

Antibiotic Resistance Pattern of Bacterial Agents Isolated from Blood Culture of Patients with Infective Endocarditis

Ghazale Hamedani¹,
Rozita Jalalian²,
Alireza Davoudi Badabi³,
Maryam Mirzakhani⁴,
Mona Moshiri⁵,
Mehrdad Gholami⁶

¹ Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Cardiovascular Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ BSc in Nursing, Fatemeh Zahra Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ PhD Student in Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Assistant Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 3, 2023; Accepted December 24, 2023)

Abstract

Background and purpose: The prevalence of bacterial infections and the type of bacteria involved in causing endocarditis and knowing their antibiotic resistance pattern are very important for the correct selection of antibiotics to treat these infections and the proper control of infection in the hospital. In this retrospective cross-sectional descriptive study, we investigated the antibiotic resistance pattern of bacterial agents isolated from blood cultures of patients with infective endocarditis.

Materials and methods: This retrospective study was conducted on patients with infective endocarditis admitted to Razi and Fatemeh Zahra teaching hospitals over the four years from 2019 to 2023. After collecting the data, it was entered into Excel software and then analyzed using SPSS version 19 software.

Results: Among 28 patients included in the study, 57.1% were men and 42.9% were women; the median age of patients was 56.79±13.41 years. The most common isolated microorganism was *Staphylococcus aureus* with 11 positive samples (39.2%). Ninety-three percent of the studied microorganisms were resistant to at least two drugs. The result of the treatment was not significantly related to any of the gender, type of valve, and type of isolated microorganism (P=0.624, P=1.000 and P=0.398, respectively).

Conclusion: In this study, gram-positive bacteria were the most common group of microorganisms causing infective endocarditis. A high percentage of resistance was observed against some antibiotics including penicillin, ceftazidime, and ceftriaxone, which should be considered in initial empiric antibiotic therapy among hospitalized patients with infective endocarditis.

Keywords: antibiotic; antimicrobial resistance; bacterial infections; endocarditis

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 33 (228): 94-103 (Persian).

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

الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل باکتریال جدا شده از کشت خون بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی در مراکز آموزشی-درمانی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

غزاله همدانی^۱رزیتا جلالیان^۲علیرضا داودی بدایی^۳مریم میرزاخانی^۴منا مشیری^۵مهرداد غلامی^۶

چکیده

سابقه و هدف: توجه به این که آگاهی از میزان شیوع عفونت‌های باکتریایی و نوع باکتری‌های دخیل در ایجاد اندوکاردیت و دانستن الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها برای انتخاب صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان این عفونت‌ها در بیمارستان بسیار اهمیت دارد، بنابراین این مطالعه با هدف بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی عوامل باکتریال جدا شده از کشت خون بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی، پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی-مقطعی گذشته‌نگر، بر روی بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی بستری شده در بیمارستان فاطمه‌الزهرا ساری و بیمارستان رازی قائم‌شهر بین سال‌های ۱۴۰۲ - ۱۳۹۸ انجام گرفت. داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در مجموع ۲۸ بیمار وارد مطالعه شدند که از این میان ۱۶ بیمار (۵۷/۱ درصد) مرد و ۱۲ بیمار (۴۳/۹ درصد) زن بودند و میانگین سنی آن‌ها برابر $56/79 \pm 13/41$ سال بود. بیش‌ترین میکروارگانیزم جدا شده *استافیلوکوکوس اورئوس* با ۱۱ نمونه مثبت (۳۹/۲ درصد) بود. هم‌چنین *استافیلوکوکوس اورئوس* و *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* بیش‌ترین مقاومت دارویی را نشان دادند. نتیجه درمان با هیچ‌یک از موارد جنسیت، نوع دریچه و نوع میکروارگانیزم جدا شده ارتباط معنی‌داری نداشت (به ترتیب $P=0/624$ ، $P=1/000$ و $P=0/398$).

استنتاج: در این مطالعه، باکتری‌های گرم مثبت شایع‌ترین گروه از میکروارگانیزم‌های ایجادکننده اندوکاردیت عفونی بودند. از طرفی، بیش‌ترین مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سلین، سفترایم و سفتریاکسون مشاهده شد که باید در درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی اولیه در بیماران بستری با اندوکاردیت باکتریایی عفونی مورد توجه قرار گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: آنتی‌بیوتیک، مقاومت ضد میکروبی، عفونت‌های باکتریایی، اندوکاردیت

مقدمه

عمدتاً باکتریایی است که با مرگ و میر و عوارض بالا مشخص می‌شود که اغلب تشخیص داده نمی‌شود یا

اندوکاردیت عفونی با درگیری عفونی دریچه‌های قلب تعریف می‌شود. این بیماری یک بیماری شدید و

E-mail: mehrdad_gholami90@yahoo.com

مؤلف مسئول: مهرداد غلامی - ساری: ۱۷ کیلومتر فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. کارشناسی ارشد پرستاری، بیمارستان فاطمه‌الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشجوی دکتری تخصصی ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. استادیار، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۷/۲۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۰/۳

مجموع ۹۰-۸۰ درصد موارد ارگانسیم‌های اندوکارдит عفونی را تشکیل می‌دهند (۴،۳).

تشخیص و درمان اندوکارдит عفونی دشوار است (۵). معیارهای اصلاح شده دوک می‌تواند برای کمک به تشخیص IE مورد استفاده قرار گیرد. این معیارها حساسیت کلی ۸۰ درصد دارند اما در موارد اندوکارдит دریچه مصنوعی یا عفونت‌های دستگاه الکترونیکی قابل کاشت این میزان به‌طور قابل توجهی کم‌تر است. کشت خون مثبت در تشخیص IE لازم است. در صورتی که کشت‌های خونی رشد نداشته باشد و شک بالینی به IE همچنان بالا باشد طولانی شدن انکوباسیون محیط کشت خون و آزمایش سرولوژی باید انجام شود. اگر بیماران برای اندوکارдит تحت عمل جراحی دریچه قرار بگیرند، تجزیه و تحلیل واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) بافت دریچه در اکثر موارد ارگانسیم عفونی را مشخص می‌کند (۵،۳).

مدت زمان درمان و انتخاب آنتی‌بیوتیک بستگی به ماهیت دریچه درگیر و الگوی مقاومت ارگانسیم عفونی دارد. بیماران در معرض عفونت *استافیلوکوکوس معمولاً* به درمان طولانی مدت با آنتی‌بیوتیک نیاز دارند. به‌طور کلی، درمان عفونت‌های *استافیلوکوکوسی* دریچه مصنوعی کاملاً مشابه دریچه طبیعی است اما نیاز به استفاده از ریفامپین و جنتامایسین دارد (۶). مدت زمان مطلوب طی مطالعات و نتیجه‌گیری‌های انجام شده، درمان آنتی‌باکتریال برای اندوکارдит دریچه طبیعی ۴ هفته و برای اندوکارдит دریچه مصنوعی ۶ هفته است (۷). به‌طور کلی، مداخله جراحی اولیه، از جمله ترمیم دریچه درمقابل تعویض، در صورت نارسایی حاد قلبی، عفونت گسترده با عوارض موضعی و آمبولیزاسیون شریانی مکرر استفاده می‌شود. پیشگیری و درمان رویدادهای آمبولی مکرر عامل اصلی مداخله جراحی است. امروزه تقریباً نیمی از موارد اندوکارдит عفونی تحت نوعی جراحی قرار می‌گیرند (۶). مطالعاتی نیز پیشنهاد می‌کنند تا حدالامکان از آزمایشات مدرن برای شناسایی دقیق

تنها در اواخر دوره بیماری تشخیص داده می‌شود. این بیماری اغلب در محیط مراقبت‌های بهداشتی به خصوص در موارد استفاده از وسایل داخل قلبی مثل دریچه‌های قلبی، داخل وریدی و یا در بیمارانی که همودیالیز می‌شوند و نقص ایمنی دارند ایجاد می‌شود و بیش از نیمی از موارد در بیماران بدون بیماری قلبی شناخته شده نیز رخ می‌دهد. از طرفی دیگر، اندوکارдит عفونی یک عارضه شناخته شده در بین معتادین تزریقی بوده که عمدتاً با شیوع بالای درگیری دریچه تریکوسپید در مطالعات مختلف، شناخته می‌شود. علی‌رغم مراقبت بهینه، میزان شیوع سالانه ۵ تا ۷/۹ مورد در صد هزار نفر جمعیت است که با وجود پیشرفت قابلیت‌های تشخیصی و گزینه‌های درمانی طی چند دهه اخیر، میزان مرگ و میر همچنان در ۱ سال به‌طور تقریبی به ۲۵-۳۰ درصد می‌رسد و در حدود ۵۰ درصد موارد مبتلا به *infective endocarditis; IE* حداقل یک عارضه برایشان ایجاد می‌شود. مردان بیش‌ترین درصد موارد IE را تشکیل می‌دهند. با این حال، شیوع IE در زنان نیز در حال افزایش است (۱).

تظاهرات اولیه بیماری ابتدا به‌صورت خفیف ظاهر می‌شود و تب طولانی مدت برای چندین ماه بدون تظاهرات دیگر، ممکن است تنها علامت بیماری باشد. از سوی دیگر، شروع بیماری می‌تواند حاد و شدید با تب بالا و متناوب باشد. علائم مرتبط دیگر، اغلب غیر اختصاصی بوده و شامل خستگی، میالژی، آرترالژی، سر درد، لرز، تهوع و استفراغ است (۲). *استافیلوکوکوس اورئوس* که به‌عنوان ارگانسیم اصلی در کشورهای توسعه یافته شناخته شده است که طی مطالعات انجام شده حدود ۲۶/۶ درصد و بعضی مطالعات تا ۴۰ درصد را نیز گزارش کرده‌اند، منجر به شکل تهاجمی این بیماری می‌شود که اغلب در افراد بیمار با نقص ایمنی یا مسن ایجاد می‌شود. پس از آن *استرپتوکوک‌های گروه ویریدنس* ۱۸/۷ درصد، دیگر *استرپتوکوک‌ها* ۱۷/۵ درصد و *انتروکوکوس‌ها* ۱۰/۵ درصد موارد را شامل می‌شوند. این ارگانسیم‌ها در

این مطالعه توصیفی- مقطعی گذشته‌نگر، به بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی عوامل باکتریال جدا شده از کشت خون بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی، پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران به شماره کد مصوبه اخلاق (IR.MAZUMS.REC.1401.326) تصویب شد. مطالعه فوق مطالعه‌ای توصیفی- مقطعی گذشته‌نگر می‌باشد که بر روی بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی بستری شده در بیمارستان فاطمه الزهرا ساری و بیمارستان رازی قائم‌شهر در سال ۱۴۰۲-۱۳۹۸ (دوره ۴ ساله) انجام گرفت. نمونه‌گیری به صورت سرشماری و در دسترس انجام گرفت. طی نامه نگاری بین دانشکده و بیمارستان، پس از مراجعه به بایگانی بیمارستان فاطمه الزهرا ساری و رازی قائم‌شهر، پرونده‌های مورد نظر دریافت شده و اطلاعات مورد نیاز (شامل اطلاعات دموگرافیک، بالینی، نتایج کشت آزمایشگاهی و الگوی مقاومت دارویی) از روی پرونده بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی و دفتر کار آزمایشگاه‌ها استخراج و ثبت گردید.

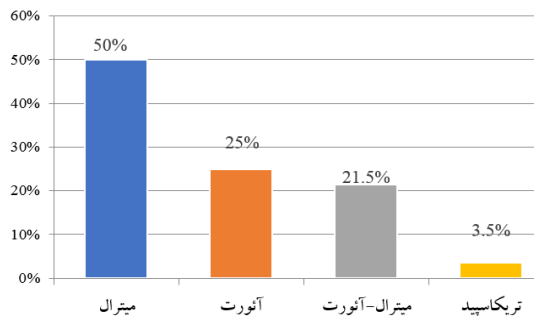
تمامی بیماران مبتلا و مشکوک به ابتلا به اندوکاردیت عفونی بستری در بیمارستان فاطمه‌الزهرا ساری و بیمارستان رازی قائم‌شهر بین سال‌های ۹۸ تا ۱۴۰۲ بدون در نظر گرفتن سن و جنس وارد مطالعه شد. پرونده‌هایی که کامل نبودند و تشخیص اندوکاردیت غیر قطعی بود، از مطالعه خارج شدند. از کرایت‌ریا دوک به عنوان روش اصلی تشخیصی برای IE استفاده شد و اکوکاردیوگرام مری و کشت خون بر روی بیماران انجام گرفت. جهت شناسایی باکتری‌های پاتوژن آزمون‌های میکروبیولوژیکی بیوشیمیایی شامل کشت بر روی محیط‌های مرسوم میکروبی و رنگ‌آمیزی گرم انجام شد. جهت ارزیابی حساسیت و مقاومت باکتری‌های گرم مثبت و منفی، تست آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده برای

عوامل بیماری‌زا استفاده شود. معیارهای تشخیصی جدیدی برای ادغام این روش‌ها جهت بهبود حساسیت تشخیصی نیز معرفی شده است (۸). از طرفی در دهه‌های اخیر، به دلیل تکامل باکتری‌ها و استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها، مقاومت دارویی باکتری‌ها بخصوص در مورد *استافیلوکوکوس اورئوس* به تدریج افزایش یافته، لذا میزان عفونت MRSA در سراسر جهان افزایش یافته است و درمان بالینی ضد عفونی MRSA دشوارتر شده است. مطالعات نشان داده است که مکانیسم‌های مقاومت *استافیلوکوکوس اورئوس* به‌ویژه برای MRSA بسیار پیچیده هستند، زیرا در برابر انواع آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم است (۹). همین امر منجر به نیاز به گزینه‌های مختلف درمان آنتی‌بیوتیکی مانند آنتی‌بیوتیک‌های جدیدتر و درمان‌های ترکیبی شده است (۴). امروزه، میزان شیوع بیماری اندوکاردیت عفونی در جمعیت عمومی رو به افزایش است و با وجود بهبود روش‌های درمانی و تشخیصی، این بیماری همچنان میزان مرگ و میر بالایی دارد، که می‌تواند ناشی از عدم پاسخگویی و تاثیر روش‌های درمانی موجود، به روی گونه‌های میکروبی این بیماری باشد. لذا بهتر است مطالعاتی در زمینه الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی برای درمان موثرتر در این بیماران انجام گردد. با توجه به این که در نقاط مختلف کشور و منطقه مورد مطالعه، در مطالعاتی محدود به بررسی نوع ارگانیزم‌های دخیل در ایجاد IE و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها پرداخته شده است، اما با بررسی‌های سالیانه و پیوسته الگوی مقاومت در بین این بیماران، می‌توان به تغییرات الگوی مقاومت و توزیع فراوانی میکروارگانیزم‌ها در بیماران مبتلا به اندوکاردیت عفونی پی برد که نشان دهنده الویت انجام این دست مطالعات می‌باشد.

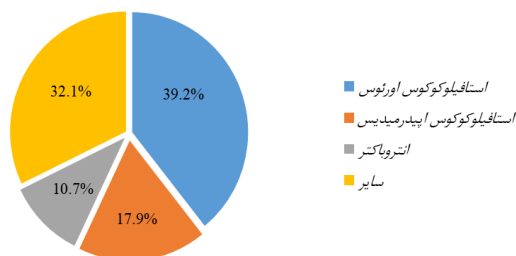
با توجه به این که آگاهی از میزان شیوع عفونت‌های باکتریایی و نوع باکتری‌های دخیل در ایجاد IE دانستن الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها برای انتخاب صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان این عفونت‌ها و کنترل صحیح عفونت در بیمارستان بسیار اهمیت دارد، بنابراین در

بستری معادل ۳۹ روز بود که میانگین روزهای بستری ۱۰/۰۳±۱۴/۱۱ روز بود. از مجموع بیماران تحت مطالعه، ۱۶ بیمار (۵۷/۱ درصد) دارای دریچه طبیعی و ۱۲ بیمار (۴۲/۹ درصد) دارای دریچه مصنوعی بودند. ۱۴ نفر (۵۰/۰ درصد) دریچه میترا، ۷ نفر (۲۵/۰ درصد) دریچه آئورت، ۶ نفر (۲۱/۵ درصد) میترا-آئورت شان و ۱ نفر (۳/۵ درصد) دریچه تریکاسپید درگیری داشت (نمودار شماره ۱).

از بین میکروارگانیزم‌های جدا شده از کشت خون، ۱۹ مورد (۶۷/۹ درصد) باکتری گرم مثبت و ۹ مورد (۳۲/۱ درصد) باکتری گرم منفی بود. بیشترین میکروارگانیزم جدا شده *استافیلوکوکوس اورئوس* با ۱۱ نمونه مثبت (۳۹/۲ درصد) و کمترین آن گروه *Streptococcus B hemolytic group A* با ۱ نمونه مثبت (هر کدام ۳/۶ درصد) بود (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱: فراوانی نوع دریچه و نام دریچه‌های نمونه مورد بررسی



نمودار شماره ۲: درصد فراوانی باکتری‌های جدا شده در نمونه‌های کشت خون مثبت

بیشترین مقاومت دارویی را *استافیلوکوکوس اورئوس* و *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* داشته است. ۹۳ درصد

ارزیابی مقاومت/حساسیت ایزوله‌ها، آمیکاسین، ایمپنم، سفیکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم، سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول، جنتامایسین، کولیستین، سفالوتین، سفالکسین، کلیندامایسین، وانکومایسین، آمپی‌سیلین، پنی‌سیلین، کلرامفنیکل، آگراسیلین، اریترومایسین و افلوکساسین بود. پس از انکوباسیون پلیت حاوی دیسک‌های مورد مطالعه به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه، قطر هاله عدم رشد اطراف هر دیسک اندازه‌گیری و نتایج به صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم برحسب گایدلاین Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) گزارش شد.

داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار Excel شد و سپس با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار P-value کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تحت بررسی در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بعد از بررسی پرونده‌های مرکز فاطمه زهرا ۱۱۶ اکوی احتمالی اندوکاردیت مشاهده شد که ۲۶ مورد آن‌ها دارای کشت خون مثبت بودند (۳ مورد قارچ و ۲۳ مورد باکتری)، ۳۹ مورد کشت خون منفی و ۵۱ مورد نیز نامشخص بودند. هم‌چنین بعد از بررسی پرونده‌های مرکز رازی ۲۷ اکوی احتمالی اندوکاردیت مشاهده شد که ۵ مورد آن‌ها کشت خون مثبت بودند (همه موارد باکتری)، ۱۶ مورد کشت خون منفی و ۶ مورد نامشخص بودند.

بیمارانی که اکوکاردیوگرافی مثبت به همراه کشت خون مثبت داشتند؛ وارد مطالعه شدند که در مجموع ۲۸ مورد شامل ۲۳ نفر از بیماران بیمارستان فاطمه الزهرا و ۵ نفر از بیماران بیمارستان رازی وارد مطالعه شدند. از این میان ۱۶ نفر (۵۷/۱ درصد) از بیماران مذکور بودند. بیماران مورد مطالعه از سن ۲۲ الی ۸۵ سال بودند که میانگین سنی آن‌ها برابر ۱۳/۴۱±۷۹/۵۶ سال بود. کم‌ترین روز بستری در مطالعه حاضر یک روز و بیشترین روز

از میکروارگانیسم‌های مورد مطالعه حداقل به دو دارو مقاوم بودند. به‌طور کلی باکتری‌های گرم مثبت مقاومت بیشتری نسبت به باکتری‌های گرم منفی داشتند، اما به‌طور خاص در مقاومت بیش‌تر مساوی سه دارو، باکتری‌های گرم منفی مقاومت بیش‌تری را نشان دادند. بیش‌ترین درصد مقاومت در برابر پنی‌سیلین، سفتراییدیم و سفتریاکسون (به ترتیب ۹۴/۱، ۸۸/۹ و ۸۸/۹ درصد) و کم‌ترین مقاومت در برابر ونکوماسین، سفالوتین و کولیستین (به ترتیب ۵، ۲۰ و ۲۰ درصد) مشاهده شد. نکته‌ی قابل توجه این بود که در سه نمونه‌ای که برایشان سفالکسین استفاده شد هر سه نمونه حساس به این آنتی‌بیوتیک بودند. هم‌چنین الگوی مقاومت ضد میکروبی بر اساس علت عفونت در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. مشاهده

شد که پاتوژن‌های گرم مثبت درگیر در ۶۸/۸، \pm IE درصد به سه یا بیش‌تر از ترکیبات ضد میکروبی مقاوم بودند، در حالی که ۵/۲ درصد به همه آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه حساس بودند. در میان افراد مورد بررسی ۲۱ نفر (۷۵/۰ درصد) بهبودی نسبی پیدا کرده و ۵ نفر (۱۷/۹ درصد) فوت کردند. نتیجه درمان با هیچ یک از موارد جنسیت، نوع درجه و نوع میکروارگانیسم جدا شده ارتباط معنی‌داری نداشت (به ترتیب $P=۰/۶۲۴$ ، $P=۱/۰۰۰$ و $P=۰/۳۹۸$). البته لازم به ذکر است که از بین میکروارگانیسم‌های جدا شده از کشت خون، استافیلوکوکوس اورئوس بیش‌ترین مرگ و میر را به خود اختصاص داده است که البته با توجه به تعداد نمونه‌ها، دور از ذهن نبود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: الگوی مقاومت ضد میکروبی بر اساس عامل عفونت

نام باکتری (n=۲۸)	عدم مقاومت (n=۲۱) (۷ درصد)	مقاوم به یک دارو	مقاوم به دو دارو (n=۵) (۱۷/۸ درصد)	مقاوم به بیشتر مساوی سه دارو (n=۲) (۷/۲ درصد)
	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
گرم مثبت (۱۹)	۱ (۵/۲)	۰	۵ (۲۶)	۱۳ (۶۸/۸)
استافیلوکوکوس اورئوس (۱۱)	۰	۰	۴ (۳۶)	۷ (۷۸)
استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس (۵)	۰	۰	۰	۴ (۸۰)
استرپتوکوکوس غیر همولیتیک (۲)	۰	۰	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)
استرپتوکوکوس باهمولیتیک گروه (1)A	۰	۰	۰	۱ (۱۰۰)
گرم منفی (۹)	۱ (۱۱)	۰	۰	۸ (۸۹)
گروه انتروباکتر (۳)	۱ (۳۴)	۰	۰	۲ (۶۶)
کلسیلا (۲)	۰	۰	۰	۲ (۱۰۰)
اشریشیا کلی (۲)	۰	۰	۰	۲ (۱۰۰)
اسیتوباکتر (۱)	۰	۰	۰	۱ (۱۰۰)
سپتروباکتر (۱)	۰	۰	۰	۱ (۱۰۰)

جدول شماره ۲: بررسی فراوانی و ارتباط نتیجه درمان با جنسیت، نوع درجه و نوع میکروارگانیسم در بیماران تحت مطالعه

خصوصیت	بهبود یا رضایت تعداد (درصد)	فوت تعداد (درصد)	نتیجه تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری
جنسیت	۱۴ (۶۰/۹)	۲ (۴۰/۰)	۱۶ (۵۷/۱)	۰/۶۲۴
مذکر	۹ (۳۹/۱)	۳ (۶۰/۰)	۱۲ (۴۲/۹)	
مونث	۳ (۱۰۰/۰)	۰	۳ (۱۰۰/۰)	
مجموع	۲۳ (۱۰۰/۰)	۲ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	
نوع درجه	۱۳ (۵۶/۵)	۳ (۶۰/۰)	۱۶ (۵۷/۱)	۱/۰۰۰
طبیعی	۱۰ (۴۳/۵)	۲ (۴۰/۰)	۱۲ (۴۲/۹)	
مصنوعی	۳ (۱۰۰/۰)	۱ (۲۰/۰)	۴ (۱۰۰/۰)	
مجموع	۲۳ (۱۰۰/۰)	۳ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	
نام درجه	۵ (۲۱/۷)	۲ (۵۰/۰)	۷ (۲۵/۰)	۰/۴۷۸
آورت	۱ (۴/۳)	۰	۱ (۳/۵)	
تریکاسپید	۱۲ (۵۲/۱)	۲ (۵۰/۰)	۱۴ (۵۰/۰)	
میتال	۵ (۲۱/۹)	۱ (۲۰/۰)	۶ (۲۱/۵)	
میتال - آورت	۳ (۱۰۰/۰)	۱ (۲۰/۰)	۴ (۱۰۰/۰)	
مجموع	۲۳ (۱۰۰/۰)	۳ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	
نوع میکروارگانیسم	۱ (۴/۳)	۰	۱ (۳/۶)	۰/۳۹۸
<i>Acinetobacter Spp</i>	۲ (۸/۷)	۰	۲ (۷/۱)	
<i>E.coli</i>	۳ (۱۳/۰)	۰	۳ (۱۰/۷)	
<i>Enterobacter Spp</i>	۱ (۴/۳)	۱ (۲۰/۰)	۲ (۷/۱)	
<i>Klebsiella Spp</i>	۷ (۳۰/۴)	۴ (۸۰/۰)	۱۱ (۳۹/۲)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	۵ (۲۱/۷)	۰	۵ (۱۷/۹)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	۲ (۸/۷)	۰	۲ (۷/۱)	
<i>Nonhemolytic Streptococci</i>	۱ (۴/۳)	۰	۱ (۳/۶)	
<i>Group A beta-hemolytic Streptococcus</i>	۲۳ (۱۰۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	
مجموع	۲۳ (۱۰۰/۰)	۳ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	

هزار نفر در سال گزارش شده بود و هم‌چنین میزان مرگ و میر ۲۴ درصدی به علت اندوکاردیت عفونی مشاهده شده است (۱۰).

در مطالعه Pericas و همکاران مرگ و میر در بیمارستان ۳۰ درصد بود، در مطالعه حاضر نیز ۵ بیمار در پیگیری‌های به عمل آمده فوت شده بودند که ۱۷/۸ درصد بیماران را شامل می‌شد (۱۱). در مطالعه حاضر شایع‌ترین دریاچه درگیر میترال بود و در مطالعه Ferraris و همکاران دریاچه‌های میترال و آنورت شایع‌ترین دریاچه‌های درگیر شناخته شده بودند که نتایج یکسان با مطالعه حاضر داشت، اما با مطالعه کرامت و همکاران متفاوت بود؛ آن‌ها گزارش کردند که دریاچه تری کوسپید بیش‌ترین میزان درگیری را دارد که البته علت آن را می‌توان به گروه مورد مطالعه‌شان که اکثریت بیماران را معتادین تزریقی تشکیل میدادند، نسبت داد (۱۲، ۱۳).

در مطالعه Yamego و همکاران به روی ۴۸ بیمار هیچ موردی از اعتیاد تزریقی یافت نشده بود، اما در مطالعه مشابه دیگری که توسط Radmehr و همکاران در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران در طی ۱۰ سال به روی ۶۷ بیمار با اندوکاردیت دریاچه تریکوسپید با میانگین سنی $25/52 \pm 7/35$ سال انجام شد؛ بیش‌تر بیماران مرد (۷۴/۶۳ درصد) و معتاد تزریقی (۷۴/۶ درصد) بودند و شایع‌ترین عامل بیماری/استافیلوکوکوس مطالعه (۶۲/۳ درصد) بود، که با مطالعه‌ی حاضر در ساری نتایج مشابه دارد (۱۴، ۱۵).

در مطالعه حاضر، شایع‌ترین عامل بیماری استافیلوکوکوس اورئوس (۳۹/۲ درصد) بود که البته با در نظر گرفتن انواع استافیلوکوکوس‌های موجود در مطالعه (اورئوس و اپیدرمیدیس)، این مقدار به ۵۷/۱ درصد می‌رسد.

در مطالعه حاضر شایع‌ترین میکروارگانسیم‌های یافت شده به ترتیب استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، انتروباکتر بوده است و در مطالعه Ferraris و همکاران استافیلوکوکوس اورئوس شایع‌ترین پاتوژن

در جدول شماره ۳، ارتباط نتیجه درمان با سن و طول مدت بستری بیماران بررسی شد. هیچ ارتباط معنی‌داری میان هیچ یک نمی‌باشد ($P=0/648$ برای ارتباط سن (سال) و بهبود یا فوت و $P=0/139$ برای ارتباط طول مدت بستری (روز) و بهبود یا فوت).

جدول شماره ۳: ارتباط نتیجه درمان با سن و طول مدت بستری بیماران

خصوصیت سن (سال)	تعداد (درصد)	انحراف معیار \pm میانگین	سطح معنی داری
بهبود یا رضایت	۲۳ (۸۲/۱۴)	$56/57 \pm 14/022$	۰/۶۴۸
فوت	۵ (۱۷/۸۵)	$57/80 \pm 11/454$	
مجموع	۲۸ (۱۰۰/۰)	-	
طول مدت بستری (روز)			
بهبود یا رضایت	۲۳ (۸۲/۱۴)	$15/09 \pm 10/698$	۰/۱۳۹
فوت	۵ (۱۷/۸۵)	$9/60 \pm 4/450$	
مجموع	۲۸ (۱۰۰/۰)	-	

بحث

بعد از بررسی پرونده‌های مرکز فاطمه زهرا ۱۱۶ اکوی احتمالی اندوکاردیت مشاهده شد که ۲۶ مورد آن‌ها دارای کشت خون مثبت بودند (۳ مورد قارچ و ۲۳ مورد باکتری)، ۳۹ مورد کشت خون منفی و ۵۱ مورد نیز نامشخص بودند. هم‌چنین بعد از بررسی پرونده‌های مرکز رازی ۲۷ اکوی احتمالی اندوکاردیت مشاهده شد که ۵ مورد آن‌ها کشت خون مثبت بودند (همه موارد باکتری)، ۱۶ مورد کشت خون منفی و ۶ مورد نامشخص بودند. بیماری‌هایی که اکوکاردیوگرافی مثبت به همراه کشت خون مثبت داشتند (براساس معیار دوک)؛ وارد مطالعه شدند. در مجموع ۲۸ مورد شامل ۲۳ نفر از بیماران بیمارستان فاطمه الزهرا و ۵ نفر از بیماران بیمارستان رازی وارد مطالعه شدند. از این میان ۱۶ نفر (۵۷/۱ درصد) بیماران مذکر بودند. بیماران مورد مطالعه از سن ۲۲ الی ۸۵ سال بودند که میانگین سنی آن‌ها برابر $56/79 \pm 13/41$ سال بود.

در مطالعات مختلف میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری متفاوت بوده است که در مطالعه Cresti و همکاران میزان شیوع اندوکاردیت ۴/۶ از هر ۱۰۰ هزار نفر در سال و در سن بیش از ۶۵ سال، ۱۱/۷ از هر ۱۰۰

(۳۰ درصد) و به دنبال آن استرپتوکوکوس‌ها بودند (۱۲). در مطالعه Cresti و همکاران نیز شایع‌ترین میکروارگانیزم‌ها به ترتیب استافیلوکوکوس اورئوس (۲۵ درصد) و استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی (۲۲ درصد) بود (۱۰). در مطالعه دیگر توسط Andrade و همکاران نیز رایج‌ترین میکروارگانیزم‌های یافت شده از ژانویه ۲۰۰۹ تا دسامبر ۲۰۱۵ از بیماران اندوکاردیتی به ترتیب استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و استافیلوکوکوس اورئوس، بوده است (۱۶). هم‌چنین در مطالعه Papakonstantinou و همکاران بر روی ۸۲ بیمار، شایع‌ترین میکروارگانیزم‌ها را استافیلوکوکوس اورئوس (۲۹ درصد)، استرپتوکوکوس (۱۸ درصد) و گونه‌های انتروکوکوس (۱۴/۵ درصد) تشکیل داده بودند (۱۷).

با توجه به اکثریت مطالعات انجام شده و هم‌چنین مطالعه Slipczuk و همکاران طی بررسی ۵۰ سال گذشته از سرتاسر جهان، رشد استافیلوکوکوس اورئوس به میزان ۲۱ تا ۳۰ درصد به خصوص در دهه گذشته مشاهده گردید (۱۸).

در بررسی Pericas و همکاران به روی مقاومت آنتی‌بیوتیکی میکروارگانیزم‌های یافت شده در بیماران با عفونت اندوکاردیت، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسین، آمپی‌سیلین و سفتریاکسون مشاهده شده بود، که در مطالعه حاضر نیز مقاومت به سفتریاکسون در ۸ نمونه (۸۸/۹ درصد از مواردی که سفتریاکسون برای آن‌ها مورد آزمایش قرار گرفت) مشاهده شد (۱۱). در مطالعه Obrink-Hansen و همکاران بر روی ۴۶ بیمار مبتلا به اندوکاردیت بستری در بیمارستان شامل ۳۹ مرد و ۷ زن، نتایج نشان داد تمامی نمونه‌های استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس به دست آمده از کشت‌های خون به پنی‌سیلین حساس بودند، اما در مطالعه حاضر هفت نمونه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم در برابر پنی‌سیلین یافت شد و هم‌چنین بیش‌ترین مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین بود (۱۹).

در سایر مطالعات آندمیک انجام شده در شهرهای ایران مثل همدان توسط مجذوبی و همکاران به روی ۵۲ نمونه بالینی کشت خون از بیماران بستری در دو بیمارستان بعثت و سینا در شهر همدان طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۵ نشان می‌دهد استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی شایع‌ترین پاتوژن موجود در خون بوده است که مقاومت آنتی‌بیوتیکی به نسبت زیادی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های وانکومایسین، کلیندامایسین و آگراسیلین داشته است، در حالی که در مطالعه حاضر کم‌ترین مقاومت یا به عبارتی بیش‌ترین حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک وانکومایسین و بیش‌ترین مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و بعد از آن سفتازیدیم و سفتریاکسون وجود داشت (۲۰).

بر اساس یافته‌های به دست آمده می‌توان نتیجه گرفت الگوی عوامل باکتریال دخیل در اندوکاردیت عفونی و هم‌چنین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی عوامل باکتریال جدا شده از کشت خون بیماران تغییر کرده است و نیاز است که عوامل مسبب و الگوی مقاومت دارویی در هر منطقه به صورت پیوسته مورد مطالعه قرار گیرد؛ نبود. در این مطالعه، بیش‌ترین حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک وانکومایسین و بیش‌ترین مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین بود. شایع‌ترین میکروارگانیزم‌های جدا شده از کشت خون به ترتیب استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و انتروباکتر و شایع‌ترین دریچه درگیر، میترا بود.

از محدودیت‌های اصلی این مطالعه با توجه به گذشته نگر بودن آن، می‌توان به محدود بودن اطلاعات تنها به سوابق پزشکی بیماران و هم‌چنین حجم نمونه ناکافی اشاره نمود که با در نظر گرفتن این محدودیت‌ها، گام بعدی انجام یک مطالعه کوهورت آینده نگر چند مرکزی در منطقه می‌تواند باشد. هم‌چنین جهت حصول نتایج دقیق‌تر حساسیت و مقاومت عوامل بیماری‌زا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل (ونکومایسین، آگراسیلین و کولیستین) انجام تست MIC به جای دیسک دیفیوژن پیشنهاد می‌گردد.

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد.

همچنین از مرکز تحقیقات مرکز مقاومت های میکروبی بیمارستان آموزشی درمانی رازی قائمشهر کمال تشکر را داریم.

References

- Shmueli H, Thomas F, Flint N, Setia G, Janjic A, Siegel RJ. Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(15): e017293 .
- Gupta A, Mendez MD. Endocarditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright; 2023.
- Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)* 2020; 20(1): 31-35.
- Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA* 2018; 320(1): 72-83.
- Mgbojikwe N, Jones SR, Leucker TM, Brotman DJ. Infective endocarditis: Beyond the usual tests. *Cleve Clin J Med* 2019; 86(8): 559-567.
- Yallowitz AW, Decker LC. Infectious Endocarditis In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Luque Paz D, Lakbar I, Tattevin P. A review of current treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19(3): 297-307.
- Plicht B, Lind A, Erbel R. Infective endocarditis: New ESC guidelines 2015. *Internist* 2016; 57(7): 675-690.
- Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 107.
- Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(1): 27-35.
- Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, et al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(12): O1075-1083.
- Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, Mazzali C, Orlando G, Rizzardini G, et al. Profile of infective endocarditis observed from 2003-2010 in a single center in Italy. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 545.
- Keramat F, Homayoonfar S, Seif Rabiei MA, Abbasi K, Saadatmand A. Antibiotic resistance pattern of bacterial agents isolated from blood culture of patients with infective endocarditis. *Tehran Univ Med J* 2019; 77(4): 240-245 (Persian).
- Yameogo NV, Sondo KA, Yameogo AA, Kagambega LJ, Mandi DG, Kologo KJ, et al. Epidemiological and clinical features, ultrasound findings and prognosis of right-sided infective endocarditis in a teaching hospital in Ouagadougou. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24(5): 171-173.
- Radmehr H, Shahzadi M, Bakhshandeh AR, Torfi Y. Tricuspid valve endocarditis surgery: results of 67 patients. *Tehran Univ Med J* 2009; 67(5): 341-346 (Persian).
- Andrade MO, Raffoul GES, Macedo MT,

- Silva C, Teixeira MAS, Pontes SJN, et al. Experience of treatment of prosthetic valve endocarditis: a retrospective single-center cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2018; 136(4): 287-291.
17. Papakonstantinou PE, Samonis G, Andrianaki AM, Christofaki M, Dimopoulou D, Papadakis J, et al. Epidemiology, Microbiological and Clinical Features, Treatment, and Outcomes of Infective Endocarditis in Crete, Greece. *Infect Chemother* 2018; 50(1): 21-28.
18. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PloS One* 2013; 8(12): e82665.
19. Öbrink-Hansen K, Wiggers H, Bibby BM, Hardlei TF, Jensen K, Kragh Thomsen M, et al. Penicillin G Treatment in Infective Endocarditis Patients-Does Standard Dosing Result in Therapeutic Plasma Concentrations? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017; 120(2): 179-186.
20. Majzoobi M, Pirdehghan A, Rashidian Z, Saadatmand A. Etiologic Agents and Antibiotic Resistance Pattern of Community- and Hospital-Acquired Infections. *Avicenna J Clin Med* 2018; 25: 41-48 (Persian).