

بررسی حساسیت و مقاومت میکروارگانسیم‌های جداشده در بیمارستان لقمان حکیم به روش *invitro* در سال ۱۳۸۱

دکتر زهره امین زاده^۱، دکتر پرویز وحدانی^۲، دکتر زینب خسروی^۳

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری- دانشیار مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری- دانشیار مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. پزشک عمومی

چکیده

سابقه و هدف: مشکل مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در سراسر دنیا وجود دارد و گزارشات متفاوتی در این زمینه از بیمارستانهای مختلف دنیا ارائه شده است. شناخت الگوی مقاومت و حساسیت میکروارگانسیم‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در هر بیمارستان، در انتخاب مناسب و صحیح آنتی‌بیوتیک در عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان نقش موثری دارد. این تحقیق به منظور شناخت و تعیین طرح مقاومت انواع میکروارگانسیم‌های جداشده در بیمارستان لقمان حکیم انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: روش تحقیق توصیفی و تکنیک انجام آن مشاهده‌ای بود. ارگانسیم‌های جدا شده از نمونه‌های خون، خلط، ادرار، ترشحات زخم، آبسه و مایع مغزی نخاعی به روش دیسک دیفیوژن و با استفاده از روش کربی بائر از نظر حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در این تحقیق، نمونه‌های ۲۶۸ بیمار (۱۷۸ مرد و ۹۰ زن) بستری در بخش‌های مختلف، مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۲۳ نفر (۳۹٪) سابقه بستری در ICU مسمومین و ۳۹ نفر (۱۲٪) سابقه بستری در ICU عمومی داشتند. برای ۱۱۷ مورد (۳۷٪) مشاوره عفونی انجام شده بود که در ۷۴ مورد آنتی‌بیوتیک قبل از انجام مشاوره فوق شروع شده بود. بیشترین موارد کشت مثبت از بخش مسمومین (۱۱۴ نفر، ۳۶٪) و بیشترین موارد کشت مثبت از نمونه ترشحات لوله تراشه (۹۳ مورد، ۲۹٪) بدست آمد. شایع‌ترین ارگانسیم بدست آمده، اشریشیاکلی (۶۰ مورد، ۱۹٪) و سپس کلبسیلا (۵۴ مورد، ۱۷٪) بود. بیشترین مقاومت اشریشیاکلی به کوتریموکسازول ۷۳٪ و سفازولین ۸۶٪ و بیشترین مقاومت کلبسیلا به کوتریموکسازول ۷۳٪ سفازولین ۹۲٪ بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: آمار بالای مقاومت میکروارگانسیم‌هایی نظیر اشریشیاکلی و کلبسیلا و پseudomonas نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج کوتریموکسازول، آمینوگلیکوزیدها و نسل اول سفالوسپورین‌ها و افزایش مقاومت استافیلوکوک کواگولاز منفی نسبت به اگزاسیلین شایده دلیل استفاده نابجا و ترکیب نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌های فوق باشد. بنابراین توصیه می‌شود حتی الامکان از مصرف بی‌دلیل آنتی‌بیوتیک‌ها اجتناب شود.

واژگان کلیدی: حساسیت، مقاومت، آنتروباکتریا، استافیلوکوک، کشت میکروب.

دریافت مقاله: مهر هشتاد و سه پذیرش مقاله برای چاپ: تیر هشتاد و چهار

* آدرس برای مکاتبه: تهران - خیابان کارگر جنوبی - خیابان کمالی - بیمارستان لقمان حکیم - بخش عفونی. تلفن: ۵۴۱۱۷۱۷

مقدمه

این مدت تغییرات زیادی در نوع آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی و نیز حساسیت و مقاومت عفونت‌های باکتریال ایجاد شده است. در حال حاضر بیشتر از ۱۰۰ آنتی‌بیوتیک وجود دارد که در از بین بردن و ریشه‌کن کردن عفونت‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد و ارگانسیم‌ها نیز برای بقای

بیماریهای عفونی از مهمترین علل مرگ و میر در تمام دنیا بوده و طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، ۴۹٪ مرگ‌های رخ داده در کشورهای در حال توسعه به علت بیماری‌های عفونی است. بیش از پنجاه سال است که از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان سریع و موثر عفونت‌ها استفاده می‌شود، در طول

خود با مکانیسم‌های مختلفی در برابر اثر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت می‌نمایند. در حال حاضر پس از حدس وجود بیماری عفونی در بیمار، به طور تجربی اقدام به تجویز آنتی‌بیوتیک می‌شود و فقط وقتی بیمار در بیمارستان بستری می‌شود، کشت از نقاط مختلف به عمل می‌آید، بدین ترتیب احتمال انتخاب نامناسب و یا غیرضروری آنتی‌بیوتیک باعث ایجاد عوارض عیدیه‌ای از جمله عوارض جانبی آنها و تحمیل بار اقتصادی علاوه بر شکست درمانی می‌شود. آنچه در سالهای اخیر جامعه پزشکی را به شدت نگران کرده، پدیده مقاومت آنتی‌بیوتیک است. مشکل مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در سراسر دنیا وجود دارد و گزارشات متفاوتی از بیمارستانهای متفاوت و کشورهای مختلف دنیا وجود دارد (۷-۱). شناخت الگوی مقاومت و حساسیت میکروارگانیسم‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در هر بیمارستان، در انتخاب مناسب و صحیح آنتی‌بیوتیک در عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان موثر است. این تحقیق

منظور شناخت طرح مقاومت و حساسیت کلیه میکروارگانیسم‌های جداشده از بیماران بستری در بیمارستان لقمان حکیم به روش Disk diffusion انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه به روش توصیفی، با تکنیک مشاهده‌ای بر روی کلیه بیماران بستری در بیمارستان لقمان حکیم در سه ماهه اول ۱۳۸۱ که به دلایل پزشکی نیاز به انجام کشت از مایعات یا ترشحات مختلف (خون، خلط، ادرار، ترشحات محل زخم، آبسه، CSF و ...) داشتند انجام شد. کشت خون در محیط Blood agar, Macconkey agar, Chocholate در محیط Blood agar, Macconkey agar, Chocholate کشت از سایر ترشحات در محیط Blood agar, Macconkey agar, Chocholate انجام گرفت. پس از آنکوباسیون محیط‌های کشت و رشد کلنی‌ها با رنگ‌آمیزی از کلنی و انجام آزمایشات بیوشیمی نوع میکروب مشخص گردید. جهت بررسی حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی، دیسک‌های آنتی‌بیوتیک‌های باغلظتهای مشخص روی محیط کشت قرار داده شد و سپس به مدت ۲۴ ساعت در حرارت

۳۰-۳۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. نتایج آنتی‌بیوگرام به روش کربی بائر و با استفاده از جداول مخصوص قرائت گردید. پس از بدست آوردن نتایج و طرح حساسیت و مقاومت میکروارگانیسم‌های بدست آمده از ۲۶۸ بیمار بستری در بیمارستان، با استفاده از برنامه نرم‌افزاری spss11 و روشهای آماری توصیفی نتایج زیر بدست آمد.

یافته‌ها

در این تحقیق، ۲۶۸ بیمار (۱۷۸ مرد و ۹۰ زن) بستری در بیمارستان لقمان حکیم دارای سن $38 \pm 22/6$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ۳۹ نفر (۱۲٪) سابقه بستری در ICU عمومی و ۱۲۳ نفر (۳۹٪) سابقه بستری در ICU مسمومین را داشتند. تشخیص اولیه در ۱۳۵ نفر (۴۲٪) عفونت دستگاه تنفسی (پنومونی)، در ۲۷ نفر (۸٪) عفونت دستگاه ادراری (پیلونفریت) در ۲۳ نفر (۷٪) عفونت زخم (پای دیابتیک، زخم بستر، زخم گلوله)، در ۲۳ نفر (۷٪) بیماریهای جراحی (کوله سیستیت، پانکراتیت، پریتونیت)، در ۱۱ نفر (۳٪) عفونت‌های مغزی، در ۹ نفر (۳٪) عفونت‌های جلدی، در ۵ نفر (۲٪) سپتی‌سمی، در ۵ نفر (۲٪) آبسه‌های مختلف، در ۲ نفر (۱۱٪) عفونت‌های دستگاه اسکلتی، در ۹ نفر (۱۳٪) عفونت‌های متفرقه از قبیل تب با منشا نامعلوم، سینوزیت، ترومبوفلیت بود. ۲۰ نفر (۶٪) فاقد تشخیص اولیه بودند.

در بیشترین موارد (۱۱۸ مورد، ۳۷٪) شروع آنتی‌بیوتیک توسط بخش ICU مسمومین و بخش مسمومین صورت گرفته بود. بخش‌های عفونی، جراحی، اعصاب، داخلی، کودکان، گوش، حلق، بینی و پوست به ترتیب در رده‌های بعدی بودند. بخش‌های قلب و ریه، اعصاب کمترین موارد شروع آنتی‌بیوتیک را داشتند. برای ۱۱۷ مورد (۳۷٪) مشاوره عفونی انجام شده بود که در ۷۴ مورد آن شروع آنتی‌بیوتیک قبل از مشاوره فوق انجام گرفته بود. در ۱۳۷ مورد (۴۳٪) شروع آنتی‌بیوتیک قبل از انجام کشت‌ها صورت گرفته بود. برای هر بیمار به طور متوسط $3/3 \pm 2$ آنتی‌بیوتیک به مدت 13 ± 13 روز تجویز شده بود. مدت بستری بیماران 15 ± 17 روز بود. در ۲۲۵ مورد (۷۱٪) بیماران دارای تشخیص نهایی بودند که بیشترین موارد آن را (۱۰۰ نفر، ۳۱٪) پنومونی تشکیل می‌داد. پیلونفریت

مطلق به آمیکاسین، جنتامایسین و سفتی زوکسیم نشان دادند. این ارگانیزم در ۴۳٪ موارد در برابر کوتری ماکسازول حساس بود. بیشترین حساسیت سیتروباکتر به ترتیب در برابر آمیکاسین (۶۷٪)، جنتامایسین (۳۳٪) و سفنازدیم (۹٪) مشاهده شد. جدول ۱ موارد حساس *E. coli*، کلبسیلا و پسودومونا را به آنتی بیوتیک‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد.

جدول ۱. توزیع سه ارگانیزم گرم منفی بر اساس حساسیت آنتی بیوتیکی، بیمارستان لقمان حکیم، ۱۳۸۱

پسودومونا	کلبسیلا	<i>E. coli</i>	
۳	۲۷	۲۷	کوتری ماکسازول
۵۶	۳۲	۷۴	جنتامایسین
۹۴	۷۷	۹۵	آمیکاسین
۸۵	۶۷	۷۶	سیپروفلوکسازین
۰	۸	۱۴	سفازولین
۹	۵۰	۷۸	سفتی زوکسیم
۶۱	۲۰	۷۲	سفنازدیم
۷۸	۵۰	۸۱	سفتریاکسون
۱۱	۲۲	۵۹	سفتوتاکسیم

تمام اعداد به درصد است

۴۰٪ آنتروکوک‌های جدا شده در برابر ونکومایسین حساس بوده ولی همگی آنها در برابر پنی‌سیلین مقاومت نشان دادند. تمام سویه‌های پنوموکوک جدا شده در برابر جنتامایسین حساس و در برابر پنی‌سیلین مقاوم بودند. تمام سویه‌های استرپتوکوک آلفا همولیتیک نیز در برابر پنی‌سیلین حساس بودند. بیشترین حساسیت استافیلوکوک کواگولاز مثبت و منفی به ترتیب در برابر کلیندامایسین (۸۶٪) و سفتریاکسون (۸۰٪) دیده شد (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع استافیلوکوک‌های جدا شده بر اساس حساسیت آنتی بیوتیکی، بیمارستان لقمان حکیم، ۱۳۸۱

استافیلوکوک کواگولاز مثبت	استافیلوکوک کواگولاز منفی	
۶۷	۴۸	کوتری ماکسازول
۸۶	۷۰	کلیندامایسین
۷۵	۶۴	وانکومایسین
۷۶	۶۶	جنتامایسین
۷	۰	کلوزاسیلین
۲	۹	پنی‌سیلین

(۳۲ مورد، ۱۰٪)، عفونت زخم (۲۳ مورد، ۷٪)، سپتی‌سمی (۲۱ مورد، ۷٪)، بیماری‌های جراحی (۱۵ مورد، ۵٪)، عفونت‌های جلدی (۱۱ مورد، ۳٪)، عفونت‌های مغزی (۱۰ مورد، ۳٪)، آبسه‌های مختلف (۷ مورد، ۲٪)، عفونت دستگاه اسکلتی (۱ مورد، ۰/۵٪)، سینوزیت و ترومبوفلیت (۵ مورد، ۲٪) به ترتیب در رده‌های بعدی قرار داشتند. از ۲۶۸ بیمار، ۵۸ نفر (۱۸٪) فوت نمودند.

بیشترین موارد کشت مثبت از بخش ICU مسمومین (۱۱۴ نفر، ۳۶٪) بود. ۶ مورد (۱/۹٪) از ICU عمومی، ۱۹ مورد (۶٪) از جراحی مردان، ۱۱ مورد (۳/۴٪) از جراحی زنان، ۲۱ مورد (۶/۶٪) از بخش اعصاب، ۱۷ مورد (۶/۳۴٪) از بخش عفونی، ۷ مورد (۲/۲٪) از بخش گوش و حلق و بینی، ۹ مورد (۲/۸٪) از بخش داخلی یک، ۷ مورد (۲/۲٪) از بخش مسمومین، ۱۹ مورد (۶٪) از بخش داخلی دو، ۹ مورد (۲/۸٪) از بخش پوست، ۲۴ مورد (۸/۹۵٪) از بخش اطفال، ۵ مورد (۱/۶٪) از بخش قلب و ریه بود.

موارد کشت مثبت شامل ترشحات لوله تراشه (۹۳ مورد، ۲۹٪)، ادرار (۲۷ مورد، ۲۴/۱٪)، زخم پا (۹ مورد، ۲/۸٪)، خلط (۱۰ مورد، ۳/۱٪)، زخم بستر (۱۲ مورد، ۳/۸٪)، مایع داخل شکم (۱۳ مورد، ۴/۱٪)، آبسه گوش (۱ مورد، ۰/۳٪)، آبسه پری آنال (۳ مورد، ۰/۹٪)، خون (۲۵ مورد، ۷/۸٪)، مایع مغزی نخاعی (۵ مورد، ۱/۶٪) و سایر نقاط (۲۰ مورد، ۳٪) بود.

اشریشیاکلی شایع‌ترین ارگانیزم بدست آمده بود. کلبسیلا ۶۳ مورد (۱۹/۷٪)، استرپتوکوک α همولیتیک ۴ مورد (۱/۳٪)، آنتروباکتر ۴ مورد (۱/۳٪)، استافیلوکوک کواگولاز منفی ۳۲ مورد (۱۰٪)، استافیلوکوک کواگولاز مثبت ۶۰ مورد (۱۸/۸٪)، پسودومونا ۳۶ مورد (۱۱/۳٪)، اسینتوباکتر ۲۷ مورد (۸/۵٪)، پروتئوس ۷ مورد (۲/۲٪)، آنتروکوک ۵ مورد (۱/۶٪)، سیتروباکتر ۳ مورد (۰/۹٪)، پنوموکوک ۴ مورد (۱/۳٪) بود.

در اکثر ارگانیزم‌های گرم منفی بیشترین حساسیت در برابر آمیکاسین مشاهده شد. آسینتوباکتر به ترتیب در برابر سیپروفلوکسازین (۳۵٪)، آمیکاسین (۳۳٪)، جنتامایسین (۱۱٪) و کوتری ماکسازول (۴٪) حساس بود در صورتی که این ارگانیزم به سفازولین، سفنازدیم و سفتوتاکسیم کاملاً مقاومت نشان داد. تمام پروتئوس‌های جدا شده حساسیت

سیپروفلوکساسین	۷۴	۷۲
آمپی سیلین	۹	۹
سفتی زوکسیم	۶۴	۵۳
سفتریاکسون	۶۲	۸۰

تمام اعداد به درصد است.

بحث

۵۱٪ از بیماران مورد مطالعه سابقه بستری در بخش‌های ICU عمومی و ICU مسمومین بیمارستان را داشتند و بیشترین موارد کشت مثبت (۳۶٪) از بخش ICU مسمومین بود که موید دخالت عوامل خطر زمینه‌ای عفونت بیمارستانی در بیماران فوق می‌باشد.

بیشترین موارد نتیجه کشت مثبت از ترشحات لوله تراشه (۲۹٪) بود و نتیجه مثبت کشت ادرار (۲۴/۱٪) در درجه دوم قرار داشت که با مطالعه رضوی (۱) متفاوت است زیرا در مطالعه ایشان بیشترین نمونه کشت مثبت از ادرار بیماران (۴۷٪) و سپس خون (۱۸/۸٪) بوده و یافته‌ای به عنوان کشت از ترشحات لوله تراشه به طور مجزا بررسی نشد. شاید علت تفاوت دو مطالعه، گزارش بسیار زیاد موارد کشت مثبت از بخش‌های ICU در مطالعه حاضر باشد که به دلیل لوله‌گذاری داخل تراشه، بیماران در معرض خطر ابتلا به عفونت تنفسی قرار داشتند.

اشریشیاکلی شایع‌ترین (۲۲/۶٪) میکروارگانیسم بدست آمده در این تحقیق بود که با مطالعه رضوی (۱) مشابه است. کلبسیلا (۱۹/۷٪) و استافیلوکوک کوآگولاز مثبت (۱۸/۸٪) در درجات بعدی قرار داشتند که با مطالعه یوسفی (۲) و Faller (۳) و Sueh (۴) متفاوت است، علت تفاوت می‌تواند به دلیل اختلاف در مکان مطالعه، زمان مطالعه و تعداد نمونه‌های مورد بررسی باشد زیرا مطالعات Faller (۳) و Sueh (۴) در مدت چند سال و در چندین بیمارستان و بر روی تعداد نمونه‌های بسیار زیادی انجام گرفته بود و مطالعه یوسفی (۲) در نوزادان مبتلا به سپتی‌سمی در سال ۷۸-۷۷ در همدان انجام شد.

اشریشیاکلی نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم (سفتی زوکسیم، سفتازیدیم، سفتریاکسون) بیشترین حساسیت را داشته و نسبت به کوتریموکسازول (۷۳٪) به میزان بسیار زیادی مقاوم بوده است که با مطالعه رضوی (۱)، یوسفی (۲)، Faller (۳) مشابه است و با مطالعات Fridkin (۵،۶) متفاوت است.

کلبسیلا پنومونیه نسبت به آمیکاسین حساس تر از جنتامایسین بوده و همچنین حساسیت کلبسیلا به سفتریاکسون (۵۰٪) و سفتی زوکسیم (۵۰٪) بیش از سفتازیدیم بود. شاید علت آن استفاده بیشتر از جنتامایسین و سفتازیدیم در جریان عفونت در بیماران بستری در بیمارستان لقمان حکیم باشد. میزان درصد مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم و آمینوگلیکوزیدها در این مطالعه بالاتر از مطالعه Faller (۳) و مطالعات Fridkin (۵،۶) می‌باشد.

پسودومونا آئروژینوزا نسبت به کوتریموکسازول و سفتی زوکسیم با درصد زیادی مقاوم و نسبت به جنتامایسین مقاوم تر از آمیکاسین بوده و نسبت به سیپروفلوکساسین بیش از سفتازیدیم حساس است. این الگوی مقاومت نیز بیشتر از نتایج مطالعات (۳، ۵، ۶) می‌باشد.

استافیلوکوک کوآگولاز منفی در ۱۰۰٪ موارد به کلوزاسیلین مقاوم بودند و مقاومت به وانکومایسین در ۳۶٪ موارد و مقاومت به کلیندامایسین در ۳۰٪ موارد گزارش شد که بیشتر از مطالعات (۷-۵، ۳) می‌باشد.

استافیلوکوک اورئوس کوآگولاز مثبت در ۹۳٪ موارد مقاوم به کلوزاسیلین و در ۲۵٪ موارد مقاوم به ونکومایسین و در ۱۴٪ موارد مقاوم به کلیندامایسین بود که بیشتر از مطالعات (۷، ۴، ۳، ۱) می‌باشد.

فقط در ۳۷٪ موارد کشت مثبت، مشاوره با بخش عفونی انجام شده بود که در بیش از نیمی از این موارد، قبل از انجام مشاوره برای بیمار آنتی‌بیوتیک شروع شده بود. کشت مثبت از بعضی نمونه‌ها مثل ترشحات لوله تراشه، زخم بستر می‌تواند به دلیل آلودگی محل با میکروب باشد و بیماری محسوب نمی‌شود، شروع زود هنگام و نابجای آنتی‌بیوتیک و نیز به کار بردن دوز غیر موثر آنتی‌بیوتیک و ترکیب نامناسب آنتی‌بیوتیک‌ها، دقت بیشتر و استفاده از مشاوره را در زمان مناسب ضروری می‌نماید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات آقای دکتر پیام طبرسی و آقای دکتر لطیف گچکار قدردانی می‌شود.

REFERENCES

۱. رضوی منصور ، رستمی زهره ، زکایی نیره ، بررسی الگوی مقاومت میکروبی در ۳۳۰۰ کشت مثبت در بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۱۳۷۶ ، مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری، ۱۳۷۹ ، ۱۲ ، ۳۶-۳۰
۲. یوسفی مشعوف رسول، باکتریولوژی سپتی سمی نوزادان و تعیین مقاومت دارویی آنها نسبت به آنتی بیوتیک‌ها در همدان ۱۳۷۷-۱۳۷۸ ، مجله طب جنوب ، ۱۳۷۸ ، ۲ ، ۱۴۳-۱۳۶
- 3.Faller M, Jones R, Doern G, et al. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: Frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). Antimicrobial agent and chemotherapy, July 1998;42,7:1762-1770
4. Sueh R. Antimicrobial Drug resistance in pathogens causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan, 1981-1999. Emerging infectious disease,2003.www.Medscape.com
5. Fridkin S, Hill H , Volkova M, et al. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 U.S. Hospitals. Emerging infectious disease, 2002.www.Medscape.com
6. Fridkin S, Jonathan.R, Edward. F. et al. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rate among pathogens associated with hospital acquired infections. Clinical infectious diseases 2001; 33:324-330.
7. Diekema D, Faller M, Schmitz F, et al. Survey of infections due to staphylococcus species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in united state, Canada, Latin America, Europe and western pacific region for the SENTRY antimicrobial surveillance program. (1997) Clinical infectious disease 2001 ;32: 14-132.

Archive of SID