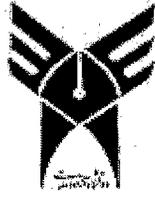


الف

١٤٩٤



عنوان : شناسایی میزان سویه های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به ونکومايسين

استاد راهنما : دكتور حامد شفارودی

استاد مشاور : دكتور محمد كريم رحيمي

شماره پایان نامه :

۱۳۶۱۰۱۰۱۸۶۲۰۹۲

۱۳۸۹/۶/۲

كد پایان نامه : ۴۴۶۳

توجه اطلاعات این مرکز مستحق است
قسمت بازرسی

نگارش : محمد رضایوسفی

ب

فهرست مطالب

۱	چکیده فارسی
۲	فصل اول : مقدمه
۵	فصل دوم : بررسی متون
۴۵	فصل سوم : روش انجام مطالعه
۵۰	فصل چهارم : نتایج
۶۲	فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری
۶۶	فهرست منابع انگلیسی
۶۸	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

- ۴-۱ جدول میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۵۰
- ۴-۲ جدول توزیع جنسی نمونه ها ۵۰
- ۴-۳ جدول توزیع فراوانی محل اخذ نمونه ۵۱
- ۴-۴ جدول فراوانی نمونه های مقاوم و حساس به ونکومایسین ۵۱
- ۴-۵ جدول میانگین سنی افراد مقاوم و حساس به ونکومایسین ۵۲
- ۴-۶ جدول آزمون تی مستقل جهت بررسی ارتباط بین سن و مقاومت به ونکومایسین ۵۲
- ۴-۷ جدول توزیع جنسی نمونه های مقاوم و حساس به ونکومایسین ۵۳
- ۴-۸ جدول آزمون کای اسکوار و فیشر جهت بررسی ارتباط بین جنسیت و مقاومت به ونکومایسین ۵۴
- ۴-۹ جدول توزیع درصد فراوانی نمونه های مقاوم و حساس ونکومایسین براساس محل اخذ نمونه .. ۵۴
- ۴-۱۰ جدول آزمون کای اسکوار جهت بررسی ارتباط بین محل اخذ نمونه و مقاومت ونکومایسین .. ۵۵

فهرست نمودارها

۴-۱ نمودار میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۵۶

۴-۲ نمودار توزیع جنسی نمونه ها ۵۷

۴-۳ نمودار توزیع فراوانی محل اخذ نمونه ۵۸

۴-۴ نمودار میانگین سنی افراد مقاوم و حساس به ونکومايسين ۵۹

۴-۵ نمودار توزیع جنسی نمونه های مقاوم و حساس به ونکومايسين ۶۰

۴-۶ نمودار توزیع درصد فراوانی نمونه های مقاوم

و حساس به ونکومايسين براساس محل اخذ نمونه ۶۱

قصدها زیباترین کلام را به یاری بگیریم اما پنداشتم که ساده نوشتن چون ساده زیستن زیباست

به نام خداوندی که ستایش را جزاوندیست و اندیشه بشری هرگز به ژرفای عظمتش راه نیابد.
خداوندی که مبدا علم و معرفت و به انسان آنچه را نمیدانست آموخت و هرچه دارم از اوست .

با تشکر فراوان و قدردانی از اساتیدگرامی و دلسوزم جناب آقای دکتر محمد کریم رحیمی و جناب آقای
دکتر حامد شرفارودی که مرا در به انجام رساندن این پایان نامه یاری نمودند.

تقدیم به پدر و مادرم که یادشان در فکر من ، عشقشان در قلب من ، کلامشان در ذهن من و عطر
بویشان در میان صفحات خاطراتم ماندگار است ، همیشه وام دار عشق و شکیباییشان خواهم بود.

و در نهایت تقدیم به خواهرانم و آرزوی موفقیت برای تک تک لحظات زندگیشان .

چکیده

هدف: این مطالعه به منظور شناسایی میزان سویه های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به ونکومايسين انجام شده است.

روش مطالعه: این مطالعه به صورت یک بررسی توصیفی - تحلیلی مقطعی انجام شده است. حجم نمونه مورد بررسی در این مطالعه شامل ۶۰ نفر بود که از بین مراجعین به بیمارستان های آموزشی دانشگاه آزاد در سال های ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ انتخاب شدند.

یافته ها: میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۴۶/۰۸ سال با انحراف معیار ۱۴/۶ سال بود. ۲۸ نفر (۴۶/۷ درصد) مذکر و ۳۲ نفر (۵۳/۳ درصد) مونث بودند. مقاومت به ونکومايسين در ۴ مورد (۶/۷ درصد) وجود داشت که با سن، جنسیت و محل گرفتن نمونه ارتباطی نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه گیری: در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه چنین استنباط می گردد که مقاومت آنتی بیوتیکی در برابر ونکومايسين در استافیلوکوک اورئوس اورئوس رو به افزایش است که این مسأله نیازمند توجه ویژه ای است.

فصل اول

مقدمه

بیان مسئله :

استافیلوکوک اورئوس بخشی از فلور طبیعی انسان است. تقریباً ۵۰٪ - ۲۵٪ از افراد سالم ممکن است به طور مداوم یا موقت آلوده به استافیلوکوک اورئوس باشند. میزان کلونیزاسیون در میان افراد دیابتیک وابسته به انسولین، بیماران آلوده به HIV و بیمارانی که تحت همودیالیز قرار میگیرند و افراد مبتلا به آسیب پوستی بیشتر است. حفره های قدامی بینی شایعترین محل کلونیزاسیون در انسان هستند. [۳]

به طور کلی استافیلوکوک اورئوس سرده علل عفونت های بیمارستانی است. این ارگانیزم شایعترین عامل عفونت زخم جراحی است و به عنوان عاملی جهت باکتری می اولیه بعد از CONS (استافیلوکوک های کوآگولاز منفی) در رتبه دوم قرار دارد. ارگانیزم های بیمارستانی جدا شده به طور فزاینده ای نسبت به داروهای متعدد مقاومت نشان میدهند. [۳]

در جامعه استافیلوکوک اورئوس همچنان یک عامل مهم برای عفونت های پوست و بافت نرم، عفونت های تنفسی و (در میان مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی) اندوکاردیت عفونی می باشد. همچنان که تعداد بیمارانی که درمان انفوزیون در خانه می گیرند افزایش می یابد، تعداد عفونت های کسب شده از اجتماع (هم در جوامع شهری و هم روستایی) ایجاد شده توسط استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) را در افرادی توصیف کرده اند که مواجهه قبلی پزشکی نداشته اند. اینکه سویه های MRSA اکتسابی از اجتماع در افراد سالم، قادرند بیماری شدید ایجاد نمایند باعث نگرانی است. این توانایی ممکن است ناشی از حضور ژنهای متعدد تولید توکسین در این سویه ها باشد. [۳]

عفونت های استافیلوکوکی مقاوم به پنی سیلین G به علت تولید بتالاکتاماز بوجود می آیند . این استافیلوکوک ها حدود % ۹۰ از عفونت های استافیلوکوکی را در آمریکا تشکیل می دهند اما اغلب آنها نسبت به پنی سیلین های مقاوم به بتالاکتاماز ، سفالوسپورین ها و ونکومایسین حساس می باشند . [۲]

علت مقاومت به نفیسیلین به تولید بتالاکتاماز بستگی ندارد و شیوع آن در ممالک مختلف و در زمانهای متفاوت متغیر است . انتخاب داروهای ضد میکروبی مقاوم به بتالاکتاماز ممکن است به تنهایی نتواند تعیین کننده مقاومت به این داروها باشد . برای مثال در دانمارک انواع استافیلوکوک های مقاوم به نفیسیلین در سال ۱۹۷۰ حدود ۴۰ درصد و در سال ۱۹۸۰ حدود ۱۰ درصد از موارد بوده اند ، بدون اینکه تغییرات قابل توجهی در مصرف نفی سیلین یا داروهای مشابه انجام گرفته باشد . [۲]

در آمریکا ، در سال ۱۹۷۰ ، نژادهای استافیلوکوک اورئوس مقاوم به نفی سیلین حدود % ۰/۱ و در سال ۱۹۹۰ حدود ۳۰-۲۰ درصد از موارد بدست آمده از بیمارستان بوده اند ، بدون اینکه در این مدت ، در داروهای فوق تغییری بوجود آمده باشد . [۲]

خوشبختانه ، سویه های استافیلوکوک اورئوس به طور متوسط حساس به ونکومایسین چندان شایع نبوده اما وجود آنها مورد توجه زیادی می باشد . [۲]

چون تعداد استافیلوکوک های مقاوم به دارو در حال افزایش هستند ، برای انتخاب داروی مناسب باید تست آنتی بیوگرام انجام داد و موثرترین دارو را که بتوان به طور سیستمیک استفاده نمود تجویز کرد . [۲]

جدا شدن MRSA طی یک سال پس از معرفی متی سیلین گزارش گردید . شیوع MRSA از آن زمان به طور ثابتی افزایش یافته است . در بسیاری از بیمارستانها %۵۰-۴۰ از سویه های جدا شده اورئوس در حال حاضر به متی سیلین مقاوم هستند . [۳]

وانکومايسين داروی انتخابی جهت درمان عفونت های استافیلوکوکی مقاوم به متی سیلین است . (MRSA) . در سال ۱۹۹۷ ، یک سویه از استافیلوکوک اورئوس با کاهش حساسیت به ونکومايسين (VISA) از ژاپن گزارش شد . [۳]

در سال ۲۰۰۲ ، اولین سویه بالینی جدا شده از استافیلوکوک اورئوس کاملاً "مقاوم به ونکومايسين گزارش شد . [۳]

بنابراین با توجه به شیوع و اهمیت بیماریهای ناشی از استافیلوکوک اورئوس و با توجه به موارد گزارش شده ی استافیلوکوک اورئوس های مقاوم به ونکومايسين لزوم بررسی میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک ضروری به نظر می رسد .

فصل اول

در بیان

استافیلوکوک

استافیلوکوک ها باکتریهای گرم مثبت وکروی شکل می باشند که به صورت خوشه های نامنظم قرار میگیرند قابلیت تکثیر در انواع محیط های کشت را دارند و فعالیت متابولیک شدیدی نیز دارند . کربوهیدرات ها را تخمیر نموده و پیگمانهایی به رنگ سفید تا پررنگ (طلایی) تولید می کنند . برخی از آنها فلور طبیعی پوست و مخاط انسان هستند که گاهی موجب تولید چرک ، تشکیل آبسه و حتی سپسیس کشنده می شوند . استافیلوکوک بیماریزا اغلب خون را همولیز کرده ، پلاسمای سیرات دار را منعقد ساخته و انواع مختلفی از توکسین و آنزیم های خارج سلولی تولید می نماید . اخیراً به علت مقاوم شدن استافیلوکوک ها در برابر بسیاری از داروهای ضد میکروبی مشکلاتی در درمان آنها فراهم شده است . جنس استافیلوکوک حداقل سه گونه دارد . سه گونه در پزشکی اهمیت دارد که عبارتند از: استافیلوکوک اورئوس ، استافیلوکوک اپیدرمیدیس ، استافیلوکوک ساپروفیتیکوس

تنها استافیلوکوک کوآگولاز مثبت استافیلوکوک اورئوس می باشد . استافیلوکوک های کوآگولاز منفی جزء فلور طبیعی انسان هستند که گاهی موجب عفونتهای در ارتباط با اندامهای مصنوعی و تدابیر پزشکی بویژه در کودکان یا سالمندان و همچنین عفونت در افراد دچار نقص ایمنی می شود . که ۷۵٪ عفونت های کوآگولاز منفی ناشی از استافیلوکوک اپیدرمیدیس می باشد . استافیلوکوک ساپروفیتیکوس می تواند موجب عفونت اداری در زنان شود . [۲]

مورفولوژی و شناسایی

A) شکل باکتری :

کروی شکل با قطر حدود یک میکرون که به صورت خوشه های نامنظم قرار می گیرد . در محیط کشت مایع به صورت تک تک ، دوتایی ، چهار تایی و زنجیره ای کوتاه دیده می شود .

در کشت جوان به شدت گرم مثبت برده اما در کشت های کهنه به صورت گرم منفی مشاهده می شود بدون حرکت می باشد و اسپور تولید نمی کند . در اثر مواد شیمیایی نظیر پنی سیلین متلاشی می شود . میکروکوک مشابه استافیلوکوک است . این باکتری در محیط آزاد به شکل چهار تایی یا هشت تایی دیده می شود و کلنی های آن در محیط کشت جامد به رنگ زرد قرمز یا نارنجی می باشد .

B) صفات کشت :

استافیلوکوک بی هوازی اختیاری می باشد . در ۳۷ درجه سانتی گراد به سرعت رشد می نماید اما در حرارت اتاق (۲۵-۲۰ درجه سانتی گراد) پیگمان بهتری ایجاد می نماید . کلنی های استافیلوکوک در محیط جامد معمولاً "گرد ، صاف ، برآمده و شفاف بوده و پیگمان آن بر حسب نوع استافیلوکوک متفاوت می باشد . کلنی های استافیلوکوک به رنگ خاکستری تا زرد طلایی ، استافیلوکوک اپیدرمیدیس در هنگام ایزوله اولیه خاکستری تاسفید و در کشت کهنه پیگمان تولید نمی کند . استافیلوکوک ساپروفیتیکوس سفید تا زرد لیمویی را تولید می نماید . استافیلوکوک در محیط مایع یا شرایط بی هوازی پیگمان تولید نمی کند . پیتواسترپتوکوک که کوکسی های بی هوازی هستند اغلب به شکل استافیلوکوک مشاهده می شوند . در محیط کشت آگار خوندار استافیلوکوک اورئوس توانایی تخمیر قند مانیتول رانیز دارد که موجب تغییر رنگ محیط از قرمز به زرد می شود . [۲]

خصوصیات رشد :

حساسیت این باکتری در برابر داروهای ضد باکتری متفاوت بوده و مقاومت به دلایل زیر امکان پذیر است .

۱) تولید بتالاکتاماز که شایع بوده و توسط پلاسمید کنترل می شود که باکتریهای تولید کننده

بتالاکتاماز به انواعی از پنی سیلین ها (پنی سیلین ، تیکارسیلین ، پپیراسیلین و ..) مقاوم هستند .

این پلاسمید ها از طریق Conjugation و Transduction منتقل می شوند .
۲) مقاومت به متی سیلین و اگزاسیلین با تولید بتالاکتاماز انجام نمی گیرد . ژن MecA مربوط

به مقاومت به این داروها بر روی کروموزوم قرار دارد . مکانیزم مقاومت کاملاً شناخته نشده و

احتمالاً به علت فقدان یا عدم دسترسی داروهای فوق به گیرنده های پروتئینی باکتری PBPs موجود در سطح باکتری می باشد .

۳) نژادهای استافیلوکوک اورئوس که به طور متوسط به ونکومایسین حساس هستند (حداقل غلظت ممانعت از رشد حدود کمتر یا مساوی ۴ میکروگرم در لیتر) در ژاپن ، آمریکا و چندین

کشور جدا شده است و مورد توجه پزشکان قرار گرفته است .

به این باکتری ها Vancomycin intermedial یا VISA می گویند . که این نوع استافیلوکوک

ها از بیماران مبتلا به عفونت های پیچیده به مدت طولانی تحت درمان یا ونکومایسین جدا شده .

که درمان با ونکومایسین در این بیماران اغلب با موفقیت همراه نبوده است . مکانیزم مقاومت

افزایش سنتز دیواره سلولی و تغییرات آن می باشد که به علت ژن های Van موجود در

انترکوک ها نمی باشد . که SA تا V معمولاً به نفیسیلین مقاومند و معمولاً به اکسازولیدینون

ها و کینوپریستین / دالفوپریستین حساس می باشند .

۴) در سال ۲۰۰۲ در ایالات متحده از بیماران سوپه های مقاوم به ونکومایسین استافیلوکوک

اورئوس جدا شد . این ایزوله ها دارای ژنهای مقاومت به ونکومايسين VANA از انتروکوک

و مقاومت به نفيسيلين MecA بودند . هر دو نمونه سويه VISA به ساير آنتی بیوتیک ها

حساس بودند . مقاومت استافیلوکوک به ونکومايسين یکی از نگرانی های مهم در سراسر جهان

می باشد .

۵) مقاومت وابسته به پلاسمید در برابر تتراسایکلین ، اریترومايسين و آمینوگلیکوزید دیده می

می شود . با این همه اکثر استافیلوکوک ها هنوز به ونکومايسين حساس می باشند .

۶) تحمل دارو : ناتوانی در فعالیت آنزیم های اتولیز کننده موجود در دیواره سلولی که از رشد

باکتریها جلوگیری می کند بدون این که باکتری کشته شود را تحمل دارو می نمایند .

بیماران مبتلا به اندوکاردیت توسط استافیلوکوک اورئوس که در برابر دارو بردبار هستند ممکن

است به دوره درمان طولانی تری در مقایسه با بیماران مبتلا به اندوکاردیت استافیلوکوک

اورئوس حساس به دارو نیاز داشته باشند . این امر احتمالاً" به علت متفاوت در مقدار آنزیم های

اتولیتیک موجود در دیواره سلولی استافیلوکوک ها است . [۷]

ساختمان آنتی ژنی :

پپتیدو گلیکان : پلیمرساکاریدی می باشد که واحدهای آن به هم چسبیده و اسکلت خارجی

محکمی را در دیواره سلولی فراهم می سازد . این لایه در اثر مواجهه با اسید قوی یا لیزوزیم از

بین می رود . در پاتوژنز عفونت اهمیت بسیار دارد . و موجب تولید آنتی بادیهای اپسونین و

Endogenous و L1 او آنتی بادیهای اپسونین توسط منوسیت ها می شود و همچنین می تواند

ماده جاذب شیمیایی جهت لوکوسیت های چند هسته ای باشد . زیرا فعالیتی شبیه اندوتوکسین دارد

و کمپلمان رانیز فعال می کند . فعالیت شبیه اندوتوکسینی دارد و پدیده ی جلدی شوارتزمن را

تحریک می نماید .

اسید تیکونیک یا پلی ساکارید A:

پلی مرهای گلیسرول یا رابیتول فسفات هستند که متصل به پپتید و گلیگان دیواره سلولی می باشد

و خاصیت آنتی ژنی دارد . آنتی بادیهای آنتی تیکونیک بویژه در بیماران مبتلا به اندوکاردیت

استافیلوکوکی با متد ژل دیفوزیون (تست رسوب) اثبات می گردد.

به عنوان آنتی ژن اصلی اختصاصی - گروه برای تعیین سرگروه ها در تمامی سوش های استافیلوکوک

اورئوس کاربرد دارد . آنتی ژن های اسید تیکونیک می تواند موجب تحریک واکنش های جلدی ازدیاد

حساسیت تیپ 1 گردد.

پروتئین A :

یکی از اجزای دیواره سلولی می باشد که منحصر" در گونه ی استافیلوکوک اورئوس وجود دارد . به

طور کوآگولان در لایه پپتیدوگلیکان قرار دارد و به گیرنده FC از ایمونوگلوبولین های IgG1 و IgG2

IgG4 اتصال می یابد . بخش Fab از مولکول IgG که به پروتئین A موجب پیدایش بسیاری از پدیده

های ایمونولوژی و تست های تشخیصی شده است . که این ویژگی پروتئین A موجب پیدایش تست

کوآگلوتیناسیون شده است .

فاکتور توده ای کننده یا جمع کننده :

یکی از اجزای دیواره سلولی استافیلوکوک اورئوس است که موجب تبدیل فیبرینوژن پلاسما به فیبرین

می شود . این فاکتور از کوآگولاز خارج سلولی متفاوت است اما در هر حال در انعقاد پلاسما شرکت

می نماید و موجب تجمع و توده ای شدن باکتری ها می شود. لذا به عنوان کوآگولاز متصل نیز شناخته می شود. [۲]

توکسین ها و آنزیم ها :

بیماریزایی استافیلوکوک هم به علت قدرت تکثیر زیاد و انتشار سریع آن در بافت ها و هم به علت ترشح مواد مختلف خارج سلولی است. برخی از مواد ترشخی، آنزیم و بعضی توکسین هستند. مهم ترین موادی که استافیلوکوک اورئوس تولید می کند عبارتند از :

الف) کاتالاز : موجب تبدیل پراکسید هیدروژن به اکسیژن و آب می شود. این تست موجب تمایز آن از استرپتوکوک ها که کاتالاز منفی می باشند می شود.

ب) کوآگولاز و فاکتور توده ای : ماده ی پروتئینی شبیه آنزیم می باشد و پلاسما را به لخته تبدیل می کند. کوآگولاز پرتروبین متصل می شود و موجب پلی مریزاسیون فیبرین می شود و فیبرین سطح باکتری را پوشانده و از فاگوسیتوز شدن محافظت می نماید.

فاکتور توده ای یک ترکیب سطحی استافیلوکوک اورئوس می باشد که ورچسبیدن ارگانیزم به فیبرینوژن و فیبرین کمک می نماید. این فاکتور متمایز از کوآگولاز می باشد.

ج) سایر آنزیم ها که عبارتند از : هیالورونید یا عامل انتشار، استافیلوکیناز که عمل فیبرینولیز را انجام می دهد اما خیلی آهسته از استرپتوکیناز عمل می کند. پروتناز، لپیز، بتالاکتاماز و ...

ت) اگزوتوکسین ها :

آلفا توکسین : یک پروتئین ناهمگون است که روی طیف وسیعی از غشاهای سلول یوکاریوتیک اثر می گذارد. یک همولیزین پر قدرت است.

بتاتوکسین : اسفنگومیلین را تجربه می کند و برای انواع سلول ها خاصیت سمی دارد از جمله گلبول

قرمز انسان

گاماتوکسین : ناهمگون است و موجب پارگی غشای سلولی می شود و احتمالاً در بیماری های اسهالی

استافیلوکوکی نقش دارد .

ث) لوکوسیدن : این توکسین موجب کشته شدن گلبولهای سفید خون انسان و خرگوش می شود. دارای دو قسمت است . دو قسمت آن با اثر سینرژیک بر روی غشای گلبول سفید سوراخ هایی ایجاد کرده و باعث افزایش نفوذ پذیری کاتیون ها می شوند .

د) توکسین اکسفولیاتیو: دو پروتئین مجزا هستند که وزن مولکولی یکسان دارند . توکسین اپیدرمولیتیک

A حاصل ژن کروموزومی و مقاوم به حرارت و توکسین اپیدرمولیتیک B حاصل ژن پلاسمید و حساس به حرارت می باشد . این توکسین ها باعث پوسته ریزی سراسری در سندرم پوست ورقه ورقه ای استافیلوکوکی می شوند . توکسین ها سوپرآنتی ژن محسوب می شوند .

ح) توکسین سندرم شوک سپتیک : اکثر آن نوعی توکسین به نام TSST-1 می باشد که ساختمانی مشابه

آنتروتوکسین F دارد . TSST-1 سوپر آنتی ژن پروتئولیتیکی بوده که موجب بروز علائم مختلفی

از سندرم تنوک توکسیک می شود . ژن TSST-1 در ۲۰% از باکتریهای استافیلوکوک اورئوس

یافت شده است .

خ) آنتروتوکسین : آنتروتوکسین های متعددی (A تا E ، G تا I ، K تا M) وجود دارند و حدود ۵۰%

از نژادهای استافیلوکوک اورئوس می توانند یکی از آنها را تولید کنند . آنتروتوکسین های مشابه

TSST-1 می توانند سوپر آنتی ژن باشند . به حرارت تقریباً مقاوم هستند و به آنزیم های روده ای نیز

مقاوم می باشند عامل عمده ای در مسمومیت غذایی بوده و در هنگام رشد استافیلوکوک اورئوس در مواد

قندی و پروتئینی تولید می شوند . در انسان و میمون خوردن ۲۵ میکروگرم آنتروتوکسین B بعد از یک

تا شش ساعت موجب اسهال و استفراغ می شود. آنتروتوکسین از طریق گیرنده های عصبی روده به

سیستم عصبی مرکزی رسیده و در اثر تحریک مرکز استفراغ موجود در سیستم عصبی مرکزی حالت

تهوع بوجود می آید . به وسیله تست های ژل دیفوزیون (تست رسوب) می توان به وجود آنتروتوکسین

هایی برد . مناطق متفاوتی از مولکول آنتروتوکسین مسئول بروز سندرم شوک توکسیک و مسمومیت