

مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی

شیما شنتیائی^{۱*}

۱. گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران

*نویسنده مسئول: shantiaee.s@gmail.com

چکیده

بیماری دیابت یک مشکل در حال پیشرفت جوامع مدرن امروزی است. برآورد تعداد کل افرادی که از این بیماری رنج می‌برند مشکل است. تقریباً ۲۰ درصد بیماران دیابتی در طول حیات خویش مبتلا به عفونت زخم پا می‌شوند که در صورت عدم درمان مؤثر می‌تواند کیفیت زندگی این افراد را مختل سازد. از طرف دیگر درمان این عارضه بسیار پر هزینه می‌باشد. عفونت‌های پای دیابتی DFIs یکی از مسائل مهم بهداشت عمومی است و شناسایی میکروارگانیسم‌هایی که باعث ایجاد عفونت‌های مضر چند میکروبی می‌شود برای یافتن درمان مناسب آنتی بیوتیک مفید است. در همین حال، گزارش‌های بسیاری نشان داده است که مقاومت آنتی بیوتیکی به طور چشمگیری در حال افزایش است. بنابراین تشخیص زود هنگام ضایعات و شروع سریع درمان ضد میکروبی مناسب برای کنترل عفونت و جلوگیری از عوارض و بهبود کیفیت زندگی ضروری است. آزمون حساسیت آنتی بیوتیک مورد نیاز برای مدیریت عفونت است که می‌تواند به انتخاب گزینه‌های درمانی بهتر کمک کند.

واژه‌های کلیدی: دیابت، زخم پای دیابتی، مقاومت آنتی بیوتیکی، درمان ضد میکروبی

مقدمه

دیابت قندی نوعی اختلال متابولیک شایع است که وقتی پانکراس (لوزالمعده) انسولین تولید نمی‌کند یا وقتی که بدن نمی‌تواند از انسولین تولید شده استفاده مؤثر کند، اتفاق می‌افتد (۱). بیماران دیابتی در طول حیات خویش مبتلا به زخم پای عفونی می‌شوند که علاوه بر تحمیل هزینه‌ی بالا احتمال بروز عوارضی نظیر قطع اندام تحتانی و متعاقباً مشکلات روحی و حرکتی فراوان و اختلال در کیفیت زندگی پیش می‌آید (۲). به طور عمده عفونت‌های پای دیابتی، عفونت باکتری‌های مخلوط شده می‌باشد و مدیریت مناسب این عفونت‌ها، بخش انتخاب مناسب آنتی بیوتیک را براساس نتایج آزمایش‌های کشت و نتایج حساسیت ضد میکروبی مطرح می‌کند. آگاهی از میکروب‌هایی که باعث عفونت می‌شوند در تعیین مناسب آنتی بیوتیک مفید است (۳). از این رو این مطالعه به منظور مروری بر بررسی‌های انجام شده بر روی مشخصات باکتریایی زخم پای دیابتی آلوده و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی جدایه‌های باکتریال انجام شده است.

دیابت

دیابت یکی از بیماری‌های مزمن و بسیار با اهمیت و یک مشکل بزرگ بهداشتی است. طبق تعریف انجمن دیابت آمریکا، دیابت شیرین به گروهی از بیماری‌های متابولیک گفته می‌شود که ویژگی مشترک آن‌ها افزایش سطح قند خون به علت نقص در ترشح انسولین، یا نقص در عملکرد آن‌ها و یا هر دو می‌باشد. دیابت و عوارض ناشی از آن جمعیت زیادی را در سراسر دنیا مبتلا کرده است و به سرعت در حال گسترش می‌باشد. به گونه‌ای که تخمین زده می‌شود شیوع آن در تمامی گروه‌های سنی در سراسر دنیا از ۲/۸ درصد در سال ۲۰۰۰ به ۴/۴ درصد در سال ۲۰۳۰ برسد (۴). به طوری که شیوع آن در سال ۱۹۸۵، ۳۰ میلیون نفر، در سال ۲۰۱۰، ۲۸۵ میلیون نفر بوده و در ۲۰۳۰ میلادی این آمار ۴۳۹ میلیون نفر افزایش خواهد یافت. با توجه به آمار تزايد بیماری دیابت در جهان، سازمان بهداشت جهانی (WHO) آن را به عنوان یک اپیدمی نهفته اعلام کرد. این بیماری پنجمین علت مرگ و میر و اولین علت نارسایی مزمن کلیه، قطع پای غیر تروماتیک و نابینایی در بسیاری از جوامع است (۵).

زخم پای دیابتی

زخم پا یک عارضه شایع در بیماران دیابتی است که شیوع آن بیش از ۲۵ درصد است سالانه بیش از ۱ میلیون نفر از افراد دیابتی پای خود را به علت این بیماری از دست می‌دهند یعنی هر ۳۰ ثانیه یک قطع ناشی از دیابت اتفاق می‌افتد (۶). بیش از ۷۰ درصد قطع پا در دنیا در افراد دیابتی دیده می‌شود. تعداد موارد سالانه بستری ناشی از پای دیابتی رو به افزایش بوده که در اکثر موارد ناشی از بیماری‌های عروقی محیطی است. ریسک فاکتورهای اصلی مستعد کننده زخم پای دیابتی عبارتند از: نوروپاتی، اسکلوپاتی و اختلال در سیستم ایمنی. اصطلاح پای دیابتی، شامل طیفی از ناهنجاری‌هاست که پای در معرض زخم (پای نوروپاتیک و پای دارای اختلال عروق محیطی) و پای زخم شده و پای شارکوت (Charcot) را شامل می‌شود. در کشورهای پیشرفته بیش از ۵ درصد افراد مبتلا به دیابت دچار مشکلات و عوارض پا هستند. تشکیل زخم‌های عفونی مهم ترین علت بستری شدن این بیماران در بیمارستان است. مهم ترین فاکتور مستعدکننده ابتلا به عفونت در بیماران دیابتی، زخم پا است که اغلب مرتبط با نوروپاتی محیطی است. بیماری عروقی محیطی و اختلالات ایمنی در درجه دوم اهمیت قرار دارند. بیماران مبتلا به ملیتوس به علت نوروپاتی، اختلال عروقی و کاهش عملکرد نوتروفیل‌ها در معرض عفونت‌های شدید می‌باشند. از میان این اختلالات فوق، نوروپاتی اهمیت زیادی دارد زیرا این بیماران ممکن است درجه حرارت و درد را حس نکنند و حتی اگر جسم خارجی به کف پای آن‌ها فرو رود متوجه نشوند. حتی می‌تواند باعث تغییر شکل انگشتان پا شود به علت اینکه بیماران متوجه فشار کفش بر روی انگشتان نمی‌شوند. در نهایت پای بیماران در ناحیه کف پا زخم شده که در صورت عدم تشخیص و درمان صحیح عمیق تر شده و می‌تواند تا استخوان هم پیشرفت کند (۴). اغلب زخم‌ها عفونی می‌شوند و پیشرفت عفونت به سمت بافت نرم استخوان عمدتاً یک فاکتور مهم برای قطع اندام تحتانی است (۷). زخم پای دیابتی بیماران دیابتی می‌تواند خود را به شکل سلولیت، میوزیت، آبسه، فاشییت نکروزان، آرتریت عفونی، تندینیت و استئومیلیت نشان دهد و سرانجام منجر به آمپوتاسیون اندام تحتانی می‌شود (۶). تقریباً ۲۰ درصد بیماران دیابتی

در طول حیات خود مبتلا به عفونت زخم پا می‌شوند که در صورت عدم درمان مؤثر می‌تواند کیفیت زندگی را مختل سازد. از طرف دیگر درمان این عارضه بسیار پرهزینه می‌باشد با توجه به افزایش میزان قطع عضو اندام تحتانی و از طرفی مشکلات روحی و حرکتی که در زندگی افراد بخاطر از دست دادن اندام ایجاد می‌شود انجام مطالعه ای دقیق، جهت پیشنهاد روش‌های پیشگیری و درمان قابل انجام و کم هزینه را لازم می‌نماید و در این راستا شناخت میکروارگانیسم‌های مسئول عفونت برای انتخاب مناسب ترین رژیم درمانی ضرورت دارد (۸). اولین قدم پیشگیری از زخم پا شامل کنترل دیابت، ورزش، اجتناب از سیگار کشیدن و حفظ بدن است. ضمناً معاینه پا از لحاظ بریدگی-ها، تاول‌ها، قرمزی، تورم، ناخن‌های سیاه شده‌ی عفونی، میخچه و هر گونه بریدگی لازم می‌باشد. در این بیماران عواملی نظیر جنسیت (مردها)، قطع قبلی عضو، زخم قبلی، وجود پینه، دفورمیت مفصلی ناشی از اختلال حرکتی و مشکل بینایی و حرکتی به عنوان عوامل خطر قطع عضو شناخته شده اند که بر روی هم اثرات تشدید کننده نیز دارند (۹). اکثریت محققین زخم‌های پای بیماران دیابتی را ناشی از عوارض نوروپاتی، تروما و دفورمیتی می‌دانند (۱۰). به طور کلی عفونت‌های تهدید کننده اندام را می‌توان به صورت سلولیت با گسترش بیش از ۲ سانتی متر از محیط زخم، آبسه عمقی، استئومیلیت یا ایسکمی تعریف کرد. در این عفونت‌ها مخلوطی از کوکسی‌های گرم مثبت هوازی، باسیل‌های گرم منفی هوازی و انواع ارگانیسم‌های بی‌هوازی دیده می‌شوند (۱۱). هنگامی که عفونت وجود داشته باشد باید کشت‌های هوازی بی‌هوازی درخواست گردد و پس از آن درمان مناسب با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف آغاز گردد. علاوه بر آنتی‌بیوتیک، برش و تخلیه، برداشت جراحی بافت نرم استخوان و مفصل و در نهایت در صورت لزوم قطع عضو انجام می‌گردد. در مورد عفونت عمقی، آبسه، سلولیت، کانگرن یا استئومیلیت، بستری نمودن بیمار و درناژ فوری جراحی لازم است. عفونت ممکن است با افزایش ترشحات آگزودایی یا درد موضعی مشخص شود عامل تسریع کننده گانگرن موضعی انگشت‌ها معمولاً عفونت است. تشخیص بالینی سلولیت منتشر با آزمایش‌های

میکروبیولوژیک تکمیل می‌گردد و معمولاً بیش از یک ارگانیسم در بروز آن نقش دارد (۲).

آنتی بیوتیک

آنتی‌بیوتیک که داروی ضد میکروب هم نامیده می‌شود. دارویی است که با عفونت‌های باکتریایی مبارزه می‌کند. اولین آنتی‌بیوتیک یعنی پنی سلین را الکساندر فلمینگ کشف کرد. پس از استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در دهه ۱۹۴۰، بیماری‌ها و مرگ‌ومیر ناشی از عفونت‌ها به وضوح کاهش پیدا کرد.

مقاومت آنتی بیوتیکی

در مورد منشأ پیدایش مقاومت ابتدا به سال‌های ابتدایی قرن بیستم بازگردیم یعنی زمانی که آنتی بیوتیک‌ها کشف شدند و عوامل عفونت را از بین بردند و پس از آن در اواسط قرن بیستم، مصرف کلینیکی آنتی بیوتیک‌ها شروع شد. در همین حال دانشمندان سعی کردند آنتی بیوتیک‌های جدیدی را بوجود آورند. این مسأله منجر به شروع تولید آنتی بیوتیک‌های جدید و ظهور میکروب‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها شد و تا به امروز ادامه دارد (۱۲). باکتری‌ها موجودات هوشمند زنده‌ای هستند که وقتی مقابل ناسازگاری محیطی قرار می‌گیرند، عکس‌العمل نشان می‌دهند. به بیان دیگر تغییرات ژنتیکی که در باکتری‌ها رخ می‌دهد منجر به مقاوم شدن آن‌ها و ظهور اشکال مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها می‌شود. بیشتر باکتری‌ها به طور ذاتی حساسند. به عنوان مثال استافیلوکوک‌ها باکتری‌هایی هستند که ذاتاً در ۵۰ سال قبل حتی به پنی سیلین جواب می‌دادند و لیکن الان / استافیلوکوک‌ها را که بتواند به پنی سیلین حساس باشد به ندرت پیدا می‌کنیم. به طور کلی مکانیسم‌های مقاومت مختلفی وجود دارد، وقتی باکتری در معرض آنتی بیوتیک قرار می‌گیرد امکان بروز جهش در آن وجود دارد یعنی تغییر در اطلاعات ژنتیکی باکتری، توانایی مقاومت به پنی سیلین را به باکتری می‌دهد. مقاومت میکروبی نوعی مقاومت دارویی است که در طی آن یک میکروارگانیسم علی‌رغم وجود آنتی بیوتیک در محیط می‌تواند زنده بماند. توانایی آنتی بیوتیک‌ها در درمان عفونت، بستگی به قدرت آن‌ها در از بین بردن یا توقف رشد باکتری‌ها دارد. برخی باکتری‌ها نسبت به بعضی آنتی بیوتیک‌ها مقاومت طبیعی دارند، به این معنا که با توجه به طیف اثر

آنتی بیوتیک‌ها، برخی آنتی بیوتیک‌ها روی یکسری از باکتری‌ها اثری ندارند. یک نوع دیگر از مقاومت میکروبی اکتسابی است که باکتری‌ها هنگامی که در مقابل ناسازگاری محیطی قرار می‌گیرند آن را کسب می‌کنند. باکتری‌ها موجودات زنده هوشمندی هستند که در مقابل ناسازگاری‌های محیطی مانند قرار گرفتن در معرض آنتی بیوتیک‌ها از خود عکس‌العمل نشان می‌دهند. به بیان دیگر تغییرات ژنتیکی از جمله جهش که در باکتری رخ می‌دهد منجر به مقاوم شدن آن‌ها و ظهور باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها می‌شوند. در واقع مصرف بی‌رویه، نامناسب یا بیش از حد آنتی بیوتیک‌ها سبب گسترش مقاومت میکروبی می‌شود. میکروب‌ها با ایجاد ژن مقاوم در برابر آنتی بیوتیک‌ها، این مقاومت را از نسلی به نسل دیگر منتقل می‌کنند و حتی این ژن مقاومت می‌تواند از یک گونه‌ی میکروبی به گونه دیگر انتقال یابد. اینجاست که با وجود تجویز آنتی‌بیوتیک در مقادیر بالا نه تنها نتیجه‌ای حاصل نمی‌شود بلکه عوارض جانبی بیشتری به جای گذاشته و عفونت پایدار می‌ماند (۱۳). حال سوال مطرح شده این است که آنتی بیوتیک‌ها چگونه بر فعالیت میکروب‌ها جهت مقاومت ژایی تأثیر می‌گذارند؟ چنانچه مصرف آنتی بیوتیک از میزان تجویز شده توسط پزشک کمتر باشد احتمال بروز مقاومت میکروبی افزایش می‌یابد چرا که غلظت‌های میکروبی زیر حد مؤثر سبب افزایش تعداد باکتری‌های مقاوم می‌شود. کامل نکردن دوره درمان نیز ممکن است در بروز مقاومت میکروبی مؤثر باشد (۱۲ و ۱۴). یکی از مکانیسم‌هایی که منجر به مقاومت باکتری در برابر آنتی بیوتیک می‌شود، قابلیت تولید آنزیم است. ساده‌ترین مکانیسم آن تولید آنزیم پنیسیلیناز است که باعث هیدرولیز یا از بین بردن آنتی بیوتیک پنی سیلین می‌شود. باکتری‌هایی که دچار جهش ژنتیکی شده‌اند، به محض قرار گرفتن در برابر پنی سیلین تولید آنزیم می‌کنند. عوامل مختلفی به عنوان عوامل متانژا یا جهش وجود دارند (۱۵ و ۱۶). مقاومت به آنتی بیوتیک، یعنی میکروب‌های بیماری‌زا که برای مبارزه با آنان آنتی بیوتیک استفاده می‌شود، با جهش ژنی نسبت به این داروها مقاومت پیدا کنند و نسل‌های جدیدی بوجود بیاید که نتوان با آن‌ها مبارزه کرد. از مهم‌ترین عوامل این مقاومت مصرف خودسرانه‌ی یا بیش از حد آنتی

بیوتیک‌ها است. مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از بزرگترین چالش‌هایی است که سلامت انسان عصر مدرن را تهدید می‌کند. در دهه‌های اخیر مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها علاوه بر پزشکی در کشاورزی هم افزایش چشمگیری داشته و آنتی‌بیوتیک‌ها در دامداری، پرورش مرغ و طیور، پرورش ماهی و آبزیان، تولید محصولات کشاورزی و در باغ‌های میوه استفاده می‌شود، بنابراین مقاومت به آنتی‌بیوتیک، کشاورزی و محیط زیست را هم تحت تأثیر قرار می‌دهد. توانایی میکروب‌ها در تغییر تنها به دلیل مقاومت به آنتی‌بیوتیک نیست. از سال ۱۹۸۷ هیچ رده آنتی‌بیوتیک تازه‌ای تولید نشده و در خط تولید شرکت‌های داروسازی بزرگ تقریباً هیچ آنتی‌بیوتیکی نیست. برای تولید آنتی‌بیوتیک جدید، انگیزه‌ی اقتصادی کافی وجود ندارد چرا که آنتی‌بیوتیک‌ها فقط در صورت لزوم برای یک یا دو هفته مصرف می‌شوند و به دلیل خطر مقاومت میکروب‌ها، مدت استفاده از آن‌ها محدود است، در حالیکه داروهای مثل داروی فشار خون یا داروی کاهنده برای تمام عمر مصرف می‌شوند (۱۳). تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیک

نمونه‌گیری در شرایط آسپتیک با برداشت یک سوآب از ترشحات چرک و عفونت قسمت زخم پا، به منظور غنی‌سازی از کشت بلاد آگار و مک‌کانکی کشت و برای خالص‌سازی از یک محیط کشت اختصاصی بر اساس نوع باکتری جدا شده، استفاده می‌شود. و در صورت رشد میکروب‌ها و ایجاد کلنی اقدامات تشخیصی شامل رنگ‌آمیزی گرم و آزمایشات تشخیص افتراقی نوع باکتری (تست‌های بیوشیمیایی) انجام می‌گردد. همچنین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های جدا شده با استفاده از روش دیسک دیفیوژن تعیین می‌شود و قطر هاله عدم رشد اطراف هر یک از دیسک‌ها بر اساس جدول استاندارد^۱ CSLI و بروشور کیت پادتن طب تفسیر و نتایج به صورت مقاوم و حساس گزارش می‌شود. در این روش دیسک‌های ضد میکروبی که استفاده می‌شود عبارتند از: آمپی‌سیلین، آزرتونام، جنتامایسین، آمیکاسین، سفازولین، سلفورکسیم، تتراسیدین، تری‌پیراسیلین/تازوبکتام، مروپنم، پلی‌میکسین و کولیستین برای باسیل‌های گرم منفی. و پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، آزیترومایسین، سفاکسیتین، سفنازیدیم،

کلرامفنیکل، کلیندامایسین، اریترومایسین، وانکومایسین، تیکوپلاتین، سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، لاین زولید و تتراسایکلین برای مطالعه‌ی الگوی حساسیت کوکسی‌های گرم مثبت استفاده می‌شود (۱۷). آنتی‌بیوگرام از روش‌های معمول آزمایشگاهی و تشخیصی بوده که شامل سنجش میزان توانایی یک آنتی‌بیوتیک برای ممانعت از رشد باکتری‌ها در آزمایشگاه می‌باشد این توانایی را می‌توان با استفاده از روش‌های رقیق‌سازی در لوله و یا کشت میکروارگانیسم‌ها در پلیت اندازه‌گیری نمود. تداخل هاله‌های عدم رشد باکتری در اطراف دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی، یکی از مشکلات روش‌های انتشار در آگار می‌باشد. امروزه از تعیین تایپ مولکولی Multiplex_PCR به منظور ردیابی همزمان ژن‌های کدکننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها بویژه *استافیلوکوکوس اورئوس* استفاده می‌شود. این روش می‌تواند کاهش دهنده و جلوگیری کننده از حالت اپیدمیک عفونت‌های بیمارستانی بوده و در ردیابی منبع عفونت و یا شیوع آن کمک مهمی نماید. در این روش از چند جفت پرایمر اختصاصی برای هدف‌های مختلف استفاده می‌شود. در میکروب‌شناسی بالینی، با استفاده از این روش امکان شناسایی چندین عامل بیماری در یک نمونه بطور همزمان وجود دارد و می‌توان عفونت‌های مخلوط را تشخیص داد (۱۸).

میکروارگانیسم‌های دخیل در عفونت زخم پای دیابتی در عفونت پای دیابتی مخلوطی از کوکسی‌های گرم مثبت هوازی و باسیل‌های گرم منفی هوازی و انواع میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی دیده می‌شوند (۲). از جمله میکروارگانیسم‌هایی که در عفونت پای دیابتی دخالت دارند می‌توان به *استافیلوکوکوس اورئوس*، *پسودوموناس آئروژینوزا*، *اشریشیاکلی*، *پروتئوس*، *کلبسیلا* و *انتروباکتر* و غیره اشاره کرد.

استافیلوکوکوس اورئوس این میکروارگانیسم کوکسی گرم مثبت و بی‌هوازی اختیاری است و به شکل خوشه در زیر میکروسکوپ دیده می‌شود. کاتالاز مثبت و کوآگولاز منفی است. شایع‌ترین میکروارگانیسم جدا شده از عفونت پای دیابتی *استافیلوکوکوس اورئوس* است. مهم‌ترین گونه در جنس *استافیلوکوک* از نظر پزشکی محسوب می‌شود. گاهی

¹ Clinical and Laboratory Standards Institute

سویه‌ها دارای ماهیتی چند مقاومتی بوده و باعث ایجاد مقاومت همزمان به آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدها، ماکرولیدها می‌شوند. برای مثال آنتی‌بیوتیک ونکومايسين داروی انتخاب شده برای درمان عفونت‌های ناشی از *MRSA* بود اما در جولای ۲۰۰۲ مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) در ایالات متحده آمریکا اولین گزارش مقاومت نسبت به ونکومايسين را در سویه‌های *MRSA* منتشر نمود. کاهش حساسیت به ونکومايسين به علت ضخیم شدن دیواره سلولی در اثر وجود ژن *VanA* است که برای تغییر مکان هدف و عدم اتصال به ونکومايسين کم می‌شود (۱۸). آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی به عنوان یک عامل مهارکننده رشد باکتریایی، با داشتن طیف اثر وسیع برای درمان عفونت‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* استفاده می‌شود. سه مکانیسم ایجاد مقاومت به آمینوگلیکوزیدها مطرح شده است که عبارتند از: (۱) آنزیم تغییر دهنده آمینوگلیکوزید (۲) موتاسیون ریبوزومی (۳) فعالیت افلوکس باکتری. با توجه به افزایش روز افزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری سویه‌های مقاوم به آمینوگلیکوزید ارتباط نزدیکی با سویه‌های *MSRA* دارند (۲۳ و ۲۴). فلورکینولون‌ها در سال ۱۹۸۰ ابتدا برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی و سپس برای درمان عفونت‌های پنوکوکی و *استافیلوکوکوس* مورد استفاده قرار گرفتند اما مقاومت به آن‌ها در سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* بویژه سویه‌های *MSRA* برای اولین بار ایجاد شد این مقاومت به طور معمول در نتیجه موتاسیون خود به خودی کروموزومی در مکان‌های کلیدی DNA ژیراز و توپوایزومراز IV ایجاد می‌شود (۱۸).

در مطالعه‌ای که سید محمد علوی و همکاران در سال ۸۴-۱۳۸۳ در بیمارستان رازی اهواز با بررسی توصیفی مقطعی تمامی بیماران با زخم پای دیابتی پیشرفته که دارای بافت‌های تخریب شده با ترشحات فراوان بودند انجام دادند، ۴۶ درصد از موارد زخم دارای چند میکروارگانیزم بودند که به ترتیب *استافیلوکوکوس اورئوس*، *اشرشیاکلا* و *استافیلوکوکوس اپیدرمیس شایع* ترین میکروارگانیزم‌های جدا شده بودند که در ۶۵ درصد موارد به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مقاومت نشان دادند (۲). در مطالعه‌ای *sotto* و همکارانش در سال ۲۰۰۸ در کشور فرانسه پتانسیل

اوقات به این باکتری *استافیلوکوک* طلایی می‌گویند. اورئوس در لاتین به معنای طلایی است. *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین یا *MSRA* سویه‌ی خاصی از این باکتری‌ها هستند که به بیشترین آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشند. مقاومت آنتی‌بیوتیکی در *استافیلوکوکوس اورئوس* به واسطه‌ی کروموزوم و پلاسمید کنترل می‌شود. مصرف بیش از حد و بدون نسخه آنتی‌بیوتیک‌ها با گذشت زمان افزایش مقاومت و کاهش میزان حساسیت باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را به دنبال دارد (۱۸).

همانطور که گفته شد امروزه از تعیین تایپ مولکولی *Multiplex_PCR* به منظور ردیابی همزمان ژن‌های کدکننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها بویژه *استافیلوکوکوس اورئوس* استفاده می‌شود (۱۸). و تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن و حداقل غلظت ممانعت از رشد MIC می‌باشد. قبل از سال ۱۹۴۰ پنی‌سیلین به عنوان داروی خط اول در درمان عفونت‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مطرح بود، اما به دلیل مصرف بی‌رویه آن، سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین به سرعت طی دو سال افزایش یافتند (۱۹). ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین، ژن *bla_Z* می‌باشد که آنزیمی خارج سلولی به نام بتالاکتاماز را به منظور هیدرولیز حلقه بتالاکتام کد می‌نماید. در سال ۱۹۵۹ متی‌سیلین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک مطرح شد. ۲ سال بعد اولین *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین (*MRSA*) در بریتانیا گزارش گردید. ژن *mecA* بر روی یک قطعه ژنتیکی سیار قرار دارد که به آن مجموعه کروموزومی *mec* *استافیلوکوکی* (*SCCmec*) می‌گویند (۱۸). مقاومت دارویی ایجاد شده در سویه‌های *MRSA* ناشی از این عناصر متحرک ژنتیکی می‌باشد. ژن *mecA* دارای کدهایی برای تغییر در پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین (*PBP2a*) بود که باعث ایجاد میل ترکیبی کمتر در اتصال به حلقه بتالاکتام می‌شود (۲۰ و ۲۱). اولین مورد مقاومت به متی‌سیلین در بیمارستان مشاهده شد و همچنان در جامعه در حال افزایش می‌باشد بنابراین خطر جدی برای سلامت عمومی در سرتاسر جهان محسوب می‌گردد (۱۲). بیمارانی که با سویه *MRSA* عفونی شده‌اند بالاترین خطر برای گسترش عفونت‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* در جامعه را دارا می‌باشند. زیرا این

مقاوم به متی سیلین، *استافیلوکوکوس اورئوس* که قادر به بیان این ۴ ژن بویژه *hlg* هستند، نسبت به سایر سویه ها، از بیماری زایی بیشتری برخوردار بوده و منجر به عفونت های شدید با درجات واکنش بالاتری می شوند. شناسایی این ۴ ژن در ایزوله های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین، به عنوان مارکر ژنتیکی مناسب و قابل اعتماد در تشخیص درجه بندی مولکولی عفونت زخم پای بیماران دیابتی با اختصاصیت و ویژگی بالا است (۱۸).

پسودوموناس آئروژینوزا سودوموناس ها باسیل های گرم منفی، متحرک و هوازی هستند که به مقدار فراوانی در آب، خاک، گیاه و حیوانات وجود دارند. در نیمه دوم قرن اخیر سودوموناس *آئروژینوزا* یک پاتوژن بیمارستانی مهم تلقی می شود. با توجه به اطلاعات مرکز کنترل بیماری های آمریکا سودوموناس *آئروژینوزا* پنجمین پاتوژن در میان میکروارگانیسم های بیمارستانی را شامل می شود (۲۹). برای درمان معمولاً یکی از انواع پنی سیلین های فعال علیه این باکتری نظیر تیکارسلین یا پیراسیلین به همراه سفالوسپورین های نسل جدید مثل سفتازیدم تجویز می گردد (۳۰). در سال ۱۹۹۸ اولین مطالعه ی ملی شیوع سودوموناس در اسپانیا انجام شد، که ۱۳۶ بیمارستان با ۱۰۱۴ بیمار در آن شرکت کردند که به دلیل مقاومت سودوموناس *آئروژینوزا* به عوامل آنتی میکروبیال درمان با مشکل رو به رو شد (۲۹). همچنین دومین مطالعه در این زمینه در اسپانیا در سال ۲۰۰۳ انجام گردید (۳۰).

مهمترین نگرانی این است که تعداد عوامل آنتی سودوموناس *آئروژینوزا* مؤثر که در درمان استفاده می شوند به دلیل مقاومت های ایجاد شده بوسیله ی چندین عامل با مکانیسم های گوناگون محدود شده است و احتمالاً با افزایش مقاومت آنتی بیوتیک ها در ارتباط است. شیوع عفونت های بیمارستانی سودوموناس *آئروژینوزا* به افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی شامل مقاومت به کارباپنم و MDR وابسته است. سودوموناس دارای غشاء خارجی با نفوذپذیری پایین، پمپ های خارج کننده ی چند دارویی، لاکتاماز و تنظیم کاهش پورین های غشاء خارجی می باشد که می تواند دلیلی برای مقاومت این میکروارگانیسم باشد و در حین درمان، میکروارگانیسم می تواند مقاومت کسب کند (۲۹). متأسفانه پیشرفت های حاصل شده در زمینه تولید

بیماری زایی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده از زخم پای دیابتی را به منظور تشخیص زخم های عفونی از غیر عفونی بررسی کردند آن ها گزارش دادند، که از میان ژن های ویروانس مناسب ترین ترکیب بدست آمده از رگرسیون لجستیک ترکیب ۵ ژن *LukED sei sea* عفونی درجه ۱ از زخم های عفونی درجه ۲ تا ۴ مفید بوده و وضعیت زخم ها را در مراحل پیگیری پیش بینی می کردند. به طوری که از این ترکیب، ۴ ژن *LukED hlgv* *sei* و *sea* در زخم های عفونی با درجه ۲ تا ۴ واکنش در سویه های *MRSA* و ژن های *cap8* در زخم های با درجه ۱ در سویه های *MRSA* شناسایی شدند (۲۵).

در مطالعه ای دیگر در ۲۰۱۰ که در کویت توسط Khalifa Al Benwan و همکاران انجام شد، مشخص شد عفونت پای دیابتی (DFI) در میان بیماران دیابتی در کویت رایج است، که علت پلی میکروبی در ۷۵ درصد موارد بررسی شده را نشان می دهد و اکثر جدایه ها مقاوم به چند دارو بودند. و در مجموع از ۷۷۷ جدایه ۱۴۴ *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده که همگی به وانکومایسن حساس هستند (۲۶). ابراهیمی و همکاران در سال ۲۰۱۴ در ایران با مطالعه بر روی زخم های عفونی و عفونت پوستی، نشان دادند که از ۷۵ ایزوله ی *استافیلوکوکوس اورئوس آلفا و بتا همولیتیک* اند و از این تعداد ۱۲/۲۵ درصد گاما همولیزین (*hlg*) تولید می کردند. در مطالعه ای دیگر حسین آل فاطمی و همکاران میزان فراوانی *hla* را ۹۳/۱۵ درصد گزارش کردند (۲۷). در مطالعه ای Abdel-Halem و همکاران در سال ۲۰۱۶ در مصر، فراوانی ژن های کدکننده ی لوکسیدین ها و ژن *mecA*، در ۷۵ ایزوله ی *بالینی استافیلوکوکوس اورئوس* را مورد بررسی قرار دادند که فراوانی ژن های کدکننده ی لوکسیدین ها به ترتیب ۳۴/۷ درصد *lukS*، ۴۴ درصد *lukD*، ۶۴ درصد *lukE*، ۷۷/۳ درصد *lukF* ارزیابی و در ۵۵ ایزوله ژن *mesA* شناسایی شد (۲۸).

تمام مطالعات اخیر نشان دهنده ی این موضوع است که *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین شایع ترین میکروارگانیسم گرم مثبت در ایجاد عفونت زخم پای دیابتی است. ارزیابی ۴ ژن ویروانس نشان می دهد که جدایه

اشریشیاکلی را به عنوان جدایه غالب گرم منفی گزارش دادند (۳۲).

بحث

عصر آنتی بیوتیک‌ها با یک مقاله خلاصه با عنوان "پنی سیلین یک عامل شیمی درمانی" توسط Chain و همکارانش در سال ۱۹۰۴ آغاز شد. از آن زمان آنتی بیوتیک‌ها جان میلیون‌ها انسان را نجات دادند که بیشتر از هر داروی دیگری در تاریخ بشریت بوده است. به همین دلیل توسط بسیاری از افراد آنتی بیوتیک‌ها به عنوان داروی جادویی اسم برده می‌شوند (۳۲). با این حال شبکه ایمنی آنتی بیوتیک‌ها در مقابل عفونت باکتریایی به دلیل ظهور مقاومت بسیار شکننده شده است. همچنین تولید آنتی بیوتیک‌های جدید به طور کلی کاهش یافته است و فقط ۲ آنتی بیوتیک از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳ توسط FDA^۲ تایید شده است که مکانیسم عمل جدیدی داشته اند. داشتن مکانیسم جدید برای یک آنتی بیوتیک یک ملاحظه ی حیاتی در نبرد علیه مقاومت آنتی بیوتیکی است (۳۷). در قرن بیست و یکم مقاومت باکتری‌ها نسبت به اکثر آنتی بیوتیک‌های در دسترس به عنوان مشکلی جدی در درمان عفونت‌های باکتریایی مبدل شده است. بازگشت به عصر قبل از آنتی بیوتیک‌ها و مرگ و میر ناشی از باکتری‌های پاتوژن عامل نگرانی‌های جدی است (۳۲). و از آنجایی که سالانه تعداد موارد بستری ناشی از پای دیابتی رو به افزایش بوده که در اکثر موارد ناشی از بیماری‌های عروق محیطی است. ریسک فاکتورهای اصلی مستعد کننده زخم پای دیابتی عبارتند از: نوروپاتی، واسکولوپاتی و اختلال در سیستم ایمنی. بیشتر عفونت‌های پای دیابتی پلی میکروبیال بوده و استافیلوکوکوس اورئوس شایعترین ارگانسیم عامل می باشد. دو نوع طبقه بندی برای عفونت پای دیابتی WAGNER, IDSA این تقسیم بندی همرا با ارزیابی نیاز به بستری بیماران، انجام تصویر برداری های اختصاصی، مداخله جراحی و یا آمپوتاسیون و به طور کلی پیامد بیماران را مشخص می‌نماید. درگیری‌های عمقی تر (فاشیت، میوزیت و استئومیلیت) احتمال مداخله جراحی را افزایش داده و مدت درمان را طولانی تر می‌کند. استئومیلیت احتمال آمپوتاسیون را افزایش داده، همچنین

آنتی بیوتیک‌های ضد سودوموناس مرگ و میر ناشی از این باکتری، قابل چشم پوشی نمی‌باشد (۳۱). این موضوع به عللی همچون، خصوصیات ذاتی خود باکتری در تولید آنزیم‌های مختلف پاتوژن، ایجاد مقاومت سریع نسبت به آنتی بیوتیک‌ها و استفاده ی بی رویه از آنتی بیوتیک‌های جدید بر می‌گردد (۲۹). تمایل سوی و همکاران در مطالعه خود که در سال ۲۰۱۱ انجام شد گزارش کردند که سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به آمپی سیلین ۱۰۰ درصد و ۸۳/۳ درصد نیز به فلوکساسین مقاومت دارند. شانکر و همکاران گزارش کردند ۴۴ درصد از جدایه‌های سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به چند دارو هستند (۳۲).

اشریشیاکلی یک باسیل گرم منفی، بی‌هوازی اختیاری، تخمیرکننده و اکسیداز منفی از خانواده ایتروباکتریاسه است (۳۲). در اغلب بیمارستان‌ها/اشریشیاکلی شایع‌ترین عامل سپتی سمی در بین باکتری‌های گرم منفی بوده و در واقع شایع‌ترین ارگانیسمی است که از کشت خون به دست می‌آید (۳۳). به دلیل مصرف بیش از حد و خودسرانه ی آنتی بیوتیک‌ها مقاومت دارویی چندگانه در این ارگانسیم افزایش یافته و مشکل اصلی در درمان عفونت‌های ناشی از اشریشیاکلی، مقاوم بودن این باکتری نسبت به تعداد زیادی از آنتی بیوتیک‌های رایج می‌باشد (۳۴). از عفونت‌های شایع اشریشیاکلی مرتبط با بافت سطحی می‌توان عفونت پوست و بافت نرم، عفونت زخم در جراحی‌های مستعد آلودگی گانگرن فورنیر در بیماران مرد دیابتی و عفونت استخوان مزمن در بیماران دیابتی اشاره کرد (۳۲). عفونت زخم پای دیابتی بوسیله ی اشریشیاکلی مقاوم به چند دارو مکرراً در مطالعات مختلف گزارش شده است (۳۵). در سال‌های اخیر افزایش نرخ حضور ژن‌های دخیل در اعطای مقاومت از قبیل bla_{TEM} و bla_{CTX-M} در سویه‌های بیماری‌زای اشریشیاکلی در مطالعات متعددی در ایران گزارش شده است (۳۶).

در مطالعات بسیاری که انجام شد گزارش گردید که در میان پاتوژن‌های جدا شده از عفونت زخم پای دیابتی باکتری‌های گرم منفی شایعتر از باکتری‌های گرم مثبت بودند و شایعترین آن‌ها به ترتیب سودوموناس و پس از آن اشریشیاکلی بوده است (۳۲). زیبر و همکاران در مطالعه ای دیگر

² Food and Drug Administration

بهبود زخم را به تأخیر انداخته و به عنوان کانونی برای عود عفونت عمل می‌نماید. و اسکولوپاتی در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران دیابتی وجود داشته و بیش از ۴۰ درصد افراد با اسکولوپاتی دچار زخم پا هستند. استئومیلیت عامل اصلی آمپوتاسیون اندام تحتانی بوده و به همین دلیل نیاز به تشخیص زودرس و درمان مناسب مورد توجه می‌باشد. وجود علائم سیستمیک به عنوان فاکتورهای پیشگویی کننده وضعیت بد بیمار و پیامد بالینی نامطلوب وی می‌باشد. بنابراین دانستن شیوع آن در هر منطقه و نیاز به پرداختن به پیشگیری و درمان به موقع آن حائز اهمیت است. به علت آنکه زخم‌های عفونی پای دیابتی شایع ترین علت بستری شدن بیماران دیابتی است و به طور شایع منجر به آمپوتاسیون می‌شود و درمان باید بر اساس کشت‌های بافتی والگوی مقاومت میکروبی باشد دانستن علل باکتریولوژیک ایجاد کننده آن نیز می‌تواند روند درمان بیماری و انتخاب آنتی بیوتیک مناسب را تسهیل کند (۴). عوامل خطر ایجاد کننده زخم پای دیابتی را براساس قابلیت کنترل به دو گروه می‌توان تقسیم کرد: عوامل خارجی شامل ترومای کوچک و بزرگ حرارتی، مصرف سیگار و الکل، کنترل ناکافی قند خون، چاقی، عدم همکاری بیمار و کفش نامناسب، عوامل داخلی شامل جنسیت، نوروپاتی، اسکلوپاتی، ایمونوپاتی، سن، طول مدت دیابت، سابقه قبلی زخم و دفورمیتی که عوامل خارجی قابل کنترل بوده و با تمرکز بر روی آن‌ها می‌توان تا حدی از پیدایش زخم پا جلوگیری کرد. در مطالعه ای که توسط Mohamad Alsadig, Fatma Almaskari در سال ۲۰۰۷ جهت تعیین شیوع دیسک فاکتورهای عوارض پای دیابتی بر روی ۵۱۳ بیمار با میانگین ۵۳ سال در بیمارستان العین انجام شد، به این نتیجه رسیدند که جنس، تحصیلات پایین، دیابت تیپ ۲ و وجود آلبومینوری و هایپرنتشن ریسک‌های مهم پای دیابتی‌اند (۳۸). بنابراین تشخیص زود هنگام ضایعات و شروع سریع درمان ضد میکروبی مناسب برای کنترل عفونت و جلوگیری از عوارض آن، برای بهبود زندگی ضروری است. آزمون حساسیت میکروبی نیز برای مدیریت عفونت مورد نیاز است که می‌تواند به انتخاب گزینه درمانی بهتر کمک کند (۱۷). در جهان زخم پای دیابتی یکی از مهم ترین مشکلات بهداشت عمومی است که منجر به

تحمل مشکلات بهداشت اجتماعی و اقتصادی برای افراد مبتلا می‌شود. در حدود ۱۵ درصد از بیماران دیابتی زخم پا ایجاد می‌شود که در برخی از زمان‌های زندگی بسیار آسیب پذیر است. عفونت‌های زخم پا معمولاً به علت رشد چند میکروبی یا پلی میکروبی به طور عمده شامل ارگانیسم‌های هوازی گرم مثبت و گرم منفی ایجاد می‌شوند. در سال‌های اخیر، تعداد حوادث و عوارض ناشی از عفونت‌های زخم پای دیابتی به علت شیوع ارگانیسم‌های مقاوم به چندین دارو افزایش چشمگیری داشته است (۳۹). در اکثر مطالعات انجام شده مشخص گردید که در بین جدایه‌های میکروبی جدا شده از عفونت زخم پای دیابتی، باکتری‌های گرم منفی شایع تر از کوکسی‌های گرم مثبت می‌باشد. که حساسیت آنتی بیوتیکی هر یک از جدایه‌ها با جدایه دیگر متفاوت می‌باشد.

Shankar و همکاران در سال ۲۰۰۵ در جنوب هند یک مطالعه توصیفی برای تجزیه و تحلیل جدایه‌های باکتری هوازی و بی هوازی همه ی بیماران بستری شده با عفونت زخم پای دیابتی که از زخم‌های درجه ۵-۲ واگنر گزارش شد، انجام دادند. باکتری‌های گرم منفی جدا شده بیشتر از گرم مثبت‌ها بود، که شایع ترین آن‌ها شامل *Sordomonas* *Aerobacterium*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، *استافیلوکوکوس های کوگولاز منفی* و *انتروباکترئیدس* بودند. و تعدادی از *پسودوموناس آئروژینوزا* به چندین دارو مقاومت نشان دادند (۴۰). در مطالعه ای دیگر اسمعیل قربانعلی نژاد که در سال ۱۳۹۶ در ایران (مازندران) انجام داد، از ترشحات چرک تعدادی بیمار مبتلا به عفونت پای دیابتی، *استافیلوکوکوس اورئوس* خالص سازی شد. از آنجایی که *استافیلوکوکوس اورئوس* علت شایع عفونت زخم پای دیابتی است و علت مقاومت این باکتری به متی سیلین حضور ژن‌های موجود در ناحیه ای از کروموزوم *mecA* در این سویه‌ها است. این مقاومت از سوی ترادفی از ژن‌های موجود در ناحیه ای از کروموزوم *استافیلوکوکوس اورئوس* به نام *SCCmec* کد می‌شود (۶).

نتیجه گیری کلی

مطالعات نشان داده که هر دو کوکسی گرم مثبت و باسیل گرم منفی باعث عفونت زخم پای دیابتی شده و این در حالی است که مطالعات انجام شده، برتری باکتری‌های گرم منفی را در ایجاد این عارضه نشان می‌دهد. تغییر در علل

10. S Pinzur M , Diabetic Foot . E Medicine Last updated 2004;25(8):545-9.
11. Mandell G, Bennet J, Dolin R . Cellulitis and soft tissue infection. Principles and Practice of infectious diseases. Sixth edition, Pennsylvania, Churchill living stone 2005;2(86)1046-47.
12. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Front Microbiol 2013;4:47.
13. Nazer M, Darvishi M. Study on the prescription and use of antibiotics and its role in microbial resistance and its effects on resistance economy. Quarterly Journal of Research Lorestan University of Medical Sciences 2017;19(3).
14. Nazer E, Akhavanesepehi, B Yakhchaly, Nazer MR. Degradation of toluene by highly efficient indigenous isolate. Advances in Environmental Biology 2014; 8(6):1830-1833.
15. Nazer MR, Obeidavi Z, Garmsiri M., Darvishi M, Taherian P, Nouruzi S. The Prevalence Rate of HIV co-Infection in HBV and HCV Positive Patients in Lorestan. Proviene. Iioab j 2016 ;7(8): 221-225.
16. Mokhayeri H, Nazer MR, Nabavi M. Seroprevalence of Hepatitis B and C in Clinical Staffs (Doctor and Nurse) of the Hospitals in Khorramabad City, Western Iran .International Journal of Medical Research & Health Sciences 2016;11(5):68-72.
17. Avarinjad M, Pouladfar Gh, Bolandparvaz Sh, Satiary Z, Abbasi P and Mardaneh J. Isolation and Antibiotic Susceptibility from Diabetic Foot Infections in Namazee Hospital Southera IRAN. Journal of Pathogens 2015.
18. Ahmadi Z, Tajbakhsh E, Momtaz H. Detection of the antibiotic resistance pattern in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples obtained from patients hospitalized in iman reza hospital, kermanshah. Ournal of microbial world 2014;6(4):209-311.
19. Livermore DM. Antibiotic resistance in *staphylococci*. Int J Antimicrob Agents 2000;16(1):S3-10.
20. de Carvalho MJ, Pimenta FC, Hayashida M, Gir E, da Silva AM, Barbosa CP, Canini SR, Santiago S. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin susceptible *S. aureus* in the saliva of health professionals. Clinics (Sao Paulo) 2009;64(4):295-302.
- باکتریایی عفونت زخم پای دیابتی یا DFI براساس موقعیت جغرافیایی بود و همچنین آگاهی از الگوی حساسیت آنتی بیوتیک جدایه ها از عفونت پای دیابتی برای پیشگیری از درمان مناسب در این موارد، قبل از دریافت گزارش های حساس از آزمایشگاه بسیار مهم است.

منابع

1. Aghili R, Malek M, Baradaran H., Peyvandi AA, Ebrahim Valojerdi A, Khamseh ME., General Practitioners' Knowledge and Clinical Practice in Management of People with Type 2 Diabetes in Iran; The Impact of Continuous Medical Education Programs. Arch Iran Med 2015;18(9):582-5.
2. Alavi SM, Sadami A, Khosravi A, Dasht Bozorg A, Abbasi E, Latifi M. Bacteriology of foot ulcer in diabetic patients hospitalized in Ahvaz Razi hospital; Quarterly Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine, affiliated with the Association of Infectious Diseases Specialist 2006;12(36):67-70.
3. Shanmugam P, Jeya M, Linda Susan S. The Bacteriology of Diabetic Foot Ulcers, with a Special Reference to Multidrug Resistant Strains 2013;7(3):441-445.
4. bahramian S. Prevalence of osteomyelitis and bacteriological causes in diabetic foot ulcer patients referring to Imam Hossein Shahroud Hospital 2017.
5. Shaw J.E, Sicree P.Z. and P.Z Zimmet, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030, Diabetes Res Clin Pract 2010;87(1):4-14.
6. Rasouli H, Ghorbanalinezhad A. Isolation and Identification of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Based on hla, lukED, sei, and hlg Virulence Genes in Patients with Diabetic Foot Infection in Mazandaran Province. Iranian Journal of Medical Microbiology Iran J Med Microbiol 2017;11(6)191-202.
7. Lipsky B, Peters E, Senneville E, Berendt A, Embil J, Lavery L, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2012;28(S1):163-178.
8. Sarkar P, Balantyne S, Management of Diabetic leg Ulcer. Postgrad Med J, Novembar 2000;76(901)674-82.
9. Fahey T, Sadaty A, Jones W, Et AL. Diabetic Impairs the Late Inflammatory response to Wound healing. J Surg Res 1991;50(4)308-313.

- (2003). Rev Esp Quimioterap 2007;20(2):222-229.
31. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:109-11.
32. Zare L, Shenagari M, Khan Mirzaei M, Mojtahed A. Isolation of lytic phages against pathogenic *E. coli* isolated from diabetic ulcers Iran J Med Microbiol 2017;11(2):34-41.
33. Dufour N, Debarbieux L, Fromentin M, Ricard JD. Treatment of highly virulent extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* pneumonia with bacteriophages. Crit Care Med 2015;43(6):190-8.
34. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. Bacteriophage 2011;1(2):66-85.
35. Boyko EJ, Lipsky BA. In: Diabetes in America. Harris MI, editor. Washington DC: National Institutes of Health. Infection and diabetes mellitus 1995;485-496.
36. Haghghatpanah M, Mozaffari Nejad AS, Mojtahedi A, Amirmozafari N, Zeighami H. Detection of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and plasmid-borne blaCTX-M and blaTEM genes among clinical strains of *Escherichia coli* isolated from patients in the north of Iran. J Glob Antimicrob Resist 2016; 7:110-3.
37. Sulakvelidze A, The challenges of bacteriophage therapy Eur Ind Pharm 2010;10:14-18.
38. Sshahrad bejestani H, Motabar A. Assessment of Diabetic Foot Ulcer's Predisposing Factors and its Outcomes in Patients with Diabetic Foot Syndrome Hospitalized in Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital in Tehran During 1996-2001. Journal of Iran University of Medical Sciences 2004;11(9):77-84.
39. SM Sekhar, N Vyas,1 MK Unnikrishnan, GS Rodrigues,2 and C Mukhopadhyay. Antimicrobial Susceptibility Pattern in Diabetic Foot Ulcer: A Pilot Study 2014;4(5):742-745.
40. Shanker EM, Mohan V, Premalatha G, Srinivasan RS, Usha AR. Bacterial etiology of diabetic foot infection in south India. Eur J Int Med 2005;16:567-70.
21. Oliveira DC, Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2155-2161.
22. Goetghebeur M, Landry PA, Han D, Vicente C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a public health issue with economic consequences. Can J Infect Dis Med Microbiol 2007;18(1):27-34.
23. Chandrakanth RK, Raju S, Patil SA. Aminoglycoside-resistance mechanisms in multidrug resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. Curr Microbiol 2008;56(6):558-562.
24. Perez-Vazquez M, Vindel A, Marcos C, Oteo J, Cuevas O, Trincado P, Bautista V, Grundmann H, Campos J. Spread of invasive Spanish *Staphylococcus aureus* spa-type t067 associated with a high prevalence of the aminoglycoside-modifying enzyme gene ant (4')-Ia and the efflux pump genes *msrA/msrB*. J Antimicrob Chemother 2009;63(1):21-31.
25. Richard JL1, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, Lavigne JP. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers 2008;34(4):363-369.
26. Al Benwan K, Al Mulla A, Rotimi VO. A study of the microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Kuwait. J Infect Public Health 2012;5:1-8.
27. Alfatemi SMH, Motamedifar M, Hadi N, Saraie HSE. Analysis of virulence genes among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. Jundishapur J Microbiol 2014;7(6).
28. Abdel-hamed A-HA, Abdel-Rhman SH, El-Sokkary MA. Studies on leukocidins toxins and antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from various clinical sources. Afr J Microbiol Res 2016;10(17):591-599.
29. Kanani M, Khadiri T, Khazaei S, Madani S H, Malekianzadeh E. Study of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to Ceftizidim and Imipenem in Kermanshah Imam Reza Hospital during 2006-2011. Yafte 2014; 15(4):52-60.
30. Sanchez-Romero I, Cercenado E, Cuevas O, Garcia-Martinez J, Bouza E. Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: second national study

Antibiotic resistance in patients with diabetic foot ulcers
Shima Shantiaei^{1*}

1. Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

E-mail: *shantiaee.s@gmail.com* *Corresponding author

Abstract

Diabetes mellitus is a growing problem in today's modern societies. It is difficult to estimate the total number of people suffering from the disease. Approximately 20% of diabetic patients develop wound infections during their life Which in the absence of effective treatment can disrupt the quality of life of these people. On the other hand, treatment of this complication is very costly. DFIs diabetic foot infections are one of the most important public health issues and the identification of microorganisms that cause microbial infections An antibiotic is good for finding an appropriate treatment. Meanwhile, many reports have shown that antibiotic resistance is rising dramatically. Therefore, early diagnosis of lesions and the rapid onset of antimicrobial treatment are essential for controlling infection and preventing complications and improving the quality of life. An antibiotic susceptibility test is needed to manage infection, which can help in choosing the best treatment options.

Keywords: Diabetes, diabetic foot ulcers, antibiotic resistance, antimicrobial therapy