

شناسایی موارد مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک در عفونت‌های گونوکوک در خانم‌های مراجعه کننده به درمانگاه‌های زنان بیمارستان‌های تابعه دانشگاه آزاد اسلامی

محمد کریم رحیمی^۱، سعید ذاکر بستان آبادی^۱، مینا میرفخرایی^۲، پروانه عدیمی ناغان^۳، محمد بساک^۴،
مژگان معصومی^۵، زهرا طیبی^۵، کسری بهروز نسب^۶، مهناز امیدیان^۷

^۱ استادیار، دکترای میکروبیولوژی، گروه میکروب شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۲ پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۳ مربی، کارشناس ارشد فارچ‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۴ دانشجوی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۵ کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۶ کارشناس ارشد میکروب‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

^۷ دانشجوی کارشناسی بهداشت، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: در بسیاری از نقاط جهان، شیوع بالایی از گونوکوک‌های تولید کننده پنی‌سیلیناز (PPNG) و در نتیجه مقاومت ضد میکروبی وجود دارد. هدف از این مطالعه، شناسایی گونوکوک‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی-مقطعی، نمونه‌های ترشح دهانه رحم ۱۲۶ خانم مراجعه کننده به درمانگاه‌های زنان بیمارستان‌های تابعه دانشگاه آزاد اسلامی بررسی شد. آنها به دلیل علائمی از قبیل سوزش و ترشح واژن و درد سوپرایویک و یا معاینات دوره‌ای مراجعه کرده بودند. از نمونه ترشحات دهانه رحم، اسمیر مستقیم و رنگ‌آمیزی گرم تهیه شد و بر روی محیط انتخابی تایر مارتین کشت داده شد. سپس موارد مثبت شناسایی گردید و بر روی آن‌ها تست حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک انجام شد.

یافته‌ها: در اسمیر مستقیم و رنگ‌آمیزی گرم، ۴۸ مورد (۳۸/۱ درصد) از نظر کوکسی‌های گرم منفی لوبیایی شکل، مثبت بودند، اما در کشت، تنها ۱۲ نمونه (۹/۵ درصد)، کلونی‌های گونوکوک شناسایی شد. در تست آنتی‌بیوگرام، نسبت به پنی‌سیلین، اسپکتینومایسین و کوتریموکسازول مقاومت وجود داشت (هر کدام ۸ مورد [۶۶/۶ درصد]). اما هیچ کدام از نمونه‌ها نسبت به سفتریاکسون مقاوم نبودند. **نتیجه‌گیری:** اسمیر مستقیم به تنهایی برای تشخیص کافی نیست و باید با کشت در محیط‌های انتخابی تأیید شود. سفتریاکسون داروی مناسبی در درمان این بیماران است، ولی نسبت به اسپکتینومایسین، سولفونامیدها و پنی‌سیلین مقاومت وجود دارد. **واژگان کلیدی:** گونوکوک، مقاومت دارویی، آنتی‌بیوتیک.

مقدمه

مقاربتی به ویژه در کشورهای بی‌بند و باری جنسی وجود دارد. شیوع آن در ایالات متحده از سال ۱۹۵۵ تا اواخر سال ۱۹۷۰ به طور مداوم افزایش یافته و به حدود ۴۰۰ تا ۵۰۰ مورد از هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت رسیده است. تا سال ۱۹۷۷ در همراهی با اپیدمی ایدز به علت استفاده از روش پیشگیری از بیماری‌های مقاربتی به ۱۲۲/۵ مورد در

گونوکوک (نیسریا گونوره)، کوکسی گرم منفی لوبیایی شکل هوازی، عامل بیماری سوزاک است. سوزاک، مهم‌ترین بیماری

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، بخش میکروب‌شناسی، محمد

کریم رحیمی (email: mohammadkrahimi@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۲/۲۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۸/۳۰

تناسلی، معقدی و گلو) توصیه می‌کند (۷). هدف از این مطالعه، شناسایی گونوکوک‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها به ویژه سفتریاکسون می‌باشد. بدیهی است که اگر سوش‌های مقاوم نسبت به این آنتی‌بیوتیک در بیماران منطقه ما شناسایی شوند، باید از آنتی‌بیوتیک‌های دیگری برای درمان استفاده کرد.

مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی- مقطعی، خانم‌هایی که در طول سال ۱۳۸۶ به هر علتی به درمانگاه‌های زنان و زایمان بیمارستان‌های تابعه دانشگاه آزاد اسلامی (بیمارستان جواهری، بیمارستان بوعلی، بیمارستان امیرالمومنین جوادیه) مراجعه کردند، بررسی شدند. ابتدا از تمامی بیماران، رضایت شخصی گرفته شد و پرسش‌نامه‌ای شامل سن، شغل، میزان تحصیلات، تأهل و سابقه بیماری‌های قبلی (سوزاک، نازایی، سقط، حاملگی خارج رحمی) تنظیم گردید و اطلاعات بیمار در آن وارد گردید. پس از گرفتن شرح حال دقیق، معاینه واژینال انجام گرفت و با استفاده از سواب از ترشحات دهانه رحم نمونه‌برداری شد و بلافاصله در محیط انتخابی تایر-مارتین اصلاح شده، کشت داده شد. در یک اتمسفر حاوی ۵ درصد دی‌اکسیدکربن (چارشمع دار) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۴۸-۲۴ ساعت انکوباسیون گردید. بعد از ظاهر شدن کلونی‌ها، آزمایش اکسیداز انجام گرفت و کلونی‌ها برای بررسی توانایی هیدرولیز قندها (گلوکز، مالتوز، سوکروز) به محیط‌های افتراقی انتقال داده شدند. تمامی ارگانسیم‌های جنس نیسریا، اکسیداز مثبت هستند، به این مفهوم که در مدت چند ثانیه پس از تماس با معرف اکسیداز (تترامیتیل پارافنیل دی آمین دی‌ئیدروکلراید) به رنگ ارغوانی در می‌آیند. در این مطالعه، برای اطمینان بیشتر، از کلونی‌ها گسترش مستقیم و رنگ‌آمیزی گرم انجام شد. در تست‌های هیدرولیز قند، کلونی‌هایی که قندگلوکز را هیدرولیز نموده و تولید اسید می‌کردند، اما از نظر هیدرولیز قندهای مالتوز و سوکروز منفی بودند، به عنوان گونوکوک انتخاب می‌شدند. این کلونی‌ها به منظور انجام تست آنتی‌بیوگرام به روش انتشار در ژل (Disk diffusion) در سطح محیط کشت آگار مولر-هینتون، انتقال داده شدند. چهار آنتی‌بیوتیک پنی‌سلین، سفتریاکسون، سولفونامید و اسپکتینومایسین مورد آزمایش قرار گرفتند. پس از مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و فشار دی‌اکسید کربن ۵ درصد، قطر هاله ممانعت

۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت کاهش یافته است (۱). عفونت اولیه گونوکوک از اپیتلیوم استوانه‌ای پیشابراه شروع می‌شود، مخاط دهانه رحم، ملتحمه چشم و رکتوم نیز محل شروع عفونت هستند. باکتری‌ها با واسطه پیلی به سلول‌های سطحی مخاط متصل می‌شوند و تا روز سوم به بافت همبندی زیر اپیتلیوم می‌رسند (۲). پاسخ التهابی در مقابل این میکروب، انفیلتراسیون سلول‌های پلی مورفونوکلئراست. در اثر آگزودا، تشکیل کیست‌های رتانسیون و آسسه، انسداد مجاری اتفاق می‌افتد. علائم بیماری در زنان، شامل سوزش و تکرر ادرار، ترشح واژینال، تب و درد شکم است (۳). عارضه اصلی عفونت گونوکوکی، بیماری آماسی لگن در اثر عفونت لوله‌های فالوپ می‌باشد. علاوه بر این، عوارض دیگری از قبیل نازایی و حاملگی نابجا در اثر انسداد لوله‌های رحم ممکن است اتفاق بیافتد (۴). نمونه‌های قابل بررسی جهت اسمیر و کشت در محیط انتخابی، چرک و ترشح پیشابراه، دهانه رحم، رکتوم، ملتحمه چشم، گلو و مایع سینوویال هستند. در سندرم آرتریت-درماتیت گونوکوکی، نمونه خون برای کشت انتخاب می‌شود (۱). در گسترش‌های رنگ‌آمیزی گرم از ترشحات چرکی پیشابراه یا دهانه رحم، تعداد زیادی دیپلوکوک‌های گرم منفی در درون سلول‌های نوتروفیل آشکار می‌شوند (۲). در تمامی شکل‌های بیماری سوزاک، استانداردهای درمانی مورد تجدید نظر قرار گرفته و توسط مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) انتشار یافته است (۵). اکنون، کانون‌های متعددی از سوش‌های مقاوم در سراسر جهان به وجود آمده‌اند. بنابراین، در هر منطقه‌ای از جهان باید رژیم درمانی به گونه‌ای انتخاب شود که سوش‌های مقاومی در برابر آن آنتی‌بیوتیک گزارش نشده باشد (۶).

در گزارش مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) که در بهار سال ۲۰۰۸ در سایت UAB انتشار یافت، سوزاک به عنوان دومین بیماری عفونی رایج در ایالات متحده آمریکا (با بروز سالانه ۷۰۰/۰۰۰ مورد جدید ابتلای به بیماری) معرفی گردید. در این گزارش، گفته شد که سوش‌های گونوکوک ممکن است در برابر پنی‌سیلین‌ها، تتراسیکلین‌ها، اسپکتینومایسین و فلوروکوئینولون‌ها مقاوم باشند. میزان درصد سوش‌های مقاوم گونوکوک در مردان هم‌جنس باز در میان سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۱ در حدود ۱۱ برابر بیشتر بوده است. بر همین اساس، اکنون CDC، فلوروکوئینولون‌ها را برای درمان سوزاک و یا برای مواردی از قبیل بیماری آماسی لگنی (PID) توصیه نمی‌کند. اکنون CDC، یک تزریق آمپول سفتریاکسون را به عنوان درمان ترجیحی برای انواع عفونت‌های گونوکوک

۳۳/۳ درصد) مقاوم بودند. در مورد اسپکتینومایسین، ۴ نمونه (۳۳/۳ درصد) حساس، ۴ نمونه (۳۳/۳ درصد) نیمه حساس و ۴ نمونه (۳۳/۳ درصد) مقاوم بودند. در مورد سولفونامید نیز، ۴ نمونه (۳۳/۳ درصد) حساس، ۴ نمونه (۳۳/۳ درصد) نیمه حساس و ۴ نمونه (۳۳/۳ درصد) مقاوم بودند.

بحث

در مطالعه‌ای که توسط دکتر تقوایی در جریان سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۸۲ در مشهد انجام گرفت، ۲۰۰ نمونه گونوکوک از مردان مبتلا به عفونت اورتریت گونوکوکی از نظر مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک بررسی شدند. مقاومت نسبت به سفتریاکسون در ۲/۵ درصد موارد، مقاومت در برابر پنی‌سیلین در ۷۵/۵ درصد موارد، مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین در ۴۶/۵ درصد موارد و نسبت به کوتریموکسازول در ۹۲ درصد موارد مشاهده گردید. در نهایت، سفتریاکسون به عنوان تنها داروی بسیار موثر معرفی شد (۸). در مطالعه ما، مقاومت در برابر سفتریاکسون در هیچ کدام از نمونه‌ها، مقاومت در برابر پنی‌سیلین در ۷۶/۷ درصد موارد و مقاومت در برابر کوتریموکسازول در ۳۳/۳ درصد موارد دیده شد. در مطالعه ما نیز سفتریاکسون و بقیه آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم سفالوسپورین‌ها داروهای انتخابی برای درمان عفونت‌های گونوکوکی پیشنهاد می‌شوند. در مطالعه‌ای که توسط طبسی و خورشیدی در کاشان در سال ۱۳۸۰ بر روی مبتلایان به سروسیست انجام گرفت، از ۳۱۵ خانم مبتلا به سروسیست فقط ۲ نفر (۰/۶۳ درصد) از نظر عفونت گونوکوکی مثبت بودند. هر ۲ مورد، سن کم‌تر از ۲۰ سال داشتند و یکی از نمونه‌ها نسبت به سفتریاکسون مقاوم بود (۵۰ درصد نمونه‌ها). این مطالعه، شیوع بسیار کم‌تری از عفونت گونوکوکی را نشان داد. در این مطالعه، مقاوم بودن یکی از دو نمونه گونوکوک نسبت به سفتریاکسون زنگ خطری برای ظهور تدریجی سوش‌های مقاوم به سفتریاکسون در کشور ما می‌باشد (۹). در مطالعه روبرت لیندبرگ (Robert Lindberg) و همکاران در کارولینای شمالی در سال ۲۰۰۶، میزان حداقل غلظت مهارکنندگی رشد (MIC) سفتریاکسون بر روی ۱۸ نمونه گونوکوک اندازه‌گیری شد. در این مطالعه، میزان MIC، در غلظت ۰/۰۶۴ تا ۰/۱۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر به دست آمد. در ۱۱ نمونه (۶۱ درصد موارد) میزان MIC در غلظت‌های بالایی بود. در این مطالعه نشان داده شد که حساسیت گونوکوک‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفتریاکسون و سفیکسیم کاهش یافته است

از رشد اندازه‌گیری شد و نتایج به صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم گزارش گردید.

یافته‌ها

۱۲۶ زن با میانگین سنی ۳۷/۲۷ سال بررسی شدند. ۴۳ مورد (۳۴/۱ درصد) از بیمارستان بوعلی، ۳۹ نفر (۳۷ درصد) از بیمارستان جواهری و ۴۴ مورد (۳۴/۹ درصد) از بیمارستان امیر در این مطالعه وارد شدند. بیشتر بیماران به تعداد ۱۱۳ مورد (۸۹/۷ درصد) خانه‌دار بودند. میانگین گراوید ۲/۲۵ بود که بیشترین شیوع مربوط به گراوید صفر با تعداد ۳۲ مورد (۲۵/۴٪) بود. درخانم‌های علامت‌دار شکایت اصلی بیماران در هنگام مراجعه، در ۹۲ مورد (۷۳ درصد) ترشحات غیرطبیعی واژن، در ۹ مورد (۷/۱ درصد) خون‌ریزی غیرطبیعی رحمی، در ۲۳ مورد (۱۸/۳ درصد) درد سوپراپوبیک و در ۲ مورد (۱/۶ درصد) سوزش و تکرر ادرار بود. تمامی موارد مثبت از نظر گونوکوک با شکایت ترشح غیرطبیعی واژن مراجعه کرده بودند ($P < 0/05$) (جدول ۱). در گسترش مستقیم و رنگ‌آمیزی گرم از ترشحات دهانه رحم، در ۴۸ مورد (۳۸/۱ درصد) کوکسی‌های گرم منفی لوبیایی شکل با آرایش دوتایی مشاهده گردید، اما تنها در ۱۲ مورد (۹/۵ درصد) کلونی‌های گونوکوک در محیط کشت انتخابی تایر-مارتین شناسایی شد. بر روی تمامی این نمونه‌ها، تست آنتی‌بیوگرام انجام گرفت.

جدول ۱- فراوانی شکایت‌های بیمار در هنگام مراجعه بر اساس نتیجه کشت نیسریا گونوره

شکایت بیمار	کشت مثبت	کشت منفی	کل بیماران
ترشح غیر طبیعی واژن	۱۲(۱۰۰)*	۸۰(۷۰)	۹۲(۷۳)
خون‌ریزی غیرطبیعی رحم	۰	۹(۷/۹)	۹(۷/۱)
درد سوپراپوبیک	۰	۲۳(۲۰/۲)	۲۳(۱۸/۳)
سوزش و تکرر ادرار	۰	۲(۱/۸)	۲(۱/۶)

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

میانگین سنی در گروه مبتلا به عفونت گونوکوک ۴۵ سال و در گروه دیگر که از نظر عفونت گونوکوک منفی بودند، ۳۶ سال به دست آمد. میانگین گراویدیتی در گروهی که عفونت گونوکوکی اثبات شده در کشت میکروبی داشتند ۳/۷ و در گروهی که از نظر کشت میکروبی منفی بودند ۲/۱ بود.

تمام موارد (۱۲ نمونه [۱۰۰ درصد]) نسبت به سفتریاکسون حساس بودند. در مورد پنی‌سیلین، ۴ نمونه (۳۳/۳ درصد) حساس، ۴ نمونه (۳۳/۳ درصد) نیمه حساس و ۴ نمونه

جغرافیایی در این کشور پهناور دانسته شد (۱۴). در مطالعه سو، گزیاهونگ (Su, Xiaohong) که در چین در سال‌های ۲۰۰۶-۱۹۹۹ انجام شد، ۱۲۰۸ مورد از گونوکوک‌هایی که از بیماران جدا شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه، نشان داده شد که میزان گونوکوک‌های تولید کننده پنی‌سیلیناز از ۸ درصد (۹ مورد از ۱۱۲ مورد) در سال ۱۹۹۹ به ۵۷/۳۶ درصد (۱۱۳ مورد از ۱۹۷ مورد) در سال ۲۰۰۴ افزایش یافته است. موارد گونوکوک‌های مقاوم در برابر تتراسیکلین از ۱/۸ درصد (۲ مورد از ۱۱۲ مورد) در سال ۱۹۹۹ به ۳۲/۸۲ درصد (۶۵ مورد از ۱۹۸ مورد) در سال ۲۰۰۶ افزایش پیدا کرده است. موارد گونوکوک‌های مقاوم در برابر سیپروفلوکساسین در ۸۳/۹۳ درصد (۹۴ مورد از ۱۱۲ مورد) در سال ۱۹۹۹ و ۹۸/۹۹ درصد (۱۹۶ مورد از ۱۹۸ مورد) در سال ۲۰۰۶ یافت شد و در میان سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۶، در ۸ مورد از نمونه‌ها مقاومت در برابر اسپکتینومایسین مشاهده گردید. اما هیچ کدام از نمونه‌های گونوکوک در برابر سفتریاکسون مقاوم نبودند. البته، در این مطالعه کاهش حساسیت بعضی از سوش‌ها نسبت به سفتریاکسون مشاهده گردید. در نهایت، آنها سفتریاکسون و اسپکتینومایسین را برای درمان عفونت‌های گونوکوکی پیشنهاد کردند (۱۵). در مطالعه دیگری توسط شان زانگ (Ye, Shunzhang) در چین در یک دوره ۶ ساله که در سال ۲۰۰۱ انتشار یافت، ۳۱۸۶ نمونه گونوکوکی مورد بررسی قرار گرفت. میزان مقاومت در برابر پنی‌سلین ۶۶/۷ درصد، میزان مقاومت در برابر تتراسیکلین ۹۲/۳ درصد و نمونه‌های مقاوم در برابر سیپروفلوکساسین ۳۴/۲۵ درصد بودند، اما نمونه‌های مقاوم در برابر سفتریاکسون ۰/۵۷ درصد و نمونه‌های مقاوم در برابر اسپکتینومایسین ۰/۴۴ درصد گزارش شدند. آنها نتیجه گرفتند که پنی‌سلین و تتراسیکلین اکنون دیگر داروهای انتخابی سوزاک نیستند (۱۶).

پژوهش ما نشان داد که اسمیر مستقیم به تنهایی برای تشخیص کافی نیست، اما می‌تواند به عنوان یک روش غربال کننده برای بررسی اولیه مورد استفاده قرار بگیرد و سپس توسط کشت در محیط‌های انتخابی تایید شود. در مطالعه ما تمام موارد سویه‌های گونوکوک نسبت به سفتریاکسون حساس بودند اما به علت وجود سویه‌های مقاوم، آنتی بیوتیک‌های اسپکتینومایسین، سولفونامیدها و پنی‌سیلین آنتی بیوتیک‌های مناسبی برای درمان نیستند.

(۱۰). در مطالعه تاپسال و همکاران در استرالیا در سال‌های ۲۰۰۶-۱۹۹۷، در حدود ۳۶۰۰۰ نمونه گونوکوک که از بیماران جدا شده بود، از نظر حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک‌ها بررسی شدند. در این مطالعه مشاهده شد که در مدت ۱۰ سال، افزایش در سوش‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها اتفاق افتاده است. تا سال ۲۰۰۶، مقاومت بیش از یک سوم از نمونه‌ها در برابر حداقل یکی از خانواده‌های بتالاکتام‌ها، فلونئورو کونینولون‌ها و تتراسیکلین‌ها از ۵ درصد در سال ۱۹۹۷ به ۱۲ درصد در سال ۲۰۰۶ افزایش یافت. هیچ نمونه مقاومی در برابر اسپکتینومایسین یافت نشد. در این مطالعه، ۲۵۶ نمونه از گونوکوک‌ها، MIC بالاتری در محدوده ۰/۰۶-۰/۵ میلی گرم در لیتر از سفتریاکسون را نشان دادند. اغلب این نمونه‌ها، مقاومت چند دارویی (پنی‌سیلین‌ها و کونینولون‌ها) را نیز داشتند (۱۱). در مطالعه ظفر سلطان (Zafar Sultan) و همکاران در بنگلادش که در جریان سال‌های ۲۰۰۱-۱۹۹۷ انجام شد، از میان ۱۱۸ نمونه گونوکوک که از بیماران جدا شده بودند، ۸۰ مورد نسبت به سیپروفلوکساسین مقاومت نشان دادند (۱۲). در مطالعه دیلون، جو-آن (Dillon, Jo-Anne) در آمریکای جنوبی و جزایر کارائیب که در سال‌های ۱۹۹۹-۱۹۹۰ انجام شد و در سال ۲۰۰۶ گزارش شد، درصد گونوکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین تنوع زیادی را نشان داد که در حدود ۱۷/۹ درصد تا ۳۸/۸ درصد از طریق تولید بتالاکتاماز مقاوم شده بودند. در مورد تتراسیکلین، ۷/۴ درصد تا ۳۶/۳ درصد از راه موتاسیون کروموزومی و ۱۲ درصد تا ۲۷/۴ درصد از راه انتقال ژن‌های پلاسمید مقاوم شده بودند. در این مطالعه، هیچ موردی از مقاومت در برابر سیپروفلوکساسین یافت نشد، اما نمونه‌های مقاوم در برابر اسپکتینومایسین در بعضی از کشورها یافت شد (۱۳). در مطالعه ری کریشنا (Ray, Krishna) در دهلی، بنگلادش و سری لانکا که در سال‌های ۲۰۰۱-۱۹۹۵ انجام شد، مقاومت در برابر پنی‌سیلین از ۲۰ درصد تا ۷۹ درصد، مقاومت در برابر تتراسیکلین از صفر تا ۴۵/۶ درصد و مقاومت در برابر سیپروفلوکساسین از ۱۰/۶ درصد تا ۱۰۰ درصد یافت شد. هر دو مقاومت کروموزومی و وابسته به پلاسمید در موارد فوق وجود داشت. از ۷ آزمایشگاه‌هایی که در آنها این مطالعه انجام گرفته بود، کاهش حساسیت گونوکوک‌ها نسبت به سفتریاکسون گزارش شد. در هیچ کدام از موارد، مقاومت در برابر اسپکتینومایسین وجود نداشت. این تفاوت در نتایج مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌ها مربوط به تفاوت در منطقه

REFERENCES

1. Brooks GF, Butel JS, Morse SA, eds. Jawetz, Melnik & Adelberg's medical microbiology. 24th edition. Philadelphia: McGraw Hill; 2007. p.295-305.
2. Apicella MA. *Neisseria meningitides*. In: Mandell GL, Bennett, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2006.
3. Janda WM, Knapp JS. *Neisseria* and *Branhamella catarrhalis*. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Philadelphia: ASM Press; 2006.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, eds. Medical microbiology. 5th edition. Philadelphia: Mc Graw Hill; 2006.
5. Monif GRG. Therapeutic window in gonococcal salpingitis. Infect Dis Obstetr Gynecol 1995; 3: 45-49.
6. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zukerman M. Sexually transmitted diseases. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, eds. Medical microbiology. 3rd edition. Philadelphia: Mc Graw Hill; 2004. p.251-75.
7. Baron EJ, Finegold SM. Genital and sexually transmitted pathogenesis. In: Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS, eds. Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 12th edition. New York: Mosby; 2006. p.263-79.
8. Taghvaeii MR, Esmaeili H, Ejtehadi MM. Rate of drug sensitivity to *Neisseria gonorrhoeae* and laboratory resistance to fluoroquinolones and third generation cephalosporins in gonococcal urethritis of men. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences 2005; 7: 9-15. [In Persian]
9. Tabasi Z, Khorshidi A, Alinaghypour M, Sadat Z, Akbari H. Study of gonococcal frequency in cervicitis and drug resistance in patients that admitted in genitourinary clinics of kashan in first half of 1380. Journal of Kashan University of Medical Sciences 2002; 6: 70-79. [In Persian]
10. Lindberg R, Fredlund H, Nicholas R, Unemo M. *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in penA, mtrR, porB1b, and ponA. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2117-22.
11. Tapsall JW, Linnios EA, Murphy DM on behalf of the Australian Gonococcal Surveillance Programme. An analysis of trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Australia, 1997–2006. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 150–55.
12. Sultan A, Nahar S, Wretling B, Lindback E. Comparison of mismatch amplification mutation assay with DNA sequencing for characterization of fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoea*. J Clin Microbiol 2004; 42: 591-94.
13. Dillon JA, Ruben M, Li H, Borthagaray G, Márquez C, Fiorito S, et al. Challenges in the control of gonorrhoea in south america and the Caribbean: monitoring the development of resistance to antibiotics. Sex Transm Dis 2006; 33: 87-95.
14. Ray K, Bala M, Kumari S, Narain JP. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in selected world health organization, Southeast Asia Region Countries: an overview. Sex Transm Dis 2005; 32: 178-84.
15. Xiaohong S, Faxing J, Dai Q, Xiuqing L. Surveillance of antimicrobial, China, 1999-2006. J Sex Transm Dis 2007; 34: 995-99.
16. Ye S, Su X, Wang Q, Yin Y, Dai X, Sun H. Surveillance of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in China, 1993-1998. Sex Transm Dis 2002; 29: 242-45.
17. Eissenstein BI, Lee TJ, Sparling PF. Antibiotic resistance: emerging problem, corrective approaches. Clin Inf Dis 2006; 42: 1093-101.