ORIGINAL ARTICLE

# *Profile of Microorganisms Involved in Nosocomial Pneumonia and Their Antimicrobial Resistance Pattern in Intensive Care Units of Imam Khomeini Hospital, Sari, 2011-2012*

Ebrahim Salehifar[1],
Siavash Abedi[2],
Ebrahim Mirzaei[3],
Shamsi Kalhor[4],
Gohar Eslami[3],
Shahram Ala[1]
Masoud Alyali[2],
Ali Sharifpour[2]

[1] Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 29, 2012 ; Accepted March 3, 2013)

## *Abstract*

**Background and purpose:** Hospital-acquired (nosocomial) pneumonia (HAP) is the most common type of infection in patients in intensive care units (ICU) which results in high rate of mortality. Due to differences in type of microorganisms and their resistance pattern, this study was conducted to determine the profile of microorganisms and their resistance pattern to initiate more effective empirical therapy.

**Materials and methods:** This prospective study was conducted among all patients admitted to three ICUs of Imam Khomeini Hospital for the occurrence of pneumonia between January 2011 and August 2012. Sample collection for microbiological analysis was done by ETA (endotracheal aspiration) and BAL (bronchoalveolar lavage) methods. Antimicrobial susceptibility test was determined by Disk Diffusion and Broth Dilution methods according to CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) guidelines.

**Results:** Three hundred and eight patients from three ICUs were included in the study. The incidence of nosocomial pneumonia was 11.4%, including 91.4% VAP (ventilator-associated pneumonia) and 8.6% Non-VAP. The most common microorganisms isolated were Acinetobacterspp (22%) and Staphylococcus aureus (14.6%). Thirty percent of Acinetobacterspp were resistant to all antimicrobial agents. Ceftazidime was the most effective antibiotic (resistance rate= 22.2%). All isolated Acinetobacters were resistant to ciprofloxacin and ceftriaxone. Staphylococcus aureus isolates, were 50% and 33.3% resistant to vancomycin with Disk Diffusion and Broth Dilution, respectively.

**Conclusion:** We observed a high prevalence of *Acinetobacter spp.* and *Staphylococcus aureus* (14.6%). According to the culture/sensitivity results the most effective antibiotics could be Ceftazidime, Tobramycin and Ofloxacin. However, using Ceftriaxone and Ciprofloxacin is not recommended until their efficacy is documented in future studies.

***Keywords:*** Hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, critical care, bronchoalveolar lavage

**J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(Supple 1): 151-162 (Persian).**

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم ویژه نامه ۱ اسفند سال ۱۳۹۱ (۱۶۲-۱۵۱)

# ارزیابی پروفایل میکروارگانیسم های دخیل در پنومونی بیمارستانی و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آن ها در بخش های مراقبت های ویژه

ابراهیم صالحی فر[۱]
سیاوش عابدی[۲]
ابراهیم میرزایی[۳]
شمسی کلهر[۴]
گوهر اسلامی[۳]
شهرام علا[۱]
مسعود علیالی[۲]
علی شریف پور[۲]

## چکیده

**سابقه و هدف:** پنومونی اکتسابی از بیمارستان یکی از عفونت های شایع در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) است که میزان مرگ و میر آن بالاست. با توجه به متفاوت بودن نوع میکروارگانیسم‌های دخیل و مقاومت آنتی بیوتیکی آن‌ها در مراکز مختلف، این مطالعه با هدف تعیین پروفایل میکروارگانیسم‌ها و الگوی مقاومت آن‌ها به منظور شروع مؤثرتر درمان تجربی انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کوهورت آینده نگر تمامی بیماران پذیرفته شده در سه بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام خمینی (ره) ساری از بهمن ۱۳۹۰ تا مرداد ۱۳۹۱ به صورت آینده‌نگر جهت بروز پنومونی بررسی شدند نمونه‌برداری خلط با دو روش ETA (endotracheal aspiration) و BAL (bronchoalveolar lavage) انجام شد. تعیین الگوی مقاومت با روش انتشار دیسک مطابق با توصیه‌های CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) و Broth Dilution انجام شد.

**یافته‌ها:** شیوع پنومونی بیمارستانی ۱۱/۴ درصد شامل ۹۱/۴ درصد وابسته به ونتیلاتور (VAP) و ۸/۶ درصد غیر VAP بود. شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های جدا شده آسینتوباکتر (۲۲ درصد) و استافیلوکوکوساورئوس (۱۴/۶ درصد) بود. سی درصد از گونه‌های آسینتوباکتر به تمامی سفتازیدیم مؤثرترین آنتی بیوتیک روی آسینتوباکتر بود (میزان مقاومت ۲۲/۲ درصد). تمامی سوش‌های آسینتوباکترنسبت به سیپروفلوکساسین و سفتریاکسون مقاوم بودند. در روش دیسک، ۵۰ درصد و در روش Broth Dilution، ۳۳/۳ درصد سوش های استافیلوکوک به ونکومایسین مقاوم بودند.

**استنتاج:** با توجه به شیوع بالای آسینتوباکتر و استاف طلایی و بر اساس نتایج کشت و تعیین حساسیت، بهترین آنتی‌بیوتیک های پیشنهادی جهت شروع درمان تجربی، سفتازیدیم، توبرامایسین و افلوکساسین می‌باشد. در این مرکز استفاده از سفتریاکسون و سیپروفلوکساسین، حداقل تا ارزیابی مجدد و اطمینان از کارایی آن‌ها توصیه نمی‌شود.

**واژه های کلیدی:** پنومونی بیمارستانی، پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، مراقبت های ویژه،برونکوآلوئولارلاواژ

## مقدمه

پنومونییکی از عفونت‌های شایع در بیمارستان است، که درصد مرگ و میر آن در بعضی شرایط مثل کسانی‌که ازتهویه مکانیکی استفاده می کنند، تا ۷۶ درصد نیز گزارش شده است(۱،۲). سیستم ملی پایش عفونت‌های

**مؤلف مسئول: سیاوش عابدی**- ساری: مرکزآموزشی درمانی امام خمینی (ره) E-mail: Siavash.abedi0@gmail.com
۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم مازندران، ساری، ایران
۲. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۷/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۱/۱۱/۱۶ تاریخ تصویب :۱۳۹۱/۱۲/۱۳

بیمارستان امریکا، پنومونی بیمارستانی را دومین عفونت شایع بخش مراقبت‌های ویژه می‌داند. علاوه بر این پنومونی کشنده‌ترین عفونت‌های بیمارستانی است که بار اقتصادی سنگینی را به بیمار و نظام سلامت تحمیل می کند. استفاده گسترده از تهویه مکانیکی و اینتوباسیونتراکئال خصوصاً در افراد با شرایط بحرانی، آنان را در معرض خطر بالای پنومونی بیمارستانی قرار می‌دهد(۳). میزان وقوع پنومونی بیمارستانی بسته به روش تشخیص و جمعیت مورد مطالعه، بسیار متفاوت است، به طوری که در مطالعات مختلف، میزان بروز آن ۹ درصد(۴)، ۱۸ درصد(۵)، ۲۱ درصد(۶)، ۳۰ درصد(۷) و حتی ۴۶ درصد(۸) نیز گزارش شده است. در مطالعات انجام شده در داخل کشور نیز میزان بروز پنومونی شامل پنومونی بیمارستانی و پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP: Ventilator-associated pneumonia) متفاوت گزارش شده است(۱۲-۹). اگرچه سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوسو استرپتوکوک پنومونیه به عنوان پاتوژن‌های غالب در VAP ذکر گردیده‌اند(۸)، اما اپیدمیولوژی میکروارگانیسم‌ها یا سروار (serovar)آن‌ها در مناطق مختلف و حتی در دو بیمارستان مختلف یک شهر ممکن است یکسان نباشد(۹). به عنوان مثال در یکی از مطالعات انجام شده در داخل کشور، کلبسیلا، انتروباکتر و اشریشیا کولی مهم‌ترین سوش‌های دخیل در VAP بوده اند(۷).

اغلب مقاومت چند دارویی ( MDR: Multidrug-resistance) در پنومونی بیمارستانی وجود دارد. در یک مطالعه وسیع چند کشوری، آسینتوباکتر، سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوک طلایی و کلبسیلاپنومونیه شایع‌ترین سوش‌های جدا شده بودند که به میزان زیادی نسبت به داروهای اصلی آنتی میکروبیال مقاوم بوده اند. میزان مقاومت آسینتوباکترها و سودوموناس آئروژینوزا به ایمیپنم، به ترتیب ۶۷/۳ درصد و ۲۷/۲ درصد بوده و ۸۲/۱ درصد سوش های استافیلوکوک طلایی به اکساسیلین مقاوم بودند(۸). با توجه به این‌که در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام خمینی ساری تاکنون مطالعه‌ای جهت بررسی پروفایل میکروارگانیسم‌ها و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی انجام نشده است، این مطالعه باهدف تعیین سوش‌های دخیل در بروز پنومونی بیمارستانی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها انجام شده است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت آینده‌نگر بر روی ۳۰۵ بیمار بستری در سه بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام خمینی ساری، از بهمن ۱۳۹۰ تا مرداد ۱۳۹۱ انجام شد. بیماران با تشخیص پنومونی بیمارستانی، افرادی بودند که پس از ۴۸ ساعت از پذیرش در بیمارستان، علایم پنومونی (ارتشاحات جدید یا پیش رونده در عکس قفسه سینه به همراه یک یا دو علامت از علایم تب بالاتر از ۳۸/۳ درجه سانتی گراد؛ لکوسیتوزیالکوپنی؛ ترشحات تنفسیچرکی) و CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) بالاتر از ۶ را نشان دادند(۲).

بیمارانی که ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از لوله گذاری دچار پنومونی شده باشند در گروه پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP) قرار داده شدند. بیماران گروه VAP نیز بر اساس زمان شروع پنومونی، به دو دسته VAP زودرس (Early-onset VAP) وVAP دیررس(Late-onset VAP) تقسیم شدند که به ترتیب ۹۶-۴۸ ساعت و پس از ۹۶ ساعت بعد از لوله گذاری دچار پنومونی شدند. تمام بیماران از لحاظ رادیولوژیک، باکتریولوژیک و بالینی جهت بروز پنومونی ارزیابی شدند.

در صورتی که بیمار تا زمان ورود به مطالعه تحت درمان با آنتی‌بیوتیک نبود نمونه‌گیری قبل از شروع آنتی‌بیوتیک‌ها و در بیمارانی که قبلاً تحت درمان با آنتی‌بیوتیک بودند قبل از تغییر رژیم دارویی، نمونه‌گیری انجام شد. نمونه‌ها جهت Gram stain و کشت به آزمایشگاه بیمارستان فاطمه زهرا (س) ارسال شد. در مورد تمام بیمارانی که بر اساس علایم و نشانه‌های بالینی و نیز ارزیابیCPIS تشخیص پنومونی

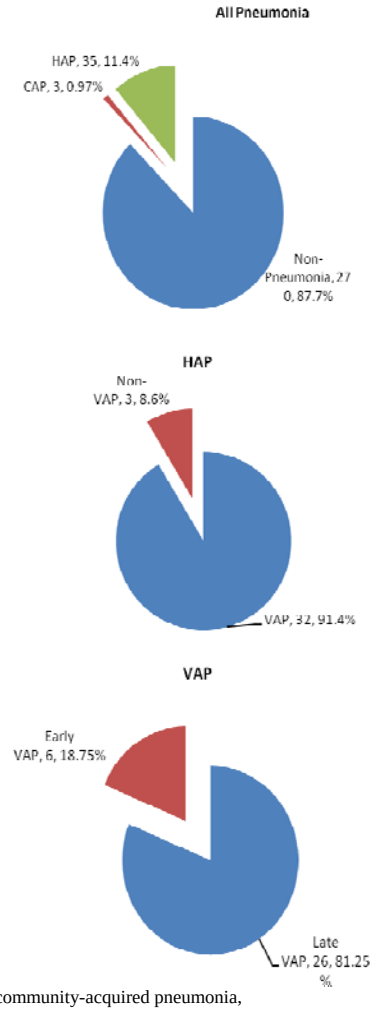
برای آن‌ها محتمل بود، نمونه‌گیری از لوله تراشه (ETA: Endotracheal aspiration) انجام شد. همچنین در صورت صلاح‌دید و مشاوره سرویس معالج، نمونه لاواژبرونکوآلوئولار (Bronchoalveolar lavage) نیز توسط فوق تخصص ریه اخذ می‌شد.

نمونه های منتقله به آزمایشگاه در دو محیط اگار خون دار و آگارمک کانکی کشت داده شدند. محیط‌های کشت بعد از انکوباسیون ۲۴ تا ۴۸ ساعته در دمای ۲oC± ۳۵ مورد بررسی قرار گرفتند. برای شناسایی جنس و گونه باکتری از محیط‌های تشخیصی افتراقی استفاده شد(۹). دیسک و پودرآنتی‌بیوتیک‌های مختلفی که به صورت معمول برای درمان پنومونی بیمارستانی به کار می‌روند (شامل پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌های نسل دوم، سوم و چهارم، ایمی‌پنم، مروپنم، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها) برای تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی استفاده شد. الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی میکروارگانیسم‌های جدا شده با روش انتشار دیسک Kirby-Baure(۱۷) انجام شد. بدین صورت که سوسپانسیون باکتریایی برابر با کدورت نیم مک فارلند بر روی محیط کشت Muller Hinton Agar تلقیح گردید، به مدت ۱۸-۱۶ ساعت در دمای $^{o}C$ ۳۵±۲ انکوبه شد و سپس قطر هاله عدم رشد بر اساس رهنمودهای CLSI( Clinical Laboratory Standards Institute) به صورت مقاوم /بینابینی/ حساس گزارش گردید(۱۶). کنترلکیفی با استفاده از سوش‌های Pseudomonas aeruginosaATCC® 27853 (بهار افشان، ایران) Staphylococcus aureusATCC® 25923 (بهار افشان، ایران) انجام شد. داده‌ها در نرم‌افزار آماری SPSS 20 وارد شدند و برای متغیرهای کیفی از آزمون مربع کای و برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون Independent-samples T Test استفاده شد ($p > ۰/۰۵$). به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت Mean±SD و درصد گزارش شد.

## یافته‌ها

*شیوع پنومونی*

شیوع پنومونی بیمارستانی ۳۵ مورد از ۳۰۸ بیمار (۱۱/۵ درصد) ارزیابی شد. از مجموع ۳۰۸ بیمار پذیرش شده در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، سه مورد (۰/۰۹۷ درصد) پنومونی اکتسابی از اجتماع داشتند که از مطالعه حذف شدند. در ۳۵ بیمار مبتلا به پنومونی بیمارستانی، پنومونی ۳۲ بیمار (۹۱/۴ درصد) از نوع VAP و ۳ بیمار دیگر (۸/۶ درصد) غیر VAP بود. در ۳۲ بیمار گروه VAP، ۲۶ بیمار (۸۱/۲۵ درصد) VAP دیررس و ۶ بیمار (۱۸/۷۵ درصد) VAP زودرس داشته‌اند (نمودار شماره ۱).




CAP: community-acquired pneumonia,
HAP: hospital-acquired pneumonia;
VAP: ventilator-associated pneumonia

**نمودار شماره ۱:** شیوع انواع پنومونی بیمارستانی در بیماران مورد مطالعه (n=۳۰۵)

اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل جنس، سن و علت اولیه پذیرش در بیمارستان به تفکیک بیماران گروه پنومونی بیمارستانی و غیر پنومونی در جدول شماره ۱ آمده است. دو گروه از نظر اطلاعات دموگرافیک و دلیل بستری شدن تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشتند.

**جدول شماره ۱:** اطلاعات دموگرافیکی و دلیل بستری شدن بیماران (n=۳۰۵)

| | غیر پنومونی (n=۷۷۰) | پنومونی بیمارستانی (n=۳۵) | سطح معنی داری |
|---|---|---|---|
| جنس | | | |
| مرد، n (درصد) | ۱۸۴ (۶۸/۱) | ۲۶ (۷۴/۳) | ۰/۴۶ |
| زن، n (درصد) | ۸۶ (۳۱/۹) | ۹ (۲۵/۷) | |
| میانگین سن | ۴۷/۴±۲۳/۶ | ۴۹/۲±۲۲ | ۰/۶۷ |
| دلیل بستری شدن | | | |
| تروما | ۱۰۹ (۴۰) | ۱۶ (۴۵/۷) | |
| سرطان | ۳۶ (۱۳/۳) | ۴ (۱۱/۴) | |
| اختلالات دستگاه گوارش | ۷۷ (۲۸/۵) | ۷ (۲۰) | |
| سپسیس | ۱ (۰/۴) | ۰ (۰) | |
| عفونت‌های غیر ریوی | ۲ (۰/۷) | ۲ (۵/۷) | |
| عفونت‌های ریوی | ۳ (۱/۱) | ۳ (۸/۶) | |
| اختلالات قلبی‌عروقی | ۳ (۱/۱) | ۱ (۲/۹) | ۰/۶۳ |
| مسمومیت دارویی | ۱۳ (۴/۸) | ۱ (۲/۹) | |
| اختلالات CNS | ۴ (۱/۵) | ۰ (۰) | |
| اختلالات کلیوی | ۳ (۱/۱) | ۰ (۰) | |
| اختلالات اندوکرین | ۴ (۱/۵) | ۰ (۰) | |
| اختلالات عصب‌عضله | ۱۱ (۴/۱) | ۰ (۰) | |
| اختلالات زنان‌زایمان | ۵ (۱/۹) | ۰ (۰) | |

در جدول شماره ۲، میکروارگانیسم‌های جدا شده از نمونه‌های لاواژبرونکوآلوئولارو نمونه‌گیری از لوله تراشه ارائه شده است. شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های جدا شده آسینتوباکتر (۲۲درصد) و استافیلوکوکوساورئوس (۱۴/۶ درصد) و در رده‌های بعدیانتروباکتر، اشرشیا کولی و استافیلوکوک کواگولاز منفی هر کدام با ۷/۳ درصد بودند. فراوانی سودوموناس ۴/۹ درصد بود (جدول شماره ۲).

*ارزیابی میزان مقاومت کلی داروها*

مقاومت کلی آنتی‌بیوتیک‌ها در جدول ۳ ارائه شده است. بیش از ۷۰ درصد سوش ها به ایمیپنم مقاوم بودند. صد درصد سوش ها به سفتریاکسون و سفیکسیم مقاوم بوده اند. ۸۵/۷ درصد سوش ها در روش انتشار دیسک و ۷۸/۶ درصد در روش ترقیق محیط کشت به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. مقاومت به توبرامایسین کمتر از جنتامایسین و آمیکاسین بود. میزان مقاومت به آمپیسیلین نیز ۱۰۰ درصد بود (جدول شماره ۳).

به دلیل شیوع بیش‌تر آسینتوباکتر و استافیلوکوک طلایی، نتایج تست‌های تعیین حساسیت این دو سوش در جداول شماره ۴ و ۵ ارائه شده است.

*ارزیابی میزان مقاومت آسینتوباکتر*

تعیین حساسیت آسینتوباکتر بر روی ۹ سوش انجام شد. از میان گونه‌هایآسینتوباکتر جدا شده، ۳۳/۳ درصد سوش‌ها (سه سوش) به تمامی عوامل آنتی‌بیوتیکی مقاوم بودند. اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها هیچ تأثیری روی آسینتوباکتر نداشتند (مقاومت ۱۰۰ درصد)، تنها آنتی‌بیوتیک‌هایی که تا حدودی روی آن مؤثر بودند شامل سفتازیدیم (با مقاومت ۲۲/۲ درصد)، ایمنی‌پنم و توبرامایسین (هرکدام با مقاومت ۷۰ درصد) و سپس تیکارسیلین (با مقاومت ۸۵/۷ درصد) بود (جدول شماره ۴).

**جدول شماره ۲:** فراوانی میکروارگانیسم‌های دخیل در پنومونی بیمارستانی

| نوع نمونه میکروارگانیسم | (n=۱۲) BAL[2] | (n=۲۹) ETA[1] | مجموع نمونه‌ها (n=۴۱) |
|---|---|---|---|
| استافیلوکوکوساورئوس | ۱ (۸/۳) | ۵ (۱۷/۲) | ۶ (۱۴/۶) |
| سودوموناسائروزینوزا | ۰ (۰) | ۲ (۶/۹) | ۲ (۴/۹) |
| گونه های آسینتوباکتر | ۴ (۳۳/۳) | ۵ (۱۷/۲) | ۹ (۲۲) |
| اشرشیا کولی | ۰ (۰) | ۳ (۱۰/۳) | ۳ (۷/۳) |
| گونه های انتروباکتر | ۲ (۱۶/۷) | ۱ (۳/۴) | ۳ (۷/۳) |
| گونه های سیتروباکتر | ۱ (۸/۳) | ۱ (۳/۴) | ۲ (۴/۹) |
| استافیلوکوککوآگولاز منفی | ۱ (۸/۳) | ۲ (۶/۹) | ۳ (۷/۳) |
| کلبسیلاپنومونیه | ۰ (۰) | ۱ (۳/۴) | ۱ (۲/۴) |
| گونه های هافنیا | ۰ (۰) | ۱ (۳/۴) | ۱ (۲/۴) |
| عفونت مختلط | ۱ (۸/۳) | ۰ (۰) | ۱ (۲/۴) |
| عدم رشد میکروارگانیسم | ۲ (۱۶/۷) | ۸ (۲۷/۶) | ۱۰ (۲۴/۴) |
| کشت مثبت ٪ | ۱۰ (۸۳/۳) | ۲۱ (۷۲/۴) | ۳۱ (۷۵/۶) |

BAL: bronchoalveolar lavage;
ETA endotracheal aspiration; 1: $10^6$cfu/ml; 2: $10^5$cfu/ml

*ارزیابی میزان مقاومت استافیلوکوک طلایی*

تعیین حساسیت برای ۶ سوش استافیلوکوکوساورئوس انجام شد. مؤثرترین عامل علیه آن، کلرامفنیکل با حساسیت ۱۰۰ درصد بود. تأثیر تریمتوپریم/ کوتریموکسازول با حساسیت۸۳/۳ درصد بهتر از سفتازیدیم، ونکومایسین، تیکوپلانین، لینزولاید

و آموکسی‌سیلین/ کلاولانات هر کدام با حساسیت ۶۶/۷ درصد بوده است. استافیلوکوکوساورئوس نسبت به آمپیسیلین و پیپراسیلین ۱۰۰ درصد مقاومت داشت. افلوکساسین نسبت به سیپروفلوکساسین حساسیت بالاتری را نشان داد (جدول شماره ۵).

## بحث

تشخیص به موقع عفونت‌های بیمارستانی، نوع میکروارگانیسم‌های دخیل در آن‌ها، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها و استفاده صحیح از آنتی‌بیوتیک‌ها برای کاهش ایجاد مقاومت دارویی، از مهم‌ترین اصول درمانی می‌باشد.

با توجه به اهمیت این مطلب، در این مطالعه به بررسی شیوع پنومونی، میکروارگانیسم‌های دخیل در آن و مقاومت دارویی آن‌ها در سه بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام خمینی شهر ساری پرداخته شد در مطالعه حاضر شیوع پنومونی بیمارستانی ۱۱/۴ درصد بوده که در بیش از ۹۰ درصد موارد (۱۰/۵ درصد از کل بیماران) از نوع پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP) بوده است(۲).

**جدول شماره ۳:** درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی کل سوش‌ها، برحسب داروها با دو روش انتشار دیسک و ترقیق محیط کشت

| شاخص‌های مقاومت دارو | درصد مقاومت | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ترقیق محیط کشت | | | انتشار دیسک | | | |
| | S | I | R | S | I | R | Pvalue |
| کاربانم‌ها | | | | | | | |
| ایمی‌پنم | ۱۳/۸ | ۶/۹ | ۷۹/۳ | ۱۴/۳ | ۱۴/۳ | ۷۱/۴ | NS |
| سفالوسپورین‌ها | | | | | | | |
| سفوتاکسیم | ۱۵/۴ | ۰ | ۸۴/۶ | NA | NA | NA | |
| سفازولین | ۲۲/۲ | ۱۱/۱ | ۶۶/۷ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NS |
| سفتریاکسون | ۳/۸ | ۷/۷ | ۸۸/۵ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NS |
| سفتی‌زوکسیم | ۲۱/۴ | ۱۴/۳ | ۶۴/۳ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NS |
| سفتازیدیم | ۴۴/۴ | ۱۱/۱ | ۴۴/۴ | NA | NA | NA | |
| سفکسیم | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NS |
| سفپیم | ۷/۷ | ۱۱/۵ | ۸۰/۸ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NS |
| فلوروکینولون‌ها | | | | | | | |
| سیپروفلوکساسین | ۲۱/۴ | ۰ | ۷۸/۶ | ۷/۱ | ۷/۱ | ۸۵/۷ | 0.017 |
| افلوکساسین | ۳۵/۳ | ۵/۹ | ۵۸/۸ | NA | NA | NA | |
| آمینوگلیکوزیدها | | | | | | | |
| جنتاماسین | ۱۳/۶ | ۴/۵ | ۸۱/۸ | ۱۷/۹ | ۱۰/۷ | ۷۱/۴ | 0.001 |
| آمیکاسین | NA | NA | NA | ۱۷/۲ | ۱۰/۳ | ۷۲/۴ | |
| توبرامایسین | ۲۵ | ۷/۱ | ۶۷/۹ | ۳۴/۶ | ۱۵/۴ | ۵۰ | 0.006 |
| پنسیلین‌ها | | | | | | | |
| آمپی‌سیلین | NA | NA | NA | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | |
| پیپراسیلین | NA | NA | NA | ۴ | ۴ | ۹۲ | |
| تیکارسیلین | ۶/۷ | ۱۳/۳ | ۸۰ | NA | NA | NA | |
| بتالاکتام/مهار کننده بتالاکتاماز | | | | | | | |
| پیپراسیلین/تازوبکتام | NA | NA | NA | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | |
| آموکسی‌سیلین/کلاولانات | ۲۱/۴ | ۰ | ۷۸/۶ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NS |
| گلیکوپپتیدها | | | | | | | |
| ونکومایسین | ۵۵/۶ | ۱۱/۱ | ۳۳/۳ | ۰ | ۶۲/۵ | ۳۷/۵ | NS |
| تیکوپلانین | ۷۵ | ۱۲/۵ | ۱۲/۵ | NA | NA | NA | |
| اکسازولیدینون‌ها | | | | | | | |
| لینزولاید | ۷۵ | ۰ | ۲۵ | NA | NA | NA | |
| ماکرولیدها | | | | | | | |
| کلاریترومایسین | ۲۰ | ۰ | ۸۰ | NA | NA | NA | |
| آزیترومایسین | ۲۸/۶ | ۱۴/۳ | ۵۷/۱ | ۳۷/۵ | ۰ | ۶۲/۵ | 0.05 |
| اریترومایسین | ۱۶/۷ | ۱۶/۷ | ۶۶/۷ | NA | NA | NA | |
| مهارکننده‌های سنتز فولات | | | | | | | |
| تریمتوپریم/سولفامتوکسازول | ۲۸ | ۰ | ۷۲ | ۳۲ | ۴ | ۶۴ | NS |
| فنیکل‌ها | | | | | | | |
| کلرامفنیکل | ۱۸/۲ | ۰ | ۸۱/۸ | ۱۴/۳ | ۰ | ۸۵/۷ | NS |
| آنسامایسین‌ها | | | | | | | |
| ریفامپین | ۱۴/۳ | ۰ | ۸۵/۷ | ۲۰ | ۰ | ۸۰ | NS |

**جدول شماره ۴:** درصد حساسیت آسینتوباکتر جدا شده از نمونه‌های ETA و BAL بیماران (۹ سوش)

| دارو | شاخص‌های مقاومت | Disk Diffiusion | | | Broth Dilution | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | حساس | بینابینی | مقاوم | حساس | بینابینی | مقاوم |
| پنیسیلین ها | آمپیسیلین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | پیپراسیلین | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NA | NA | NA |
| | تیکارسیلین | NA | NA | NA | ۱۴/۳ | ۰ | ۸۵/۷ |
| بتالاکتام/مهار کننده بتالاکتاماز | آموکسی‌سیلین/کلاولانات | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | پیپراسیلین/تازوباکتام | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NA | NA | NA |
| سفالوسپورین‌ها | سفازولین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | سفوروکسیم | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | سفکسیم | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | سفتریاکسون | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ |
| | سفوتاکسیم | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ |
| | سفتی‌زوکسیم | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | سفتازیدیم | NA | NA | NA | ۵۵/۶ | ۲۲/۲ | ۲۲/۲ |
| | سفپیم | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ |
| کاربا‌پنم‌ها | ایمی‌پنم | ۱۰ | ۲۰ | ۷۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ |
| آمینوگلیکوزیدها | آمیکاسین | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NA | NA | NA |
| | جنتاماسین | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ |
| | توبرامایسین | ۰ | ۳۰ | ۷۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ |
| آنسامایسین‌ها | ریفامپین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| مهارکننده‌های سنتز فولات | تریمتوپریم/کوتریموکسازول | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ |
| گلیکوپپتیدها | ونکومایسین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | تیکوپلانین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| ماکرولیدها | اریترومایسین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | کلاریترومایسین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | آزیترومایسین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| اکسازولیدینون‌ها | لینزولاید | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| فلوروکینولون‌ها | سیپروفلوکساسین | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ |
| | افلوکساسین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

**جدول شماره ۵:** درصد حساسیت استافیلوکوک طلایی جدا شده از نمونه‌هایETA و BAL بیماران (۶سوش)

| دارو | شاخص‌های مقاومت | Disk Diffiusion | | | Broth Dilution | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | حساس | بینابینی | مقاوم | حساس | بینابینی | مقاوم |
| پنیسیلین ها | آمپیسیلین | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NA | NA | NA |
| | پیپراسیلین | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NA | NA | NA |
| | تیکارسیلین | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| بتالاکتام/مهار کننده بتالاکتاماز | آموکسی‌سیلین/کلاولانات | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۶۶/۷ | ۰ | ۳۳/۳ |
| | پیپراسیلین/تازوباکتام | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | – | NA | NA |
| سفالوسپورین‌ها | سفازولین | ۰ | ۱۶/۷ | ۸۳/۳ | ۵۰ | ۲۵ | ۲۵ |
| | سفوروکسیم | NA | NA | NA | ۳۳/۳ | ۰ | ۶۶/۷ |
| | سفکسیم | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | سفتریاکسون | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۱۶/۷ | ۳۳/۳ | ۵۰ |
| | سفوتاکسیم | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۳۳/۳ | ۰ | ۶۶/۷ |
| | سفتی‌زوکسیم | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۵۰ | ۲۵ | ۲۵ |
| | سفتازیدیم | NA | NA | NA | ۶۶/۷ | ۱۶/۷ | ۱۶/۷ |
| | سفپیم | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۴۰ | ۶۰ |
| کاربا‌پنم‌ها | ایمی‌پنم | 33/3 | 0 | 66/7 | 25 | ۰ | 75 |
| آمینوگلیکوزیدها | آمیکاسین | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | NA | NA | NA |
| | جنتاماسین | 50 | ۰ | 50 | 40 | ۰ | 60 |
| | توبرامایسین | 50 | 0 | 50 | 50 | ۰ | 50 |
| آنسامایسین‌ها | ریفامپین | 20 | 0 | 80 | 0 | 0 | 100 |
| مهارکننده‌های سنتز فولات | تریمتوپریم/کوتریموکسازول | 83/3 | ۰ | 16/7 | 66/7 | ۰ | 33/3 |
| گلیکوپپتیدها | ونکومایسین | ۵۰ | ۰ | ۵۰ | ۶۶/۷ | ۰ | ۳۳/۳ |
| | تیکوپلانین | NA | NA | NA | ۶۶/۷ | ۱۶/۷ | ۱۶/۷ |
| ماکرولیدها | اریترومایسین | NA | NA | NA | ۲۰ | ۲۰ | ۶۰ |
| | کلاریترومایسین | NA | NA | NA | ۵۰ | ۰ | ۵۰ |
| | آزیترومایسین | ۵۰ | ۰ | ۵۰ | ۴۰ | ۲۰ | ۴۰ |
| اکسازولیدینون‌ها | لینزولاید | NA | NA | NA | ۶۶/۷ | ۱۶/۷ | ۱۶/۷ |
| فنیکل‌ها | کلرامفنیکل | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۳/۳۳ | ۰ | ۶۶/۷ |
| فلوروکینولون‌ها | سیپروفلوکساسین | ۱۶/۷ | ۰ | ۸۳/۳ | ۳۳/۳ | ۰ | ۶۶/۷ |
| | افلوکساسین | NA | NA | NA | ۶۰ | ۰ | ۴۰ |

این نتایج با مطالعات دیگری که در داخل کشور در استان های سمنان و همدان(۴، ۵) انجام شده و نیز مطالعات سایر کشورها مثل ایرلند، آمریکا، فرانسه و هند(۱۶- ۱۱) مشابه می‌باشد. میزان بروز پنومونی در این مطالعات از ۸/۹ درصد تا ۱۲/۸ درصد گزارش شده است. از میان مطالعات داخلی، در مطالعه‌ای که در همدان توسط نادی و همکاران بر روی ۳۵۳ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دو بیمارستان شهر همدان طی یک سال انجام شد، ۱۰/۲ درصد (۳۶ نفر) از بیماران بستری شده در ICU به پنومونی بیمارستانی مبتلا گردیدند، که ۶۶/۵ درصد (۲۴ بیمار) نوع پنومونی مرتبط با ونتیلاتور را بروز دادند(۱۰).

در مطالعه دیگری که توسط نساجی HYPERLINK و همکاران در سال ۱۳۸۱ انجام شد، ۴۰۲ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در دو بیمارستان شهر سمنان مورد بررسی قرار گرفتند، ۹/۲ درصد بیماران، دچار پنومونی بیمارستانی شدند(۴). با این حال در برخی از مطالعات انجام شده در داخل کشور بر خلاف مطالعه حاضر درصد بسیار بالاتری از پنومونی VAP گزارش شده که میتوان به مطالعه صابری و همکاران در کاشان (۱۹ درصد) و افخم زاده و همکاران در سنندج (۳۲/۲) اشاره نمود(۶، ۷).

تفاوت عمده مطالعه حاضر با مطالعات مذکور مربوط به روش نمونه‌گیری و شرایط (Setting) بیمارستان است، به نحوی که در مطالعه نادی و همکاران (۵) و نساجی و همکاران (۴) نمونه‌گیری فقط از کشت لوله تراشه بوده، حد آستانه برای مثبت در نظر گرفتن ETA نیز در مقاله ذکر نگردیده بود و CPIS نیز از معیارهای ورود به مطالعه نبود، حال آنکه در این مطالعه دو نوع نمونه‌برداری (ETA و BAL) انجام شد و حد آستانه برای مثبت در نظر گرفتن ETA، $10^6$ cfu/ml در نظر گرفته شد. بسته به معیارهای تشخیصی، نوع بخش، نوع بیماران انتقالی به بیمارستان، جمعیت مورد مطالعه، روش‌های کنترل عفونت و پیشگیری از بیماری‌ها شیوع پنومونی متفاوت است. گرچه با روش‌هایبرونکوسکوپی تشخیص عامل بیماری‌زا دقیق‌تر صورت می‌گیرد، ولی به هر حال استفاده از روش‌های تشخیصی تهاجمی به صورت روتین جهت تشخیص پنومونی مرتبط با ونتیلاتور توصیه نمی‌شود(۱۷) و در این مطالعه نیز از روش‌های تهاجمی به صورت روتین استفاده نشد و تنها در صورت صلاح دید سرویس معالج و با در نظر گرفتن شرایط بیمار و در صورت داشتن اندیکاسیون انجام شد، چون در بیماران با وضعیت بحرانی، انجام برونکوسکوپی چندان ایمن نیست.

یکی از ویژگی‌های این مطالعه استفاده از معیار CPIS بود؛ تشخیص پنومونی مرتبط با ونتیلاتور تنها براساس معیارهای بالینی چندان صحیح نیست، زیرا گاهی تب و لکوسیتوز در شرایط دیگری نیز دیده می‌شود و کلونیزاسیونباکتری‌های گرم منفی در مجاری تنفسی حتی در صورت عدم وجود پنومونی نیز وجود دارد(۱۲). همچنین ارتشاحات عکس قفسه سینه نیز می‌تواند دلیلی غیر از پنومونی داشته باشد و این موارد ضرورت استفاده از معیار CPIS با معیارهای تشخیصی دیگر را جهت تشخیص پنومونی نشان می‌دهد. روش نمونه برداری نیز تاثیر بسزایی دارد؛ نمونه برداری با روش برونکوسکوپی باعث افزایش اختصاصیت تشخیص می‌شود(۱۸). در میان مطالعات خارجی مذکور نیز تفاوت عمده مطالعه آن‌ها، تعداد افراد مورد مطالعه و تعداد بیمارستان است که در مطالعه Marsh و همکاران (۱۳) شیوع پنومونی در ICU ۳۲۵، و در مطالعه Chevret و همکاران (۱۶) در ۱۰۷ بخش مراقبت‌های ویژه ارزیابی شد.

*شایع‌ترین میکروارگانیسم‌ها*

در مطالعه ما، مهم‌ترین سوش‌هایی که در بروز پنومونی بیمارستانی شامل پنومونی مرتبط با ونتیلاتور نقش داشته اندآسینتوباکتر و استافیلوکوکاورئوس بودند (شیوع آسینتوباکترو استافیلوکوک طلایی به ترتیب ۹

مـورد و ۶ مـورد از ۳۱ مـورد کشـت مثبـت). گرچـه استافیلوکوکوساورئوس یکـی از پـاتوژن‌هـای غالـب در VAP محسـوب مـی‌شـود(۱)، ولـی شـیوع بـالای *آسینتوباکتر* (۲۹ درصد نمونه هـای مثبـت) کـه حتـی از شیوع استافیلوکوک (۱۹/۴ درصد نمونه های مثبت) نیـز بالاتر بوده، هشـدار جـدی در زمینـه بـروز عفونـت‌هـای بیمارسـتانی ناشـی از سـوش‌هـای آسـینتوباکتر محسـوب مـی‌شـود. گرچـه در مطالعـات دیگـر نیـز شـیوع بـالای گونه‌های آسینتوباکتر واستافیلوکوکوساورئوس گزارش شده(۴۸) اما نکته قابـل ذکـر آن اسـت کـه در مقایسـه بـا مطالعات قبلی انجام شده در داخل کشـور، میـزان شـیوع پنومـونی ناشـی از آسـینتوباکتر در ICU هـای مرکـز آموزشی- درمانی امام خمینی ساری بیش‌تر بوده اسـت. در مطالعه امـین‌زاده و همکـاران (۱۹) کـه بـر روی ۱۸۰ بیمار بستری در ICUمسمومین بیمارسـتان لقمـان حکـیم تهران انجام گرفت، میزان بروز آسینتوباکتر ۱۷ درصد و در مطالعه حدادی و همکـاران (۲۰) کـه جهـت بررسـی الگوی مقاومت باسیل‌های گرم منفی در بیمارسـتان‌هـای سـینا و امـام خمینـی تهـران انجـام شـد میـزان بـروز آسینتوباکتر ۱۶/۱ درصد گزارش شد.

*مقاومت آسینتوباکتر به آنتی‌بیوتیک‌ها*

کنترل عفونت‌های بیمارستانی ناشی از باکتری‌هـای گرم منفی به معضلی جدی تبدیل شده است. کـه از ایـن میـان گونـه‌هـای آسـینتوباکتر نقـش مهمـی در ایجـاد عفونـت‌هـای بیمارسـتانی دارنـد. ایـن بـاکتری در ایجـاد عفونت‌هایی همچون باکتریمی، عفونت پوسـت و بافـت نرم، عفونت مجاری ادراری و مننژیت ثانویـه نقـش دارد که مهم‌ترین عفونت ناشی از آن، پنومـونی بـه خصـوص در افراد تحت تهویه مکانیکی است. درمان عفونت‌هـای ناشی از آن بـه دلیـل مقاومـت گسـترده ایـن بـاکتری بـه گـروه‌هـای مختلـف دارویـی، دشـوار اسـت. بـه دلیـل مکانیسم‌های متعدد مقاومت، اغلب درمان ترکیبی بـرای آن پیشـنهاد مـی‌شـود. ایـن مشـکلات در درمـان آن، بـه همراه توانایی بالای این باکتری در زنده ماندن در محیط بیمارستان، بستری را فراهم مـی‌کنـد تـا ایـن بـاکتری بـه راحتی از فردی به فرد دیگـر انتقـال یابـد(۲۲،۲۱). گرچـه نشان‌داده شده است کـه پنومـونی ناشـی از آسـینتوباکتر، دارای پـیش آگهـی ضـعیفی اسـت(۲۴،۲۳) ولـی در ایـن مطالعـه میـزان مـرگ ناشـی از آن اخـتلاف معنـی‌داری نداشت (نتـایج در جـداول ارائـه نشـده اسـت) کـه دلیـل احتمالی آن کوچک بودن جامعـه آمـاری اسـت کـه در مطالعه دیگری نیز این مطلب تائید شده است(۲۵).

از میـان گونـه‌هـای آسـینتوباکتر جـدا شـده، ۳۳/۳ درصـد سـوش‌هـا (سـه سـوش) بـه تمـامی عوامـل آنتـی‌بیـوتیکی مقـاوم بودنـد ( MAAB: Multidrug Resistant AcinetobacterBaumannii). ایـن بـاکتری بـه صـورت ذاتـی نسـبت بـه آمینـوپنی‌سـیلین‌هـا، سفالوسپورین‌های نسل اول و دوم و کلرامفنیکـل مقـاوم اسـت(۲۶، ۲۷). در مطالعـه حاضـر، مـؤثرترین دارو علیـه آسینتوباکتر، سفتازیدیم با مقاومت ۲۲/۲ درصد و بعد از آن اپمنـی‌پـنم و توبرامایسـین هـر کـدام بـا مقاومـت ۷۰ درصد در رده‌های بعدی قرار داشـتند. قابـل ذکـر اسـت این میکروارگانیسم، توانایی بالقوه‌ای در ایجاد مقاومـت علیـه بتالاکتـام‌هایوسـیع‌الطیـف، آمینوگلیکوزیـدها، فلوروکینولـون‌هـا و تتراسـایکلین‌هـا دارد(۲۱). اخیـراً مطالعات مختلفی راجع به مقاومت دارویـی آسـینتوباکتر انجام شده است که اکثر قریـب بـه اتفـاق آن‌هـا چـه در سـایر کشـورها(۲۱، ۲۴، ۲۸) و چـه در ایـران(۳۷- ۳۱) و حکایت از مقاومت بالای این میکروارگانیسم بـه عوامـل آنتی‌بیوتیکی مختلف دارند.

در این مطالعه، مقاومت بالای آسینتوباکتر (با هر دو روش انتشار دیسـک و ترقیـق محـیط کشـت) نسـبت بـه آمینوگلیکوزیدها، فلوروکینولون ها (سیپروفلوکساسین)، سفالوسپورین‌های نسل سوم (البته بـه جـز سـفتازیدیم) و چهارم، و بتالاکتام‌ها مشاهده شد که متأسـفانه مطالعـات زیاد دیگری نیز از ایـن مسـئله حکایـت دارنـد. مقاومـت شدید آسینتوباکترنسبت به آمینوگلیکوزیـدها(۳۸،۳۴،۲۱)، فلوروکینولـون‌هـا(۳۳،۲۵،۲۱)، سفالوسـپورین‌هـا(۳۵،۳۴،

۴۱-۳۹)، تریمتوپریم/ سولفامتوکسازول(۴۲،۴۱) در سایر مطالعات نیز گزارش شده است. در بسیاری از کشورها کارباپنم‌ها برای درمان عفونت‌های شدید آسینتوباکتر ترجیح داده می‌شوند، ولی تعداد گزارشات مقاومت به این عوامل در ایران(۳۴-۳۲، ۳۰، ۳۸) و جهان(۲۴،۲۸، ۴۱) در حال افزایش است. نتیجه مشابهی در مطالعه حاضر حاصل شد به نحوی که ۷۰ درصد و ۱۰۰ درصد سوش های آسینتوباکتر به ترتیب در روش انتشار دیسک و ترقیق محیط کشت نسبت به ایمیپنم مقاوم بودند.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که شایع ترین سوش‌های دخیل در پنومونی بیمارستانی شامل نوع VAP ، گونه‌هایآسینتوباکتر و استافیلوکوکوساورئوس بود. ۳۰ درصد از گونه‌های آسینتوباکر جدا شده به تمامی عوامل آنتی‌بیوتیکی مقاوم بودند (MDAB). با توجه به نتایج این مطالعه، جهت شروع درمان تجربی از بین سفالوسپورین‌ها،سفتازیدیم؛ از میان آمینوگلیکوزیدها، توبرامایسین؛ و از میان فلوروکینولون‌ها، افلوکساسین گزینه های بهتری محسوب می‌شوند.

## سپاسگزاری

این پژوهش، حاصل طرح پژوهشی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران بوده که در قالب پایان نامه دکتری عمومی داروسازی انجام شده است. محققین مراتب تقدیر و تشکر خود را به جهت حمایت معنوی و اعتباری معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه ابراز می دارند. به علاوه از زحمات پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز آموزشی- درمانی فاطمه زهرا (س) ساری نیز قدردانی می گردد.

## References

1. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(7): 867-903
2. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(3): 388-416
3. Salata R. nosocomial infecions. In: Andreoli TE, Cecil RLF. Cecil essentials of medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2004
4. Nassaji M, Mosavi S, Ghorbani R. Incidences of nosocomial pneumonia in patients above 15 years in intensive care units of university hospital in Semnan. Koomesh 2004;5(1):89-94 (Persian)
5. Nadi E, Nekouii B, Mobin A, Nekouii A, Moghim Beigi A. Frequency of Nosocomial Pneumonia in ICUs of Hospitals of Hamadan University of Medical Sciences. Journal of Isfahan Medical School2011;29(153): 1161-1168 (Persian)
6. Saberi M, Shiri H, Moradians V, Taghaddosi M, Gilasi H, Khamechian M. Frequency of risk factors of ventilator-associated pneumonia in intensive care units of Shahid Beheshti Hospital in Kashan, 2009-2010. Feiz 2011; 16 (6): 560-569 (Persian)
7. Afkhamzadeh A, Lahourpour F, Delpisheh A, Janmardi R. Study of ventilator-associated pneumonia and pattern of antimicrobial resistance in intensive care unit of Besat Hospital in Sanandaj. Journal of Kordestan University of Medical Sciences 1390; 16; 1: 20-26 (Persian)
8. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults.

JAMA: the journal of the American Medical Association 2003;290(19):2588-2598

9. Rello J. Importance of appropriate initial antibiotic therapy and de-escalation in the treatment of nosocomial pneumonia. Eur Respir Rev 2007;16(103):33-39
10. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. American journal of clinical pathology 1966;45(4):493-496
11. Fagon J, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. The American review of respiratory disease1989;139(4):877-884
12. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. Chest 2002;122(6):2115-2121
13. Marsh B, Hone R, White M, Phelan D, Fabry J. European Nosocomial Infection Survey: analysis of Irish data. Irish Intensive Care Nosocomial Pneumonia Survey Group. Irish medical journal 1996;89(3):96-98
14. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. The American journal of medicine 1992;93(2):135-142
15. Trivedi T, Shejale S, Yeolekar M. Nosocomial pneumonia in medical intensive care unit. The Journal of the Association of Physicians of India 2000;48(11):1070-1073
16. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. Intensive Care Med. [Multicenter Study] 1993;19(5):256-264
17. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. American journal of respiratory and critical care medicine 1994;150(2):565-569
18. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. Annals of Internal Medicine 2000; 132(8): 621-630
19. Aminzadeh Z, Hajikhani B. Study of intratracheal colonization of poisoned patients in intensive care unit of Loghman hospital, 2005. Ofogh Danesh. 2007; 13(2):2-19.27- Haddadi A, Rasoulinejad M, Ziabashar Hagh N. Frequency of hospital-acquired infections with Gram-negative bacillus and their antimicrobial resistance pattern with E-test and Disk-Diffusion methods in Sina Hospital 2004-2005. Kosar Medical Journal 2008; 13(1): 7-15 (Persian)
20. Hagh N. Frequency of hospital-acquired infections with Gram-negative bacillus and their antimicrobial resistance pattern with E-test and Disk-Diffusion methods in Sina Hospital 2004-2005. Kosar Medical Journal 2008; 13(1): 7-15 (Persian)
21. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clinical Microbiology Reviews. 1996;9(2):148-165

22. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Nature reviews microbiology 2007;5(12):939-951
23. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. Medicine 1995;74(6):340-349
24. Dent LL, Marshall DR, Pratap S, Hulette RB. Multidrug resistant Acinetobacter baumannii: a descriptive study in a city hospital. BMC Infect Dis 2010 Jul 7;10:196. doi: 10.1186/1471-2334-10-196
25. Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI, Zouglakis G, Morfou P. Comparison of mortality of patients with Acinetobacter baumannii bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 57(6):1251-1254
26. Vila J, Marcos A, Marco F, Abdalla S, Vergara Y, Reig R, et al. In vitro antimicrobial production of beta-lactamases, aminoglycoside-modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of Acinetobacter baumannii. Antimicrobial agents and chemotherapy1993;37(1):138-141
27. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. Antimicrobial susceptibility of Acinetobacter species. Antimicrobial agents and chemotherapy 1993;37(4):750-753
28. Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide Dissemination of the blaOXA-23 Carbapenemase Gene of Acinetobacter baumannii. Emerging infectious diseases 2010;16(1):35-40
29. Cisneros-Herreros JM, Garnacho-Montero J, Pachon-Ibanez ME. [Nosocomial pneumonia due to Acinetobacter baumannii]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 ;23 Suppl 3:46-51
30. Towner KJ, Levi K, Vlassiadi M, on behalf of the ASG. Genetic diversity of carbapenem-resistant isolates of Acinetobacter baumannii in Europe. Clinical Microbiology and Infection 2008;14(2):161-167
31. Rahbar M, Mehrgan H, Aliakbari N. Prevalence of antibiotic-resistant Acinetobacter baumannii in a 1000-bed tertiary care hospital in Tehran, Iran. Indian Journal of Pathology and Microbiology 2010;53(2):290-293
32. Taherikalani M, Etemadi G, Geliani KN, Fatollahzadeh B, Soroush S, Feizabadi MM. Emergence of multi and pan-drug resistance Acinetobacter baumannii carrying blaOXA-type -carbapenemase genes among burn patients in Tehran, Iran. Saudi Med J 2008; 29(4):623-624
33. Feizabadi MM, Fathollahzadeh B, Taherikalani M, Rasoolinejad M, Sadeghifard N, Aligholi M, et al. Antimicrobial susceptibility patterns and distribution of blaOXA genes among Acinetobacter spp. isolated from patients at Tehran hospitals. Jpn J Infect Dis 2008;61(4):274-278
34. Soroush S, Haghi-Ashtiani MT, Taheri-Kalani M, Emaneini M, Aligholi M, Sadeghifard N, et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strain of Acinetobacter baumannii in Children's Medical Center of Tehran: A 6-Year Prospective Study. Acta Medica Iranica 2010;48(3):178-184
35. Vahdani P, Yaghoubi T, Aminzadeh Z. Hospital Acquired Antibiotic-Resistant

Acinetobacter Baumannii Infections in a 400-Bed Hospital in Tehran, Iran. International journal of preventive medicine 2011; 2(3): 127-130

36. Asadollahi P, Akbari M, Soroush S, Taherikalani M, Asadollahi K, Sayehmiri K, et al. Antimicrobial resistance patterns and their encoding genes among Acinetobacter baumannii strains isolated from burned patients. Burns 2012 38(8): 1198-1203
37. Morovat T, Bahram F, Mohammad E, Setareh S, Mohamad Mehdi F. Distribution of different carbapenem resistant clones of Acinetobacter baumannii in Tehran hospitals. The new microbiologica 2009;32(3):265-271
38. Mostofi S, Mirnejad R, Masjedian F. Multi-drug resistance in Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical specimens from three hospitals in Tehran-Iran. African Journal of Microbiology Research 2011;5(21):3579-3582
39. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. The Journal of Infection in Developing Countries 2009;3(05):335-341
40. Schimith Bier KE, Luiz SO, Scheffer MC, Gales AC, Paganini MC, do Nascimento AJ, et al. Temporal evolution of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Curitiba, southern Brazil. American journal of infection control 2010;38(4):308-314
41. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009; 65(2): 233-238.