

بررسی حداقل غلظت مهارکننده آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان عفونت‌های بخش مراقبت‌های 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 ممبیشی؛ فوق تخصص عفونی کودکان، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سیداحمد سیادتی؛ 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: عفونت‌های بیمارستانی به‌ویژه در بخش‌های مراقبت ویژه کودکان باعث افزایش طول مدت بستری و هزینه بیمارستانی و مرگ‌ومیر می‌شوند. در سال‌های اخیر افزایش روزافزون در ارگانسیم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در بخش‌های 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 عفونت‌های 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-بیوتیک‌های مورد استفاده تعیین گردید. وضعیت بالینی بیمار نیز با یافته‌های آزمایشگاهی انطباق داده شد.

یافته‌ها: 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. شایع‌ترین محل کشف میکروب به ترتیب دستگاه تنفسی عفونت، جریان خون و عفونت زخم و دیگر ترشحات بدن بود. مقاومت میکروبی به‌ویژه در pseudomonas و استافیلوکوک طلائی شایع بود و تمام استافیلوکوک‌های طلائی به متی‌سلین مقاوم بودند. مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های متعدد در pseudomonas هم شایع بود.

نتیجه‌گیری: مقاومت میکروبی در ژرم‌های مورد مطالعه ما نسبت به مطالعات کشورهای دیگر بیشتر بود و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های متعدد دیده شد و تمام استافیلوکوک‌های طلائی به متی‌سلین مقاوم بودند.

*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

واژه‌های کلیدی: عفونت بیمارستانی، بخش مراقبت‌های ویژه کودکان، مقاومت میکروبی، استافیلوکوک

مقدمه

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

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

محدودیت زمانی) تعداد ژرم برای هر ارگانسیم 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 گرفت. آنتی‌بیوتیک‌هایی که آزمایش تعیین حداقل غلظت مهارکننده برای سه ژرم عامل بیماری روی آنها انجام شد عبارت بودند از: کلرامفنیکل، جنتامایسین، سفتریاکسون، وانکومایسین، آمیکاسین، اکسالیلین، سفوتاکسیم، ایمی پنم، 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 ارگانسیم 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٪) موارد به آمیکاسین، سفتریاکسون، اکسالیلین، سیپروفلوکساسین و کلیندامایسین مقاوم بودند ولی همگی به وانکومایسین 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 وانکومایسین، آمیکاسین، سفوتاکسیم، ایمی پنم 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 هم‌خوانی 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 pseudomonas‌ها 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 ارگانسیم‌های 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. درموارد مشکوک به کلونیزاسیون کشت مجدد انجام شد و در صورت کشت مثبت با همان ارگانسیم 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
سفتریاکسون	٪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	—
سپیروفلوکسازین	٪۸۸	—	٪۸۸	—
کلیندامایسین	—	—	٪۱۰۰	—

بحث

علی رغم تعداد کم نمونه ها 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 نمی شد. این نتایج با مطالعات انجام شده توسط Richang و دیگر مطالعات مشابهت داشت [۴، ۵، ۹، ۱۱، ۱۲، ۱۳] لیکن در بیشتر مطالعات عفونت های جریان خون از عفونت های دستگاه تنفسی بیشتر بوده است. در مطالعه ما ژرم ها 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 ارگانیزم 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 ٪۱۰۰ موارد به اکساسیلین مقاوم بودند بنابراین به عنوان استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین یا mrsa در نظر گرفته می شوند. در حالی که این نسبت در

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 مراقبت های ویژه کودکان برابر ٪۳۴ ذکر شده است [۱۷]. در استافیلوکوک های طلائی به وانکومایسین مقاومتی دیده نشد که به علت تعداد کم نمونه ها نمی توان 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 آنتی بیوتیک در سال های اخیر می باشد. ولی بر اساس مطالعه male line و همکاران مقاومت به وانکومایسین و دیگر گلی کوپتیدها وجود دارد [۱۸]. متأسفانه استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین 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 pseudomonas های جدا شده هم مقاومت آنتی- میکروبیال متأسفانه شایع بود و شبیه مطالعه Urea و همکاران در آمریکا به یک یا هر دو از داروهای سفالوسپورین ها یا فلورکینولون و سپیروفلوکسازین مقاومت وجود داشت. کمترین مقاومت آنتی بیوتیکی 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.

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 پseudomonas 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 پseudomonas ها به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند و در مورد ایمی‌پنم 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, Lambraill 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.