الگوی مقاومت دارویی چند گانه در ایزوله های انتروباکتر کلوآکه و سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران بستری شده در بخش های مراقبت ویژه بیمارستان های شهرهای تهران و قزوین

امیر پیمانی[۱]، معین ییلاق بیگی[۲]، مهدی محمدی قنبرلو[۲]، رضا نجفی پور[۱]، رسول صمیمی*[۳]

۱. مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۲. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۳. گروه بیماری های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

***عهده دار مکاتبات:** قزوین، دانشکده پزشکی،گروه بیماری های داخلی

Email: samimi.rasoul@gmail.com

چکیده

مقدمه: سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتر کلوآکه از عوامل شایع ایجاد کننده عفونت بالینی در بخش های مختلف بیمارستان به ویژه بخش های مراقبت ویژه (ICU) می باشند. درمان عفونت های ناشی از این باکتری ها به علت فاکتورهای بیماریزایی متعدد و مقاومت های دارویی اغلب مشکل می باشد. هدف از این مطالعه بررسی الگوی مقاومت دارویی چند گانه (MDR) در ایزوله های انتروباکتر کلوآکه و سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران بستری شده در بخش ICU می باشد.

روش ها: در مجموع به ترتیب ۸۲ و ۴۹ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتر کلوآکه از بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان های شهرهای تهران و قزوین جمع آوری شدند. تعیین هویت ایزوله ها بر اساس روش های استاندارد آزمایشگاهی انجام گردید. سپس الگوی مقاومت دارویی چند گانه با انجام آزمون استاندارد کربی-باثر براساس دستورالعمل موسسه استانداردهای آزمایشگاهی بالینی (CLSI) سنجیده شد.

یافته ها: در این مطالعه، بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی در ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب نسبت به دیسک های سفپودوکسیم (۹۸/۸٪) و سفوتاکسیم (۹۷/۶٪) و در ایزوله های انتروباکتر کلوآکه به آموکسی سیلین- کلاونیک اسید (۹۸٪) و آمپی سیلین (۹۵/۹٪) گزارش شد. در مجموع مشخص گردید که ۲۶ (۵۳/۱٪) ایزوله انتروباکتر کلوآکه و ۴۳ (۵۲/۴٪) ایزوله سودوموناس آئروژینوزا دارای الگوی مقاومت دارویی چند گانه بودند.

نتیجه گیری: مطالعه حاضر حاکی از فراوانی قابل توجه مقاومت دارویی چند گانه در بین ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتر کلوآکه از نمونه های بالینی در بیمارستان های مورد مطالعه است که نیازمند توجه بیشتر پزشکان، متخصصین کنترل عفونت در بخش های بحرانی مراقبت ویژه بیمارستان های مورد مطالعه است.

کلید واژه ها: سودوموناس آئروژینوزا، انتروباکتر کلوآکه، مقاومت دارویی چندگانه، ICU

مقدمه :

انتروباکتر کلوآکه و سودوموناس آئروژینوزا از جمله باسیل های گرم منفی بسیار مهم و با اهمیت در ایجاد بیماری های مختلف بالینی می باشند[۱]. انتروباکتر کلوآکه یکی از عوامل شایع ایجاد کننده عفونت های بیمارستانی از جمله عفونت های دستگاه ادراری، دستگاه تنفس، پوست، بافت نرم و خون در بیماران بستری می باشد و همچنین در ایجاد عفونت های غیر بیمارستانی مانند اندوکاردیت، عفونت های درون احشایی و سیستم اعصاب مرکزی نقش دارد[۲-۳].

سودوموناس آئروژینوزا به دلیل اینکه یک باکتری فرصت طلب بیماریزا است، توانایی ایجاد بیماری های زیادی از جمله عفونت‌های مجاری ادراری، سیستم تنفسی، پوست، بافتهای نرم، باکتریمی و عفونت های سیستمیک مختلف را دارد[۴].

این باکتری به ویژه در بیماران با سوختگی های شدید، افراد با بیماری های زمینه ای از جمله افراد مبتلا به سرطان و دارای ضعف سیستم ایمنی، عفونت های کشنده ای را ایجاد می کند[۵].

بر اساس مطالعات انجام شده بیشترین میزان عفونت با باکتری های گرم منفی از بخش های مراقبت ویژه (ICU) بیمارستانی گزارش می شود. وخیم بودن حال بیماران، بستری طولانی مدت آنان در این بخش، استفاده از ابزارهای تهاجمی از جمله کاتتر، تراشه، استفاده از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف در این بیماران از جمله عوامل مهم و تاثیر گذار در آمار بالای کسب عفونت در این بخش می باشد[۶-۸].

در بخش های بحرانی بیمارستان از جمله بخش ICU به علت وجود مکانیسم های مقاومت دارویی چند گانه ذاتی و اکتسابی نسبت به عوامل ضد میکروبی، پزشکان و متخصصین عفونی را در انتخاب داروی مناسب جهت درمان عفونت ها با مشکلات جدی روبرو ساختند. این ایزوله های مقاوم دارویی امروزه در سایر بخش های بیمارستانی نیز گزارش می شوند که حاکی از اهمیت بالای آنها در ایجاد عفونت های مختلف بالینی در بیماران بستری در محیط های بیمارستانی می باشند[۹-۱۲].

آنتی بیوتیک های گروه بتالاکتام فراوان ترین و رایج ترین داروهای تجویزی علیه عفونت های ناشی از این دو ارگانیسم می باشند. این گروه از آنتی بیوتیک ها شامل مشتقات پنی سیلین از جمله سفالوسپورین ها، مونوباکتام ها و کارباپنم ها هستند. داروهای بتالاکتام از طریق مهار کردن سنتز دیواره سلولی باکتری نقش خود را ایفا می کنند که در دهه های اخیر به علت استفاده نامناسب و گسترده این آنتی بیوتیک ها به ویژه انواع وسیع الطیف شاهد افزایش ظهور سویه هایی با مقاومت های دارویی چند گانه (MDR) در میان ایزوله های انتروباکتر کلوآکه و سودوموناس آئروژینوزا هستیم[۱۳]. در مجموع این باکتری ها از طریق مکانیسم های مختلفی نسبت به داروهای ضد میکروبی مقاوم می شوند از جمله آنزیم های تخریب کننده داروها مانند بتالاکتامازها، موتاسیون در زیرواحدهای ساختاری گیرنده داروها مانند مقاومت به فلورو کینولون ها و پمپ افلاکس مانند مقاومت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم می شوند[۱۴-۱۵]. این مقاومت ها معمولاً منشا کروموزومی داشته و یا می تواند توسط عناصر ژنتیکی سیار مانند پلاسمیدها، ترانسپوزون ها و اینتگرون ها ایجاد شوند[۱۶]. با این وجود در سالهای اخیر شاهد افزایش قابل ملاحظه ایزوله های باکتریایی با الگوی مقاومت دارویی چندگانه هستیم که در تعریف به باکتری هایی اطلاق می گردد که حداقل به یکی از سه کلاس آنتی بیوتیکی، از جمله بتالاکتام ها، آمینوگلیکوزیدها و فلورکینولون ها مقاوم باشند[۱۷]. بنا به اهمیت افزایش شیوع مقاومت دارویی چند گانه در بین باسیل های گرم منفی در بخش های مهم بیمارستانی از جمله ICU و با توجه به اینکه این باکتر های مقاوم می توانند ژن های مقاومت را به سایر باسیل های گرم منفی انتقال دهند . لذا بررسی وضعیت الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی این ارگانیسم ها نسبت به آنتی بیوتیک های تجویزی در بیمارستان ها و شناسایی ایزوله هایی با مقاومت دارویی چند گانه در انتخاب آنتی بیوتیک های مناسب درمانی، اعمال راه کارهای مناسب کنترل عفونت بیمارستان ها ضروری است.

مواد و روش ها:

در این مطالعه، تعداد ۴۹ و ۸۲ ایزوله انتروباکتر کلوآکه و سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب از نمونه های بالینی مختلف شامل ادرار، زخم، خلط، برونکو آلوئولار لاواژ، تراشه، خون و مایع مغزی نخاعی از بیماران بستری از بیمارستان های شهرهای قزوین و تهران جمع آوری شدند.

ابتدا تعیین هویت گونه های انتروباکتر کلوآکه و سودوموناس آئروژینوزا با استفاده از روشهای استاندارد بیوشیمیایی و میکروب شناسی انجام گردید. رنگ آمیزی گرم، انجام آزمون های اکسیداز، کشت بر روی محیط TSI (Triple Sugar Iron Agar)، آزمون اندول، تحرک، آزمون های متیل رد (Methyl Red - MR) و ووگس پروسکوئر (VP-Voges-Proskauer) و سیترات برای انتروباکتر و آزمون های رنگ آمیزی گرم، انجام آزمون های اکسیداز، بررسی تحرک (کشت بر روی محیط SIM) و مصرف سیترات (کشت بر روی محیط سیمون سیترات)، کشت بر روی محیط روی محیط TSI، کشت برروی محیط ستریمید آگار، آزمون اکسیداسیون/فرمنتاسیون (کشت بر روی محیط O/F) و توانایی رشد در دمای ۴۲ درجه سانتی گراد برای تشخیص سودوموناس آئروژینوزا انجام گرفت[۱۸]. سپس باکتری های جداسازی شده بعد از تعیین هویت

در محیط تریپتی کیز سوی براث (TSB) حاوی ۲۰٪ گلیسرول در ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان انجام آزمون های بعدی ذخیره شدند.

الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی تمامی ایزوله ها بر اساس دستورالعمل (موسسه استانداردهای آزمایشگاه بالینی- CLSI) و با استفاده از دیسک های آنتی بیوتیکی سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفپودکسیم، آزترونام، سفتریاکسون، آموکسی سیلین-کلاونیک اسید، سیپروفلوکساسین، ایمی پنم، مروپنم، جنتامایسین، آمیکاسین، پیپراسیلین/تازوباکتام، آمپی سیلین، کوتریموکسازول، گتی فلوکساسین برای انتروباکتر کلوآکه انجام شد. همچنین برای بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا تتراسیکلین وکاربنی سیلین نیز استفاده شد[۱۹]. در این مطالعه در بررسی های آماری مقاومت حد واسط نیز به عنوان مقاوم در نظر گرفته شدند.

بدین صورت که ابتدا محیط مولر هینتون آگار تهیه شد و pH آن بین ۷/۲ تا ۷/۴ تنظیم گردید. سوسپانسیون میکروبی استاندارد بر اساس نیم مک فارلند تهیه شد و به روش چمنی بر روی محیط مولر کشت داده شد. پس از قرار دادن دیسک های مذکور، محیط های کشت به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی گراد انکوبه شدند و سپس نتایج بر اساس دستورالعمل های مربوطه ثبت شدند. دیسک های آنتی بیوتیکی از شرکت MAST انگلستان خریداری شدند. در این آزمون از سویه کنترل اشرشیا کلی ATCC ۲۵۹۲۲ و سودوموناس آئژینوزا ATCC ۲۷۸۵۳ جهت کنترل انجام آزمون استفاده گردید.

یافته ها:

در این مطالعه، ایزوله ی انتروباکتر کلوآکه به ترتیب از نمونه خون (۱۴/۳-۷٪)، تراشه (۱۰/۲-۵٪)، ادرار (۳۸/۸-۱۹٪)، زخم (۲۴/۵-۱۲٪)، خلط (۶/۱-۳٪)، برونکو آلوئولار لاواژ (۴/۱-۲٪) و مایع مغزی نخاعی (۲٪-۱) و ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب از نمونه خون (۲۸-۲۳٪)، تراشه (۲۲-۱۸٪)، ادرار (۴/۹-۴٪)، زخم (۴/۹-۴٪)، خلط (۱۴/۶-۱۲٪) و برونکو آلوئولار لاواژ (۲۵/۶-۲۱٪)، جمع آوری شدند. با بررسی اطلاعات بیماران مشخص شد ایزوله های بالینی انتروباکتر به ترتیب ۵۹/۲ درصد از بیماران جنس مرد و ۴۰/۸ درصد از بیماران جنس زن و ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب ۵۳/۷ درصد از بیماران جنس مرد و ۴۶/۳ درصد بیماران از جنس زن جمع آوری شدند. میانگین سنی بیماران در بین بیماران مبتلا به عفونت های انتروباکتر کلوآکه ۱۸/۳۰ ± ۵۱ و در بین بیماران مبتلا سودوموناس آئروژینوزا ۱۳/۸۴ ± ۵۹/۵۶ سال بود.

در این مطالعه با انجام تست حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن آگار (DAD) مشخص گردید بیشترین میزان مقاومت در ایزوله های انتروباکتر کلوآکه نسبت به آموکسی سیلین-کلاونیک اسید (۹۸٪)، آمپی سیلین (۹۵/۹٪) و سفتریاکسون (۸۵/۷٪) بوده و بیشترین حساسیت به آنتی بیوتیک های ایمی پنم و مروپنم با (۹۵/۹٪) گزارش شد. همچنین در بین ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا، بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های سفپودوکسیم (۹۸/۸٪)، سفوتاکسیم (۹۷/۶٪) و آزترونام (۶۹/۵٪) بوده و بیشترین حساسیت به آنتی بیوتیک های آمیکاسین (۶۷/۱٪) و پیپراسیلین- تازوباکتام (۵۶/۱٪) گزارش شد (جداول ۱ و ۲). در مجموع ۲۶ ایزوله (۵۳/۱٪) انتروباکتر کلوآکه و ۴۳ ایزوله (۵۲/۴٪) سودوموناس آئروژینوزا، الگوی مقاومت دارویی چند گانه را نشان دادند.

ایزوله های انتروباکتر کلوآکه دارای الگوی مقاومت چند گانه، اغلب به ترتیب مربوط به نمونه ادرار (۲۴/۴-۱۱٪) و زخم (۱۲/۲-۶٪) بودند و ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا دارای الگوی مقاومت چند گانه به ترتیب از نمونه های تراشه (۱۴/۶-۱۲٪) و خون (۱۳/۴-۱۱٪) جداسازی شدند (جدول۳). بیشترین میزان حساسیت در ایزوله های انتروباکتر کلوآکه با مقاومت دارویی چند گانه نسبت به مروپنم (۵۳/۱٪)، ایمی پنم (۵۱٪) و آمیکاسین (۳۴/۷٪) بوده و در بین ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا دارای الگوی مقاومت چند گانه بیشترین میزان حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک های آنتی بیوتیک های آمیکاسین (۲۰/۷٪) و پیپراسیلین -تازوباکتام (۱۲/۲٪) گزارش شد (جداول ۱و ۲).

جدول ۱. بررسی الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های انتروباکتر کلوآکه دارا و فاقد الگوی مقاومت دارویی چند گانه

آنتی بیوتیک	دارای الگوی مقاومت دارویی چند گانه (n=۲۶)		فاقد الگوی مقاومت دارویی چند گانه (n=۲۳)		مجموع (n=٤٩)	
	حساس	مقاوم	حساس	مقاوم	حساس	مقاوم
سفوتاکسیم	۲ (٪۴/۱)	۲۴ (٪۴۹)	۱۳ (٪۲۶/۵)	۱۰ (٪۲۴/۴)	۱۵ (٪۳۰/۶)	۳۴ (٪۶۹/۶)
سفتازیدیم	۴ (٪۸/۲)	۲۲ (٪۴۴/۹)	۱۸ (٪۳۶/۷)	۵ (٪۱۰/۲)	۲۲ (٪۴۴/۹)	۲۷ (٪۵۵/۱)
سفپودکسیم	۳ (٪۶/۱)	۲۳ (٪۴۶/۹)	۱۶ (٪۳۲/۷)	۷ (٪۱۴/۳)	۱۹ (٪۳۸/۸)	۳۰ (٪۶۱/۲)
آزترونام	۳ (٪۶/۱)	۲۳ (٪۴۶/۹)	۱۹ (٪۳۸/۸)	۴ (٪۸/۲)	۲۲ (٪۴۴/۹)	۲۷ (٪۵۵/۱)
سفتریاکسون	۳ (٪۶/۱)	۲۳ (٪۴۶/۹)	۱۸ (٪۳۶/۷)	۵ (٪۱۰/۲)	۲۱ (٪۴۲/۹)	۲۸ (٪۵۷/۱)
آموکسی سیلین- کلاونیک اسید	۰	۲۶ (٪۵۳/۱)	۱ (٪۲)	۲۲ (٪۴۴/۹)	۱(٪۲)	۴۸ (٪۹۸)
سیپروفلوکساسین	۱۴ (٪۲۸/۶)	۱۲ (٪۲۴/۵)	۱۹ (٪۳۸/۸)	۴ (٪۸/۲)	۳۳ (٪۶۷/۳)	۱۶ (٪۳۲/۷)
جنتامایسین	۷ (٪۱۴/۳)	۱۹ (٪۳۸/۸)	۲۲ (٪۴۴/۹)	۱ (٪۲)	۲۹ (٪۵۹/۲)	۲۰ (٪۴۰/۸)
آمیکاسین	۱۷ (٪۳۴/۷)	۹ (٪۱۸/۴)	۲۱ (٪۴۲/۹)	۲ (٪۴/۱)	۳۸ (٪۷۷/۶)	۱۱ (٪۲۲/۴)
پیپراسیلین- تازوباکتام	۱۳ (٪۲۶/۵)	۱۳ (٪۲۶/۵)	۲۱ (٪۴۲/۹)	۲ (٪۴/۱)	۳۴ (٪۶۹/۴)	۱۵ (٪۳۰/۶)
ایمی پنم	۲۵ (٪۵۱)	۱ (٪۲)	۲۲ (٪۴۴/۹)	۱ (٪۲)	۴۷ (٪۹۵/۹)	۲ (٪۴/۱)
مروپنم	۲۶ (٪۵۳/۱)	۰	۲۱ (٪۴۲/۹)	۲ (٪۴/۱)	۴۷ (٪۹۵/۹)	۲ (٪۴/۱)
آمپی سیلین	۰	۲۶ (٪۵۳/۱)	۲ (٪۴/۱)	۲۱ (٪۴۲/۹)	۲ (٪۴/۱)	۴۷ (٪۹۵/۹)
کوتریموکسازول	۷ (٪۱۴/۳)	۱۹ (٪۳۸/۸)	۱۷ (٪۳۴/۷)	۶ (٪۱۲/۲)	۲۴ (٪۴۹)	۲۵ (٪۵۱)
گتی فلوکساسین	۲۱ (٪۴۲/۹)	۵ (٪۱۰/۲)	۲۲ (٪۴۴/۹)	۱ (٪۲)	۴۳ (٪۸۷/۸)	۶ (٪۱۲/۲)

جدول ۲. بررسی الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های انتروباکتر کلوآکه دارا و فاقد الگوی مقاومت دارویی چند گانه

آنتی بیوتیک ها	دارای الگوی مقاومت دارویی چند گانه			فاقد الگوی مقاومت دارویی چند گانه			مجموع		
	حساس	حد واسط	مقاوم	حساس	حد واسط	مقاوم	حساس	حد واسط	مقاوم
سفپودکسیم	۰	۰	۴۳ (٪۵۲/۴)	۱ (٪۱/۲)	۰	۳۸(٪۴۶/۳)	۱ (٪۱/۲)	۰	۸۱ (٪۹۸/۸)
سفتازیدیم	۳ (٪۳/۷)	۳ (٪۳/۷)	۳۷ (٪۴۵/۱)	۳۸ (٪۴۶/۳)	۰	۱ (٪۱/۲)	۴۱ (٪۵۰)	۳ (٪۳/۷)	۳۸ (٪۴۶/۳)
سفوتاکسیم	۰	۳ (٪ ۳/۷)	۴۰ (٪۴۸/۸)	۲ (٪۲/۴)	۳۱ (٪۳۷/۸)	۶ (٪۷/۳)	۲ (٪۲/۴)	۳۴ (٪۴۱/۵)	۴۶ (٪۵۶/۱)
کاربنی سیلین	۲ (٪۲/۴)	۰	۴۱ (٪۵۰)	۳۱ (٪۳۷/۸)	۲ (٪۲/۴)	۶ (٪۷/۳)	۳۳ (٪۴۰/۲)	۲ (٪۲/۴)	۴۷ (٪۵۷/۳)
لووفلوکساسین	۴ (٪۴/۹)		۳۹ (٪۴۷/۶)	۳۶ (٪۴۳/۹)	۰	۳ (٪۳/۷)	۴۰ (٪۴۸/۸)	۰	۴۲ (٪۵۱/۲)
آزترونام	۲ (٪۲/۴)	۵ (٪۶/۱)	۳۶ (٪۴۳/۹)	۲۳ (٪۲۸)	۱۴(٪۱۷/۱)	۲ (٪۲/۴)	۲۵ (٪۳۰/۵)	۱۹ (٪۲۳/۲)	۳۸ (٪۴۶/۳)
جنتامایسین	۴ (٪۴/۹)	۱ (٪۱/۲)	۳۸ (٪۴۶/۳)	۳۳ (٪۴۰/۲)	۰	۶ (٪۷/۳)	۳۷ (٪۴۵/۱)	۱ (٪۱/۲)	۴۴ (٪۵۳/۷)
سیپروفلوکساسین	۴ (٪۴/۹)	۲ (٪۲/۴)	۳۷ (٪۴۵/۱)	۳۵ (٪۴۲/۷)	۱ (٪۱/۲)	۳ (٪۳/۷)	۳۹ (٪۴۷/۶)	۳ (٪۳/۷)	۴۰ (٪۴۸/۸)
پیپراسیلین – تازوباکتام	۱۰ (٪۱۲/۲)	۶ (٪۷/۳)	۲۷ (٪۳۲/۹)	۳۶ (٪۴۳/۹)	۰	۳ (٪۳/۷)	۴۶ (٪۵۶/۱)	۶ (٪۷/۳)	۳۰ (٪۳۶/۶)
تتراسیکلین	۲ (٪۲/۴)	۱ (٪۱/۲)	۴۰ (٪۴۸/۸)	۳۵ (٪۴۲/۷)	۰	۴ (٪۴/۹)	۳۷ (٪۲/۴)	۱ (٪۱/۲)	۴۴ (٪۵۳/۷)
ایمی پنم	۹ (٪۱۱)	۸ (٪۹/۸)	۲۶ (٪۳۱/۷)	۳۱ (٪۳۷/۸)	۲ (٪۲/۴)	۶ (٪۷/۳)	۴۰ (٪۴۸/۸)	۱۰ (٪۱۲/۲)	۳۲ (٪۳۹)
مروپنم	۸ (٪۹/۸)	۳ (٪۳/۷)	۳۲ (٪۳۹)	۳۱ (٪۳۷/۸)	۱ (٪۱/۲)	۷ (٪۸/۵)	۳۹ (٪۴۷/۶)	۱ (٪۱/۲)	۳۹ (٪۴۷/۶)
آمیکاسین	۱۷(٪۲۰/۷)	۷ (٪۸/۵)	۱۹ (٪۲۳/۲)	۳۸ (٪۴۶/۳)	۱ (٪۱/۲)	۰	۵۵ (٪۶۷/۱)	۸ (٪۹/۸)	۱۹ (٪۲۳/۲)
سفیپم	۸ (٪۹/۸)	۲ (٪۲/۴)	۲۳ (٪۴۰/۲)	۳۸ (٪۴۶/۳)	۰	۱ (٪۱/۲)	۴۶ (٪۵۶/۱)	۲ (٪۲/۴)	۳۴ (٪۴۱/۵)

جدول ۳: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا دارا و فاقد الگوی مقاومت دارویی چند گانه

ارگانیسم	انتروباکتر کلوآکه			سودوموناس آئروژینوزا		
	دارای الگوی مقاومت دارویی چندگانه	فاقد الگوی مقاومت دارویی چندگانه	مجموع	دارای الگوی مقاومت دارویی چندگانه	فاقد الگوی مقاومت دارویی چندگانه	مجموع
نمونه های بالینی						
خون	۴ (٪۸/۲)	۳ (٪۶/۱)	۷ (٪۱۴/۳)	۱۱ (٪۱۳/۴)	۱۲ (٪۱۴/۶)	۲۳ (٪۲۸)
تراشه	۲ (٪۴/۱)	۳ (٪۶/۱)	۵ (٪۱۰/۲)	۱۲ (٪۱۴/۶)	۶ (٪۷/۳)	۱۸ (٪۲۲)
ادرار	۱۱ (٪۲۲/۴)	۸ (٪۱۶/۳)	۱۹ (٪۳۸/۸)	۲ (٪۲/۴)	۲ (٪۲/۴)	۴ (٪۴/۸)
زخم	۶ (٪۱۲/۲)	۶ (٪۱۲/۲)	۱۲ (٪۲۴/۵)	۴ (٪۴/۹)	۰	۴ (٪۴/۹)
خلط	۳ (٪۶/۱)	۰	۳ (٪۶/۱)	۷ (٪۸/۵)	۵ (٪۶/۱)	۱۲ (٪۱۴/۶)
برونکو آلوئولار لاواژ	۲ (٪۴/۱)	۰	۲ (٪۴/۱)	۷ (٪۸/۵)	۱۴ (٪۱۷/۱)	۲۱ (٪۲۵/۶)

بحث:

در حال حاضر استفاده بیش از حد و تجویز نامناسب آنتی بیوتیک ها یکی از دلایل مهم شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در مناطق جغرافیایی مختلف می باشد. افزایش بی رویه مصرف داروهای بتالاکتام وسیع الطیف، آمینوگلیکوزیدها، کارباپنم ها و همچنین بستری طولانی مدت بیماران سبب بروز انتشار باکتری های دارای الگوی مقاومت چند گانه شده است که درمان عفونت های ناشی از این ارگانیسم های مقاوم، دشوار بوده و منجر به افزایش مرگ و میر می گردد[۱۱-۱۰]. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژی انجام شده در سراسر جهان مشخص شده است که میزان دارای الگوهای مختلف مقاومت دارویی در ایزوله های بالینی شایع از یک کشور تا کشور دیگر، از یک منطقه جغرافیایی تا منطقه جغرافیایی دیگر و حتی مابین بیمارستان های مختلف یک ناحیه جغرافیایی می تواند متفاوت باشد[۱۲]. این موضوع در مورد ایزوله های انترو باکتر کلوآکه نیز صدق می کند هر چند گزارشات کمی در این خصوص وجود دارد.

نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می دهد که بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های سفپودوکسیم (۹۸/۸٪)، سفوتاکسیم (۹۷/۶٪) و آزترونام (۶۹/۵٪) بوده و در بین ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا، بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های سفپودوکسیم (۹۸/۸٪)، سفوتاکسیم (۹۷/۶٪) و آزترونام (۶۹/۵٪) گزارش شد.

در ایران مطالعات انجام شده در خصوص الگوی مقاومت دارویی اغلب در بین ایزوله های بالینی سودوموناس ائروژینوزا نسبت به ایزوله های انتروباکتر کلوآکه می باشد. در این زمینه فاضلی و همکاران طی مطالعه ای در اصفهان بر روی ۶۶ ایزوله‌ی سودوموناس آئروژینوزای جدا شده از نمونه های ارسالی از بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان الزهرا گزارش کردند که به ترتیب ۷۵/۸ و ۷۲/۷ درصد از ایزوله‌ها نسبت به سفتازیدیم و پیپراسیلین مقاوم بودند[۲۰]. در مطالعه امینی زاده و همکاران در سال ۲۰۱۱ در تهران مشخص شد که از مجموع ۲۹۵ ایزوله گرم منفی، بیشترین میزان مقاومت نسبت به سفتازیدیم (۶۸٪) و کمترین میزان مقاومت نسبت به ایمی پنم (۶/۵٪) در ایزوله های انتروباکتر بودند. همچنین در مطالعه مذکور در بین ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا، به ترتیب بیشترین میزان مقاومت نسبت به سفتازیدیم و تری متوپریم-سولفامتوکسازول (۸۷٪) و کمترین میزان مقاومت نسبت به ایمی پنم (۱۰٪) گزارش شد[۲۱].

در مطالعه ای که توسط بیانی و همکاران در سال ۲۰۱۳ در شهرستان بابل بر روی ۳۰ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتر کلوآکه دارای سابقه بستری در بخش ICU انجام شد، مشخص کردند، که در بین ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا بیشترین مقاومت نسبت به آمیکاسین و آمپی سیلین-سولباکتام (۵۳/۳٪) و بیشترین میزان مقاومت نسبت به سفتازیدیم (۱۶/۷٪) در بین ایزوله های انتروباکتر گزارش شد[۲۲].

همچنین در مطالعه منیری و همکاران که در سال ۲۰۰۵ در شهر کاشان بر روی ۶۹ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا انجام شد. از بین تعداد این ایزوله ها، بیشترین میزان مقاومت نسبت به آمپی سیلین، سفوکسیم و سفتی زوکسیم (۱۰۰٪) و کمترین میزان مقاومت نسبت به آمیکاسین (۲۳/۲٪) و جنتامایسین (۲۷/۹٪) گزارش شد[۲۳].

در این مطالعه ۱/۴ درصد از ایزوله های انتروباکتر کلواکه نسبت به داروهای کرباپنم بکار رفته در این مطالعه مقاومت نشان دادند که البته با توجه به اینکه این داروها به عنوان داروی انتخابی جهت درمان بیماران آلوده به این ارگانیسم ها بکار می روند، نیازمند توجه بیشتری است. البته در خصوص سودوموناس آئروژینوزا، به ترتیب ۴۷/۶ و ۳۹ درصد از ایزوله ها نسبت به ایمی پنم و مروپنم مقاوم بودند که لزوماً باید مورد توجه پزشکان بالینی و متخصصین کنترل عفونت قرار بگیرد.

در مطالعه حاضر از مجموع ۴۹ ایزوله انتروباکتر کلوآکه، ۲۶ (۵۳/۱٪) ایزوله دارای الگوی مقاومت دارویی چند گانه بودند. همچمین از مجموع ۸۲ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا، ۴۳ (۵۲/۴٪) ایزوله الگوی مقاومت دارویی چند گانه را نشان دادند. در مجموع با بررسی مطالعات انجام شده در کشور، در مطالعه حاضر الگوی مقاومت دارویی چندگانه در ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتر کلوآکه از آمار پایین تری برخوردار بود به طوری که در مطالعه فاضلی و همکاران، میزان الگوی مقاومت دارویی چند گانه ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا ۷۷/۲ درصد گزارش شد[۲۰]. در مطالعه بیانی و

همکاران، ۶۰ درصد ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا الگوی مقاومت دارویی چند گانه را نشان دادند. البته در این مطالعه ایزوله های انتروباکتر کلوآکه الگوی مقاومت دارویی چند گانه را نشان نداند[۲۲]. در مطالعه منیری و همکاران ۷۳/۹ درصد از ایزوله سودوموناس آئروژینوزا دارای الگوی مقاومت دارویی چند گانه بودند[۲۳]. البته نتایج این مطالعه در مقایسه با مطالعه امینی زاده و همکاران از آمار پایین تری برخوردار بود. در این مطالعه ۱۶/۷ درصد از ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا و ۱۱/۷۳ درصد از ایزوله های انتروباکتر الگوی مقاومت دارویی چندگانه را نشان دادند[۲۱].

نتیجه گیری:

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه و با توجه به آمار قابل توجه حضور ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتر کلواکه دارای الگوی مقامت دارویی چندگانه در بخش های مراقبت ویژه بیمارستان های مورد مطالعه، بکارگیری ابزارهای مناسب کنترل عفونت به ویژه در بیمارستان ها و راهکارهای مناسب درمانی برای جلوگیری از انتشار بیشتر آنها ضروری است.

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین بابت حمایت مالی از این پروژه قدردانی می شود.

References:

1. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Mprse SA, Mietzner TA. Medical Microbiology. United States. 25th Editon, the McGraw-Hill Companies, 2010; Chapter15, 219.

2. Ong DS, Jongerden IP, Buiting AG, Leverstein-van Hall MA, Speelberg B, Kesecioglu J, et al. Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacter species in intensive care units. Crit Care Med 2011; 39(11):2458-63.

3. Dalben M, Varkulja G, Basso M, Krebs VL, Gibelli MA, van der Heijden I, et al. Investigation of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in a neonatal unit and review of the literature. J Hosp Infect 2008; 70(1):7-14.

4. Tam VH, Chang KT, Abdelraouf K, Brioso CG, Ameka M, McCaskey LA, et al. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(3):1160-4

5. Paterson DL. Serious Infections in the Intensive Care Unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii.* Clin Infect Dise 2006; 43:S41–2

6. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, De Leeuw PW, Van der Geest S, Stobberingh EE, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(5):1339-46.

7. Agodi Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. Intensive Care Med 2007; 33(7):1155-61.

8. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. J Hosp Infect 2003; 53(4):274-82.

9. Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, Dedier H, Wolfaardt G, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(1):25-33.

10. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002; 34(5):634-40.

11. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8(1):71-93.

12. Bush K. Alarming β-lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Curr Opin Microbiol 2010; 13(5):558-64.

13. Kong KF, Schneper L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. APMIS. 2010 Jan; 118(1):1-36.

14. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. Am J Infect Control 2006; 34 (5 Suppl 1):S3-10

15. Masi M, Pagès JM, Pradel E. Production of the cryptic EefABC efflux pump in *Enterobacter aerogenes* chloramphenicol-resistant mutants. J Antimicrob Chemother 2006; 57(6):1223-6.

16. Svara F, Rankin DJ. The evolution of plasmid-carried antibiotic Resistance. BMC Evol Biol 2011; 11(1):130.

17. Peymani A, Farajnia S, Nahaei MR, Sohrabi N, Abbasi L, Ansarin K, et al. Prevalence of Class 1 Integron among Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Tabriz, Northwest of Iran. Pol J Microbiol 2012; 61(1):57-60.

18. Hall GS. Nonfermenting and miscellaneous Gram negative bacilli. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G: Textbook of diagnostic microbiology, 3th ed. Ohio: Saunders-Elsevier 2007 p. 564-584.

19. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard 2011; M2-A9.

20. Fazeli H, Havaei SA, Solgi H, Shokri D, Motallebirad T. Pattern of Antibiotic Resistance in *Pesudomonas Aeruginosa* Isolated from Intensive Care Unit, Isfahan, Iran. J Isfahan Med Sch 2013; 31(232): 433-8

21. Aminizadeh Z, Kashi MS. Prevalence of multi-drug resistance and pandrug resistance among multiple gram-negative species: experience in one teaching hospital, Tehran, Iran. Int Res J Microbiol 2011; 2:90-5.

22. Bayani M, Siadati S, Rajabnia R, Taher AA. Drug Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* Isolated from ICU, Babol, Northern Iran. Int J Mol Cell Med 2013; 2(4):204-9.

23. Moniri R, Mosayebi Z, Movahedian AH, Mousavi GA. Emergence of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in neonatal septicemia. J Infect Dis Antimicrob Agents 2005; 22:39–44.

JCRPS Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences, Vol 3, No 1, Spring 2014 Original Article

Multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* isolated from intensive care units of Qazvin and Tehran hospitals

Amir Peymani[1], Moein Yeylagh Beigi[2], Mahdi Mohammadi Ghanbarlou[2], Reza Najafipour[1], Rasoul Samimi [3]*

1. Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
2. Department of Medical Microbiology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
3. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

***Corresponding Author:** Department of Internal Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
E- mail: samimi.rasoul@gmail.com

Abstract:
Introduction: *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* are the most common organisms involved in clinical disease among patients admitted in ICUs. The treatment of these infections is often difficult due to several virulence factors and drug resistance mechanisms. The aim of this study was to evaluate multidrug-resistance pattern among clinical *P. aeruginosa* and *E. cloacae* isolates collected from ICUs.
Methods: In total, 82 and 49 *P. aeruginosa* and *E. cloacae* isolates were collected from ICUs of Tehran and Qazvin hospitals. The species identification was performed by standard laboratory methods. Antimicrobial susceptibility and multidrug resistance (MDR) pattern were further evaluated by Kirby-Baure method according to CLSI guideline.
Results: In this study, the highest resistance rate was shown to cefpodoxime (98.8%) and cefotaxime (97.6%) in *P. aeruginosa* and to amoxicillin-clavulanic (98%) acid and ampicillin (95.9%) in *E. cloacae* isolates. Twenty six (53.1%) *E. cloacae* and 43 (52.4%) *P. aeruginosa* isolates showed the multidrug resistance pattern.
Conclusion: The present study showed the considerable frequency of MDR pattern among *P. aeruginosa* and *E. cloacae* isolates collected from studied hospitals. Therefore, there is need for efficient infection control and appropriate therapeutic practices, especially in ICUs.
Keywords: *Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa*, MDR, ICU

How to cite this article

Peymani A, Yeylagh Beigi M, Mohammadi Ghanbarlou M, Najafipour R, Samimi R. Multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* isolated from intensive care units of Qazvin and Tehran hospitals. J Clin Res Paramed Sci 2014; 3(1): 16-24