



بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باسیل‌های گرم منفی جدا شده از نمونه‌های بالینی در بیمارستان ولی عصر (عج) اراک

فرشیده دیدگر^۱، حسین سرمیدیان^{۱*}، رضا قاسمی‌خواه^۲

^۱ گروه بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۲ گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

(دریافت مقاله: ۹۱/۹/۶ - پذیرش مقاله: ۹۱/۱۲/۷)

چکیده

زمینه: بیماری‌های عفونی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در دنیا به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه هستند، آنچه در سال‌های اخیر جامعه پزشکی را به شدت نگران کرده پدیده مقاومت آنتی‌بیوتیکی است. باسیل‌های گرم منفی با مقاومت چنددارویی، از پاتوژن‌های مهم در بیمارستان‌ها هستند و سبب مرگ و میر بالا می‌شوند. هدف اصلی این پژوهش تعیین الگوی مقاومت میکروبی باسیل‌های گرم منفی شایع در بیماران بستری در بیمارستان ولی عصر (عج) اراک بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی - تحلیلی از نوع مقطعی در سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۸۹ در بیمارستان ولی عصر (عج) اراک انجام شد. در این مطالعه ۱۱۲۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفتند. باکتری‌ها از نمونه‌های مختلف شامل خون، ادرار، زخم، ترشحات تنفسی، مایع مغزی-نخاعی با روش استاندارد جدا، سپس با استفاده از روش دیسک دیفیوژن از نظر مقاومت آنتی‌بیوتیکی بررسی شدند.

یافته‌ها: در این بررسی ۷۳۷ مورد کشت مثبت از نمونه‌ها به‌دست آمد. به‌طور کلی ۳۳۲ مورد باسیل گرم منفی از نمونه‌ها جدا گردید. بیشترین باکتری‌های گرم منفی از ادرار، زخم، خون، ترشحات تنفسی و کاتتر جدا شدند. شایع‌ترین پاتوژن‌ها به‌ترتیب شامل *اشرشیا کولی*، *کلبسیلا پنومونیه*، *انتروباکتر*، *پسودومونا آئروژینوزا*، *آسیتو باکتر*، *سیترو باکتر* و *پروتئوس* بودند. مقاومت بالا نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم و کارباپنم‌ها در گونه‌های *آسیتوباکتر* دیده شد. بتالاکتامازهای وسیع الطیف ESBL در ۵۱/۴ درصد باکتری‌های گرم منفی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: مقاومت آنتی‌بیوتیکی به‌ویژه مقاومت چند دارویی در بین میکروارگانیسم‌های این مرکز شایع است. مقاومت در کشور ما، مشابه سایر کشورها در حال افزایش است و توصیه به جلوگیری از مصرف غیرضروری آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود. واژگان کلیدی: عفونت باکتریایی، باسیل‌های گرم منفی، داروهای ضد میکروبی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی.

* اراک، گروه بیماری‌های عفونی بیمارستان ولی عصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی اراک

مقدمه

بیماری‌های عفونی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در تمام دنیا بوده و طبق آمار سازمان بهداشت جهانی میزان ۴۹ درصد مرگ و میر کشورهای در حال توسعه به علت بیماری‌های عفونی است (۱ و ۲). عفونت‌های میکروبی یک مسئله قابل توجه در بیمارستان‌ها می‌باشند. اغلب در ابتدای برخورد با بیمار مشکوک به عفونت با منبع نامشخص درمان آنتی‌بیوتیکی از سوی پزشک بر اساس تجربه شروع می‌شود زیرا روش‌های تشخیصی در بسیاری از مراکز، سرعت کافی برای مشخص یا رد کردن عامل بیماری تب‌زا را ندارند، از طرفی عوامل تب‌زا در بعضی از بیماران خاص مثل افراد نوتروپنیک، به اقدامات فوری نیاز دارد. بر این اساس ضروری است که به‌صورت دوره‌ای میکروب‌های شایع عامل بیماری در بخش‌های مختلف شناسایی شده و حساسیت آن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های موجود سنجیده شود (۱، ۳ و ۴).

مقاومت نسبت به یک دارو به این معناست که رشد باکتری با غلظتی از دارو که توسط بیمار جذب می‌گردد، مهار نشود. مقاومت باکتریایی می‌تواند به‌صورت مقاومت داخلی (عدم حساسیت طبیعی تمام اعضای یک گونه باکتری به داروی ضد میکروبی) و یا مقاومت اکتسابی و عدم حساسیت سوش‌های خاصی از یک گونه باکتری به داروی ضد میکروبی باشد (۱، ۵ و ۶).

سوش‌های مقاوم به دلیل شرایط آسان انتقال در شرایط فیزیکی و شیمیایی مختلف در بیمارستان‌های سراسر جهان در حال افزایش هستند. تعدادی از عفونت‌های خطرناک و کشنده، امروزه با آنتی‌بیوتیک درمان می‌شوند، این موفقیت تحت‌الشعاع استفاده زیاد و نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گرفته است. بسیاری از میکروارگانیسم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف و بعضی از آن‌ها به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شده‌اند و این امر سبب

افزایش مرگ و میر خصوصاً در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی می‌گردد (۷ و ۸).

نزدیک به نیمی از بیماران بستری در بیمارستان‌ها آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند. تغییر طیف عوامل باکتریایی و قارچی در بیمارستان‌ها نشان دهنده استفاده وسیع از آنتی‌بیوتیک‌ها، به‌خصوص عوامل ضد میکروبی وسیع‌الطیف و استفاده از وسایل تهاجمی و داروهای سرکوب کننده ایمنی می‌باشد (۹).

در کشورهای در حال توسعه اطلاعات محدودی در مورد شیوع عفونت‌های بیمارستانی وجود دارد. شیوع عفونت‌ها در بعضی از مراکز تا حدود ۶۵ درصد هم تخمین زده شده است (۱۰). در ایران مقاومت دارویی در بیمارستان‌ها به‌ویژه در بخش‌های ویژه در حال افزایش است (۱۱).

استفاده فراوان از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف منجر به کلونیزاسیون باکتری‌های گرم منفی مقاوم و در نتیجه عفونت‌های خطرناک می‌شود (۱۲-۱۴).

استفاده مکرر و مداوم از آنتی‌بیوتیک‌ها سبب افزایش تکثیر و انتشار سوش‌های مقاوم باکتری می‌گردد. استفاده نادرست آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل تجویز بیش از حد دارو، تجویز دوزهای ناکافی، درمان نامناسب و تشخیص غلط می‌باشد (۷).

مقاومت اکتسابی می‌تواند از طریق جهش کروموزوم باکتری باشد که در این موارد تغییر در جایگاه ژنتیکی خاص موجب بروز مقاومت در باکتری می‌شود، این امر موجب کاهش حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک شده و در عین حال اعمال حیاتی سلول ادامه می‌یابد. ایجاد مقاومت دارویی از طریق جهش ژنی به ندرت رخ می‌دهد.

روش دیگر بروز مقاومت دارویی، به‌دست آوردن زنجیره جدیدی از DNA می‌باشد که می‌تواند بین باکتری‌ها انتقال یافته و یا به صورت ثابت از نسلی به نسل دیگر منتقل شود. ژن جدید مقاومت می‌تواند وارد کروموزوم

روی محیط‌های کشت مناسب غنی شده مثل بلادآگار، شکلات آگار و نیز محیط‌های انتخابی- افتراقی و در صورت نیاز بر روی محیط غنی کننده یا ساب کالچر مورد بررسی قرار گرفت.

تمامی نمونه‌ها به روش دیسک دیفیوژن مطابق با پروتکل (CLSI)^۱ مورد ارزیابی قرار گرفتند. بدین منظور نمونه‌ها با استفاده از سوپ استریل در محیط مولر هیتون برات (Merck, Germany) کشت داده شدند، سپس محیط‌ها ۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از رشد باکتری، کدورتی مطابق با کدورت استاندارد ۰/۵ مک فارلند $10 \times 1/5$ کلنی فرمینگ یونیت بر میلی‌لیتر تهیه گردید و با استفاده از سوپ استریل روی محیط مولر هیتون آگار، کشت داده شد. سپس با پنس استریل دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی (Mast, UK) به فاصله ۲۴ میلی‌متر از هم بر روی سطح محیط مولر هیتون آگار قرار داده شد، محیط‌ها ۱۶ تا ۲۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از سپری شدن این زمان قطر هاله عدم رشد حاصله قرائت گردید (۱۸).

تمامی نمونه‌ها بر روی محیط‌های کشت بلاد آگار و مک کانکی (Merck, Germany) کشت داده شده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از رشد، باکتری‌ها از طریق آزمایش کاتالاز و اکسیداز مورد بررسی قرار گرفته و سپس از طریق تست‌های افتراقی تخمیر قند، اوره آز، تولید آنزیم سیتراز، توانایی تولید اندول، تولید آنزیم لیزین دکربوکسیلاز مورد بررسی قرار گرفتند تا شناسایی جنس و گونه میسر گردد (۱۹).

برای تشخیص سویه‌های بتالاکتاماز با طیف اثر گسترده ESBL^۲ از روش فنوتیپی استفاده گردید بدین منظور دیسک‌های سفنازیدیم (۳۰ میکروگرم) به همراه سفنازیدیم/کلاولینیک اسید (۳۰/۱۰ میکروگرم) از شرکت

باکتری شده و یا به صورت خارج کروموزومی (Plasmid) باشد. نکته مهم بالینی این است که گاه یک پلاسمید حاصل مقاومت دارویی می‌تواند با توقف مصرف آنتی‌بیوتیک مورد نظر از بین برود (۱۷-۱۵).

هدف اصلی درمان آنتی‌بیوتیکی، انتخاب دارویی است که اثر انتخابی فعال بر روی پاتوژن مورد نظر و حداقل احتمال ایجاد مقاومت دارویی و عوارض جانبی را داشته باشد (۷). با توجه به این که حضور باکتری‌های مقاوم در بخش‌های مختلف به ویژه بخش‌های مراقبت ویژه مشکلات درمانی فراوان ایجاد می‌کند، بررسی مکرر حساسیت آنتی‌بیوتیکی در مورد میکروارگانیسم‌های شایع ایجاد کننده بیماری‌های عفونی ضروری می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی از ابتدای سال ۸۹ به مدت ۲ سال در مرکز آموزشی درمانی ولی عصر (عج) اراک انجام شد. در این پژوهش کلیه نمونه‌های ارسال شده به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی شامل خون، مایع مغزی نخاعی، ادرار، ترشحات ریه و مدفوع جهت کشت میکروبی مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌گیری از بیماران در شرایط استریل و طبق روش استاندارد از محل اصلی عفونت و با روش مناسب (با استفاده از سوپ، اسپیراسیون با سرنگ، نمونه برداری و غیره) انجام شد.

اطلاعات دموگرافیک، تشخیص، بیماری زمینه‌ای، بخش بستری، عوامل مستعد کننده عفونت، مصرف داروی ایمونوساپرسیو، طول مدت بستری، سابقه دریافت آنتی‌بیوتیک و مرگ و میر ناشی از عفونت از طریق چک لیست، توسط پرستار کمیته کنترل عفونت جمع‌آوری گردید. هر نمونه ابتدا براساس لام مستقیم از نظر پذیرش یا عدم پذیرش بررسی شد و در صورت داشتن شرایط لازم، بر

¹ Clinical and Laboratory Standards Institute

² Extended Spectrum Beta-Lactamase

پیرسون جهت ارتباط بین دو شاخص بر اساس اهداف تعیین شده، آنالیز آماری شدند.

یافته‌ها

در این بررسی ۷۳۷ مورد کشت مثبت از نمونه‌های ارسالی به آزمایشگاه به دست آمد. ۵۷/۸ درصد از بیماران مرد و ۴۲/۲ درصد زن بودند. میانگین سنی بیماران $44/53 \pm 17/52$ بود. ۳۳۲ مورد از کشت‌های مثبت را باکتری‌های گرم منفی تشکیل می‌داد. شایع‌ترین پاتوژن‌های گرم منفی به ترتیب اشرشیاکلی (۳۷ درصد)، کلبسیلا پنومونیه (۲۷ درصد)، انتروباکتر (۱۴ درصد)، پسودوموناس (۱۱/۴ درصد)، آسیتوباکتر (۰/۰۴ درصد)، سیتروباکتر (۰/۳ درصد) و پروتئوس (۰/۱۵ درصد) بودند (جدول ۱).

(Rosco, Denmark) تهیه گردید و بر روی محیط مولر هیتتون آگارکشت داده شد. محیط‌ها ۱۶ تا ۲۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از سپری شدن این زمان قطر هاله عدم رشد حاصله قرائت گردید. در صورتی که قطر هاله عدم رشد در دیسک حاوی کلوالینیک اسید پنج میلی‌متر بیشتر از هاله عدم رشد در دیسک اولیه باشد، مطابق توصیه استاندارد ملی (CLSI) بدون در نظر گرفتن قطر هاله عدم رشد، این سویه مولد بتالاتاماز تشخیص داده می‌شود (۱۸).

نتایج حاصل از لام مستقیم، کشت و تعیین هویت (ID) (Identification) آنتی‌بیوگرام (AST2) (Antimicrobial susceptibility test) بر اساس دستورالعمل استاندارد ثبت و در نهایت اطلاعات به دست آمده به صورت Sheet card استخراج و توسط نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) ویرایش ۱۶ با استفاده از آزمون کای دو و ضریب همبستگی

جدول ۱) شیوع باسیل‌های گرم منفی جدا شده از نمونه‌های بالینی بیماران بستری در بیمارستان ولی عصر (عج) اراک در سال ۹۱-۱۳۸۹

ارگانیزم	ادرار	زخم	خون	ترشحات تنفسی	کاتتر	مایع مغزی نخاعی	مایع پلور	سایر موارد	جمع
اشرشیاکلی	۶۳ (۰/۶۳)	۱۷ (۰/۱۹/۱)	۳۱ (۰/۳۹/۲)	۴ (۰/۸/۶)	۲ (۰/۵۰/۰)	۱ (۰/۲۵/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۵ (۰/۷۱/۵)	۱۲۳ (۰/۳۷/۰۴)
کلبسیلا	۱۰ (۰/۱۰)	۲۵ (۰/۲۸/۱)	۲۶ (۰/۳۳)	۲۴ (۰/۵۱/۱)	۰ (۰/۰/۰)	۲ (۰/۵۰/۰)	۱۵ (۰/۵۰/۰)	۱ (۰/۱۴/۳)	۸۹ (۰/۲۶/۸۸)
انتروباکتر	۹ (۰/۹)	۱۶ (۰/۱۸)	۱۴ (۰/۱۷/۸)	۳ (۰/۶/۴)	۲ (۰/۵۰/۰)	۱ (۰/۲۵/۰)	۱ (۰/۵۰/۰)	۱ (۰/۱۴/۳)	۴۷ (۰/۱۴/۱۵)
سودومونا	۱۰ (۰/۱۰)	۱۷ (۰/۱۹/۱)	۴ (۰/۵/۶)	۷ (۰/۱۴/۹)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۳۸ (۰/۱۱/۴۴)
آسیتوباکتر	۳ (۰/۳)	۴ (۰/۴/۵)	۱ (۰/۱/۳)	۶ (۰/۱۲/۸)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۱۴ (۰/۰/۴)
سیتروباکتر	۳ (۰/۳)	۶ (۰/۶/۷۴)	۰ (۰/۰/۰)	۲ (۰/۴/۳)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۱۱ (۰/۰/۳)
پروتئوس	۱ (۰/۱)	۳ (۰/۳/۴)	۰ (۰/۰/۰)	۱ (۰/۲/۱)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۵ (۰/۰/۱۵)
بروسلا	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۲ (۰/۲/۶)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۲ (۰/۰/۰۶)
سالمونلا	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۱ (۰/۱/۳)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۱ (۰/۰/۰۳)
سایر موارد	۱ (۰/۱)	۱ (۰/۱/۱)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۰ (۰/۰/۰)	۲ (۰/۰/۰۶)

(۰/۱۲ درصد)، مایع پلور ۲ بیمار معادل (۰/۰۶ درصد) و سایر موارد ۷ بیمار معادل (۰/۲ درصد) جمع‌آوری شده بود (جدول ۱).

شیوع باکتری‌های گرم منفی در نمونه‌های مختلف بیماران در (جدول ۱) نشان داده شده است. در این پژوهش حساسیت

بیشترین نمونه‌های بالینی با کشت مثبت به ترتیب از ادرار ۱۰۰ بیمار معادل (۳۰ درصد)، زخم ۸۹ بیمار معادل (۲۷ درصد)، خون ۷۹ بیمار معادل (۲۴ درصد)، ترشحات تنفسی ۴۷ بیمار معادل (۱۴ درصد)، عفونت کاتتر ۴ بیمار معادل (۰/۱۲ درصد)، مایع مغزی-نخاعی ۴ بیمار معادل

مقاومت بالایی به سفتریاکسون داشتند (به ترتیب ۹۵، ۶۵، ۶۴ درصد) (جدول ۲). طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه خانواده انتروباکتریاسه کمترین مقاومت را به گروه کارباپنم (ایمی پنم و مروپنم) نشان دادند. در این پژوهش مقاومت نسبتاً بالای آسیتتوباکتر نسبت به ایمی پنم (۳۵/۷۱ درصد) وجود داشت (جدول ۲) و ESBL در ۵۱/۴ درصد کل باکتری‌های گرم منفی دیده شد.

باکتری‌های گرم منفی، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲). مقاومت بالا به سفالوسپورین‌های نسل سوم به ویژه سفتریاکسون در بین میکروارگانیزم‌های گرم منفی مشاهده شد (جدول ۲). آسیتتوباکتر بیشترین میزان مقاومت به سفتریاکسون را نشان داد (۱۰۰ درصد) (جدول ۲). گونه‌های پseudomonas، کلبسیلا و اشرشیا کلی

جدول ۲) میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی باسیل‌های گرم منفی جدا شده از نمونه‌های بالینی بیماران بستری در بیمارستان ولیعصر (عج) اراک

در سال ۹۱-۱۳۸۹

پروتئوس	سیتروباکتر	آسیتتوباکتر	پseudomonas	انتروباکتر	کلبسیلا	اشرشیاکلی	آنتی بیوتیک
۰٪	۱۸/۱۸٪	۳۵/۷۱٪	۳۱/۵۷٪	۱۲/۷۶٪	۸/۹۸٪	۳/۲۵٪	ایمی پنم
۶۰٪	۶۳/۶۳٪	۸۵/۷۱٪	۷۸/۹۴٪	۸۵/۱۰٪	۵۸/۴۲٪	۶۱/۷۸٪	سفتازیدیم
۴۰٪	۶۳/۶۳٪	۱۰۰٪	۹۴/۷۳٪	۶۱/۷۰٪	۶۵/۱۶٪	۶۴/۲۲٪	سفتریاکسون
۲۰٪	۴۵/۴۵٪	۷۸/۵۷٪	۸۶/۸۴٪	۴۰/۴۲٪	۵۶٪	۲۶/۸۲٪	سفتی‌زوکسیم
۴۰٪	۱۸/۱۸٪	۸۵/۷۱٪	۳۹/۴۷٪	۴۰/۴۲٪	۴۲/۶۹٪	۳۵/۷۷٪	جنتامایسین
۴۰٪	۲۷/۲۷٪	۷۸/۵۷٪	۵۰٪	۳۸/۲۹٪	۴۰/۴۴٪	۱۳/۸۲٪	آمیکاسین
۶۰٪	۷۲/۷۲٪	۸۵/۷۱٪	۳۴/۲۱٪	۴۰/۴۲٪	۵۲/۸۰٪	۴۴/۷۱٪	سیپروفلوکساسین
۸۰٪	۷۲/۷۲٪	۹۲/۸۵٪	۷۸/۹۴٪	۴۲/۵۰٪	۵۰/۵۶٪	۶۰/۹۷٪	تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول
۱۰۰٪	۹۰/۹۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۹۳/۶۱٪	۸۹/۸۸٪	۹۳/۴۹٪	آمپی سیلین
۶۰٪	۵۴/۵۴٪	۷۸/۵۷٪	۴۲/۱۰٪	۵۳/۱۹٪	۸۶/۵۱٪	۴۸/۷۸٪	سفیپیم

در این زمینه است که عفونت ادراری شایع‌ترین عفونت بیمارستانی است (۱۲، ۲۱ و ۲۲). در مطالعه دادگری و همکاران تحت عنوان بررسی شیوع و مقاومت آنتی‌بیوتیکی عفونت‌های باکتریال بخش‌های عمومی و مراقبت ویژه بیمارستان مدائن تهران، بیشترین فراوانی در بخش‌های مراقبت ویژه مربوط به کلبسیلا (۲۲/۴ درصد) و در بخش‌های عمومی مربوط به اشرشیاکلی (۳۱/۶ درصد) بود (۲۳).

در بررسی عفونت‌های بیمارستانی دستگاه تنفسی با مقاومت چند دارویی توسط اسماعیلی و همکاران، بیشترین میزان عفونت‌های بیمارستانی با مقاومت چند دارویی (۴۱/۷ درصد) از نمونه‌های تنفسی تحتانی شد. بیشترین میزان باکتری جدا شده استافیلوکوک اورئوس (۴۱/۴ درصد) و pseudomonas آئروژینوزا (۲۶/۷ درصد) بود و در افراد بالای

بحث

در این مطالعه بیشترین میزان شیوع باکتری‌های گرم منفی را اشرشیاکلی، کلبسیلا و انتروباکتر تشکیل دادند. اشرشیاکلی شایع‌ترین ارگانیزم گرم منفی در نمونه‌های ادرار و خون و کلبسیلا شایع‌ترین ارگانیزم در نمونه‌های زخم و ترشحات تنفسی بود. باکتری‌های گرم منفی به ترتیب از ادرار، زخم، خون، ترشحات تنفسی و کاتتر جدا شدند، این متفاوت از مطالعه حدادی و همکاران است که سپتی سمی (۲۸/۴ درصد) و پنومونی (۲۵/۸ درصد) شایع‌ترین کانون عفونت در اثر باکتری‌های گرم منفی بودند، علت این تفاوت ظاهری شاید عدم تعیین علل سپتی سمی بیماران باشد (۲۰). در مطالعه لاوتی و همکاران به ترتیب در ترکیه، هند و عمان پنومونی با باکتری‌های گرم منفی شایع‌ترین عفونت بیمارستانی گزارش شده است، که متفاوت از اکثر پژوهش‌ها

ویژه انجام شد. حساسیت *پسودومونا آئروژینوزا* به سفنازیدیم و پیراسیلین در طی ۵ سال تغییر کمی داشته و بالای ۸۰ درصد بود. در مطالعات بعدی حساسیت *پسودومونا آئروژینوزا* به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها مشخصاً کاهش یافت، نتایج حاصل از این مطالعه اهمیت انجام تست‌های دوره‌ای حساسیت آنتی‌بیوتیکی جهت انتخاب رژیم آنتی‌میکروبی مناسب را خصوصاً در بخش مراقبت ویژه جهت پیشگیری از بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی بیان کرد (۳۱). در مطالعه قربان‌زادگان و همکاران در بیمارستان بقیه‌الله میزان شیوع عفونت‌های بیمارستانی با مقاومت دارویی چندگانه به *پسودومونا آئروژینوزا* و آسینوباکتر ۱/۳ درصد بود که بیشترین میزان مربوط به بخش مراقبت ویژه بود. از مجموع ۲۷۸ ایزوله دارای مقاومت متعدد به چند دارو، جدا شده با مقاومت چند دارویی ۱۲/۶ درصد آسینوباکتر و ۲۰/۸ درصد *پسودومونا* بود.

همچنین بیشترین موارد مربوط به این دو گونه باکتری از نمونه‌های پنومونی (۵۳/۸ درصد) و زخم (۱۹/۳ درصد) جدا گردید. در این تحقیق میزان کلی شیوع عفونت بیمارستانی با مقاومت چند دارویی در مورد *پسودومونا آئروژینوزا* و *اسیتوباکتر* کمتر از سایر گزارشات جهانی بود (۳).

در مطالعه‌ای که برای تعیین شیوع و حساسیت آنتی‌بیوتیکی *پسودومونا آئروژینوزا* نمونه‌های محیطی بیمارستان طالقانی انجام شد ۲۰ درصد نمونه‌ها مقاوم به سفنازیدیم و ۳۲/۷ درصد مقاوم به پیراسیلین و ۱۰/۹ درصد نمونه‌ها مقاوم به سفنازیدیم و پیراسیلین بودند. این مطالعه آلودگی با *پسودومونا آئروژینوزا* و مقاومت باکتریایی آن را مشکل عمده‌ای در بیمارستان مطرح می‌کند (۳۲).

در مطالعه‌ی فاضلی و همکاران مقاومت بالا به سفنازیدیم و مقاومت کم به آمیکاسین در ایزوله‌های بالینی و محیطی *پسودومونا* نشان داده شد (۳۳). در مطالعه اخیر میزان مقاومت به ایمپنم در مورد *اشرشیا کلی* (۳/۲۵ درصد)

۵۰ سال و بخش مراقبت‌های ویژه بیشترین فراوانی این عفونت مشاهده گردید (۲۴).

بتالاکتام‌ها بیشترین آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که در سراسر دنیا استفاده می‌شوند و مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به مشکلات بالینی مهمی شده است (۲۵). در ایران سفالوسپورین‌ها به دلیل میزان کم عوارض دارویی مصرف زیادی دارند و این ممکن است همراه با افزایش ریسک مقاومت آنتی‌بیوتیکی باشد. در این پژوهش مقاومت بالا به سفاسپورین‌های نسل سوم به‌ویژه سفتریاکسون در بین میکروارگانیزم‌های گرم منفی مشاهده شد. میزان مقاومت به سفتریاکسون در این مطالعه بالاتر از مطالعات قبلی است (۲۶-۲۹).

در مطالعه سینگ (Singh) و همکاران الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های جدا شده از عفونت بیمارستانی بخش IUC بررسی شد. کلبسیلا پنومونیه بیشترین فراوانی را در عفونت‌های مجاری تنفسی داشت و بعد پروتئوس، اشرشیاکلی، *استافیلوکوک* و *اسیتوباکتر* بیشترین شیوع را داشتند. مقاومت به سیپروفلوکساسین و سفتریاکسون به ترتیب ۱۰۰-۵۰ درصد و ۸۳/۳-۲۵ درصد بود. گونه‌های *اسیتوباکتر* به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها به جز جنتامایسین مقاومت بالا داشتند، در حالی که میزان مقاومت *پسودومونا* نسبت به جنتامایسین ۷۵ درصد گزارش شدند.

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه علت احتمالی افزایش شیوع مقاومت میکروبی در بخش‌های ویژه، فقدان پروتکل آنتی‌بیوتیکی مناسب و به دنبال آن مصرف طولانی و مداوم آنتی‌بیوتیک‌ها مطرح شده است (۳۰). *پسودومونا* و *اسیتوباکتر* از باکتری‌های گرم منفی مهم با مقاومت بالینی بالا هستند.

در مطالعه‌ی شائو (Shao) و همکاران در چین مطالعه کنترلی روی مقاومت میکروبی عفونت مجرای تنفسی تحتانی با عامل *پسودومونا آئروژینوزا* در بخش‌های عادی و مراقبت

ESBI تولید کردند و همه آن‌ها به حداقل ۸ آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند (۳۷).

در این مطالعه شیوع گونه‌های ESBI (۵۱/۴ درصد) بالاتر از مطالعات قبلی بود، اگر چه به دلیل اینکه مقاومت به‌طور شایع به‌وسیله پلاسمید انتقال می‌یابد، این میزان ممکن است افزایش یابد.

به‌طور کلی این مطالعه نشان می‌دهد که باکتری‌های شایع در این بیمارستان مشابه مراکز دیگر در ایران و سایر کشورها می‌باشد و مقاومت دارویی به‌ویژه مقاومت چند دارویی در بین میکروارگانیزم‌های این مرکز شایع و رو به افزایش است.

ایجاد سوش‌های مقاوم در بیمارستان‌ها مربوط به تماس مداوم با انواع آنتی‌بیوتیک‌ها است و اجرای استراتژی‌های مراقبتی دقیق می‌تواند منجر به پیشگیری از ایجاد مقاومت دارویی و گسترش آن شود. مهم‌ترین عوامل جهت رسیدن به این اهداف، کنترل دقیق مراقبت‌های بیمارستانی، پیشگیری از ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و رعایت اصول مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. بنابراین بر نقش اساسی روش‌های کنترل عفونت در بیمارستان‌ها، خودداری از تجویز غیرضروری آنتی‌بیوتیک‌ها به‌ویژه در مواردی مثل پروفیلاکسی جراحی، جداسازی صحیح بیماران، استفاده مناسب از امکانات آزمایشگاهی برای تشخیص سریع میکروارگانیزم‌ها در هر بیمارستان تأکید می‌گردد (۳۸).

انجام این مطالعه و مطالعات مشابه به‌صورت مداوم باعث شناسایی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی شده و به انتخاب صحیح آنتی‌بیوتیک به‌صورت تجربی قبل از نتایج کشت‌ها کمک کرده و در نتیجه باعث کاهش مرگ و میر بیماران و کاهش مدت بستری و هزینه‌های درمان می‌شود.

نهایتاً توصیه به بررسی روش‌های جدید و دقیق‌تری برای تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌گردد.

کلسیلا پنومونیه (۸/۹۸ درصد)، آنتروباکتر (۱۲/۷۶ درصد)، پseudomonas (۳۱/۵۷ درصد) و آسیتوباکتر (۳۵/۷۱ درصد) بود که نسبت به مطالعات قبلی افزایش واضحی دارد.

رومبرگ (Rhombberg) و همکاران الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های گرم منفی را در ۱۵ مرکز درمانی آمریکا، بین بخش‌های عادی و مراقبت ویژه مقایسه کردند. در این مطالعه، بر اساس نتایج MIC در ۳۸۸۴ گونه، خانواده آنتروباکتریاسه بیشترین حساسیت را به گروه کاربامپنم (ایمی‌پنم و مروپنم) نشان داد (۹۸/۷ درصد) (۳۴). در بعضی از مطالعات /شرشیا کلی و کلسیلا نسبت به ایمی‌پنم کاملاً حساس بودند (۲۲ و ۳۵). در مطالعه براتی و همکاران بر روی کشت‌های خون مثبت، ریفامین و سیپروفلوکساسین اثر خوبی علیه اغلب ارگانیزم‌های گرم مثبت و گرم منفی داشتند و کاربامپنم‌ها (ایمی‌پنم و مروپنم) تأثیر خوبی بر علیه گونه‌های آنتروباکتریاسه (شرشیا کلی و کلسیلا) مقاوم به سفالوسپورین‌های نسل سوم نشان دادند (۵).

مصرف ایمی‌پنم به‌علت بروز مقاومت به این دارو باید با احتیاط صورت گیرد. شیوع گونه‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL و مقاومت آن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام در سال‌های اخیر در حال افزایش است.

در مطالعه خورشیدی و همکاران بر روی کلسیلا، ۳۲ درصد گونه‌ها ESBI بودند (۳۶).

در مطالعه مشابه دیگری در ایران بر روی گونه‌های کلسیلا، ایمی‌پنم مؤثرترین آنتی‌بیوتیک بود (۱۰۰ درصد) و پس از آن به ترتیب آمیکاسین (۸۰/۸ درصد)، پپراسیلین / تازوباکتام (۷۴ درصد)، سیپروفلوکساسین (۷۳ درصد)، جتتامایسین (۶۹ درصد)، سفنازیدیم (۶۸ درصد) و نالیدیکسیک اسید (۶۷/۷ درصد) از جمله مؤثرترین آنتی‌بیوتیک‌ها بودند. همه‌ی گونه‌های ایجادکننده بتالاکتاماز، مقاوم به سفنازیدیم، جتتامایسین و سیپروفلوکساسین بودند. ۲۲ درصد ایزوله‌ها

References:

1. Steven MO. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In: Mandle GL, editor. Principles and practice of Infectious Disease. 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2008: 236-52
2. Mannion PT. Hospital acquired infection-the current situation. *Hospital Pharmacist* 2000; 7: 178-82
3. Ghorbanalizadegan M, Ranjbar R, Izadi M, et al. prevalence of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter admitted to the hospital, Baghiat Allah. *JIUMS* 2007; 15: 14-18.
4. Bayat Makoo Zh, Binesh E, Hassani A, et al. Study on Prevalence of Extended Spectrum β Lactamase Producing Gram Negative Bacilli in Clinical Specimens Isolated From Hospitalized Patients in Tabriz Sina Hospital. *Med J Tabriz*. 2010; 4: 11-5
5. Barati M, Talebi Taher M, Abbasi R, et al. Bacteriological profile and Antimicrobial resistance of blood culture isolates. *IJCID* 2009; 4: 87-95.
6. Jalalpour Sh, Kermanshahi R, Nouhi A, et al. Surveying the frequency of Beta lactamase enzyme and antibiotic sensitive pattern isolated pathogen bacterial from low and high Hospital conj Surfaces. *Pajuhandeh Journal* 2010; 15: 77-82.
7. Dancer SJ, Coyne M, Robertson C, et al. Antibiotic use is associated with resistance of environmental organisms in a teaching hospital. *J Hosp Infect* 2006; 62: 200-6.
8. Barnett AG, Bayersmann J, Allignol A, et al. The time-dependent bias and its effect on extra length of stay due to nosocomial infection. *Value health* 2011; 14: 381-6.
9. Malacarne P, Rossi C, Bertolini G, et al. Antibiotic usage in intensive care units: a pharmaco-epidemiological multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 221-4.
10. Mahdavi MR, Ebrahimzadeh MA, Saeedi Saravi SS, et al. Decline in resistance problems in some frequently isolated bacterial pathogens to antimicrobials in Iran. *J Cell Tissue Res* 2006; 2: 803-6.
11. Ghaznavi-Rad E, Ghasemzadeh-Moghaddam H, Shamsudin MN, et al. Environmental contamination in the hospital as a possible source for nosocomial infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 1302-3
12. Günseren F, Mamikoğlu L, Oztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 373-8
13. Kucukates E. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in a Cardiology Institute in Istanbul, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 228-31.
14. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 463-72.
15. Klugman KP, Madhi SA. Emergence of drug resistance. Impact on bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 637-46.
16. Jalalpour SH, Abousaidi H. Survey role and important of surfaces structure and Beta lactamase of Bacillus cereus in drug resistant. *Journal of Microbial World*. 2009; 2:167-176
17. Jalalpour Sh, Kasra Kermanshahi R, Nouhi AS, et al. The Prevalence of Nano-structure Surface Layer in Bacillus Cereus Strains Isolated from Staff Hands and Hospital Surfaces. *Journal of Isfahan Medical School*. 2009; 27: 632-645.
18. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; seveneenth Informational Supplement. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI M100-S17. 2007: 27.
19. Gazin M, Paasch F, Goossens H, et al. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum- β -lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1140-6.
20. Hadadi A, Rasoulinejad M, Maleki Z, et al. Antimicrobial resistance patterns among Gram-negative bacilli isolated from patients with nosocomial infections: Disk diffusion versus E-test. *Tehran university medical journal*. 2007; 65:1-10.
21. Orrett FA. Nosocomial infections in an intensive care unit in a private hospital. *West Indian Med J* 2002; 51: 21-4
22. Al-Lawati AM, Crouch ND, Elhag KM. Antibiotic consumption and development of resistance among Gram-negative bacilli in intensive care units in Oman. *Ann Saudi Med* 2000; 20: 324-7.
23. Dadgari F, Ahmadi K, Mardani M, Ramezankhani O. Survey of prevalence and antibiotic resistant of bacterial infections in general wards and ICU in Madaen Hospital in Tehran (2005-2006). *Journal of Artesh University of Medical Science*. 2007: 1155-1164.

24. Esmaeili D, Ghorban Alizadegan M, Ranjbar R, Mohabati Mobarez A. The prevalence of nosocomial infections in respiratory tract caused by multi drug resistance bacteria in patients submitted in baqiyatallah hospital. *Journal of Army University of medical sciences of the Iran*. 2007; 2: 1185-8
25. Jean SS, Teng LJ, Hsueh PR, et al. Antimicrobial susceptibilities among clinical isolates of extended-spectrum cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria in a Taiwanese University Hospital. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 69-76.
26. Orrett FA. Resistance patterns among selective Gram-negative bacilli from an intensive care unit in Trinidad, West Indies. *Saudi Med J* 2004; 25: 478-83.
27. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sadr HS, et al. Comparative antimicrobial potency of meropenem tested against Gram-negative bacilli: report from the MYSTIC surveillance program in the United States (2004). *J Chemother* 2005; 17: 459-69.
28. Glupczynski Y, Delmée M, Goossens H, et al. Distribution and prevalence of antimicrobial resistance among Gram-negative isolates in intensive care units (ICU) in Belgian hospitals between 1996 and 1997. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 297-306.
29. Patzer J, Dzierzanwska D, Turner P. Susceptibility pattern of Gram-negative bacteria from a Polish intensive care unit, 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 9: 431-4.
30. Singh AK, Sen MR, Anupurba S, et al. Antibiotic Sensitivity pattern of the bacteria isolated from nosocomial infection in ICU. *J commun Dis* 2002; 34: 257-63.
31. Shao C, Qu J, He L, et al. A control study on bacterial resistance and clinical features of lower respiratory tract infection with *Pseudomonas aeruginosa* in medical intensive care and general ward. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002; 41: 813-7.
32. Ahani Azari , Danesh A. prevalence and antibiotic susceptibility of *pseudomonas aeruginosa* isolated from taleghani hospital, Gorgan – Iran. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2007;9: 69-73.
33. Fazeli H, Akbari R, Moghim S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients, hospital means, and personnel's specimens. *J Res Med Sci* 2012; 17: 332-7.
34. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sadr HS, et al. antimicrobial susceptibility oaten comparisons among intensive care unit general ward Gram-negative from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). *Dign Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 57-62.
35. Stratchounski L, Kozlov RS, Rechedko Gk, et al. Antimicrobial resistance patterns among aerobic Gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. *Clin Microbiol infect* 1998; 99: 497-507.
36. Khorshidi A, Rohani M, moniri R. The prevalence and molecular characterization of extended- spectrum beta lactamases – producing *klebsiella pneumoniae* isolates recovered form kashan hospital university, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2011; 4: 289-294.
37. Feyzabadi M, Etemadi G, Sadeghian S, Asadi S, Amirkhani A, Shahrabi farahani A, Rahmati M. Drug resistance patterns & prevalence of extended spectrum Beta Lactamase producers among isolates of *kelebsiella pneumonia* cultured from patient at Tehran hospitals during 2003-2004. *TUMJ*. 2005; 63;543-550
38. Ahmadi K, Dadgari F, Safarinejad MR. Assessing the frequency and antibiotic resistance of nosocomial bacterial infections in the intensive care units and general wards. *Journal of infectious diseases and immunity* 2011; 3:140-148.

Original Article

Antimicrobial resistance pattern of Gram –negative bacilli isolated of Vali-Asr Hospital wards in Arak

F. Didgar ¹, H. Sarmadian ^{1*}, R. Ghasemikhah ²

¹Department. of infectious Disease. Arak university of medical sciences .Arak .IRAN

²Department. of parasitology and mycology. Arak university of medical sciences .Arak .IRAN

(Received 26 Nov, 2012 Accepted 25 Feb, 2013)

Background: Infectious diseases are of the most important causes of mortality all around the world particular in developing countries. Recently, the most important thing that has worried medical society is antibiotic resistance. Multi-resistant gram-negative rods are important pathogens in hospitals, causing high rate of mortality. The main goal of this study was to investigate the antimicrobial resistance patterns among common gram-negative bacilli isolated from patients of Vali-Asr Hospital.

Material and Methods: This is a cross-sectional descriptive study conducted between the years 2010-2012 in Vali-Asr hospital in Arak. In this study 1120 specimen were examined. Bacterial strains were isolated by conventional methods from various clinical samples of patients including: blood, urine, wound, sputum, CSF, and etc. All isolates were examined for antimicrobial resistance using disc diffusion method.

Results: In this study 737 specimen were positive cultures. A total of 332 isolates of Gram-negative bacilli were identified. The most frequent gram negative bacteria were isolated from urine, wound, blood, respiratory secretion and catheter. The most frequent pathogens were E.coli followed by k.pneumonia, entrobacter, p.oaeruginosa, Acinetobacter spp, citrobacter and proteus. High rate of resistance to third generation of cephalosporins & carbapenems observed among isolates of Acinetobacter spp. Production of extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) was found in 51.4% of all Gram negative bacteria.

Conclusion: Antibiotic resistance, particularly multi-drug resistance is frequent among microorganisms of Vali-Asr Hospital. Resistance in our country, like other countries have been shown to be increased, so it is highly recommended to prohibit unnecessary prescription of antibiotics.

Key words: Bacterial infection, Gram- Negative bacilli, Antimicrobial drugs, Antimicrobial resistance.

*Address for correspondence: Department. of infectious Disease. Arak university of medical sciences .Arak. IRAN.
Email :dr.sarmadian@arakmu.ac.ir