

## دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

### حساسیت دارویی سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس

#### چکیده

**زمینه و هدف:** سیستمیک فیبروزیس (CF) یک بیماری ژنتیکی اتوزومال مغلوب و سودوموناس آئروژینوزا یکی از شایع‌ترین باکتری‌هایی است که در این بیماران کلونیزه می‌گردد. مقاومت روز افزون این باکتری به اکثر عوامل ضد میکروبی به یکی از مهمترین چالش‌های پیشرو در درمان این بیماران تبدیل شده است. در مطالعه حاضر میزان کلونیزاسیون افراد CF با سودوموناس آئروژینوزا و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در جدایه های جدا شده مورد بررسی قرار گرفت.

**روش بررسی:** در طی یک سال از ۱۰۰ بیمار مبتلا به CF نمونه خلط و سواب تنفسی جمع آوری گردید. پس از کشت نمونه‌های جمع آوری شده، با استفاده از آزمون‌های بیوشیمیایی تعدادی از نمونه‌ها به عنوان سودوموناس آئروژینوزا گزارش گردیدند. برای سویه های موکوئیدی شناسایی سودوموناس همانند سویه های غیر تولید کننده آلترینات انجام گرفت تنها برای رسیدن به تک کلنی خالص از پاساژهای مکرر استفاده شد. برای نمونه های سودوموناس الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی برای تعدادی از عوامل ضد میکروبی با استفاده از روش کربی بایر و بر اساس معیارهای CLSI تعیین گردید.

**یافته ها:** از ۱۰۰ نمونه‌ی مورد بررسی، ۴۰ نمونه (۴۰٪) به عنوان سودوموناس آئروژینوزا مثبت گزارش گردید. شیوع سودوموناس آئروژینوزا در رده سنی ۱-۳ سال، ۴-۱۲ سال، ۱۳ سال به بالا به ترتیب ۲۳/۸، ۳۶/۸۴ و ۸۰ درصد گزارش گردید.

**نتیجه گیری:** از نظر آماری اختلاف معنی داری بین افزایش سن و میزان ابتلا به سویه های سودوموناس آئروژینوزا وجود دارد و با افزایش سن میزان کلونیزاسیون با سودوموناس آئروژینوزا افزایش یافت.

**واژه های کلیدی:** سودوموناس آئروژینوزا، سیستمیک فیبروزیس، مقاومت دارویی

**محمد مهدی سلطان دلال**  
استاد میکروب شناسی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی مواد غذایی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

**محمد رهبر**  
استاد میکروب شناسی، آزمایشگاه مرجع سلامت، وزارت بهداشت و درمان، تهران، ایران

**معصومه دورقی**  
استادیار میکروب شناسی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی مواد غذایی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

**عباس رحیمی فروشانی**  
دانشیار اپیدمیولوژی و آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

**قمر تاج خان بابائی**  
دانشیار، ریه کودکان، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

**ماندانا مبرهن**  
کارشناس ارشد باکتری شناسی، بخش میکروب شناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

**فاطمه قاسمی**  
کارشناس ارشد میکروب شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

**نویسنده مسئول: فاطمه قاسمی**  
پست الکترونیک: ghasemi\_ghasemi@yahoo.com  
تلفن: ۰۹۱۲۲۹۵۱۰۵۲

**آدرس:** دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

دریافت: ۹۲/۴/۱۵

ویرایش پایانی: ۹۳/۳/۱۶

پذیرش: ۹۳/۴/۱۶

#### آدرس مقاله

سلطان دلال م م، رهبر م، دورقی م، رحیمی فروشانی ع، خان بابائی ق، مبرهن م، قاسمی ف "حساسیت دارویی سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس" مجله علوم آزمایشگاهی، زمستان ۱۳۹۳، دوره هشتم (شماره ۵): ۵۷-۶۳

## مقدمه

سیستیک فیبروزیس (CF) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی است که موجب ناتوانی پیشرونده و مرگ زودرس می‌گردد (۲،۱). جدی‌ترین مشخصه این بیماری، سختی تنفس ناشی از عفونت مکرر ریه است که متأسفانه با درمان آنتی‌بیوتیکی و سایر اقدامات پزشکی بهبود نمی‌یابد (۴). ریه این بیماران در سنین کودکی توسط باکتری‌ها کلونیزه و عفونی می‌شود. این باکتری‌ها در موکوس تغییر یافته مجاری کوچک هوایی ریه پنهان می‌گردند. در نهایت این شرایط منجر به تشکیل بیوفیلم شده که مانع از نفوذ آنتی‌بیوتیک و سلول‌های سیستم ایمنی می‌گردد (۵). در فرد مبتلا جمعیت‌های باکتریایی در طی زمان تغییر می‌کند. در اوایل زندگی اغلب هموفیلوس آنفلولانزا و استافیلوکوکوس اورئوس ریه را کلونیزه می‌نمایند و به دنبال آن باکتری‌هایی همچون سودوموناس آئروژینوزا، سودوموناس اسپاسیا، استنوتروفوموناس مالتوفیلیا، آلکالیژنز گزیلواکسیدانس و مایکوباکتری‌های غیر سلی در افراد بالغ مبتلا به سیستیک فیبروزیس کلونیزه می‌شوند (۶). سودوموناس آئروژینوزا شایع‌ترین عامل بیماری‌زای عفونت دستگاه تنفس در افراد مبتلا به سیستیک فیبروزیس می‌باشد. عفونت از کودکی آغاز و تا ۸۰ درصد بالغین با این باکتری کلونیزه می‌شوند. میزان مرگ و میر با نسبت کلونیزه شدن این باکتری ارتباط دارد (۷). عوامل خطر موثر در کلونیزاسیون سودوموناس آئروژینوزا در این بیماران شامل سن، شدت اختلالات زمینه ساز و سابقه‌ی بستری شدن در بیمارستان می‌باشد. علاوه بر این سوء تغذیه، عامل مستعد کننده ابتلاء به عفونت‌های ریوی است (۸). تجمع این باکتری در ریه منجر به احاطه شدن باکتری با لایه‌ای از آلژینات، تشکیل بیوفیلم و ایجاد سد نفوذ ناپذیر در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌گردد. اعتقاد بر این است که کلونیزاسیون ریه در ابتدا توسط سویه‌های غیرموکوتیدی صورت می‌گیرد و در نتیجه‌ی مزمن شدن عفونت، سویه‌های موکوتیدی در افراد مبتلا به سیستیک فیبروزیس جایگزین می‌شوند (۹). برخی از گزارش‌ها اخیر در مورد الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا در بیماران CF بیانگر افزایش مقاومت به عوامل ضد میکروبی در این افراد می‌باشد.

میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های سودوموناس آئروژینوزای جدا شده از افراد CF به طور قابل توجهی بالاتر از سویه‌های جدا شده این باکتری از سایر بیماران می‌باشد. استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌های مختلف برای درمان سودوموناس آئروژینوزا در افراد CF نقش مهمی در افزایش این مقاومت‌ها داشته است. مکانیسم‌های مختلف برای مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به عوامل آنتی‌بیوتیکی وجود دارد از آن جمله می‌توان به نفوذ پذیری پائین دیواره سلولی نسبت به عوامل ضد میکروبی و نیز پمپ‌های افلاکس اشاره کرد. سودوموناس آئروژینوزا می‌تواند ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را از طریق پلاسمید، ترانسپوزون یا باکتریوفاژ کسب کند (۱۰). شیوع سودوموناس آئروژینوزا در افراد CF در دنیا متفاوت گزارش شده است. در بلژیک و کانادا شیوع سودوموناس در این بیماران ۸۰ درصد گزارش گردیده است (۱۱،۱۲). در مطالعه‌ای انجام شده در دانشگاه شهید بهشتی تهران در سال ۱۳۸۸، شیوع این باکتری در افراد CF ۶۷/۴ درصد گزارش شد (۱۳). همچنین در مطالعه انجام شده توسط فاضلی و همکاران در سال ۱۳۹۰ دراصفهان شیوع سودوموناس آئروژینوزا در بیماران سیستیک فیبروزیس ۳۵/۵ درصد گزارش گردید (۶). هدف از مطالعه حاضر بررسی سودوموناس آئروژینوزا در بیماران CF، بررسی مورفولوژی کلنی و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی این جدایه‌ها می‌باشد.

## روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مطالعات مقطعی بود که در گروه میکروب‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. جمع‌آوری نمونه‌ها از ۱۰۰ بیمار مبتلا به سیستیک فیبروزیس طی مدت یک سال از سه بیمارستان در تهران صورت گرفت. اطلاعات مربوط به بیماران از طریق دسترسی به پرونده آنها و یا همکاری مسئولین مربوطه جمع‌آوری گردید. بیماران مورد مطالعه در محدوده سنی ۱-۳۸ سال با میانگین سنی  $(7/87 \pm 9/32)$  قرار داشتند. بیماران فاقد سابقه قبلی از بیماری زمینه‌ساز دیگر بودند. ۲/۳ از بیماران آلوده به سودوموناس دارای سابقه حداقل یکبار بستری در بیمارستان بودند و از این میان ۱۸ بیمار به تازگی در بیمارستان

با استفیلوکوکوس اورئوس و ۱۵ بیمار با سایر کوکویاسیل های گرم منفی غیر تخمیری آلوده شده بودند. به جهت بررسی مناسب تر، بیماران مورد بررسی بر اساس پراکندگی سنی در سه گروه سنی الف (۱-۳ سال)، گروه سنی ب (۴-۱۲ سال)، گروه سنی ج (۱۳ سال به بالا) قرار گرفتند. از ۴۲ بیمار مبتلا به سیستمیک فیبروزیس در گروه الف، ۱۰ نفر مثبت (۲۳/۸ درصد)، از ۳۸ بیمار مورد بررسی در گروه ب، ۱۴ نفر (۳۶/۸۴ درصد) و در گروه ج از ۲۰ بیمار تحت بررسی ۱۶ نمونه (۸۰ درصد) از نظر وجود سودوموناس آئروژینوزا مثبت شدند. از نظر آماری ارتباط معنی داری بین کلونیزاسیون با سودوموناس آئروژینوزا و گروه های سنی در بیماران مورد بررسی وجود داشت به طوری که با افزایش سن میزان کلونیزاسیون با این باکتری در بیماران CF افزایش نشان داد. از ۴۰ جدایه سودوموناس آئروژینوزا جدا شده در این مطالعه، ۱۹ جدایه دارای کلنی موکوئیدی (۴۷/۵ درصد)، ۱۷ جدایه دارای کلنی غیر موکوئیدی (۴۲/۵ درصد) و ۴ جدایه نیز (۱۰ درصد) دارای هر دو نوع کلنی بودند (شکل ۱). کلنی موکوئیدی در گروه سنی الف ۷/۱۴ درصد، در گروه سنی ب ۱۵/۷ درصد و در گروه ج ۵۰ درصد گزارش گردید. میزان مقاومت جدایه های سودوموناس آئروژینوزا نسبت به کاربنی سیلین، مزلوسیلین، پیراسیلین - تازوباکتام، ایمی پنم، سیپروفلوکساسین، کلیستین، توبرامایسین، جنتامایسین، سفنازیدیم و آزترونام به ترتیب ۱۷/۵، ۳۰، ۱۲/۵، ۱۲/۵، ۳۵، ۵، ۳۷/۵، ۳۰، ۷۰، ۳۰ درصد گزارش شد (جدول ۱). در این مطالعه بیشترین میزان مقاومت به سفنازیدیم و کمترین میزان مقاومت مربوط به کلیستین بود. مقاومت در سفنازیدیم به طور چشمگیری در بیمارستان شماره ۳ (۸۱٪) نسبت به دو بیمارستان دیگر (۴۰٪) بالاتر بود.

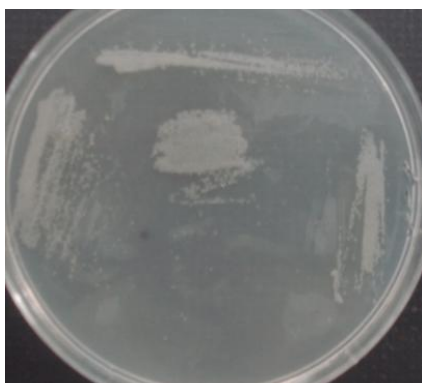
بستری شده بودند. همچنین بیمارانی که هم زمان با چندین سویه از سودوموناس کلونیزه شده بودند دارای چندین سابقه بستری در بیمارستان بودند. نمونه های خلط و سوابب تنفسی پس از جمع آوری درون ظروف استریل به آزمایشگاه منتقل، و به طور جداگانه بر روی محیط های مک کانکی، ستریماید و بلاد آگار کشت داده شدند. کلنی های مشکوک به سودوموناس آئروژینوزا (اکسیداز مثبت و گرم منفی) توسط آزمایشات بیوشیمیایی شامل TSI، سترات، OF، بررسی حرکت در دمای ۴۲ درجه سانتی گراد، آرژنین هیدرولاز، دکربوکسیلاسیون لیزین و اورنیتین و پیگمانتاسیون مورد تشخیص و تائید نهایی قرار گرفتند. سپس جدایه های سودوموناس آئروژینوزا با استفاده از روش کربی بایر و بر اساس معیارهای CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) از نظر حساسیت نسبت به کاربنی سیلین، مزلوسیلین، پیراسیلین، ایمی پنم، سیپروفلوکساسین، کولیستین، توبرامایسین، جنتامایسین، سفنازیدیم و آزترونام مورد بررسی قرار گرفتند.

#### یافته ها

از ۵۴ نمونه متعلق به زنان ۱۹ جدایه و از ۴۶ نمونه متعلق به مردان ۲۱ جدایه با استفاده از تست های فنوتیپی (به طور کلی ۴۰ جدایه) آلوده به سودوموناس آئروژینوزا گزارش گردیدند. از ۴۰ بیمار مبتلا به سودوموناس، ۱۸ بیمار (۴۵٪) با تعداد فراوانی از این باکتری کلونیزه شده بودند و در ۹ بیمار (۲۲/۵٪) تعداد بسیار اندک از باکتری بر روی سطح محیط ظاهر شد بطوری که برای جدا سازی باکتری به محیط های غنی کننده نیاز بود. تفاوت در میزان کلونیزاسیون با سودوموناس آئروژینوزا در بین زنان و مردان از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین ۷ بیمار با برخولدریا سپاسیا، ۴۵ بیمار

جدول ۱- توزیع فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزای جدا شده از بیماران مختلف سیستمیک فیبروزیس

نام/نتایج	کاربنی سیلین	مزلوسیلین	پیراسیلین تازوباکتام	ایمپنم	سیپروفلوکساسین	کولیستین	توبرامایسین	جنتامایسین	سفنازیدیم	آزترونام
S	۲۰	۲۸	۳۵	۳۴	۲۱	۳۸	۲۱	۲۱	۸	۱۵
I	۱۳			۱	۵		۴	۷	۴	۱۳
R	۷	۱۲	۵	۵	۱۴	۲	۱۵	۱۲	۲۸	۱۲



شکل ۱-الف- فرم موکوئیدی سودوموناس آئروژینوزا در محیط ستریمید آگار ب- فرم غیر موکوئیدی سودوموناس آئروژینوزا در محیط ستریمید آگار

## بحث

در برزیل با مطالعه بر روی ۶۹ بیمار CF، شیوع سودوموناس آئروژینوزا را ۳۶/۲ درصد گزارش کردند همچنین در مطالعه بالا مشخص گردید با بالا رفتن سن بیماران، میزان جداسازی سودوموناس آئروژینوزا از ریه این بیماران افزایش یافت که نتایج حاصل از این بررسی با مطالعه حاضر مطابقت دارد به طوری که در گروه الف، درصد جداسازی ۲۳/۸، گروه سنی دوم ب ۳۶/۸۴ و در گروه سنی ۸۰ درصد گزارش گردید و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (۱۹). عفونت مزمن با سودوموناس آئروژینوزا با کاهش سریع در عملکرد ریه همراه است، به ویژه اگر با سویه‌های موکوئیدی کلونیزه شده باشد (۲۰-۲۲). اگرچه بیشتر بیماران در ابتدا با جدایه‌های غیرموکوئیدی آلودگی می‌گردند، اما با گذشت زمان با سویه‌های موکوئیدی تولیدکننده آژینات جایگزین خواهند شد. آلودگی زودهنگام با سویه‌های موکوئیدی سودوموناس آئروژینوزا سبب افزایش ۴ برابری در کاهش بقاء و دوام بیمار می‌گردد. سن متوسط بیمارانی که به فرم موکوئیدی سودوموناس آئروژینوزا مبتلا می‌شوند، ۱۳ سال و سن متوسط کلونیزاسیون با انواع غیرموکوئیدی یک سال می‌باشد (۲۳، ۲۴). در مطالعه انجام شده توسط فاضلی و همکاران در اصفهان شیوع سودوموناس آئروژینوزا ۳۵/۵ درصد گزارش گردید که از ۲۱ جدایه سودوموناس آئروژینوزای جدا شده از بیماران مبتلا به CF، ۱۹ جدایه (۴۲/۹ درصد) شکل موکوئیدی را نشان می‌دادند که میانگین سنی در این گروه ۹/۴ سال بود (۶). در مقایسه با مطالعه انجام شده در اصفهان، در مطالعه حاضر از

سیستیک فیبروزیس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کشنده ژنتیکی است که اغلب به دلیل ضعف سیستم ایمنی ریه بیماران با میکروارگانسم‌های مختلفی مانند سودوموناس آئروژینوزا، سودوموناس اسپاسیا، استنوتروفوموناس مالتوفیلیا، آلکالی ژنز گزالیواکسیدانوس و مایکوباکتری‌های غیرسلی کلونیزه می‌گردد. در این میان سودوموناس آئروژینوزا به عنوان شایع‌ترین عامل بیماری‌زا در بیماران CF به شمار می‌آید. کلونیزاسیون با میکروارگانسم‌ها از سنین پایین شروع می‌شود (۷، ۶). در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، سرفه علامت غالب می‌باشد که در ۱۰ ماهه اول زندگی بروز می‌کند (۱۶، ۱۵). بیشتر بیماران تا سنین نوجوانی با سودوموناس آئروژینوزا کلونیزه می‌شوند. عفونت اولیه با سودوموناس آئروژینوزا می‌تواند گذرا باشد که تعداد کمی از آنها به طور خودبه‌خودی حذف می‌گردند (۱۷، ۹). میزان شیوع سودوموناس آئروژینوزا در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس بین گروه‌های سنی مختلف، ۲۰-۸۵ درصد گزارش شده است (۶). به طور کلی گفته می‌شود تا سن ۱۸ سالگی، ۸۰ درصد بیماران با این باکتری کلونیزه می‌شوند (۱۸، ۱۳). در این مطالعه بررسی میزان شیوع سودوموناس آئروژینوزا، مورفولوژی کلنی‌ها، مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری مورد بررسی قرار گرفت. با بررسی ۱۰۰ بیمار سیستیک فیبروزیس، ۴۰ نفر (۴۰ درصد) از نظر وجود سودوموناس آئروژینوزا، مثبت گزارش شد. در مطالعه حاضر ۶۷ درصد بیماران در محدوده سنی زیر ۱۰ سال قرار داشتند. Santana و همکاران

بود. که این افزایش چشمگیر علاوه بر بالاتر بودن محدوده سنی بیماران مورد مطالعه، می تواند به دلیل این باشد که بیماران بستری در این بخش در حال دریافت سویه های مقاوم به سفنازیدیم از بیماران بستری در همان بخش یا سایر قسمت های بیمارستان هستند. در مطالعه صورت گرفته توسط فاضلی و همکاران، ۸۶ درصد جدایه های جدا شده از بیماران سیستمیک فیروزیس به سفنازیدیم مقاومت نشان داده اند ولی فقط ۹/۵ درصد جدایه ها به آمیکاسین و جنتامایسین مقاوم بودند (۶). در مطالعه حاضر درصد بالاتری از مقاومت به جنتامایسین (۳۰ درصد) و سیروفلوکساسین (۳۵ درصد) مشاهده گردید. این باکتری به دلیل درصد بالای کلونیزاسیون در افراد سیستمیک فیروزیس نقش مهمی را در وضعیت این بیماران ایفاء می کند. بنابراین شناسایی صحیح و به موقع این باکتری در ریه این بیماران می تواند عامل موثری در مدیریت درمان و جلوگیری از تجویز نابجای آنتی بیوتیک باشد. بر طبق نتایج این مطالعه بیمارانی که سابقه بستری شدن در بیمارستان را دارند بیشتر در معرض خطر ابتلا به انواع سویه های سودوموناس و سایر باکتری ها را دارند. از این رو پیشنهاد می-گردد از بستری شدن غیر ضروری بیماران سیستمیک فیروزیس در بیمارستان به منظور جلوگیری از کلونیزه شدن با سودوموناس خودداری شود.

### نتیجه گیری

از نظر آماری اختلاف معنی داری بین افزایش سن و میزان ابتلا به سویه های سودوموناس آئروژینوزا وجود دارد و با افزایش سن میزان کلونیزاسیون با سودوموناس آئروژینوزا افزایش یافت.

### تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۱۹۶۶ مورخ ۱۳۹۰/۵/۳ می باشد. همچنین کارکنان آزمایشگاه های بیمارستان های مفید، مسیح دانشوری و مرکز طبی کودکان که در جمع آوری نمونه کمال همکاری را داشتند، صمیمانه تشکر می نمایم.

۴۰ جدایه سودوموناس آئروژینوزای جدا شده، ۱۹ جدایه (۴۷/۵ درصد) دارای کلنی موکوئیدی و ۱۷ جدایه دارای کلنی غیرموکوئیدی (۴۲/۵ درصد) بود. میانگین سنی در انواع جدایه های دارای کلنی موکوئیدی ۱۳/۱۵ و انواع غیر موکوئیدی ۵/۸ سال بود. در مطالعه انجام شده توسط افتخار و همکاران در دانشگاه شهید بهشتی تهران، از ۴۶ بیمار CF مورد مطالعه، ۳۱ بیمار از نظر سودوموناس آئروژینوزا مثبت گزارش گردید (۶۷/۴ درصد). در این مطالعه بیماران در ۴ گروه سنی قرار گرفتند که مشخص گردید با افزایش سن بیماران میزان کلونیزاسیون بیماران CF با سودوموناس آئروژینوزا افزایش می یابد. در این مطالعه ۱۵ جدایه دارای کلنی موکوئیدی ( ۴۸/۳۸ درصد)، ۱۲ جدایه دارای کلنی غیرموکوئیدی ( ۳۸/۷ درصد)، ۴ کلنی ( ۱۲/۹ درصد) دارای هر ۲ نوع کلنی بود. همچنین با افزایش سن میزان ابتلا به انواع موکوئیدی سودوموناس آئروژینوزا افزایش یافت (۱۳)، که با مطالعه حاضر هم خوانی داشت. در مطالعه افتخار و همکاران سویه ها به بیشتر آنتی بیوتیک های مورد استفاده در درمان حساس بودند. از طرفی بیشترین مقاومت مربوط به امی پنم با ۸۹ درصد و سفوتاکسیم با ۷۴ درصد بودند (۱۳). در مطالعه حاضر، بیماران به تمام آنتی بیوتیک ها مقاومت نسبی نشان دادند. بیشترین مقدار مقاومت مربوط به سفنازیدیم با ۷۰ درصد و کمترین مربوط به کلیستین با ۵ درصد بود. به طور کلی افزایش مقاومت به همه آنتی بیوتیک ها در یکی از سه بیمارستان مورد مطالعه نسبت به سایرین مشاهده گردید که از نظر آماری معنی دار نبود و این افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی می تواند ناشی از سن بالای بیماران مراجعه کننده به این بیمارستان باشد. بیمارانی که از کودکی در معرض درمان با طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها بودند و اکنون در بزرگسالی که به این بیمارستان مراجعه می کنند به بسیاری از عوامل ضد میکروبی نسبت به دو بیمارستان دیگر که بیماران مراجعه کننده بیشتر کودکان هستند، مقاومت بیشتری نشان می دهند. این در حالی است که افزایش مقاومت سفنازیدیم در این بیمارستان به طور معنی داری بیشتر از دو بیمارستان دیگر

## References

1. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. *Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease.* Cell. 1998; 95(7): 1005-15.
2. Galehdari H, Foroughmand AM, Zandian KM, Mohammad Reza Jafari MP, Andashti B, Soltani A. *Prenatal molecular diagnosis of cystic fibrosis in a family with a child suffering from southwestern Iran.* J Jundishapur Sci Med. 2008; 7(2): 234-40.
3. Andersen DH. *Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study.* Am J Dis Child. 1938; 56(2): 344-99.
4. Pritt B, O'Brien L, Winn W. *Mucoid Pseudomonas in cystic fibrosis.* American journal of clinical pathology. 2007; 128(1): 32-4.
5. Saiman L. *Microbiology of early CF lung disease.* Paediatr Respir Rev. 2004; 5(Suppl A): 367-9.
6. Fazeli H, Akbari R, Moghim Sh, Asadian A, Faghihinia J, Saneeyan H, et al. *Detection of morphotyping characteristics identification antibiotic resistance of Pseudomonas aeruginosa isolated from cystic fibrosis patient.* J Isfahan Med Sci. 2012; 29(171): 1. [Persian]
7. Bethesda M. *Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry. Annual data report.* 2001; 5(2): 221-225.
8. Khodadad A NM, Daneshjoo F, Ashtiani MT, Movahedi M, Sadr M, Almas A. *Pulmonary Pseudomonas Colonization in Cystic Fibrosis.* Tanaffos. 2006; 5(2): 41-8.
9. Starner TD1, McCray PB Jr; American College of Physicians; American Physiological Society. *Pathogenesis of Early Lung Disease in Cystic Fibrosis: A Window of Opportunity To Eradicate Bacteria.* Ann Intern Med 2005; 143(11): 816-22.
10. Lambert PA. *Mechanisms of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa.* J R Soc Med. 2002; 95(41): 22-6.
11. West SE1, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, et al. *Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors.* JAMA 2002; 287(22): 2958-67.
12. Spilker T, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. *PCR-based assay for differentiation of Pseudomonas aeruginosa from other Pseudomonas species recovered from cystic fibrosis patients.* J Clin Microbiol. 2004; 42(5): 2074-2079.
13. Eftekhari F, Hosseinkhan N, Asgharzadeh A, Tabatabaie A. *Genetic profiling of Pseudomonas aeruginosa isolates from Iranian patients with cystic fibrosis using RAPD-PCR.* Iran J Basic Med Sci. 2009; 12(3): 126-32.
14. M100-S21. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.* 21<sup>th</sup> informational supplement. Wayne, PA. CLSI. 2011; 30(6): 115-140.
15. Agarwal G, Kapil A, Kabra SK, Das BK, Dwivedi SN. *Characterization of Pseudomonas aeruginosa isolated from chronically infected children with cystic fibrosis in India.* BMC Microbiol. 2005; 5:43.
16. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. *Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis.* Pediatr Pulmonol. 2001; 32(5): 356-66.
17. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. *Longitudinal assessment of Pseudomonas aeruginosa in young children with cystic fibrosis.* J Infect Dis. 2001; 183(3): 444-52.
18. Hart CA, Winstanley C. *Persistent and aggressive bacteria in the lungs of cystic fibrosis children.* Br Med Bull. 2002; 61: 81-96.
19. Santana MA, Matos E, do Socorro Fontoura M, Franco R, Barreto D, Lemos AC. *Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil.* Braz J Infect Dis. 2003; 7(1): 69-72.
20. Demko CA, Byard PJ, Davis PB. *Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection.* J Clin Epidemiol. 1995; 48(8): 1041-9.
21. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis.* Pediatr Pulmonol. 2002; 34(2): 91-100.
22. Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfalt R, Lindblad A, et al. *Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis.* Pediatr Pulmonol. 2002; 33(6): 483-91.
23. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. *Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis.* JAMA. 2005; 293(5): 581-8.
24. Parad RB, Gerard CJ, Zurakowski D, Nichols DP, GB. P. *Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and immune status and only modestly by genotype.* Infect Immun. 1999; 67(9): 4744-50.
25. Khalilzadeh S, Boloursaz M, Baghaie N, Heidarian Fard E, Hassanzad M, Emami H. *Microbial Colonization and Drug Resistance in Patients with Cystic Fibrosis.* J Compr Ped. 2012; 3(1): 25-8.

