Archive of SID

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۵۸، شماره ۷
مهر ۹٤ ، صفحه ۳۷٦-۳۸۰

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 58, No. 7 P: 376-380
Sep 2015

مقاله اصلی

تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های بالینی اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU)

تاریخ دریافت: ۹٤/٤/۱٦- تاریخ پذیرش:۹٤/٦/۱۰

[1]آزاد خالدی
[2]عباس بهادر
[3]نور محمد منصوری
[4]مهران غزالی بینا
[5]کیارش قزوینی*

۱-دانشجوی دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات مقاومت های ضد میکروبی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲-دانشیار باکتری شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳،۴-دانشجوی دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵-دانشیار باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات مقاومت های ضد میکروبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*مشهد - بیمارستان قائم، مشهد، ایران
تلفن : ۹۱۵۱۲۴۸۹۳۸-۹۸+
email:Ghazvinik@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه

امروزه سویه های مقاوم به چند دارو اسینتوباکتر بومانی به عنوان یکی از پاتوژن های فرصت طلب مشکل آفرین، به ویژه در بخش مراقبت های ویژه (ICU) در جهان مطرح می باشند. این مطالعه به منظور تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های جدا شده اسینتوباکتر بومانی از بخش مراقبت های ویژه (ICU) بیمارستان مطهری گنبد صورت گرفت.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی از سال ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۲ در بیمارستان مطهری گنبد انجام شده است. نمونه های بالینی جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه (ICU) برای شناسایی اسینتو باکتر بومانی توسط آزمون های بیوشیمیایی به آزمایشگاه فرستاده شد و سپس حضور اسینتوباکتر بومانی توسط روش مولکولی (PCR) تائید شد. در نهایت آزمایش تعیین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک ها روی آنها صورت گرفت و توسط نرم افزار SPSS و آزمون کای اسکوئر داده ها آنالیز شدند.

نتایج

براساس آنتی بیوگرام صورت گرفته از بین ۵۰ ایزوله اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بیماران بستری درICU ، ۶۴٪، ۲۴٪ و ۱۲٪ ایزوله ها به ترتیب دارای مقاومت به چند دارو (MDR)، غیر مقاوم به چند دارو و مقاومت بسیار گسترده به چند دارو (XDR) بودند و بیشترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی مربوط به سفتریاکسون، تیکارسیلین، اریترومایسین و همچنین کمترین میزان مقاومت نسبت به مینوسایکلین بود.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه میزان مقاومت به چند دارو در ایزوله های مورد مطالعه، بالا بود ضرورت انجام آنتی بیوگرام قبل از تجویز آنتی بیوتیک و مصرف درست آنتی بیوتیک ها باید مورد توجه واقع شود وازآنجایی که مشخص شد در این مطالعه همه سویه های غیرحساس به ایمی پنم به مینوسایکلین و توبرامایسین حساس بودند می توان برای درمان عفونت های ناشی از سویه های مقاوم به ایمی پنم از ترکیب سایر آنتی بیوتیک ها از جمله توبرامایسین استفاده کرد.

کلمات کلیدی: اسینتوباکتربومانی، بخش مراقبت های ویژه ، مقاومت چند دارویی
پی نوشت: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است

www.SID.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

اسینتوباکتربومانی یک پاتوژن فرصت طلب درحال گسترش است که گروه های مختلفی از مردم، به ویژه بیماران بستری دربخش مراقبت ها ی ویژه (ICU) را تحت تاثیر قرار می دهد(۱). عفونت های ناشی از این باکتری شامل عفونت های مجاری ادراری، عفونت های زخم، منتژیت، اندوکاردیت، پریتونیت، عفونت پوست و بافت نرم می باشد(۲).ریسک فاکتورهای متعدد مستعد کننده عفونت بااین باکتری شامل:بستری طولانی مدت در بیمارستان،نقص ایمنی،اعمال جراحی، تماس طولانی با بیماران کلونیزه شده، سوختگی، کهولت سن،مصرف عوامل آنتی باکتریال وسیع الطیف و وجود وسایل تهاجمی مثل کاتتر می باشند(۱). درمان عفونت های ناشی از این باکتری به طور معمول شامل استفاده از بتالاکتام ها و فلوروکینولون ها می باشد که در سالهای گذشته افزایش استفاده از این آنتی بیوتیک ها منجر به ظهور سویه های مقاوم شده است (۱، ۳). مقاومت آنتی بیوتیکی اسینتوباکتربومانی به واسطه مکانیسم های اکتسابی و ذاتی است که این مکانیسم ها شامل: تغییر آنزیمی ، موتاسیون در ژن های هدف، تغییر نفوذ پذیری غشای خارجی و افزایش بیان ایفلاکس پمپ ها می باشد(۳, ۴).

عفونت با سویه های مقاوم به چند دارو (MDR)[1]، یعنی سویه هایی از اسینتوباکتر بومانی که به سه کلاس آنتی بیوتیکی رایج مقاوم باشند و همچنین سویه هایی از اسینتوباکتر بومانی که علاوه بر مقاومت به سه کلاس آنتی بیوتیکی رایج، به ایمی پنم نیز مقاوم یاشند، (XDR[2]) گفته می شود، که مشکلات درمانی بسیاری ایجاد نموده است و سبب شده درمان عفونت های مربوط به این باکتری مشکل شده و همراه با افزایش طول مدت بستری و افزایش هزینه های درمانی، پیش آگهی نامطلوب و مرگ و میر بیشتری نسبت به سویه های حساس شود (۲، ۵، ۶). برای درمان این سویه های مقاوم، کاربا‌پنام ها گزینه مناسبی می باشند.

کاربا‌پنام ها کلاسی از بتالاکتام ها می باشند که دارای فعالیت گسترده آنتی بیوتیکی بوده و به عنوان گزینه اصلی جهت درمان سویه های مقاوم به کار می روند(۵, ۶). سویه های MDR اسینتوباکتربومانی مقاوم به کاربا‌پنام ها (MRAB-C)[3] نیز در حال افزایش می باشند که برای درمان آنها در بسیاری از منابع تیگاسیکلین و کلیستین توصیه شده است (۶). سطوح و الگوهای مختلف حساسیت آنتی بیوتیکی بین گونه های مختلف اسینتوباکتربومانی یافت شده است که نشان می دهد شیوع بالاتر مقاومت آنتی بیوتیکی بین گونه های اسینتوباکتربومانی در قیاس با بقیه گونه های اسینتوباکتر وجود دارد(۷, ۸). شناسایی الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در هر منطقه جهت جلوگیری از گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی لازم است، لذا این مطالعه با هدف تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در ایزوله های بالینی اسینتوباکتر بومانی جدا شده از بخش مراقبت های ویژه(ICU) بیمارستان مطهری گنبد صورت گرفت.

روش کار

این مطالعه توصیفی- مقطعی بر بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه بیمارستان مطهری گنبد انجام شد و از نمونه های بالینی ارسالی به آزمایشگاه شامل خون، ادرار، تنفسی(لاواژ برونش، ساکشن ترشحات)، CSF و زخم(زخم جراحی، زخم سوختگی) در طی مدت ۸ ماه (دی ۱۳۹۱ تا مرداد ۱۳۹۲)۵۰ ایزوله آسینتوباکتر بومانی جدا گردید، این ۵۰ ایزوله آسینتوباکتر بومانی با استفاده از آزمون های بیوشیمیایی مثل رشد روی محیط مکانکی آگار ، عدم تخمیر لاکتوز ، تست اکسیداز منفی ، عدم تحرک روی محیط SIM ، الگوی ALK/ALK روی TSI و عدم تولید پیگمان شناسایی و تایید شدند (۸). پس از آن جهت تایید حضور آسینتوباکتر بومانی از تکثیر ژن $blaOXA_{51}$ توسط PCRاستفاده شد، بدین ترتیب که توسط پرایمرهای اختصاصی (جدول۱)، این ژن در دمای دناچوراسیون ۹۴ درجه به مدت۳ دقیقه،۹۴ درجه ۴۵ ثانیه، و دمای آنالینگ ۶۰ درجه ۱ دقیقه ، دمای باز شدن ۷۲ درجه ۱ دقیقه و دمای باز شدن نهایی ۷۲ درجه ۵ دقیقه و ۳۵ سیکل، تکثیر شد(۹). حساسیت آنتی بیوتیکی با استفاده از روش کربی- بائر(دیسک دیفیوژن) بر روی محیط مولر هینتون آگار با توجه به دستورالعمل سال ۲۰۱۱

[1] Multidrug- Resistant
[2] Extreme Drug Resistance
[3] Multidrug Resistant *Acinetobacter Baumannii* Resistant to Carbapenems

www.SID.ir

Archive of SID

CLSI[1] انجام شد، بدین ترتیب که در ابتدا سوسپانسیون باکتری های تعیین هویت شده پس از انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتیگراد و رسیدن به کدورت نیم مک فارلند به روش کشت چمنی روی محیط مولر هینتون آگار طبق دستورالعمل CLSI پخش و دیسک گذاری انجام شد و سپس به مدت ۲۴ ساعت درانکوباتور نگهداری شده و قطر هاله عدم رشد اندازه گیری و باجدول CLSI مقایسه شد(۱۰). از سویه استاندارد اشرشیاکلی ATCC 25922به عنوان کنترل منفی و از سویه استاندارد اسینتوباکتربومانی ATCC 19606 به عنوان کنترل مثبت جهت تضمین کیفیت آنتی بیوگرام استفاده شد. آنتی بیوتیک های مورد مطالعه شامل سیپروفلوکساسین، اریترومایسین، آمیکاسین، کلرامفنیکل، لوفلوکساسین، تتراسایکلین، سفتازیدیم، سفوتاکسیم، توبرامایسین، ایمی پنم، سفتازیدیم- کلاولانیک اسید، کلیستین، کانامایسین، مینوسایکلین، تیگاسایکلین، تیکارسیلین-کلاولانیک اسید، آمپی سیلین- سولباکتام، پیپراسیلین- تازوباکتام و پلی میکسین محصول شرکت MASTانگلستان بودند. نتایج به صورت حساس ، نیمه حساس و مقاوم گزارش شد و سویه های MDR ، Non MDR و XDR مشخص شدند.

نتایج

در این مطالعه بیشترین نمونه های بالینی مربوط به نمونه تنفسی ۱۹ مورد (۳۸٪) و کمترین نمونه بالینی مربوط به نمونه CSF ۳ مورد (۶٪) بود. بیشترین موارد MDR و XDR مربوط به نمونه های تنفسی بود و کمترین موارد MDR مربوط به نمونه های زخم بود (جدول ۲). همچنین کمترین میزان مقاومت نسبت به مینوسایکلین ۲۰٪ و بیشترین میزان مقاومت نسبت به سفتریاکسون، تیکارسیلین،اریترومایسین ۱۰۰٪ بود. میزان مقاومت نسبت به تیگاسیکلین ۳۵٪ بود. در این مطالعه مشخص شد که از ۳۲ ایزوله مقاوم به ایمی پنم فقط ۲ ایزوله به مینوسایکلین مقاوم بودند و همگی به توبرامایسین حساس بودند. بر اساس آنتی بیوگرام صورت گرفته از ۵۰ ایزوله اسینتوباکتر بومانی جدا شده از ICU ، ۶۴٪ ایزوله ها MDR و ۱۲٪ ایزوله ها XDR بودند و فقط ۲۴٪ ایزوله ها Non-MDR بودند. بیشترین ایزوله های MDR مربوط به نمونه های تنفسی بود و در کمال تعجب هیچ ایزوله XDR از نمونه های CSF جدا نشد، جدول ۲،(نمودار ۱).

جدول۱- پرایمرهای مورد استفاده جهت تکثیر ژن $blaOXA_{51}$

تارگت	توالی	پرایمر
*bla*OXA-51-like	TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG-3-5	OXA-51-likeF
*bla*OXA-51-like	5-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3	OXA-51-likeR

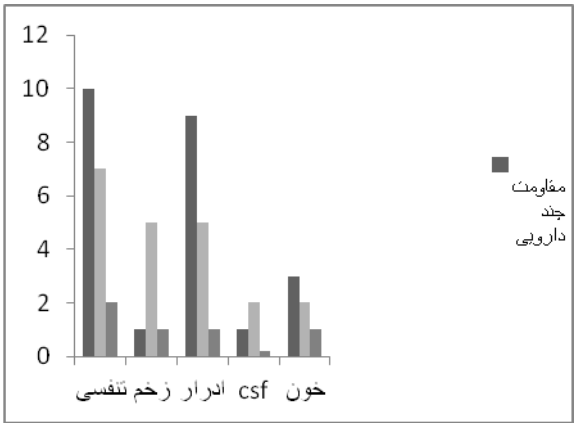
جدول ۲ – توزیع فراوانی فنوتیپ مقاومت ایزوله های اسینتوباکتربومانی بر حسب نمونه های بالینی

نوع نمونه		MDR	XDR	Non-MDR		تعداد کل
تنفسی	لاواژ برنش	۵	۲	۵	۱۲	۱۹
	ساکشن ترشحات	۵	۰	۲	۷	
زخم	جراحی	۱	۰	۲	۳	۷
	سوختگی	۰	۱	۳	۴	
خون		۳	۱	۲	۶	
ادرار		۹	۱	۵	۱۵	
CSF		۱	۰	۲	۳	

[1]Clinical and Laboratory Standards Institute

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۱- توزیع فراوانی فنوتیپ مقاومت ایزوله های اسینتو باکتربومانی از نمونه های بالینی

بحث

مقاومت چند دارویی (MDR) در سویه های اسینتوباکتر به صورت یک مشکل جهانی و فزاینده است (۱, ۳, ۶). در این راستا در مطالعات قبلی در ایران میزان مقاومت به چند دارو (MDR) بیش از ۶۰٪ مشاهده شده است، به عنوان مثال در مطالعه ای که توسط خلت آبادی و همکاران در بیمارستان های کاشان در سال ۲۰۱۰ صورت گرفته میزان MDR ۶۶٪ گزارش شده است(۱۱). یا در مطالعه دیگر در شهر تهران که در سال ۲۰۰۸ توسط طاهری و همکاران انجام شد، میزانMDR ٪۶۶/۶ گزارش شد (۱۲). مشابه این نتایج در مطالعات جهانی نیز گزارش شده است که از آن جمله می توان به مطالعات انجام شده در پاکستان و تایلند در سال های ۲۰۰۷ و ۲۰۱۰ اشاره نمود که میزان MDR به ترتیب ۶۴٪ و ۶۲٪ گزارش شده است(۱۳). در مطالعه حاضر نیز میزان MDR ۶۴٪ بود که با مطالعات صورت گرفته در ایران و جهان همخوانی دارد و نشان دهنده این امر است که MDR در بیمارستان مورد مطالعه در حال افزایش می باشد.

نکته حائز اهمیت مطالعه حاضر این است که در مطالعه حاضر ۶۴٪ (۳۲ایزوله) مقاوم به ایمی پنم بودند و از آنجا که برای درمان عفونت های ناشی از اسینتو باکتربومانی به طور معمول از ایمی پنم استفاده می شود، باید توجه داشت که در حال حاضر ایمی پنم نمی تواند داروی خوبی برای درمان عفونت های ناشی از این باکتری باشد، لذا توصیه می گردد برای درمان سویه های مقاوم به ایمی پنم از کلیستین و یا تیگاسیکلین و یا ترکیبی از هر دو آنتی بیوتیک استفاده شود (۲، ۳). در مطالعه حاضر کمترین مقاومت به ترتیب مربوط به مینوسایکلین، کلیستین و تیگاسیکلین بود و این امر نشان دهنده این است که این آنتی بیوتیک ها هنوز برای درمان عفونت های ناشی از سویه های مقاوم به ایمی پنم مناسب می باشند. از ۳۲ایزوله مقاوم به ایمی پنم فقط ۵ ایزوله به مینوسایکلین مقاوم بودند که این ۵ ایزوله نیز به توبرامایسین حساس بودند و از ۳۲ ایزوله مقاوم به ایمی پنم۲ ایزوله به کلیستین مقاوم بودند، ولی به مینوسایکلین حساس بودند و نکته قابل توجه مطالعه حاضر این است که نشان می دهد می توان برای درمان عفونت های ناشی از سویه های مقاوم به ایمی پنم از سایر آنتی بیوتیک های مناسب نظیر توبرامایسن استفاده کرد، البته این یافته ها باید با تعداد ایزوله بیشتر تائید شود.

نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان می دهد که میزان مقاومت چند دارویی قابل توجه است و از آنجایی که میزان مقاومت چند دارویی در بیمارستان مورد مطالعه ٪۶۴ درصد تعیین گردید، لزوم توجه به معیارهای کنترل عفونت های بیمارستانی احساس می گردد.از آنجا که در مطالعه حاضر مشخص شد اغلب سویه های غیرحساس به ایمی پنم به مینوسایکلین و توبرامایسین حساس بودند پشنهاد می شود که برای درمان عفونت های ناشی از سویه های مقاوم به ایمی پنم از ترکیب سایر آنتی بیوتیک ها ازجمله توبرامایسین استفاده کرد،البته احتیاج به بررسی و تائید با تعداد ایزوله بیشتر دارد.

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1. Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. Clin Infect Dis 2006;42(5):692-699.
2. Jeon B-C, Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Young D, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii producing the OXA-23 β-lactamase in Korea. J Clin Microbiol 2005;43(5):2241-2245.
3. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infecti 2006;12(9):826-836.
4. Quale J, Bratu S, Landman D, Heddurshetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii endemic in New York City. Clin Infect Dis 2003;37(2):214-220.
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18(3):268-281.
6. Ernst EJ, Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn T, Yankey JW, Flach SD, et al. Are United States hospitals following national guidelines for the analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility data? Diagnostic Microbiol Infecti Dis 2004;49(2):141-145.
7. Valenzuela JK, Thomas L, Partridge SR, van der Reijden T, Dijkshoorn L, Iredell J. Horizontal gene transfer in a polyclonal outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. J Clin Microbiol 2007;45(2):453-460.
8. Turton J, Gabriel S, Valderrey C, Kaufmann M, Pitt T. Use of sequence-based typing and multiplex PCR to identify clonal lineages of outbreak strains of Acinetobacter baumannii. Clin Microbiol Infect 2007;13(8):807-815.
9. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of Acinetobacter baumannii by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. J Clin Microbiol 2006;44(8):2974-2976.
10. Midolo PD, Turnidge J, Lambert JR, Bell JM. Validation of a modified Kirby-Bauer disk diffusion method for metronidazole susceptibility testing of< i> Helicobacter pylori</i>. Diagnostic Microbiol Infect Dis 1995;21(3):135-140.
11. Kholtabadi R MR, Gholamreza Sh, Hossein N, Gholamabbas M, Ghasemi A. The pattern of antibiotic resistance and dissemination of antibiotic resistance genes in strains isolated from Kashan shahid beheshti hospital. J Feyz 2009;4(12).
12. Taherikalani M, Etemadi G, Geliani KN, Fatollahzadeh B, Soroush S, Feizabadi MM. Emergence of multi and pan-drug resistance Acinetobacter baumannii carrying blaOXA-type-carbapenemase genes among burn patients in Tehran, Iran. Sudi Med J 2008;29(4):623-624.
13. García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of Acinetobacter in critically ill patients. Crit Care Med 1999;27(9):1794-1799.

www.SID.ir