

Determination of pneumococcal MIC to antibiotics in pneumococcus strains isolated from Zanjan hospitals

A karami* M panahi* A karami**

*Assistant professor of infectious diseases, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

** General physician

*Abstract

Background: There are many reports associated with growing increase in incidence of drug resistance in streptococcus pneumoniae strains, complications caused by these organisms during clinical treatment, increasing cost of therapy, and poor prognosis.

Objective: To determine pneumococcus drug resistance in Zanjan hospitals.

Methods: This was a cross-sectional study in which all positive cultures for pneumococci were collected from Bouali pulmonary center laboratory and Vali-e-Asr laboratory for determination of MIC. The data were gathered through a questionnaire and further analyzed by chi-square test using SPSS 11.5 for windows package.

Findings: Of 57 patients, 25 were males and 32 females. The average age of patients was 49.4 with a range of 13-87 years. MIC test for penicillin showed that 24 (42.1%) samples were sensitive, 24 (42.1%) with intermediate susceptibility and 9 (15.8%) resistant. MIC results for ceftriaxone showed higher sensitivity among 52 samples (91/2%) and lower resistance in 5 (8/8%) specimens. All cases were sensitive to vancomycin. There was a significant relationship between underlying diseases and sensitivity to ceftriaxone.

Conclusion: Regarding the high resistance of pneumococci to penicillin, it is recommended ceftriaxone to be used as the first line treatment and in case of resistance it should be replaced with vancomycin.

Keywords: Pneumonia, Penicillins, Cefriaxon, Vancomycin, Drug Resistance, Antibiotics

Corresponding Address: Infectious ward, Beheshti hospital, Zanjan

Email: drkarami.a@gmail.com

Tel: +98 241 5244000

Received: 2008/06/11

Accepted: 2009/02/17

حداقل غلظت مهاری پنوموکک‌های جدا شده در بیمارستان‌های زنجان نسبت به آنتی بیوتیک‌ها

دکتر افروزه کرمی**

دکتر منیژه جزء پناهی*

دکتر افسانه کرمی*

* استادیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
** پزشک عمومی

Email: drkarami.a@gmail.com

آدرس مکاتبه: زنجان، بیمارستان شهید بهشتی، بخش عفونی، تلفن ۰۲۴۱-۵۲۴۴۰۰۰

تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۱/۲۹

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۲۲

*چکیده

زمینه: شیوع مقاومت دارویی در پنوموکک رو به افزایش است و عوارض آن به اختلال در درمان پزشکی و بالا رفتن هزینه و بدتر شدن پیش آگهی منجر می‌شود.

هدف: مطالعه به منظور تعیین مقاومت دارویی در پنوموکک‌های جدا شده در بیمارستان‌های زنجان انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی از اسفند ۱۳۸۵ تا آبان ۱۳۸۶ در دانشگاه علوم پزشکی زنجان انجام شد. ۵۷ نمونه کشت مثبت پنوموکک از بیمارستان‌های بهشتی، ولی عصر، مرکز ریوی و آزمایشگاه بوعلی از نظر حداقل غلظت مهاری داروهای پنی‌سیلین، سفتریاکسون و وانکومايسين مورد آزمایش قرار گرفتند. داده‌ها با آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۵۷ بیمار شامل ۲۵ مرد و ۳۲ زن بررسی شدند. میانگین سنی آنها $49/4 \pm 2/86$ سال بود. ۳۲ نفر بیماری زمینه‌ای داشتند. سویه‌های پنوموکک در ۴۲/۱٪ آنها حساس به پنی‌سیلین در ۴۲/۱٪ موارد نیمه حساس و در ۱۵/۸٪ موارد مقاوم بودند. ۹۱/۲٪ حساس به سفتریاکسون بودند. تمام موارد نسبت به وانکومايسين حساس بودند. ارتباط معنی‌دار بین بیماری زمینه‌ای و حساسیت به سفتریاکسون دیده شد ($p=0/003$).

نتیجه‌گیری: به علت مقاومت بالای پنوموکک به پنی‌سیلین توصیه می‌شود که سفتریاکسون به عنوان خط اول درمان مورد استفاده قرار گیرد و در صورت مشاهده مقاومت، وانکومايسين تجویز شود.

کلید واژه‌ها: پنومونی، پنی‌سیلین‌ها، سفتریاکسون، وانکومايسين، مقاومت دارویی، آنتی بیوتیک‌ها

*مقدمه:

باکتریایی در شکستگی قاعده جمجمه و عامل شایع تشدید برونشیت مزمن است. در ضمن پنوموکک علت شایع پنومونی به خصوص همراه با عوامل زمینه‌ای از قبیل الکلیسم مزمن، بدخیمی، بیماری‌های کبدی، معتادین تزریقی، دیابت، نارسایی قلبی، سیگار کشیدن، بیماری مزمن انسداد ریه و افراد HIV مثبت بوده و علت مهم ناتوانی و مرگ و میر است.

مشکلات موجود در درمان بیماران مبتلا به این عفونت، باعث افزایش بروز مقاومت دارویی و در نتیجه عارضه‌دار شدن درمان پزشکی، افزایش هزینه و بدتر شدن پیش آگهی شده است.^(۱) اخیراً مقاومت به نسل سوم سفالوسپورین‌ها رو به افزایش است و بسیاری از سوش‌ها به ماکرولیدها و تتراسایکلین و کوتریموکسازول مقاوم شده‌اند.^(۲)

استرپتوکک پنومونیه به عنوان عامل اصلی پنومونی از دهه هشتاد قرن نوزدهم شناسایی شد.^(۱) این عامل بیماری‌زا می‌تواند به طور طبیعی در بینی و حلق افراد سالم مستقر شود؛ به طوری که در ۵ تا ۱۰ درصد بالغین جوان و ۲۰ تا ۴۰ درصد کودکان استقرار آن مشاهده شده است.^(۲و۳) ارگانیسیم می‌تواند از این طریق به سوی شیپور استاش، سینوس یا برونش راه یابد و در صورت بروز حساسیت یا عفونت وپروسی (به دلیل ادم و انسداد) سبب ایجاد عفونت شود.^(۴و۵)

پنوموکک دومین علت شایع یا ثانویه به هموفیلوس انفلوانزا در عفونت گوش میانی و سینوس‌هاست. به جزء در شرایط همه‌گیری که مننگوکک عامل مننژیت است در بقیه شرایط، پنوموکک اولین علت شایع مننژیت بالغین محسوب می‌شود و شایع‌ترین علت مننژیت راجعه

حجم (میلی لیتر) × غلظت (میکروگرم/میلی لیتر)

= وزن پودر آنتی بیوتیک (میلی گرم) / میزان ماده مؤثر دارو (میکروگرم/میلی گرم)

وزن (میلی گرم) × میزان ماده مؤثر دارو / غلظت = حجم مایع رقیق کننده (میلی لیتر)

لازم به ذکر است که بسته پودر آنتی بیوتیک‌ها برچسب حاوی نام ژنریک دارو، شماره سری ساخت، میزان ماده مؤثر دارو و تاریخ انقضا دارد و حجم مایع نیز ۱۰ میلی لیتر محاسبه شد.

جهت تهیه سوسپانسیون میکروبی، کلنی‌های جدا شده در محیط کشت ۱۸ تا ۲۴ ساعته به طور مستقیم در لوله های حاوی محیط کشت مایع مولر هینتون تلقیح شدند تا کدورت مشابه محلول مک فارلند ۰/۵ به دست آید.

برای تهیه مک فارلند، ۰/۵ میلی لیتر محلول کلرید باریم و آب (BaCl₂ & H₂O) به ۹۹/۵ میلی لیتر اسید سولفوریک ۰/۳۶ طبیعی ۰/۱۸ (VN ۱٪) اضافه شد و سپس جذب نوری (optical density) محلول را در طول موج ۶۲۵ نانومتر بررسی شد که باید بین ۰/۱ تا ۰/۰۸ باشد.

از رقت‌های سریال آنتی بیوتیک مورد نظر ۱ میلی لیتر از هر رقت را در لوله استریل در پیچ دار ریخته و ۱ سی سی سوسپانسیون میکروبی به آن اضافه می‌شد. به این ترتیب با دو برابر شدن حجم غلظت نهایی در هر لوله، نصف غلظت محاسبه شده اولیه آنتی بیوتیک مورد نظر موجود بود. سپس لوله‌ها برای مدت ۱۶ تا ۲۰ ساعت در حرارت مرطوب ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند و نتیجه نهایی قرائت شد.

اعداد قرائت شده با توجه به دستورکار انجمن استاندارد بالینی و آزمایشگاهی گزارش شد. پنی‌سیلین کم‌تر از ۰/۰۵ حساس، ۰/۱۲ تا ۱ نیمه حساس و بیش‌تر یا مساوی ۲ مقاوم محسوب شد. سفتریاکسون (غیر

تا سال ۱۹۷۵، پنوموкокها با اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها به جز تتراسایکلین مهار می‌شدند. در سال ۲۰۰۳ در ایالات متحده آمریکا حدود ۶۰ درصد پنوموкокها به پنی‌سیلین حساس بودند، ۲۵ درصد به ماکرولیدها و ۸ درصد به کلیندامایسین مقاوم بودند. در کانادا با وجود افزایش همزمان در مقاومت کینولون‌ها، مقاومت به وانکومایسین و کتولیدهای جدید نظیر تلیترومایسین و سترومایسین گزارش نشده است.^(۱)

هدف از انجام این مطالعه تعیین الگوی مقاومت دارویی در پنوموкокهای به دست آمده در بیمارستان‌های زنجان و مشخص نمودن رژیم مناسب آنتی بیوتیکی برای این گونه عفونت‌هاست.

*مواد و روش‌ها:

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۶ در دانشگاه علوم پزشکی زنجان انجام شد. مبنای اولیه تحقیق بررسی تمام پنوموкокهای جدا شده از مایع پلور، خلط، نازوفارنکس، خون، مایع مغزی نخاعی، لاواژ برونش و سایر نقاط بدن از اسفند ۱۳۸۵ تا آبان ۱۳۸۶ بود، ولی در زمان انجام کار تنها از نازوفارنکس و خلط بیمارانی که به علت سرفه حاد یا مزمن مراجعه کرده بودند، نمونه‌های مثبت پنوموک به دست آمد و کشت مثبت از سایر نقاط نداشتیم. کشت‌ها هر روز از بیمارستان‌های ولی عصر، شفیعیه، بهشتی، مرکز ریوی زنجان و آزمایشگاه بوعلی جمع‌آوری شده و به بخش میکروب شناسی بیمارستان شهید بهشتی منتقل شدند. پس از تأیید سوش پنوموک با روش‌های تشخیصی مربوطه، این محیط‌های کشت در اختیار آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان ولی عصر قرار گرفتند تا حداقل غلظت مهاری آنتی بیوتیک‌ها بر روی این سوش‌ها مشخص شود.

جهت انجام آزمایش از روش لوله‌ای استفاده شد. ابتدا محلول ذخیره تهیه می‌شد، که وزن آنتی بیوتیک مربوطه و حجم مایع رقیق کننده طبق فرمول زیر محاسبه شد.

جدول ۱- نتایج MIC پنوموکک‌های بررسی شده نسبت به پنی‌سیلین بر حسب خصوصیات دموگرافیک بیماران

پنی سیلین			متغیر	
مقاوم	نیمه حساس	حساس		
(۱۰/۳)۳	(۴۱/۴)۱۲	*(۴۸/۳)۱۴	زیر ۵۰ سال	سن
			بالای ۵۰ سال	
(۲۱/۴)۶	(۴۲/۹)۱۲	(۳۵/۷)۱۰	مرد	جنس
			زن	
(۱۹/۴)۶	(۴۸/۴)۱۵	(۲۳/۳)۱۰	بی‌سواد	تحصیلات
			با سواد	
(۷/۷)۳	(۴۸/۷)۹	(۴۳/۶)۱۷	شهر	محل سکونت
			روستا	
(۲۸/۶)۶	(۴۲/۹)۹	(۲۸/۶)۶	دارد	سابقه مصرف آنتی بیوتیک
			ندارد	
(۱۷/۹)۵	(۴۲/۹)۱۲	(۳۹/۳)۱۱	دارد	مصرف دارو
			ندارد	
(۱۸/۲)۴	(۳۶/۴)۸	(۴۵/۵)۱۰	دارد	بیماری زمینه‌ای
			ندارد	
(۲۷/۸)۵	(۴۴/۴)۸	(۲۷/۸)۵	دارد	سابقه پنومونی
			ندارد	

* اعداد داخل پراتنز درصد است.

جدول ۲- نتایج MIC پنوموکک‌های بررسی شده نسبت به سفتریاکسون بر حسب خصوصیات دموگرافیک بیماران

سفتریاکسون		متغیر	
نیمه حساس	حساس		
(۶/۹)۲	(۹۳/۱)۲۷	زیر ۵۰ سال	سن
		بالای ۵۰ سال	
(۱۰/۷)۳	(۸۹/۳)۲۵	مرد	جنس
		زن	
(۱۲)۳	(۸۸)۲۲	بی‌سواد	تحصیلات
		با سواد	
(۳/۶)۲	(۹۳/۸)۳۰	شهر	محل سکونت
		روستا	
(۹/۵)۲	(۹۰/۵)۱۹	دارد	سابقه مصرف آنتی بیوتیک
		ندارد	
(۱۷/۹)۶	(۸۲/۱)۲۲	دارد	مصرف دارو
		ندارد	
(۰)۰	(۱۰۰)۲۹	دارد	بیماری زمینه‌ای
		ندارد	
(۲۳/۷)۵	(۷۷/۳)۱۷	دارد	سابقه پنومونی
		ندارد	
(۱۶/۷)۳	(۸۳/۳)۱۵	دارد	سابقه پنومونی
		ندارد	

منتزایل)، کم‌تر و مساوی ۱ حساس و بیش‌تر یا مساوی ۲ غیر حساس و وانکومايسين کم‌تر یا مساوی ۱ حساس بودند.

اطلاعات دموگرافیک بیماران و نتایج آزمایش در پرسش‌نامه ثبت و داده‌ها با آزمون آماری مجذور کای تحلیل شدند.

با توجه به این که آزمایش به طور مستقیم روی بیمار انجام نمی‌شد و اطلاعات پرونده محرمانه‌ی ماند، مشکل اخلاقی خاصی مطرح نبود.

* یافته‌ها:

پنوموکک‌های به دست آمده از ۵۷ بیمار مبتلا به سرفه حاد یا مزمن بودند که ۲۵ نفر مرد و ۳۲ نفر زن بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه 49.4 ± 2.86 سال بود. ۲۲ نفر بیماری زمینه‌ای شامل دیابت، نارسایی مزمن کلیه، افسردگی، بیماری قلبی عروقی و بیماری مزمن انسداد ریه داشتند.

۲۸ نفر سابقه مصرف داروی همزمان (اسپری سالبوتامول و اتروونت، فاموتیدین، رانیتیدین، استامینوفن کدئین، متوکلوپرامید، آنتی‌هیستامین، اتنولول، ایندرال، متورال، تریامترن، لازیکس، انالاپریل، املودیپین، هیدروکلرتیازید، کارنیتین، گلیبن کلامید، لوواستاتین، لوزارتان، نیتروکانتین، اسکازینا، لیبریوم، کلسیم کاربامازپین، ارگوتامین، فلوکستین) داشتند.

موارد حساس و نیمه حساس به پنی‌سیلین تقریباً برابر بودند و مقاومت چندانی دیده نشد. اکثر موارد به سفتریاکسون و تمام موارد به وانکومايسين حساس بودند. ۲ سوش مقاوم به سفتریاکسون، به پنی‌سیلین نیمه حساس بودند.

ارتباط بین مقاومت به پنی‌سیلین با محل سکونت فرد ($p=0.039$) و ارتباط بین مقاومت به سفتریاکسون و ابتلا به بیماری زمینه‌ای ($p=0.003$) معنی‌دار بود، ولی در مورد سایر متغیرها ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (جدول‌های شماره ۱ و ۲).

***بحث و نتیجه گیری:**

در مطالعه حاضر کمتر از نیمی از سوش‌های پنوموكك به پنی‌سیلین، ۹۱/۲ درصد به سفتریاکسون و تمام موارد به وانکومايسين حساس بودند. مقاومت در بیماران با سن بالا، مردها، ساکنین روستا، افزایش مصرف آنتی‌بیوتیک طی ۶ ماه اخیر، سابقه مصرف داروی همزمان و سابقه پنومونی قبلی بیش‌تر دیده شد.

در مطالعه انجام شده در شیراز، سوش‌های پنوموكك حساس به پنی‌سیلین ۶۶/۱ درصد، نیمه حساس ۱۸/۳ درصد و مقاوم ۱۵/۶ درصد بودند که در مقایسه با مطالعه حاضر، حساسیت به پنی‌سیلین کمتر، موارد نیمه حساس بیش‌تر و مقاومت به دارو در دو بررسی تقریباً معادل بودند.^(۴) در کارولینا ۴۴/۹ درصد پنوموككها حساس به پنی‌سیلین، ۳۳/۲ درصد نیمه حساس و ۱۱/۷ درصد مقاوم بودند.^(۵) در استرالیا ۴۸ درصد سوش‌های پنوموككها حساس، ۱۴ درصد نیمه حساس و ۳۸ درصد مقاوم به پنی‌سیلین بودند.^(۶) در فرانسه ۲۰ درصد پنوموككها به پنی‌سیلین مقاوم بودند.^(۷) در مقاله‌ای از آمریکا حدود ۲۴ درصد مقاومت به پنی‌سیلین گزارش شد.^(۸)

جهان مهر و همکاران در بیمارستان امام خمینی دانشگاه تهران مقاومت پنوموكك به پنی‌سیلین و سایر آنتی‌بیوتیکها را بررسی کردند و مشخص شد که ۴۷ مورد حساس و ۱۹ مورد مقاوم بودند.^(۹) در بررسی شیراز تمام سوش‌های پنوموكك به سفتریاکسون موارد حساس بودند.^(۴) در تمام بررسی‌ها، ۱۰۰ درصد سوش‌های پنوموكك به وانکومايسين حساس بودند. البته در بررسی جهان مهر ۱ مورد مقاومت سطح پایین به وانکومايسين گزارش شد.^(۹) حساسیت آنتی‌بیوتیکی در مطالعه حاضر تفاوت بارزی با سایر نقاط نداشت. اختلاف‌های مشاهده شده می‌تواند به علت تفاوت حساسیت جمعیتی و نیز تفاوت در شیوع مصرف آنتی‌بیوتیکها در جوامع مختلف باشد.

در این بررسی ۸۰/۷ درصد موارد، حداقل به دو آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و سفتریاکسون حساس بودند. هیچ

مقاومتی به ۳ آنتی‌بیوتیک دیده نشد. در حالی که در بررسی کارولینا در سال ۲۰۰۳ بر روی تعداد زیادی از آنتی‌بیوتیکها، ۲۳/۵ درصد پنوموككها غیر حساس به یک آنتی‌بیوتیک و ۲۷/۴ درصد غیر حساس به حداقل ۳ آنتی‌بیوتیک بودند.^(۵)

در مطالعه حاضر حساسیت دارویی در سن زیر ۵۰ سال بیش‌تر بود. در بررسی آمریکا ۳۲ درصد مقاومت در سن زیر ۵ سال و ۲۱ درصد در سنین ۵ سال و بالاتر دیده شد.^(۸)

در مطالعه حاضر پنوموككهاى به دست آمده در خانمها بیش‌تر بود. در کتب مرجع و مقاله‌ها غلبه جنسی خاصی گزارش نشده است. در گروه سنی کودکان غلبه جنسی در پسرها مطرح شده است.^(۱۵) در بالغین بررسی مشابهی به دست نیامد.

در بررسی حاضر مقاومت به پنی‌سیلین در مناطق روستایی ۳۳/۳ درصد بود، در حالی که این میزان در مطالعه فرانسه ۵۰ درصد گزارش شده است.^(۷)

طبق کتب مرجع با افزایش مصرف آنتی‌بیوتیک، احتمال مقاومت نیز افزایش می‌یابد^(۲) که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

در مورد سایر داروهای مصرفی، هدف این مطالعه مشخص نمودن داروهای مضعف ایمنی بود که با مصرف آنها سوش‌های مقاوم‌تری در فرد ایجاد می‌شود که این دسته داروها مشاهده نشدند.

بیماری زمینه‌ای تضعیف کننده ایمنی هم فرد را مستعد عفونت‌های بیش‌تر و مقاوم‌تر می‌کند^(۲۱) که در بررسی ما این انطباق دیده شد، ولی در مقاله‌های دیگر به این مسأله پرداخته نشده بود.

در مورد ارتباط سابقه قبلی ابتلا به پنومونی با مقاومت، اطلاعاتی از مقاله‌ها به دست نیامد. با این وجود طبق کتب مرجع در صورت چنین سابقه‌ای و به دنبال آن افزایش مصرف آنتی‌بیوتیک، انتظار مقاومت بیش‌تر در این گروه می‌رود^(۲۱) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.

- Philadelphia: W.B. Saunders; 2004. 1569-75
4. Kohanteb J, Sadeghi E. Penicillin-resistant streptococcus pneumoniae in Iran. *Med Princ Pract* 2007; 16(1): 29-33
 5. Esposito S, Noviello S, Ianniello F. Activity of antimicrobial agent against 216 clinical isolates of streptococcus pneumoniae. *Chemotherapy* 2001 Mar-Apr; 42(2): 90-6
 6. Gosbell IB, Fernandes LA, Fernandes CJ. In vitro antimicrobial activity of beta-lactam and non-beta-lactam against streptococcus pneumoniae pneumococcus isolates from Sydney, Australia. *Pathology* 2006 Aug; 38(4): 343-8
 7. Gehanno P, Lenoir G, Berche P. In vivo correlates for streptococcus pneumoniae penicillin resistance in acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Jan; 39(1): 271-2
 8. Whitney CG, Farley M, Hadler J, et al. 1. for the Active Bacterial core surveillance program network. Increasing prevalence of MDR streptococcus pneumoniae in the united state. *New England Journal of Medicine (NEJM)* 2000 Dec 28; 343(26): 1917-24
 9. Jahanmehr SAH, Rajabi A, Soltani radd M, et al. The Resistance of streptococcus pneumoniae against penicillin and other antibiotics. *Medical University of Tehran. Acta Medica Iranica*, 2004; 42(3): 223-7

با توجه به نتایج، تجویز پنی سیلین به عنوان خط اول درمان پنوموکوک توصیه نمی شود و استفاده از سفتریاکسون و در صورت احتمال مقاومت دارویی و انکومایسین ارجح است.

پیشنهاد می شود روش های کشت میکروبی و علل منفی شدن کشت های مهم نظیر خون و مایع مغزی- نخاعی بررسی شوند. همچنین انجام مطالعه های وسیع تری با تعداد نمونه بیش تر در مورد میزان مقاومت دارویی به ویژه با روش حداقل غلظت مهاری دارو جهت سایر باکتری ها ضروری به نظر می رسد.

*سپاس گزاری:

از همکاری آقایان دکتر علی اکبر جمشیدی، دکتر نورالدین موسوی نسب، سعیدی، حاجی اوجاق فقیه و همکاران محترم مرکز ریوی زنجان به خصوص خانم دکتر حیدریگی تشکر می شود.

*مراجع:

1. Mandel JL, Bennett JE, Dolin. R. Principle and practice of infectious disease. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 2392-405
2. Kasper D, Braunwald E. Harrisons principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. 806-13
3. Andreoli T.E, Carpenter C.J. Griggs N.C. Cecil essential of medicine. 5th ed.