

# دانشور

پزشکی

## مقایسه فراوانی کلونیزاسیون میکروارگانیزم‌های شیره معده بیماران بخش مراقبت‌های ویژه به دنبال تهویه مکانیکی در دو گروه دریافت کننده رانیتیدین و سوکرالفات

نویسندگان: دکتر مجتبی مجتهدزاده (Ph.D)<sup>۱</sup>، دکتر یونس پناهی (Ph.D)<sup>۲\*</sup>، دکتر سمیه عزیزاده (Ph.D)<sup>۳</sup> و محمد مهدی نقی‌زاده (M.Sc.)<sup>۴</sup>

۱. فوق تخصص فارماکوتراپی مراقبت‌های ویژه، استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی و گروه فارماکوتراپی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. متخصص فارماکوتراپی، استادیار، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

۳. پزشک داروساز، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴. کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

Email: Yunespanahi @BMSU.com

\* نویسنده مسئول: دکتر یونس پناهی

### چکیده

هدف: pH اسیدی معده که عامل فیزیولوژیک طبیعی در مقابل رشد باکتری در معده است، با شروع پروفیلاکسی از استرس اولسر بالا رفته و می‌تواند منجر به کلونیزاسیون باکتریایی و ایجاد منبعی برای انتقال عفونت به دستگاه تنفس و ایجاد پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) شود. لذا یافتن شیوه‌هایی برای کم کردن شیوع پنومونی آسپیراسیون از دیرباز مد نظر بوده است. این مطالعه نیز با هدف بررسی مقایسه اثر سوکرالفات و رانیتیدین بر کلونیزاسیون باکتریایی و ایجاد پنومونی آسپیراسیون وابسته به آن شکل گرفته است.

روش: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور بر دو گروه تصادفی ۱۵ نفره از بیماران ۲۰ سال به بالای بستری در ICU که تحت تهویه مکانیکی قرار داشتند انجام شده است. در یک گروه، در هر شش ساعت، یک گرم سوکرالفات گاوآژ شد و در گروه دیگر پس از یک دوز اولیه ۱۰۰ میلی گرمی، در هر ۸ ساعت ۵۰ میلی گرم رانیتیدین تزریق وریدی شد. سپس هر ۲۴ ساعت، نمونه pH شیره معده استخراج شد و برای تعیین نوع پاتوژن‌ها کشت داده شد.

نتایج: pH معده گروه رانیتیدین در تمام طول تحقیق بیش‌تر از گروه سوکرالفات بوده است اما این اختلاف معنادار نبود. سودوموناس، استاف اورئوس، کلبسیلا و کاندیدا آلبیکنس به عنوان شایع‌ترین میکروارگانیزم‌های شیره معده بیماران که نتیجه کشت مثبت داشتند شناسایی شد. میزان بروز پنومونی آسپیراسیون در مصرف کنندگان رانیتیدین ۱۶/۷ درصد (۴ نفر) و در گروه سوکرالفات ۱۲/۳ درصد (۲ نفر) بود. بحث: یکی از دلایل بروز پنومونی آسپیراسیون در مصرف کنندگان رانیتیدین بالاتر بودن pH معده این افراد است. فراوانی میکروارگانیزم‌ها در دو گروه تفاوت داشت (P = ۰/۰۴۰)، به این ترتیب که در گروه رانیتیدین، استاف اورئوس و کلبسیلا بیش‌تر بود و در گروه سوکرالفات سودوموناس و کاندیدا آلبیکنس بیش‌تر یافت شد.

واژه‌های کلیدی: کلونیزاسیون میکروبی، رانیتیدین، سوکرالفات، پنومونی آسپیراسیون

دوماهنامه علمی - پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال چهاردهم - دوره جدید  
شماره ۶۹  
تیر ۱۳۸۶

وصول: ۸۴/۱۲/۱۷  
ارسال اصلاحات: ۸۵/ ۲/۲۶  
دریافت اصلاحات: ۸۵/ ۳/ ۱  
ارسال اصلاحات: ۸۵/ ۴/ ۶  
دریافت اصلاحات: ۸۵/ ۴/۲۰  
پذیرش: ۸۵/ ۹/۱۹

## مقدمه

پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شود. در واقع، پنومونی آسپیراسیون از مشکلات و مسائل شایع بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است که شیوع حدود ۱۷ تا ۲۲ درصدی دارد [۶،۵]. لذا یافتن شیوه‌هایی برای کم کردن شیوع پنومونی آسپیراسیون از دیرباز مد نظر بوده است.

تحقیقات ۱۵ سال اخیر نشان داده‌اند که  $H_2$  بلوکرها با افزایش pH معده، موجب افزایش رشد باکتری‌های گرم منفی در معده می‌شوند که به این ترتیب در صورت آسپیراسیون محتویات معده، فرد دچار آسپیراسیون عفونی می‌شود، در حالی که ترکیبات با خاصیت پوشاندگی مخاطی، مثل سوکرالفات که یک اکتا سولفات سوکروز و هیدروکسید آلومینیوم است با دوز ۱-۲ گرم، هر شش ساعت، اثری معادل  $H_2$  بلوکرها دارد [۱]. سوکرالفات می‌تواند به عنوان مدیاتور تحریکی پروستاگلندین‌ها با افزایش آن‌ها، ترشح مخاط معده را زیاد کرده مقاومت مخاطی در برابر خاصیت تحریک‌کنندگی اسید معده را به وجود آورد. سوکرالفات به علت عدم تغییر pH معده، جلوی خاصیت آنتی باکتریال شیره معده را نمی‌گیرد و در مقایسه با  $H_2$  بلوکرها میزان کلونیزاسیون باکتری‌های داخل معده و به دنبال آن پنومونی آسپیراسیون را کم می‌کند [۷،۸،۹].

در برخی از منابع رانیتیدین به علت پیشگیری بهتر از استرس اولسر معده و کاهش پنومونی آسپیراسیون، ارجح شناخته شده است [۸]. حتی در برخی مطالعات از ترکیب سوکرالفات و آنتی‌بیوتیک خوراکی برای پیشگیری در پنومونی آسپیراسیون استفاده شده است [۱۰، ۱۱، ۱۲]. این در حالی است که کک (Cook) و همکاران او در دو مطالعه جداگانه، تفاوت معناداری را بین این دو رژیم در بروز پنومونی آسپیراسیون پیدا نکردند [۶ و ۷]. ولی مایر (Maier) و همکارانش شیوع ۲۷/۵ درصد پنومونی در گروه رانیتیدین و ۲۰/۸ درصدی در گروه سوکرالفات را گزارش کردند [۹].

علی‌رغم کثرت مطالعات در مورد استرس اولسر و پنومونی آسپیراسیون؛ شرایط بسیار متغیر در مطالعات و محل انجام آن‌ها و همچنین شرایط متغیر بومی و فردی جمعیت‌های مختلف، امکان انجام قضاوت سالم را از محققین سلب کرده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی

زخم‌های حاد و یا اروزیون‌های معده و دئودنوم که در اثر بیماری‌های حاد، به ویژه جریان‌های با منشأ سیستم عصبی مرکزی (کوشینگ اولسر) و یا ترومای وسیع، سوختگی‌ها (کرلینگ اولسر) و یا به دنبال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) رخ می‌دهد و منجر به خونریزی‌های شدید می‌شود، اولین بار در بیماران ترومایی و بیماران تحت اعمال جراحی اعصاب (پس از عمل) توسط کوشینگ توصیف شد و به عنوان «کوشینگ اولسر» نیز شناخته می‌شود [۱،۲]. احتمال وقوع استرس اولسر در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بسیار بالا بوده، در حدود ۷۵-۸۰ درصد در منابع مختلف ذکر شده است [۳،۴]. در ۵۰ درصد از بیماران، شواهدی از خونریزی مشاهده می‌شود و ۲۰ درصد از آن‌ها دچار خونریزی آشکار می‌شوند [۳]. نکته مهم این است که در صورت نیاز به جراحی برای کنترل خونریزی، مرگ و میر در این گروه حدود ۷۰ درصد می‌رسد [۳]. لذا برای کاهش موارد فوت در بخش مراقبت‌های ویژه، پیشگیری از ایجاد استرس اولسر ضروری است. برای جلوگیری از وقوع خونریزی در استرس اولسر باید اسیدیته معده بیماران کاهش داده شود و pH معده (intra gastric) به بالاتر از ۴ و pH داخل مخاطی آن به بیش از ۳/۵ رسانده شود [۳]. به منظور انتخاب بیمار برای شروع پیشگیری از استرس اولسر، و برای بررسی کفایت یا عدم کفایت پیشگیری دارویی و تعیین دوز مناسب براساس pH معده، پایش pH معده، امری ضروری و با اهمیت تلقی می‌شود.

امروزه درمان دارویی با استراتژی پیشگیرانه به منظور کاهش اسیدیته معده توسط  $H_2$  بلوکرها از مهم‌ترین و کاربردی‌ترین روش‌های پیشگیری از این مشکل محسوب می‌شود. از دیگر سو، تقویت قدرت دفاعی مخاط و یا نرمال سازی میکروسیرکولاسیون مخاط معده توسط سوکرالفات نیز به منزله یک روش پروفلاکسیک دارای اهمیت ویژه است.

pH اسیدی معده که عامل فیزیولوژیک طبیعی در مقابل رشد باکتری در معده است، با شروع پروفیلاکسی استرس اولسر بالا رفته، می‌تواند منجر به کلونیزاسیون باکتریایی و ایجاد منبعی برای انتقال عفونت به دستگاه تنفس و ایجاد

می‌شد. این محیط کشت به مدت ۲۴ ساعت داخل انکوباتور قرار می‌گرفت و بعد از ۲۴ ساعت به آزمایشگاه میکروب شناسی انتقال می‌یافت تا در آنجا پاتوژن‌های موجود در نمونه‌ها مورد شناسایی قرار گیرد. در طول مطالعه به فاصله هر ۶ ساعت pH شیره معده توسط pH متر تعیین و ثبت می‌گردید. به علاوه هر ۲۴ ساعت، نمونه شیره معده جهت تعیین نوع پاتوژن کشت داده می‌شد. در کنار نمونه‌گیری، امتیاز آپاچی (APACHE II: Acute II- physiology and chronic health) بیماران نیز به طور روزانه محاسبه و ثبت می‌گردید. پنومونی اسپیراسیون به علت محدودیت‌های موجود در بخش مراقبت‌های ویژه با نظر پزشکان و اساتید مربوط تشخیص داده می‌شد که این تشخیص اغلب بر اساس CXR (ارتشاح منتشر یا لوکالیزه به خصوص در ریه راست)، کشت خونی مثبت، ترشحات لوله تراشه عفونی و همخوانی با کشت خون و تب شکل می‌گرفت. به دلیل مشکلات و محدودیت‌های موجود در بخش مراقبت‌های ویژه انجام آندوسکوپی به منظور تشخیص استرس اولسر مقدور نبود، ولی وجود خون در لوله نازوگاستریک در گروه سوکرافات [۶] و pH زیر ۴ در گروه رانیتیدین به عنوان ریسک فاکتوری برای وجود استرس اولسر تعیین شد [۱۵، ۱۴].

معیار خروج بیمار از مطالعه، اکستوبه شدن یا خروج لوله نازوگاستریک تعیین شد.

برای شناسایی میکروارگانیزم‌ها، نمونه‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه میکروب شناسی، یک کشت چهار منطقه‌ای داده شده، به مدت ۲۴ ساعت داخل انکوباتور قرار می‌گرفتند و در ادامه از کلونی‌های ایجاد شده، تک کلونی برداشته می‌شد. شناسایی نوع میکروارگانیزم (باسیل، کوکسی یا مخمر) در تک کلونی‌ها پس از رنگ آمیزی گرم، بوسیله میکروسکوپ انجام می‌گردید تا برای شناسایی دقیق میکروارگانیزم، در محیط اختصاصی کشت داده شود. برای شناسایی سودوموناس از محیط کشت اختصاصی ستریمیدآگار استفاده شد. در صورت وجود سودوموناس، کلنی سبز موکوئیدی ایجاد می‌شود. این محیط کشت به علت داشتن ستریمید از رشد اکثر باکتری‌های مخدوشگر جلوگیری می‌کند.

در این پژوهش از محیط‌های کشت EMB و Triple suger iron agar (TSI) برای شناسایی کلبسیلا استفاده

مقایسه اثر سوکرافات و رانیتیدین بر کلونیزاسیون باکتریایی و ایجاد پنومونی اسپیراسیون وابسته به آن در شهر تهران شکل گرفته تا به این ترتیب، دو شیوه مختلف پیشگیری از استرس اولسر در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا با یکدیگر مقایسه شود و شیوع پنومونی بیمارستانی را در این دو شیوه مورد مقایسه قرار گیرد. بررسی و شناسایی میکروارگانیزم‌های شایع در بخش مراقبت‌های ویژه را نیز به عنوان هدف دیگر این پژوهش می‌توان ذکر کرد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک پژوهش تجربی مداخله‌ای است که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور انجام شده است؛ به این ترتیب که ۳۰ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با سن بیش‌تر از ۲۰ سال و تحت تهویه مکانیکی طی شش ماهه نخست سال ۱۳۸۴، به صورت تصادفی به دو گروه ۱۵ نفری تقسیم شدند. برای پیشگیری از استرس اولسر در یک گروه، سوکرافات و در گروه دیگر، رانیتیدین تجویز شد. با توجه به لزوم انجام پیشگیری از استرس اولسر در تمام بیماران نیازمند مراقبت‌های ویژه، امکان داشتن گروه کنترل بدون پروفیلاکسی مقدور نبود.

بعد از انجام اقدامات درمانی اولیه، از بیمارانی که وارد مطالعه می‌شدند، به محض لوله گذاری و گذاشتن لوله نازوگاستریک و قبل از شروع رانیتیدین یا سوکرافات، نمونه اولیه شیره معده (gastric juice) گرفته می‌شد. بعد از گرفتن اولین نمونه، بیماران گروه رانیتیدین، دوز اولیه (loading) را به صورت تزریق وریدی ۱۰۰ mg و پس از گذشت هر ۸ ساعت ۵۰ mg از این دارو را به عنوان دوزهای بعدی از طریق تزریق وریدی دریافت می‌کردند. در بیماران گروه سوکرافات، یک گرم دارو هر ۶ ساعت گاوژ شد. روش نمونه‌گیری به این صورت بود که ابتدا توسط یک سرنگ گاوژ، حدود سه تا چهار سی‌سی از نمونه شیره معده بیمار کشیده و داخل یک لوله آزمایش استریل ریخته می‌شد و آنگاه توسط دستگاه pH متر، pH اولیه شیره معده اندازه‌گیری و ثبت می‌گردید.

سپس نمونه مورد نظر به آزمایشگاه منتقل و بر روی محیط بلادآگار به صورت چهار منطقه‌ای کشت داده

مشخصات جمعیتی به تفکیک دو گروه مطالعه است. اندازه‌گیری‌ها در آغاز مطالعه و قبل از تجویز دارو انجام شده است. مقایسه دو گروه، بیانگر این موضوع است که به جز جنسیت و pH بیماران، سایر مشخصات جمعیتی در دو گروه مشابه است. در این مطالعه، شدت وخامت بیماری، موارد و میزان احتمالی مرگ و میر توسط سیستم امتیاز دهی آپاچی-II در ابتدای ورود به مطالعه و در طول مدت بستری اندازه‌گیری شد که نتایج حاصل در جدول ۲ درج شده است. بر اساس نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون آماری «تی» (t)، اختلاف معناداری بین آپاچی بیماران در گروه رانیتیدین و سوکرالفات در هیچ یک از زمان‌ها وجود نداشت.

در لوله نازوگاستریک هیچ یک از بیماران در گروه سوکرالفات و رانیتیدین خون مشاهده نگردید، ولی در گروه رانیتیدین در بدو ورود به مطالعه ۴ نفر، بعد از ۲۴ ساعت ۴ نفر و بعد از ۴۸ ساعت ۳ نفر pH زیر ۴ داشتند؛ اما با گذشت ۷۲ ساعت pH تمام بیماران این گروه مقادیر بیش از ۴ داشت. pH معدی بیماران در دو گروه در بدو ورود و در طی ۷۲ ساعت بعدی، هر ۲۴ ساعت توسط pH متر چک شد. میانگین pH در بدو ورود، بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در گروه رانیتیدین و سوکرالفات در جدول ۲ درج شده است. نتایج به دست آمده از مقایسه دو گروه نشان داد که میانگین pH معدی در گروه رانیتیدین در هر چهار بار اندازه‌گیری بیش‌تر از گروه سوکرالفات بوده است.

شد. کلبسیلا در محیط EMB کلنی قرمز رنگ ایجاد کرده و در محیط TSI به شکل Acid/Acid در خواهد آمد که در این صورت، کل محیط به رنگ زرد در می‌آید.

برای شناسایی استاف اورئوس از محیط کشت اختصاصی Manitol salt agar استفاده شد. در صورت وجود استاف اورئوس در این محیط، کلنی‌های زرد رنگ ایجاد می‌گردد.

کاندیدا آلبیکنس با کمک محیط Sabouraud dextrose agar (SDA) مورد شناسایی قرار گرفت که وجود کلنی‌هایی با قوام کره‌ای، نشان‌دهنده کاندیدا بود و همچنین این کلونی‌ها موقع رنگ‌آمیزی در زیر میکروسکوب به حالت انشعاب‌دار دیده خواهند شد.

سایر مواد و وسایل مورد استفاده در این پژوهش، شامل محیط کشت مولر هیتتون آگار و برات کشت نوترینت آگار، محیط کشت SCDA (Caso-Agar)، محیط سالمونلا-شیگلا، اتوزین متیلین بلو و محیط مانیتول سالت بوده است.

در انتها پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز با استفاده از آزمون‌های کای دو، «تی» (t) و ضریب همبستگی خطی و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 13 آنالیز داده‌ها صورت گرفت.

### نتایج

در این مطالعه ۳۰ نفر در دو گروه ۱۵ نفری با سوکرالفات و رانیتیدین مورد بررسی قرار گرفتند. جدول ۱ دربردارنده

جدول ۱ فراوانی و درصد گونه‌های مختلف شیگلا در طی دو دوره (سال‌های ۷۲-۱۳۷۱ و ۸۲-۱۳۸۱)

| P.value | گروه سوکرالفات | گروه رانیتیدین |                   |
|---------|----------------|----------------|-------------------|
| -       | ۱۵             | ۱۵             | تعداد             |
| ۰/۹۸۷   | ۶۳/۶۰±۶/۰۴۵    | ۶۳/۶۷±۱۴/۸۲۱   | سن                |
| ۰/۰۰۱   | ۱۵:۰           | ۷:۸            | نسبت مرد به زن    |
| ۰/۹۳۷   | ۶/۹۳±۱/۰۳      | ۷±۳/۰۷         | وضعیت هوشیاری     |
| ۰/۱۱۶   | ۲۵/۹۳±۱۵/۵۰    | ۱۶/۶۷±۱۵/۶۷    | طول مدت بستری شدن |
| ۰/۹۴۷   | ۱۹/۲۷±۴/۲۰     | ۱۹/۳۳±۶/۸۱     | آپاچی             |
| ۰/۰۱۴   | ۳/۳۸±۱/۸۶      | ۵/۱۱±۱/۷۳      | pH معدی           |

جدول ۲ مقایسه میانگین pH و آپاچی دو گروه در زمان‌های مختلف (انحراف معیار = sd)

| زمان اندازه گیری | دارو      | pH      |     |         | آپاچی   |       |         |
|------------------|-----------|---------|-----|---------|---------|-------|---------|
|                  |           | میانگین | SD  | P.value | میانگین | SD    | P.value |
| در بدو ورود      | رانیتیدین | ۵/۱     | ۱/۷ | ۰/۰۱۴   | ۱۹/۳۳   | ۶/۸۱  | ۰/۹۷۴   |
|                  | سوکرالفات | ۳/۳     | ۱/۹ |         | ۱۹/۲۷   | ۴/۲۰  |         |
| پس از ۲۴ ساعت    | رانیتیدین | ۵/۰     | ۱/۷ | ۰/۰۰۰   | ۲۰/۲۰   | ۷/۵۹  | ۰/۳۸۶   |
|                  | سوکرالفات | ۲/۸     | ۱/۴ |         | ۱۸/۲۰   | ۴/۴۴  |         |
| پس از ۴۸ ساعت    | رانیتیدین | ۵/۳     | ۱/۶ | ۰/۰۰۰   | ۱۸/۴۷   | ۸/۵۴  | ۰/۴۰۲   |
|                  | سوکرالفات | ۳/۴     | ۰/۵ |         | ۲۰/۶۷   | ۵/۲۲  |         |
| پس از ۷۲ ساعت    | رانیتیدین | ۵/۸     | ۱/۰ | ۰/۰۰۰   | ۱۹/۶۲   | ۱۰/۳۹ | ۰/۸۹۰   |
|                  | سوکرالفات | ۳/۵     | ۰/۵ |         | ۲۰/۰۰   | ۲/۲۴  |         |

نداشت ( $P = ۰/۴۸۵$ ). میزان بروز پنومونی آسپیراسیون در گروه سوکرالفات ۲ نفر (۱۳/۳٪) و ۴ نفر (۲۶/۷٪) در گروه رانیتیدین تعیین شد که آزمون کای دو، اختلاف معناداری را در بروز پنومونی آسپیراسیون نشان نداد ( $p = ۰/۳۶۱$ ). از بین ۲۸ نفری که در طول انجام این پژوهش فوت کردند ۱۳ نفر از گروه رانیتیدین (۴۶/۴٪) و ۱۵ نفر از گروه سوکرالفات (۵۳/۶٪) بودند که این اختلاف نیز با توجه به نتایج آزمون کای دو معنادار نبود ( $P = ۰/۱۴۳$ ).

آزمون آماری «تی» (t)، اختلاف بین دو گروه را از لحاظ آماری در تمام این اندازه‌گیری‌ها معنادار نشان داد. میانگین وضعیت هوشیاری بیماران در گروه رانیتیدین در بدو ورود به مطالعه (قبل از شروع دارو) برابر  $۷ \pm ۳/۰۷$  و در گروه سوکرالفات  $۶/۹۳ \pm ۱/۰۳$  بود که تفاوت معناداری وجود نداشت ( $p = ۰/۹۳۷$ ). در پایان مطالعه (بعد از ۷۲ ساعت) میانگین وضعیت هوشیاری بیماران در گروه رانیتیدین به  $۷/۳۳ \pm ۳/۹۸$  و در گروه سوکرالفات به  $۶/۴۸ \pm ۲/۵۹$  رسید که باز هم تفاوت معناداری وجود

جدول ۳ مقایسه نتایج کشت حاصل از شیره معده و فراوانی میکروارگانیسم‌ها در دو گروه در زمان‌های مختلف

| نتیجه کشت |      | بدو ورود  |           | پس از ۲۴ ساعت |           | پس از ۴۸ ساعت |           | پس از ۷۲ ساعت |           |
|-----------|------|-----------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|
| تعداد     | درصد | سوکرالفات | رانیتیدین | سوکرالفات     | رانیتیدین | سوکرالفات     | رانیتیدین | سوکرالفات     | رانیتیدین |
| ۱۰        | ۶۶/۷ | ۱۲        | ۹         | ۱۴            | ۹         | ۱۱            | ۹         | ۱۴            | ۱۱        |
| ۰         | ۰    | ۳         | ۱         | ۱             | ۱         | ۱             | ۲         | ۰             | ۱         |
| ۲         | ۱۳/۳ | ۰         | ۲         | ۰             | ۲         | ۰             | ۳         | ۱             | ۲         |
| ۳         | ۲۰   | ۰         | ۱         | ۰             | ۱         | ۰             | ۱         | ۰             | ۱         |
| ۰         | ۰    | ۰         | ۰         | ۰             | ۰         | ۳             | ۰         | ۰             | ۰         |
| P.value   |      | ۰/۰۴۲     |           | ۰/۳۹۱         |           | ۰/۱۱۰         |           | ۰/۴۴۱         |           |

ریسک فاکتور در چهار نفر از گروه مصرف‌کنندگان رانیتیدین وجود داشت (pH معدی کمتر از ۴) که می‌تواند دلیل بر تأثیر بهینه آنتی‌بیوتیک سوکرافات در پیشگیری از این مشکل باشد. اما باید در نظر داشت که افزا مذکور در گروه رانیتیدین، حتی قبل از شروع دارو نیز دارای pH زیر ۴ بودند و در طی ۷۲ ساعت به ویژه در پایان مطالعه، این مسأله برطرف شد و pH به بالای ۴ رسید. چنین به نظر می‌رسد که مصرف رانیتیدین در این بیماران توانسته pH را به بالای ۴ رسانده، فرد را از حالت مستعد استرس اولسر خارج سازد. افزایش pH در نتیجه مصرف رانیتیدین در دو مطالعه جداگانه که توسط کک (Cook) و همکارانش در سال‌های ۱۹۹۸ و ۲۰۰۰ انجام شده بود مطابقت داشت [۱۶و۱۷].

تفاوت معناداری بین میانگین pH در تمام ۷۲ ساعت پیگیری در دو گروه رانیتیدین و سوکرافات وجود داشت. به طور کلی، میانگین pH در گروه رانیتیدین بالاتر (قلیایی‌تر) و در گروه سوکرافات پایین‌تر (اسیدی‌تر) بوده که مشابه این امر در مطالعات Kappstein و همکاران او [۱۷] مشاهده شده، ولی در بررسی‌های Oritz و همکارانش [۱۸] چنین پدیده‌ای مشاهده نشده است.

میزان بروز پنومونی آسپیراسیون در گروه رانیتیدین بیش‌تر از گروه سوکرافات بوده (۴ نفر در برابر ۲ نفر)؛ اما نمی‌توان ادعا کرد که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار است (p=۰/۳۶۱). در مطالعه Cook در سال ۱۹۹۶ [۴]، مطالعه Apte در سال ۱۹۹۲ [۵] و Torres و همکاران او [۱۹] نیز پنومونی آسپیراسیون در بین مصرف‌کنندگان این دو دارو بروز یکسان داشت.

یکی از دلایل بروز بیش‌تر پنومونی آسپیراسیون در مصرف‌کنندگان رانیتیدین، بالاتر بودن pH معده در این افراد در طی مدت زمان مطالعه است. به دنبال افزایش pH شیره معده، کلونیزاسیون باکتریایی در دستگاه گوارش بیش‌تر خواهد شد که این امر، ریسک بروز پنومونی آسپیراسیون را بالا می‌برد. در گروه دریافت‌کننده رانیتیدین، میانگین pH در تمام ساعات بالاتر از گروه سوکرافات بوده و در نتیجه میزان بروز پنومونی نیز افزایش یافته است. هرچند این اختلاف معنادار نبود، اما این اختلاف در یافته‌های Simms و همکاران او [۲۰] و Bonton و همکارانش [۲۱] آشکارتر و از لحاظ آماری

بر اساس نتایج به‌دست آمده و با استفاده از آزمون کای دو می‌توان ادعا کرد که تعداد میکروارگانیسم‌های دو گروه به‌جز در بدو ورود به مطالعه، در دیگر زمان‌های اندازه‌گیری اختلاف معناداری از لحاظ آماری ندارند. با افزایش سن بیماران pH شیره معده آن‌ها نیز افزایش می‌یافت. بین pH و سن بیماران در طی ۷۲ ساعت، به‌غیر از بدو ورود به مطالعه (قبل از شروع دارو) ارتباط مستقیم و معناداری وجود دارد. به نحوی که ضریب همبستگی و معناداری آن (p و r) در بدو ورود به مطالعه (p=۰/۳۲۵ و r=۰/۰۸۰)، بعد از ۲۴ ساعت (p=۰/۰۰۶ و r=۰/۴۹۰)، و بعد از ۴۸ ساعت (p=۰/۰۰۶ و r=۰/۴۹۴)، و بعد از ۷۲ ساعت (p=۰/۰۱۰ و r=۰/۴۷۹) بوده است.

#### بحث

هدف از انجام این مطالعه، مقایسه فراوانی میکروارگانیسم‌ها و پنومونی آسپیراسیون در دو گروه دریافت‌کننده سوکرافات یا رانیتیدین به دنبال تهویه مکانیکی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) بود.

همان‌طور که در جدول شماره ۱ ملاحظه شد، اکثر مشخصات زمینه‌ای دو گروه مطالعه، تفاوت معناداری از نظر آماری نداشت. دو گروه از لحاظ سن (p=۰/۹۸۷)، وضعیت هوشیاری (P=۰/۰۹۳۷) و طول مدت بستری شدن (p=۰/۱۱۶) و همچنین آچایی بیماران (p=۰/۹۴۷) هماهنگ بودند؛ اما جنسیت دو گروه و pH شیره معده آن‌ها پیش از آغاز پروفیلاکسی دارویی در دو گروه متفاوت بود. نیمی از بیماران گروه رانیتیدین را زنان تشکیل داده بودند، در حالی که در گروه سوکرافات هیچ بیمار مؤنثی حضور نداشت و از لحاظ آماری نیز تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر نسبت مرد به زن (P=۰/۰۰۱) و میانگین pH قبل از شروع دارو مشاهده شد (p=۰/۰۱۴).

به دلیل تعداد کم بیماران که نیاز به مراقبت ویژه و بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه دارند امکان تصادفی سازی چند مرحله‌ای در این طرح وجود نداشت و به همین دلیل در برخی از موارد، مشخصات دموگرافیک این دو گروه ناهمگون است.

ریسک فاکتور استرس اولسر (وجود خون در لوله نازوگاستریک) در گروه سوکرافات مشاهده نشد؛ اما این

است که افزایش pH تأثیری زیادی بر کلونیزاسیون باکتریایی نداشته، علی‌رغم ایجاد محیط اسیدی توسط سوکرفات، باز هم کلونیزاسیون باکتریایی مشاهده شده است. از طرفی، مشاهده این میکروارگانیسم‌ها حتی قبل از شروع دارو، نیاز به دکانتامیناسیون دستگاه گوارش را در افراد پرخطر برای استرس اولسر که تحت درمان با  $H_2$  بلوکر و یا پروفیلاکسی سوکرفات واقع می‌شوند، پیشنهاد می‌کند. همچنین دکانتامیناسیون دستگاه گوارش، در جلوگیری از افزایش پنومونی‌های وابسته به نیتیل‌تور و ناشی از اسپیراسیون محتویات شیره معده مفید خواهد بود. چنین به نظر می‌رسد که معنادار نبودن اختلاف فراوانی میکروارگانیسم‌ها در دو گروه نشان دهنده تأثیر ناچیز pH بر کلونیزاسیون باکتریایی بوده و لذا استفاده همزمان رانیتیدین و دیگر داروهای کاهنده اسید مانند مهارکننده‌های پمپ پروتونی PPIs یا آنتی‌اسیدها که موجب بالا رفتن pH اینترا گاستریک به بالای ۴ می‌شوند و دکانتامیناسیون دستگاه گوارش توسط آنتی‌بیوتیک‌ها، می‌تواند ریسک پنومونی اسپیراسیون و استرس اولسر را در بیماران مصرف کننده رانیتیدین کاهش دهد. در این صورت استفاده از رانیتیدین نسبت به مصرف سوکرفات ارجحیت خواهد داشت که البته بیان قطعی این موضوع نیاز به مطالعات بیشتر دارد. با توجه به عدم امکان انجام اقدامات تهاجمی، مانند آندوسکوپی، تشخیص دقیق استرس اولسر در بیماران ممکن نبود. برای رفع این مشکل پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه که با وضعیت حاد مواجه نیستند و امکان آندوسکوپی در آن‌ها موجود است، انتخاب شوند تا به این ترتیب، قاطعانه بتوان در مورد تأثیر این داروها در پیشگیری از استرس اولسر قضاوت کرد.

### تشکر و قدردانی

برخود لازم می‌دانیم از حمایت‌های علمی و مالی مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشکده داروسازی دانشگاه تهران، بیمارستان سینا و اساتید و همکارانی که در این زمینه ما را یاری رساندند، تشکر و قدردانی کنیم.

معنادار بوده است؛ ولی با مطالعات Peura و همکاران او [۱۳] و Torres و همکارانش [۱۹] مطابقت دارد.

در پی استفاده از این داروها، تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین وضعیت عمومی بیماران در دو گروه مشاهده نشد، ولی به طور کلی، تغییرات آپاچی در طی روز اول تا چهارم، بیانگر وضعیت بهتر در گروه رانیتیدین بوده است؛ زیرا از روز سوم (بعد از ۴۸ ساعت) میزان آپاچی در گروه رانیتیدین کاهش و در گروه سوکرفات افزایش یافته و وضعیت عمومی بیماران در گروه سوکرفات در روزهای سوم و چهارم وخیم‌تر بوده است؛ در حالی‌که در گروه رانیتیدین، وضعیت عمومی آن‌ها بهتر شد؛ هرچند این اختلاف به مرز معناداری نرسیده است. میزان مرگ و میر نیز مانند وضعیت آپاچی، بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت ( $p=0/143$ ). چهار میکروارگانیسمی که در کشت ترشحات شیره معده شایع‌تر بودند شامل کلبسیلا، سودوموناس استاف اورئوس و کاندیدا آلبیکنس بود. در مطالعه Garrouste-orgeas و همکاران او نیز این میکروارگانیسم‌ها مشاهده شده است [۲۲]. از بررسی یافته‌های این دو مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که میکروارگانیسم‌های تأثیرگذار موجود در محیط بخش مراقبت‌های ویژه، موارد شناسایی شده فوق هستند.

بر اساس یافته‌های جدول ۳ در شروع مطالعه، میکروارگانیسم‌های موجود در شیره معده در دو گروه از لحاظ آماری متفاوت بود ( $p=0/040$ )؛ اما پس از تجویز و تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها این تفاوت از بین رفت. از دیگر سو میزان استاف اورئوس و کلبسیلا همانند پژوهش Kappstein و همکاران او [۱۷] در گروه رانیتیدین بیش‌تر بود. ولی میزان سودوموناس و کاندیدا آلبیکنس در گروه دریافت کننده سوکرفات بیش‌تر بوده است. در ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان نسبت به بدو ورود به مطالعه (قبل از شروع درمان) ۲۳/۳ درصد بیماران، کلونیزاسیون باکتریایی پیدا کردند که به طور ناچیز با pH معده ارتباط داشت و این ارتباط ضیف در پژوهش Ortiz و همکاران او نیز مشاهده شده بود [۱۸]. عدم وجود اختلاف معنادار بین دو گروه در میزان و نوع میکروارگانیسم‌های یافت شده بیانگر این

## منابع

1. Sleisenger MH, Fordtran JS, Gastrointestinal Disease. 4th edition Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1988.
2. Lam NP, Le PT, Crawford SY, Patel S: "National survey of stress ulcer prophylaxis", *Critical Care Medicine*, 1999, 27(1):98-103.
3. Tryba M, Cook D, "Current guidelines on stress ulcer prophylaxis", *Drugs*, 1997 54(4):581-96.
4. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M, "Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses", *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 1996, 24-31;275(4):308-14.
5. Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhawe GG, "Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial", *Critical Care Medicine*, 1992, 20(5):590-3.
6. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A "A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group", *New England Journal of Medicine*, 1998, 19,338(12):791-7.
7. Eddleston JM, Vohra A, Scott P, Tooth JA, Pearson RC, McCloy RF, Morton AK, Doran BH, "A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate- or ranitidine-treated intensive care unit patients", *Critical Care Medicine*, 1991, 19(12):1491-6.
8. Prodhom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolero R, Schaller MD, Perret C, Spinnler O, Blondel J, Siegrist H, Saghafi L, Blanc D, Francioli P, "Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial", *Annals of Internal Medicine*, 1994, 120(8):653-62.
9. Maier RV, Mitchell D, Gentilello L, "Optimal therapy for stress gastritis". *The American surgeon*, 1994, 220:353-360.
10. Bornstain C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, Costa MA, Mourvillier B, Descorps-Declere A, Garrouste-Orgeas M, Thuong M, Schlemmer B, Timsit JF; Outcomerea Study Group, "Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia", *Clinical Infectious Disease*, 2004 May 15; 38(10): 1401-8.
11. Stoutenbeek CP, van Saene HK, "Prevention of pneumonia by selective decontamination of the digestive tract (SDD)", *Intensive Care Medicine*, 1992; 18 Supplement 1:S18-23.
12. Kollef MH, "Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia", *Critical Care Medicine*, 2004, 32(6):1396-405.
13. Peura, DA, "Stress-related mucosal damage: an overview", *The American Journal of Medicine*, 1987, 83(6A):3-7.
14. Critchlow JF, "Comparative efficacy of parenteral histamine (H<sub>2</sub>)-antagonists in acid suppression for the prevention of stress ulceration", *The American Journal of Medicine*, 1987, 83(6A):23-8.
15. Savides TJ, Jensen DM, "Severe gastrointestinal hemorrhage", In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (Eds), *Textbook of critical care*, Fourth Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000, pp 1609-16.
16. Cook D, Heyland D, Marshall J; Canadian Critical Care Trials Group, "On the need for observational studies to design and interpret randomized trials in ICU patients: a case study in stress ulcer prophylaxis", *Intensive Care Medicine*, 2001, 27(2):347-54.
17. Kappstein I, "Prevention of stress ulcer and pneumonia: sucralfate", *Klinische Wochenschrift*, 1991 69 Suppl 27: 12-5.
18. Ortiz JE, Sottile FD, Sigel P, Nasraway SA, "Gastric colonization as a consequence of stress ulcer prophylaxis: a prospective, randomized trial", *Pharmacotherapy*, 1998, 18(3):486-91.
19. Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C, "Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia", *The European respiratory journal*, 1996, 9(8):1729-35.
20. Simms HH, DeMaria E, McDonald L, Peterson D, Robinson A, Burchard KW, "Role of gastric colonization in the development of pneumonia in critically trauma patient results of a prospective randomized trial", *The Journal of Trauma*, 1991, 31(4):531-6.
21. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, Stobberingh EE, "The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1995, 152(6 Pt 1):1825-34.
22. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, Schlemmer B, "Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1997, 156(5):1647-55.