ORIGINAL ARTICLE

Bacterial Profile of Ventilator-Associated Pneumonia and their Drug Susceptibility among Intensive Care Unit Patients

Fatemeh Barzegar[1],
Hamid Reza Goli[2],
Ahmad Alikhani[3],
Mojgan Farhadi[4],
Mehrdad Gholami[5]

[1] Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3] Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] MSc in Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Assistant Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 13, 2022 ; Accepted July 15, 2023)

Abstract

Background and purpose: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is of special importance among nosocomial infections. We aimed to study the bacterial profile of VAP and their drug susceptibility pattern among intensive care unit patients at teaching hospitals affiliated with Mazandaran University of Medical Sciences.

Materials and methods: In this retrospective cross-sectional study, the records of patients in the intensive care unit with ventilator-associated pneumonia were reviewed. After the growth of the bacteria, the colony identification of the grown bacteria were done based on microbiological and biochemical standard tests. To investigate the antimicrobial susceptibility pattern of isolates, the disk diffusion method was used according to the CLSI guidelines.

Results: Out of 107 patients, 14 (13%) had a history of hospitalization over the last three months. The most common underlying diseases were ischemic heart disease (IHD), hypertension, and diabetes. The most common causes of hospitalization included cardiac diseases, COVID-19, and sepsis. The most common microorganism isolated was *Enterobacter* (23.4%), and the least abundant microorganisms were *Proteus* (n=1) and *Staphylococcus saprophyticus* (n=1). In general, colistin was the most sensitive among the examined gram-negative organisms.

Conclusion: Identifying the pattern of antibiotic resistance and the risk factors for ventilator-associated pneumonia are effective in delivering more efficient treatments and reducing the complications of this disease. Local epidemiological data should be collected at all centers as this information guides the initial empirical treatment with antibiotics, thereby preventing the development of more resistant strains. All these measures will reduce the morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia.

Keywords: ventilator-associated pneumonia, antibiotic resistance, nosocomial infection

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (224): 90-100 (Persian).

Corresponding Author: Mehrdad Gholami - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: mehrdad_gholami90@yahoo.co)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 224 شهریور سال 1402 (100-90)

فراوانی عوامل باکتریال پنومونی وابسته به ونتیلاتور و الگوی مقاومت دارویی آن در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه

فاطمه برزگر[1]
حمیدرضا گلی[2]
احمد علیخانی[3]
مژگان فرهادی[4]
مهرداد غلامی[5]

چکیده

سابقه و هدف: پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP) در بین عفونت‌های بیمارستانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی عوامل باکتریال پنومونی وابسته به ونتیلاتور و الگوی مقاومت دارویی آن در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته نگر، پرونده بیماران بستری که در بخش مراقبت‌های ویژه در سیر بستری دچار پنومونی وابسته به ونتیلاتور شدند، به‌صورت مقطعی بررسی شد. در آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های تحت مطالعه، شناسایی کلنی باکتری‌های رشد یافته براساس استانداردهای میکروبیولوژیک و بیوشیمیایی صورت گرفت. از روش انتشار دیسک در آگار مطابق با دستورالعمل موسسه استاندارد CLSI جهت ارزیابی الگوی مقاومت دارویی ایزوله‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: از 107 بیمار، 14 نفر (13 درصد) سابقه بستری (در طی سه ماه گذشته) قبل از این بستری را داشتند. شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای در بین بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلبی، فشارخون بالا و دیابت بود. شایع‌ترین علل بستری بیماران، علل قلبی، کووید 19 و سپسیس بود. شایع‌ترین میکروارگانیسم جداشده شامل *انتروباکتر* 23/4 درصد و کم‌ترین فراوانی در میکروارگانیسم‌ها شامل *پروتئوس* و *استافیلوکوکوس ساپروفیکوس* هر کدام با (N=1) بوده است. به‌طور کلی در بین میکروارگانیسم‌های گرم منفی بررسی شده بیش‌ترین حساسیت مربوط به کلیستین بوده است.

استنتاج: شناسایی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و عوامل خطر پنومونی مرتبط با ونتیلاتور در درمان مؤثرتر و کاهش عوارض این بیماری مؤثر است. داده‌های اپیدمیولوژیک محلی باید در همه مراکز جمع‌آوری شود، زیرا این اطلاعات درمان تجربی اولیه با آنتی‌بیوتیک‌ها را هدایت می‌کند و از ایجاد سویه‌های مقاوم‌تر (MDR) جلوگیری می‌کند. در نتیجه عوارض و مرگ و میر مرتبط با VAP را کاهش می‌دهد.

واژه های کلیدی: پنومونی وابسته به ونتیلاتور، مقاومت آنتی بیوتیکی، عفونت‌های بیمارستانی

مقدمه

عفونت بیمارستانی (Hospital-acquired infection) عفونتی است که بیمار در ابتدا به آن مبتلا نبوده و یا در دوره کمون بیماری قرار نداشته است و 48 یا 72 ساعت پس از بستری شدن در بیمارستان و یا طی دوره‌ای

مولف مسئول: مهرداد غلامی - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: mehrdad_gholami90@yahoo.com
1. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشیار، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
3. دانشیار، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. استادیار، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1401/12/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/2/6 تاریخ تصویب : 1402/4/24

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

مشخص پس از ترخیص به آن مبتلا می‌شود(4-1). این نوع از عفونت در بیشتر مواقع از طریق تجهیزات پزشکی غیراستریل درمحل جراحی و یا ازطریق میکروارگانیسم‌های بیماری‌زای مقاوم به آنتی‌بیوتیک موجود در محیط، منتقل می‌شود(1). عفونت‌های اکتسابی دستگاه تنفسی تحتانی درمحیط بیمارستانی بسیار شایع‌اند و هزینه‌های زیادی برسیستم درمانی تحمیل می‌کنند. پنومونی اکتسابی بیمارستانی (Hospital Acquired pneumonia: HAP) شایع‌ترین عفونت‌های اکتسابی در بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit: ICU) و در بیماران با تهویه مکانیکی می‌باشد. پنومونی ناشی از ونتیلاتور (Ventilator Associated pneumonia: VAP) یکی از عفونت‌های شایع بیمارستانی و مهم‌ترین عفونت اکتسابی در بخش مراقبت‌های ویژه و شایع‌ترین عفونت ریوی است(7-5). قبل از سال 1972، مطالعات نشان داد که بیماران تحت تهویه مکانیکی به سرعت با ارگانیسم‌های گرم منفی آلوده شدند(8). تهویه‌های مکانیکی حفظ کننده حیات‌اند اما بیمار را مستعد عوارض شدید و بیماری‌های کشنده‌ای نظیر پنومونی وابسته به ونتیلاتور، سندرم دیسترس تنفسی حاد، سپسیس و آتلکتازی می‌کنند. عوارض ناشی از عفونت تعداد روزهای استفاده از ونتیلاتور را 5 روز، طول مدت اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه را 11 روز و طول مدت اقامت در بیمارستان را 12 روز افزایش می‌دهد. با این حال، بخشی از هزینه‌ها ناشی از ناتوانی فعلی در تشخیص سیستماتیک بیماری در مراحل اولیه است که به‌طور بالقوه منجر به تأخیر در درمان یا استفاده بیش از حد از داروهای ضد میکروبی با طیف گسترده می‌شود(11-9). سه فاکتور در بیماری‌زایی پنومونی وابسته به ونتیلاتور مهم هستند: کلونیزاسیون اوروفارنکس با میکروارگانیزم پاتوژن، آسپیراسیون این ارگانیسم‌های اوروفارنکس به قسمت‌های تحتانی راه هوایی وکاهش مکانیسم‌های دفاعی(12،8). آشکارترین عامل خطر لوله اندوتراکیال این است که عوامل مکانیکی طبیعیِ مانع آسپیراسیون را دور می‌زند.

درحالی که وجود لوله تراشه ممکن است از آسپیراسیون با حجم زیاد جلوگیری کند، میکروآسپیراسیون در واقع با تجمع ترشحات، بالای کاف تشدید می‌شود. لوله داخل تراشه و نیاز همزمان به ساکشن می‌تواند به مخاط نای آسیب بزند و در نتیجه کلونیزاسیون تراشه را تسهیل کند. علاوه براین، باکتری‌های پاتوژن، یک بیوفیلم گلیکوکالیس برروی سطح لوله تشکیل دهند. بیوفیلم، پاتوژن را از آنتی‌بیوتیک ودفاع میزبان محافظت می‌کند. علاوه بر این، باکتری‌ها حین ساکشن می‌توانند به نقاط دیگر نای تلقیح شوند یا می‌توانند با قطعات ریز گلیکوکالیس به‌صورت آمبولی حاوی باکتری به قسمت‌های تحتانی راه هوایی بروند(13). تأیید پنومونی وابسته به ونتیلاتور به انفیلتراسیون در رادیوگرافی و هر سه علائم لکوسیتوز، تب و ترشحات تنفسی نیازدارد. وجود این سه علامت ویژگی تشخیص را تا 91 درصد افزایش می‌دهد. اقدامات بیش‌تر در این زمینه شامل کشت مثبت (کشت تراشه) بوده که باعث افزایش ویژگی تشخیص بین 93تا 99درصد شده است. بیماران بد حال بستری در بخش مراقبت ویژه اغلب به دلیل داشتن بیماری شدید زمینه‌ای حاد یا مزمن، دریافت آنتی‌بیوتیک‌های چندگانه و کاربرد بیش‌تر وسایل تشخیصی تهاجمی در آن‌ها، مستعد ابتلا به گونه‌هایی از باسیل‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو (Multi Drug Resistance) هستند. برخی مطالعات نشان دادند که پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از مقاومت به چند دارو منجر به افزایش شیوع مرگ و میر در این بیماران می‌شود(1،14،15). علاوه بر تشخیص، بخش جدایی ناپذیر از هر رژیم درمانی VAP، انتخاب مناسب آنتی‌بیوتیک‌های تجربی در زمان انتظار نتایج کشت است. در حالت ایده‌آل، این‌ها به بهترین وجه به گونه‌ای طراحی می‌شوند که خاص مؤسسه باشند. افزایش مرگ و میر در بیمارانی که آنتی‌بیوتیک‌های تجربی ناکافی دریافت می‌کنند نشان‌گر اهمیت انتخاب آنتی‌بیوتیک‌های مناسب برای پوشش تجربی VAP است(16،6). بنابراین رویکرد در هر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

مؤسسه یا به‌طور بالقوه در هربیمار باید فردی و براساس میزان کلونیزاسیون، تشخیص متخصص آن مرکز و تاریخچه اخیر درمان آنتی‌بیوتیکی باشد(13). با توجه به اهمیت شناسایی تغییرات در میکروارگانیسم‌های ایجاد کننده پنومونی وابسته به ونتیلاتور و هم‌چنین نیاز به بررسی الگوی مقاومت و حساسیت این ایزوله‌ها به‌طور سالیانه جهت به‌کارگیری الگوی درمانی مناسب، بر آن شدیم تا وضعیت گونه‌های میکروارگانیسم‌های ایجاد کننده VAP و مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها را در مراکز مورد مطالعه خود بررسی کرده، تا باتوجه به اطلاعات حاصل از مطالعه بتوان در تصمیم به درمان تجربی بیماران قبل از مشخص شدن وضعیت آنتی‌بیوگرامی آن‌ها با ملاحظه بیش‌تری عمل کرد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه دارای کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی مازندران (IR.MAZUMS.REC.1401.325) می‌باشد. هم‌چنین در این مطالعه هیچ‌گونه مداخله‌ای در روند تشخیص و درمان بیماران انجام نشد. این مطالعه از نوع گذشته‌نگر می‌باشد که پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق و مراجع لازم از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و ارائه آن‌ها به بیمارستان‌های تابعه انجام شد. روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری و حجم نمونه شامل همه بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه بوده است. معیار ورود به مطالعه وجود علائم بالینی (تب و لکوسیتوز وخلط چرکی) و رادیولوژیک (انفیلتراسیون جدید در عکس‌گرافی قفسه‌سینه) پنومونی وابسته به ونتیلاتور به همراه وجود کشت مثبت لوله تراشه بوده است. تمام بیماران مشکوک به پنومونی ونتیلاتوری که کشت مثبت داشته‌اند و از یک فروردین 1400 تا 29 اسفند 1400 در این دو مرکز بستری بودند وارد مطالعه شدند. اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، سابقه بستری اخیر، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک قبل از این نوبت بستری، بیماری زمینه‌ای، علت بستری، مدت زمان بستری، مدت زمان اینتوباسیون، آنتی‌بیوتیک تجربی، جواب کشت بیمار و آنتی‌بیوگرام بیمار از پرونده‌های بیماران استخراج شدند. متغیرها به صورت فروانی، میانگین و درصد گزارش شدند. معیار خروج نیز شامل معیارهای سن کم‌تراز 18 سال، اینتوباسیون کم‌تر از 3 روز و بقای کم‌تر از 5 روز پس از لوله‌گذاری بوده است. روش نمونه‌گیری به‌صورت آسپیراسیون از ترشحات لوله تراشه بوده است. نمونه‌ها در محفظه استریل جمع‌آوری شدند.تمامی نمونه‌های اخذ شده جهت شناسایی و جداسازی عامل عفونت به واحد آزمایشگاه انتقال و در محیط‌های مناسب کشت داده شدند. جهت تشخیص عوامل باکتریایی گرم مثبت آزمایشات استاندارد میکروبی و بیوشیمیایی شامل رنگ‌آمیزی گرم، حضور آنزیم‌های کوآگولاز و کاتالاز، نوع همولیز (آلفا، بتا و گاما) در محیط آگار خون‌دار، کشت بر روی محیط مانیتول سالت آگار، تست DNase، تست حلالیت در صفرا و رشد در محیط حاوی شش و نیم درصد NaCl انجام شد. هم‌چنین واکنش گرم، تعیین مورفولوژی کلونی به روش میکروسکوپی، تخمیر لاکتوز در محیط مک کانکی، تست اکسیداز و کشت روی محیط های افتراقی مثل: سیمون سیترات، TSI، MR/VP، محیط اوره و تست اکسیداسیون فرمنتاسیون (OF) جهت شناسایی ارگانیسم‌های گرم منفی مورد استفاده قرار گرفت. جهت ارزیابی الگوی حساسیت و مقاومت ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه، از روش انتشار دیسک در آگار (Kirby-Bauer Disk diffusion method) مطابق با دستورالعمل موسسه استاندارد CLSI استفاده شد(17). بدین ترتیب که سوسپانسیون جدایه‌های باکتریایی با کدورتی معادل 0/5 مک فارلند (معادل $1/5\times10^8$ باکتری) در محیط کشت مولرهینتون آگار (Spain,Madrid,Canda lab) تلقیح شدند و پس از آن، دیسک‌های آنتی‌بیوتیک در فواصل مشخص روی محیط کشت قرار داده شدند. بعد از گرماگذاری پلیت‌ها در دمای 37 درجه سلسیوس و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

به‌مدت 24 ساعت، قطر هاله عدم رشد توسط خط‌کش اندازه‌گیری شد و ضمن مقایسه با جدول CLSI، تفسیر نتایج صورت پذیرفت. در این مطالعه از سویه استاندارد *E. coli* ATCC 25922 به‌عنوان سویه کنترل استفاده شد و آنتی‌بیوتیک‌های مورد ارزیابی نیز شامل، اگزاسیلین (1 میکروگرم)، سفالوتین (30 میکروگرم)، آمپی‌سیلین (10میکروگرم)، ونکومایسین (30 میکروگرم)، کلیندامایسین (2 میکروگرم)، کلیستین (10 میکروگرم)، آمیکاسین (30میکروگرم)، کوتریموکسازول (23/75 / 1/25 میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (5 میکروگرم)، مروپنم (10 میکروگرم)، ایمی‌پنم (10 میکروگرم)، سفتریاکسون (30 میکروگرم) و سفکسیم (5 میکروگرم) (پادتن طب، ایران) بودند.

یافته‌ها

مطالعه حاضر شامل 107 بیمار بوده است که 66 نفر آن‌ها مرد و 41 نفر آن‌ها زن بوده‌اند. میانگین سنی 66 سال بوده است. کم‌ترین سن 19 سال و بیش‌ترین سن 98 سال بوده است. بیش‌ترین فراوانی سنی نیز در رده 59 تا 69 سال (n=30) بوده است. میانگین زمان بستری 25/54 روز و میانگین زمان اینتوباسیون 14 روز بوده است. 12 نفر (11/2 درصد) از بیماران قبل از این نوبت بستری خود به صورت سرپایی یا در طول مدت بستری قبلی خود، آنتی‌بیوتیک دریافت کرده‌اند. از 107 بیمار 14 نفر از آن‌ها (13 درصد) قبل از این نوبت بستری خود، سابقه بستری (طی سه ماه اخیر) را داشته‌اند (جدول شماره 1).

در بین بیماران شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای به ترتیب بیماری‌های ایسکمیک قلبی (Ischemic Heart Disease)، پرفشاری خون و دیابت بوده است. بیش‌ترین علل بستری بیماران، علل قلبی، کووید 19 و سپسیس بوده است (جدول شماره 2).

در بین 107 بیمار 17 نفر از آنان (13/4 درصد) در کشت آن‌ها دو کلنی رشد یافته است و در مجموع 124 میکروارگانیسم از بیماران جدا شده است. شایع‌ترین میکروارگانیسم جداشده *انتروباکتر* با 23/4 درصد (N=29) و کمترین فراوانی در میکروارگانیسم‌ها شامل *پروتئوس* و *استافیلوکوک ساپروفیکوس* هر کدام با (N=1) بوده است (نمودار شماره 1).

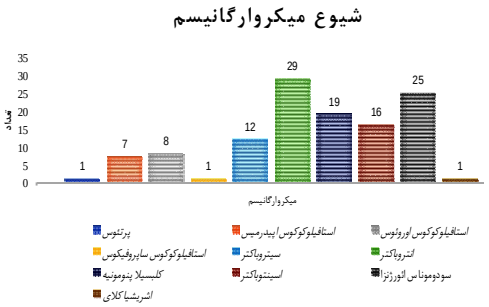
جدول شماره1: بررسی اطلاعات دموگرافیک بیماران، آسم، برونشکتازی و COP

متغیرها		تعداد (درصد)
جنس	زن	41 (38)
	مرد	66 (62)
سن		66 سال
اینتوباسیون		14 روز
مدت زمان بستری		25 روز
آنتی بیوتیک اخیر		12 (11/25)
بستری اخیر		14 (13)
بیماری زمینه ای	هایپرتنشن	33 (30/8)
	دیس لیپیدمی	5 (4/6)
	IHD	36 (33/6)
	دیابت	34 (31/7)
	نارسایی کلیوی	6 (5/6)
	کنسر	6 (5/6)
	سابقه مشکلات تنفسی	7 (6/5)

جدول شماره 2: فکیک علل بستری

علت بستری	تعداد (درصد)
علل قلبی	30 (28)
کووید	25 (23/4)
ونریزی مغزی* و سکته مغزی**	12 (11/3)
کتواسیدوز دیابتی***	3 (2/8)
پنومونی آسپراسیون	5 (4/7)
تروما	7 (6/5)
سپسیس، منتژیت، پریتونیت، سایر پنومونی های باکتریال	13 (12/1)
مسمومیت	4 (3/7)
بیماری انسدادی مزمن ریه****	2 (1/9)
نارسایی کلیوی	3 (2/8)
سایر	3 (2/8)
مجموع	107 (100)

* : Intracerebral hemorrhage
** : cerebrovascular accident
*** : Diabetic ketoacidosis
**** : Chronic obstructive pulmonary disease



نمودار شماره 1: فراوانی میکروارگانیسم های جدا شده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

سایر میکروارگانیسم‌ها نیز شامل *سودوموناس آئروژینوزا* 20/16 درصد، *کلبسیلا پنومونیه* 15/32 درصد، *اسینتوباکتر* 12/1 درصد، *سیتروباکتر* 9/7 درصد، *استافیلوکوکوس اورئوس* 6/45 درصد و *استافیلوکوکوس اپیدرمیس* 5/64 درصد و *اشریشیاکلی* 5/1 درصد بوده است. در بررسی‌های صورت گرفته *انتروباکتر* بیش‌ترین حساسیت را به کلیستین 100 درصد حساسیت و بیش‌ترین مقاومت را به سفکسیم 73/3درصد داشته است. *سودوموناس آئروژینوزا* بیش‌ترین حساسیت را کلیستین با 100 درصد حساسیت و بیش‌ترین مقاومت را به سفکسیم با 94/5درصد مقاومت داشته است. *کلبسیلا پنومونیه* نیز به کلیستین بیش‌ترین درصد حساسیت را با 80 درصد حساسیت نشان داد، این میکروارگانیسم بیش‌ترین مقاومت را به مروپنم، 100 درصد مقاومت نشان داد. *اسینتوباکتر* نیز بیش‌ترین حساسیت را به کلیستین با 34 درصد حساسیت نشان داد و بالاترین درجه مقاومت را به ایمی‌پنم، کوتریموکسازول و سفکسیم با 100 درصد مقاومت نشان داد. *سیتروباکتر* نیز مانند سایر گرم منفی‌ها بیش‌ترین حساسیت را به کلیستین با حساسیت 100 درصد نشان داد. این میکروارگانیسم بیش‌ترین مقاومت به سفتریاکسون با 87/5 درصد مقاومت از خود نشان داد. *اشریشیاکلی* بیش‌ترین حساسیت را به مروپنم با 100 درصد حساسیت نشان داد. بیش‌ترین مقاومت را به سفکسیم با 100 درصد مقاومت نشان داد. تنها نمونه *پروتئوس* به همه آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه مقاومت نشان داد. به‌طورکلی در بین میکروارگانیسم‌ها گرم منفی بررسی شده بیش‌ترین حساسیت مربوط به کلیستین بوده است (جدول شماره 3).

در بین باکتری‌های گرم مثبت، *استافیلوکوکوس اورئوس* بیش‌ترین حساسیت را به به ونکومایسین (87/5 درصد) و بیش‌ترین مقاومت را نسبت به آمپی‌سیلین (100 درصد) نشان داد. *استافیلوکوکوس اپیدرمیس* بیش‌ترین حساسیت را نسبت به سفالوتین (100 درصد) و بیش‌ترین مقاومت را نسبت به اگزاسیلین (80 درصد) نشان داد. تنها نمونه *استافیلوکوکوس ساپروفیکوس* به کلینداماییسین، ونکومایسین و سفوتاکسیم مقاوم و به آمپی‌سیلین حساس بوده است (جدول شماره 4).

جدول شماره 3: وضعیت مقاومت آنتی‌بیوتیکی‌های باکتری‌های گرم منفی

باکتری های گرم منفی		سفکسیم تعداد (درصد)	سفتریاکسون تعداد (درصد)	ایمی‌پنم تعداد (درصد)	مروپنم تعداد (درصد)	سیپروفلوکساسین تعداد (درصد)	کوتریموکسازول تعداد (درصد)	آمیکاسین تعداد (درصد)	کلیستین تعداد (درصد)
انتروباکتر (n=29)	حساسیت	4 (26/7)	9 (42/8)	9 (37/5)	12 (75)	14 (58/3)	10 (52/6)	13 (76/4)	17 (100)
	مقاومت	11 (73/3)	12 (57/2)	15 (62/5)	4 (25)	10 (41/7)	9 (47/4)	4 (23/5)	0 (0)
سودوموناس آئروژینوزا (n=25)	حساسیت	1 (5/5)	3 (17)	9 (37)	10 (55/5)	13 (68/4)	2 (12/5)	14 (78)	20 (100)
	مقاومت	17 (94/5)	15 (83)	15 (63)	8 (45/5)	6 (31/6)	14 (87/5)	4 (22)	0 (0)
کلبسیلا پنومونیه (n=19)	حساسیت	3 (30)	4 (27)	2 (13/3)	0 (0)	4 (27)	4 (31)	4 (23/5)	12 (80)
	مقاومت	7 (70)	11 (73)	13 (86/7)	10 (100)	11 (73)	6 (69)	13 (76/5)	3 (20)
اسینتوباکتر (n=16)	حساسیت	0 (0)	1 (6/7)	0 (0)	1 (8/3)	2 (19)	0 (0)	2 (13/4)	4 (34)
	مقاومت	13 (100)	14 (93/3)	12 (100)	11 (91/7)	9 (81)	11 (100)	13 (86/6)	8 (66)
سیتروباکتر (n=12)	حساسیت	3 (43)	1 (12/5)	2 (25)	-	2 (28/6)	4 (45)	4 (36/4)	9 (100)
	مقاومت	4 (57)	7 (87/5)	6 (75)	-	5 (71)	5 (55)	7 (63/4)	0 (0)
اشریشیا کلی (n=6)	حساسیت	0 (0)	1 (20)	3 (50)	4 (100)	2 (34)	2 (34)	4 (66)	_
	مقاومت	5 (100)	4 (80)	3 (50)	0 (0)	4 (66)	4 (66)	2 (34)	_
پروتئوس (n=1)	حساسیت (درصد)	0	0	0	0	0	0	_	_
	مقاومت (درصد)	100	100	100	100	100	100	_	_

جدول شماره 4: وضعیت مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم مثبت

باکتری های گرم مثبت		کلینداماییسین تعداد (درصد)	ونکومایسین تعداد (درصد)	آمپی سیلین تعداد (درصد)	سفالوتین تعداد (درصد)	اگزاسیلین تعداد (درصد)
استافیلوکوکوس اورئوس (n=8)	حساسیت	2 (50)	7 (87/5)	0 (0)	2 (50)	7 (66/7)
	مقاومت	2 (50)	1 (12/5)	8 (100)	2 (50)	1 (33/4)
استافیلوکوکوس اپیدرمیس (n=7)	حساسیت	1 (85/7)	5 (83)	3 (50)	5 (100)	1 (20)
	مقاومت	6 (14/3)	1 (17)	3 (50)	0 (0)	4 (80)
استافیلوکوکوس ساپروفیکوس (n=1)	حساسیت (درصد)	0 درصد	0 درصد	100 درصد	_	_
	مقاومت (درصد)	100 درصد	100 درصد	0 درصد	_	_

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

بحث

VAP به‌عنوان یکی از علل عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد که با عوارض و هزینه‌های زیادی همراه است. شناسایی ابعاد مختلف آن در کاهش این عوارض و هزینه‌ها مؤثر است. در مطالعه‌ای که توسط دکتر داوودی و همکاران در سال‌های 96 تا 98 در مرکز فاطمه زهرا صورت گرفت میانگین سنی 64 سال بود(18). در مطالعه حاضر نیز میانگین سنی 66 سال بوده است که با مطالعه داوودی همخوانی دارد. مطالعات نشان‌دهنده آن است که سن به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای مرگ و میر پنومونی وابسته به ونتیلاتور است.

در مطالعه حاضر جنسیت غالب متعلق به مردان (62 درصد) بوده است. در مطالعه Shen و همکاران نیز که در سال 2018 صورت‌گرفت مردان 77/8 درصد از افراد مورد مطالعه را به خود اختصاص داده‌اند(19)، که با نتایج این مطالعه مطابقت دارد و نشان‌دهنده آن است که جنسیت مرد به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای ابتلا به VAP است.

در مطالعه قربانی و همکاران که بین سال‌های 96 تا 97 در ICU بیمارستان کوثر سمنان صورت گرفت، 33/3 درصد از بیمارانی که به HAP مبتلا شده بودند دارای دیابت بوده‌اند و 35/5 درصد آنان به پرفشاری خون مبتلا بوده‌اند(5). در مطالعه Shen و همکاران که بین سال‌های 2017 تا 2018 صورت گرفت، 40/7 درصد بیماران مبتلا به پرفشاری خون بوده و16 درصد آن‌ها به دیابت مبتلا بوده‌اند(19). در مطالعه حاضر نیز 30/8 درصد افراد مبتلا به پرفشاری خون و 31/7 درصد دیابت داشته‌اند که از این نظر با مطالعه قربانی مطابقت بیش‌تری داشت. مطالعات حاکی از آن است که ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت و پرفشاری خون بر روی ارگان‌های حیاتی تأثیر می‌گذارند. از سوی دیگر ابتلا به دیابت و بیماری‌های مزمن سبب کاهش قدرت سیستم ایمنی بدن می‌شود(20).

در مطالعه خوش فطرت و همکاران علل بستری 49 درصد سکته مغزی، 23/8 درصد ضربه مغزی، 11 درصد ارست قلبی تنفسی، 8/1 درصد سوختگی، 5/1 درصد کتواسیدوز دیابتی، 2 درصد سپسیس و 1 درصد سایر علل بوده است(21).

تفاوت مطالعه حاضر با خوش فطرت از آن جا ناشی می‌شود که این مطالعه در زمان پاندمی کووید انجام پذیرفت به همین علت دومین علت شایع بستری مربوط به کووید 19 (23/4 درصد) و اولین علت شایع بستری علل قلبی (28 درصد) بوده است که این درصد بالا به این سبب بوده است که یکی از دو مرکز مطالعه حاضر سانتر قلب دانشگاه علوم پزشکی مازندران (بیمارستان فاطمه زهرا) بوده است. در مطالعه Shen و همکاران میانگین مدت زمان اینتوباسیون 5 روز بوده است(19). در مطالعه Evan و همکاران میانگین مدت زمان اینتوباسیون 16/5 روز بوده است(16). در مطالعه حاضر میانگین زمان اینتوباسیون 14 روز بوده است که ازاین حیث با مطالعه‌ی Evan و همکارانش مطابقت بیش‌تری داشت. طول مدت زمان اینتوباسیون یک ریسک فاکتور برای ابتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور است. لوله‌های اندوتراکئال سبب تضعیف مکانیسم‌های دفاعی میزبان شده و سبب ورود پاتوژن به قسمت‌های تحتانی راه‌های تنفسی می‌شوند(22).

در مطالعه مهرعلی‌نژادی و همکارانش شیوع میکروارگانیسم‌ها از قرار ذیل بوده است: بیش‌ترین میکروارگانیسم؛ *انتروباکتر* 39/5 درصد، *اشرشیا کلی* 30/7 درصد، *سودوموناس آئروژینوزا* 13/1 درصد، اسینتوباکتر 11 درصد، *کلبسیلا پنومونیه* 4/3 درصد و *استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی* 1 درصد بوده است(23). در این مطالعه نیز *انتروباکتر* بیش‌ترین درصد (23/4 درصد) را به خود اختصاص داده است. در مطالعه Khelgi و همکاران که در سال 2017 صورت گرفت فراوانی میکروارگانیسم از قرار ذیل است: *اسینتوباکتر* 37/83 درصد، *سودوموناس آئروژینوزا* 24/32 درصد، *کلبسیلا پنومونیه* 13/52 درصد، *اشریشیا کلی* 10/82 درصد، *انتروباکتر* 5/41 درصد، *سیتروباکتر کوسری*

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

2/7 درصد و *استافیلوکوکوس اورئوس* 5/41 درصد می‌باشد(24). در مطالعه Shen و همکاران نیز شایع‌ترین میکروارگانیسم *اسینتو باکتر بومانی* با 39/1 درصد، *سودوموناس آئروژینوزا* 12 درصد، *استافیلوکوکوس اورئوس* 9/92 درصد، و *کلبسیلا پنومونیه* نیز 7/6 درصد را به خود اختصاص داده است(19).

به نظر می‌رسد تفاوت در مطالعات مختلف به تفاوت‌های جغرافیایی و زمانی هر مطالعه وابسته است. یکی دیگر از تفاوت‌ها در میکروارگانیسم‌های شایع در هر بخش، به پروتکل‌های بهداشتی آن واحد مرتبط است(1). جهت جلوگیری از انتشار باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، استفاده از پروتکل‌های آنتی بیوتیک توصیه می‌شود. جهت کاهش مقاومت آنتی‌بیوتیکی رعایت دقیق پروتکل‌های بهداشت دست توسط پرسنل مراقبت‌های بهداشتی و تمیز کردن و ضدعفونی کردن یا استفاده تک‌نفره از اشیایی که با بیماران در تماس هستند (مانند گوشی پزشکی و کاف فشارخون) ضروری است. دستگاه‌های ساکن (مانند کاتترهای ادراری و داخل عروقی) باید فقط در صورت لزوم استفاده شوند و طبق پروتکل مناسب وارد شوند. پروتکل‌هایی برای ارزیابی استفاده روزانه و حذف سریع باید اجرا شود. در صورت امکان از مصرف ویال‌های دارویی چند بار مصرف خودداری شود. مصرف خوراکی کلرهگزیدین بروز پنومونی را در بین بیمارانی که از دستگاه تنفس مصنوعی استفاده می‌کنند، کاهش می‌دهد. افزایش داده‌ها از اجرای کلونیزاسیون جهانی (به‌عنوان مثال، حمام کردن با کلرهگزیدین) برای جلوگیری از عفونت در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه پشتیبانی می‌کند(25). تهدید سلامت عمومی از سوی باکتری‌های انتروباکتریاسیه مقاوم به کاربا‌پنم (carbapenem resistant enterobacteriacea) منجر به توصیه‌های بیشتری شده است، به‌ویژه برای CRE تولیدکننده کاربا‌پنماز، که نگرانی‌های بزرگ‌تری دارند. این توصیه‌ها شامل اقدامات احتیاطی تماس برای بیماران کلونیزه شده یا آلوده به CRE، اطلاع‌رسانی به مرکز پذیرش از مراکز انتقال چنین بیمارانی و تمیزکردن روزانه محیط است. غربالگری تماس‌ها و نظارت فعال برای این باکتری‌ها نیز ممکن است مناسب باشد(13). در مطالعه حاضر میکروارگانیسم‌های *اسینتوباکتر*، *انتروباکتر*، *سیتروباکتر*، *کلبسیلا پنومونیه* و *سودوموناس آئروژینوزا* بیش‌ترین حساسیت را به داروی کلیستین(به‌ترتیب34 درصد، 100 درصد، 100 درصد، 100 درصد، 80 درصد، 100 درصد) داشته است. در مطالعه خوش فطرت و همکاران نیز میکروارگانیسم *اسینتوباکتر بومانی*، *سودوموناس آئروژینوزا*، *انتروباکتر*، *سیتروباکتر* و *کلبسیلا پنومونیه* *بیشترین* حساسیت (به ترتیب با حساسیت 99/5 درصد، 91/7 درصد، 89/5 درصد،93/3 درصد و 86/7 درصد) را به کلیستین داشته‌اند. در مطالعه خوش فطرت، پروتئوس بالاترین حساسیت را سیپروفلوکساسین و ایمیپنم نشان داد و بیشترین مقاومت را به مروپنم نشان داد(21). با آن که در هر دو مطالعه *آسینتوباکتر* بیش‌ترین حساسیت را به کلیستین نشان داد ولی در مطالعه حاضر میزان مقاومت به شدت افزایش یافته است. این تفاوت می‌تواند به خاطر تفاوت در حجم نمونه‌گیری دو مطالعه باشد. یا این که نشان گر افزایش مقاومت *اسینتوباکتر* به این دارو باشد. در این مطالعه نیز تنها نمونه *پروتئوس* به سیپروفلوکساسین، ایمی‌پنم و مروپنم مقاوم بوده است. در مطالعه خوش فطرت و همکاران باکتری *اشریشیاکلی* بیش‌ترین حساسیت را به کلیستین و کم‌ترین حساسیت را به سیپروفلوکساسین نشان داده است(21). در مطالعه دکتر داودی و همکاران *اشریشیاکلی* بیش‌ترین حساسیت را به‌ترتیب به جنتامایسین (75 درصد) ایمی‌پنم (62/5 درصد) و بیش‌ترین مقاومت را به سفتریاکسون (87/5 درصد) از خود نشان داده است(18). در مطالعه حاضر بیش‌ترین مقاومت مربوط به سفکسیم (100 درصد) و و بیش‌ترین حساسیت مربوط به ایمی‌پنم (100 درصد) بوده است. در مطالعه Lamia Tilouch و همکاران *استافیلوکوکوس اورئوس* بالاترین در صد مقاومت را به پنی‌سیلین G (91/4

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

درصد) و به ونکومایسین (100 درصد) داشته است(25). در مطالعه داودی و همکاران نیز *استافیلوکوکوس اوروئوس* بیش‌ترین مقاومت را به پنی‌سیلین G (100 درصد) و بیشترین حساسیت را به ونکومایسن و کلیندامایسین (100 درصد) نشان داده است(18). در مطالعه حاضر *استافیلوکوکوس اورئوس* بیش‌ترین حساسیت را به‌ترتیب به سفوتاکسیم و ونکومایسن نشان داده است.

یکی از محدودیت‌های مهم موجود در این مطالعه، با توجه به گذشته‌نگر بودن آن، استفاده از روش diffusion Disk برای به‌دست آوردن حساسیت و مقاومت میکروبی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی چون ونکومایسین و کلیستین بود. درصورتی که برطبق دستورالعمل ارائه شده توسط CLSI، ارزیابی الگوی حساسیت/ مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها، تعیین Minimum Inhibitory Concentration (MIC) به روش میکروبراث دایلوشن می‌باشد. بنابراین نتایج به‌دست آمده در مورد این آنتی‌بیوتیک‌ها در این مطالعه، باید با احتیاط بیش‌تری مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

از همکاران واحد آزمایشگاه (خانم آذرگون و آقای طالبی و خانم میرزاخانی) و بایگانی (خانم امامی) و مرکز تحقیقات مرکز مقاومت‌های میکروبی بیمارستان آموزشی درمانی رازی قائمشهر کمال تشکر را داریم.

References

1. Bahadorizadeh L, Minaeian S, Taheri Tinjani R, Shamlou Mahmoudi F, Khazaie F, Alidoust L. Evaluation of phenotypic resistance pattern of gram-negative bacteria isolated from sputum of patients admitted to intensive care units of Firoozabadi hospital. Razi Journal of Medical Sciences 2021; 28(4): 135-144 (Persian).
2. Norouzi J. Review on Nosocomial Infections. Journal of Health Administration 2002; 5(13): 63-70 (Persian).
3. Kousha A, Kavakebi N, Alikhah F. Reporting problems of National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) in Tabriz hospitals. Journal of Health Administration 2016; 19(63): 45-54 (Persian).
4. Allegranzi B, Storr J, Dziekan G, Leotsakos A, Donaldson L, Pittet D. The first global patient safety challenge “clean care is safer care”: from launch to current progress and achievements. J Hosp Infect 2007;65(Suppl 2): 115-123.
5. Ghorbani N, Nassaji M, Ghorbani R. Incidence, risk factors and prognosis of nosocomial pneumonia in adult patients admitted in the intensive care unit. Koomesh 1399; 23(1): 78-83.
6. Mohammadi E. A Safe Method to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia (VAP): Endotracheal Tube Cuff Management. J Crit Care Nurs 2020; 13(2): 1-3 (Persian).
7. Sheybani F, Ghabouli MJ, Naderi H. A survey of the common etiologic agents of community-acquired pneumonia in Iran. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences 2015; 57(9): 1002-1015 (Persian).
8. Doulatyari A, Doulatyari S. The best strategiy prevention of VAP for Health care. EBNESINA 2010; 13(3): 74-78 (Persian).
9. Frondelius T, Atkova I, Miettunen J, Rello J, Jansson MM. Diagnostic and prognostic prediction models in ventilator-associated pneumonia: Systematic review and meta-analysis of prediction modelling studies. Journal of Critical Care 2022; 67: 44-56.
10. Tripathi S, Malik GK, Jain A, Kohli N. Study of ventilator associated pneumonia in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL 2010; 5(1).

11. Nateghian A, Omrani A, Alipour Z, Haerinejad M. Causes of ventilator associated pneumonia in pediatrics ICU. Iran South Med J 2016; 19(1): 98-105 (Persian).
12. Van Saene H, Baines P. The prevention of ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 1999; 341(4): 293-294.
13. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. Harrison's principles of internal medicine: McGraw Hill; 2001.
14. Hedayat Yaghoobi M, Kabir K, Rahimibashar F, Taher A, raji M. Gold Standard for Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Centers Without the Possibility of Performing Bronchoscopy: A Cross Sectional Study. J Crit Care Nurs 2019; 12(2): 12-20 (Persian).
15. Afjeh SA, Sabzehei MK, Karimi A, Shiva F, Shamshiri AR. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. Arch Iran Med 2010; 15(9): 567-571.
16. Evans CR, Sharpe JP, Swanson JM, Wood GC, Fabian TC, Croce MA, et al. Keeping it simple: impact of a restrictive antibiotic policy for ventilator-associated pneumonia in trauma patients on incidence and sensitivities of causative pathogens. Surg Infect 2018; 19(7): 672-678.
17. Humphries RM, Abbott AN, Hindler JA. Understanding and addressing CLSI breakpoint revisions: a primer for clinical laboratories. J Clin Microbiol 2019; 57(6): e00203-e00219.
18. Davoodi A, Pakdel A, Akbari Z, Davoodi L, Mirzakhani M, Soleimanpourian B, et al. Clinical Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia in Open Heart Surgery Patients Admitted to Intensive Care Units in Sari Fatemeh Zahra Hospital, 2017-2019. J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32(210): 116-124 (Persian).
19. Shen L, Wang F, Shi J, Xu W, Jiang T, Tang H, et al. Microbiological analysis of endotracheal aspirate and endotracheal tube cultures in mechanically ventilated patients. BMC Pulm Med 2019; 19(1): 162.
20. Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in critically III patients. Front Pharmacol 2019; 10: 482.
21. Khoshfetrat M, Keykha A, Sedaghatkia M, Farahmandrad R. Determination of antibiotic resistance pattern of organisms isolated from endotracheal tube cultures of patients admitted to intensive care unit. Arch Anesth Crit Care 2020; 6(3): 125-132.
22. Ding C, Zhang Y, Yang Z, Wang J, Jin A, Wang W, etal. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2017; 17(1): 468.
23. MehraliNejadian S, Izadpanah M, Soltani F, Sayadi S, Aghakouchakzadeh M. The Prevalence of Gram-Negative Microorganisms Isolated from VentilatorAssociated Pneumonia Patients in the Intensive Care Units of Southwest of Iran. J Pharm Care 2020; 8(2): 83-87.
24. Khelgi A, Prathab A. Bacteriological profile of ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital of South India with special reference to multi drug resistant pathogens. Int J Curr Microbiol App Sci 2017; 6(11): 541-548.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

25. Cruz JC, Martins CK, Piassi JE, Júnior IG, Junior JS, Faverani LP. Does chlorhexidine reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia in ICU patients? A systematic review and meta-analysis. Med Intensiva. 2023; 47(8):437-44.

26. Tilouche L, Ben Dhia R, Boughattas S, Ketata S, Bouallegue O, Chaouch C, et al. Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia: a study of bacterio-epidemiological profile and virulence factors. Curr Microbiol 2021; 78(7): 2556-2562.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]