**1. کلیات مقاومت**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **اسم آزمایشگاه:** | {{LabName}} | |
| **اسم سند:** | **دستورالعمل کلیات مقاومت های آنتی بیوتیکی** | |
| **کد سند:** | D-007-0024 | |
| **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:**

هدف از این دستورالعمل معرفی نرم افزار سازمان بهداشت جهانی برای بحث مقاومت های آنتی بیوتیکی به نام نرم افزار هونت، شرح انواع مقاومت های ذاتی هر باکتری، شرح روش انجام انواع مقاومت های آنتی بیوتیکی قابل گزارش در آزمایشگاه و همچنین شرح گزارش آنها برای پزشک به منظور تصمیم گیری دقیق تر برای درمان می باشد.

**(2) مسئولیت ها:**

* مسئول فنی بخش میکروب شناسی مسئول ارائه روش های مکتوب بر اساس منابع معتبر موجود برای انجام دقیق مقاومت های آنتی بیوتیکی و تفسیر دقیق و صحیح نتایج آنها می باشد.
* انجام روزانه مقاومت های آنتی بیوتیکی همراه با انجام آنتی بیوگرام و کنترل کیفی دوره ای طبق برنامه بر عهده تمامی پرسنل بخش می باشد.
* برخی از مقاومت های آنتی بیوتیکی که لیست آنها در این دستورالعمل آمده است جزو مقادیر بحرانی می باشند و مسئولیت گزارش آنها بر عهده تمامی پرسنل بخش می باشد.
* چون دستورالعمل مقاومت های آنتی بیوتیکی سالیانه به روزرسانی می شود، مسئولیت بازبینی دستورالعمل ها و به روزرسانی آن بر عهده مسئول بخش و واحد کنترل کیفی و تضمین کیفیت می باشد.

**(3) اصطلاحات و تعاریف:**

## نرم افزار هونت (WHONET)

* نرم­افزار هونت يک نرم­افزار رايگان پايگاه داده مبتني بر ويندوز است که براي مديريت و تجزيه و تحليل داده­هاي آزمايشگاه ميکروب شناسي با تمرکز ويژه بر تجزيه و تحليل نتايج آزمون حساسيت ضد ميکروبي توسعه يافته است.
* اين نرم افزار در سال 1989 توسط مرکز همکاري سازمان بهداشت جهاني (WHO) براي نظارت بر الگوي مقاومت آنتي­بيوتيکي در بوستون آمريکا طراحي و توسعه داده شد که مي­تواند در بخش باليني، بهداشت عمومي، دامپزشکي و آزمايشگاه­هاي مواد غذايي استفاده شود و در حال حاضر در بيش از 90 کشور به منظور حمايت از برنامه­هاي نظارتي بومي و ملي در حال اجرا مي­باشد.
* در بسیاری از آزمایشگاههای تحت نظارت دانشگاههای ایران این نرم افزار برای جمع آوری اطلاعات آنتی بیوتیکی نصب و اجرا شده است.
* اهداف اين نرم افزار عبارتند از:

- افزايش استفاده بومي از داده­ها براي نيازهاي بومي

- پشتيباني تصميم­گيري باليني

- سياست استفاده صحيح از عوامل ضد ميکروبي و کنترل عفونت و تشخيص شيوع بيماري

- شناسايي عملکرد آزمايش­هاي آزمايشگاهي

- خصوصيات ميکروبي بومي و اپيدميولوژي مقاومت

- تشويق همکاري بومي، ملي، منطقه­اي و جهاني از طريق تبادل داده­ها و به اشتراک­گذاري تجربيات

- ورود داده­هاي اطلاعات باليني و ميکروب شناسی از تست­هاي تشخيصي معمول و يا از مطالعات تحقيقاتي

- تجزيه و تحليل يافته­هاي آزمايشگاهي از جمله ليست جدايه­ها، بررسي آماري آزمون حساسيت ضد ميکروبي، مطالعات الگوهاي مقاومت به چند دارو و تشخيص طغيان عفونت کسب شده از بيمارستان و عفونت کسب شده از جامعه

- دستورالعمل تفسير يکپارچه تست حساسيت آنتي­بيوتيکي

## مقاومت های میکروبی

* یکی از وظایف مهم آزمایشگاه میکروب شناسی بررسی وجود مقاومت های میکروبی تأیید شده و گزارش آنها برای پزشک می باشد.
* به طور کلی مقاومت ارگانیسم ها به آنتی بیوتیک ها در دو گروه کلی تعریف می شوند: مقاومت ذاتی (یا طبیعی) و مقاومت کسب شده یا اکتسابی.

**مقاومت ذاتی:**

* در این نوع،مقاومت به آنتی بیوتیک به وضعیت ژنتیکی، ساختاری و فیزیولوژی طبیعی میکروارگانیسم خاص مربوط است و یک ویژگی طبیعی آن است که به ارث می رسد.
* مقاومت ذاتی برای تشخیص اینکه کدام عامل آنتی بیوتیکی برای آن گونه خاص اثری ندارد مفید است. برای مثال آزترئونام برای کوکسی گرم مثبت به کار برده نمی شود، ونکومایسین به طور معمول علیه باسیل گرم منفی استفاده نمی شود.
* این مقاومت زمانی اهمیت بسیاری پیدا می‌کند که بدانیم برخی از باکتری‌های شایع عامل عفونت به آنتی‌بیوتیک‌های بسیار قوی دارای مقاومت ذاتی هستند. برای مثال باکتری‌های پروتئوس و مورگانلا به دو داروی قوی کولیستین و تیگسیکلین به طور کامل مقاوم هستند.
* این مقاومت‌های ذاتی ممکن است حتی در گونه‌های یک جنس هم متفاوت باشند که اهمیت تشخیص دقیق باکتری‌ها در حد گونه را مشخص می‌کند. برای مثال در جنس سیتروباکتر، گونه سیتروباکتر فروندی دارای مقاومت ذاتی به کوآموکسی کلاو، سفازولین و آمپی‌سیلین-سولباکتام است اما این مقاومت‌‌ها به صورت ذاتی در گونه سیتروباکتر کوثری وجود ندارد.
* مقاومت ذاتی می تواند به عنوان یک تست تشخیصی دقیق کمک کند. به عنوان مثال باکتری انتروکوک به باسیتراسین مقاومت ذاتی دارد و بنابراین برای افتراق آن از باکتری استرپتوکوک پیوژنز که به باسیتراسین حساس است می توان استفاده کرد. همچنین میکروکوک به باسیتراسین حساس است اما استافیلوکوک مقاوم است و برای تشخیص این دو جنس یک تست کلیدی می باشد.

**مقاومت اکتسابی:**

* مقاومت آنتی بیوتیکی در اثر تغییر فیزیولوژی و ساختاری در نتیجه تغییر در ژنتیک میکروارگانیسم است که بر خلاف مقاومت ذاتی جزو خصوصیت ذاتی باکتری نیست و باکتری آن را کسب می کند. بنابراین حضور این نوع مقاومت در هر گونه از نمونه بالینی قابل پیش بینی نیست.
* در واقع مقاومت اکتسابي مکانيسم اصلي مقاومت آنتي­بيوتيکي است که در اثر فشار تکاملي ويژه براي باکتري اتفاق مي­افتد و طي آن باکتری هایي که قبلاً به يک دسته آنتي­بيوتيک­ها حساس بودند به آن مقاوم مي­شوند.
* در اصل تست های حساسیت آنتی بیوتیکی برای تعیین مقاومت های اکتسابی قابل پیش بینی نشده در نمونه های بالینی مهم طراحی شده است که انواع آنها در هر باکتری که طبق دستورالعمل CLSI توصیه به انجام و گزارش شده اند در این دستورالعمل آمده اند.

## دسته­بندي­ الگوهاي مقاومت

* مهم­ترين دسته­بندي­هاي براي ارگانيسم­هاي مقاوم اکتسابی شامل سه دسته­ي مقاومت دارويي چندگانه (MDR)، مقاومت دارويي گسترده (XDR) و مقاومت دارويي همه جانبه (PDR) مي­باشد.
* در سال 2011 ميلادي يک الگوي استاندارد برای این تعاریف در چند باکتري اصلي شامل استافيلوکوکوس آرئوس، انتروکوک، خانواده انتروباکترياسه (به غير از سالمونلا و شيگلا)، سودوموناس آئروژينوزا و آسينتوباکتر مقاوم پيشنهاد شد.

### مقاومت دارويي چندگانه (MDR):

### از لحاظ لغوي، MDR به معناي مقاومت به بيش از يک نوع عامل ضدميکروبي است و تعريفي که اکثراً براي تعريف MDR در باکتری های گرم مثبت و گرم منفي استفاده مي­شود، مقاومت به 3 يا تعداد بيشتري از کلاس­هاي آنتي­بيوتيکي مي­باشد.

### روش ديگر براي توصيف باکتري­ها به عنوان MDR زماني است که باکتري­ها به يک عامل ضدميکروبي کليدي مقاوم هستند و اغلب به علت این مقاومت، به کلاس­هاي متعدد دیگري از عوامل ضدميکروبي هم مقاومت نشان مي­دهند مانند مقاومت متیسیلین در استافیلوکوک ها.

### مقاومت دارويي گسترده (XDR):

### باکتری هایي که در دسته XDR قرار مي­گيرند از نظر اپيدميولوژيکي به دليل مقاومت­ همزمان به چند عامل ضدميکروبي و مقاومت به همه يا اکثر عوامل ضدميکروبي بسيار مهم هستند.

### در ادبيات پزشکي XDR به عنوان مقاومت دارويي بسيار زياد و يا مقاومت دارويي وسيع تعريف مي­شود. در ابتدا واژه XDR براي توضيح سويه­هاي باکتري مايکوباکتريوم توبرکلوزيس که به طور وسيع داراي مقاومت دارويي بودند به کار مي­رفت ولي متعاقباً تعاريفي براي ساير باکتري­ها نيز بيان شد.

### در تعريف جديد غيرحساس بودن به حداقل يک عامل در همه دسته­هاي آنتي­بيوتيک تعريف شده براي هر باکتري به جز يک يا دو دسته به عنوان XDR در نظر گرفته مي­شود يعني فقط يک يا دو دسته آنتي­بيوتيک حساس براي باکتري وجود دارد.

### مقاومت دارويي همه جانبه (PDR):

### در ادبيات يوناني Pan به معناي همه مي­باشد و بنابراين PDR به معناي مقاومت به همه عوامل ضدميکروبي تعريف شده است. در تعريف جديد غيرحساس بودن به همه عوامل ضدميکروبي در همه دسته­هاي ليست شده براي هر باکتري به عنوان مقاومت PDR در نظر گرفته مي­شود.

**نکته**: دقت شود در آزمایشگاه بالینی چون تمامی داروهایی که برای این دسته بندی باید تست شوند قابلیت آزمایش ندارند چون تعداد آنها بسیار زیاد است عملاً نمی توان باکتری ها را با این دسته بندی گزارش نمود. فقط دسته MDR اگر باکتری به سه دسته یا بیشتر از آنتی بیوتیک ها مقاوم بود را می توان برای باکتریها گزارش نمود.

**(4) شرح دستورالعمل:**

* لیست مقاومت‌‌های ذاتی در جدول 1 به طور کامل آمده اند که باید در گزارش نهایی آنتی بیوگرام برای پزشک گزارش شوند.

جدول 1. لیست مقاومت ذاتی به آنتی‌بیوتیک‌‌ها (دارو‌های ممنوع) در باکتری‌ ها.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **خانواده** | **باکتری** | **مقاومت ذاتی به آنتی بیوتیک ها (داروهای ممنوع)** |
| **انتروباکترال** | *Citrobacter freundii* | Ampicillin, Amoxicillin-clavulanate, Cefazolin, Ampicillin-sulbactam, Cephalothin, Cefoxitin, Cefotetan, Cefuroxime |
| *Morganella morganii* | Ampicillin, Amoxicillin-clavulanate, Cefazolin, Cephalothin, Cefuroxime, Tigecycline, Nitrofurantoin, Polymyxin B, Colistin |
| *Proteus mirabilis* | Tetracyclines, Tigecycline, Nitrofurantoin, Colistin, Polymyxin B |
| *Proteus penneri*  *Proteus vulgaris* | Ampicillin, Cefazolin, Cephalothin, Cefuroxime, Tetracyclines, Tigecycline, Nitrofurantoin, Colistin, Polymyxin B |
| *Providencia rettgeri,*  *Providencia stuartii* | Ampicillin, Amoxicillin-clavulanate, Cefazolin, Cephalothin, Tigecycline, Nitrofurantoin, Polymyxin B, Colistin |
| *Serratia marcescens* | Ampicillin, Amoxicillin-clavulanate, Ampicillin-sulbactam, Cefazolin, Cephalothin, Cefoxitin, Cefotetan, Cefuroxime, Nitrofurantoin, Polymyxin B, Colistin |
| *Citrobacter koseri,*  *Citrobacter amalonaticus*  *Klebsiella pneumoniae,*  *Klebsiella oxytoca,*  *Klebsiella variicola*  *Raoultella spp.*  *Escherichia hermannii* | Ticarcillin, Ampicillin |
| **استافیلوکوک** | *Staphylococci spp.* | Aztreonam, polymyxin B/colistin, and Nalidixic acid |
| *S. saprophyticus* | Novobiocin, Fosfomycin, Fusidic Acid |
| *S. cohnii*, *S. xylosus* | Novobiocin |
| *S. capitis* | Fosfomycin |
| **غیرانتروباکترال** | *Acinetobacter baumannii/*  *Acinetobacter calcoaceticus complex* | Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin- clavulanate, Aztreonam, Ertapenem, Trimethoprim, Chloramphenicol, Fosfomycin |
| *Burkholderia cepacia complex* | Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin, Ticarcillin, Ampicillin-sulbactam, Amoxicillin- clavulanate, Ertapenem, Polymyxin B/ Colistin, Fosfomycin |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Ampicillin, Amoxicillin, Ampicillin-sulbactam, Amoxicillin-clavulanate, Cefotaxime, Ceftriaxone, Ertapenem, Tetracyclines, Tigecycline, Trimethoprim, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Chloramphenicol |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin, Ticarcillin, Ampicillin-sulbactam, Amoxicillin- clavulanate, Piperacillin-tazobactam, Cefotaxime, Ceftriaxone, Aztreonam, Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Aminoglycosides, Trimethoprim, Fosfomycin |
| **انتروکوک** | *Enterococcus faecalis* | Cephalosporins, Aminoglycosides, Clindamycin, Quinupristin-dalfopristin, Trimethoprim, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Fusidic Acid |
| *Enterococcus faecium* | Cephalosporins, Aminoglycosides, Clindamycin, Trimethoprim, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Fusidic Acid |
| *E. gallinarum*  *E. casseliflavus* | Cephalosporins, Vancomycin, Aminoglycosides, Clindamycin, Quinupristin-dalfopristin, Trimethoprim, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Fusidic Acid |
| **بیهوازی ها** | *Clostridium and Clostridioides spp.* | Aminoglycosides |
| *Bacteroides spp.* | Aminoglycosides, Penicillin, Ampicillin |
| *Fusobacterium canifelinum* | Aminoglycosides, Quinolones |

**در زیر مجموعه های این دستورالعمل روش انجام و گزارش مکانیسم های مقاومت برای هر باکتری طبق دستورالعمل CLSI آمده است.**

**(6) محدودیت ها و تداخلات:**

روش های ملکولی به علت گرانقیمت بودن هنوز به صورت معمول در آزمایشگاه قابل انجام نیستند اما به علت سرعت و دقت بالاتر در بسیاری از آزمایشگاهها در حال گسترش هستند.

**(7) مستندات و سوابق:**

تمامی مستندات روش انجام و گزارشات مربوط به مقاومت های آنتی بیوتیکی باید در بخش موجود باشد. نتایج بحرانی این مقاومت ها باید در فرم مربوطه ثبت شوند.

**(8) 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