

Effect of Intranasal Mupirocin in Preventing Post-operative Infection after Open Heart Surgery

Shahriar Alian¹,
Toktam Sadat Valedsaravi²,
Fatemeh Ahangarkani³,
Alireza Davoudi¹,
Narges Najafi¹,
Mohsen Arabi⁴

¹ Associate Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Resident of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ PhD Student in Medical Mycology, Antimicrobial Resistance Research Center, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Social Medicine, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 22, 2018 ; Accepted November 2, 2019)

Abstract

Background and purpose: Surgical site infection is one of the most important complications of cardiac surgery, and in 50% of cases, is caused by *Staphylococcus* species. This study evaluated the effectiveness of intranasal administration of mupirocin in reducing nasal bacterial colonization, mediastinal, sternal, pulmonary, and skin infections after open-heart surgery.

Materials and methods: This descriptive study investigated the records of patients who developed post-operative infection following open-heart surgery in Sari Fatemeh Zahra Hospital during 2011-2015. Treatments were done in two different periods: first period from 2011 to September 2013 and the second period from October 2013 to March 2015. In second course, intra-nasal administration of mupirocin was done to all patients, as a routine hospital care. Then, the incidence of post-operative infection, type, and site of infection were compared.

Results: Frequency of infection was 78.26% in the group that had received mupirocin and 46.29% in the group that had not received mupirocin. The rate of surgical site infection in the group that had received mupirocin was 21.74% and in the group without mupirocin it was 53.71% ($P=0.000$). We observed significant reductions in the incidence of superficial infection of the incision (1.85% in the group that was given mupirocin vs. 10.9% in the group without mupirocin, $P=0.009$), foot superficial infections (23.1% in the group that had received mupirocin vs. 27.7% in the group without mupirocin, $P=0.037$), and deep soft tissue infection of foot (10.3% in the group that had received mupirocin and 18.18% in the group that had not received mupirocin).

Conclusion: Intra-nasal administration of mupirocin could prevent cutaneous infections after cardiac surgery and also reduce hospital length of stay.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, mupirocin, open-heart surgery, nosocomial infection

Keywords: *Staphylococcus aureus*, mupirocin, open-heart surgery, nosocomial infection

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29 (180): 46-56 (Persian).

* Corresponding Author: Alireza Davoudi - Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: eiy_iran@yahoo.com)

تاثیر موپیروسین داخل بینی در پیشگیری از عفونت بعد از عمل جراحی قلب باز

شهریار عالیان^۱
تکتم السادات والد ساروی^۲
فاطمه آهنگرکانی^۳
علیرضا داودی^۱
نرگس نجفی^۱
محسن اعرابی^۴

چکیده

سابقه و هدف: عفونت محل جراحی یکی از عوارض مهم جراحی قلب محسوب می‌شوند که در ۵۰ درصد موارد، عامل آن گونه‌های استافیلوکوکوس است. در این مطالعه اثربخشی موپیروسین داخل بینی در کاهش کلونیزاسیون باکتریایی بینی و در نتیجه کاهش عفونت‌های مدیاستین، استرنوم، عفونت‌های ریوی و پوستی بعد از جراحی قلب باز بررسی شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی با مرور پرونده‌های بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۰ در بیمارستان فاطمه زهرا(س) ساری تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفته بودند و دچار عفونت پس از عمل شده بودند، انجام شد. بیماران به دو دوره زمانی تقسیم شدند (دوره اول، از سال ۱۳۹۰ تا شهریور ۱۳۹۲ و دوره دوم، از مهر ۱۳۹۲ تا پایان اسفند ۱۳۹۵). در دوره دوم برای تمامی بیماران موپیروسین داخل بینی به عنوان روتین بیمارستان تجویز شد. سپس بروز عفونت بعد از عمل، نوع و محل عفونت با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: درصد عفونت‌های بیمارستانی از کل عفونت‌ها در "گروه دریافت کننده موپیروسین" ۷۸/۲۶ درصد و در "گروه بدون دریافت موپیروسین" ۴۶/۲۹ درصد بود ($P=0/000$). درصد عفونت محل جراحی در "گروه دریافت کننده موپیروسین" ۲۱/۷۴ درصد و در "گروه بدون دریافت موپیروسین" ۵۳/۷۱ درصد بود ($P=0/000$). ما شاهد یک کاهش معنی‌دار در بروز عفونت سطحی محل برش (۱/۸۵ درصد در گروه موپیروسین در مقابل ۱۰/۹۰ درصد در "گروه بدون دریافت موپیروسین"، $P=0/009$)، عفونت سطحی پا (۱/۲۳ درصد در گروه موپیروسین در مقابل ۷/۲۷ درصد در گروه بدون دریافت دارو، $P=0/037$) و عفونت عمقی بافت نرم پا (۳/۱۰ درصد در گروه موپیروسین و ۱۸/۱۸ درصد در گروه بدون دریافت دارو) بودیم. **استنتاج:** استفاده از موپیروسین داخل بینی می‌تواند نقش پیشگیری کننده از عفونت‌های جلدی پس از عمل جراحی قلب داشته باشد و در نتیجه منجر به کاهش مدت اقامت بیمارستانی شود.

واژه های کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، موپیروسین، جراحی قلب باز، عفونت‌های بیمارستانی

مقدمه

و اقدامات تشخیصی و درمانی یکی از معضلات پزشکی به شمار می‌روند (۷-۱). در بین انواع عفونت‌های بیمارستانی، عفونت دستگاه ادراری (۴۲ درصد) عفونت

امروزه عفونت‌های بیمارستانی به دلایل افزایش مرگ و میر، افزایش طول مدت بستری بیماران در بیمارستان و افزایش هزینه‌های ناشی از طولانی شدن اقامت بیماران

E-mail: eiy_iran@yahoo.com

مؤلف مسئول: علیرضا داودی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دستیار عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی دکتری قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

© تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۴/۳۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۵/۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۸/۱۱

دستگاه تنفسی تحتانی یا پنومونی (۲۰-۱۵ درصد)، عفونت ناشی از زخم جراحی (۲۴ درصد) و عفونت دستگاه گردش خون (۱۰-۵ درصد)، از اهمیت خاصی برخوردارند. عفونت ادراری، شایع‌ترین و پنومونی کشنده‌ترین عفونت‌های بیمارستانی محسوب می‌شوند (۱۴-۱). شایع‌ترین عارضه جراحی قلب، عفونت است. سالانه بیش از ۶۰۰ هزار بیمار در جهان تحت عمل جراحی قلب قرار می‌گیرند که از این گروه حدود ۴۷ درصد دچار مرگ و میر ناشی از عفونت می‌شوند (۱). فاکتورهای متعددی شامل سن، جنس مونث، نژاد، چاقی، دیابت، استفاده از گرافت و تهویه مکانیکی طولانی مدت به عنوان عوامل موثر در ایجاد و شدت عفونت زخم پس از جراحی قلب باز ذکر شده است (۸). شیوع عوارض عفونی پس از جراحی قلب باز در مطالعات مختلف از ۵ تا ۲۱ درصد ذکر شده است. در بررسی مروری انجام شده توسط Ledur و همکاران، به دنبال جراحی قلب باز ۱۹/۱ درصد عفونت گزارش شد که ۶۲ درصد آن عفونت تنفسی و ۹/۵ درصد آن عفونت ادراری و ۲۸/۵ درصد آن عفونت عمقی و سطحی در محل زخم بودند (۱۵). عفونت‌های محل جراحی در جراحی قلب می‌توانند به فرم سطحی و در برگیرنده پوست و نسج زیرجلدی و یا عمقی و در برگیرنده استرنوم یا حتی به شکل مدیاستینیت باشند (۱۰). عفونت محل جراحی قلب باز و ناحیه مدیاستین در ۴/۰ تا ۴ درصد جراحی‌های قلب باز روی می‌دهد که در ۵۰ درصد موارد، عامل آن استافیلوکوکوس اورئوس و یا استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی است (۹، ۱۰). اکثر عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس به علت سویه‌های باکتریایی هستند که بخشی از فلور درونی اشخاص می‌باشند و به علت عفونت‌های اکتسابی خارجی اتفاق نمی‌افتند. افراد با کلونیزاسیون استافیلوکوکوس اورئوس در بینی (حاملین) در معرض خطر بالاتری برای عفونت‌های بعدی استافیلوکوکوس اورئوس پس از عمل جراحی هستند (۲۳-۱۴).

استافیلوکوکوس اورئوس حمل شده بر روی پوست و بینی می‌تواند بوسیله‌ی کاربرد درون بینی

موپروسین ریشه کن شود و این یک انتظار معقول و منطقی است که کاهش حمل استافیلوکوکوس اورئوس پیش از عمل جراحی ممکن است بروز عفونت‌های محل جراحی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس را کاهش دهد. موپروسین (سئودومونیک اسید A) یک آنتی‌بیوتیک موضعی با یک عملکرد منحصر به فرد است که به‌طور رقابتی به ایزولئوسیل tRNA سنتتاز (IRS) باکتریایی متصل می‌شود و سنتز پروتئین باکتریایی را مهار می‌کند. این آنتی‌بیوتیک دارای سطح بالایی از فعالیت در برابر استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها می‌باشد و در درمان عفونت‌های پوستی سطحی و در کنترل گسترش استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) استفاده می‌شود (۱۷). استفاده داخل بینی موپروسین برای ۵ روز نشان داده است که در از بین بردن و ریشه کن کردن MRSA و استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین (MSSA) در افراد سالم موثر می‌باشد. اگرچه کلونیزاسیون مجدد در ۶۷ درصد از افراد ۶ ماه بعد مشاهده شده است (۲۴). کاربرد موپروسین داخل بینی کوتاه مدت ممکن است میزان عفونت پس از عمل و عفونت‌های مربوط به کاتتر دیالیز صفاقی سرپایی مداوم و کاتتر دیالیز عروقی در بیماران دیالیزی را کاهش دهد (۲۶-۲۴). بنابراین با توجه به این موضوع که به‌کارگیری موپروسین برای پره‌های قدامی بینی معمولاً میزان ناقل بودن به استافیلوکوکوس اورئوس از جمله مقاوم به متی‌سیلین را ظرف ۴۸ ساعت کاهش می‌دهد، در برخی مطالعات موپروسین داخل بینی به عنوان یک روش پیشگیرانه ایمن، مقرون به صرفه و اثربخش در کاهش کلی عفونت زخم استرنال بعد از جراحی قلب باز مطرح شده است (۲۷-۲۴)، البته در مطالعات دیگر موارد متناقض در این مورد وجود دارد. در یک مطالعه تصادفی شده پلاسبو کنترل مشاهده شد که استفاده از موپروسین داخل بینی در شروع جراحی و ادامه آن تا ۵ روز بعد موجب کاهش عفونت استافی در بیماران شد که از قبل ناقل داخل بینی استاف بودند،

اما در بیمارانی که به طور مشخص ناقل استاف نبودند تأثیری نداشت (۲۸). در مطالعه حاضر اثربخشی موپروسین داخل بینی در کاهش کلونیزاسیون باکتریایی بینی و در نتیجه کاهش عفونت‌های مدیاستین، استرنوم، عفونت‌های ریوی و پوستی بعد از جراحی قلب باز بررسی شد، تا راهنمایی برای استفاده یا عدم استفاده از این داروی موضعی در بیماران کاندید جراحی باز قلب باشد.

مواد و روش‌ها

بررسی حاضر یک مطالعه توصیفی است که با مرور پرونده‌های بیماران در ۲ مقطع زمانی در گذشته انجام شد. تمامی اطلاعات بیماران به صورت محرمانه بوده و هم‌چنین در تمامی مراحل اجرای این طرح به کلیه مفاد عهدنامه‌ی هلسینکی و آیین‌نامه‌ی کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد IR.MAZUMS.REC.1396.2504 پایبند بود.

جمعیت مورد بررسی در این مطالعه را بیمارانی تشکیل دادند که به دلایل مختلف از قبیل جراحی عروق کرونر یا تعویض دریچه قلب، در طی سال‌های ۱۳۹۰ تا ۳۹۵ در بیمارستان فوق تخصصی قلب فاطمه الزهرا (س) ساری تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفته بودند و دچار عفونت پس از عمل شده بودند. بیماران براساس استفاده از پماد موضعی موپروسین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی در دو گروه طبقه‌بندی شدند. با توجه به این که از مهر سال ۱۳۹۲ استفاده از موپروسین برای بیماران اعمال شده بود، بیماران در دو دوره زمانی مقایسه شدند. تایید و تشخیص عفونت‌های سطح و عمقی در محل زخم و عفونت تنفسی و ادراری و سپتیسمی طبق کتاب راهنمای کشوری نظام مراقبت عفونت‌های بیمارستانی انجام شد (۲۹). با توجه به این که مدیاستینیت جزء عفونت‌های معمول و تعریف شده بیمارستانی نیست و تعریف آن در راهنمای کشوری ذکر نشده، تشخیص آن برطبق مقاله مروری پیرامون مدیاستینیت پس از جراحی قلب باز گذاشته شد (۳۰).

گروه اول شامل بیمارانی بود که طی سال‌های ۱۳۹۰ تا پایان شهریور ۱۳۹۲ تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفته و دچار عفونت پس از عمل شده بودند و گروه دوم را بیمارانی تشکیل دادند که از مهر ۱۳۹۲ تا پایان ۱۳۹۵ تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفته بودند و دچار عفونت پس از عمل شده بودند. در گروه دوم برای تمامی بیماران موپروسین موضعی به صورت داخل بینی به عنوان روتین بیمارستان تجویز می شده است.

روش آمادگی قبل از عمل

تمام بیماران به طور روتین روز قبل از عمل جراحی دوش می گرفتند و بدن خود را با محلول بتادین شستشو می دادند. تراشیدن موهای محل عمل در صبح روز عمل جراحی انجام می شد. آنتی‌بیوتیک سفازولین از راه تزریق آهسته یا انفوزیون وریدی بصورت ۱ گرم از دارو ۰/۵ تا ۱ ساعت قبل از شروع عمل، ۰/۵ تا ۱ گرم در حین عمل و ۰/۵ تا ۱ گرم هر ۸ ساعت پس از جراحی تا ۲۴ ساعت مصرف می شد. از مهر سال ۱۳۹۲ به طور روتین شب قبل از جراحی پماد موپروسین موضعی با اپلیکاتور در قسمت قدام بینی استعمال شد. حدود نیم ساعت قبل از عمل نیز آنتی‌بیوتیک سفازولین به صورت تزریق آهسته یا انفوزیون وریدی به میزان ۱ گرم از دارو ۰/۵ تا ۱ ساعت قبل از شروع عمل، ۰/۵ تا ۱ گرم در حین عمل و ۰/۵ تا ۱ گرم هر ۸ ساعت پس از جراحی تا ۲۴ ساعت مصرف می شد.

ارزیابی/ابتلا به عفونت بعد از عمل

در بخش جراحی قلب بیمارستان فوق تخصصی قلب فاطمه الزهرا (س)، معمولاً به صورت روتین بعد از انجام عمل جراحی قلب باز، بیمار تا یک ماه توسط پزشک مورد بررسی قرار می گیرد و از نظر ایجاد عفونت بعد از عمل قلب باز بررسی می شود. این ارزیابی در درمانگاه و یا در مطب پزشک انجام شده و در صورت بروز عفونت، بیماران به واحد کنترل عفونت ارجاع می شوند.

استخراج داده ها از پرونده بیماران

اطلاعات دموگرافیک و بالینی سن، جنسیت، قد، وزن، شاخص توده بدنی، تاریخ انجام عمل، استفاده از آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک، استفاده از موپرووسین، ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای همچون فشارخون و دیابت، ریسک فاکتورها، بروز عفونت بعد از عمل و نوع و محل عفونت از پرونده بیمار استخراج و در برگه داده‌ها ثبت شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. از آزمون‌های Independent T Test و Chi-Square برای مقایسه دو گروه مطالعه از نظر میانگین یا درصد فراوانی متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، جنسیت و بروز عفونت استفاده شد.

یافته ها

در طی سال‌های مورد مطالعه، در مجموع ۸۷۶۶ بیمار تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفتند و ۲۱۵ نفر از این بیماران دچار عفونت شدند. بروز عفونت پس از عمل در دوره‌های زمانی اول (بدون مصرف موپرووسین) و دوم (با مصرف موپرووسین) به ترتیب ۱/۴۳ درصد (۵۴) بیمار دچار عفونت از میان ۳۷۸۴ بیمار تحت عمل جراحی) و ۳/۲۳ درصد (۱۶۱) بیمار دچار عفونت از میان ۴۹۸۷ بیمار تحت عمل جراحی) بود. در گروه اول ۲۵ بیمار (۴۶/۳ درصد) مرد و ۲۹ بیمار (۵۳/۷ درصد) زن و در گروه دوم ۸۵ بیمار (۵۲/۸ درصد) مرد و ۷۶ بیمار (۴۷/۲ درصد) زن بودند. بر اساس نتایج آزمون مجذور کای، توزیع نسبت‌های جنسیتی در دو گروه مشابه بود ($P=0/408$). همچنین دو گروه وضعیت مشابهی از نظر میانگین سنی بر حسب سال (گروه اول: $64/64 \pm 11/3$ و گروه دوم $61/85 \pm 10/6$ ، $P=0/113$) و شاخص توده بدنی (گروه اول: $26/87 \pm 5/4$ و گروه دوم $27/79 \pm 4/1$ ،

$P=0/087$) داشتند. در بین بیماران گروه اول ۴۷ بیمار و گروه دوم ۱۴۰ بیمار دارای سابقه‌ای از ابتلا به بیماری‌ها و شرایط مستعدکننده ابتلا به عفونت پس از عمل بودند. توصیف و مقایسه فراوانی ابتلا به هر یک از این موارد در جدول شماره ۱ ارائه شده است. هیچ اختلافی بین دو گروه دریافت‌کننده و بدون دریافت موپرووسین یافت نشد.

شیوع عفونت های پس از عمل

توصیف و مقایسه فراوانی عفونت‌های محل زخم و عفونت‌های بیمارستانی بین دو گروه مطالعه در جداول شماره ۲ و ۳ ارائه شده است. استفاده از موپرووسین به طور معنی‌داری با کاهش فراوانی عفونت‌های محل زخم اعم از عفونت سطحی محل برش و عفونت سطحی پا و عفونت عمقی بافت نرم پا مرتبط بوده اما با عفونت عمقی بافت نرم سینه ارتباط نداشت.

جدول شماره ۱: توصیف و مقایسه توزیع فراوانی سوابق پزشکی قبلی در بیماران دو گروه دریافت‌کننده و بدون دریافت موپرووسین

گروه دریافت‌کننده موپرووسین (تعداد(درصد))	گروه بدون دریافت موپرووسین (تعداد(درصد))	سطح معنی داری
۴۶/۵۸(۷۵)	۲۶(۴۸/۱۴)	۰/۸۴۲
۶۴/۵۹(۱۰۴)	۲۷(۰/۵)	۰/۰۵۷
۴۴/۰۹(۷۱)	۲۷(۰/۵)	۰/۴۵۱
۶/۸۳(۱۱)	۴(۰/۴)	۰/۸۸۶
۰/۶۲(۱)	۳(۵/۵۵)	۰/۰۵۰
۴/۳۴(۷)	۱(۱/۸)	۰/۶۸۳
۱/۱۸(۱)	۲(۳/۷)	۰/۱۰۲
۳/۷۲(۶)	۱(۱/۸)	۰/۵۰۲

* : Chi-Square

جدول شماره ۲: توصیف و مقایسه فراوانی عفونت‌های پس از عمل در گروه‌های دریافت‌کننده و بدون دریافت موپرووسین

نوع عفونت	گروه دریافت‌کننده موپرووسین (n=161) تعداد(درصد)	گروه بدون دریافت موپرووسین (n=54) تعداد(درصد)	سطح معنی داری
پنومونی	۵۵/۲۷(۸۹)	۱۹(۳۵/۱۸)	۰/۰۱۱
سپسیس	۲۱/۱۳(۳۵)	۴(۷/۴)	۰/۰۱۸
عفونت سطحی محل برش سینه	۱/۱۶(۳)	۶(۱۱/۱۲)	۰/۰۰۹
عفونت عمقی بافت نرم سینه	۱۶(۹/۹۴)	۸(۱۴/۸)	۰/۳۲۵
عفونت سطحی پا	۱/۲۴(۲)	۴(۷/۴)	۰/۰۳۶
عفونت عمقی بافت نرم پا	۵(۳/۱۰)	۱۰(۱۸/۵)	۰/۰۰۱
اندوکاردیت	۰/۶(۱)	۱(۱/۸)	۰/۴۴۰
مدیاستینیت	۳/۷۲(۶)	۰	۰/۳۴۱
عفونت عمقی قفسه و عضله هیزمان یا پنومونی	۰	۱(۱/۸)	۰/۲۵۱
عفونت عمقی قفسه و عضله	۲(۱/۲۴)	۰	۱/۰۰۰
عفونت عمقی بافت نرم سینه هیزمان یا پنومونی	۰/۶(۱)	۰	۱/۰۰۰
عفونت عمقی بافت نرم پا هیزمان یا پنومونی	۰	۱(۱/۸)	۰/۲۵۱
سپسیس پالینی و اندوکاردیت	۰/۶(۱)	۰	۱/۰۰۰

* : Chi-Square

جدول شماره ۳: توصیف و مقایسه فراوانی عفونت های بیمارستانی در گروه های دریافت کننده و بدون دریافت موپیروسین

نوع عفونت	گروه دریافت کننده موپیروسین (تعداد درصد) $n=161$	گروه بدون دریافت موپیروسین (تعداد درصد) $n=54$	سطح معنی داری
عفونت بیمارستانی	۱۲۶ (۷۸/۲۶ درصد)	۲۵ (۴۶/۲۹ درصد)	۰/۰۰۰
پنومونی ***	۹۰ (۵۵/۹۰ درصد)	۲۱ (۳۸/۸۸ درصد)	۰/۰۳۰
سپسیس ***	۳۶ (۲۲/۳۶ درصد)	۴ (۷/۴۴ درصد)	۰/۰۱۵
عفونت محل جراحی	۳۷ (۲۲/۹۸ درصد)	۳۱ (۵۷/۴۰ درصد)	۰/۰۰۰
عفونت سطحی محل برش سینه	۳ (۱/۸۶ درصد)	۶ (۱۱/۱۲ درصد)	۰/۰۰۹
عفونت عمقی بافت نرم سینه	۱۷ (۱۰/۵۵ درصد)	۸ (۱۴/۸۸ درصد)	۰/۳۹۹
عفونت سطحی پا	۲ (۱/۲۴ درصد)	۴ (۷/۴۴ درصد)	۰/۰۳۶
عفونت عمقی بافت نرم پا	۵ (۳/۱۰ درصد)	۱۱ (۲۰/۳۷ درصد)	۰/۰۰۰
اندوکاردیت	۲ (۱/۲۴ درصد)	۱ (۱/۸۸ درصد)	۱/۰۰۰
مدیاستینیت	۶ (۳/۷۲ درصد)	۰	۱/۰۰۰
عفونت عمقی فاسیا و عضله	۲ (۱/۲۴ درصد)	۱ (۱/۸۸ درصد)	۱/۰۰۰

* : Chi-Square

** : مجموع موارد پنومونی و سپس برابر با تعداد موارد عفونت بیمارستانی می باشد.

*** : موارد عفونت بیمارستانی

بحث

در مطالعه حاضر، موضوع کارایی و اثربخشی موپیروسین در پیشگیری از عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس پس از عمل جراحی قلب باز به روش مشاهده ای توصیفی و مقایسه بروز این عفونت ها در دو گروه با و بدون دریافت موپیروسین قبل از عمل بررسی شد. دو گروه از لحاظ سن، جنسیت، BMI و بیماری ها و شرایط مستعد کننده به عفونت مشابه بودند. دو گروه دریافت کننده (۷۸/۲۶ درصد) و بدون دریافت موپیروسین (۴۶/۲۹ درصد) تفاوت معنی داری از نظر درصد عفونت های بیمارستانی از کل عفونت ها نشان دادند ($P < 0/001$). میزان بروز عفونت محل جراحی در دو گروه نیز متفاوت بود ($P < 0/001$)، $53/71$ درصد vs $21/74$ درصد. ما همچنین شاهد یک کاهش معنی دار در بروز عفونت سطحی محل برش ($P = 0/009$)، $10/90$ درصد vs $1/85$ درصد، عفونت سطحی پا ($P = 0/037$)، $7/27$ درصد vs $1/23$ درصد و عفونت عمقی بافت نرم پا ($P < 0/001$)، $3/10$ vs $18/8$ درصد) بودیم، اگرچه کاهش بروز اندوکاردیت، عفونت عمقی بافت نرم سینه، عفونت عمقی فاسیا و عضله نیز مشاهده شد اما این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود. از سویی دیگر میزان بروز مدیاستینیت، پنومونی و سپسیس بالینی در

گروه دریافت کننده موپیروسین به طور معنی داری بالاتر از گروه بدون دریافت موپیروسین بود که مطرح کننده عدم اثربخشی موپیروسین در کاهش بروز این عفونت ها بعد از عمل جراحی قلب باز می باشد. Kluytmans و همکاران برای بررسی این فرضیه که حذف حین عمل حمل استافیلوکوکوس اورئوس بینی با استفاده از پماد موپیروسین میزان عفونت محل زخم را در بیماران جراحی قلب کاهش می دهد، یک کارآزمایی مداخله ای غیر کور انجام دادند.

گروه کنترل تاریخی بدون موپیروسین شامل ۹۲۸ بیمار و گروه مداخله ۸۶۸ بیمار بودند، که از این تعداد ۷۵۲ نفر واقعاً درمان شده (گروه مداخله نهایی) و ۱۱۶ بیمار سهواً درمان نشده (گروه کنترل همزمان) را تشکیل دادند. کاهش معنی دار در میزان بروز عفونت محل جراحی بعد از مداخله یافت شد (گروه کنترل تاریخی $7/3$ درصد و گروه مداخله $2/8$ درصد، $P < 0/0001$). همچنین میزان بروز عفونت محل جراحی در گروه کنترل همزمان ($7/8$ درصد) به طور معنی داری بالاتر از گروه درمان شده (2 درصد) بود ($P = 0/023$) (۳۱).

در مطالعه ای که توسط Cimochoowski و همکاران با هدف بررسی اثر پروبیلاکتیک موپیروسین در کاهش عفونت های زخم استرنال بعد از جراحی قلب باز در جمعیت عمومی و در زیر گروهی از افراد دیابتی انجام شده بود یک تفاوت معنی دار در میزان بروز عفونت زخم استرنال کلی، بین گروه کنترل به میزان $2/7$ درصد (۲۷ بیمار از ۹۹۲ بیمار) و گروه مداخله به میزان $0/9$ درصد (۸ بیمار از ۸۵۴ بیمار) مشاهده شد ($P = 0/005$). در زیر گروه دیابتی نیز این تفاوت معنی دار بود. در این زیر گروه، $5/1$ درصد (۱۴ مورد از ۲۷۷ بیمار) از بیماران دریافت کننده موپیروسین و $0/5$ درصد (۳ مورد از ۵۸۸ بیمار) از بیماران بدون دریافت این دارو دچار زخم استرنال شدند ($P = 0/03$) (۳۲).

Jabbour و همکاران در سال ۲۰۱۰ مطالعه ای مشابه با طراحی کارآزمایی تصادفی شده با گروه کنترل انجام

دادند. بیماران دو گروه دریافت کننده موپیروسین داخل بینی (۱۹۰ نفر) و گروه کنترل (۲۰۲ نفر) دارای ویژگی‌های دموگرافیک و ریسک فاکتورهای مشابهی بودند. هیچ موردی از مدیاستینیت و استریت در دو گروه مشاهده نشد. در زیرگروه غیر حامل استافیلوکوکوس اورئوس، هیچ تفاوت آماری بین دو گروه مداخله موپیروسین و کنترل از لحاظ فراوانی عفونت‌های پوستی اندام‌های تحتانی (به ترتیب ۱۰ درصد در برابر ۶/۴۳ درصد) و پنومونی (به ترتیب ۳/۷ درصد در برابر ۶/۴۳ درصد) یافت نشد. در زیرگروه بیماران حامل استافیلوکوکوس اورئوس نیز هیچ تفاوت آماری بین دو گروه از نظر فراوانی عفونت‌های پوستی اندام‌های تحتانی و پنومونی وجود نداشت. دیگر یافته این مطالعه نشان داد که در کل بیماران تحت مطالعه و نیز در زیرگروه حامل استافیلوکوک، ضد عفونی کردن بینی موجب کاهش معنادار بروز عفونت زخم استرنال شد. این پژوهشگران نتیجه گرفتند که ضد عفونی کردن بینی با موپیروسین قبل از جراحی قلب باز برای کاهش زخم استرنال اثر بخش بوده اما موجب کاهش بروز عفونت‌های پوستی اندام تحتانی و پنومونی نشد (۲۷).

در مطالعه ما مشابه مطالعه Jabbour و همکاران اگر چه عدم اثربخشی موپیروسین در کاهش بروز پنومونی بعد از عمل مطرح می‌شود اما از سویی دیگر اثربخشی آن در کاهش عفونت‌های پوستی مشاهده شد. همچنین در مطالعه حاضر بروز عفونت زخم استرنال کاهش یافته بود، اما این تفاوت بر خلاف مطالعه Jabbour از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. یک دلیل احتمالی می‌تواند تفاوت در درصد افراد حامل استافیلوکوکوس اورئوس دو مطالعه باشد. توجه به این که خطر ابتلا به عفونت‌های محل جراحی در حامل‌های استافیلوکوکوس اورئوس ۲ تا ۹ برابر بیش‌تر از غیر حامل‌ها می‌باشد، طبیعی است که موپیروسین میزان بروز عفونت‌های بیمارستانی به علت استافیلوکوکوس اورئوس را در حاملین بیش‌تر از کل جمعیت کاهش دهد (۳۳). این موضوع به وضوح در مطالعه

Perl و همکاران نشان داده شده است (۲۸). نمونه‌های مطالعه آنان افراد تحت جراحی‌های مختلف از جمله جراحی قلب بودند. در کل نمونه‌ها، ۱۱/۳ درصد (۴۳۸ نفر) از بیماران دچار عفونت‌های بیمارستانی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس (شامل عفونت‌های جریان خون، سیستم تنفسی، کاتر و عفونت محل جراحی) شدند. این یافته به صورت ۱۱/۳ درصد (۲۱۸ نفر) در گروه درمان با موپیروسین داخل بینی و ۱۱/۴ درصد (۲۲۰ نفر) در گروه دارونما بودند. در همه نمونه‌ها کاهش خطر عفونت‌های بیمارستانی ناشی از موپیروسین مشاهده نشد اما آنالیز زیرگروه حاملین استافیلوکوکوس اورئوس، یک کاهش ۵۰ درصد را در خطر عفونت‌های بعد از عمل نشان داد ($P=0/02$). یک نکته جالب اینکه در گروه دارونما نیز نسبت‌های شانس عفونت‌های محل جراحی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در بیماران حامل ۴/۵ برابر بیش‌تر از غیر حامل‌ها بود ($P<0/001$) (۲۵).

در همین راستا نتایج مطالعه Shrestha و همکاران نشان داد که عدم کاربرد موپیروسین منجر به افزایش عفونت‌های پس از عمل جراحی قلب در بیماران غیر حامل و جمعیت عمومی نمی‌شود. آن‌ها پیشنهاد دادند که قبل از جراحی قلب، موارد حامل باکتری استافیلوکوکوس اورئوس به وسیله PCR شناسایی شده و استفاده از موپیروسین هدفمند و صرفاً در حاملین باکتری باشد (۳۴). یک نکته قابل توجه، احتمال انتقال سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس از کارکنان بیمارستان و یا سایر بیماران به بیمار تحت جراحی قلب و بروز عفونت‌های پس از عمل علی‌رغم دکلوئیزاسیون بینی با موپیروسین است. Perl و همکاران در مطالعه خود، با کمک بررسی الکتروفورز ژل فیلوپلاس چنین احتمالی را نشان دادند. عدم اثربخشی موپیروسین بر کاهش مدیاستینیت ممکن است متأثر از پاتوژن و میکروبیولوژی آن باشد. نتایج بررسی ۱۲۶ مورد مدیاستینیت بعد از جراحی قلب باز با پیگیری ۹ ماهه متوسط Gårdlund و همکاران نشان داد که بیش‌تر موارد مدیاستینیت مرتبط با

چاقی، بیماری انسداد ریوی مزمن و باز شدن زخم استرنال ناشی از استافیلوکوکوس های کوآگولاز منفی می باشد و اغلب موارد مدیاستینیت به دنبال آلودگی های حین عمل ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس و بیش تر موارد مدیاستینیت به دنبال گسترش عفونت در سایر محل ها ناشی از باکتری های میله ای شکل گرم منفی است (۳۵،۲۸). بنابراین کاهش نیافتن موارد مدیاستینیت در گروه دریافت کننده موپروسین در این مطالعه احتمال دارد به دلیل سوپیه گرم منفی باکتری مولد آن باشد.

در این مطالعه نمونه گیری از بینی بیماران قبل از جراحی انجام نشد و بنابراین امکان شناسایی بیماران حامل استاف در بینی از بیماران غیر حامل فراهم نبود. اگرچه پروفیلاکسی استافیلوکوکوس اورئوس با استفاده از موپروسین داخل بینی میزان بروز کلی عفونت های بیمارستانی استافیلوکوکی بعد از عمل جراحی قلب را کاهش نداد اما بروز عفونت های پوستی و عفونت های عمقی اندام های تحتانی به طور معنی داری کاهش یافت. بنابراین

استفاده از موپروسین داخل بینی می تواند نقش پیشگیری کننده از عفونت های جلدی پس از عمل های جراحی قلب داشته باشد و در نتیجه منجر به کاهش میزان عوارض و مرگ و میر و کاهش مدت اقامت بیمارستانی شود. این مطالعه می تواند به عنوان زیر بنایی برای پژوهش های آتی در این زمینه به صورت آینده نگر با شناسایی موارد واقعی ناقلین استاف اورئوس در بینی افراد کاندید جراحی قلب باز مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله نهایت تشکر خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تامین منابع مالی این طرح اعلام می دارند. این مقاله منتج از پایان نامه دستیاری خانم دکتر تکتم السادات والد ساروی با شماره طرح ۲۵۰۴ مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

References

1. Faraji R, Eftekhari A, Asadi N, Sarban Hassan Abadi MT, Dehghani Firoozabadi A, Sabzi F. Prevalence and antibiotic susceptibility of bacteria producing sternum infection following open heart surgery. Iran J Infect Dis Tropic Med 2015; 20(71): 9-15 (Persian).
2. Rezai MS, Rafiei A, Ahangarkani F, Bagheri-Nesami M, Nikkhah A, Shafahi K, et al. Emergence of extensively drug resistant acinetobacter baumannii-encoding integrons and extended-spectrum beta-lactamase genes isolated from ventilator-associated pneumonia patients. Jundishapur J Microbiol 2017; 10(7): e 14377.
3. Rezai MS, Bagheri-Nesami M, Hajalibeig A, Ahangarkani F, Multidrug and cross-resistance pattern of ESBL-producing enterobacteriaceae agents of nosocomial infections in intensive care units. J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 26(144): 39-49 (Persian).
4. Bagheri-Nesami M, Rezai MS, Ahangarkani F, Rafiei A, Nikkhah A, Eslami G, et al. Multidrug and co-resistance patterns of non-fermenting Gram-negative bacilli involved in ventilator-associated pneumonia carrying class 1 integron in the North of Iran. GERMS 2017; 7(3): 123-131.
5. Bagheri-Nesami M, Rafiei A, Eslami G, Ahangarkani F, Rezai MS, Nikkhah A, et al. Assessment of extended-spectrum β -lactamases and integrons among Enterobacteriaceae in device-associated infections: Multicenter study in north of Iran. Antimicrob Resist Infect Control 2016; 5(52).

6. Molana Z, Fer dosi Shahandashti E, Gharavi S, Shafii M, Norkhomami S, Ahangarkani F, et al. Molecular investigation of class I integron in klebsiella pneumoniae isolated from intensive care unit (Shahid Beheshti Hospital of Babol; 2010). *J Babol Univ Med Sci* 2011; 13(6): 7-13 (Persian).
7. Behzadnia S, Davoudi A, Rezai MS, Ahangarkani F. Nosocomial infections in pediatric population and antibiotic resistance of the causative organisms in North of Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(2): e14562 (Persian).
8. Fowler VG, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical Predictors of Major Infections After Cardiac Surgery. *Circulation* 2005; 112(suppl 9): 358-365.
9. Davoudi Badabi A, Khorashadizadeh H, Aarabi M, Alian S, Ghafari R, Habibi V, et al. Risk Factors for Infection following Coronary Artery Bypass. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 25(131): 79-86 (Persian).
10. Davoudi A, Najafi N, Alian S, Tayebi A, Ahangarkani F, Rouhi S, et al. Resistance Pattern of Antibiotics in Patient Underwent Open Heart Surgery With Nosocomial Infection in North of Iran. *Glob J Health Sci* 2015; 8(2): 288-297.
11. Alian S, Davoudi A, Najafi N, Ghasemian R, Ahangarkani F, Hamdi Z. Clinical and laboratory manifestation and outcome of icterohemorrhagic leptospirosis patients in Northern Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29(1): 308.
12. Najafi N, Davoudi AR, Mahmoodi FB, Tayebi A, Alian S, Ghassemian R, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of patients hospitalized with 2009 pandemic influenza in north of Iran. *Caspian J Int Med* 2012; 3(1): 377.
13. Badabi AD, Khorashadizadeh H, Aarabi M, Alian S, Ghafari R, Habibi V, et al. Risk factors for infection following coronary artery bypass. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 25(131): 79-86 (Persian).
14. Davoudi AR, Najafi N, Shirazi MH, Ahangarkani F. Frequency of bacterial agents isolated from patients with nosocomial infection in teaching hospitals of Mazandaran University of medical sciences in 2012. *Caspian J Intern Med* 2014; 5(4): 227-231.
15. Ledur P, Almeida L, Pellanda LC, Schaan BD. Predictors of infection in post-coronary artery bypass graft surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* 2011; 26(2): 190-196.
16. Jindal SK, Shankar P, Raoof S, Gupta D. *Textbook of Pulmonary and Critical Care Medicine*. New Delhi: Jaypee Brothers, Medical Publishers; 2011.
17. Shrestha NK, Banbury MK, Weber M, Cwynar RE, Lober C, Procop GW, et al. Safety of targeted perioperative mupirocin treatment for preventing infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(6): 2183-2188.
18. Rezai S, Ghadikolaaii FP, Ahanjan M, Valadan R, Ahangarkani F, Rezai MS, et al. Prevalence of nasal carriage methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with *mecA* gene among healthy primary school boys in North of Iran; A cross-sectional study. *Int J Pediatr* 2017; 5(12): 6515-6525.
19. Rezai MS, Pourmousa R, Dadashzadeh R, Ahangarkani F. Multidrug resistance pattern of bacterial agents isolated from patient with chronic sinusitis. *Caspian J Intern Med* 2016; 7(2): 114-119.

20. Salehifar E, Nasehi M, Eslami G, Sahraei S, Navaei R. Determination of antibiotics consumption in buali-sina pediatric hospital, sari 2010-2011. *Iran J Pharm Res* 2014; 13(3): 995-1001.
21. Pourmoussa R, Dadashzadeh R, Ahangarkani F, Rezai MS. Frequency of Bacterial Agents Isolated From Patients With Chronic Sinusitis in Northern Iran. *Glob J Health Sci* 2015; 8(5): 239-246.
22. Ghasemian R, Najafi N, Makhloogh A, Khademloo M. Frequency of nasal carriage of staphylococcus aureus and its antimicrobial resistance pattern in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4(3): 218-222.
23. Rezai S, Valadan R, Ahangarkani F, Rezai MS. The Spa Typing and Characterization of Nasal Carriage Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates From Healthy Children. *J Pediatr Rev* 2020; 8(1): 59-64.
24. Fernandez C, Gaspar C, Torrellas A, Vindel A, Saez-Nieto JA, Cruzet F, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of mupirocin calcium ointment for eliminating nasal carriage of Staphylococcus aureus among hospital personnel. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35(3): 399-408.
25. Redhead RJ, Lamb YJ, Rowsell RB. The efficacy of calcium mupirocin in the eradication of nasal Staphylococcus aureus carriage. *Br J Clin Pract* 1991; 45(4): 252-254.
26. Sesso R, Barbosa D, Leme IL, Sader H, Canziani ME, Manfredi S, et al. Staphylococcus aureus prophylaxis in hemodialysis patients using central venous catheter: effect of mupirocin ointment. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(6): 1085-1092.
27. Jabbour H, Madi-Jebara S, Jabbour K, Yazigi A, Haddad F, Hayek G, et al. Does nasal decontamination reduce the incidence of infections after cardiac surgery? *J Med Liban* 2010; 58(2): 65-70.
28. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med* 2002; 346(24): 1871-1877.
29. Masoumi A. directory of nosocomial infections surveillance system. 2nd ed. Tehran: The center of management of contagious diseases: Ministry of Health and Medical Education of Islamic Republic of Iran; 2007.
30. Kunal S, Vishal K, Deepak KS. Mediastinitis in cardiac surgery: A review of the literature. *Int J Med Biomed Res* 2012; 1(2): 97-103.
31. Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, et al. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(12): 780-785.
32. Cimochoowski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N, Coyle K. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5): 1572-1579.
33. Gernaat-van der Sluis AJ, Hoogenboom-Verdegaal AM, Edixhoven PJ, van Rooijen NHS. Prophylactic mupirocin could reduce orthopedic wound infections: 1,044 patients treated with mupirocin compared with 1,260 historical controls. *Acta Orthop Scand* 1998; 69(4): 412-414.
34. Shrestha NK, Shermock KM, Gordon SM, Tuohy MJ, Wilson DA, Cwynar RE, et al. Predictive value and cost-effectiveness analysis of a rapid polymerase chain reaction for preoperative detection of nasal carriage of

- Staphylococcus aureus. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24(5): 327-333.
35. Gårdlund B, Bitkover C, Vaage J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery microbiology and pathogenesis. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21(5): 825-830.