

بررسی عوامل زمینه‌ساز و حساسیت آنتی‌بیوتیکی پنومونی‌های آسیتوباکتر وابسته به دستگاه تهییه مصنوعی: گزارش کوتاه

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۶/۰۶

چکیده

زمینه و هدف: پنومونی وابسته به دستگاه تنفس مصنوعی یکی از عوارض جدی است که در بخش‌های مراقبت ویژه رخ می‌دهد. هدف از این مطالعه تعیین عوامل خطر برای کسب عفونت با آسیتوباکتر و تعیین نمای حساسیت دارویی آنها می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی در بخش‌های مراقبت ویژه انجام شد. تعداد ۵۱ نمونه خلط تهیه شده از بیماران دارای لوله تراشه که تشخیص پنومونی وابسته به دستگاه داشته‌اند مورد بررسی باکتریولوژیکی قرار گرفتند. حساسیت دارویی با دو روش دیسک دیفیوژن و تهیه رقت‌های سریال از آنتی‌بیوتیک (Broth microdilution) انجام شد.

یافته‌ها: از ۵۱ نمونه خلط، ۳۵ مورد گونه‌های آسیتوباکتر یافت شد. درصد بالایی از ایزوکلم‌ها مقاوم به ایمپن، پپراسیلین- تازو باکترام، سفالوسپورین‌های نسل سوم و جنتامایسین بودند.

نتیجه‌گیری: مقاومت باکتری‌های گرم منفی به‌ویژه گونه‌های آسیتوباکتر رو به افزایش است و اقدامات پیشگیری کننده باید به فوریت انجام شود.

کلمات کلیدی: پنومونی وابسته به دستگاه، گونه‌های آسیتوباکتر، حساسیت دارویی.

مهشید طالبی طاهر^{۱*}، مریم لطیف‌نیا^۲
سید علی جواد موسوی^۲، مریم ادبی^۳
عبدالعزیز رستگار لاری^۳
مجتبی فتاحی عبدی زاده^۴
شاہین بابازاده^۴

۱- گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی، ۲- گروه بیماری‌های داخلی
۳- گروه میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی

۱، ۲، ۳- بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- گروه ویروЛОژی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، بیمارستان رسول اکرم (ص)، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی
تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۰۷۰۵۶
E-mail: m-talebitaher@tums.ac.ir

مقدمه

مقاومت به سه دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها و یا بیشتر.^۳ میزان مقاومت دارویی گونه‌های آسیتوباکتر در کشورهای مختلف متفاوت را به افزایش است.^۴ در مطالعه انجام شده در ایران در بیمارستان شریعتی مقاوم‌ترین باکتری‌های گرم منفی در بخش‌های مراقبت ویژه آسیتوباکتر بوده است.^۵

در مطالعه انجام شده در شیراز در بخش مراقبت ویژه بیمارستان نمازی ۴۴٪ از آسیتوباکترهای جدا شده از نوع بتا لاکتاماز با طیف گسترده (Extended-Spectrum Beta Lactamase, ESBL) بوده‌اند.^۶ یکی از عفونت‌های بسیار جدی کسب شده در بیمارستان Ventilator Associated پنومونی، به‌ویژه به‌دبال و نتیلاسیون Pneumonia (VAP) می‌باشد. Husni نشان داد تجویز سفتازیدیم یک

گونه‌های آسیتوباکتر (Acinetobacter)، بیشترین عامل ایجاد‌کننده عفونت‌های بیمارستانی به‌ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه می‌باشد که نسبت به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت نشان می‌دهد. اکثریت عفونت‌های به وجود آمده توسط این جنس در بیمارستان رخ می‌دهد^۱ و ریسک فاکتورهای مهم آن مصرف طولانی مدت آنتی‌بیوتیک، اقامت طولانی در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و بیماری‌های همراه جدی می‌باشد.^۷ تعاریف در مورد آسیتوباکتر مقاوم به داروهای متعدد (Multi Drug Resistant, MDR) متفاوت است دو تعریف شایع عبارتند از مقاومت به کارباپنم‌ها و یا

گردید و از تعداد ۵۱ نمونه آسیتوباکتر گزارش شده توسط آزمایشگاه بیمارستان، تنها ۳۵ نمونه آسیتوباکتر در مرکز مقاومت میکروبی تایید شد و مابقی باکتری‌ها با سیل‌های گرم منفی به‌غیر از آسیتوباکتر بوده‌اند که علت آن می‌تواند خطای آزمایشگاهی باشد.

آن‌تی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در روش آگار دیسک دیفیوژن عبارت بودند از ۱۷ آنتی‌بیوتیک که همه ساخت شرکت MAST DIAGNOSTICS, UK بودند. در روش تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی با روش Broth microdilution برای تعیین MIC (حداقل غلظت از دارو که باعث مهار رشد میکروب می‌شود) از کیت‌های MIC sensititre® ۱۸-۲۴ susceptibility plates ساخت شرکت TREK استفاده گردید.

نحوه انجام کار بر طبق پروتکل شرکت سازنده بود.

پس از جمع‌آوری اطلاعاتی مانند سن، جنس، میزان تحصیلات، بیماری زمینه‌ای، بخش بستری، طول مدت بستری و نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی، جداول ترسیم شد و درصد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف محاسبه و در پایان نتایج به‌دست آمده به روش آماری χ^2 برای بیان ارتباط معنی داری مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه تمامی حقوق بیماران رعایت شده و روش‌های تشخیصی ذکر شده برای بیمار در صورت رضایت همراهان انجام گردید. تمامی هزینه‌های طرح توسط مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی دانشگاه علوم پزشکی تهران پرداخت شده است.

یافته‌ها

از آبان ۱۳۸۹ تا آبان ۱۳۹۰ پنجاه و یک بیمار بستری در ICU داخلی، ICU جراحی و ICU اعصاب بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی مدت بستری مبتلا به پنومونی باکتریایی با تشخیص اولیه آسیتوباکتر شده بودند که از این تعداد، ۱۳۳ نفر مرد (۶۲٪) و ۱۸ نفر زن (۳۵٪) بودند. میانگین سنی بیماران ۵۳/۸۴ با انحراف معیار ۱۲/۳۵ بود.

تعداد ۳۵ بیمار (۶٪) کشت خلط مثبت آسیتوباکتر در مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی داشتند. عفونت در ۳۴ بیمار با آسیتوباکتر بومانی (۶۶٪) و یک بیمار آسیتوباکتر لوفوئی (۱٪) بود. جنبش رابطه معنی داری با مقاومت دارویی نسبت به آسیتوباکتر نشان نداد ($P > 0.05$). بین طول مدت بستری در بیمارستان با میزان

فاکتور خطر برای کسب عفونت با آسیتوباکتر می‌باشد.^۷ در مطالعه دیگر، در مورد ۱۲ بیمار مبتلا به VAP با آسیتوباکتر نشان داد که اعمال جراحی مغز و اعصاب، ضربه به سر و آسپیراسیون فاکتورهای خطر می‌باشد.^۸

در مطالعه‌ای نشان داد که مواجه قبلی با ایمی‌پنم تنها فاکتور خطر برای ایجاد VAP مقاوم به ایمی‌پنم می‌باشد.^۹ شروع درمان تجربی مناسب برای بیماران مبتلا پنومونی وابسته به دستگاه حیاتی است و این مطالعه بهمنظور شناسایی عوامل خطرساز و همچنین تعیین الگوی دقیق مقاومت آنتی‌بیوتیکی برای انتخاب صحیح درمان در بیمارستان رسول اکرم (ص) انجام شده است.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی تمامی بیماران مبتلا به VAP با آسیتوباکتر در سه بخش مراقبت‌های ویژه (داخلی، جراحی و جراحی اعصاب) بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی یک سال از آبان ۱۳۸۹ تا آبان ۱۳۹۰ وارد مطالعه شدند. معیارهای تشخیصی پنومونی ناشی از ونتیلاتور (Ventilator Associated Pneumonia, VAP) شامل ارتشاج جدید و یا پیش‌رونده در رادیوگرافی قفسه‌سینه به همراه دو یافته دیگر: ترشحات تنفسی چرکی و درجه حرارت بالاتر از ۳۸/۵°C و لکوسیتوز بالاتر از ۱۰۰۰۰ در میکرولیتر بوده است.

معیارهای خروج عبارت بودند از بیماران مبتلا به VAP نامشخص یا به‌علت غیر آسیتوباکتر و بیمارانی که درمان برای عفونت با آسیتوباکتر دریافت کردند.

نمونه‌های مورد بررسی عبارت از ۵۱ نمونه خلط بیماران مبتلا به VAP که در بخش‌های مختلف مراقبت‌های ویژه بستری بوده‌اند که تشخیص اولیه برای آن‌ها آسیتوباکتر در آزمایشگاه بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بوده است.

نمونه‌های مربوطه، بلافضلله پس از تشخیص اولیه آزمایشگاه جنرال پزشکی توسط پرسنل آموزش‌دهنده بخش‌های مختلف مراقبت‌های ویژه دوباره جمع‌آوری شده (با روش MINI BAL) و بلافضلله به مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی فرستاده شد که نمونه‌های بالینی بر روی محیط‌های EMBagar (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) و BLOOD agar (Merck, Germany) تلقیح

مقاومت دارویی آسیتوباکتر با سفپیم ($P=0.29$), سفوتاکسیم ($P=0.31$), سفتازیدیم ($P=0.29$), تیکارسیلین ($P=0.29$), آزترونام ($P=0.29$), سفتریاکسون ($P=0.29$), پیراسیلین، تازوباکتام ($P=0.31$), لوروفلوکسازین ($P=0.01$)، جنتاماکسین ($P=0.31$), سپروفلوکسازین ($P=0.31$) رابطه معنی دار مشاهده شد. با مقاومت نسبت به دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها رابطه معنی دار نبود.

اختلاف معنی داری بین سابقه بیماری‌های زمینه‌ای و مثبت بودن کشت وجود نداشت ($P=0.645$). اختلاف معنی داری بین داشتن سابقه جراحی از لحاظ مثبت بودن کشت وجود نداشت ($P=0.216$).

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آسیتوباکتر با دو روش دیسک دیفیوژن و تعیین MIC در جدول-۱ در سطر اول و دوم به ترتیب (به جز کلیستین که فقط با روش دیسک دیفیوژن مقاومت تعیین شده) آورده شده است.

ضریب همبستگی بین MIC- دیسک فیوژن برابر با 0.808 است که از نظر آماری معنی دار است ($P=0.01$). با توجه به نتایج، دو روش ضریب همبستگی بالایی نسبت به هم دارند و می‌توان نتیجه گرفت نتایج با ضریب همبستگی بالا با هم هم خوانی دارند. که با توجه به ارزان و آسان بودن روش دیسک دیفیوژن، می‌توان در مطالعه به نتایج این روش اعتماد داشت.

بحث

در این مطالعه نشان دادیم که آسیتوباکتر بیشترین مقاومت را نسبت به کلرامفینیکل (100 درصد)، و بیشترین حساسیت را نسبت به کلیستین (60 درصد) داشته است.

در مطالعه‌ای که توسط Karlowsky انجام گرفته است، مشخص گردید که 90 درصد سویه‌ها به ایمی‌پنم حساس بودند.¹⁰ برخلاف مطالعه‌ما، تحقیقی که توسط Basustaoglu به منظور بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک سویه‌های آسیتوباکتر بومانی انجام گرفته است نشان می‌دهد که از 32 سویه آسیتوباکتر بومانی مورد بررسی، همه ایزوله‌ها به ایمی‌پنم حساس بوده‌اند.¹¹ مطالعه Smolyakov نشان داد که 93 درصد سویه‌ها به ایمی‌پنم و 100 درصد سویه‌ها به کلیستین و آمپیسیلین- سولباکتام حساس بودند.¹² متناسبانه به علت مصرف بی‌رویه ایمی‌پنم در سال‌های گذشته میزان مقاومت

جدول-۱: درصد مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی نسبت به آسیتوباکتر با دو روش دیسک دیفیوژن و MIC به ترتیب ($n=35$)

آنتی‌بیوتیک	درصد مقاومت	حساس	حد میانی	مقاوم	۴۰
کلرامفینیکل					
سپروفلوکسازین					
لوروفلوکسازین					
جنتاماکسین					
آمیکاسین					
کوتربیوموکسازول					
پیراسیلین					
پیراسیلین					
تازوباکتام					
سفتریاکسون					
تراسایکلین					
ایمی‌پنم					
آزترونام					
تیکارسیلین					
سفتاکسیم					
سفپیم					

در مورد ایمی‌پنم این رابطه معنی‌دار نبوده و علت احتمالی آن کاهش مصرف این دارو در سال اخیر به علت مقاومت میکروبی می‌باشد.^{۱۷} نتایج حاصل از این تحقیق نشان‌دهنده آن است که مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های جدا شده از پنومونی‌های بیمارستانی به شدت در حال افزایش است و علل آن نیز می‌تواند یک یا چند مورد از موارد زیر باشد:

درمان تجربی پنومونی‌ها بدون استفاده از نتایج آنتی‌بیوگرام، عدم استریلیزاسیون مناسب دستگاه‌های تهویه پس از هر بار استفاده، فضاهای نامناسب بیمارستانی و سیستم‌های تهویه غیراستاندارد و درصد بالای اشغال تخت‌ها در بیمارستان‌ها.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی است از پایان‌نامه دکتر مریم لطیف‌نیا با عنوان "پنومونی وابسته به دستگاه تنفس با گونه‌های آسیتوباکتر و تعیین مقاومت دارویی با دو روش دیسک دیفیوژن و "Broth microdilution" در مقطع دکترای تخصصی در سال ۱۳۹۱ و کد ۱۰۴۱۴ که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی تهران اجرا شده است.

۹۷٪ بوده است که با توجه به دیگر مطالعات در ایران این میزان بسیار بالاتر بوده است.^{۱۳}

در مطالعه حاضر نتایج حاصل از بررسی مقاومت ضد میکروبی نشان داده است که آنتی‌بیوتیکی که بیشتر سویه‌ها به آن حساس بوده‌اند کلیستین می‌باشد. در تجویز این دارو در پنومونی باید محاط بود چرا که توزیع این دارو در ریه‌ها ضعیف می‌باشد و نشان داده شده که شناس درمان عفونت ریه‌ها با این دارو ۲۵٪ می‌باشد.^{۱۴} در مطالعه حاضر مقاومت نسبت به کلیستین فقط با روش دیسک دیفیوژن انجام شده است و احتمالاً این روش دقت کافی را برای تعیین مقاومت دارد.^{۱۵}

در این تحقیق بر خلاف مطالعات دیگر رابطه معنی‌داری با عمل جراحی، جراحی مغز و بیماری‌های انسدادی مزمن ریه نشان داده نشد که علت آن شاید تعداد کم نمونه باشد.^{۱۶} مشابه دیگر مطالعات، بین طول مدت بستری بیمار با میزان مقاومت دارویی آسیتوباکتر با داروهایی که به طور رایج استفاده می‌شوند مانند سفالوسپورین‌های نسل سوم و پیپراسیلین- تازوپاکتام رابطه معنی‌داری به دست آمد که

References

1. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006;42(5):692-9.
2. Struelens MJ, Carlier E, Maes N, Serruys E, Quint WG, van Belkum A. Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. *J Hosp Infect* 1993;25(1):15-32.
3. Falagas ME, Koletsis PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 12):1619-29.
4. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(4):354-60.
5. Khalili H, Soltani R, Safhami S, Dashti-Khavidaki S, Alijani B. Antimicrobial resistance pattern of gram-negative bacteria of nosocomial origin at a teaching hospital in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2012;18(2):172-7.
6. Hashemizadeh Z, Bazargani A, Emami A, Rahimi MJ. *Acinetobacter* antibiotic resistance and frequency of ESBL-producing strains in ICU patients of Namazi Hospital (2008-2009). *JQUMS* 2010;14(2):47-53. [Persian]
7. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 1999;115(5):1378-82.
8. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005;31(5):649-55.
9. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122(1):262-8.
10. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(5):1681-8.
11. Basustaoglu AC, Kisa O, Sacilik SC, Ozyurt M, Yildiran ST. Epidemiological characterization of hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* isolates from a 1500-bed teaching hospital by phenotypic and genotypic methods. *J Hosp Infect* 2001;47(3):246-7.
12. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, Schlaeffer F, Alkan M, Porath A, et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect* 2003;54(1):32-8.

13. Hadadi A, Rasoulinejad M, Maleki Z, Mojtabazadeh M, Younesian M, Ahmadi SA, et al. Antimicrobial resistance patterns among Gram-negative bacilli isolated from patients with nosocomial infections: Disk diffusion versus E-test. *Tehran Univ Med J (TUMJ)*;65(4):1-10.
14. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1008-11.
15. Swenson JM, Killgore GE, Tenover FC. Antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter* spp. by NCCLS broth microdilution and disk diffusion methods. *J Clin Microbiol* 2004;42(11):5102-8.
16. Shete VB, Ghadage DP, Muley VA, Bhore AV. Multi-drug resistant *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Lung India* 2010;27(4):217-20.
17. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Hyong Kim T, Chung JW, Woo JH, et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):224-8. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):1070.

Archive of SID

Risk factors and antimicrobial susceptibility in ventilator associated pneumonia: a brief report

Mahshid Talebi-Taher M.D.,
M.P.H^{1*}
Maryam Latifnia M.D.²
Seied Ali Javad-Moosavai
M.D.²
Maryam Adabi⁴
Abdolaziz Rastgar Lari Ph.D.³
Mojtaba Fatahi Abdizadeh
Ph.D.⁴
Shahin Babazadeh M.D.²

1- Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Rasoul-e-Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Internal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Microbiology, Antimicrobial Resistance Research Center, Rasoul-e-Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Virology, Ahvaz University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Abstract

Received: April 17, 2012 Accepted: August 27, 2012

Background: Ventilator associated pneumonia (VAP) is one of the serious complications of ventilatory support, occurring in ICUs. The aim of this study was to determine various risk factors associated with the acquisition of Acinetobacter infection and its antimicrobial susceptibility pattern.

Methods: This cross-sectional study was performed in the ICUs of Rasoul-e-Akram Hospital in Tehran, Iran during the year 2011. A total of 51 endobronchial aspirates from intubated patients who had been clinically diagnosed to have VAP were studied bacteriologically. The *in vitro* susceptibility was determined by disk-diffusion and broth microdilution MIC methods.

Results: Out of 51 patients with VAP, 35 (66.66%) had positive cultures for Acinetobacter species. In vitro susceptibility test revealed that a high percentage of isolates were resistant to imipenem, piperacillin-tazobactam, third generation cephalosporines, and aminoglycosides.

Conclusion: The antimicrobial resistance of gram negative bacteria, particularly Acinetobacter species, is increasing and preventive measures need to be taken as a matter of urgency.

Keywords: acinetobacter species, drug susceptibility, ventilator associated pneumonia (VAP).

* Corresponding author: Rasoul-e-Akram Hospital, Antimicrobial Resistant Research Center, Sattarkhan St., Niayesh St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66507056
E-mail: m-talebitaher@tums.ac.ir