بررسی مقاومت پروپیونی باکتریوم آکنه نسبت به آنتی‌بیوتیکها در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس

دکتر لادن دستغیب[1]، دکتر عبدالوهاب البرزی[2]، دکترفریده جوکار[3]، دکتر برات عبودی[4]، مهدی کلانی[5]

۱-استادیار، گروه پوست، ۲-استاد، گروه اطفال، ۳- دستیار، گروه پوست، ٤- مربی، ٥-کارشناس آزمایشگاه؛ دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مقدمه: آکنه ولگاریس یک بیماری خود محدود شونده است که عمدتاً فولیکولهای سباسه پوست را درگیر می‌کند. درمان رایج آن، آنتی‌بیوتیک بصورت سیستمیک می‌باشد لذا ممکن است مقاومت باکتریایی در این زمینه مشکل‌ساز باشد.

هدف: بررسی مقاومت باکتری Propionibacterium acnes (P.acnes) نسبت به آنتی‌بیوتیکهای اریترومایسین، تتراسیکلین، کلیندامایسین و اسپیرامایسین.

روش اجرا: نمونه‌گیری از ضایعات ۱۲۳ بیمار دارای آکنه ولگاریس مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان شهید دکترفقیهی درشیراز صورت گرفت. پس‌از شناسایی وجداسازی نمونه‌های مثبت P.acnes، minimal inhibitory concentration (MIC) آنتی‌بیوتیکهای مذکور به روش آگار رقتی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: از ۱۲۳ بیمار، ۱۲۹ نمونه بدست آمد که از این تعداد،٦۲ نمونه P.acnes تشخیص داده شد. مقادیر MIC بدست آمده برای تتراسیکلین ۰/۱۲۵-۰/۰۳، اریترومایسین ۰/۰٦-۰/۰۱۵، کلیندامایسین ۰/۵-۰/۰۳ و اسپیرامایسین ۰/۲۵-۰/۰۱۵ میکروگرم در هر میلی لیتر بود.

نتیجه‌گیری: نمونه‌های P.acnes جدا شده در این تحقیق نسبت به چهار آنتی‌بیوتیک ذکر شده حساس می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: پروپیونی باکتریوم، مقاومت باکتریایی، تتراسیکلین، کلیندامایسین، اریترومایسین، اسپیرامایسین

مقدمه

آکنه ولگاریس یک بیماری خودمحدودشونده است که بیشتر درافراد بالغ دیده می‌شود و عواملی ازقبیل وراثت، سبوم، هورمون، باکتری‌ها، کراتینیزه شدن فولیکولی و ایمنی درایجادآن‌دخیل‌هستند.این‌بیماری‌مناطقی که‌دارای غدد سباسه زیادی می‌باشند مانند صورت، سینه و پشت را مبتلا می‌کند. فولیکول‌مو دارای مقادیر زیادی باکتری بصورت فلور طبیعی است وباکتری غالب، باکتری غیرهوازی Propionibacterium acnes (P.acnes) می‌باشد(۱).

ضایعات آکنه به دو نوع التهابی و غیرالتهابی تقسیم می‌شوند. ضایعات التهابی شامل پاپول، پوسچول، ندول و

مؤلف مسئول:دکتر لادن دستغیب ـ شیراز، خیابان نادر، کوچه صاحبدیوانی، پلاک ۴۳

ضایعات غیرالتهابی شامل کومدونهای سر سفید، سر سیاه و میکروکومدون هستند.

محورهای درمانی شامل تصحیح کراتینیزه شدن فولیکول، کاهش فعالیت غدد سباسه، کاهش باکتریهای فولیکولی بخصوص P.acnes و کاهش تولید مواد التهابی توسط مهار رشد باکتری است(۲).

آنتی‌بیوتیکها از جمله درمانهای موضعی و سیستمیک می‌باشند که نوع سیستمیک آنها در موارد آکنه متوسط تا شدید بکار می رود(۱). پیش آگهی آکنه ولگاریس بسیار خوب و بهبودی کامل حتمی است(۲).

ایجاد گونه‌های مقاوم از مشکلاتی است که در رابطه با مصرف آنتی بیوتیکها وجود داشته و بخصوص در رابطه با آنتی‌بیوتیکهایی مانند اریترومایسین، کلیندامایسین و تتراسیکلین مطرح می باشد(۳). هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان مقاومت P.acnes به آنتی بیوتیکهای رایج بوده است.

روش اجرا

در این مطالعه ۱۲۳ بیمار آکنه ولگاریس مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست شهید دکتر فقیهی شیراز که از ٦ ماه قبل تحت درمان بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. از ضایعات این بیماران با دو روش استفاده از سواب آغشته به Triton-x ۱۰۰ (جهت کومدون سربسته و پاپول) و خلال دندان استریل شده (جهت پوسچول و کومدون سرباز) در نواحی صورت، سینه و پشت نمونه‌گیری صورت گرفت. سپس نمونه‌های بدست آمده بر روی محیط آگار خوندار کشت داده شد وتمام محیطها به مدت ۷۲ ساعت در شرایط بی‌هوازی درحرارت ۳۵ درجه سانتیگراد قرار گرفت. با استفاده ازشکل کلونی‌ها و رنگ‌آمیزی گرم شناسایی‌اولیه و با استفاده از آزمون‌های بیوشیمیایی کاتالاز، ایندول، هیدرولیز اسکولین‌وهمچنین مقایسه رشد درشرایط هوازی و بی‌هوازی، تشخیص نهایی باکتری P.acnes صورت‌گرفت. پس از شناسایی و جداسازی باکتریهای مورد نظر، minimal inhibitory concentration (MIC) برای آنتی‌بیوتیکهای اریترومایسین، کلیندامایسین، تتراسیکلین‌واسپیرامایسین با روش آگار رقتی انجام شد(٤).

یافته‌ها

از مناطق مختلف صورت، سینه و پشت بیماران مورد مطالعه ،جمعاً ۱۲۹ نمونه تهیه گردید که از این تعداد ٦۲ نمونه مثبت باکتری P.acnes بدست آمد. استاف اپیدرمیدیس در ۳۰ نمونه و انتروباکتر، کلبسیلا و لاکتوباسیل هر کدام در یک نمونه رشد کردند.بر اساس رشد باکتری P.acnes در کشت اولیه ، بیماران به دو گروه مثبت و منفی تقسیم گردیدند. بیماران با کشت مثبت دارای دامنه سنی ۱۸-۱٤ سال و میانگین سنی ۲/۸± ۱۹/۳ سال بودند. ۳۱/۲٪ بیماران مرد و ٦۸/۸٪ آنها زن بودند. بیماران با کشت منفی دارای دامنه سنی ۳٦-۱٤ سال و میانگین سنی ۳/۸±۱۹/٥ سال بودند که ۲۷/۳٪ آنها مرد و ۷۲/۷٪ آنها زن بودند. از نظر سن و جنس بین این دو گروه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت.

در جدول شماره ۱ مشخصات دو گروه بیماران از نظر نوع، محل و شدت ضایعات ارائه شده است.تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای از نظر نوع و محل ضایعات در صورت، سینه و پشت بین دو گروه مثبت و منفی مشاهده نگردید، در صورتی که از نظر شدت ضایعات بین دو گروه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود داشت($P<0/007$). جدول شماره ۲ نتایج MIC برای چهار آنتی‌بیوتیک مورد نظر را نشان می‌دهد. لازم به ذکر است در پاساژهای بعدی جهت انجام MIC، فقط ٥٤ نمونه باکتری P.acnes رشد کردکه تعیین MIC بر روی این تعداد انجام گرفت.

جدول شماره ۱: فراوانی بیماران با کشت مثبت و منفی برای P.acnes بر اساس نوع، محل و شدت ضایعات آکنه

نوع، محل و شدت ضایعات / بیماران		بیماران با کشت منفی	بیماران با کشت مثبت	جمع
نوع	کومدون	۷	۱	۸
	پاپول	۱۷	۱۲	۲۹
	پوسچول	٤۳	٤۹	۹۲
محل	پیشانی	۱۳	۱٤	۲۷
	گونه	۳۷	۲٦	٦۳
	بینی	٤	۲	٦
	چانه	۸	۱۵	۲۳
	سینه	۲	۱	۳
	پشت	۳	٤	۷
شدت	خفیف	۲۰	۳۰	۵۰
	خفیف تا متوسط	۲۸	۱۵	٤۳
	متوسط	٦	۱۳	۱۹
	متوسط تا شدید	۵	۲	۷
	شدید	۷	۱	۸

جدول شماره ۲ : میزان حساسیت ٥٤ نمونه باکتری P.acnes نسبت به چهار آنتی‌بیوتیک اریترومایسین، تتراسیکلین، کلیندامایسین و اسپیرامایسین

دارو	تعدادنمونه‌ها برحسب MIC* (میکروگرم در میلی‌لیتر)						
	۰/۵	۰/۲۵	۰/۱۲۵	۰/۰٦	۰/۰۳	۰/۰۱۵	جمع
تتراسیکلین	۰	۰	۹	۲۷	۱۸	۰	٥٤
اریترومایسین	۰	۰	۰	۹	۲٦	۱۹	٥٤
اسپیرامایسین	۰	۱	۱۳	۲۹	۵	٦	٥٤
کلیندامایسین	۸	۱۲	۲٤	۹	۱	۰	٥٤

* MIC = minimal inhibitory concentration (μg/ml)

بحث

از آن جا که آنتی‌بیوتیکهایی مانند تتراسیکلین، اریترومایسین، کلیندامایسین و اخیراً اسپیرامایسین بصورت خوراکی و یا موضعی در درمان آکنه ولگاریس به وفور استفاده می‌شوند و با توجه به مقاومت باکتریایی که رو به

افزایش است، در این مطالعه MIC باکتری P.acnes نسبت به آنتی‌بیوتیکهای مذکور بررسی گردید.

بر طبق جدول شماره ۲، MIC بدست آمده برای تتراسیکلین در محدودهٔ ۰/۱۲۵-۰/۰۳ میکروگرم به ازای هر میلی لیتر و اکثر نمونه‌ها (۲۷ نمونه) دارای MIC ۰/۰۶ میکروگرم در میلی لیتر بودند. در مطالعه‌ای که به همین منظور در سنگاپور صورت گرفت، MIC بدست آمده در محدودهٔ ۰/۳۸-۰/۰۲۵ میکروگرم در میلی لیترقرار داشت(۵). درمطالعه‌ای دیگر، نمونه‌های استاندارد باکتری P.acnes مورد بررسی قرار گرفتند که MIC تتراسیکلین برای نمونه‌های حساس ۰/۶۲۵ میکروگرم در میلی لیترو برای نمونه‌های مقاوم به تتراسیکلین ۱۰ و ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بود(۶). در تحقیق دیگری، MIC نمونه‌های باکتری مقاوم به‌تتراسیکلین ۲-۱ و ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد(۷). از مقایسه یافته‌های این مطالعات با مطالعه اخیر می‌توان نتیجه گرفت که نمونه های بدست آمده باکتری P.acnes نسبت به تتراسیکلین حساس بودند.

MIC اریترومایسین در محدودهٔ ۰/۰۶-۰/۰۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بود که اکثر نمونه ها دارای MIC ۰/۰۳ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند (جدول شماره ۲). در مطالعهٔ سنگاپور MIC اریترومایسین درمحدودهٔ ۰/۰۶۴-۰/۰۱۶ میکروگرم در میلی لیتر قرار داشت(۵). در مطالعه دیگری MIC اریترومایسین ۰/۷۸-۰/۰۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر بود(۸).مطالعه‌ای دیگر نشان داده است که باکتریهای P.acnes با MIC کمتر از ۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر حساس به اریترومایسین و MIC بیشتر از ۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر مقاوم به اریترومایسین می‌باشند(۹). با توجه به مطالعات انجام شده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نمونه‌های P.acnes بدست آمده از مطالعه اخیر در طیف حساس به اریترومایسین قرار می‌گیرند.

بر طبق جدول شماره ۳، MIC بدست آمده برای کلیندامایسین در محدودهٔ ۰/۵-۰/۰۳ میکروگرم در میلی‌لیتر بدست آمد. اکثر نمونه ها (۲۴نمونه) دارای MIC ۰/۱۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند. در مطالعه سنگاپور، MIC برای آنتی‌بیوتیک مذکور در محدوده ۰/۱۲-۰/۰۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر قرار داشت(۵). همچنین در مطالعه‌ای دیگر، نمونه‌های استاندارد باکتری P.acnes بررسی شدند و MIC بدست آمده درمحدودهٔ ۰/۲-۰/۰۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر قرار داشت(۸). در مطالعه دیگری گونه‌های مقاوم باکتری مورد بررسی قرار گرفتند و MIC باکتری P.acnes نسبت به کلیندامایسین بالاتر از ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شد(۷). هر چند مقادیر MIC بدست آمده از مطالعه اخیر کمی بالاتر از برخی از نتایج بدست آمده (۵،۸) می‌باشد ولی با توجه به یافته‌های Crawford و همکاران (۷)، به نظر می‌رسد که باکتریهای بدست آمده در مطالعه اخیر نسبت به کلیندامایسین حساس می‌باشند.

MIC بدست آمده برای اسپیرامایسین در محدودهٔ ۰/۲۵-۰/۰۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر قرار داشت و اکثر نمونه‌ها دارای MIC ۰/۰۶ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند. مطالعات صورت گرفته در رابطه با مقاومت باکتریایی نسبت به این آنتی‌بیوتیک محدود است و تنها در یک تحقیق، نمونه‌های مقاوم باکتری P.acnes دارای MIC در محدودهٔ ۱۲۸-۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر بودند(۱۰). بنابر این می‌توان اظهار کرد که نمونه‌های بدست آمده از مطالعه اخیر در گروه حساس به اسپیرامایسین قرار می‌گیرند.

بدین ترتیب می‌توان نتیجه‌گیری کرد که باکتری P.acnes عامل بیماری آکنه در بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان شهید فقیهی شیراز پس از ۶ ماه درمان، هنوز حساسیت خود را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج در درمان آکنه حفظ نموده‌اند.

لازم به ذکر است که این تحقیق در بخش تحقیقات پزشکی پروفسور البرزی انجام شده است.

منابع

1- Jansen T, Plewig G. Acne vulgaris. Demis DJ (ed). Clinical dermatology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: (10-2)1-29.

2-Strauss JS, Thiboulot DM. Diseases of sebaceous glands. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Dermatology in general medicine. New York: McGraw – Hill, 1999: 796-83.

3-Leyden JG, Mc Ginley KJ, Valieris C, et al. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 41-45.

4-Sutter VL. Susceptibility testing of anaerobes. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ (eds). Manual of clinical microbiology. Washington DC: A SM, 1985: 988-90

5-Heik Hee T, Chee Leok G. Antibiotic sensitivity of propionibacterium acnes isalotes studied in a skin clinic in Singapore. Arch Dermatol 1999; 135: 723.

6-Webesterr GF, Leyden JJ, Mc Ginley KJ, et al. Suppression of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor production in propionibacterium acne by subminimal inhibitory concentration of tetracycline, ampicillin, minocycline and erythromycin. J Antimicrob Chemother 1982; 21: 770-72.

7-Grawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, et al. Laboratory induction and clinical occurance of combined clindamycin and erythomycin resistance in coryne-bacterium acnes. J Invest Dermatol 1979; 72: 187-90.

8-Nishijima S, Kurokawa I, Kawabata S. Sensitivity of propionibacterium acnes isolated from ance patients; Comparative study of antimicrobial agents. J International Med Res 1996; 24:473-77.

9-Dreno B, Reynaud A, Moyse D, et al. Erythromycin resistance of cutaneous bacterial flora in acne. J Dermatol 2001; 11: 549-53.

10-Eady EA, Ross JI, Cove JH, et al. Macrolid – Lincomide Streptogramin B (MLS) resistance in cutaneous propionibacteria: Definition of phenotypes. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 493-502.