

بررسی اثر پروبیوتیک بر پیشگیری از عفونت ادراری بیمارستانی در سالمندان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

مریم نیک صولت: دستیار گروه طب سالمندان، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
***مهشید طالبی طاهر:** استاد، گروه بیماری‌های عفونی و طب سالمندان، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول). Talebitaher.m@iums.ac.ir, mtalebitaher2000@yahoo.com.
سارا میناییان: استادیار، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
نیلوفر خداینده لو: استادیار، گروه داخلی و طب سالمندان، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
ژاله زندیه: دستیار گروه طب سالمندان، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
مهین جمشیدی: دانشیار، گروه بیماری‌های عفونی، بیمارستان فیروزگر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱/۱۷

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۱/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: عفونت دستگاه ادراری شایع‌ترین عفونت اکتسابی از بیمارستان است و افراد سالمند بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه به شدت مستعد ابتلا به این عفونت می‌باشند. در مطالعه‌ی حاضر با توجه به این فرضیه که ارگانسیم‌های پروبیوتیک می‌توانند نماینده یک مداخله موثر و ایمن برای اهداف کنترل عفونت باشند نقش یک پروبیوتیک متشکل از ۴ سویه لاکتوباسیل در پیشگیری از عفونت ادراری در بیماران سالمند بستری در بخش‌های مراقبت ویژه مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: یک مطالعه تصادفی دو سر کور کنترل شده با پلاسبو، بر روی ۵۰ بیمار سالمند بستری در بخش‌های مراقبت ویژه انجام شد. بیماران به طور تصادفی پروبیوتیک حاوی 5×10^7 CFU باکتری لیپوفیلیزه زنده از چهار سویه لاکتوباسیلوس (لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس گاسری و لاکتوباسیلوس پلاتنارم) و یا پلاسبو را به صورت دو بار در روز برای هفت روز دریافت کردند. قبل از شروع و در روز چهاردهم مطالعه دو گروه از نظر سطح CRP (C-reactive protein) و نتایج آزمایشات کشت ادرار و لکوسیتوری مقایسه شدند. نمره APACHE II و وضعیت حیات در پیگیری یک ماهه نیز اندازه گیری شد.

یافته‌ها: استفاده از پروبیوتیک به طور معنی‌داری تعداد موارد لکوسیتوری ($p=0/002$) و کشت ادرار مثبت ($p=0/002$) را در گروه پروبیوتیک نسبت به پلاسبو کاهش داد. استفاده از پروبیوتیک هیچ اثر قابل توجهی بر روی سطح CRP نداشت. علی‌رغم کاهش نمره ارزیابی فیزیولوژی حاد و سلامت مزمن (APACHE II) و پایین تر بودن نرخ مرگ و میر در گروه پروبیوتیک نسبت به گروه پلاسبو، این تفاوت‌ها از لحاظ آماری معنی دار نبودند. **نتیجه‌گیری:** پروبیوتیک‌ها می‌توانند به طور قابل توجهی از بروز عفونت ادراری در بیماران سالمند بستری در بخش مراقبت ویژه جلوگیری کنند و تجویز آن با یک تغییر معنی دار در میکروفلور دستگاه ادراری و کاهش کلونیزاسیون پاتوژن‌ها همراه است؛ بنابراین پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان یک درمان کمکی در بیماران بدحال در نظر گرفته شوند.

کلیدواژه‌ها: پروبیوتیک، عفونت بیمارستانی، عفونت دستگاه ادراری، سالمندان

مقدمه

همچنین پیاده‌سازی اقدامات تمیزکننده و ضدعفونی‌کننده مناسب، اساس کنترل عفونت را در محیط‌های بیمارستانی تشکیل می‌دهد. با این حال عفونت‌های بیمارستانی، مشکلات قابل توجهی را حتی در بیمارستان‌های دارای برنامه‌های دقیق کنترل عفونت به وجود می‌آورند. این امر سبب تحریک محققان زیست پزشکی می‌شود تا کارایی و ایمنی روش‌های کنترل عفونت جدیدتر را مورد بررسی قرار دهند. یکی از این روش‌ها

هم‌زمان با گسترش بیمارستان‌ها، عفونت‌های بیمارستانی همواره یکی از مشکلات عمده سیستم بهداشت و درمان هستند و با افزایش مدت اقامت بیمار در بیمارستان، ابتلا و مرگ‌ومیر ناشی از این عفونت‌ها و در نتیجه هزینه‌های بیمارستانی به شدت افزایش می‌یابند (۱).

به‌کارگیری شیوه‌های بهداشتی دقیق و سخت‌گیرانه توسط پرسنل بهداشت و درمان و

ناتوان کننده یافت نشده است. حتی اگر درمان آنتی‌بیوتیکی خوراکی به عنوان یک گزینه درمانی برای مدت زمان طولانی استفاده شوند، به دلیل ایجاد مقاومت باکتریایی تنها تا حدودی موفق هستند (۲).

یک جایگزین امیدوارکننده، برای پیشگیری و درمان عفونت‌های دستگاه ادراری مکرر و عفونت‌های دستگاه ادراری بدون عارضه استفاده از میکروارگانسیم‌های زنده (پروبیوتیک‌ها) می‌باشد (۲).

فلور باکتریایی طبیعی بدن انسان به طور فزاینده‌ای به عنوان یک مکانیسم دفاعی مهم در برابر ابتلا به عفونت شناخته شده است. از زمان ظهور درمان آنتی‌بیوتیکی حدود پنج قرن پیش، یک رابطه خطی بین استفاده آنتی‌بیوتیکی و کاهش در باکتری‌های پاتوژنیک به عنوان امر متعارف پزشکی تبدیل شده است؛ اما با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، فلور باکتریایی مفید میزبان نیز از بین می‌رود و باکتری‌های پاتوژنیک به طور گزینشی قادرند تا در سطوح داخلی و خارجی بیش از حد رشد کنند. فلور باکتریایی بی خطر برای عملکرد بدن حیاتی هستند و رشد بیش از حد میکروارگانسیم‌های پاتوژنیک منجر به بیماری می‌شود؛ بنابراین این مفهوم حمایت کننده این موضوع می‌باشد که فلور طبیعی بدن انسان با میکروارگانسیم‌های زنده دارای یک اثر مفید بر سلامتی انسان می‌باشد که می‌تواند به عنوان یک استراتژی مهم پزشکی مورد استفاده قرار گیرد (۲).

برخی مطالعات انجام شده با پروبیوتیک‌ها بویژه در بیماران بدحال بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه و در سالمندان به مزیت پروبیوتیک‌ها در تعادل عملکرد سیستم ایمنی اشاره داشتند؛ بنابراین فرض ما بر این است که در این مطالعه استفاده از پروبیوتیک در سالمندان بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه به کمک حفظ تعادل میکروبی و تقویت سیستم ایمنی به پیشگیری از عفونت دستگاه ادراری در این بیماران بیانجامد.

بنابراین عفونت دستگاه ادراری به عنوان

استفاده از میکروارگانسیم‌های نوع پروبیوتیک آنتاگونیست رشد پاتوژن‌های عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد (۱).

عفونت ادراری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان، خصوصاً در سالمندان می‌باشد که سالانه هزینه قابل توجهی بر سیستم درمان تحمیل می‌نماید (۲).

در مطالعه‌ای انجام شده در امریکا آنالیز داده‌های سیستم (National Nosocomial Infection Surveillance System) NNIS بین سال‌های ۱۹۹۲ و ۱۹۹۷ در مجموع بر روی ۱۸۱۹۹۳ بیمار بستری در ICU نشان داد عفونت دستگاه ادراری به عنوان شایع‌ترین عفونت (۳۱٪) در بیماران بستری شده در ICU و پس از آن پنومونی با شیوع ۲۷٪ و عفونت‌های جریان خون اولیه با شیوع ۱۹٪ شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی را تشکیل می‌دادند. نود و پنج درصد از عفونت‌های ادراری مربوط به سوندهای ادراری مورد استفاده بود (۳).

در مطالعه‌ای دیگر با بررسی ۱۰۱۴۷۹ عفونت بیمارستانی در ۷۵۳۹۸ بیمار بالغ بیشتر از ۱۵ سال گزارش شده توسط سیستم NNIS در طی سال‌های ۱۹۸۶ تا ۱۹۹۰ نشان دادند که ۵۴٪ عفونت‌های بیمارستانی در بیماران سالمند بالاتر از ۶۵ سال رخ می‌دهد. در افراد سالمند ۴۴٪ عفونت‌ها، عفونت دستگاه ادراری، ۱۸٪ پنومونی، ۱۱٪ عفونت زخم جراحی، ۸٪ عفونت‌های جریان خون و مابقی عفونت سایت‌های دیگر بود. هنگامی که آن‌ها شیوع عفونت در سالمندان را با شیوع عفونت در بیماران بالغ جوان‌تر (سنین ۱۵ تا ۶۴ سال) مقایسه کردند، نشان دادند که درصد بسیار بزرگ‌تری از عفونت‌ها در بیماران سالمند عفونت دستگاه ادراری و پنومونی می‌باشد (۴).

هزینه‌های فزاینده‌ی درمان آنتی‌بیوتیکی، ظهور باکتری‌های چند مقاومتی و از همه مهم‌تر نارضایتی پزشکان و بیماران از گزینه‌های درمانی موجود برای عفونت‌های ادراری مکرر سبب گردیده تا خواهان راه‌حل‌های پزشکی پیشرفته و جایگزین باشند. تاکنون هیچ ابزار کافی‌ای برای پیشگیری موفق از عفونت‌های ادراری مکرر دردناک و

شرکت سازنده انجام شد مشاهده تعداد بیشتر یا مساوی پنج عدد لکوسیت در ادرار به عنوان لکوسیتوری مثبت در نظر گرفته شد. آزمایش کشت ادرار نیز انجام شد و تعداد $< 10^4$ از لحاظ کشت ادراری مثبت در نظر گرفته شد (کشت ادرار $< 10^5$ مثبت در نظر گرفته می‌شود ولی با توجه به اینکه بیماران ما در ICU بستری بودند و سوند ادراری داشتند تعداد $< 10^4$ مثبت در نظر گرفته شد).

گروه پروبیوتیک، کپسول خوراکی لاکتوواژ محصول شرکت زیست تخمیر را که حاوی CFU 5×10^7 باکتری زنده لیپوفیلز متشکل از چهار سویه لاکتوباسیلوس (لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس گاسری و لاکتوباسیلوس پلانتارم) بود به صورت دو بار در روز برای هفت روز دریافت کردند. گروه پلاسبو نیز کپسول خوراکی که از لحاظ شکل کاملاً مشابه پلاسبو بود و توسط همان شرکت تهیه شده بود دریافت کرد. پس از یک دوره پیگیری هفت روزه و در روز چهاردهم مطالعه آزمایشات U/A و U/C مجدداً تکرار شد و معیار APACHE II مجدداً اندازه گیری شد.

در صورتی که برای بیماران تغذیه روده‌ای قطع شده بود یا آماده انتقال به خارج از ICU بودند یا افراد فوت شده بودند مطالعه قبل از موعد مقرر قطع شد و این افراد از مطالعه حذف شدند. همه بیماران در مطالعه درمان‌های همراه از جمله درمان آنتی‌بیوتیکی را مطابق تجویز پزشک دریافت کرده بودند.

در نهایت دو گروه از نظر متغیرهای وضعیت حیات در پیگیری یک ماهه، لکوسیتوری، کشت ادرار و معیار APACHE II با یکدیگر مقایسه شدند

سیستم APACHE II شامل سه جزء اصلی است:

۱- علائم حاد فیزیولوژیک بیمار که شامل موارد زیر است:

درجه حرارت بدن، تعداد تنفس، تعداد ضربان قلب، میزان پتاسیم، سدیم و کراتینین سرم، فشارخون، میزان فشار متوسط شریانی، میزان

شایع‌ترین عفونت اکتسابی از بیمارستان و استعداد بالای افراد سالمند برای ابتلا به آن سبب شد تا مطالعه حاضر به دنبال راهکاری جهت پیشگیری از بروز این عفونت در افراد سالمند بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه، به آزمون یک فراورده پروبیوتیکی به نام لاکتوواژ (حاوی چهار سویه مختلف از باکتری‌های لاکتیک اسید زنده برای تولید یک ترکیب سینرژیک بهینه از باکتری‌ها) در این جمعیت از بیماران پردازد.

روش کار

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسر کور کنترل شده با پلاسبو بود که با هدف بررسی اثر پروبیوتیک بر پیشگیری از عفونت ادراری بیمارستانی در سالمندان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان رسول اکرم (ص) در طی سال‌های ۹۵-۹۴ انجام گرفت. تعداد ۵۰ بیمار سالمند که در بخش مراقبت‌های ویژه داخلی و جراحی بستری بودند به طور تصادفی و بر اساس جدول تصادفی اعداد انتخاب شدند و در دو گروه جای داده شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران سالمند بالای ۶۰ سال سن (با توجه به اینکه سن سالمندی در ایران بالای ۶۰ سال در نظر گرفته می‌شود)، دریافت تغذیه روده‌ای، انتظارماندن در ICU برای حداقل هفت روز، عدم وجود لکوسیتوری، کشت ادرار منفی و دریافت آنتی‌بیوتیک بودند. معیارهای خروج شامل عدم تحمل تغذیه روده‌ای، انسداد روده‌ای، حضور نارسایی‌های کلیه، پانکراتیت، سندرم روده‌ی کوتاه و سابقه کموتراپی بود.

بیمارانی که واجد معیارهای ورود بودند، پس از کسب رضایت نامه کتبی از آن‌ها وارد مطالعه شدند و به طور تصادفی به یکی از دو گروه دریافت کننده پلاسبو یا پروبیوتیک اختصاص یافتند. قبل از شروع درمان نمره APACHE II اندازه‌گیری شد و بیماران از جهت شیوع لکوسیتوری (U/A) و کشت ادراری مثبت (U/C) مورد ارزیابی قرار گرفتند. آزمایش لکوسیتوری با کمک کیت تجاری Comobstik 11 و طبق دستورالعمل

استفاده شد. برای مقایسه تغییرات میانگین متغیرهای کیفی نیز از آزمون کای-دو استفاده شد. از مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره برای تعیین ارتباط بین روش درمان و پیامد بیماری با حضور عوامل مخدوشگر مطالعه استفاده شد. تمامی آنالیزها با نرم افزار SPSS نسخه بیست و یکم انجام شد. در تمامی محاسبات p-value کمتر از ۰/۰۵ میزان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۵۰ سالمند بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و در دو گروه ۲۵ تایی دریافت کننده پروبیوتیک (گروه مورد) و پلاسبو (گروه شاهد) از نظر متغیرهای وضعیت حیات در پیگیری یک ماهه، لکوسیتوری، کشت ادرار و معیار APACHE II با یکدیگر مقایسه شدند.

در مجموع در این مطالعه ۲۵ مرد و ۲۵ زن شرکت داشتند که توزیع آن در گروه مورد شامل ۵۶٪ مرد (۱۴/۲۵) و ۴۴٪ زن (۱۱/۲۵) و در گروه شاهد بالعکس گروه مورد (۱۱ مرد و ۱۴ زن) بود. مقایسه دو گروه از لحاظ توزیع جنسی به کمک آزمون آماری مربع کای اختلاف معنی داری را نشان نداد ($p=0/396$).

میانگین سنی افراد شرکت کننده در گروه مورد $72/08 \pm 9/79$ سال و در گروه شاهد $77/88 \pm 7/62$ سال بود. این اختلاف بر اساس آزمون تی مستقل معنی دار نبود ($p=0/631$).

در مطالعه حاضر مشاهده‌ی یک تعداد بیشتر و مساوی ۵ لکوسیت در ادرار به عنوان لکوسیتوری مثبت تعریف شد و تعداد بیشتر و مساوی CFU 10^4 به عنوان کشت باکتری مثبت تعریف شد.

اکسیژناسیون بیمار با در نظر گرفتن درصد اکسیژن دریافتی و گرادیان اکسیژن آلوئولار-آرتریال، هماتوکریت خون، تعداد گلبول‌های سفید خون، سطح بیکربنات خون، سطح هوشیاری اندازه گیری شده با استفاده از نمره بندی گلاسکو (Glasgow coma score) و pH خون شریانی می‌باشد.

۲- سن بیمار

۳- بیماری مزمن قبلی (شامل الکتیو یا اورژانس بودن عمل جراحی هم می‌شود)

نمره APACHE II از جمع زدن موارد عنوان شده در بالا به دست می‌آید. قابل ذکر است که بدترین علامت و آزمایش ثبت شده در ۲۴ ساعت اول پذیرش در ICU ثبت و در نمره بندی محاسبه می‌گردد.

طبق جدول استاندارد APACHE II، اگر نمره بیمار به ترتیب بین ۱۵-۱۹ و ۱۶-۲۰ و ۲۱-۳۰ و بالاتر از ۳۰ باشد، احتمال مرگ‌ومیر برای وی به ترتیب به شرح زیر است: ۱۰٪، ۱۵٪، ۳۵٪ و $< 75\%$. نتایج بدست آمده برای متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف استاندارد ($\pm SD$) (Mean) و برای متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شد. در این مطالعه، از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی توزیع طبیعی متغیرها استفاده شد. سپس برای مقایسه تغییرات میانگین متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در هر گروه از آزمون تی-تست زوجی در صورت توزیع طبیعی متغیرها و آزمون ویلکاکسون در صورت عدم توزیع طبیعی متغیرها و نیز برای مقایسه تغییرات میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون تی-تست در صورت توزیع طبیعی متغیرها و آزمون من-ویتنی در صورت عدم توزیع طبیعی

جدول ۱- مقایسه نتایج آزمایش لکوسیتوری بین دو گروه مورد و شاهد

| متغیر مورد اندازه‌گیری | مورد | | شاهد | | P-Value آزمون مربع کای |
|----------------------------|-------|------|-------|------|------------------------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | |
| U/A قبل از مطالعه | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | - |
| | ۲۵ | ۱۰۰ | ۲۵ | ۱۰۰ | |
| U/A بعد از مطالعه | ۷ | ۲۸ | ۱۸ | ۷۲ | ۰/۰۰۲ |
| | ۱۸ | ۷۲ | ۷ | ۲۸ | |
| P-Value آزمون مک نمار بوکر | ۰/۰۱۶ | | ۰/۰۰۰ | | |

جدول ۲- مقایسه نتایج کشت ادرار بین دو گروه مورد و شاهد

| P-Value آزمون مربع کای | شاهد | | مورد | | نتیجه | متغیر مورد اندازه گیری |
|------------------------|-------|------|-------|------|-------|----------------------------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | | |
| - | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | مثبت | U/C قبل از مطالعه |
| | ۱۰۰ | ۲۵ | ۱۰۰ | ۲۵ | منفی | |
| ۰/۰۰۲ | ۶۴ | ۱۶ | ۲۰ | ۵ | مثبت | U/C بعد از مطالعه |
| | ۳۶ | ۹ | ۸۰ | ۲۰ | منفی | |
| | ۰/۰۰۰ | | ۰/۰۶۲ | | | P-Value آزمون مک نمار بوکر |

جدول ۳- مقایسه دو گروه مورد و شاهد از نظر میانگین نمره آپاچی دو قبل و بعد از مطالعه

| P آزمون paired sample-T-Test | نمره آپاچی دو | | گروه‌ها |
|------------------------------|--|--|-----------------------------------|
| | بعد از مداخله | قبل از مداخله | |
| ۰/۸۰۳ | میانگین \pm انحراف معیار ۱۸/۲۰ \pm ۴/۸۴ | میانگین \pm انحراف معیار ۱۸/۰۰ \pm ۴/۵۳ | مورد |
| ۰/۵۰۴ | ۲۰/۰۴ \pm ۴/۶۲ | ۱۹/۲۸ \pm ۵/۱۲ | شاهد |
| | ۰/۱۷۶ | ۰/۳۵۵ | P آزمون independent-sample T Test |

شروع مطالعه در نمره آپاچی دو نشان ندادند (جدول ۳).

در بررسی‌ها، اختلاف میانگین CRP(c-reactive protein) اندازه‌گیری شده قبل و بعد مطالعه، بین گروه‌های شاهد و مورد معنی دار نبود. همچنین در گروه مورد و شاهد بین حالت‌های قبل و بعد هیچ اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

در این مطالعه، در پایان دوره پیگیری یکماهه از وضعیت حیات بیماران، دو مورد مرگ بیمار (۰/۸) در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک و ۳ مورد (۰/۱۲) در گروه پلاسبو مشاهده شد. علی‌رغم بالا تر بودن شیوع مرگ و میر در گروه پلاسبو این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=0/637$).

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر به دنبال راهکاری جهت پیشگیری از بروز عفونت ادراری در افراد سالمند بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه، اثر فراورده پروبیوتیکی لاکتوواژ در این جمعیت از بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. لاکتوواژ حاوی چهار سویه مختلف از باکتری‌های لاکتیک اسید زنده بود که به طور ویژه برای تولید یک ترکیب سینرژیک بهینه از باکتری‌ها انتخاب شد. به دنبال استفاده از این فراورده میکروبی ما شاهد شیوع پایین تر و معنی دار لکوسیتوری و عفونت

قبل از مطالعه هیچ مورد مثبتی از لکوسیتوری و کشت ادرار در افراد مورد و شاهد مشاهده نشد اما بعد از مطالعه ما شاهد شیوع بالاتر و معنی دار لکوسیتوری و عفونت باکتریایی دستگاه ادراری در افراد شاهد بودیم (جدول ۱).

از ۱۵ مورد کشت باکتری مثبت تشخیص داده شده در گروه شاهد ۳ مورد (۰/۲۰) مبتلا به عفونت شیرشیا کلی، ۷ مورد کاندیدا (۰/۴۶،۶۶) (۱ مورد مبتلا به کاندیدا و کلبسیلا) و ۵ مورد سودوموناس آئروژینوزا (۰/۳۳،۳۳) گزارش می‌شوند در حالی که تنوع باکتریایی در گروه مورد بسیار کمتر بوده و از ۵ مورد مبتلا به عفونت ۳ مورد (۰/۶۰) مبتلا به کاندیدا و ۲ مورد (۰/۴۰) شیرشیا کلی بود.

بر اساس آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف نمره آپاچی دو قبل و بعد از مطالعه از توزیع نرمالی برخوردار بود ($p<0/05$) و مقایسه دو گروه بر اساس نمره آپاچی اندازه‌گیری شده قبل از شروع مطالعه و در روز چهاردهم بر اساس آزمون تی مستقل انجام شد. همچنین مقایسه هر گروه برای قبل و بعد از مطالعه نیز با کمک آزمون تی زوجی انجام شد. دو گروه نه در قبل مطالعه و نه در بعد مطالعه از لحاظ نمره ارزیابی فیزیولوژی حاد و سلامت مزمن هیچ اختلاف معنی داری را نشان ندادند. همچنین نه گروه مورد و نه گروه شاهد هیچ اختلاف معنی داری را نسبت به زمان

فوق پروبیوتیک‌ها به صورت تنها یکبار در روز دریافت شده بودند در حالی که در مطالعه ما افراد گروه مورد $10^7 \times 5$ باکتری پروبیوتیک را به صورت دوبر در روز دریافت کرده بودند. دلیل دیگر نوع و تعداد سویه‌های به کار گرفته شده می‌باشد. در هر سه مطالعه‌ی فوق از باکتری لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG به صورت منفرد استفاده شد، در حالی که در مطالعه ما از یک پروبیوتیک متشکل از چهار سویه باکتریایی از جمله لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG برای داشتن ترکیب سینرژیک بهینه از باکتری‌ها استفاده شد.

در مطالعه‌ای که توسط Timmerman و همکاران، جهت طراحی یک مخلوط پروبیوتیک چندگونه‌ای برای پیشگیری از عوارض عفونی در بیماران بد حال انجام شده بود، نشان داده شد که استفاده از معیارهای دقیق در حین طراحی یک پروبیوتیک خاص یک بیماری، پیش از پیاده سازی آن در کارآزمایی‌های بالینی ممکن است یک اساس منطقی برای استفاده از پروبیوتیک‌ها فراهم کند. در مطالعه‌ی آن‌ها ابتدا از بین مجموعه‌ای از ۶۹ سویه مختلف از باکتری لاکتیک اسید، ۱۴ سویه از گونه‌های مختلف یک برتری بقا را در یک محیط شبیه سازی شده‌ی معده و روده نشان داده بودند انتخاب شدند و سپس تست‌های عملکردی مانند فعالیت ضد میکروبی در برابر یک طیفی از ایزوله‌های بالینی و سیتوکین‌های القا کننده‌ی ظرفیت در کشت سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسان، برای شناسایی گونه‌های احتمالی دقیق تر استفاده شد. برخی گونه‌ها رشد ایزوله‌های بالینی را مهار کردند در حالی که برخی دیگر به صورت برتر سیتوکین ضد التهابی اینترلوکین ۱۰ را القا کردند (۸).

بنابراین علاوه بر تأیید برتری پروبیوتیک‌های چند سویه‌ای نسبت به پروبیوتیک‌های تک سویه‌ای در مطالعه مذکور، نتیجه‌ی مهم دیگر از این مطالعه، توجه به مکانیسم متفاوت عملکرد میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک مختلف در پیشگیری از عفونت در هنگام طراحی می‌باشد؛ بنابراین عدم مشاهده کاهش معنی دار در فاکتورهای التهابی علی‌رغم کاهش موارد عفونت

باکتریایی دستگاه ادراری در افراد مصرف کننده لاکتوواژ بودیم.

در مطالعه‌ای با هدف ارزیابی اثربخشی مکمل لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG در کاهش بروز عفونت‌های دستگاه ادراری، سپسیس باکتریایی و انتروکولیت نکروزان در نوزادان نارس، استفاده از مکمل لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG با دوز CFU $10^9 \times 6$ به صورت یکبار در روز، اگرچه بروز پایین تری از عفونت دستگاه ادراری و انتروکولیت نکروزان را در گروه پروبیوتیک نسبت به گروه پلاسبو نشان داد اما این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود (۵).

در مطالعه‌ی دیگری که بر روی ۶۱ کودک بستری شده در بخش‌های مراقبت ویژه کودکان و به منظور ارزیابی اثربخشی پروبیوتیک‌ها در کاهش نرخ عفونت بیمارستانی در این بخش‌ها انجام شد، گروه پروبیوتیک یک کپسول لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG و گروه پلاسبو کپسول حاوی انسولین را به صورت یکبار در روز تا زمان ترخیص از بیمارستان دریافت کردند. میانگین تعداد عفونت‌ها در گروه درمان و کنترل به ترتیب $1/83$ و $1/33$ مورد بود که از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=0/52$)؛ بنابراین آن‌ها نتوانستند اثربخشی لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG را در کاهش بروز عفونت‌های بیمارستانی نشان دهند (۶).

در یک مطالعه که در بخش مراقبت‌های ویژه پزشکی فرانسه و بر روی بیماران بزرگسال انجام شد، برای بیمارانی که برای بیشتر از ۴۸ ساعت تحت تهویه مکانیکی بودند پروبیوتیک (*Ergyphilus*) $10^{10} \times 2$ باکتری لاکتیک اسید، غالباً لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG یا پلاسبو به صورت یکبار در روز و به صورت تغذیه روده‌ای تجویز شد. در این مطالعه بروز عفونت‌های بیمارستانی به جز برای عفونت‌های جریان خونی مرتبط با کاتتر که توسط پروبیوتیک‌ها کاهش یافته بود بین دو گروه متفاوت نبود (۷).

یکی از دلایلی که می‌توان برای عدم مشاهده کاهش معنی داری در بروز عفونت در این مطالعات بر شمرد دوز باکتری مورد استفاده و تعداد دریافت‌های روزانه می‌باشد. در هر سه مطالعه

بستری در ICU بررسی شد. در این مطالعه تجویز پروبیوتیک، hs-CRP را به طور معنی داری در گروه در یافت کننده پروبیوتیک نسبت به گروه پلاسبو کاهش داد (۱۰). در حالی که در مطالعه‌ی دیگر درمان با لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG نوزادان مبتلا به اگزما-درماتیت آتوپیک و آلرژی به شیرگاو منجر به غلظت‌های بالاتر CRP نسبت به گروه پلاسبو شد (۱۱).

CRP که معمولاً به عنوان یک مارکر التهابی سیستمیک استفاده می‌شود، یک پروتئین تولید شده بوسیله‌ی کبد و سلول‌های اندوتلیال است. CRP تولید سایتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی از جمله فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترفرون گاما را مهار می‌کند و همچنین نشان داده شده است که دارای فعالیت ضد میکروبی قابل توجهی است (۹). طبیعتاً با توجه به نقش پروبیوتیک‌ها در کاهش التهاب از لحاظ تئوری انتظار ما کاهش مقدار CRP در گروه پروبیوتیک نسبت به گروه پلاسبو است. اما احتمالاتی که ممکن است برای عدم مشاهده کاهش CRP در مطالعه ما بر شمرده به شرح زیر می‌باشند.

نکته اول توجه به زمان اندازه‌گیری فاکتورهای التهابی در پی مصرف پروبیوتیک می‌باشد. برای مثال در دو مطالعه‌ی انجام شده توسط Sanaie به منظور بررسی اثر پروبیوتیک بر روی پارامترهای قلبی عروقی بیماران بدحال در سال ۲۰۱۳ (۱۰) و بررسی اثر پروبیوتیک بر روی فاکتورهای التهابی بیماران بدحال در سال ۲۰۱۴ انجام شد (۱۲)، فاکتورهای التهابی در روز هفتم و در پایان دوره‌ی مصرف پروبیوتیک اندازه‌گیری شدند. در مطالعه اول مصرف پروبیوتیک موجب کاهش CRP و در گروه دوم کاهش IL-6 و پروکلسیتونین و افزایش پروتئین C شد. در مطالعه‌ی Alberda نیز کاهش مقادیر CRP پس از اندازه‌گیری در پایان دوره‌ی هفت روزه از مصرف پروبیوتیک مشاهده شد (۹). در حالی که در مطالعه حاضر مقدار CRP در روز چهاردهم مطالعه اندازه‌گیری شد. از بین پروتئین‌های فاز حاد، اندازه‌گیری CRP به علت افزایش سریع آن در آغاز التهاب و کاهش سریع آن بلافاصله پس از بهبودی بسیار پرکاربرد است.

در گروه مورد ممکن است بازتاب مکانیسم عمل پروبیوتیک مورد استفاده و پیشگیری از عفونت در نتیجه ممانعت از کلونیزاسیون پاتوژن‌ها باشد و کاهش فرایند التهابی در واقع یک پاسخ تاخیری پس از مهار رشد پاتوژن‌ها باشد.

از ۱۵ مورد کشت باکتری مثبت تشخیص داده شده در گروه شاهد، سه مورد مبتلا به عفونت اشیرشیا کلی، هفت مورد کاندیدا، یک مورد مبتلا به کاندیدا و کلبسیلا و پنج مورد سودوموناس آئروژینوزا بودند در حالی که تنوع باکتریایی در گروه مورد بسیار کمتر بوده و از پنج مورد ابتلا به عفونت سه مورد مبتلا به کاندیدا و دو مورد اشیرشیا کلی بود. مشابه مطالعات دیگر بیش از نیمی (۱۱/۲۰) از عفونت‌های ادراری گزارش شده عفونت‌های قارچی با کاندیدا آلبیکنز بود (۳).

در مطالعه حاضر، مقایسه میانگین CRP بین گروه‌های شاهد و مورد، قبل و بعد مطالعه، علی‌رغم بالاتر بودن در گروه مورد اختلاف معنی داری را نشان نداد. همچنین در هر دو گروه مورد و شاهد، یک افزایش CRP در پایان مطالعه نسبت به زمان شروع مطالعه مشاهده شد، اما این اختلاف در هیچ گروهی معنی دار نبود.

مطالعات مختلفی ضمن استفاده از پروبیوتیک‌ها در طیفی از بیماری‌ها و در گروه‌های سنی مختلف به بررسی اثر آن‌ها بر روی واکنش‌های التهابی از طریق اندازه‌گیری CRP پرداختند. برخی مطابق تئوری شاهد یک کاهش قابل توجه در CRP در گروه دریافت کننده پروبیوتیک نسبت به گروه پلاسبو بودند در حالی که برخی دیگر یا هیچ تغییر معنی داری را مشاهده نکردند یا شاهد یک افزایش قابل توجه در گروه پروبیوتیک بودند. مطالعه نشان داده که اکثر بیماران کاهش در غلظت‌های CRP را در طی دوره‌ی درمانی نشان می‌دهند و آن گروه از بیمارانی که پروبیوتیک زنده را دریافت کرده بودند دچار کاهش کمتری در غلظت‌های CRP نسبت به بیماران دریافت کننده‌ی پلاسبو یا سونیکیت‌های باکتریایی شدند (۹).

در مطالعه دیگری که توسط Sanaie و همکاران انجام شد اثر فراورده‌ی پروبیوتیکی VSL#3 بر روی پارامترهای قلبی عروقی بیماران بدحال

هر دو گروه پروبیوتیک و پلاسبو در طول مطالعه مشاهده شد اما مقدار کاهش در گروه دریافت کننده پروبیوتیک در مقایسه با گروه پلاسبو بیشتر بود (۱۲).

در این مطالعه، در پایان دوره پیگیری یکماهه از وضعیت حیات بیماران، دو مورد مرگ بیمار (۸٪) در گروه دریافت کننده پروبیوتیک و سه مورد (۱۲٪) در گروه پلاسبو مشاهده شد. مشابه مطالعات دیگر علی رغم بالا تر بودن شیوع مرگ و میر در گروه پلاسبو این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود (۷).

در این مطالعه نشان داده ایم که پروبیوتیک‌ها می‌توانند از بروز UIT در بیماران سالمند بستری در ICU جلوگیری کنند و تجویز آن با یک تغییر معنی دار در میکروفلور دستگاه ادراری و کاهش کلونیزاسیون پاتوژن‌ها همراه است اما برای اثبات آن نیاز به مطالعات با حجم نمونه بیشتر می‌باشد. در این طول مصرف و نوع انتی بیوتیک‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار نگرفته است و جزء محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله خلاصه ای است از پایان نامه دکتر مریم نیک صولت برای دریافت گواهینامه دوره تخصصی طب سالمندی به راهنمایی دکتر مهشید طالبی طاهر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران. با تشکر از شرکت زیست تخمیر برای در اختیار دادن رایگان پروبیوتیک به محققین.

منابع

1. Falagas ME, Makris GC. Probiotic bacteria and biosurfactants for nosocomial infection control: a hypothesis. *J Hospital Infect*; 2009.71(4):301-6.
2. Borchert D, Sheridan L, Papatsoris A, Faruq Z, Barua JM, Junaid I, et al. Prevention and treatment of urinary tract infection with probiotics: Review and research perspective. *Indian J Urol*; 2008.24(2):139-44.
3. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit care med*;

بنابراین باتوجه به ماهیت CRP ممکن است عدم مشاهده رابطه معنی دار بین دو گروه متاثر از زمان اندازه گیری باشد.

درست در مقابل فرضیه اول، برخی محققان یک کاهش تاخیری پاسخ التهابی سیستمیک را به دنبال کاهش تاخیری IL-6 در روز پانزدهم مطالعه پیشنهاد کردند (۱۳).

در کنار این دو احتمال، احتمال سوم بر این مبنا استوار است که نقش CRP در سپسیس ممکن است بسیار پیچیده تر از یک مارکر غیراختصاصی از التهاب باشد چرا که CRP در موش‌های ترانسژنیک مستعد ابتلا به لوپوس یک نقش حفاظتی را در پیشگیری از شروع بیماری نشان داده است. علاوه بر این تقویت غلظت‌های CRP ناشی از پروبیوتیک ممکن است در واقع در درمان عفونت سیستمیک از طریق عملکرد ضد میکروبیوس مفید باشد (۱۲). بنابراین مطالعات بیشتری برای تعریف روشنی از نقش CRP در سپسیس و همچنین اثرباکتری‌های پروبیوتیک در تعدیل تولید CRP ضروری است.

تشخیص عفونت ادراری معمولاً به دنبال تب بالا، لکوسیتوز، CRP مثبت، لکوسیتوری و کشت ادرار مثبت تشخیص داده می‌شود؛ بنابراین شیوع پایین تر موارد لکوسیتوری و کشت ادرار مثبت در مطالعه حاضر می‌تواند به عنوان نتیجه‌ای از اثر سودمند پروبیوتیک‌ها در کاهش عفونت دستگاه ادراری در گروه دریافت کننده پروبیوتیک استنباط شود.

نمره APACHE II یک ابزار برای اندازه‌گیری شدت بیماری است. یک افزایش نمره به شدت با خطر بعدی بسیاری از بیماری‌های شایع و مرگ بیمارستانی همبستگی دارد. در بدو مطالعه و در انتهای مطالعه علی رغم پایین تر بودن نمره APACHE II در گروه دریافت کننده پروبیوتیک، هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین در گروه مورد عدم تغییر و در گروه شاهد افزایش نمره APACHE II را نسبت به مقادیر ابتدایی شاهد بودیم. اگرچه بازهم این اختلاف معنی دار نبود. در مطالعه‌ی sanaie نیز یک کاهش معنی دار در نمرات APACHE II

1999.27(5):887-92.

4. Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, Gaynes RP, Horan TC, Edwards JR, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*; 1991. 91(3B):289S-293S.

5. Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate*; 2002.82(2):103-8.

6. Honeycutt TC, El Khashab M, Wardrop RM, McNeal-Trice K, Honeycutt AL, Christy CG, et al. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*; 2007.8(5):452-8.

7. Barraud D, Blard C, Hein F, Marçon O, Cravoisy A, Nace L, et al. Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*; 2010.36(9):1540-7.

8. Timmerman HM, Niers LE, Ridwan BU, Koning CJ, Mulder L, Akkermans LM, et al. Design of a multispecies probiotic mixture to prevent infectious complications in critically ill patients. *Clin Nutr*; 2007.26(4):450-9.

9. Alberda C, Gramlich L, Meddings J, Field C, McCargar L, Kutsogiannis D, et al. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Am J Clin Nutr*; 2007.85(3):816-23.

10. Sanaie S, Ebrahimi-Mameghani M, Mahmoodpoor A, Shadvar K, Golzari SE. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on cardiovascular risk parameters in critically-ill patients. *J cardiovasc Thoracic res*; 2013.5(2):6-70.

11. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema–dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*; 2005.115(6):1254-9.

12. Sanaie S, Ebrahimi-Mameghani M, Hamishehkar H, Mojtahedzadeh M, Mahmoodpoor A. Effect of a multispecies probiotic on inflammatory markers in critically ill patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci*; 2014.19(9):827-33.

13. McNaught CE, Woodcock NP, Anderson AD, MacFie J. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr*; 2005.24(2):211-9.

The effect of probiotics in the prevention of urinary tract infections in elderly patients hospitalized in intensive care units

Mariam Niksolat, MD, Resident of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Mahshid Talebi-Taher**, MD, MPH, Professor, Rasool-e- Akram Hospital, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author).
mtalebitaher2000@yahoo.com, Talebitaher.m@iums.ac.ir

Sara Minaeian, Assistant Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Niloofar Khodabandehlou, MD, Assistant Professor, Internal Medicine Department, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Zaleh Zandieh, MD, Resident of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Mahin Jamshidi, MD, MPH, Associate Professor, Firoozgar hospital, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Background: Urinary tract infections (UITs) are the most common hospital-acquired infections and elderly people hospitalized in the intensive care unit (ICU) are highly susceptible to this infection. In this study, according to the hypothesis that probiotic organisms may represent a safe and effective intervention for control purposes infection, the role of a probiotic consists of four strains of *Lactobacillus* in the prevention of UITs in elderly patients hospitalized in the ICU were studied.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted on 50 elderly patients admitted to ICUs. Patients in addition to conventional treatment, received randomly either probiotics contained $10^7 \times 5$ CFU viable lyophilized bacteria consisting of 4 strains of *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus Gasser* and *Lactobacillus Plantarm*) or placebo, twice a day for seven days. At baseline and on the fourteenth day of the study, two groups in terms of the level of CRP, urine culture test results and leukocyturia were compared. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score and survival status at follow-up one-month also were measured.

Results: Probiotics could significantly reduce the number of leukocyturia ($p=0.002$) and a positive urine culture ($p=0.002$) in the probiotic group compared to placebo. The use of probiotics had no significant effect on the levels of CRP. Despite the reduction in APACHE II score and lower mortality rates in the probiotic group compared to the placebo group, these differences were not statistically significant.

Conclusion: Probiotics can significantly prevent UITs in elderly patients hospitalized in the ICU. Administering probiotics led to changes in the urinary tract microflora and reduced the colonization of pathogens. Therefore, probiotics can be considered as an adjunctive therapy in critically ill elderly patients.

Keywords: Probiotics, Nosocomial infection, Urinary tract infection, Elderly patients