

حساسیت آنتی بیوتیکی میکروبهای پاتوژن شایع در بیماران در بخشهای کودکان و نوزادان بیمارستان امام خمینی (ره)

دکتر نیلوفر حاجی زاده،* فوق تخصص کلیه کودکان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر خدیجه دانشجو، فوق تخصص عفونی کودکان، دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

استفاده گسترده از آنتی بیوتیکها بطور روز افزونی موجب افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در انواع ارگانیسیمهای عفونت زا شده است. به همین دلیل نیز بررسی مکرر حساسیت آنتی بیوتیکی در مورد جرمهای شایع ایجاد کننده بیماریهای عفونی ضروری می باشد. در مطالعه حاضر ۳۲۰ مورد پاسخ آزمایشات تعیین حساسیت میکروبی مربوط به کودکان بستری در بخشهای کودکان و نوزادان بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۸۱ بررسی شد. شایعترین ارگانیسیم یافت شده در کشت خون استافیلوکوک اپیدرمیدیس (۲۵٪)، در مایع نخاع استافیلوکوک طلائی و اپیدرمیدیس (هرکدام ۳۰٪)، در ادرار اشیریشیا کلی (۶۰٪) و در ترشحات استافیلوکوک طلائی (۳۰٪) بوده است. متأسفانه بعلا استفاده بی رویه از آنتی بیوتیکها، مقاومت بالایی به آمپی سیلین (۶۰-۹۵٪) و نیز به کوتریموکسازول (۵۵-۱۰۰٪) مشاهده شد. مقاومت نسبت به برخی آنتی بیوتیکهای دیگر نیز نسبتاً بالا بود.

*مسئول مقاله، آدرس:
تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان
امام خمینی، بخش کودکان.
E-mail: hajizadn@tums.ac.ir

واژه های کلیدی: آنتی بیوتیک، مقاومت دارویی، میکروبهای پاتوژن، کودکان آنتی بیوگرام

مقدمه

توانایی برای مقاوم شدن به عوامل ضد میکروبی مشکل بزرگی در میکروبیولوژی بالینی می باشد. از نظر علمی مقاومت نسبت به یک دارو به این معناست که رشد باکتری با غلظتی از دارو که توسط بیمار جذب می شود، مهار نگردد. مقاومت باکتریایی می تواند بصورت مقاومت داخلی (عدم حساسیت طبیعی تمام اعضای یک گونه باکتری به داروی ضد میکروبی) و یا مقاومت اکتسابی (عدم حساسیت سوشهای خاصی از یک گونه باکتری به داروی ضد میکروبی) باشد [۱].

مقاومت اکتسابی می تواند از طریق جهش در کروموزوم باکتری باشد که در این صورت تغییر در جایگاه

از سال ۱۹۵۰ به دنبال استفاده گسترده از آنتی بیوتیکها در پزشکی و صنایع کشاورزی بطور روز افزونی با افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در انواع ارگانیسیمهای عفونت زا روبرو هستیم. به همین دلیل نیز در اکثر کشورهای پیشرفته بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی در مورد جرمهای شایع ایجاد کننده بیماریهای عفونی بطور مداوم انجام گرفته و مطالعات گسترده ای در مورد سوشهای بیماری زای مقاوم در حال انجام است و در بسیاری از موارد انتخاب آنتی بیوتیک مناسب در هر جرم وابسته به نتایج مطالعات منطقه ای مذکور میباشد [۱].

میزان حساسیت عوامل میکروبی پاتوژن شایع نسبت به آنتی بیوتیکهای رایج انجام شده است.

روش مطالعه

این مطالعه در سال ۱۳۸۱ در بیمارستان امام خمینی تهران انجام شده و در آن کلیه نمونه های فرستاده شده جهت کشت میکروبی شامل خون، مایع مغزی نخاعی (Cebro-Spinal Fluid)، ادرار، مدفوع و سایر ترشحات بدست آمده از سایر قسمتهای بدن مورد بررسی قرار گرفت این نمونه ها صرفاً شامل نمونه هائی بود که از بخشهای کودکان و نوزادان بیمارستان ارسال گردیده بود. در صورت مثبت بودن کشت، ارگانایسم رشد کرده شناسایی شده و با روش Disk diffusion حساسیت آنتی بیوتیک آن مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

در این بررسی ۳۲۰ نمونه با کشت مثبت یافت شد که بیشترین مورد مربوط به ادرار و سپس خون بود. در بین میکروبهای یافت شده نیز در مجموع اشریشیا کلی (E.Coli) فراوانی بیشتری داشت. از ۱۵۰ نمونه ادرار ۵۰ درصد مربوط به اشریشیاکلی بود. تعداد هر نمونه و فراوانی جرمهای مختلف یافت شده در کشت ها در جدول ۱ آورده شده است.

ژنتیکی خاصی موجب بروز مقاومت در باکتری می شود، به طوری که این تغییر موجب تغییر در ساختار پروتئین به صورت کاهش حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک شده و در عین حال اعمال حیاتی سلول ادامه می یابد. ایجاد مقاومت دارویی از طریق جهش ژنی به ندرت رخ می دهد.

روش دیگر بروز مقاومت دارویی، به دست آوردن زنجیره جدیدی از DNA می باشد که می تواند بین باکتریها انتقال یافته و یا به صورت ثابت از نسلی به نسل دیگر منتقل شود. ژن جدید مقاومت می تواند وارد کروموزوم باکتری شده و یا به صورت خارج کروموزومی (Plasmid) باشد. نکته مهم بالینی این است که گاه یک پلاسمید حامل مقاومت دارویی می تواند با توقف مصرف آنتی بیوتیک مورد نظر از بین برود [۳].

گسترش سریع هموفیلوس آنفولانزای مقاوم به آمپی سیلین و حتی کلرامفنیکل [۳] در ایالات متحده آمریکا و اروپا و نیز افزایش موارد انتروکوک مقاوم به وانکومایسین [۴] و استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین نشانه ظهور سوشهای جدیدی است که نیاز به بررسی مقاومت باکتریها به داروهای ضد میکروبی را ضروری می سازد. نکته مهم این است که در هنگام انتخاب آنتی بیوتیک مناسب تفاوتهای منطقه ای و جغرافیایی و نیز جمعیتی مد نظر قرار گیرند [۱]. انجام مطالعات اپیدمیولوژیک برای تعیین نوع و درصد مقاومت میکروبی از مطالعات ضروری در مراکز درمانی می باشد. این مطالعه با هدف تعیین

جدول ۱- تعداد نمونه ها و فراوانی میکروبهای رشد یافته

تعداد نمونه	ادرار	مدفوع	خون	CSF	ترشحات
آنتی بیوتیک	۱۵۰	۵۰	۱۲۰	۳۰	۷۰
استافیلوکوک طلائی	۱۹٪	--	۲۰٪	۳۰٪	۳۵٪
استافیلوکوک اپیدرمیدیس	--	--	۲۵٪	۳۰٪	۱۶٪
اشریشیا کلی	۵۰٪	۶۰٪	--	۱۰٪	۱۱٪
سالمونلا تیفی	--	۲۰٪	۱۰٪	--	--
آسینتوباکتر	۸٪	--	۸٪	۱۵٪	۱۳٪
کلبسیلا	۱۰٪	--	۲۰٪	۱۵٪	۱۵٪
پسودومونا	۵٪	--	--	--	۱۰٪
سایر موارد	پرتئوس ۴٪	شیگلا ۲۰٪	آنترکوک ۶٪	--	--

درمان انتخابی عفونت ادراری بدون عارضه ناشی از اشیریشیا کلی، کوتریموکسازول یا کو آموکسی کلاو، و در عفونتهای روده‌ای نیز کوتریموکسازول، فلوروکینولونها و یا آمینوگلوکوزیدها می‌باشد [۵]. در این بررسی ۷۲٪ موارد اشیریشیا کلی به کوتریموکسازول و ۵۰٪ به آموکسی سیلین مقاومت داشته است که می‌تواند موجب بروز مشکلاتی در درمان عفونتهای ادراری شود.

در یک بررسی مقاومت اشیریشیا کلی به آمپی سیلین ۷۵٪ و به کوتریموکسازول ۶۴٪ گزارش شده است [۶] و در بررسی دیگر مقاومت به آمپی سیلین ۵۲/۶٪ و نسبت به کوتریموکسازول ۴۶٪ بوده است (۷). در مطالعه‌ای از آمل نیز میزان مقاومت اشیریشیا کلی نسبت به کوتریموکسازول را ۷۰٪ گزارش کرده اند [۸].

با توجه به مقاومت اشیریشیا کلی نسبت به پنی سیلین-ها و کوتریموکسازول به نظر می‌رسد این آنتی بیوتیک‌ها داروی مناسبی در درمان عفونتهای ادراری و روده‌ای نباشند. با توجه به یافته‌های این مطالعه سیپروفلوکساسین و آمیکاسین داروی پیشنهادی می‌باشد که البته باید در تجویز سیپروفلوکساسین سن بیمار را مد نظر قرار داد.

در این مطالعه جرمهای شایع عفونت ادراری نسبت به داروهای رایج مصرفی یعنی آمپی سیلین، آموکسی سیلین و کوتریموکسازول میزان مقاومت بالایی را نشان داده اند. جدول ۲ مقاومت میکروبی نسبت به آنتی بیوتیکهای مختلف را نشان می‌دهد.

از ۱۲۰ نمونه خون شایعترین جرم جدا شده استافیلوکوک بوده است که مقاومتهای دارویی بالائی را نسبت به آنتی بیوتیکهای رایج نشان داده است ولی در این مطالعه نسبت به وانکومايسين مقاومتی مشاهده نشد. از یافته‌های دیگر این مطالعه مقاومت کامل شیگلا فلکسنری نسبت به کوتریموکسازول بود.

بحث

جرمهای یافت شده در نمونه‌های مختلف با جرمهای شایع، ایجاد کننده عفونتهای موجود در اغلب موارد سازگار بود. در مورد مقایسه نتایج آزمایشات حساسیت میکروبی با درمان پیشنهادی در کتابهای مرجع تفاوتی وجود دارد.

قابل ذکر است که نمونه‌های مثبت خون و مایع مغزی- نخاعی اکثراً متعلق به بخش نوزادان این مرکز بوده است.

جدول ۲- مقاومت باکتریایی به آنتی بیوتیکها مختلف

اشیریشیا کلی کلبسیلا	سالمونلا تیفی	شیگلا فلکسنری	استافیلوکوک طلائی	
۸۵٪	۶۰٪	--	۸۰٪	آمپی سیلین
۵۰٪	--	--	۱۰۰٪	آموکسی سیلین
۸۸٪	--	--	--	نیتروفورانتین
۷۲٪	۷۵٪	۱۰۰٪	۵۵٪	کوتریموکسازول
۶۵٪	۳۵٪	--	۳۵٪	سفالوتین
۵٪	--	--	--	نالدکسیک اسید
--	۵۵٪	۸۰٪	--	کلرامفنیکل
--	--	۰٪	--	آمیکاسین
--	۲۵٪	--	--	جنتامایسین
--	--	--	--	کاربنی سیلین
۰٪	--	--	--	سیپروفلوکساسین
--	--	--	۹۵٪	پنی سیلین
--	--	--	۰٪	وانکومايسين

همچنین ۶۵٪ موارد نیز به سفالوتین مقاومت داشته است. در این مطالعه پروتئوس بیش از همه به آمیکاسین، جنتامایسین و نالیدیکسیک اسید حساس بوده است. در مطالعه آمل نیز مقاومت پروتئوس به کوتریموکسازول ۷۷٪ و به جنتامایسین و توبرامایسین ۲۴٪ گزارش شده است. بیشترین میزان حساسیت به آمیکاسین (۸۴٪) بود [۸]. در مطالعه مرکز طبی کودکان مقاومت پروتئوس به آمپی سیلین ۹۰٪، به کوتریموکسازول ۵۰٪ و به آمیکاسین ۲۰٪ بوده است [۱۲]. بنظر می رسد بهترین دارو برای درمان عفونتهای ناشی از پروتئوس آمیکاسین باشد. مقاومت دارویی سالمونلا نسبت به کلرامفنیکل ۵۵٪، به آمپی سیلین ۶۰٪ و به کوتریموکسازول ۷۵٪ بوده است و سالمونلا بیش از همه به سفتی‌زوکسیم و توبرامایسین حساس بوده است. در یک بررسی در یمن ۲/۳ موارد عفونتهای سالمونلایی به نالیدیکسیک اسید، کلرامفنیکل، کوتریموکسازول و جنتامایسین و آموکسی‌سیلین مقاوم بوده اند [۱۴]. در بررسی دیگری از آمریکای لاتین میزان مقاومت سالمونلا به آمپی سیلین ۳۵٪، نسبت به کلرامفنیکل ۱۴٪ و کوتریموکسازول ۴۱/۸٪ و به جنتامایسین ۱۴/۵٪ بوده است [۶].

علت مقاومت بالای سالمونلا به داروهای معمول مصرفی در این مطالعه احتمالاً بعلت استفاده بی رویه از آنتی بیوتیکها در ایران می باشد.

داروی انتخابی در پseudomona کاربنی‌سیلین و تیکارسیلین همراه با سفتازیدیم و نیز آمینوگلوکوزیدها می باشد که در موارد شدید استفاده از یک سفالوسپورین نسل سوم یا چهارم نیز توصیه می شود. همچنین تجویز سیپروفلوکساسین نیز در بالغین مؤثر است [۱۵]. در این بررسی نیز آمیکاسین، کاربنی‌سیلین، تیکارسیلین و سفتازیدیم آنتی بیوتیکهای مؤثری بوده اند ولی مقاومت به توبرامایسین ۵۰٪ و به جنتامایسین ۶۰٪ بوده است.

در این بررسی مقاومت کامل شیگلا به کوتریموکسازول دیده شد. در یک مطالعه دیگر نیز مقاومت شیگلا به آمپی سیلین ۶۲٪ و به کوتریموکسازول ۷۵/۶٪ بوده است که نشان دهنده افزایش تدریجی مقاومت شیگلا به داروهای قدیمی می باشد [۶].

با توجه به درمان انتخابی کلبسیلا که سفالوسپورینها و آمینوگلوکوزیدها می باشد [۹] میزان حساسیت دارویی کلبسیلا در این بررسی نسبت به سفتی‌زوکسیم ۴۵٪، سفالوتین ۹۰٪ بوده است. میزان مقاومت به کوتریموکسازول ۷۰٪ می باشد که میزان بالای مقاومتها دارویی می تواند نگران کننده باشد. خوشبختانه کلبسیلا در ۹۰٪ موارد نسبت به سیپروفلوکساسین حساس بوده است.

در عفونتهای ناشی از استافیلوکوک اورئوس اگر باکتری تولید پنی‌سیلیناز نکند درمان انتخابی آن پنی‌سیلین است ولی در منابع میزان مقاومت استافیلوکوک به پنی‌سیلین را تا حد ۹۰٪ گزارش کرده اند [۱۰]. درمانهای جایگزین شامل پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز (PRP) مانند اگزاسیلین و کلوزاسیلین، سفالوسپورینها، کلیندامایسین و فلوروکینولونها و در موارد مقاوم به متی‌سیلین، وانکومایسین است [۹].

در این بررسی مقاومت به کلیندامایسین ۳۰٪ و مقاومت به اریترومایسین ۳۰٪ و به سفالوتین نیز ۳۵٪ بوده است. البته خوشبختانه هیچ مورد مقاومت دارویی نسبت به وانکومایسین مشاهده نشد. در یک بررسی استافیلوکوک اورئوس ۳/۷٪ و استافیلوکوک کواگولازمنفی ۴۵٪ به سفتازیدیم حساس بوده است [۱۱].

در مطالعه ای که در سال ۷۷ در بیمارستان مرکز طبی کودکان انجام شده است میزان مقاومت استافیلوکوک به آنتی بیوتیکهای گروه پنی‌سیلین ۹۵٪، به سفالوتین ۴۵٪ و به اریترومایسین ۶۰٪ بوده است. در آن مطالعه نیز مقاومت استافیلوکوک به وانکومایسین گزارش نشده است [۱۲]. بنظر می‌رسد که میزان مقاومت استافیلوکوک نسبت به آنتی بیوتیکهایی مثل سفالوتین و اریترومایسین در حال افزایش است و در انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب در عفونتهای استافیلوکوکی باید مدنظر قرار گیرد.

درمان انتخابی برای پروتئوس آمپی‌سیلین، جنتامایسین و سفالوسپورنهای نسل سوم ذکر شده است [۱۳]. در این بررسی مقاومت پروتئوس به جنتامایسین ۳۵٪ و به توبرامایسین ۶۵٪ بوده است

مواردی منجر به بروز عفونت ادراری با سوش اشريشيا کلی مقاوم به کوآموکسی کلاو شده است [۱۷]. توصیه می گردد برای تشخیص حساسیت باکتریها و مقاومتهای دارویی جرمهای عفونتزا، بطور مداوم و مکرر مطالعاتی در بیمارستانها و آزمایشگاههای میکروبیولوژی در مناطق مختلف کشور انجام گیرد.

محدودیتها و مشکلات

آنتی بیوگرام انجام شده در این مطالعه با روش Disk diffusion بوده است. انجام مطالعات دیگر با استفاده از روشهای دیگر آنتی بیوگرام از جمله تعیین MIC آنتی-بیوتیکها توصیه می شود.

با توجه به مقاومتهای بالای دارویی به آنتی بیوتیکهای انتخابی و با توجه به اینکه مقاومتهای دارویی در اثر مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها گسترش می یابد توصیه می شود در مورد استفاده از آنتی بیوتیکها، موارد مصرف در نظر گرفته شده و از استفاده نابجا، نامناسب و یا دوز ناکافی بخصوص در عفونتهای تنفسی فوقانی پرهیز شود [۱۶].

در تماس با آنتی بیوتیک و بخصوص در حضور غلظتهای پایین آنتی بیوتیکی مقاومت آنتی بیوتیک ایجاد می شود. یک مورد اشريشيا کلی مقاوم به کوآموکسی کلاو در دستگاه گوارش بدنبال مصرف کوآموکسی کلاو در یک عفونت دستگاه تنفسی فوقانی گزارش شده و حتی در

Evaluation of *in vitro* antimicrobial drug-resistance in Imam Khomini hospital

Hajizade N* MD, Ass Prof, Tehran University of Medical Sciences
Daneshjo Kh MD, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

* Correspondence author,
Address: Department of
Pediatrics, Imam Khomini
Hospital, Keshavarz Blvd,
Tehran, IR Iran
E-mail: hajizadn@tums.ac.ir

Abstract

Since 1950 with the extensive use of antibiotics in medicine and agriculture industries, resistant organisms are growing. The rapid evolution of resistance has limited the duration of the effectiveness of specific agents against certain pathogens. It urges us to expand our knowledge of antibiotic resistance of different organisms in order to maximize continued efficacy of the antibiotic.

Usage of appropriate antibiotic in every region depends on the results of antibiotic resistance of organisms in that region. In this article the results of 320 cases of positive culture and their antibiogram, from children admitted to pediatric and neonatal ward in Imam Khomeini hospital in 1381 is reported.

Commonest organisms in blood culture were *Staphylococcus epidermidis* (25%), in CSF: *Staphylococcus Aureus* (30%) and *Staphylococcus epidermidis* (30%), in urine: *E.coli* (60%) and in secretions *Staphylococcus aureus* (35%). Unfortunately because of irrational antibiotic usage, resistance to ampicillin (60-95%) and co-trimoxazole (55-100%) was very high. Also resistance to some other antibiotics was high.

Key Words: drug-resistance, antibiotic, organisms, antibiogram, children

REFERENCES:

1. Hawkes CA. Antibiotic resistance: a clinicians perspective. Mil Med. 2000;165(7 suppl 2):43-5.
2. Steven MO. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In: Mandel GL, Principles and Practice of Infectious Disease, 5th ed. Churchill Livingstone. 2000 Pp:236-52.
3. Klugman KP, Madhi SA. Emergence of drug resistance. Infect Dis Clin North Am. 1999;13(3): 637-46.
4. Pavia M, Nobile CG, Salpietro L, et al. Vancomycin resistance and antibiotic susceptibility of enterococci in raw meat. J Food Prot. 2000;63(7):912-5.
5. Acheson DW. Diarrhea and dysentery causing Escherichia coli. In: Feigin C, Textbook of Pediatric Infectious Disease, 4th Ed, vol 1, Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:1282-96.
6. Binsztein N, Picandet AM, Notario R, et al. Antimicrobial resistance among species of Salmonella, Shigella, Escherichia, and Aeromonas isolated from children with diarrhea in 7 Argentinian centers. Rev Latinoam Microbiol. 1999;41(3):121-6.
7. Macias AE, Herrera LE, Munoz JM, et al. Antibiotic resistant fecal Escherichia coli in healthy children. Induced by the use of antibiotics? Rev Inves Clin. 2002;54(2):108-12.

۸. مقدم نیا، علی اکبر و همکاران : حساسیت باکتریهای مولد عفونت ادراری کودکان نسبت به برخی آنتی بیوتیکهای موجود، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال اول، شماره ۲، صفحه ۵۳-۴۷، ۱۳۷۸

9. Gruber WC et al: Klebsiella. In : Feigin C, Textbook of Pediatric Infectious Disease, 4th Ed, vol 1, Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:1299-300.
10. Melish ME: Coagulase positive staphylococcal infections. In :Feigin, Textbook of Pediatric Infectious Disease, 4th Ed, vol 1, Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:1058-9.
11. Yamaguchi K, Mathai D, Biedenbach DJ, et al. Evaluation of the in vitro activity of six broad-spectrum beta-lactam antimicrobial agents tested against over 2,000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. Japan Antimicrobial Resistance Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34(2):123-34.
- ۱۲- سیادت، سیداحمد: بررسی الگوی مقاومت میکروبی در کودکان بین سالهای ۱۳۷۷-۱۳۷۰ در بیمارستانهای آموزشی دانشگاههای علوم پزشکی تهران، پایان نامه
13. Gruber W.C, Proteus. In: Feigin C, Textbook of Pediatric Infectious Disease, 4th Ed, vol 2, Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:1303- 4.
14. Banajeh SM, Ba-Oum NH, Al-Sanaban: Bacterial aetiology and antimicrobial resistance of childhood diarrhea in Yemen. *J Top Pediatr.* 2001;47(5):301-3.
15. Brody MT: Pseudomonas and related species. In: Feigin C, Pediatric Infectious Disease. 4th Ed, vol 2, Philadelphia, Saunders, 2004 Pp:1408-10.
16. Schwartz B. Preventing the spread of antimicrobial resistance. *Clin infec Dis.* 1999;28(2):211-3.
17. Leflon-Guibout V, Ternat G, Heym B, et al. Exposure to Co-Amoxiclav as a risk factor for Co-Amoxiclav- resistant E. coli urinary tract infection. *J Antimicrob chemother.* 2002;49(2):367-71.