

بررسی حداقل غلظت مهارکننده آنتی بیوتیک های مورد استفاده در درمان عفونت های بخش مراقبت های ویژه مرکز طبی کودکان

دکتر کیقباد قدیری*: فوق تخصص عفونی کودکان، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
دکتر پرویز طباطبائی؛ فوق تخصص عفونی کودکان، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر ستاره ممیسی؛ فوق تخصص عفونی کودکان، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سیداحمد سیادت؛ فوق تخصص عفونی کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر منصوره رضائی؛ استادیار گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
بابک پور اکبری؛ کارشناس ارشد میکروب شناسی، مرکز طبی کودکان
یوسف عرفانی؛ کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
مینا عابدینی؛ کارشناس میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هدف: عفونت های بیمارستانی به ویژه در بخش های مراقبت ویژه کودکان باعث افزایش طول مدت بستری و هزینه بیمارستانی و مرگ و میر می شوند. در سال های اخیر افزایش روزافزون در ارگانیزم های مقاوم به آنتی بیوتیک های مختلف در بخش های مراقبت ویژه کودکان دیده شده است لذا ضروری است که حساسیت میکروبی بطور منظم بررسی گردد.

روش مطالعه: بیمارانی را که در بخش مراقبت ویژه کودکان مرکز طبی کودکان دچار عفونت های بیمارستانی با یکی از سه ژرم استافیلوکوک کواگولاز منفی، استافیلوکوک کواگولاز مثبت (طلائی) و پseudomonas آئروژینوزا شده بودند به روش میکروبروت حداقل غلظت مهارکننده آنها نسبت به آنتی-بیوتیک های مورد استفاده تعیین گردید. وضعیت بالینی بیمار نیز با یافته های آزمایشگاهی انطباق داده شد.

یافته ها: بر اساس مطالعه ما عفونت بیمارستانی در ۳۰ مورد دیده شد که شامل ۱۷ مورد pseudomonas آئروژینوزا، ۹ مورد استاف طلائی و ۴ مورد استاف کواگولاز منفی بود. شایع ترین محل کشف میکروب به ترتیب دستگاه تنفسی عفونت، جریان خون و عفونت زخم و دیگر ترشحات بدن بود. مقاومت میکروبی به ویژه در pseudomonas و استافیلوکوک طلائی شایع بود و تمام استافیلوکوک های طلائی به متی سسلین مقاوم بودند. مقاومت به آنتی بیوتیک های متعدد در pseudomonas هم شایع بود.

نتیجه گیری: مقاومت میکروبی در ژرم های مورد مطالعه ما نسبت به مطالعات کشورهای دیگر بیشتر بود و مقاومت به آنتی بیوتیک های متعدد دیده شد و تمام استافیلوکوک های طلائی به متی سسلین مقاوم بودند.

واژه های کلیدی: عفونت بیمارستانی، بخش مراقبت های ویژه کودکان، مقاومت میکروبی، استافیلوکوک

*مستول مقاله، آدرس:

کرمانشاه، بیمارستان رازی بخش
کودکان
E-mail: k_ghadiri@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۷/۲

تاریخ بازنگری: ۸۴/۱۱/۵

تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۱/۱۹

مقدمه

۴۸ ساعت بعد از ترخیص ایجاد می شوند [۶، ۷]. یکی از بخش های بیمارستانی که بطور شایع در این عفونت ایجاد می شود بخش مراقبت های ویژه کودکان (PICU) می باشد که شیوع ۶ تا ۸ درصد در کشورهای اروپائی و آمریکا را دارا می باشد [۴، ۵، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱]. نواحی درگیر شایع گرچه بر اساس

عفونت های بیمارستانی باعث افزایش طول مدت بستری و هزینه بیمارستانی و مرگ و میر می شوند [۱، ۲، ۳، ۴، ۵]. طبق قرارداد عفونت های بیمارستانی شامل عفونت های کسب شده در بیمارستان است که بعد از ۷۲ ساعت از بستری شدن یا

محدودیت زمانی) تعداد ژرم برای هر ارگانیسم حدود ۱۰ عدد و تعداد کلی ۳۰ مورد به دست آمد. روش سنجش تعیین حداقل غلظت مهارکننده به طریق میکروبروت با استفاده از محیط کشت مولر هینتون و پودرهای آنتی‌بیوتیکی شرکت Sigma و سوسپانسیون ۰/۵ مک فارلند طبق دستورالعمل آزمایشگاه ملی استاندارد بالینی (National Clinical Laboratory Standard) انجام گرفت. آنتی‌بیوتیک‌هایی که آزمایش تعیین حداقل غلظت مهارکننده برای سه ژرم عامل بیماری روی آنها انجام شد عبارت بودند از: کلرامفنیکل، جنتامایسین، سفتریاکسون، وانکوماایسین، آمیکاسین، اکسالیلین، سفوتاکسیم، ایمپنم، سفنازیدیم، سیپروفلوکساسین و کلیندامایسین. حساسیت به آنتی‌بیوتیک براساس دستورالعمل فوق به صورت حساس، مقاومت نسبی (intermediate) و مقاومت مطلق (Resistant) بیان شد. یافته‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

براساس معیارهای ذکر شده عفونت بیمارستانی و انطباق یافته‌های بالینی با کشت و جواب به در مان در مدت ۱۸ ماه ۳۰ مورد عفونت بیمارستانی به اثبات رسید که ژرم عامل شامل ۹ مورد استافیلوکوک کوآگولاز مثبت، ۴ مورد استافیلوکوک کوآگولاز منفی و ۱۷ مورد پseudomonas بود. منابع ارگانیسم عامل بیماری در ۹ بیمار خون، ۱۵ بیمار کشت خلط و ترشحات تنفسی، ۳ بیمار ترشحات عفونی زخم و ۳ مورد از ترشحات چشمی بود. حساسیت به آنتی‌بیوتیک نتایج آن در مورد ژرم‌های استافیلوکوک طلائی و pseudomonas در جداول ۱ و ۲ آمده است. چهار مورد استافیلوکوک کوآگولاز منفی جدا شد که یک مورد (۲۵٪) مورد به جنتامایسین، ۳ مورد (۷۵٪) مورد به آمیکاسین، سفتریاکسون، اکسالیلین، سیپروفلوکساسین و کلیندامایسین مقاوم بودند ولی همگی به وانکوماایسین و کلرامفنیکل حساس بودند.

حساسیت میکروبی ژرم‌ها به روش تعیین حداقل غلظت مهارکننده با روش دیسک نیز مقایسه شد که تعداد نمونه جهت اظهار نظر در مورد سفتریاکسون وانکوماایسین، آمیکاسین، سفوتاکسیم، ایمپنم و سیپروفلوکساسین کافی نبود ولی در مورد جنتامایسین، کلیندامایسین، اکسالیلین، سفنازیدیم هم خوانی وجود نداشت ($p < 0.05$). تنها در مورد کلرامفنیکل بین روش دیسک و تعیین حداقل غلظت مهارکننده هم خوانی وجود داشت ($p = 0.01$).

فاکتورهائی مانند سن فرق دارند اما بطور کلی عبارتند از عفونت جریان خون (۳۰ تا ۵۰ درصد)، عفونت‌های دستگاه تنفسی (۱۷ تا ۳۵ درصد)، عفونت‌های دستگاه ادراری (۱۵ تا ۲۵ درصد) و عفونت‌های بافت نرم پوست (۸ درصد). شایعترین ژرم‌های مسئول عبارتند از استافیلوکوک کوآگولاز منفی، استافیلوکوک کوآگولاز مثبت، pseudomonas آئروژینوزا، انواع استرپتوکوک‌ها، دیگر pseudomonas ها و باسیل‌های گرم منفی دیگر (۸-۱۳) اما سه ژرم اول مسئول حدود دوسوم موارد عفونت‌های بیمارستانی در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان هستند.

مشکل شایع دیگر در عفونت‌های بیمارستانی به‌ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان افزایش روزافزون ارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف است (۸، ۱۴، ۱۵) به این دلیل لازم است پاترن حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی ژرم‌های مختلف عامل عفونت‌های بیمارستانی با روش‌های دقیق مانند تعیین حداقل غلظت مهارکننده (MIC) مشخص گردد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه توصیفی-مقطعی بود. نمونه‌گیری به‌روش غیر احتمالی از نوع آسان بود بدین‌صورت که پس از شروع تحقیق از تمام بیمارانی که در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان بستری بوده و دچار عفونت با کشت مثبت از خون، ترشحات لوله تراشه، لوله ریه (chest tube) یا محل زخم و ترشحات بدنی بودند و فرد ۷۲ ساعت پس از بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان یا ۴۸ ساعت بعد از آن دچار عفونت با ژرم‌های مورد نظر شامل استافیلوکوک طلائی، استافیلوکوک کوآگولاز منفی و pseudomonas آئروژینوزا شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند و تعیین حداقل غلظت مهارکننده ژرم‌های مورد نظر برای آنتی‌بیوتیک‌های شایع مشخص گردید. در ضمن شرایط بالینی بیمار نیز با عفونت ایجاد شده مطابقت داده شد و اگر یافته‌های بالینی و جواب به درمان با یافته‌های آزمایشگاهی هم‌خوانی نداشت مورد از مطالعه حذف گردید. این کار توسط دستیار فوق تخصص عفونی اطفال انجام می‌شد. درمواد مشکوک به کلونیزاسیون کشت مجدد انجام شد و در صورت کشت مثبت با همان ارگانیسم وارد مطالعه گردید و به همین دلیل در مدت هیجده ماه تنها سی مورد عفونت بیمارستانی در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان یافت شد. مطالعه در سال‌های ۱۳۸۲ و ۱۳۸۳ و در طی ۱۸ ماه در بیمارستان مرکز طبی کودکان انجام شد. حجم نمونه با ضریب اطمینان ۹۵٪ و دقت ۱٪ (با توجه به

جدول ۱- الگوی مقاومت در مورد استافیلوکوک طلائی و پseudomonas آئروژینوزا در بیماران به روش تعیین حداقل غلظت مهارکننده (MIC)

نام آنتی بیوتیک	استافیلوکوک طلائی		پseudomonas آئروژینوزا	
	درصد مقاومت مطلق	درصد مقاومت نسبی	درصد مقاومت مطلق	درصد مقاومت نسبی
کلرامفنیکل	٪۱۱	—	٪۵۸	—
جنتامایسین	٪۳۳	٪۱۱	٪۴۷	٪۶
سفترایکسون	٪۲۲	٪۴۴	٪۵۲	٪۳۵
وانکومایسین	—	—	٪۷۰	٪۱۱
آمیکاسین	٪۳۳	٪۲۲	٪۱۷	٪۱۷
اکساسیلین	٪۱۰۰	—	٪۱۰۰	—
سفوتاکسیم	٪۵۵	٪۱۱	٪۵۸	٪۱۷
ایمی پنم	٪۳۳	٪۱۱	٪۴۱	٪۵
سفتازیدیم	٪۳۳	٪۱۱	٪۲۹	—
سپیروفلوکساسین	٪۸۸	—	٪۸۸	—
کلیندامایسین	—	—	٪۱۰۰	—

بحث

مطالعه Pigha و همکاران در ایتالیا ۲۰٪ و در هنگ کنگ ۱۲/۱٪ بود [۱۵، ۱۶]. در فرانسه میزان کریز بودن mRSA در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان برابر ۳۴٪ ذکر شده است [۱۷].

در استافیلوکوک‌های طلائی به وانکومایسین مقاومتی دیده نشد که به علت تعداد کم نمونه‌ها نمی‌توان اظهار نظر قطعی نمود. در این مطالعه بعد از وانکومایسین کمترین میزان مقاومت استافیلوکوک طلائی مربوط به کلرامفنیکل بود (۱۱٪) که علت آن احتمالاً استفاده کمتر از این آنتی‌بیوتیک در سال‌های اخیر می‌باشد. ولی بر اساس مطالعه male line و همکاران مقاومت به وانکومایسین و دیگر گلی‌کوپتیدها وجود دارد [۱۸]. متأسفانه استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین mRSA در مطالعه حاضر ۸۸٪ به کلیندامایسین نیز مقاوم بودند و بنابر این خط اول درمانی ما ناچاراً در این موارد وانکومایسین خواهد بود که عوارض خاص خود را دارد.

در pseudomonas‌های جدا شده هم مقاومت آنتی-میکروبیال متأسفانه شایع بود و شبیه مطالعه Urea و همکاران در آمریکا به یک یا هر دو از داروهای سفالوسپورین‌ها یا فلورکینولون و سپیروفلوکساسین مقاومت وجود داشت. کمترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مطالعه ما مربوط به آمیکاسین با مقاومت مطلق ۱۷٪ و سفتازیدیم با مقاومت ۲۹٪ بود. البته در مورد آمیکاسین حدود ۱۷٪ مقاومت نسبی هم دیده شد.

علی‌رغم تعداد کم نمونه‌ها پاترن مقاومت میکروبی در بیماران ما از حد انتظار بسیار فرق داشت. شایعترین نواحی که ما توانسته بودیم ژرم عامل بیماری را جدا کنیم به ترتیب عبارت بودند از دستگاه تنفسی (۵۰٪)، جریان خون (۳۰٪) و سایر ترشحات بدن و بافت نرم و چشم ۲۰٪. عفونت ادراری شامل مطالعه ما نمی‌شد. این نتایج با مطالعات انجام شده توسط Richang و دیگر مطالعات مشابهت داشت [۴، ۵، ۹، ۱۱، ۱۲، ۱۳] لیکن در بیشتر مطالعات عفونت‌های جریان خون از عفونت‌های دستگاه تنفسی بیشتر بوده است. در مطالعه ما ژرم‌ها به ترتیب شیوع عبارت بودند از pseudomonas، استافیلوکوک طلائی و استافیلوکوک کوآگولاز منفی در حالی-که در بیشتر مطالعات سه ژرم شایع به ترتیب عبارتند از استافیلوکوک کوآگولاز منفی، استافیلوکوک طلائی و pseudomonas [۶، ۸، ۹، ۱۰]. یک علت کم بودن استافیلوکوک کوآگولاز منفی در مطالعه ما این بود که نتوانستیم عامل بودن یا آلوده بودن نمونه در اثر این ارگانیسم را تمیز دهیم.

در این مطالعه استافیلوکوک کوآگولاز منفی تنها ۴ نمونه یافت شد که همگی به وانکومایسین و کلرامفنیکل حساس بودند و سه نمونه به اکساسیلین مقاوم بودند. موارد استافیلوکوک طلائی ۱۰٪ موارد به اکساسیلین مقاوم بودند بنابراین به عنوان استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین یا mRSA در نظر گرفته می‌شوند. در حالی‌که این نسبت در

کشورهای دیگر بیشتر بود. هر چند که مطالعه ما با تعداد نمونه کمی انجام گردید ولی ضروری به نظر می‌رسد که به طور مرتب حساسیت میکروبی در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان به صورت تعیین حداقل غلظت مهارکننده تعیین گردد تا هم اطلاعات بیشتری بدست آید و هم با تجویز صحیح آنتی‌بیوتیک و توجه به آنتی‌بیوتیک‌هائی مانند کلرامفنیکل از ایجاد مقاومت بیشتر و هزینه بیشتر جلوگیری نمود.

سیاسگزاری

از همکاری خانم‌ها شهلا سیدی و نرگس فراهانی و دیگر پرسنل بخش‌های مراقبت‌های ویژه کودکان و عفونی و آزمایشگاه مرکز طبی کودکان تشکر می‌گردد.

در این مطالعه ۲۳٪ انواع پseudomonas ها به تمام سفالوسپورین‌ها مقاوم بودند. در مطالعه انجام شده در هنگ‌کنگ باسیل‌های گرم منفی در ۱۴٪ موارد به سفتازیدیم مقاوم بودند [۱۶]. در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۱ در ترکیه میزان حساسیت عفونت‌های نازوکمیال pseudomonas آئروژینوزا به آمیکاسین، مروپنم و سفتازیدیم به ترتیب ۹۶٪، ۹۴٪ و ۷۴٪ بود [۱۹]. در مطالعه ما میزان مقاومت به آمیکاسین و سفتازیدیم نسبت به مطالعه ترکیه بیشتر بود. در این مطالعه ۸۸٪ از استافیلوکوک‌های طلائی و pseudomonas ها به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند و در مورد ایمپنم هم حدود ۴۵٪ از این دو ژرم به این دارو مقاوم بودند.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه میزان مقاومت در ژرم‌های جدا شده در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان نسبت به مطالعات

MIC susceptibility testing of nosocomial infections at PICU in Children's Medical Center, Iran

K Ghadiri *; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Kermanshah University of Medical Sciences

P Tabatabaei; MD, Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

S Mamaishi; MD, Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

A Siadati; MD, Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

B Pourakbari; MSc, Microbiologist, Tehran University of Medical Sciences

M Rezaei; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Kermanshah University of Medical Sciences

Y Erfani; MSc, Microbiologist, Children's Medical Center

M Afsharian; MTA, Children's Medical Center

*Correspondence author,
Address: Department of
pediatric, Razi Hospital,
Kermanshah, I.R Iran
E.mail: k_ghadiri@yahoo.com

Received: 24/9/05
Revised: 25/1/06
Accepted: 8/2/06

Abstract

Background: The aim of this study was to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of microorganisms causing nosocomial infections in the pediatric intensive care unit (PICU) of the Children's Medical Center in Tehran.

Methods: All patients with nosocomial infections in the PICU were enrolled in the study. Causative microorganisms were coagulase positive, and coagulase negative *Staphylococci* and *Pseudomonas aeruginosa*. MIC of many antibiotics was determined by microbroth dilution according to NCCLS.

Findings: Within a period of 18 months, thirty patients developed nosocomial infection including 17 cases with *P.aeruginosa* and 9 individuals with *Staph aureus* infection. The remaining 4 patients were involved with coagulase negative *Staphylococci*. The most common sources were respiratory tract, blood stream, wound and soft tissue. Multi-antimicrobial resistance (resistance to Amikacin, Ceftazidim, Imipenem and Ciprofloxacin) was common among *P. aeruginosa* species. All strains of *Staph aureus* were resistant to Methicillin (MRSA). These microorganisms were also resistant to clindamycin and ciprofloxacin in 88% of cases.

Conclusion: Resistance to antimicrobial agents was high in our study, therefore routine MIC examination is necessary in PICU.

Key Words: MIC, PICU, Nosocomial infection, Staphylococcus,

References:

1. Valenti WM, Memegus MA, Hall CB, et al. Nosocomial viral infections: I. Epidemiology and significance. Infect control. 1980; 1: 33-37.
2. Leroyer A, Bedu A, Lambrail P, et al. Prolongation of hospital stay and extra cost due to hospital acquired infection in a neonatal unit. J Hosp Infect. 1997; 37: 37- 45.
3. Slonim AD, Kurtines Hc, Sprague BM, et al. The costs associated with nosocomial Blood stream infections in the pediatrics care blood stream infections in the pediatrics care unit. Pediatr Crit Care Med. 2001; 2: 170-4.
4. Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, et al. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. Pediatr. 2005; 115(4): 868-72.

5. Trivedi TH, shejale SB, yeolekar ME. Nosocomial pneumonia in medical intensive care unit. J Assoc Physicians India. 2000; 48(11): 1070-3.
6. Milliken J, Tait GA, Ford-Jones EL, et al. Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 1988;16(3): 233-7.
7. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. Pediatr. 2002; 110(3): 481-5.
8. Richards MJ, Edward JR, culuer DH, et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care unit in united state. Pediatr. 1999; 103: 939.
9. Ladha R, Natchu UC, Nanda M, et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care unit. Indian J Pediatr. 2001; 68(11): 1063-70.
10. Urea M, pons M, Serra M, et al. Prospective incidence study nosocomial infections in pediatric care unit. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(6): 490-4.
11. Grohskopf LA, Sinkowitz- cochran RL, Garrett Do, et al. A National point prevalence survey of pediatrics intensive care unit acquired infections in the united state. J Pediatr. 2003;140(4): 432-8.
12. WU AH, Wen XM, Ren N, et al. Incidence and pathogens of nosocomial bactremia in china. Zhonghua yi xue za zhi. 2003; 83(5): 395-8.
13. Saro H. Armenian Do, Singh J, et al. Risk factors for mortality Resulting from blood stream infections in a pediatric intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24(4): 309-14.
14. Hanberger H, Nilsson LE. High frequency of Antibiotic resistance among gram- negative isolate in intensive care unit at 10 Swedish hospitals. Clin Microbial Infect. 1997; 3(2): 208-15.
15. Pigna A, Priazzini M, Grillione G, et al. Methicilline- resistance staphylococci in pediatric resuscitation. Minerva Anesthesiol. 1995; 61(6): 249-57.
16. Hopl: carriage of Methicilline- resistant staphylococcus aureus, ceftazidim- vesistant gram-Negative bacilli, and vancomycin resistance enterococci before and after intensive care unit admission. Crit Care Med. 2003; 31(4): 1175-82.
17. Cosseron- Zerbib M, Roque Afonso AM, Naas T, et al. A control program for MRSA containment in a pediatric intensive care unit. J Hosp Infect. 1998; 40(3): 225- 35.
18. Madeleine Ravoar inoro, Christian therrien. Comparative in vitro Activity of nine staphylococcal agents against 275 recent isolate of gram positive cocci. Inter J Antimicrob Agent. 1996; 7: 167-70.
19. Berna karakoc A. Alev Gerceker. In vitro Activities of various antibiotics against P. Aeruginosa. Inter J Antimicrob Agents. 2001; 18(6): 567-70.