**1. کلیات انتخاب آنتی بیوتیک**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **اسم آزمایشگاه:** | {{LabName}} | |
| **اسم سند:** | **دستورالعمل انتخاب عوامل آنتی بیوتیکی و شرایط انجام آنتی بیوگرام برای هر باکتری** | |
| **کد سند:** | D-007-0004 | |
| **دسته بندی سند:** | دستورالعمل و کنترل کیفی آنتی بیوگرام | |
| **شماره ویرایش:** | {{EditeNumber}} | |
| **تاریخ ویرایش:** | {{EditeNumber}} | |
| **تاریخ بازنگری سند:** | {{ReviewDate}} | |
| **تهیه کننده:** | **تایید کننده:** | **تصدیق و امضاء :** |
| شرکت دارا ویرا آزما  دکتر داریوش شکری | {{ConfirmerOneName}} | {{ConfirmerTwoName}} |

**(1) هدف:**

در این دستورالعمل نحوه انتخاب عوامل آنتی بیوتیکی و شرایط انجام آنتی بیوگرام باکتری ها و شرایط عمومی لازم برای تست حساسیت در روش انتشار دیسک شرح داده شده است.

**(2) تعاریف و اصطلاحات:**

* برای انجام آنتی بیوگرام و انتخاب عوامل آنتی بیوتیکی، نحوه خوانش هاله های عدم رشد و همچنین نکات ویژه مربوط به هر باکتری، دو سند اصلی شامل سند M100 برای باکتری های معمول و سند M45 برای باکتری های غیرمعمول در دستورالعملCLSI موجود می باشد.
* باکتری های معمول شامل انتروباکترالها، سودوموناس آئروژینوزا، بورلخوردریا سپاسیا، استنوتروفوموناس مالتوفیا، آسینتوباکتر، استافیلوکوک، انتروکوکوس، استرپتوکوک، استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا و هموفیلوس پارا آنفلوانزا، نایسریا گنوره آ، بیهوازیها، غیرانتروباکترال ها می باشند.
* باکتری های کمتر شایع که آنتی بیوگرام آنها طبق سند M45 به انجام می رسد شامل موارد زیر می باشند: آبیوتروفیا و گرانولیکاتلا، آئروکوکوس، آئروموناس، باسیلوس، کمپیلوباکتر ژژونی و کمپیلوباکتر کولی، کورینه باکتریوم شامل دیفتری، اریزیپلوتریکس رزیوپاتیه، جملا، گروه هاسک، هلیکوباکتر پیلوری، لاکتوباسیلوس، لاکتوکوکوس، لکونوستوک، لیستریا منوسیتوژن، میکروکوکوس، موراکسلا کاتارالیس، پاستورلا، روتیا موسیلاژینوزا، ویبریو شامل کلرا و عوامل بیوتروریستی (مانند باسیلوس آنتراسیس).
* پیشنهادات عوامل آنتی بیوتیکی برای هر باکتری شامل عواملی با اثربخشی ثابت شده است که عملکرد تست آزمایشگاهی قابل قبولی را نشان می‌دهند. علاوه بر این اثربخشی بالینی، شیوع مقاومت، به حداقل رساندن ظهور مقاومت، تأییده بالینی FDA، موجود بودن آنها در بازار، ارزانتر بودن، داشتن عوارض کمتر و گاهی سن و نوع بیمار در انتخاب داروها مهم هستند.
* اصل انتخاب بر اساس نوع باکتری جدا شده است و نه سن یا جنسیت بیمار یا نوع نمونه و غیره. البته دقت شود برخی آنتی بیوتیک ها در برخی بیماران منع مصرف دارند یا برای عفونت ناحیه خاص قابل استفاده نیستند و بهتر است در پانل آنتی بیوگرام انتخاب نشوند مثلاً سیپروفلوکساسین برای بچه ها و سن زیر 18 سال منع مصرف دارد (هرچند که اخیراً در مواقع خاص در حال استفاده می باشد) و آنتی بیوتیک نیتروفوراًنتوئین در همه باکتری هایی که علیه آنها اثر دارد، فقط برای عفونت های ادراری قابل انتخاب می باشد.
* از سال 2023 به بعد در دستورالعمل CLSI گروه بندی آنتی بیوتیک ها برای باکتری های اصلی عامل عفونت بر اساس اولویت مصرف (بر اساس عوارض کمتر، کارایی بیشتر، مصرف در نقاط خاص بدن یا به صرفه بودن از نظر اقتصادی) در 4 دسته (به نام tier) پیشنهاد شده اند. همچنین دسته های دیگری نیز وجود دارند که در زیر اشاره شده اند:

**Tier1**: دسته اول عوامل ضد میکروبی که برای آزمایشات معمول، و گزارش اولیه مناسب هستند.

**Tier2**: دسته دوم عوامل ضد میکروبی که برای آزمایش‌های معمولی و اولیه مناسب هستند اما ممکن است طبق قوانین گزارش‌دهی آبشاری یا پلکانی که در هر موسسه ایجاد شده است گزارش شوند. گزارش‌دهی آبشاری یعنی طبق اولویت گزارش داروها به انجام برسد.

**Tier3**: دسته سوم عوامل ضد میکروبی مناسب برای آزمایش‌های معمولی و اولیه در مؤسساتی که به بیماران در معرض خطر بالای میکروارگانیسم های مقاوم چند دارویی یا MDRO خدمات ارائه می‌دهند، اما فقط باید طبق قوانین گزارش آبشاری ایجاد شده در هر مؤسسه گزارش شوند.

**Tier4**: اگر عوامل ضد میکروبی در سطوح دیگر به دلیل عوامل مختلف بهینه و کاربردی نباشند، ممکن است نیاز به آزمایش و گزارش این دسته چهارم با درخواست پزشک باشد (انجام و گزارش آنها فقط با درخواست پزشک به انجام می رسد).

**گروه O (سایر** Other**):** شامل عوامل ضد میکروبی است که دارای اندیکاسیون بالینی هستند، اما معمولاً کاندیدای آزمایش و گزارش معمول در ایالات متحده نیستند. البته در ایران بسیاری از آنها استفاده می شوند برای مثال اوفلوکساسین برای استافیلوکوک ها.

**گروه Inv یا** تحقیقات**:** در مرحله تحقیقات هستند و هنوز مجوز FDA یا مصرف در آمریکا ندارند. البته در بقیه کشورها از جمله ایران از آنها استفاده می شود برای مثل داروی تیکوپلانین برای عفونت های استافیلوکوکی.

**گروه U یا ادراری** Urine**:** قابل مصرف فقط برای عفونت های ادراری هستند. ممکن است یک آنتی بیوتیک در این گروه برای یک باکتری خاص قابل مصرف در عفونت ادراری باشد ولی برای بقیه باکتری ها برای بقیه عفونت ها هم کاربرد داشته باشد مثل سیپروفلوکساسین که در انتروکوکها فقط برای عفونت ادراری کاربرد دارد ولی در باکتری های دیگر برای اغلب عفونت های بدن دارای کاربرد است.

**(3) شرح دستورالعمل:**

**نکات کلی انتخاب دیسک ها و آنتی بیوگرام**

**دیسک های آنتی بیوتیکی مورد استفاده**

* آزمایشگاه سفارش دیسک های آنتی بیوتیکی را طبق جداول CLSI و مطابق غلظت خاص هر دیسک به انجام می رساند.
* اکثر شرکت های ساخت دیسک ها بر اساس این جداول سفارشات را آماده می کنند.
* دیسک های مورد استفاده باید در دمای مناسب و پیشنهادی شرکت سازنده تا زمان استفاده ذخیره گردد چون ذخیره نامناسب منجر به از بین رفتن عامل آنتی بیوتیکی و ایجاد نتایج اشتباه هاله های عدم رشد می شود.

(A). بدون توجه به نوع باکتری، برخی آنتی بیوتیکها برای نمونه مایع مغزی-نخاعی (CSF) ممنوع هستند (چون نفوذ ندارند) که شامل موارد زیر هستند:

1. داروهای که فقط به شکل خوراکی موجود هستند شامل:

Tinidazole, Tinoxanide, Amoxicillin, Amoxicillin-clavulanate, Cadazolid, Cefixime, Dicloxacillin, Mecillinam, Nitazoxanide, Ramoplanin, Rifaximin, Secnidazole, Surotomycin, Tebipenem, Trimethoprim, Zoliflodacin

2. سفالوسپورینهای نسل 1 و نسل 2 و سفامایسینها شامل:

Cefazolin, Cephalothin, Cephapirin, Cephradine, Cefamandole, Cefonicid, Cefuroxime (parenteral), Cefaclor, Cefadroxil, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefixime, Cefpodoxime, Cefprozil, Ceftibuten, Cefuroxime (oral), Cephalexin, Cephradine, Loracarbef

3. داروهای Clindamycin و Lefamulin

4. ماکرولیدها شامل:

Azithromycin, Clarithromycin, Dirithromycin, Erythromycin, Solithromycin, Nafithromycin, Telithromycin

5. فلوروکوئینولونها شامل:

Besifloxacin, Ciprofloxacin, Clinafloxacin, Delafloxacin, Enoxacin, Finafloxacin, Fleroxacin, Gatifloxacin, Gemifloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Ozenoxacin, Pefloxacin, Sparfloxacin, Trovafloxacin, Ulifloxacin (prulifloxacin)

6. تتراسایکلینها شامل:

Doxycycline, Minocycline, Tetracycline, Eravacycline, Tigecycline, Omadacycline, Gepotidacin

7. برخی کارباپنمها شامل: Doripenem, Ertapenem, Imipenem

(B). آنتی بیوتیک داپتومایسین برای نمونه های تنفسی شامل خلط، تراشه، بال و گلو ممنوع است.

(C).آنتی بیوتیک های دیریترومایسین، آزیترومایسین، اریترومایسین، کلیندامایسین، کلاریترومایسین، لفامولین و کلرآمفینیکل برای نمونه ادرار در هر باکتری غیر قابل استفاده هستند.

(D). آنتی بیوتیک ریفامپین اگر به تنهایی استفاده شود می تواند باعث مقاومت دارویی شود و به همین دلیل نباید به تنهایی استفاده گردد. بنابراین برای هر باکتری (از جمله استافیلوکوک ها) اگر این آنتی بیوتیک در آنتی بیوگرام استفاده شده بود و حساس بود بهتر است در جواب نهایی برای پزشک توصیه زیر به صورت توصیه درمانی (یا Rx) قید گردد:

**Rx**: Rifampin shouldn’t be used alone for antimicrobial therapy.

(E). آنتی بیوتیکهای نالیدیکسیک اسید، نیتروفوراًنتوئین، نورفلوکساسین و انوکساسین فقط برای نمونه ادراری برای هر باکتری قابل استفاده هستند.

(F). برای برخی از آنتی بیوتیکها در روش آنتی بیوگرام روش انتشار از دیسک در دستورالعمل CLSI وجود ندارد و فقط به کمک یکی از روش های تعیینMIC بررسی حساسیت آنها قابل انجام است. برای مثال آنتي بيوتيك های پلی میکسین مانند کولیستین و پلی میکسینB.

(G). نتایج به دست آمده برای برخی از آنتی بیوتیکها قابل تعمیم به برخی دیگر هستند. برای مثال نتیجه به دست آمده برای آنتی بیوتیک کولیستین در همه باکتری ها برای آنتی بیوتیک پلی میکسینB و برعکس قابل تعمیم است. یعنی اگر پلی میکسینB حساس یا مقاوم بود می توان بدون بررسی کولیستین نتیجه حساس یا مقاوم را برای آن گزارش نمود.

(H). **بی خطرترین آنتی بیوتیکها در بارداری:**

* سه ماه اول بارداری چون با تشکیل اندامها همراه بوده و خطر سقط جنین بیشتر است، به همین دلیل مصرف آنتی بیوتیک مجاز در سه ماهه اول بارداری از اهمیت خاصی برخوردار است.
* بی خطرترین آنتی بیوتیکها در بارداری عبارتند از: بتالاکتام ها مانند پنی سیلین هایی مثل آموکمیلی لیترلین و آمپی سیلین و سفالوسپورین هایی مثل سفالکسین و سفاکلور، آموکسی کلاو (اگر بیماری کبدی ندارد)، ونکومایسین، فسفومایسین و نیتروفوراًنتوئین که البته مصرف نیتروفوراًنتوئین در هفته های 36 بارداری باید قطع شود زیرا ممکن است سبب تخریب برخی از سلول های قرمز خونی جنین شود.

**آنتی بیوتیک های ممنوع در بارداری:**

* سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول (سه ماهه اول و هفته‌های آخر بارداری)، تتراسیکلین ها (مثل مینوسیکلین و داکسی سیکلین)، مترونیدازول (در سه ماهه اول بارداری)، تری متوپریم، کلاریترومایسین، نیتروفوراًنتئین (بعد از هفته ۳۷ بارداری)، ترکیبات تری متوپریم و سولفامتوکسازول (سپترا و باکتریم)،
* مصرف ماکرولیدها، کینولون ها و سولفونامیدها در اوایل بارداری می تواند خطرناک باشد.
* استرپتومایسین که جز آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی می باشد آنتی بیوتیک ممنوع در بارداری شناخته می شود؛
* بسیاری از آنتی بیوتیک های دیگر هم که تأثیرشان روی بارداری هنوز مشخص نشده، جزو آنتی بیوتیک های ممنوع در بارداری هستند.

(I). **آنتی بیوتیک های دارای خطر یا ممنوع در بچه ها:**

**تتراسیکلین** ها در بچه های زیر 8 سال ممنوعیت مصرف دارند چون باعث رشد ناقص (هیپوپلازی) مینای دندان و تغییر رنگ دندان می شوند و بر رشد استخوان در نوزادان نارس، تأثیر می گذارند.

همچنین در نوزادان (زیر یک ماه) آنتی بیوتیک های زیر ممنوع هستند:

**کلرامفینیکل**: باعث سندرم نوزاد خاکستری می شود.

پماد چشمی **جنتامایسین** (باعث واکنش های چشمی شدید) می شود.

**ماکرولیدها** (بجز برای سیاه سرفه یا پنومونی کلامیدیا): باعث تنگی پیلور هیپرتروفیک به معنای باریک شدن ناحیه دهانه خروجی معده یا همان پیلور می شود.

**نیتروفورانتوئین**: باعث آنمی یا کمخونی همولیتیک می شود.

**سولفونامیدها** (بجز برای درمان توکسوپلاسموز مادرزادی): باعث کرن ایکتروس می شود که نوعی اختلال نادر مغزی است که در اثر رسوب بیلی روبین در ماده خاکستری دستگاه عصبی مرکزی ایجاد می‌شود.

همچنین در نوزادان (زیر یک ماه) آنتی بیوتیک های زیر با احتیاط و در موارد ضروری باید استفاده شوند:

**سفتریاکسون** و **دیکلواگزاسیلین**: باعث کرن ایکتروس می شوند.

**داپتومایسین** (کوبیسین): باعث عوارض عصبی، عضلانی و اسکلتی می شود.

به طور خلاصه بهتر است داروهای اشاره شده فوق در آنتی بیوگرام برای اطفال و نوزادان بجز در مواقع درخواست پزشک معالج گذاشته نشود.

**دستورالعمل انجام آنتی بیوگرام باکتری ها**

جدول2. خلاصه شرایط لازم برای تست حساسیت در روش انتشار دیسک. اندازه تلقیح برای تمامی این باکتری ها طبق استاندارد نیم مک فارلند برابر با حدوداً CFU/mL 108×1 عدد باکتری می باشد که با سواب از سوسپانسیون تلقیح برداشته می شود.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **باکتری** | **محیط آگار** | **شرایط انکوباسیون** | **زمان انکوباسیون** |
| انتروباکترال، سودوموناس آئروژینوزا، بولخوردریا سپاسیا، استنوتروفوموناس مالتوفیلیا | مولرهینتون آگار (MHA) | °C 35 هوای معمولی | 16-18 ساعت |
| استافیلوکوک | MHA | °C30-35، در هوای معمولی، در دمای بالای 35 درجه ممکن است مقاومت متیسیلین (MRS) مشخص نشود (تنظیم دما روی 35 درجه). | 16-18 ساعت (24 ساعت برای خوانش دیسک های متی سیلین و ونکومایسین، خوانش آنها با نور عبوری) |
| انتروکوک | MHA | °C 35 در هوای معمولی | 16-18 ساعت (24 ساعت برای خوانش مقاومت به ونکومایسین) |
| نایسریا مننژیتیدیس، استرپتوکوک پنومونیه و سایر استرپتوکوک ها | MHA به همراه 5% خون گوسفند | °C 35 با 7-5 درصد CO2 | 20-24 ساعت |
| هموفیلوس آنفلوانزا | محیط آزمایش هموفیلوس (HTM) | °C 35 با 7-5 درصد CO2 | 16-18 ساعت |
| نایسریا گنوره آ | CGآگار با مکمل | °C 35 با 7-5 درصد CO2 | 20-24 ساعت |

**(4) منابع**

1. کتاب آزمایشگاه باکتری شناسی پزشکی. جلد اول: تشخیص. دکتر داریوش شکری و همکاران. انتشارات تیمورزاده نوین و کیا. 1402.
2. کتاب آنتی بیوگرام (تست حساسیت ضدمیکروبی). دکتر داریوش شکری. انتشارات مانی. 1404.
3. مجموعه جداول انتخاب شده از CLSI M100 33th 2023 برای میکروارگانیسم های اولویت دار در برنامه کشوری مهار مقاومت میکروبی بر اساس راهنمای سازمان بهداشت جهانی. (GLASS).ویرایش هفتم.1402. آزمایشگاه مرجع سلامت.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 35th edition. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100. Wayne، PA: CLSI; 2025.
5. Clinical Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria; Approved Guideline. CLSI Document M45. Wayne، PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2018.
6. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 13th ed. CLSI standard M02. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
7. Kaase M، Lenga S، Friedrich S، et al. Comparison of phenotypic methods for penicillinase detection in Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect. 2008;14(6):614-616.
8. Tille، Patricia. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology-e-book*. Elsevier Health Sciences، fifteenth edition. 2021.