

الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در میکروارگانیسم های گرم مثبت بیمارستانی طی سالهای ۸۳-۷۹

دکتر افشین محمدعلیزاده بختوری^{۱*}، دکتر داوود یادگاری^۲، دکتر رضا رفیع زاده^۳، دکتر سیدمحمد مهدی حسینی مقدم^۴، دکتر مهرنوش جهان بین^۵

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، پژوهشگر مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. پزشک عمومی

۴. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، پژوهشگر مرکز تحقیقات کلیه و مجاری ادرار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵. پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز تحقیقات کلیه و مجاری ادرار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آدرس برای مکاتبه: تهران، بزرگراه شهید چمران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، طبقه هفتم، مرکز

تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، تلفن ۰۲۲۴۲۴۲۰۵، idtmrc@sbmu.ac.ir

دریافت مقاله: مرداد هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: آبان هشتاد و چهار

چکیده

سابقه و هدف: عفونت‌های گرم مثبت (به خصوص استافیلوکوک‌ها) جزء عفونت‌های شایع در محیط‌های کشت مختلف می‌باشند که متأسفانه در سالهای اخیر مقاومت این باکتریها در محیط‌های بیمارستانی نسبت به انواع آنتی بیوتیکها به شدت در حال افزایش است. هدف از این مطالعه بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در میکروارگانیسم های گرم مثبت بیمارستانی در محیط‌های کشت ادرار، خون، زخم و خلط می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی (Cross-sectional) به بررسی فراوانی میکروارگانیسم‌های جدا شده از ۳۸۹۰۵ نمونه (بطور میانگین ۷۷۸۱ نمونه در هر سال) از محیط های کشت خون، ادرار، زخم و خلط در بین سالهای ۷۹-۸۳ پرداخته است. این بررسی در یکی از بیمارستانهای بزرگ ارجاعی شهر تهران صورت گرفته و میکروارگانیسم‌های جدا شده مربوط به تمامی بخشهای بیمارستانی می‌باشند. افزایش یا کاهش مقاومت آنتی بیوتیکها با استفاده از روش *disk diffusion* بوده است. در این طرح فراوانی مطلق و نسبی مربوط به مقاومت آنتی بیوتیکی میکروارگانیسم‌ها به تفکیک محاسبه شده است.

یافته‌ها: از ۳۸۹۰۵ نمونه کشت مثبت داشته‌اند. ۵۲٪ نمونه‌های مثبت مربوط به زنان و ۴۸٪ مربوط به مردان بوده است. میزان مقاومت استافیلوکوک اورئوس نسبت به کوتریموکسازول از ۱۲٪ در سال اول بررسی به ۵۲٪ در سالهای پایانی افزایش یافته است. مقاومت استافیلوکوک اورئوس در سال ۷۹ نسبت به اگزاسیلین ۱۰٪ بوده که در سال ۸۳، به ۸۲٪ رسیده است. مقاومت نسبت به جنتامایسین و سیپروفلوکساسین در نمونه‌های کشت مثبت استافیلوکوک اورئوس به ترتیب در سال ۷۹ تا ۸۳، ۴۰٪ تا ۵۵/۵٪ و از ۲۰٪ تا ۴۷٪ متغیر بوده است. به طور کلی بیشترین مقاومت استافیلوکوک اورئوس در طی این سالهای بررسی نسبت به آنتی بیوتیکهای گروه PRP (*Penicillinase resistant penicillin*) ها بوده است. بیشترین مقاومت استافیلوکوک کوآگولاز منفی در این محیط‌های کشت نسبت به کلوزاکسایلین (۸۵٪) و سفتری زوکسیم (۶۸٪)، آموکسی سیلین (۶۵٪) و کلرآمفنیکل (۲۰٪) بوده و بیشترین حساسیت را به وانکومایسین (۱۰۰٪) داشته است.

نتیجه گیری: در این مطالعه پیشنهاد می‌شود که با پایش دوره‌ای کشت زخم، خون، خلط و ادرار در محیط‌های بیمارستانی به شناسایی سریعتر الگوی مقاومت بیمارستانی بپردازیم. استافیلوکوک اورئوس مقاومت افزایش یابنده ای را در محیط بیمارستانی نسبت به آنتی بیوتیکهای PRP نشان می‌دهد که باید در استفاده از این داروها کاملاً محتاط بود. وانکومایسین کماکان قابل اعتمادترین آنتی بیوتیک در درمان عفونت‌های استافیلوکوکی بیمارستانی است.

مقدمه

بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های β -Lactams نظیر پنی‌سیلین حساس است. یک دوره کوتاه و با دوزهای بالای پنی‌سیلین‌ها

برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکی آنتی‌بیوتیک‌های متعددی در دسترس است. *S.saprophyticus* کماکان به

و در صورت آلرژی به پنی سیلین، استفاده از سفالوسپورین ها یا کوتریموکسازول) برای درمان عفونت های ادراری ناشی از این میکروارگانیسم کافی است. از سوی دیگر درمان عفونت های ناشی از S. aureus و S. epidermidis به لحاظ وجود مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف چه در عفونت های بیمارستانی و چه در عفونت های برخاسته از جامعه مشکل است. در شرایطی که در عفونت های خاص بیمارستانی شک بر این میکروارگانیسم ها و مقاومت آنها وجود داشته باشد، وانکومایسین معمولاً به رژیم آنتی بیوتیک اولیه افزوده می شود. در سالهای گذشته حساسیت این میکروارگانیسم ها به کینولون ها موجب استفاده از این آنتی بیوتیک ها در درمان آنها شده بود ولی متأسفانه مقاومت نسبت به کینولون ها نیز رو به افزایش است. (۱ و ۲)

اخیراً دو کینولون جدید dalfopristin و linezolid در درمان عفونت های S. aureus مقاوم به بتالاکتام ها توسط FDA معرفی شده اند که امیدهای زیادی را در درمان این عفونت ها ایجاد نموده است. متأسفانه در سالهای اخیر گزارش های مقاومت نسبت به vancomycin و teicoplanin رو به افزایش است (۳). هنوز گروه آنتی بیوتیک های PRP (Penicillinase Resistant Penicillins) در درمان عفونت های S. aureus بیمارستانی حساس به بتالاکتام درمان انتخابی هستند. متأسفانه گزارش های اخیر بخصوص از آمریکا و ژاپن افزایش سطح MIC نسبت به این آنتی بیوتیک ها را نشان می دهند (۴ و ۵).

بررسی حاضر با هدف تعیین الگوی مقاومت استافیلوکوک در برابر آنتی بیوتیک های رایج از سال ۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۳ در بیمارستان خاتم الانبیا (ص) تهران انجام گرفت.

مواد و روش ها

مطالعه توصیفی - مقطعی حاضر روی نتایج کشت نمونه های خون، ادرار، زخم و خلط ارسال شده از کلیه بخش ها به آزمایشگاه بیمارستان خاتم الانبیا (ص) از سال ۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۳ انجام گرفت. در این بیمارستان بررسی الگوی مقاومت میکروارگانیسم های جدا شده به روش disk diffusion انجام می گیرد.

یافته ها

در طی سال های مورد مطالعه (۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۳) ۳۸۹۰۵ نمونه (بطور میانگین ۷۷۸۱ نمونه در هر سال) تحویل آزمایشگاه شده بود که از این میان ۱۹۰۶ نمونه (بطور میانگین ۳۸۱/۳ نمونه در هر سال) دارای نتیجه مثبت در محیط کشت بودند. فراوانی استافیلوکوک اورئوس در سال ۷۹، ۲۳/۵٪ و در سال آخر مطالعه به ۴۰٪ رسیده بود. فراوانی استافیلوکوک کوآگولاز منفی در سال نخست مطالعه ۲۷٪ بود که تا پایان مطالعه تغییر قابل توجهی نداشته است.

از نظر کشت نمونه ادراری در سال اول بررسی، ۱۴٪ نمونه های کشت شده مربوط به میکروارگانیسم های مثبت و در سال ۸۳، ۵/۵٪ نمونه ها کشت ها مربوط به میکروارگانیسم های مثبت بوده اند. فراوانی استافیلوکوک کوآگولاز منفی و استافیلوکوک اورئوس به ترتیب در سال ۷۹، ۸٪ و ۶٪ بوده که همین ارقام در سال ۸۳ به ۲/۵٪ و ۳٪ رسیده بود.

از نظر کشت نمونه های خلط در سال ۷۹، ۱۷٪ نمونه ها استافیلوکوک اورئوس بوده اند که در سال ۸۳، به ۲۲٪ رسیده بود. از نظر کشت زخم، فراوانی نمونه های مثبت استافیلوکوک اورئوس بین ۳۲٪ تا ۳۸٪ در نوسان بوده است در حالیکه فراوانی استافیلوکوک کوآگولاز منفی در سال ۷۹، ۱۵٪ و در سالهای آخر بررسی به ۴٪ بود.

میزان مقاومت استافیلوکوک اورئوس نسبت به کوتریموکسازول از ۱۲٪ در سال اول بررسی به ۵۲٪ در سالهای پایانی افزایش یافته بود. مقاومت استافیلوکوک اورئوس در سال ۷۹ نسبت به اگزاسیلین ۱۰٪ و در سال ۸۳ به همین آنتی بیوتیک ۸۲٪ بود. مقاومت نسبت به جنتامایسین و سیپروفلوکساسین در نمونه های کشت مثبت استافیلوکوک اورئوس به ترتیب، در سال ۷۹ تا ۸۳، ۴۰٪ تا ۵۵/۵٪ و از ۲۰٪ تا ۴۷٪ متغیر بوده است.

میزان مقاومت استافیلوکوک کوآگولاز منفی رشد کرده در محیط های کشت مختلف در سالهای بررسی بدین صورت بوده است: کلوزاسیلین (۸۵٪) و سفقتی زوکسیم (۶۸٪)، آموکسی سیلین (۶۵٪) و کلرآمفنیکول (۲۰٪). استافیلوکوک کوآگولاز منفی بیشترین حساسیت را در طی این سالها نسبت به وانکومایسین (با حساسیت ۱۰۰٪) داشته است.

میزان تغییرات مقاومت استافیلوکوک اورئوس رشد کرده در نمونه های کشت ادرار از سال ۷۹ تا ۸۳ به این شرح می باشد: پنی سیلین ۱۲٪ تا ۱۰۰٪، اگزاسیلین ۱۲٪ تا ۱۰۰٪، سفقتی زوکسیم ۳۱٪ تا ۵۷٪ و کوتریموکسازول ۱۲٪ تا ۵۷٪.

شده از زخم دارای مقاومت ۱۸٪ در سال اول و ۸۰٪ در سال آخر نسبت به کلوزاسیلین بود. استافیلوکوک کوآگولاز منفی برداشت شده از زخم بیشترین مقاومت را نسبت به جنتامایسین در سالهای اول بررسی (در حد ۸۰٪) داشت.

بحث

این تحقیق به بررسی نمونه‌های کشت زخم، ادرار، خلط و خونه در یک مرکز بیمارستانی ارجاعی پرداخته و در آن رشد میکروارگانیسم‌های گرم مثبت در نمونه‌های رشد کرده در محیط کشت خون، ادرار و زخم رو به کاهش بوده در حالیکه در کشت خلط رشد این میکروارگانیسم‌ها به کندی رو به افزایش نشان داد.

میزان مقاومت استافیلوکوک اورئوس در طی سالهای مورد مطالعه نسبت به کوتریموکسازول، اگزاسیلین، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین افزایش یافته و مقاومت قابل توجهی را نسبت به کلوزاسیلین، سفتری زوکسیم، آموکسی‌سیلین و کلرآمفنیکول نشان داده است. با توجه به نتایج حاصله از این بررسی‌ها استافیلوکوک اورئوس بیشترین مقاومت را نسبت به گروه آنتی‌بیوتیکی PRP (Penicillinase Resistant Penicillin) داشته است بطوریکه تجویز آن را در بخش‌های بیمارستانی با تردید جدی مواجه کرده است. آنتی‌بیوتیک‌های β -lactam به Penicillin binding protein یا PBP در غشاء سیتوپلاسمی باکتری‌ها متصل می‌شوند. معمولاً میکروارگانیسم‌های مختلف ۴-۸ نوع PBP (PBP1-4) در سطح خود دارند که در تشکیل دیواره سلولی (cell wall) مشارکت می‌نمایند. تغییراتی که در مولکولهای PBP بصورت موتاسیون در طول زمان رخ می‌دهد منجر به مقاومت به گروه آنتی‌بیوتیک‌های β -lactam می‌شود. افزایش فراوانی strain های S.aureus مقاوم به benzylpenicillin منجر به تلاش جهت سنتز آنتی‌بیوتیک‌های مقاوم به هیدرولیز بتا لاکتاماز شد. با جایگزینی phenol بجای methoxy بنزیل پنی‌سیلین، حدود چند دهه قبل methicillin ساخته شد که بعدها تغییر در PBP منجر به مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک شد (۶). گونه‌های MRSA یک نوع PBP بنام 21 یا PBP2a تولید می‌نمایند که در مقایسه با PBP2، تمایل (affinity) اندکی در پیوند با متی‌سیلین و سایر آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام دارند. (۷) این دسته از استافیلوکوک‌ها در

بیشترین حساسیت استافیلوکوک اورئوس در نمونه کشت ادرار نسبت به وانکومایسین (۱۰۰٪) بوده است. نمونه‌های مثبت استافیلوکوک کوآگولاز منفی در نمونه‌های کشت ادرار، حداکثر مقاومت را در سال آخر مطالعه نسبت به وانکومایسین (۹٪ در سال ۷۹، ۱۰۰٪ در سال ۸۳) داشته است. مقاومت این میکروارگانیسم در نمونه‌های ادرار نسبت به سفتری زوکسیم از ۸۱٪ در سال ۷۹ به ۳۳٪ در سال ۸۳ رسیده بود در حالیکه مقاومت آن نسبت به کوتریموکسازول از صفر در سال ۷۹ به ۷۰٪ در سال ۸۳ رسیده بود.

الگوی مقاومت استافیلوکوک اورئوس در نمونه‌های کشت خون نسبت به اگزاسیلین (۱۰٪ در سال ۷۹، ۷۵٪ در سال ۸۳) بوده است. بیشترین مقاومت را این میکروارگانیسم‌ها در طی این سالها نسبت به پنی‌سیلین (۱۰۰٪)، آمپی‌سیلین (۱۰۰٪) و کلوزاسیلین (۶۷٪) داشته است و بیشترین حساسیت را نسبت به وانکومایسین (۱۰۰٪) و سفتری زوکسیم (از ۹۲٪ در سال ۷۹ تا ۱۰۰٪ در سال ۸۳) داشته است. استافیلوکوک کوآگولاز منفی رشد کرده در نمونه کشت خون حداکثر حساسیت را به سیپروفلوکساسین (۱۰۰٪) و حداکثر مقاومت را نسبت به پنی‌سیلین ۱۰۰٪، اگزاسیلین (۱۰۰٪) و کلوزاسیلین (۸۶٪) در طی سالهای بررسی شده داشته است. میزان مقاومت این میکروارگانیسم نسبت به اگزاسیلین از ۲۸٪ در سال اول به ۱۰۰٪ در سالهای پایانی رسیده بود.

استافیلوکوک اورئوس رشد کرده در نمونه‌های کشت خلط در این بررسی مقاومت ۱۰۰٪ را در طی سالهای بررسی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین، اگزاسیلین، آمپی‌سیلین، سفتری‌اکسون و سفوتاکسیم، داشته است.

مقاومت این میکروارگانیسم‌ها در نمونه‌های کشت خلط نسبت به سیپروفلوکساسین و سفتری زوکسیم در طی سالهای مورد بررسی به ترتیب از ۴۰٪ به ۷۵٪ و از ۴۰٪ به ۶۰٪ رسیده بود. مقاومت استافیلوکوک اورئوس رشد کرده در نمونه‌های کشت زخم، نسبت به اگزاسیلین از ۲۰٪ در سال اول به ۸۶٪ در سال پایانی رسیده بود. مقاومت این میکروارگانیسم نسبت به کوتریموکسازول در سالهای ابتدائی تحقیق ۵۱٪ و در سال ۸۳ به ۳۳٪ بود. مقاومت استافیلوکوک اورئوس نسبت به سفتری زوکسیم در سال ۷۹، ۳۶٪ و در سال ۸۳، ۶۹٪ بود. بیشترین حساسیت را استافیلوکوک اورئوس در محیط کشت زخم نسبت به وانکومایسین (۱۰۰٪) داشت. استافیلوکوک اورئوس برداشت

بخش‌های بیمارستانی رو به افزایش هستند که البته وجود عوامل خطر نظیر زمینه نقص ایمنی در بیماران (که آنتی‌بیوتیک‌های متعدد مصرف می‌نمایند)، دیابت وابسته به انسولین، استفاده از کاتتر (۸)، سن بیش از ۶۰ سال (۹)، وجود درماتوز (۱۰)، سابقه بستری در بخش‌های بیمارستانی (۱۱) جراحی‌ها و بیماری‌های مزمن به احتمال وجود این میکروارگانیسم را در بخش‌های بیمارستانی می‌افزاید. طی سال‌های مورد بررسی در این مطالعه، مقاومت استافیلوکوک اورئوس رشد کرده در نمونه کشت ادرار نسبت به پنی‌سیلین، اگزاسیلین و سفتری‌زوکسیم و کوتریموکسازول به شدت افزایش یافته است، با اینکه این میکروارگانیسم گرم مثبت رشد کرده در نمونه‌های کشت ادرار حداکثر حساسیت را نسبت به وانکومایسین نشان داده است، مقاومت نمونه‌های استافیلوکوک کوآگولاز منفی نسبت به این آنتی‌بیوتیک و همین‌طور کوتریموکسازول به شدت رو به افزایش است. مقاومت به Glycopeptid‌هایی نظیر vancomycin هنوز بعنوان یک مشکل بزرگ در استافیلوکوک مطرح نشده است. مکانیسم مقاومت در این آنتی‌بیوتیک موتاسیون در ژن تولید کننده D-alanine-D-alanine (بعنوان target وانکومایسین) و تبدیل آن به D-alanine-D-Serine یا D-alanine-D-lactate است. (۱۳) با این حال کاهش الگوی مقاومت استافیلوکوک کوآگولاز منفی نسبت به سفتری‌زوکسیم در نمونه‌های کشت ادرار ما را به استفاده از این دارو در عفونت‌های ادراری بیمارستانی امیدوارتر کرده است. استافیلوکوک اورئوس‌های رشد کرده در نمونه‌های کشت خلط و خون و استافیلوکوک کوآگولاز منفی رشد کرده در محیط کشت خون بیشترین مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های گروه PRP نشان داده‌اند. استافیلوکوک اورئوس رشد کرده در محیط کشت خون و زخم بیشترین

حساسیت را نسبت به وانکومایسین داشته در حالیکه استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی رشد کرده در محیط کشت خون بیشترین حساسیت را به سیپروفلوکساسین نشان داده‌اند. الگوی مقاومت استافیلوکوک اورئوس رشد کرده در نمونه‌های کشت خلط نسبت به سیپروفلوکساسین و سفتری‌زوکسیم سفتری‌اکسون و سفوتاکسیم به سرعت رو به افزایش است بطوریکه مقاومت نسبت به سفتری‌اکسون و سفوتاکسیم به ۱۰۰٪ رسیده است. آنزیم‌های DNA gyrase (topoisomerase II and IV) آنزیم‌های هدف در میکروارگانیسم‌ها در زمان مصرف کینولون‌ها هستند. موتاسیون در ژن‌های تولید کننده این آنزیم‌ها ایجاد کننده مقاومت در میکروارگانیسم‌ها هستند (۱۲). در محیط کشت زخم مقاومت استافیلوکوک اورئوس رشد کرده، نسبت به اگزاسیلین، سفتری‌زوکسیم و کلوزاکسولین افزایش قابل توجهی را نشان می‌دهد، همین‌طور استافیلوکوک کوآگولاز منفی رشد کرده در این محیط بیشترین مقاومت را نسبت به جنتامایسین داشته‌است. پیشنهاد می‌شود:

(۱) با پایش دوره‌ای کشت زخم، خون، خلط و ادرار در محیط‌های بیمارستانی به شناسایی سریع‌تر الگوی مقاومت بیمارستانی بپردازیم.

(۲) به نظر می‌رسد مقاومت افزایش یافته‌ای در استافیلوکوک اورئوس جدا شده از محیط کشت بیماران بستری در بیمارستانها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های گروه PRP وجود داشته باشد که استفاده از این دسته داروها باید کاملاً با احتیاط و با مانیتورینگ وضعیت بالینی بیمار پس از دریافت آنتی‌بیوتیک صورت پذیرد.

(۳) وانکومایسین کماکان آنتی‌بیوتیک قابل اعتماد در درمان عفونت‌های استافیلوکوک اورئوس بیمارستانی است.

REFERENCES

1. Samll PM, Chambers HF. Vancomycin for staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users. Antimicrobagents chemother 1990; 34: 1917.
2. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin resistant staphylococcus aureus endocarditis. AM Intern Med 1991; 115: 674.
3. Mortara LA, Bayer AS. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: new diagnostic and therapeutic concepts. Infect dis clin north Am 1993; 7: 53.
4. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, et al. characterization of staphylococcus with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides J clin Microbiol 1998; 36: 1020.
5. Wenzel RP, Edmond MB. Vancomycin resistant staphylococcus aureus: infection control consideration. Clin Infect Dis 1998; 27: 245.
6. lowy F.D. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 1998; 339: 520-32.

7. Lowy F.D. Antimicrobial resistance: the example of staphylococcus aureus. J clin Invest 2003; 111: 1265-73.
8. Haddadin A.S., Fappiano S.A., Lip sett P.A. Methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) in the intensive care unit. Postgard Med J 2002; 78: 385-96.
9. Centers for disease control and prevention. MRSA-Methicillin resistant staphylococcus aureus. March 2003. Available at: www.cdc.gov accessed March , 2003.
10. Scanvc A., Denic L., Gaillon S., et al. duration of colonization by methicillin resistant staphylococcus aureus after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. Clin Infect Des 2001; 32: 1393.
11. Lucet J.C., Chevctet S., Zaleski I.D., et al. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant staphylococcus aureus at admission to the intensive care unit. Arch Intern Med 2003; 163: 181-8.
12. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7: 337.
13. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in staphylococcus aureus. Emerg Infect Dis 2001; 7: 327.

Archive of SID