ساعته در حرارت ۳۷ ° C گرمخانه گذاری گردید. سپس هر کلنی مشکوک دوباره کشت داده شد و خالص گردید. نمونه ها براساس تستهای اکسیداز و تخمیر ISI ، رنگ، تولید رنگدانه پیوسیانین وبوی خاص مورد شناسایی قرار گرفتند . سوشها در درجه حرارت ۷۰ ° C- در محیط Nutrient broth . حاوی ۳۰٪ گلیسرول ذخیره گردید.

Minimum Inhibitory Concentration(MIC) برای ایمی پنم، مروپنم، سفپیم، سفتازیریم، سفوپرازون، سولباکتام، تیکارسیلین/ کلاونات، پیراسیلین، تازوباکتام، سیپروفلوکساسین، توبرامیسین و امیکاسین با روش E-test (AB Biodisk, Sweden) انجام شد. نمونه سودوموناس ائروژینوزا American Typing Culture Collection (ATCC 27853) به عنوان سوش کنترل در تعیین حساسیت ضد باکتریایی استفاده شد و پس از یک انکوپاسیون ۱۸ ساعته ، MIC break point بر اساس BSAC(British Society for Antimicrobial Chemotherapy) تعیین گردید (۱۲).

روش Disk Approximation Method جهت بررسی شیوع فعالیت IBL انجام شد. تمام دیسک های آنتی بیوتیکی از Mast diagnostics, Mersegside, UKتهیه شدند(۱۳) . برروی پلیت های حاوی آگار ارگانیزم مورد آزمایش streak شدند. دیسک سفتازیدیم۳۰ میکروگرم به فاصله ۲۰ میلی متری از دیسک ایمی پنم ۱۰ میکروگرمی (از مرکز تا مرکز دیسک دیگر) بر روی پلیت قرار داده شد. سپس پلیت مدت ۱۸ ساعت در ۳۷ ° C گرمخانه گذاری شد. کاهش هاله ممانعتی دراطراف دیسک سفتازیزیم برروی طرف نزدیکتر به دیسک ایمی پنم به عنوان وجود IBL تفسیر گردید.

فعالیت ESBL بوسیله روش Double Disk Synergy Method (DDS) تعیین شد(۱۴). دیسک سفوتاکسیم و سفتازیدیم هر دو ۳۰ میکروگرمی (Oxoid Ltdi, Basingstoke, Hampshire, UK) به فاصله ۲۵ میلی متری در دو طرف دیسک آموکسی سیلین(۲۰ میکروگرم)/ کلاولانت(۱۰ میکروگرم) برروی محیط کشت حاوی آگار پس از یک overnight ایکوباسیون قرار داده شد. افزایش هاله ممانعتی بطرف دیسک حاوی کلاولانت به عنوان وجود ESBL تفسیر شد.

روش اصلاح شده Hodges test جهت تعیین فعالیت متالوبتالاکتاماز بکار گرفته شده (۱۵). پلیت حاوی Muller-Hinton Agar با نمونه کشت داده حساس به ایمی پنم از E-coli تفلیح گردید و یک شبانه روز در انکوباسیون نگهداری گردید. سپس دیسک ایمی پنم (۱۰ میکروگرمی) در مرکز پلیت قرار داده شد سپس نمونه سودموناس مقاوم به ایمی پنم در تمام سطح پلیت تفلیح گردید و یک شبانه روز دیگر انکوباسیون گردید. وجود هاله ممانعت بهم ریخته بعنوان فعالیت متالوبتالاکتاماز تفسیر گردید. اطلاعات حساسیت آنتی بیوتیکی با استفاده از chi-square test مقایسه شدند. آنالیز تطابق داده ها بوسیله Cohen's kappa measurement صورت گرفت. سطح معنی دار $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

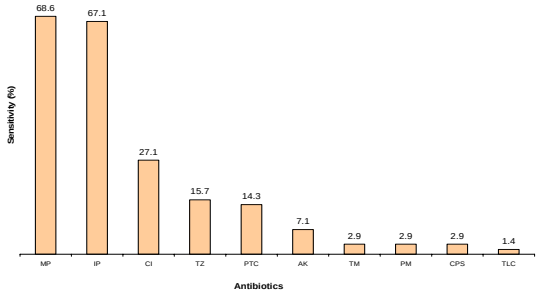
جدول شماره ۱ ، کمترین غلظت عوامل ضد باکتریایی را نشان می دهد که از ۵۰٪ و ۹۰٪ رشد باکتریهای جدا شده جلوگیری کردند (MIC_{50}, MIC_{90}). مروپنم و ایمی پنم بیشتری فعالیت ضد باکتریایی را در داخل محیط کشت داشتند و پس از اینها سیپروفکولساسین بیشترین فعالیت را داشت($P < ۰/۰۵$).

جدول ۱ : مقایسه مقادیر MIC آنتی بیوتیکهای مورد آزمایش نسبت به سودموناس آئروژنیوزا

	آمیکاسین	توبرامایسین	سیپروفلوکساسین	پیپراسیلین/تازوباکتام	سفوپرازون/سالباکتام	سفتازدیم	سفپیم	تیکارسیلین/کلاویونیت	مروپنم	ایمی پنم
MIC_{50} µg/ml[a]	۹۶	>۲۵۶	۸	۴۸	۲۴	>۲۵۶	۹۶	>۲۵۶	۱	۲
MIC_{90}µg/ml[b]	>۲۵۶	>۲۵۶	>۲۵۶	>۲۵۶	>۲۵۶	>۲۵۶	>۲۵۶	>۲۵۶	>۳۲	>۳۲
نمونه های مقاوم	۵۴	۶۷	۵۱	۵۱	۶۷	۵۹	۶۸	۵۱	۲۱	۲۰
نمونه های نیمه مقاوم	۱۱	۱	-	۹	۱	-	-	۱۸	۱	۳
نمونه های حساس	۵	۲	۱۹	۱۰	۲	۱۱	۲	۱	۴۸	۴۷

الگوی حساسیت سودوموناس ائروژینوزا به آنتی بیوتیک های مختلف در شکل ۱ نشان داده شده است. تحلیل داده ها حاکی است که در بین فعالیتهای ضد باکتریایی کار باپنم ها (ایمی پنم و مروپنم) تفاوت معنی داری را نشان می دهد($P < ۰/۰۵$). در بین گروه ممانعت کننده های β - بتالاکتاماز و پنی سیلین (پیپراسیلین / تازوباکتام تیکارسیلین / کلاولانات) پیپراسیلین ، تازوباکتام فعالیت ضد سودوموناس بالاتری را از خود نشان داد ($P < ۰/۰۵$). آمیکاسین در بین گروه آمینوگلیکوزیدی فعالیت موثرتری را از خود بروز می داد($P < ۰/۰۵$) و در خانواده سفالوسپورین ها . سفتازیدیم بهتر از همه بود($P < ۰/۰۵$).

شکل ۱ : الگوی حساسیت سویه های سودومو آئروژینوزا نسبت به آنتی بیوتیکهای مختلف.



MP : مروپنیوم، **IP** : ایمی پنیم، **CI** : سیپروفلوکساسین، **TZ** : سفتازیدم، **PT_C** : پیپراسیلین / تازوباکتام، **AK** : آمی کیسن ، **TM** : توبرامایسین، **PM** : سفپیم، **CP_S** : سفوپرازون / سالباکتوم، **TL_C** : تیکارسیلین / کلاویونیت

جدول ۲ مقاومت متقاطع را در بین آنتی بیوتیک ها را نشان می دهد. تمام نمونه های مقاوم به آمیکاسین به توبرامیسین وسفپیم مقاوم بودند. هم چنین بیشتر این نمونه ها مقاومت متقاطع به سفتازیدیم($P < ۰/۰۵$) و پیراسیلین / تازوباکتام را از خود نشان دادند. تقریباً تمام نمونه های مقاوم مقاومت متقاطع به سفپیم نشان دادند (۱۰۰-۹۸٪). بیشتر نمونه های مقاوم به ایمی پنم (۱۰۰-۸۵٪) و مروپنم (۱۰۰-۷۶ ٪) مقاومت متقاطع به بقیه آنتی بیوتیک ها داشتند. مروپنم و ایمی پنم فعالترین آنتی بیوتیک ها در برابر نمونه ها مقاوم بودند. در حالیکه تیکارسیلین / کلاولانات کمترین فعالیت را در این زمینه داشت. ESBL فقط در سه نمونه (۴/۳٪) با روش Double Disk Synergy وجود داشت. Inducible β-lactamase در هشت نمونه (۱۱/۴٪) یافت شد. از ۱۱ نمونه ای که به سفتازیدیم (۱۱/۴٪) مقاوم بودند ، هشت نمونه (۷۳٪) فعالیت IBL مثبت داشتند Metallo-β-lactamase در هیچ نمونه ای یافت نشد.

جدول ۲ : مقاومت متقاطع سودوموناس آنروژینوزا نسبت به آنتی بیوتیکهای مورد آزمایش

		تعداد نمونه ها و در صد (مقادیر داخل پرانتز) مقاوم به									
	تعداد	AK	**TM**	**CL**	**1P**	**MP**	**PT_C**	**TL_C**	TZ	**CP_S**	**PM**
AK	۵۴		۵۴(۱۰۰)	۴۱(۷۶)	۲۰(۳۷)	۲۰(۳۷)	۴۴(۸۲)	۴۳(۸۰)	۵۰(۹۳)	۵۳(۹۸)	۵۴(۱۰۰)
TM	۶۷	۵۴(۸۱)		۵۰(۷۵)	۲۰(۳۰)	۲۰(۳۰)	۵۰(۷۵)	۴۹(۷۳)	۵۹(۸۸)	۶۶(۹۸)	۶۷(۱۰۰)
CL	۵۱	۴۱(۸۰)	۵۰(۹۸)		۲۰(۳۹)	۲۰(۳۹)	۳۵(۶۸)	۳۳(۶۵)	۴۶(۹۰)	۴۹(۹۶)	۵۰(۱۰۰)
IP	۲۰	۲۰(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)		۱۷(۸۵)	۲۰(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)
MP	**۲۱**	**۲۰(۹۵)**	**۲۰(۹۵)**	**۲۰(۹۵)**	**۱۷(۸۱)**		**۲۱(۱۰۰)**	**۲۱(۱۰۰)**	**۱۶(۷۶)**	**۲۱(۱۰۰)**	**۲۱(۱۰۰)**
PTC	۵۱	۴۴(۸۶)	۵۰(۹۸)	۳۵(۶۹)	۲۰(۳۹)	۲۱(۴۱)		۴۵(۸۸)	۴۲(۸۲)	۵۰(۹۸)	۵۱(۱۰۰)
TLC	۵۱	۴۳(۸۴)	۴۹(۹۶)	۳۳(۶۵)	۲۰(۳۹)	۲۱(۴۱)	۴۵(۸۸)		۴۱(۸۰)	۵۰(۹۸)	۵۰(۱۰۰)
TZ	۵۹	۵۰(۸۵)	۵۹(۱۰۰)	۴۶(۷۸)	۱۶(۲۷)	۱۶(۲۷)	۴۲(۷۱)	۴۱(۶۹)		۵۸(۹۸)	۵۹(۱۰۰)
CPS	۶۷	۵۳(۷۹)	۶۶(۹۸)	۴۹(۷۳)	۲۰(۳۰)	۲۱(۳۱)	۵۰(۷۵)	۵۰(۷۵)	۵۸(۸۷)		۶۷(۱۰۰)
PM	۶۸	۵۴(۷۹)	۶۷(۹۸)	۵۰(۷۳)	۲۰(۲۹)	۲۱(۳۱)	۵۱(۷۵)	۵۰(۷۳)	۵۹(۸۶)	۶۷(۹۸)	

AK : آمی کیسن ، **TM** : توبرامایسین، **CI** : سیپروفلوکساسین، **IP** : ایمی پنیم، **MP** : مروپنیوم، **PT_C** : پیپراسیلین / تازوباکتام، **TL_C** : تیکا رسیلین / کلاویونیت، **TZ** : سفتازیدم، **CP_S** : سفوپرازون / سالباکتوم، **PM** : سفپیم.

بحث

مقاومت سودوموناس ائروژینوزا به بیشتر داروهای ضد میکروبی بیشتر در نتیجه همراهی بین outer membrane permeability سیستم پمپ چند دارویی ، تیپ ۱ β- Lactamase می باشد(۱۸-۱۶). Inducible Ampc β-lactamaseدر هشت نمونه (۱۱/۴٪) وجود داشت. این حقیقت که IBL در ۷۳٪ نمونه هایی که حساس به سفتازیدیم بودند این موضوع را تداعی می کند که مقاومت می تواند در طول درمان از راه انتخاب جهت یافته های خاموش (depressed mutant) از جمعیت قابل تحریک (inducible) رخ داده باشد.
مقاومت می تواند از راه اکتساب plasmid encoding β-lactamase رخ داده باشد. محدوده اکتساب مقاومت به سفتازیدیم از ۱۰ تا ۴۰٪ تخمین زده می شود(۱۹). میزان مقاومت در نمونه های ما ۸۴/۳٪ است. این میزان مقاومت می تواند توسط عناصر قابل انتقال (پلاسمید یا ترانس پوزون) به سبب تجویز وسیع این دارو در بیماران بستری در مرکز سوختگی کسب شده باشد. تجویز گسترده آنتی بیوتیک مخصوصا در کلینیک ها سبب افزایش فشار انتخابی برروی نمونه های حساس بوده و سبب افزایش نمونه های مقاوم می شود(۲۰و۲۱). نتایج نشان می دهد که کارباپنم ها (مروپنم و ایمی پنم) از نظر فعالیت در بین سایر آنتی بیوتیک های بتالاکتام مقام اول را دارند. به طوریکه در ایمی پنم ۲۸/۶٪ مروپنم ۳۰٪ و میزان مقاومت دیده می شود و پس از این دو آنتی بیوتیک سیپروفلوکسا سین با ۷۲/۹٪ قرار می گیرد.

گرچه هنوز گزارشات کمی از فعالیت MBL از سراسر دنیا گزارش شده است در این مطالعه Modified Hodge test جهت غربالگری نمونه های تولید کننده Metallo-β-lactamase به کاربرده شد ولی هیچ نمونه ای مثبت یافته نشد. مقادیر مشابهی از مقاومت نیز از ترکیه گزارش شده است (۲۲). در دهه اخیر مقادیر مختلفی ازESBL در مورد سودوموناس ائروژینوزا یافته شده است. ESBL ها فقط درسه مورد (۴/۳٪) از نمونه های ما بار روش DDS یافته شدند. میزان مشابهی نیز قبلاً گزارش گردیده بود(۲۲). یافتن آزمایشگاهی این مکانیسم ها به سبب ترکیب مکانیزمهای مقاومتی می تواند مشکل باشد. بیان کلاس D از ESBL و سیستم Ampc مقاوم به ممانعت کننده های بتالاکتامازرا نتیجه می دهد. اگرچه همراهی این دو سیستم را نمی توان تعیین کرد.

۷۳٪ از نمونه های ما چند مقاومتی بودند. مقاومت متقاطع بالایی بین نمونه های مقاوم فلوکساسین ، سفالوسپورین ها ، آمینوگلیکوزیدها و پنی سیلین ها وجود داشت. مقاومت متقاطع بالایی در بین نمونه ها به کلاس های مختلف آنتی بیوتیک ها احتمالاً نشانگر این است که مقاومت آنتی بیوتیکی به سبب عدم نفوذپذیری یا پمپ (efflux) چند دارویی و یا ترکیب چند مکانسیم مقاومتی غیر مرتبط رخ می دهد. به علاوه ، تفاوت معنی داری در فعالیت ضد سودوموناسی آنتی بیوتیک ها در هر گروه نشان می دهد که در داخل هر کلاس از آنتی بیوتیک ها احتمالاً مکانیزم های مختلف مقاومت دخیل هستند. به ترتیب کارباپنم ها (مروپنیم یا ایمی پنم) و سیپروفلوکسا سین فعالیت ضد باکتریایی را در مرکز سوختگی مورد مطالعه از خود نشان دادند. تفاوت ۴۱/۵٪ (از ۶۸/۶٪ تا ۲۷/۱٪) از اولین تاسومین آنتی بیوتیک موثر نشان می دهد که کار پانیم ها انتخاب طلایی علیه نمونه های مقاوم به آنتی بیوتیک ها ی دیگر هستند. بیشتر مکانیزم های مقاومت به کارپانیم ها ،MBL است که با واسطه پلاسمید صورت می گیرد(۲۳). مطالعه حاضر در هیچ نمونه ای فعالیت MBL را نشان نداد. به رغم اینکه مکانیسم تنظیمی MexB-oprM و از دست دادن oprD که با موتاسیون ساده صورت می گیرد می تواند در هر سوش سودوموناس ائروژینوزا صورت گیرد و بطور گستره ای مرتبط با انتخاب کارباپنم های ضد سودموناسی باشد(۲۵و۲۶). در زمان درمان با ایمی پنم ، میزان مقاومت از ۱۶/۹٪ تا ۱۷٪ یافته شده است(۲۶و۲۷). متاسفانه این میزان در نمونه های جدا شده از سوختگی در مرکز ما به ۲۸/۶٪ می رسد. بر اساس این نتایج ترکیب کار با پنم ها و سیروفلوکساسین می تواند داروهای انتخابی برای بیماران سوختگی ما باشد. بهر حال برای تائید این پیشنهاد ، ترکیب آنتی بیوتیک ها بایستی در In vitro وIn vivo مورد آزمایش قرار گیرد. برای مثال ترکیب سفتازیدیم و یا پیراسیلین / تازوباکتام همراه با کارباپنم و سیروفلوکساسین می تواند اثر فزاینده را به سبب مکانیزم های مختلف از نظر عملکردی را سبب شود . همچنین استفاده از آنتی بیوتیک هائی مانند کار باپنم ها و سیروفلوکسا سین در ترکیب با یک داروی موضعی آنتی سیتیک مثل nanocrystal silver delivery system می تواند هم برای اثرات درمان و هم برای کاهش هزینه Nursingمفید باشد(۲۸) . نهایتاً نمونه های جدا شده ما از یکی از مراکز سوختگی انتخاب شده اند و بنابراین جهت جلوگیری از انتخاب کلونی (clonal selection) نمونه هایی از سایر مراکز سوختگی در کشور باید مورد آزمایش قرار گیرند که می تواند منجر به دقت در نتیجه گیری شود .

REFERENCES

1- Vasil M and Ochsner UA. The response of Pseudomonas aeruginosa to iron: genetics. Mol Microbiol 1999; 34, 399-413.

2- Montie TC, Drake D, Sellin H, Slater O and Edmonds S. Mortality, virulence and protection with flagella vaccine against Pseudomonas aeruginosa infection. Antibiot Chemother 1987; 39, 233-48.

3- Pier GB. Peptide, Pseudomonas aeruginosa, polysaccharides and lipopolysaccharides-players in predicament of cystic fibrosis patients, Trend Microbiolo 2000; 8, 247-50.

4- Tredget EE, Shankowsky HA, Joffe AM, et al. Epidemiology of infections with Pseudomonas aeruginosa in burn patients: the role of hydrotherapy. Clin Infect Dis 1992; 15, 941-9.

5 Shanokowsky HA, Callioux LS and Tredget EE. North American survey of hydrotherapy in modern burn care. J Burn Care Rehabil 1994; 15, 143-6.

6- McManus AT, Mason AD Jr, McManus WF and Pruitt BA Jr. Twenty-five year review of Pseudomonas aeruginosa bacterimia burn center. Eur J Clin Microbiol 1985; 4, 219-23.

7- Taylor GD, Kibsey P, Kirkland T, Burroughs E and Tredget E. Predominance of staphylococcal organism in infections occurring in a burn intensive care unit. Burns 1992; 18, 332-5.

8- Douglas MW, Mulholland K, Denyer V and Gottlieb T. Multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa outbreak in a burn unit- an infection control study. Burns 2001; 2,131-5.

9- Nicas TI and Iglewski HB. Isolation and characterization of transposon-induced mutants of Pseudomonas aeruginosa deficient in exoenzyme S. Infect Immun 1984; 45, 470-4.

10- Vasishta R, Saxena M and Chibber S. Contribution of silver Ion resistance to the pathgenicity of Pseudomonas aeruginosa with special reference to burn wound sepsis. Foli Microbiol 1991; 36, 498- 501.

11- Pirnay JP, DeVos D, Cochez C, et al. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa colonization in a burn unit: persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. J Clin Microbiol 2003 ; 41, 1192-202.

12- MacGowan AP and Wise R. Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests .J Antimicrob Chemother 2001; 48, 17-28.

13- Sanders CC and Sanders WE. β-lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. Clin Infect Dis 1992;15, 824-839.

14- Livermore DM. β-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8, 567-584.

15- Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D and Yum JH. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo-β-lactamase-producing strains of Pseudomonas and Acinetobacter species. Clin Microbiol Infect 2001; 7, 88-91.

16- Hancock REW. Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998;27, S93–S99.

17- Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrob Chemother 2001; 4, 247–250.

18 Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: Our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002; 34, 634–640.

19- Nordmann P and Guibert M. Extended-spectrum β-lactamases in Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1998;42, 128-132.

20- Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM and Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43, 1379-1382.

21- Srikumar R, Kon T, Gotoh N and Poole K. Expression of Pseudomonas aeruginosa multidrug Efflux Pumps MexA-MexB-OprM and MexC-MexD-OprJ in a multidrug-Sensitive Escherichia coli Strain. Antimicrob Agents Chemother1998;42,65-71.

22- Gencer S, Ak O, Benzonana N, Batirel A and Ozer S. Susceptibility patterns and cross resistances of antibiotics against Pseudomonas aeruginosa in a teaching hospital of Turkey. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2002; 1, 2.

23- Nagano R, Adachi Y, Hashizume T and Morishima H. In vitro antibacterial activity and mechanism of action of J-111,225, a novel 1ß-methylcarbapenem, against transferable IMP-1 metallo-ß-lactamase producers. J Antimicrob Chemother 2000; 45, 271-276.

24- Arita K, Daido K, Ohashi N, Nakamura K, Takeshima, Y and Kohara T. Study on antibiotics susceptibility and mechanism of carbapenem-resistance in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa . Jpn J Antibiot 1999; 52, 491–6.

25- Ochs MM, McCusker MP, Bains M and Hancock RE. Negative regulation of the Pseudomonas aeruginosa outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic amino acids. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43,1085-90.

26- Troillet N, Samore MH and Carmeli Y. Imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. Clin Infect Dis 1997; 25, 1094-8.

27- Calandra G, Ricci F, Wang C and Brown K. Cross-resistance and imipenem. Lancet 1986;ii , 340–1.

28- Innes ME, Umraw N, Fish JS, Gomez M and Cartotto RC. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. Burns 2001; 27, 621-27.