پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال دوازدهم, شماره ۳, پي در پي ۵۷ ، صفحات ۲۲۹ تا ۲۳۴
مرداد و شهريور ۱۳۸۶

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۴/۱۸
تاريخ پذيرش مقاله ۸۵/۱۲/۲۲

بررسي وضعيت آنتي بيوگرام پروپيوني باكتريوم آكنه در بيماران مبتلا به آكنه ولگاريس

دكتر فائزه احمدي [۱]، دكتر فريناز راشد مرندي [۲*]، دكتر هوشنگ ساغري [۳]، دكتر حميد امامه خو [۴]

چكيده

سابقه و هدف: *آنتي‌بيوتيك ها نقش مهمي را در درمان آكنه ايفا مي‌كنند و پزشكان بر اساس تشخيص خود از ميزان اثر بخشي و صرفه اقتصادي و اثرات جانبي و گاهي اوقات مقاومت دارويي، بهترين آنتي‌بيوتيك را براي درمان انتخاب مي‌كنند. اما مقاومت ميكروبي در سال هاي اخير مشكلاتي را در مسير درمان آكنه در پي داشته است. اين مطالعه با هدف تعيين وضعيت آنتي بيوگرام پروپيوني باكتريوم آكنه (P.acnes) در بيماران مبتلا به آكنه ولگاريس انجام شد.*

مواد و روش ها: *در اين طرح با استفاده از روش E-Test Antibiogram الگوي مقاومت دارويي پروپيوني باكتريوم آكنه به آنتي‌بيوتيك هاي رايج در درمان آكنه در ايران مشخص گرديد. پس از نمونه‌برداري و كشت و خالص سازي پروپيوني باكتريوم آكنه به كمك روش كمي E-Test عدد MIC براي هشت مورد از آنتي‌بيوتيك هاي رايج در درمان آكنه براي هر بيمار به دست آمد.*

يافته ها: *در۸٦ بيماري كه مورد نمونه برداري قرار گرفتند، ۲۵/٦% مذكر و ۷٤/٤% مؤنث بودند و ميانگين سني آنها ۲۲/۸ سال بود. در نتايج حاصله ۱۳% سويه‌هاي پروپيوني باكتريوم آكنه به اريترومايسين، ۱۰/۷% به كلينداميسين و۷/۱% به كوتريموكسازول مقاوم بودند. هيچ مورد مقاومتي نسبت به ساير آنتي‌بيوتيك هاي مورد آزمايش شامل تتراسايكلين، داكسي سايكلين، مينوسايكلين، آمپي سيلين و سفالكسين مشاهده نشد.*

نتيجه گيري: *به طور كلي مقاومت تك دارويي در ۸/۱% موارد و مقاومت چند دارويي در ۱۰/۵% سويه‌ها ديده شد. اما اين ميزان مقاومت نسبت به ميزان مقاومت هاي ذكر شده در كتب مرجع بيماري هاي پوست و برخي مقالات چاپ شده در نشريات معتبر بسيار پايين‌تر است. آناليز نتايج طرح بيش تر نشانگر اين مهم است كه عدم مصرف صحيح و مشكلات موجود در فرهنگ مصرف آنتي‌بيوتيك ها عامل مهمي در موارد شكست درماني آكنه در ايران است.*

واژگان كليدي: *آكنه ولگاريس ، پروپيوني باكتريوم آكنه ، درمان آنتی بيوتيكي ، مقاومت دارويی ، آزمون حساسيت ميكروبي*

مقدمه

آكنه ولگاريس بيماري است كه به درجات مختلف در سنين نوجواني و بلوغ ديده مي شود براساس آمار در آمريكا، سالانه حدود ۲ ميليون نفر به آكنه شديد نيازمند به درمان مبتلا مي شوند (۱). متأسفانه برآورد آماري دقيقي از تعداد مبتلايان در ايران در دست نيست اما اين مشكل در كشور ما نيز همچون ساير نقاط دنيا قابل توجه است.

در ايجاد اين بيماري بسيار شايع، مزمن و عود كننده عوامل متعددي نظير ريزش سلولي غير طبيعي اپيتليوم فوليكول هاي مو، افزايش ترشح سبوم و تكثير پروپيـوني باكتـريوم آكنـه و التـهاب دخيـل هستند (۲) اين

۱ . استاد، مركز تحقيقات پوست، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۲ * . نويسنده مسؤول: استادیار، گروه آسيب شناسي، مركز تحقيقات آزمايشگاه های رفرانس، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي. آدرس براي مكاتبه: تهـران، ميدان امام حسين. خيابان دماوند. بيمارستان بوعلي. مركز تحقيقات آزمايشگاههاي رفرانس. تلفن: ۱ و ۳۳۷۹۸٦۷۰، پست الكترونيك: **fr_marandi@yahoo.co**
۳ . استاد ، گروه بيمارهاي عفوني، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
٤ . پزشک عمومي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

باكتري جزو فلور ساكن در فوليكول هاي مو و غدد چربي است (۳). هدف اصلي درمان آكنه جلوگيري از ايجاد اسكارهاي ناشي از آن در دراز مدت و اثرات نامطلوب رواني اين بيماري و افت توانايي شخص در برقراري ارتباطات اجتماعي و مشكلات ناشي از آن در تمام مراحل زندگي شخص است (٤). در اين مسير آنتي‌بيوتيك‌هاي خوراكي و موضعي نقش مهمي را ايفا مي‌كنند. اما مشكل بزرگي كه در پي استفاده گسترده از اين آنتي‌بيوتيك‌ها دردرمان آكنه ايجاد شده است، مقاومت دارويي ايجاد شده در پروپيوني باكتريوم آكنه نسبت به اين آنتي‌بيوتيك‌هاي رايج در درمان آن مي‌باشد. آمارهاي ذكر شده در مورد مقاومت آنتي‌بيوتيكي در آكنه گوياي مقاومت ٦٩ درصدي به اريترومايسين، ٢٠ درصدي به تتراسايكلين و ١٢ درصدي به كوتريموكسازول است (٥). اين آمارها نشانگر مقاومت بالاي پروپيوني باكتريوم آكنه به اين آنتي‌بيوتيك هاست كه علاوه بر عوارض ناشي از شكست درمان، بار مالي فراوان و عوارض جانبي آنتي‌بيوتيك‌هاي مصرفي را نيز به همراه دارد. بدين جهت به كارگيري درست و به موقع آنتي‌بيوتيك ها باعث كاهش اين زيان ها خواهد شد. اين مطالعه با هدف تعيين وضعيت حساسيت و مقاومت پروپيوني باكتريوم آكنه به آنتي بيوتيك هاي رايج در ايران جهت كمك به انتخاب مناسب ترين دارو براي به حداقل رساندن عوارض ياد شده انجام گرفته است.

مواد و روش ها

در اين مطالعه از ضايعات فعال ٨٦ بيمار مبتلا به آكنه ولگاريس با درجات خفيف، خفيف تا شديد و شديد با تشخيص متخصص پوست نمونه برداري انجام شد. بيماران يا سابقه مثبت درمان آنتي‌بيوتيكي براي آكنه را داشتند و يا در آن زمان نياز به درمان آنتي‌بيوتيكي وجود داشت. پس از پاك كردن پوست بيمار با پنبه آغشته به الكل اتيليك ٧٠% يكي از پاسچول هاي حاوي چرك (ترجيحاً از ضايعات موجود در صورت بيمار و فقط در مواردي كه بيشتر مشكل بيمار مربوط به ناحيه تنه بود از ناحيه تنه اي) را تخليه كرده و تحت شرايط استريل محتويات آنرا در محيط كشت تلقيح نموديم. به صورت همزمان يك لام اسمير از محتويات پاسچول با رنگ آميزي گرم مورد بررسي ميكروسكوپي قرار گرفت.

محتويات نمونه برداري شده در محيط كشت Anaerobe agar تلقيح شده بلافاصله به انكوباتور بي هوازي منتقل و بعد از ٤٨ ساعت از نظر رشد كلني هاي گرد و محدب صورتي رنگ پروپيوني باكتريوم آكنه مورد ارزيابي واقع گرديد. همچنين به طور هم زمان محيط تايوگليكولات غني شده با ويتامين K_1 و هِمين، به عنوان محيط كشت پشتيبان با مواد چركي نمونه برداري شده مورد تلقيح قرار گرفت. درصورت عدم ظهور كلني ها بر روي محيط Anaerobe agar در طي ٧٢ ساعت و ايجاد كدورت در محيط تايوگيلكولات توسط سواپي مقداري از محيط تايوگليكولات فوق به محيط Anaerobe agar تلقيح مي شد.

در صورت رشد كلني هاي مشكوك به پروپيوني باكتريوم، بعد از انجام رنگ آميزي گرم و رؤيت باكتري هاي گرم مثبت با نماي چماقي، آزمايش كاتالاز با استفاده از آب اكسيژنه ١٥% و نيز توليد اندول در محيط اندول نيترات (ظرف ٤٨-٢٤ ساعت از تلقيح كلني ها) مورد ارزيابي قرار مي گرفت. كلني هايي كه در نماي ميكروسكپي به فرم باسيل هاي گرم مثبت چماقي وآزمايشات كاتالاز و اندول آن ها مثبت بود به عنوان پروپيوني باكتريوم آكنه شناخته شده و وارد مرحله آنتي بيوگرام مي شدند.

جهت انجام اين مرحله بعد از تهيه سوسپانسيون ميكروبي معادل ١ مك فارلن از كلني هاي ٤٨ ساعته باكتري و تلقيح آن ها بر روي محيط بروسلا بلاد آگار و سپس قراردادن

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

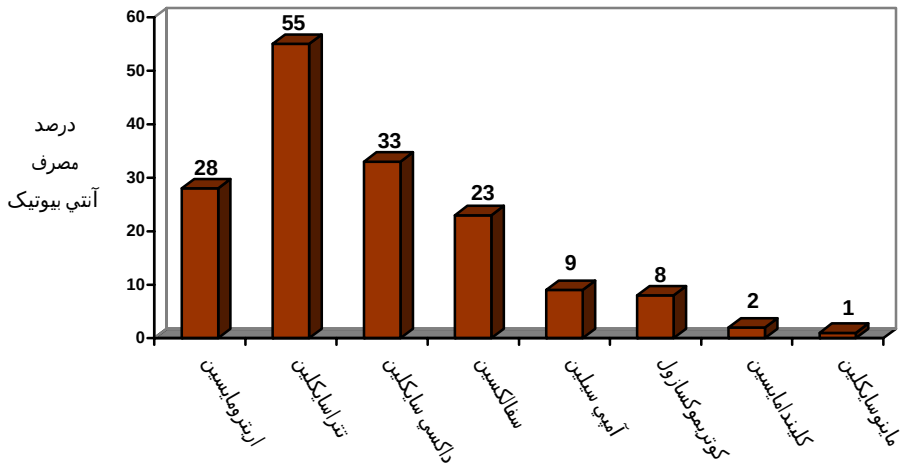
استريپ هاي E.Test و انکوباسيون ۷۲ ساعته در انکوباتور بي هوازي، هاله عدم رشد ميکروارگانيسم ها مورد مطالعه قرار گرفته و عدد MIC مربوط به هر آنتي بيوتيك و سويه خالص هر بيمار خوانده شده و ثبت مي گرديد. آنتي بيوتيك هاي مورد بررسي در اين طرح شامل ماينوسايکلين، کليندامايسين، تتراسايکلين، سفالکسين، آمپي سيلين، داکسي سايکلين، اريترومايسين و کوتريموکسازول بودند.

يافته ها

تعداد نمونه‌هاي مورد نياز با در نظر گرفتن شيوع مقاومت ۱۰ تا ۷۰% براي پروپيوني باکتريوم آکنه با درجه اطمينان ۹۰% و خطاي ۱۰% برابر ۸۲ نفر بود که پس از مراجعه ۱۳٤ بيمار به آزمايشگاه ميکروب شناسي مرکز تحقيقات آزمايشگاه هاي رفرانس ايران مراحل مختلف نمونه‌برداري، کشت و جداسازي کلني هاي خالص پروپيوني باکتريوم آکنه از ۸٦ بيمار و در نهايت آزمايش آنتي بيوگرام به روش E. Test انجام گرفت.

۲۵/٦% بيماران مذکر و ۷٤/٤% آن ها مؤنث بودند. بيماران داراي ميانگين سني ۲۲/۸ سال و گستره سني ۵۰-۱٤ سال بودند. ۱۹/۸% بيماران به آکنه با شدت متوسط، ۳۱/٤% متوسط تا شديد و ٤۸/۸% به آکنه شديد مبتلا بودند. ۱۰۰% بيماران داراي ضايعات فعال در صورت بودند، همچنين فراواني ضايعات فعال آکنه در سينه ۵٦% و در پشت ۳۷% بود. ميانگين مدت زمان ابتلا، ۵/۹۷ سال با گستره کمتر از يك سال تا ۲۲ سال بود. سابقه مثبت مصرف آنتي‌بيوتيك در ۸۰/۲% بيماران و سابقه عدم مصرف آنتي‌بيوتيك در ۱۹/۸% بيماران گزارش شد. همچنين ٦٦/۳% بيماران سابقه مثبت استفاده از محلول موضعي اريترومايسين در الکل را ذکر کردند. ميانگين طول مدت مصرف آنتي بيوتيك ۸/٤ ماه با انحراف معيار ۱٤/۳۹ ماه و گستره‌اي بين صفر تا ۹٦ ماه بود. ٤۷/۷% بيماران، طول دوره درمان آنتي بيوتيك کمتر يا مساوي ۳ ماه داشتند که اغلب به شکل غير پيوسته بود. در ۳۸/٤% موارد طول هر دوره درماني ناپيوسته کمتر از يك ماه بود.

بيش ترين آنتي بيوتيک مصرف شده توسط بيماران تتراسايکلين (در ۵۵% موارد) بود. توزيع بيماران بر اساس آنتي بيوتيک هاي مصرفي در نمودار۱ نشان داده شده است.



نمودار ۱- گسترش فراواني ۸٦ بيمار مبتلا به آکنه مصرف کننده آنتي بيوتيکهاي خوراکي به تفکيك داروي مصرفي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

در اين مطالعه MIC برابر يا بيش از ٦/٢٥ ميكروگرم در ميلي ليتر به عنوان مقاومت ارگانيسم جدا شده به آنتي بيوتيك مذكور در نظر گرفت شد. با اين توضيح تنها در رابطه با ٣ آنتي بيوتيك از داروهاي مورد آزمايش مقاومت ديده شد كه اين سه آنتي بيوتيك شامل اريترومايسن (در١٣% موارد)، كليندامايسين (در ١٠/٧% موارد) و كوتريموكسازول (در ٧/١% موارد) بود.

بحث

در اين مطالعه وضعيت آنتي‌بيوگرام سويه‌هاي پروپيوني باكتريوم آكنه جدا شده از ضايعات التهابي ٨٦ بيمار دچار آكنه مورد بررسي قرار گرفت. روش انجام اين بررسي E-test Antibiogram بود. ميانگين سن بيماران شركت كننده دراين طرح ٢٢/٨٥ سال بوده است. Goulden و همكارانش در مطالعه شان (٦) به اين نتيجه رسيده‌اند كه ٢٥% بيماران دچار آكنه مراجعه كننده به درمانگاه پوست ميانگين سني ٣٤ سال داشته‌اند. همچنين سن شروع آكنه در٨% آنها پس از ٢٥ سالگي بوده است. در مطالعه ما نيز ١٦/٣% (١٤ نفر) از بيماران سن بالاي ٣٠ سال داشته‌اند و ٧% (٦ نفر) از بيماران سن شروع بيشتر از ٢٥ سالگي داشته‌اند.

آنتي بيوتيك هاي خوراكي / موضعي در درمان آكنه ولگاريس متوسط تا شديد كاربرد دارند (٧) عموماً مصرف فرم خوراكي اين داروها را به طور متوسط به مدت ٣ ماه توصيه مي كنند (٨و٩) بنابراين ارزيابي وضعيت آنتي بيوتيكي (همان گونه كه در نمودار ١ نشان داده شد) در درمان اين بيماران حائز اهميت است. در مطالعه حاضر، ٦٦/٣% بيماران سابقه مصرف موضعي اريترومايسين در الكل و٩/٣% كليندامايسين در الكل را ذكر كرده اند. ١٨/٦ بيماران مورد ارزيابي مقاومت به يك، دو و (در يك مورد) سه آنتي بيوتيك از آنتي بيوتيك هاي مورد آزمايش ما نشان داده اند.

بيش ترين ميزان مقاومت مشاهده شده در ميان آنتي بيوتيك ها، نسبت به داروي اريترومايسين (١٣%) بوده است. اين در حالي است كه اين دارو، به صورت خوراكي تنها توسط ٢٨% بيماران مورد استفاده قرار گرفته است كه البته مصرف ٦٣/٣% بيماران از محلول موضعي اريترومايسين مي تواند در فراواني مقاومت نسبت به اين دارو دخيل باشد. درحالي كه تنها ٢% بيماران كليندامايسين خوراكي و ٩/٣% محلول موضعي كليندامايسين در الكل را مصرف كرده بودند، در ١٠/٧% موارد مقاومت به كليندامايسين مشاهده شد كه تمامي اين موارد مقاومت هم زمان به اريترومايسين نيز داشتند. در مورد ساير آنتي بيوتيك هاي آزمايش شده در طرح تحقيقاتي ما يعني تتراسايكلين ، مينوسايكلين، آمپي سيلين و سفالكسين هيچ مورد مقاومي مشاهده نشد و تمامي سويه هاي پروپيوني باكتريوم آكنه مورد آزمايش به اين آنتي بيوتيك ها حساس بوده اند.

Eady EA و همكارانش (١٠) به افزايش قابل ملاحظه مقاومت آنتي بيوتيكي در پروپيوني باكتريوم آكنه از ٣٤/٥% بيماران درسال ١٩٩١ به ٦٠% در سال ١٩٩٦ اشاره كرده اند. آن ها بيشترين ميزان مقاومت را براي داروي اريترومايسين به دست آورده اند و ذكركرده اند كه ١٦% بيماران در١٩٩٦ به تتراسايكلين و داكسي سايكلين مقاوم بوده اند. آن ها مقاومت به مينوسايكلين را نادرگزارش كرده اند. اين محققين ذكر كرده اند كه مقاومت به اريترومايسين در اثر يك موتاسيون ژني در پروپيوني باكتريوم آكنه و با متيلاسيون 23 Sr RNA رخ مي دهد و اين موتاسيون باعث مقاومت پروپيوني باكتريوم آكنه به اريترومايسين و كليندامايسين به صورت همزمان مي شود.

توصيه مي شود جهت به حداقل رساندن احتمال مقاومت ميكروبي در آكنه هاي التهابي متوسط تا شديد از آنتي بيوتيك هاي خوراكي و تركيبات رتينوئيد موضعي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

(با يا بدون مصرف بنزيل پراکسيد) و درمان نگهدارنده با رتينوئيدهاي موضعي استفاده گردد. همچنين مدت زمان توصيه شده جهت درمان آنتي بيوتيکي ۳ ماه مي باشد (۹و۱۱).

بـر پايـه اطلاعـات بدسـت آمـده از ايـن طـرح پيـشنهاد مي‌کنيم که مطالعات بعدي به صورت کارآزمايي بـاليني بـر روي گـروه بيمـاراني کـه بـراي اولـين بـار آنتـي‌بيوتيـک دريافت مي‌کنند طراحي و اجرا شود و مداخله به اين صورت که درمان با آنتـي‌بيوتيـک هـاي مـورد نظـر شـروع شـده و بصورت دقيق با تکميل کردن کـارت هـاي اطلاعـاتي تحـت نظر باشد و بر پايه اطلاعات دقيق تري کـه بـه ايـن صـورت حاصل مي‌شود، مجدداً در قسمت بررسي ارتبـاط درمـان بـا ميزان بروز مقاومت آنتي‌بيـوتيکي تجزيـه و تحليـل آمـاري، صورت گيـرد. نکتـه قابـل بحـث در ايـران، طريقـه مـصرف داروهاي آنتي‌بيوتيکي و فرهنگ مصرف داروها مي‌باشد. چرا که بيماران بسياري با آکنه شديد در اين مطالعه حتي بـراي يك دوره ي کامل و صـحيح آنتـي‌بيوتيـك دريافـت نکـرده بودند. اين موضوع مـا را بـه ايـن فکـر وا داشـت کـه حتـي مـي‌تـوان در جهـت تـصحيح و بهبـود ايـن معـضل، طرح هاي تحقيقاتي ديگري را پايه‌ريزي و اجـرا نمـود تـا از نتايج آن ها در بهينه سازي الگوي مصرف آنتـي‌بيوتيـك هـا استفاده شود.

تشکر و قدرداني

با سپاس فراوان از خانم ها مهناز صارمي و رقيه صـبوريان که در مراحل انجام آزمايشات ما را ياري نمودند.

REFERENCES

1. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, Berlin JA. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. Arch Dermatol 2005;141(9): 1132-6.
2. Thiboutot DM, Gollnick HP. Treatment considerations for inflammatory acne: Clinical evidence for adapalene 0.1% in combination therapies. J Drugs Dermatol 2006;5(8):785-94.
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, editors. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott. 2006; P:764-6.
4. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne:a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. Br J Dermatol 1999;140(4): 672-6.
5. Nishijima S, Kurokawa I, Kawabata S. Sensitivity of Propionibacterium acnes isolated from acne patients: comparative study of antimicrobial agents. J Int Med Res. 1996;24(6):473-7.
6. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post adolescent acne: a review of clinical features. Br J Dermatology 1997;136:66-70.
7. James WD, Berger TG, Elston DM, editors. Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology, 9th ed. WB Saunders Elsevier. 2006.
8. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, et al. Antibiotic_resistant Propionibacterium acnes on the skin of patients with moderate to severe acne Stockholm. Anaerobe 2004;10(3):155-64.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

9. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendation for acne management. Pediatrics 2007;119(3):650.

10. Eady EA. Bacterial resistance in acne. Dermatology 1998;196;59-66.

11. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2006;4(10):828-41.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]