

## تعیین حداقل غلظت آنتی بیوتیک‌ها برای میکروارگانیسم‌های گرم منفی جدا شده از نواحی استریل کودکان بستری در بیمارستان رسول اکرم (ص)

دکتر ثمینه نوربخش\*؛ فوق تخصص عفونی کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر محمد فرهادی؛ متخصص گوش و حلق و بینی، استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی

آذر دخت طباطبایی؛ فوق لیسانس علوم آزمایشگاهی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

### خلاصه

**هدف:** موضوعی که بعد از معرفی آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به ناامیدی در پزشکان گردید عدم پاسخ بالینی به علت مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها بود. مطالعه گذشته‌نگر قبلی ما در تهران، طی سال‌های ۱۳۷۵-۱۳۷۷ نشان دهنده افزایش ارگانیسم‌های گرم منفی مقاوم به دارو بود. این مطالعه به منظور مشخص نمودن آنتی‌بیوتیک مناسب برای ارگانیسم‌های گرم منفی مسئول عفونت در کودکان انجام شد.

**روش مطالعه:** این مطالعه آینده‌نگر، توصیفی مقطعی در طی دو سال (۱۳۸۱-۱۳۸۲) در ۱۰۱ کودک ۱ ماه تا ۱۴ سال بستری در بخش کودکان گوش و حلق و بینی بیمارستان رسول اکرم (ص) با روش نمونه‌گیری آسان (مستمر) انجام شد. ارگانیسم‌های گرم منفی از خون، مایع نخاع و یا سایر نواحی استریل (مانند گوش میانی و سینوس و ماستوئید و تراشه) جدا و حساسیت آنتی‌بیوتیک‌های توصیه شده برای هر ارگانیسم ابتدا با دیسک و سپس با E-test تعیین شد. آنتی‌بیوتیک مناسب برای هر میکروارگانیسم تعیین گردید.

**یافته‌ها:** پسودومونا شایع‌ترین ارگانیسم جدا شده (۴۷/۵٪) بود. سپس به ترتیب کلبسیلا (۲۲/۸٪)، اشریشیاکولی (۱۷/۸٪)، آنتروباکتر و آسینتوباکتر هرکدام (۴/۹٪)، فوزوباکتر و سالمونلا پاراتیفی نیز هر کدام (۱٪) بود. مقاومت سودومونا به جنتامایسین و کوتریموکسازول و ریفامپین بالا (بیش از ۸۰٪ موارد) و متوسط به سفتازیدیم و آمیکاسین (۵۰٪) اما به ایمی‌پنم کمتر از ۱۵٪ بود. کلبسیلا (بیش از ۷۰٪) به آمپی‌سیلین و جنتامایسین و آمیکاسین و کوتریموکسازول و سیپروفلوکسازول مقاوم بود. مقاومت به سفتریاکسون و ایمی‌پنم (کمتر از ۳۰٪) بود. بیش از ۹۰٪ موارد اشریشیاکولی به آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول مقاوم بودند و مقاومت متوسط (۲۰٪) به جنتامایسین و سفالکسین داشتند. عفونت‌های آنتروباکتر کمتر از ۴۰٪ به سفتریاکسون مقاوم بودند. بیش از ۸۰٪ آسینتوباکترها حساس به آمیکاسین و کوتریموکسازول بودند.

**نتیجه‌گیری:** براساس نتایج این مطالعه علیرغم افزایش مقاومت پسودومونا به سفتازیدیم، مصرف این دارو همراه با آمیکاسین در بدو ورود بیمار مناسب است. درمان عفونت‌های کلبسیلائی، سفتریاکسون و ایمی‌پنم، و عفونت‌های اشریشیاکولی ابتدا سفتریاکسون و آمیکاسین و در صورت عدم پاسخ ایمی‌پنم و یا آزونام است. سفتریاکسون درمان انتخابی عفونت‌های آنتروباکتر در ابتدا و در موارد مقاوم سیپرو-فلوکسازول است.

**واژه‌های کلیدی:** ارگانیسم‌های گرم منفی، آنتی‌بیوتیک، حداقل غلظت بازدارنده، مقاومت آنتی-بیوتیکی، عفونت‌های پسودومونایی

### مقدمه

بستری در بیمارستان را عفونت‌ها تشکیل می‌دهد [۱-۱۲]. در نوزادان و شیر خواران کمتر از ۳ ماه ارگانیسم‌های گرم منفی از عوامل مهم عفونت‌های وخیم و مرگ‌ومیر ناشی از آن (مانند سپتی‌سمی، مننژیت و پنومونی) است. در کودکان سنین بالاتر

از چند دهه قبل تاکنون در سراسر جهان مقاومت‌های میکروبی گسترش روز افزونی یافته، به طوری که درمان بیماری‌های عفونی را مشکل ساخته و بخش عمده‌ای از موارد

\*مسئول مقاله، آدرس:  
تهران، خیابان شهرآرا، خیابان نیایش،  
بیمارستان حضرت رسول، مرکز تحقیقات  
عفونی کودکان  
E-mail:  
samileh\_noorbakhsh@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۱/۳۰  
تاریخ بازنگری: ۸۵/۶/۳۰  
تاریخ پذیرش: ۸۵/۷/۲۷

توجه به نوع بیماری زمینه‌ای و یا مدت بستری در طی مدت بستری در زمان مورد نظر، کشت مثبت با ارگانیسم‌های گرم منفی از نواحی مورد نظر داشتند. ابتدا توسط پزشک مسئول، مشخصات فردی بیمار، سابقه مصرف آنتی بیوتیک قبلی، وجود بیماری زمینه‌ای قبلی و محل بدست آوردن نمونه در پرسشنامه وارد گردید. در آزمایشگاه میکروب شناسی نوع میکروارگانیسم گرم منفی جدا شده تعیین و سپس در محیط ترانسپورت به آزمایشگاه تحقیقاتی بیمارستان رسول اکرم منتقل گردید. ابتدا با متد دیسک حساسیت و مقاومت هر میکروارگانیسم به انواع آنتی بیوتیک توصیه شده مشخص گردید. برای انواع ارگانیسم‌های گرم منفی به روش E-test میزان حداقل غلظت مهار کننده برای هر یک از انواع آنتی-بیوتیک‌ها تعیین و با مراجعه به جداول استاندارد انواع مقاوم، حساس و بینابینی مشخص شد.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: جدا شدن ارگانیسم از نواحی غیر معمول برای آن ارگانیسم که احتمال آلودگی را بیشتر مطرح می‌کرد (مانند جدا شدن استافیلوکوک از مایع نخاع در کودک سالم بدون بیماری زمینه‌ای)، عدم مطابقت علائم بالینی و شدت بیماری با نوع ارگانیسم جدا شده، کم بودن تعداد کلنی و یا تاخیر در رشد میکروب که احتمال آلودگی محیط کشت را مطرح می‌نمود. نتایج حاصل از پرسشنامه با استفاده از نرم افزار SPSS و ویرایش ۹ مورد تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

از ۴۰۵۳ نمونه کشت داده شده از کودکان طی مدت فوق در مجموع ۱۰۱ ارگانیسم گرم منفی با ارزش جدا شد. جنس کودکان ۴۱/۹٪ پسر و ۵۸/۱٪ دختر بود. سن ۵۲/۲٪ بیماران کمتر از ۱ سال و بقیه در سنین بالاتر بودند. فراوانی میکروارگانیسم‌های گرم منفی شامل سودومونا ۴۸ مورد (۴۷/۵٪)، کلبسیلا ۲۳ (۲۲/۸٪)، اشریشیاکولی ۱۸ (۱۷/۸٪)، آسینتوباکتر و آنتروباکتر هر کدام ۵ مورد (۴/۹٪)، فوزوباکتر و سالمونلا پارا تیفی نیز هر کدام ۱ مورد (۱٪). جدول ۱ محل جدا کردن ۳ عامل عمده عفونت بر حسب نوع ارگانیسم را نشان می‌دهد.

در جداول ۲ تا ۶ حساسیت آنتی بیوتیکی هر ارگانیسم به طور جداگانه آورده شده است. یک مورد سالمونلا پاراتیفی جدا شده به تمامی داروها حتی به آمپی‌سیلین بسیار حساس بود (آمپی‌سیلین بیشتر از ۰/۰۶۴ mic/ml و سفتریاکسون بیشتر از ۰/۰۳۲ mic/ml). اما ۱ مورد فوزوباکتر یوم جدا شده فقط به وانکومايسن، سیپروفلوکساسین و ایمپن پنم حساس بود.

هم از عوامل مهم عفونت‌های ادراری و رودهای می‌باشد [۱۲]، ۱۴. عفونت‌های بیمارستانی با رادهای گرم منفی بخصوص کلبسیلا و پسودوموناس رادهای گرم منفی مقاوم به داروهای متداول و تجربی، استفاده از آنتی بیوتیک‌های ارزان و کم عارضه و در دسترس را با مشکل روبرو ساخته و نیاز به مراقبت‌های ویژه و مرگومیر را افزایش می‌دهد [۱۵-۲۳]. مقابله با عفونت‌های بیمارستانی پسودومونایی بویژه در بیماران سوختگی هزینه زیادی را به بیماران تحمیل می‌نماید و مرگ و میر آن را بالا می‌برد [۲، ۳، ۶، ۷، ۱۲]. انتقال ارگانیسم‌های مقاوم به آنتی بیوتیک در بیمارستان‌ها در طی ۲۰ سال اخیر قابل توجه بوده است [۸، ۲۰-۲۳]. اقامت در آی‌سی‌یو باعث افزایش ریسک کلنیزاسیون بیماران با باسیل‌های گرم منفی مقاوم به سفنازیدیم می‌شود [۱۱]. به علت انتقال ژن مقاومت بین گرم منفی‌ها مقاومت میکروبی روز افزون وجود دارد. مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها در پسودومونا آئروژنوزا و آسینتو-باکتر و استنوتروفوموناس مالتوفیلیا و آنتروباکتر یاسه‌ها شایع تر است [۱۲]. در کشور ما نیز مسئله مقاومت دارویی مشکلی رو به افزایش است [۲۴]. متأسفانه بعلمت عدم اطلاع از وضعیت مقاومت میکروبی در کشور، به‌ویژه در مراکز آموزشی استفاده روتین از آنتی بیوتیک‌های آخرین رده مطابق مراجع خارجی که شاید بی‌تناسب با وضعیت مقاومت میکروبی در کشور باشد، استفاده می‌گردد. استفاده از داروهای خط آخر درمان مانند وانکومايسن در استافیلوکوک و یا نسل سوم سفالوسپورین در عفونت‌های گرم منفی معمول است. هدف از این مطالعه تعیین حداقل غلظت مهار کننده (MIC) آنتی-بیوتیک‌های مناسب برای درمان ارگانیسم‌های گرم منفی مسئول عفونت در کودکان است. با استفاده از نتایج این مطالعه می‌توان الگوی مناسب مصرف آنتی بیوتیک را در عفونت‌های گرم منفی ارائه نمود و با آموزش آن، مصرف بی-رویه آنتی بیوتیک‌ها را کنترل و از ایجاد مقاومت‌های میکروبی پیشگیری کرد. کاهش هزینه مصرف آنتی بیوتیک‌های جدید و گران قیمت و کاهش مرگومیر کودکان از دیگر نتایج مفید آن خواهد بود.

### مواد و روش‌ها

نوع مطالعه توصیفی مقطعی آینده‌نگر بود که به مدت ۲ سال (۱۳۸۱-۱۳۸۲) در بخش‌های کودکان و گوش و حلق و بینی مجتمع رسول اکرم انجام شد.

کشت مثبت با ارگانیسم‌های گرم منفی از خون، مایع نخاع و یا سایر نواحی ذاتا استریل بدن (مایع گوش میانی، سینوس‌ها و ماستوئید لوله تراشه و...) به روش مستمر انتخاب شدند. معیار ورود به مطالعه کلیه کودکانی بودند که بدون

جدول ۱- فراوانی محل جداکردن ۳ عامل عمده عفونت بر حسب نوع ارگانیزم

نوع ارگانیزم	محل نمونه‌گیری		
	خون (درصد)	مایع نخاع (درصد)	سایر نواحی استریل (درصد)
پسودومونا	۴۰/۴	۱/۹	۵۷/۷
کلبسیلا	۱۳/۶	۸/۱	۷۸/۳
اشریشیاکولی	۱۰/۷	۱/۲	۸۸/۱

جدول ۲- حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۴۸ مورد پسودومونای جدا شده از کودکان

نوع آنتی‌بیوتیک	سفتازیدیم	آمیکاسین	جنتامایسین	کوتریمو کسازول	سیپرو فلوکساسین	حساسیت	
						ایمی پنم	حساسیت
حساس	٪۲۸/۶	٪۴۱/۷	٪۱۳/۵	٪۱۵/۲	٪۵۷/۴	٪۵۸/۳	حساس
* MIC	۰/۲۳-۰/۰۳۲	>۰/۵-۱/۵	>۱/۵	>۲	>۰/۰۴۷	>۰/۳۸	* MIC
بینابینی	٪۱۲/۲	٪۴/۲	٪۵/۴	-	٪۴/۳	-	بینابینی
مقاوم	٪۵۹/۲	٪۵۴/۱	٪۸۱/۱	٪۸۴/۸	٪۳۸/۳	٪۱۴/۷	مقاوم
* MIC	>۳۲	>۲۵۶	>۴۸	>۳۲	>۴	>۱۶	* MIC

\*mic/ml

جدول ۳- حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۲۳ مورد کلبسیلای جدا شده از کودکان

نوع آنتی‌بیوتیک	سفترباکسون	آمیکاسین	جنتامایسین	کوتریمو کسازول	سیپرو فلوکساسین	حساسیت	
						ایمی پنم	حساسیت
حساس	٪۶۷/۶	٪۲۵	۲۰/۶	٪۲۷	٪۳۴/۸	٪۷۰	حساس
* MIC	۰/۲۳-۰/۰۳۲	>۰/۵-۱/۵	>۱/۵	>۲	>۰/۰۴۷	>۰/۳۸	* MIC
بینابینی	-	٪۴/۲	-	-	-	٪۱۰	بینابینی
مقاوم	٪۳۲/۴	٪۵۴/۲	٪۷۹/۴	٪۷۳	٪۵۶/۲	٪۲۰	مقاوم
* MIC	>۳۲	>۲۵۶	>۴۸	>۳۲	>۴	>۱۶	* MIC

\*mic/ml

جدول ۴- حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۱۸ مورد اشریشیاکولی جدا شده از کودکان

نوع آنتی‌بیوتیک	سفترباکسون	آمیکاسین	جنتامایسین	کوتریمو کسازول	سیپرو فلوکساسین	حساسیت	
						ایمی پنم	حساسیت
حساس	٪۸۷/۲	٪۹۱	٪۶۷/۱	٪۲۱/۵	٪۱۰۰	٪۱۰۰	حساس
* MIC	۰/۲۳-۰/۰۳۲	>۰/۵-۱/۵	>۱/۵	>۲	>۰/۰۴۷	>۰/۳۸	* MIC
بینابینی	٪۵/۱	٪۲/۵	٪۱۲/۶	-	-	-	بینابینی
مقاوم	٪۷/۷	٪۶/۴	٪۲۰/۳	٪۷۸/۵	-	-	مقاوم
* MIC	>۳۲	>۲۵۶	>۴۸	>۳۲	-	-	* MIC

\*mic/ml

جدول ۵- حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ۵ مورد آسینتوباکتر جدا شده از کودکان

نوع آنتی‌بیوتیک	سفترباکسون	آمیکاسین	آمبی‌سیلین	کوتریمو کسازول	سیپرو فلوکساسین	حساسیت	
						ایمی پنم	حساسیت
حساس	٪۲۰	٪۸۰	-	٪۸۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	حساس
* MIC	۰/۲۳-۰/۰۳۲	>۰/۵-۱/۵	-	>۲	>۰/۲۵-۰/۰۴۷	>۰/۲۵-۰/۰۳۸	* MIC
بینابینی	-	-	-	-	-	-	بینابینی
مقاوم	٪۸۰	٪۲۰	٪۱۰۰	٪۲۰	-	-	مقاوم
* MIC	>۳۲	>۱۶	>۲۵۶	>۳۲	-	-	* MIC

\*mic/ml

جدول ۶- حساسیت آنتی بیوتیکی در ۵ مورد آنتروباکتر جدا شده از کودکان

نوع آنتی بیوتیک	سفتریاکسون	آمیکاسین	آمی‌سیلین	کوتریموکسازول	سیپروفلوکساسین
حساس	٪۶۰	-	-	٪۴۰	٪۶۰
* MIC	۰/۲۳-۰/۳۲	-	-	>۲	۰/۰۲۳-۰/۰۳۲
بینابینی	-	-	-	-	-
مقاوم	٪۴۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۶۰	٪۴۰
* MIC	>۳۲	>۲۵۶	>۴۸	>۳۲	>۳۲

\*mic/ml

توبرامایسین استفاده از سفتازیدیم در آی‌سی‌یوی اطفال محدود شد [۱۳]. علیرغم ٪۹۶ کاهش مصرف سفتازیدیم مقاومت به آن افزایش یافت اما مقاومت به توبرامایسین تغییری نداشت. احتمالاً مصرف سفتازیدیم به آمیکاسین ارجحیت چندانی از نظر ایجاد مقاومت ندارد. چون مقاومت به سفتازیدیم در پسودوموناس هم افزایش یافته است. استفاده از نسل چهارم سفالوسپورین‌ها (سفپییم) ارجح است سیپروفلوکساسین و ای‌می‌پنم در موارد عفونت بیمارستانی با این ارگانیسم ارجحیت دارند. به احتمال قوی اوفلوکساسین در کودکان موثر و بی‌خطر است [۷]. چون عوارض اوفلوکساسین خوراکی در کودکان کمتر از ۱۷ سال به اثبات نرسیده است در مواردی مانند اتوره مزمن و یا سینوزیت مقاوم به سایر داروها (بر اساس کشت مثبت) استفاده از این داروها حتی در دوران کودکی به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز توصیه می‌شود [۲۳].

برای کلیسیلا مقاومت به آمی‌سیلین در بالاترین حد و تقریباً در تمام موارد بود بنابراین به هیچ عنوان قابل استفاده نمی‌باشد. مقاومت به آمیکاسین، جنتامایسین و کوتریموکسازول هم بیش از ٪۷۰ موارد دیده شد. چون مقاومت به سیپروفلوکساسین هم نسبتاً بالا بود (٪۶۵/۲) این داروها هم توصیه نمی‌شود. با توجه به مقاومت کلیسیلا در ٪۳۲ موارد به سفتریاکسون و ٪۲۰ به ای‌می‌پنم؛ شاید در عفونت‌های کلیسیلایی مصرف سفتریاکسون و یا ای‌می‌پنم ارجح باشد. این نتایج با مطالعه برزیل [۱۵] متفاوت است که باکتری‌می و عفونت ادراری بیمارستانی ایجاد شده با کلیسیلا پنومونی تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف در آی‌سی‌یو نوزادان (٪۴۹ موارد) تماماً به ای‌می‌پنم حساس بودند. در مطالعه ما ٪۶۲/۲ موارد عفونت‌های کلیسیلایی مقاوم به سفتازیدیم، سفوتاکسیم و آرتروناسام؛ ٪۶۹/۵ مقاوم به آمیکاسین؛ ٪۵۸/۵ به جنتامایسین و ٪۷/۳ به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. بدین جهت احتمالاً در عفونت‌های کلیسیلایی بیمارستانی مصرف سفتریاکسون و یا ای‌می‌پنم ارجح است.

## بحث

مقاومت آنتی‌بیوتیکی بویژه برای ارگانیسم‌های گرم منفی و بیمارستانی به معضلی جهانی تبدیل شده و روز به روز استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های جدید را حتی در کودکان الزام‌آور می‌سازد. در مقایسه فراوانی ارگانیسم‌های گرم منفی مطالعه فعلی با سایر مراجع شایع‌ترین ارگانیسم گرم منفی هوازی عفونت کودکان ابتدا پسودومونا و در مرحله بعد کلیسیلا و اشریشیاکولی بود که مشابه بررسی عفونت‌های بیمارستانی در اروپای شرقی است که پسودومونا سومین جرم بود [۱۸] همچنین مشابه مطالعه دیگری است که از ۳۴ پاتوژن جدا شده پسودومونا با ٪۱۲ و اشریشیاکولی با ٪۹ چهارمین و پنجمین عامل بودند [۱۷] شیوع عفونت مانند مطالعه نوزادان در سال ۲۰۰۲ در بیمارستان جرج تاون واشنگتن است [۱۶] که پنج نوع ارگانیسم کلیسیلا پنومونیه، اشریشیاکولی، پسودوموناس، سراتیا مارسنس و آنتروباکتر کلواک عامل ٪۸۸ عفونت‌های گرم منفی بود. اما با مطالعه عفونت‌های بیمارستانی [۱۴] که ارگانیسم‌هایی نظیر آنتروباکتریاسه و سراتیا مارسنس از عوامل شایع باکتری‌می‌های بیمارستانی ایجاد کننده مقاومت به بتالاکتام در حین درمان بودند مشابهتی ندارد. چون اغلب بیماران ما عفونت ناشی از اجتماع داشتند نه عفونت بیمارستانی. از نظر نوع عفونت مشابهت زیادی با دو مطالعه دیگر دارد [۵، ۱] که هموفیلوس آنفلونزا و کلیسیلا و سپس پسودومونا بود.

افزایش مقاومت میکروارگانیسم‌های گرم منفی در این مطالعه در مقایسه با مطالعات قبلی ما رو به فزونی است [۱، ۴]. مقاومت میکروبی پسودومونا نشان داد که اگرچه مقاومت به ریفامپین و کوتریموکسازول و جنتامایسین بالاتر از ٪۸۰ است؛ اما مقاومت به سفتازیدیم و آمیکاسین هم نسبی و بیش از ٪۵۰ موارد دیده شد. کمترین مقاومت به ای‌می‌پنم (٪۱۵) بود. مقاومت به سیپرو به ٪۴۰ نزدیک است. شباهت مطالعه ژاپن با این نتایج دیده می‌شود [۱۳]. به منظور کاهش آندمیک کلینیزاسیون با باسیل‌های گرم منفی مقاوم به سفتازیدیم و

موثر است. با بررسی ۶ ساله موارد سپتی‌سمی و مننژیت با ارگانسیم‌های گرم منفی مشخص شد کودکانی که کارباپنم گرفته‌اند در مقایسه با آنانی که بتالاکتام و آمینوگلیکوزید دریافت کرده‌اند از نظر میکروبیولوژی و سیر بالینی تفاوتی نداشتند اما مقاومت به سفوتاکسیم در افرادی که کارباپنم، سفالوسپورین و پنی‌سیلین با یا بدون آنتی‌بیوتیک‌های دیگر در ۱ ماه قبل دریافت کرده بودند به ترتیب ۷٪، ۲۴٪، ۳۰٪ و ۵۷٪ بود. بنابراین ایجاد مقاومت به بتالاکتام حین درمان ارگانسیم‌های گرم منفی بیمارستانی غیر شایع است.

استفاده از داروهای ترکیبی و یا ایمی‌پنم در عفونت‌های بیمارستانی توصیه می‌شود اما درمان ایده‌آل در هر عفونت بهتر است براساس مقاومت شناخته شده قبلی صورت گیرد. احتمال ایجاد مقاومت به بتالاکتام حین درمان ارگانسیم‌های گرم منفی بیمارستانی غیر شایع است. در صورت جدا کردن ارگانسمی که به ۲ رده آنتی‌بیوتیکی حساس است استفاده از پنی‌سیلین و آمینوگلیکوزیدها به استفاده از کارباپنم و یا فلوروکینولون‌ها ارجح است.

#### محدودیت‌ها

تعیین ارگانسیم‌های جدا شده بر حسب عفونت اجتماع و بیمارستان به راحتی و به طور دقیق براساس معیارهای استاندارد قابل تعیین نبود به همین دلیل ذکر نشده است.

#### نتیجه‌گیری

براساس نتایج این مطالعه علیرغم افزایش مقاومت پسودومونا به سفنازیدیم، این دارو همراه با آمیکاسین در بدو ورود بیمار به بیمارستان و در موارد مقاوم سفپیم و ایمی‌پنم مناسب است. برای درمان عفونت‌های کلبسیلایی سفتریاکسون و ایمی‌پنم، اش‌ریشیاکولی ابتدا سفتریاکسون و آمیکاسین و در صورت عدم پاسخ ایمی‌پنم و یا آزترونام مناسب است. سفتریاکسون درمان انتخابی عفونت‌های آنتروباکتر در ابتدا و در موارد مقاوم سیپروفلوکساسین است همچنین برای آسینتوباکتر در ابتدا آمیکاسین و کوتریموکسازول و در صورت عدم پاسخ ایمی‌پنم و سیپروفلوکساسین داروی مناسب است.

#### سیاسگزار

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب و با حمایت مالی مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی و با همکاری مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان در دانشگاه ایران انجام شده است.

اش‌ریشیاکولی بالاترین مقاومت (نزدیک به ۹۰٪) را نسبت به آمپی‌سیلین، ریفاپیمین و کوتریموکسازول داشت لذا این داروها در درمان آن توصیه نمی‌شوند. اما بر عکس مقاومت به سفالکسین و جنتامایسین حدود ۲۰٪ و برای سفتریاکسون و آمیکاسین حدود ۷٪ بود. احتمالاً این داروها برای کنترل عفونت‌های اش‌ریشیاکولی مناسب هستند. در صورت عدم پاسخ استفاده از ایمی‌پنم و آزترونام (مقاومت به آن دیده نشده است) توصیه می‌شود. نتایج ما به بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی اش‌ریشیاکولی عامل عفونت ادراری در برزیل نزدیک است [۱۳]. طی سال‌های ۱۹۸۶ تا ۱۹۹۶ کاهش حساسیت به سفالکسین از ۶۵٪ به ۵۴٪ و کوتریموکسازول از ۸۵٪ به ۴۰٪ وجود آمد.

پاسخ آنتروباکتر به سفتریاکسون (۶۰٪ حساس) تا حدی خوب است اگرچه مقاومت هم دیده می‌شود اما به سیپروفلوکساسین عالی (۱۰۰٪) است. بهتر است در درمان آنتروباکتر ابتدا سفتریاکسون انتخاب شود و در موارد مقاوم سیپروفلوکساسین مفید خواهد بود. خوشبختانه از ۵ مورد آسینتوباکتر ۸۰٪ حساس به آمیکاسین و کوتریموکسازول بودند و در مرحله اول درمان توصیه می‌شوند. در صورت مقاومت انتخاب نهایی سیپروفلوکساسین و ایمی‌پنم است. مقاومت آسینتوباکتر مشابه مطالعه دیگری است که در طی ۴ سال آسینتوباکتر از جرم‌های شایع ایجاد کننده مننژیت بعد از اعمال جراحی مغز و اعصاب (۷ مورد) و در ۵ بیمار توام با باکتری می بود که ۴ مورد فقط به ایمی‌پنم و آمیکاسین حساس بودند [۹]. علیرغم تاخیر در تشخیص و درمان دیر هنگام، استفاده از ایمی‌پنم و آمیکاسین با یا بدون درمان انتراتکال آمینوگلیکوزیدها پاسخ درمانی خوب بوده است. بنابراین ایمی‌پنم و آمیکاسین درمان مناسب عفونت‌های آسینتوباکتر این مطالعه هم هستند.

استفاده از سفپیم (نسل چهارم سفالوسپورین‌ها) برای کاهش مقاومت رادهای گرم منفی اخیراً توصیه شده است [۱۹]. در مطالعه‌ای با مصرف سفپیم به مدت ۲ سال کلنیزه شدن کودکان در آسی‌یو با پاتوژن‌های گرم منفی بیمارستانی مقاوم به بتالاکتام‌های اولیه از ۱۱/۶٪ به ۷/۴٪ کاهش یافت [۱۸]. به‌منظور کاهش مقاومت و افزایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی میکروارگانسیم‌های مقاوم گرم منفی *Burkholderia cepaci* و پسودومونا چرخش آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در بیمارستان موثر بوده است [۱۰]. چرخش آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در بیمارستان برای کاهش مقاومت و افزایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی میکروارگانسیم‌های مقاوم گرم منفی به‌ویژه پسودومونا

## Determination of the MIC of antibiotics for gram negative microorganisms isolated from the sterile sites of children hospitalized in Rasool Akram hospital

**S Noorbakhsh\***; MD, Associate Professor of Pediatric Infectious Disease. Research Center of Pediatric Infectious Diseases. Iran University of Medical Sciences,

**M Farhadi**; MD, Professor of ENT, Research Center for Diseases of Ear- Nose- Throat, Iran University of Medical Sciences

**A Tabatabaei**; BS, Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences

### Abstract

**Background:** The increased prevalence of resistant gram negative organisms in our hospital is documented in our previous retrospective study during 1996-1998. The present study was conducted to determine the resistance frequency of gram negative organisms responsible for infection in children.

**Methods:** In a descriptive prospective study within 2 years (2002-2003). We surveyed 101 children aged 1 month-14 years hospitalized in pediatric and ENT wards of Rasool Akram hospital selected by simple sampling. All gram negative organisms isolated from blood, CSF and other sterile sites (middle ear; mastoid; sinus; trachea) were evaluated first by disc diffusion and then E-testing for MIC to find appropriate antibiotics for the isolated organisms.

**Findings:** The isolated germs consisted of *Pseudomonas aeruginosa* (47.5%), *Klebsiella pneumoniae* (22.8%); *E. coli* (17.8%), *Enterobacter* and *Acinetobacter* (4.9%), *Fusobacter* and *Salmonella paratyphi* (1%). Resistance of *Pseudomonas* was high (80%) for gentamycin; cotrimoxazole and rifampin; moderate (50%) for ceftazidim and amikacin, but low (<15%) for imipenem. Resistance of *Klebsiella* to ampicillin, gentamycin, amikacin, cotrimoxazole and ciprofloxacin was high (70%), but showed lower resistance for ceftriaxone and imipenem (30%). More than 90% of *E. coli* was resistant to ampicillin, cotrimoxazole, with moderate resistance (20%) to gentamycin and cephalexin. Resistance of *Enterobacter* to ceftriaxon was less than 40%. More than 80% of *Acinetobacter* was sensitive to amikacin and cotrimoxazole.

**Conclusion:** Ceftazidime, despite increasing resistance of *Pseudomonas* to it, combined with amikacin is still adequate for empiric treatment in admission. For other resistant types, cefepime or imipenem is useful. For *Klebsiella pneumoniae*, ceftriaxone and imipenem; for *E. coli*, amikacin or ceftriaxon; and if it does not respond imipenem or azteronam. Ceftriaxon is the best choice for early treatment of *Enterobacter* infections.

**Key Words:** Gram negative, Antibiotic, Antibiotic resistant, *Pseudomonas* infection, MIC

\*Correspondence author, Address:  
Research center of Pediatric  
Infectious Diseases, Hazrat Rasool  
Hospital, Niayesh St, Satarkhan  
Ave, Tehran, IR Iran  
E.mail: samileh\_noorbakhsh@yahoo.com

Received: 19/2/06  
Revised: 1/9/06  
Accepted: 19/10/06

### REFERENCES:

1. Antimicrobial resistance a global threat in Essential Drugs Monitor (editorial). WHO double issues. 2000; 28-29.
2. Zaidi AKM, Goldman DA. Antimicrobial susceptibility testing. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Textbook of Pediatrics. 1<sup>7th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders. 2004 Pp: 837

3. Mlering R. Principles of anti-infective therapy. In: Mandel GL, Bennet JE, Doblin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders. 2004 Pp: 253-4.
4. LIEBERMAN JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *Ped Infect Dis J.* 2003; 22(12): 1143-51.
5. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. The Microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125(10): 1117-20.
6. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, et al. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127(9): 1093-8.
7. Dohar JE, Garner ET, Nielsen RW, et al. Topical ofloxacin treatment of otorrhea in children with tympanostomy tubes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125(5): 537-45.
8. Chernish RN, Aaron ShD. Approach to resistant gram- negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Curt Opin in Pul Med.* 2003; 9(6): 509-15.
9. Bluestone CD. Role of surgery for otitis media in the era of resistant bacteria. *Ped Inf Dis J.* 1998; 17(11): 1090-8.
10. Brook L. Bacteriology of acute and chronic frontal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128(5): 583-5.
11. Ho PL; for the Hong Kong intensive care unit antimicrobial resistance study (HK-ICARE) Group. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ceftazidime-resistant Gram- negative bacilli, and vancomycin- resistant enterococci before and after intensive care unit admission. *Crit Care Med.* 2003; 31(4): 1175-82.
12. Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gram- negative bacteria. *Crit Care Med.* 2001; 29(4)Suppl: N75-N81.
13. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, et al. Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant Gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1998; 26(11): 1893-9.
14. Boyle RJ, Curtis N, Kelly N, et al. Clinical implications of inducible beta- lactamase activity in Gram-negative bacteremia in children. *Ped Inf Dis J.* 2002; 21(10): 935-9.
15. Waters V, Larson E, Wu F, et al. Molecular epidemiology of gram-negative bacilli from infected neonates and health care workers hands in neonatal intensive care units. *Clin Inf Dis J.* 2004; 38(12): 1682-7.
16. Nguyen HM, Harris SP, Muder RR, et al. Antibiotic-resistant *Acinetobacter* Meningitis in Neurosurgical Patients. *Neurosurgery.* 1994; 35(5): 851-5.
17. Katz A, Leibovitz E, Greenberg D, et al. Acute mastoiditis in Southern Israel: a twelve year retrospective study (1990 through 2001). *Ped Inf Dis J.* 2003; 22(10): 878-83.
18. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Strategy of antibiotic rotation: Long- term effect on incidence and susceptibilities of Gram- negative bacilli responsible for ventilator- associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2003; 31(7): 1908-14.
19. Toltzis P, Dul M, O'riordan MA, Salvator A, et al. Cefepime use in a pediatric intensive care unit reduces colonization with resistant bacilli. *Ped Inf Dis J.* 2003; 22(2): 109-14.
20. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: Role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Inf Dis J.* 2004; 38(5): 670-7.
21. Raymond DP, Pelletier ShJ, Crabtree TD, et al. Impact of antibiotic- resistant gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2003; 31(4): 1035-41.
22. Gruson D; Hilbert G; Vargas F; et al. Strategy of antibiotic rotation: Long- term effect on incidence and susceptibilities of Gram- negative bacilli responsible for ventilator- associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2003; 31(7): 1908-14.
23. Koyle MA, Barqawi A, Wild J, et al. Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones. *Ped Inf Dis J.* 2003; 22(12): 1133- 7.

۲۴. نوربخش ش، سیادتى ا، ريماز ش و همکاران. تعيين آنتىبيوتيك مناسب در مننژيت باکترىيال کودکان براساس MIC. مجله دانشکده پزشکی. ۱۳۸۴؛ ۶۳(۱): ۶۸-۷۶.