

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 بدابی^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 میکروارگانیسم 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 دریاچه و نوع میکروارگانیسم 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 میکروارگانیسم‌های ایجادکننده اندوکاردیت عفونی بودند. از طرفی، بیش‌ترین مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین، سفتراییدیم 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

اندوکاردیت عفونی با درگیری عفونی دریچه‌های عمدتاً باکتریایی است که با مرگ و میر و عوارض بالا قلب تعریف می‌شود. این بیماری یک بیماری شدید و

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 فاطمه الزهرا، 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: ۱۴۰۲/۷/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۷/۲۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۰/۳

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

تظاهرات اولیه بیماری ابتدا به صورت خفیف ظاهر می شود و تب طولانی مدت برای چندین ماه بدون تظاهرات دیگر، ممکن است تنها علامت بیماری باشد. از سوی دیگر، شروع بیماری می تواند 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 به عنوان ارگانیسم 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 کرده اند، منجر به شکل تهاجمی این بیماری می شود که اغلب در افراد بیمار با نقص ایمنی یا مسن ایجاد می شود. پس از آن استرپتوکوک های گروه ویریدنس ۱۸/۷ درصد، دیگر استرپتوکوک ها ۱۷/۵ درصد و انتروکوکوس ها ۱۰/۵ درصد موارد را شامل می شوند. این ارگانیسم ها در

مجموع ۹۰-۸۰ درصد موارد ارگانیسم های اندوکاردیت عفونی را تشکیل می دهند (۳،۴).

تشخیص و درمان اندوکاردیت عفونی دشوار است (۵). معیارهای اصلاح شده دوک می تواند برای کمک به تشخیص IE مورد استفاده قرار گیرد. این معیارها حساسیت کلی ۸۰ درصد دارند اما در موارد اندوکاردیت دریچه مصنوعی یا عفونت های دستگاه الکترونیکی قابل کاشت این میزان به طور قابل توجهی کم تر است. کشت خون مثبت در تشخیص IE لازم است. در صورتی که کشت های 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 اندوکاردیت تحت عمل جراحی دریچه قرار بگیرند، تجزیه و تحلیل واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) بافت دریچه در اکثر موارد ارگانیسم عفونی را مشخص می کند (۳،۵).

مدت زمان درمان و انتخاب آنتی بیوتیک بستگی به ماهیت دریچه درگیر و الگوی مقاومت ارگانیسم عفونی دارد. بیماران در معرض عفونت استافیلوکوکوس معمولاً به درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیک نیاز دارند. به طور کلی، درمان عفونت های استافیلوکوکوسی دریچه مصنوعی کاملاً مشابه دریچه طبیعی است اما نیاز به استفاده از ریفامپین و جنتامایسین دارد (۶). مدت زمان مطلوب طی مطالعات و نتیجه گیری های انجام شده، درمان آنتی باکتریال برای اندوکاردیت دریچه طبیعی ۴ هفته و برای اندوکاردیت دریچه مصنوعی ۶ هفته است (۷). به طور کلی، مداخله جراحی اولیه، از جمله ترمیم دریچه در مقابل تعویض، در صورت نارسایی حاد قلبی، عفونت گسترده با عوارض موضعی و آمبولیزاسیون شریانی مکرر استفاده می شود. پیشگیری و درمان رویدادهای آمبولی مکرر عامل اصلی مداخله جراحی است. امروزه تقریباً نیمی از موارد اندوکاردیت عفونی تحت نوعی جراحی قرار می گیرند (۶). مطالعاتی نیز پیشنهاد می کنند تا حداقل امکان از آزمایشات مدرن برای شناسایی دقیق

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.

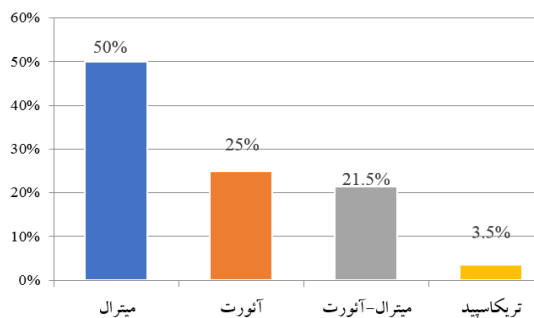
تمامی بیماران مبتلا و مشکوک به ابتلا به اندوکاردیت عفونی بستری در بیمارستان فاطمه الزهرا ساری و بیمارستان رازی قائم‌شهر بین سال‌های ۹۸ تا ۱۴۰۲ بدون در نظر گرفتن سن و جنس وارد مطالعه شد. و پرونده‌هایی که کامل نبودند و تشخیص اندوکاردیت غیر قطعی بود، از مطالعه خارج شدند. از کرایت‌ریا دوک به عنوان روش اصلی 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.

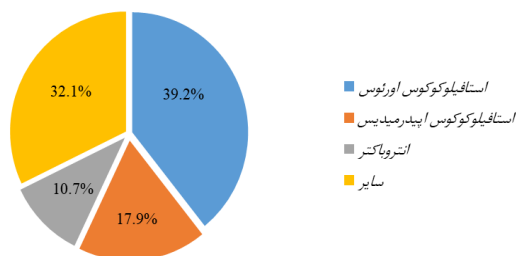
با توجه به این که آگاهی از میزان شیوع عفونت‌های باکتریایی و نوع باکتری‌های دخیل در ایجاد IE و دانستن الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها برای انتخاب صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان این عفونت‌ها و کنترل صحیح عفونت در بیمارستان بسیار اهمیت دارد، بنابراین در

بستری معادل ۳۹ روز بود که میانگین روزهای بستری $10/03 \pm 14/11$ 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، آمپی سیلین، پنی سیلین، کلرامفنیکل، اگزاسیلین، 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 اندازه گیری و نتایج به صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم برحسب گایدلاین Clinical and Laboratory (CLSI) Standards Institute 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 $56/79 \pm 13/41$ 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 ونکومايسين، 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 براساس علت عفونت در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. مشاهده

شد که پاتوژن‌های گرم مثبت درگیر در ۶۸/۸، ۱E، 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 $P=0/624$ ، $P=1/000$ و $P=0/398$). 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=28)	عدم مقاومت (n=21) (۷ درصد)	مقاوم به یک دارو	مقاوم به دو دارو (n=5) (۱۷/۸ درصد)	مقاوم به بیش‌تر مساوی سه دارو (n=2) (۷/۲ درصد)
تعداد (درصد)	تعداد (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)	۱ (۲۰)	۰	۰	۴ (۸۰)
استرپتوکوکوس غیر همولیتیک (۲)	۰	۰	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)
استرپتوکوکوس تاخمولیتیک گروه A (۱)	۰	۰	۰	۱ (۱۰۰)
گرم منفی (۹)	۱ (۱۱)	۰	۰	۸ (۸۹)
گروه انتروباکتر (۳)	۱ (۳۴)	۰	۰	۲ (۶۶)
کلبیلا (۲)	۰	۰	۰	۲ (۱۰۰)
اشریشیا کلی (۲)	۰	۰	۰	۲ (۱۰۰)
اسیتوباکتر (۱)	۰	۰	۰	۱ (۱۰۰)
سیتروباکتر (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)	نتیجه فوت تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)	سطح معنی داری
جنسیت				
مذکر	۱۴ (۶۰/۹)	۲ (۴۰/۰)	۱۶ (۵۷/۱)	۰/۶۲۴
مونث	۹ (۳۹/۱)	۳ (۶۰/۰)	۱۲ (۴۲/۹)	
مجموع	۲۳ (۱۰۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	
نوع درجه				
طبیعی	۱۳ (۵۶/۵)	۳ (۶۰/۰)	۱۶ (۵۷/۱)	۱/۰۰۰
مصنوعی	۱۰ (۴۳/۵)	۲ (۴۰/۰)	۱۲ (۴۲/۹)	
مجموع	۲۳ (۱۰۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	
نام درجه				
آئورت	۵ (۲۱/۷)	۲ (۵۰/۰)	۷ (۲۵/۰)	۰/۴۷۸
تریکاسمید	۱ (۴/۳)	۰ (۰/۰)	۱ (۳/۵)	
میتال	۱۲ (۵۲/۱)	۲ (۵۰/۰)	۱۴ (۵۰/۰)	
میتال - آئورت	۵ (۲۱/۹)	۱ (۲۰/۰)	۶ (۲۱/۵)	
مجموع	۲۳ (۱۰۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	
نوع میکروارگانیسم				
Acinetobacter Spp	۱ (۴/۳)	۰ (۰/۰)	۱ (۳/۶)	۰/۳۹۸
E.coli	۲ (۸/۷)	۰ (۰/۰)	۲ (۷/۱)	
Enterobacter Spp	۳ (۱۳/۰)	۰ (۰/۰)	۳ (۱۰/۷)	
Klebsiella Spp	۱ (۴/۳)	۱ (۲۰/۰)	۲ (۷/۱)	
Staphylococcus aureus	۷ (۳۰/۴)	۴ (۸۰/۰)	۱۱ (۳۹/۲)	
Staphylococcus epidermidis	۵ (۲۱/۷)	۰ (۰/۰)	۵ (۱۷/۹)	
Nonhemolytic Streptococci	۲ (۸/۷)	۰ (۰/۰)	۲ (۷/۱)	
Group A beta-hemolytic Streptococcus	۱ (۴/۳)	۰ (۰/۰)	۱ (۳/۶)	
مجموع	۲۳ (۱۰۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۱۰۰/۰)	

در جدول شماره ۳، ارتباط نتیجه درمان با سن و طول مدت بستری بیماران بررسی شد. هیچ ارتباط معنی داری میان هیچ یک نمی باشد ($P=0/648$) 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 پرونده های مرکز فاطمه زهرا ۱۱۶ اکوی احتمالی اندوکاردیت مشاهده شد که ۲۶ مورد آن ها 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 پرونده های مرکز رازی ۲۷ اکوی احتمالی اندوکاردیت مشاهده شد که ۵ مورد آن ها 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 (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 آن ها 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

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 پیگیری های به عمل آمده فوت شده بودند که ۱۷/۸ درصد بیماران را شامل می شد (۱۱). در مطالعه حاضر شایع ترین درجه درگیر میترال بود و در مطالعه Ferraris و همکاران درجه های میترال و آنورت شایع ترین درجه های درگیر شناخته شده بودند که نتایج یکسان با مطالعه حاضر داشت، اما با مطالعه کرامت و همکاران متفاوت بود؛ آن ها گزارش کردند که درجه تری کوسپید بیش ترین میزان درگیری را دارد که البته علت آن را می توان به گروه مورد مطالعه شان 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 درجه تریکوسپید با میانگین سنی $25/52 \pm 7/35$ سال انجام شد؛ بیش تر بیماران مرد (۷۴/۶ درصد) و معتاد تزریقی (۷۴/۶ درصد) بودند و شایع ترین عامل بیماری / استافیلوکوکوس (۶۲/۳ درصد) بود، که با مطالعه ی حاضر در ساری نتایج مشابه دارد (۱۴، ۱۵).

در مطالعه حاضر، شایع ترین عامل بیماری / استافیلوکوکوس / اورئوس (۳۹/۲ درصد) بود که البته با در نظر گرفتن انواع / استافیلوکوکوس های موجود در مطالعه (اورئوس و / پیدرمیدیس)، این مقدار به ۵۷/۱ درصد می رسد.

در مطالعه حاضر شایع ترین میکروارگانیزم های یافت شده به ترتیب / استافیلوکوکوس / اورئوس، / استافیلوکوکوس / پیدرمیس، / انتروباکتر بوده است و در مطالعه Ferraris و همکاران / استافیلوکوکوس / اورئوس شایع ترین پاتوژن

(۳۰ درصد) و به دنبال آن استرپتوکوکوس ها بودند (۱۲). در مطالعه Cresti و همکاران نیز شایع ترین میکروارگانسیم ها به ترتیب استافیلوکوکوس اورئوس (۲۵ درصد) و استافیلوکوکوس های کواگولاز منفی (۲۲ درصد) بود (۱۰). در مطالعه دیگر توسط Andrade و همکاران نیز رایج ترین میکروارگانسیم های یافت شده از ژانویه ۲۰۰۹ تا دسامبر ۲۰۱۵ از بیماران اندوکاردیتی به ترتیب استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و استافیلوکوکوس اورئوس، بوده است (۱۶). هم چنین در مطالعه Papakonstantinou و همکاران بر روی ۸۲ بیمار، شایع ترین میکروارگانسیم ها را استافیلوکوکوس اورئوس (۲۹ درصد)، استرپتوکوکوس (۱۸ درصد) و گونه های انتروکوکوس (۱۴/۵ درصد) تشکیل داده بودند (۱۷).

با توجه به اکثریت مطالعات انجام شده و هم چنین 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 آنتی بیوتیکی میکروارگانسیم های یافت شده در بیماران با عفونت اندوکاردیت، مقاومت به آنتی بیوتیک های جنتامایسین، آمپی سیلین و سفتریاکسون مشاهده شده بود، که در مطالعه حاضر نیز مقاومت به سفتریاکسون در ۸ نمونه (۸۸/۹ درصد از مواردی که سفتریاکسون برای آن ها 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 نمونه های استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس به دست آمده از کشت های خون به پنی سیلین حساس بودند، اما در مطالعه حاضر هفت نمونه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم در برابر پنی سیلین یافت شد و هم چنین بیش ترین مقاومت در برابر آنتی بیوتیک پنی سیلین 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 سال های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۵ نشان می دهد استافیلوکوکوس کواگولاز منفی شایع ترین پاتوژن موجود در خون بوده است که مقاومت آنتی بیوتیکی به نسبت زیادی نسبت به آنتی بیوتیک های وانکومایسین، کلیندامایسین و اگراسیلین داشته است، در حالی که در مطالعه حاضر کم ترین مقاومت یا به عبارتی بیش ترین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک وانکومایسین و بیش ترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک پنی سیلین و بعد از آن سفتازیدیم و سفتریاکسون وجود داشت (۲۰).

بر اساس یافته های به دست آمده می توان نتیجه گرفت الگوی عوامل باکتریال دخیل در اندوکاردیت عفونی و همچنین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی 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، بیش ترین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک وانکومایسین و بیش ترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک پنی سیلین بود. شایع ترین میکروارگانسیم های جدا شده از کشت خون به ترتیب استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و انتروباکتر و شایع ترین دریچه درگیر، میترا بود.

از محدودیت های اصلی این مطالعه با توجه به گذشته نگر بودن آن، می توان به محدود بودن اطلاعات تنها به سوابق پزشکی بیماران و همچنین حجم نمونه ناکافی اشاره نمود که با در نظر گرفتن این محدودیت ها، گام بعدی انجام یک مطالعه کوهورت آینده نگر چند مرکزی در منطقه می تواند باشد. هم چنین جهت حصول نتایج دقیق تر حساسیت و مقاومت عوامل بیماری زا نسبت به آنتی بیوتیک هایی مثل (ونکومایسین، اگراسیلین و کولیستین) انجام تست MIC به جای دیسک دیفیوژن پیشنهاد می گردد.

سیاسگزاری

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).