



پنومونی وابسته به ونتیلاتور با آسینتوباکتر بومانی و تعیین نمای حساسیت ضد میکروبی

مهندسید طالبی طاهر: استاد و متخصص بیماری‌های عفونی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

talebitaheer.m@iums.ac.ir

سارا مینائیان: استادیار، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

لیلا بهادری زاده: دستیار بیماری‌های داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

واهان مرادیانسی: استادیار و متخصص فوق تخصص بیماری‌های ریه، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

امید مرادی مقدم: استادیار و متخصص بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

محمد رضا اسدی پناه: دستیار بیماری‌های داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

یاسمن هندی: دانشجو شیمی دارویی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

پنومونی وابسته به دستگاه،

آسینتوباکتر بومانی،

مقاومت دارویی

زمینه و هدف: پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مصنوعی یکی از عوارض جدی حمایت تنفسی در بخش‌های مراقبت ویژه می باشد. هدف از این مطالعه تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی آسینتوباکتر بومانی جدا شده از ترشحات تنفسی بیماران مبتلا به پنومونی با دو روش دیسک دیفیوژن و E-test می باشد.

روش کار: این مطالعه توصیفی - مقطعی در ۴ بخش مراقبت ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) از مهر ۱۳۹۵ تا آبان ۱۳۹۶ انجام گرفت. مجموعاً ۵۸ بیمار مبتلا به پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مصنوعی (Ventilator Associated Pneumonia-VAP) با گونه آسینتوباکتر بومانی مورد مطالعه قرار گرفتند. حساسیت میکروبی با دو روش دیسک دیفیوژن و E-test تعیین گردید. نتایج به روش آماری χ^2 برای بیان ارتباط معنی‌داری مورد استفاده قرار گرفت. $p < 0/05$ به عنوان ارتباط معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: مقاومت باکتری آسینتوباکتر بومانی جدا شده از ترشحات تنفسی نسبت به سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول، لووفلوکساسین، کولیستین، جنتامایسین، ایمپنم، مروپنم، امپی‌سلین-سولباکتام و پپراسیلین-تازوباکتام با روش E-test به ترتیب ۹۶/۵۵٪، ۸۶/۲۱٪، ۱۰۰٪، ۲۷/۵۹٪، ۴۱/۳۸٪، ۷۰/۶۹٪، ۹۳/۱۰٪، ۶۳/۷۹٪ و ۵۰٪ بوده است. حساس‌ترین دارو کولیستین بوده است.

نتیجه‌گیری: مقاومت آسینتوباکتر بومانی به داروها در بخش مراقبت‌های ویژه رو به افزایش است و یافته‌های مطالعه نشان داده است که تنها داروی با اثربخشی نسبی کولیستین بوده است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Talebi Taher M, Minaeian S, Bahadorizadeh L, Moradians V, Moradimoghaddam O, Asadipannah M, Hendi Y. Ventilator associated pneumonia by *acinetobacter baumannii* and antimicrobial susceptibility pattern. Razi J Med Sci. 2019;26(2):1-9.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 1.0 صورت گرفته است.



Original Article

Ventilator associated pneumonia by *acinetobacter baumannii* and antimicrobial susceptibility pattern

- ⑩ **Mahshid Talebi Taher**, MD, Professor of Infectious Diseases, Hazrat Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author) talebitaher.m@iums.ac.ir
Sara Minaeian, MD, Assistant Professor of Microbiology, Hazrat Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Leila Bahadorizadeh, MD, Resident of Internal Medicine, Hazrat Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Vahan Moradians, MD, Assistant Professor of Pulmonary Diseases, Hazrat Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Omid Moradimoghaddam, MD, Assistant Professor of Anesthesiology, Hazrat Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Mohamadreza Asadipanah, MD, Resident of Internal Medicine, Hazrat Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Yasaman Hendi, Medicinal Chemistry Student, Hazrat Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background: Ventilator Associated Pneumonia (VAP) is one of the serious complications of ventilator support occurring in ICUs. The aim of this study was to determine the susceptibility pattern of *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) isolated from patients with VAP by two methods: disk diffusion and E. test.

Methods: This descriptive-cross sectional study was conducted in the four ICUs of Rasoul-e-Akram Hospital in Tehran, from October 2016 to November 2017. A total of 58 endobronchial aspirates from intubated patients who had been clinically diagnosed to have VAP by *A. baumannii* were studied. The in vitro susceptibility was determined by disk-diffusion and broth microdilution MIC methods. The results were used in χ^2 assay to express a meaningful relationship. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: With the E. test method high percentage of isolates were resistant to levofloxacin (100%), carbapenems (meropenem: 93.10%, imipenem 70.69%), piperacillin-tazobactam (50%) and aminoglycosides (gentamicin 41.38%). The most sensitive antibiotic was colistin.

Conclusion: Antimicrobial resistance to *A. baumannii* in ICUs is increasing, and the findings of the study have shown that colistin is the only drug with relative efficacy.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Ventilator associated pneumonia,
Acinetobacter baumannii,
Drug resistance

Received: 15/12/2018

Accepted: 02/03/2019

Cite this article as:

Talebi Taher M, Minaeian S, Bahadorizadeh L, Moradians V, Moradimoghaddam O, Asadipanah M, Hendi Y. Ventilator Associated pneumonia by *acinetobacter baumannii* and antimicrobial susceptibility pattern. Razi J Med Sci. 2019;26(2):1-9.

This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

سویه‌های مقاوم، درمان عفونت‌های ناشی از آسینتوباکتر به عنوان مشکل مهم بهداشتی در بسیاری از کشورها مورد توجه قرار گرفته است (۹ و ۱۰). مطالعه مقطعی در سال ۹۰ در بیمارستان حضرت رسول اکرم تهران بر روی ۵۱ نمونه خلط از بیماران مبتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بخش‌های مراقبت‌های ویژه انجام شد. در این مطالعه ۱۰ مورد گونه آسینتوباکتر یافت شد. حساسیت دارویی بر روی نمونه‌ها با دو روش دیسک دیفیوژن و تهیه رقت‌های سریال از آنتی‌بیوتیک مورد بررسی قرار گرفت و درصد بالایی از ایزوله‌ها مقاوم به ایمپنم، پپراسیلین-تازو باکتام و سفالوسپورین‌های نسل سوم و جنتامایسین بودند (۱۱). مطالعه دیگر در همدان نیز نشان داده که آسینتوباکترهای جدا شده از ترشحات تنفسی بیماران تحت تهویه مصنوعی با تشخیص تراکتوبرونشیت از نوع مقاوم به چند دارو (Multi Drug Resistant-MDR) بوده‌اند (۱۲).

این تحقیق با هدف آگاهی نسبت به میزان مقاومت آسینتوباکتر بومانی به آنتی‌بیوتیک‌ها در بخش‌های مراقبت ویژه در بیمارستان حضرت رسول اکرم تهران، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گردید.

روش کار

در این مطالعه از مهر سال ۱۳۹۵ تا آبان سال ۹۶ به مدت یک سال از کلیه بخش‌های مراقبت ویژه بیمارستان رسول اکرم (ICU داخلی، ICU جراحی ۱ و ۲، ICU اعصاب) نمونه‌های ترشحات تنفسی بیماران مبتلا به پنومونی وابسته به دستگاه تهویه مصنوعی جمع‌آوری شد. نمونه‌های تهیه شده از ترشحات تنفسی با روش mini Bal که جواب کشت آن‌ها در آزمایشگاه مرکزی آسینتوباکتر بومانی بوده، بلافاصله به مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی برای بررسی‌های بیشتر و تأیید نهایی ارسال شد. نمونه‌ها بر روی محیط‌های EMB agar و blood agar از شرکت MERCK آلمان تلقیح گردید و پلیت‌های کشت داده شده در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴-۴۸ ساعت انکوبه شدند.

امروزه عفونت‌های کسب شده در بیمارستان شایع‌ترین عارضه در بیماران بستری می‌باشند. با وجود آنکه بخش‌های مراقبت ویژه تنها حدود ۱۵-۵ درصد تخت‌های بیمارستانی را به خود اختصاص می‌دهند، ولی بیش از ۳۰ درصد عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی مربوط به این بخش‌ها می‌باشد (۱). پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP=ventilator associated pneumonia) معمولاً پس از سپری شدن ۴۸ ساعت از لوله‌گذاری داخل تراشه و تهویه مکانیکی ایجاد می‌شود (۲). از آنجایی که شیوع آن از ۹ تا ۲۷ درصد متغیر است و مرگ و میر ناشی از آن بین ۳۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است بنابراین مراقبت اپیدمیولوژیک آن مورد توجه جدی قرار گرفته است (۳).

از عوامل مستعد کننده پنومونی وابسته به ونتیلاتور می‌توان از سن، سطح هوشیاری بیمار، تروما، مصرف آنتی‌بیوتیک، سوختگی و شدت بیماری‌های زمینه‌ای نام برد و بالاترین میزان پنومونی وابسته به ونتیلاتور در روز پنجم تهویه مکانیکی رخ می‌دهد (۴).

در بیشتر مطالعات باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، آسینتوباکتر، پسودوموناس و استافیلوکوک اورئوس عوامل اصلی پنومونی وابسته به ونتیلاتور گزارش شده‌اند (۵). گونه‌های آسینتوباکتر، کوکوباسیل‌های گرم منفی، غیر تخمیری و هوازی بوده که به‌طور وسیعی در محیط بیمارستان پراکنده و پاتوژن‌های مهم فرصت طلب و مسئول عفونت‌های بیمارستانی می‌باشند (۶).

آسینتوباکتر بومانی توانایی زیادی برای توسعه سریع مقاومت آنتی‌بیوتیکی داشته که منجر به مقاومت چند دارویی شده است (۷). در حال حاضر، تعدادی از سویه‌های آسینتوباکتر بومانی نسبت به همه عوامل ضد میکروبی در دسترس مقاوم شده‌اند (۸).

کارباپنم‌ها (مانند مروپنم و ایمپنم) به عنوان داروی انتخابی در درمان عفونت‌های آسینتوباکتر مقاوم به چند دارو استفاده می‌گردد. اگرچه که مقاومت به کارباپنم نیز رو به افزایش می‌باشد. با ظهور و افزایش

جدول ۱- معیارهای تفسیر آزمایش Etest هر کدام از آنتی بیوتیک ها برای باکتری اسینتوباکتر بومانی

سپروفاگو کساستین	تری متوپریم- سوانامو کسازول	لوفافلو کساستین	کلکستین	جتاما سستین	امی پنم	مرو پنم	امیکاسین	امی سستین- سولیا کام	پیراسیتین-تازو اکام
$S < 1$	$S > 2$	$2 < S$	$S > 2$	$S > 4$	$S > 2$	$S > 2$	$S > 16$	$S > 8$	$S > 16$
$2I =$	$R < 4$	$I = 4$	$R < 4$	$I = 8$	$I = 4$	$I = 4$	$I = 32$	$I = 16$	$I = 32-64$
$R < 4$		$R < 8$		$R < 16$	$R < 8$	$R < 8$	$R < 64$	$R < 32$	$R < 128$

S=sensitive, I=intermediate, R=resistant

early VAP (بروز پنومونی زیر ۵ روز از زمان انتوباسیون) و late VAP (بروز پنومونی ۵ روز بعد از انتوباسیون) قرار گرفتند. بیماران روزانه در بخش‌های مراقبت ویژه ویزیت می‌شدند و در صورت وجود معیارهای بالینی عفونت ریه (تأیید شده توسط محققین) نمونه ترشحات تنفسی با روش mini-BAL تهیه و به آزمایشگاه ارسال شد (۱۳). در صورت مثبت بودن کشت ترشحات تنفسی برای آسینتوباکتر بومانی بیماران وارد مطالعه می‌شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بوده است.

۱. افراد سن کمتر از ۱۷ سال که در بخش مراقبت ویژه بزرگسالان بستری بودند.
۲. بیمارانی که معیارهای VAP را پر نمی‌کردند.
۳. بیمارانی که کشت ترشحات تنفسی آن‌ها باکتری‌هایی به جز آسینتوباکتر بود.
۴. بیمارانی که درگیری ریوی قبل از لوله‌گذاری داشتند.

روش‌های متفاوتی برای تعیین حساس باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد. در این تحقیق از روش دیسک دیفیوژن و E-test برای بررسی حساسیت باکتری‌های جداسازی شده استفاده شد. کلیه دیسک‌ها و Etest ها از شرکت HiMedia تهیه شد.

معیارهای تفسیر هر آنتی‌بیوتیک به‌طور جداگانه برای باکتری آسینتوباکتر بومانی در جدول ۱ قابل مشاهده می‌باشد. از سویه آسینتوباکتر بومانی ATCC(19606) به عنوان استاندارد در این آزمون استفاده شد.

برای تمامی بیماران سطح سرمی پروکلسی تونین درخواست شد (با توجه به این که اطلاعات ضد و نقیض در مورد افزایش پروکلسی تونین در عفونت‌های تنفسی

در صورت مشاهده رشد و پس از رنگ‌آمیزی و مشاهده کوسی‌ها و دیپلوکوسی‌های گرم منفی، آزمون اکسیداز بر روی کلنی‌های مشکوک انجام شد و در صورت منفی بودن با استفاده از آزمون‌های بیوشیمیایی شامل آزمون سترات، تست حرکت، کشت بر روی محیط OF شامل قند گلوکز، کشت بر روی EMB agar و آنکوباسیون در دماهای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ۲۴ ساعت تشخیص نهایی و قطعی انجام شد.

بیماران طبق معیارهای تشخیصی پنومونی وابسته به دستگاه مصنوعی انتخاب شدند (۱۳):

۱. وجود یکی از معیارهای لکوپنی ($WBC \geq 4000$) و یا لکوسیتوز ($WBC \leq 12000$)
 ۲. تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد
 ۳. تغییر وضعیت ذهنی بدون وجود علت شناخته شده دیگر (برای افراد با سن بالاتر از ۷۰ سال)
 ۴. وجود حداقل دو معیار از معیارهای بروز جدید خلط چرکی و یا تغییر در ویژگی‌های خلط و یا افزایش ترشحات تنفسی و یا افزایش نیاز به ساکشن
 ۵. بدتر شدن سرفه و یا شروع جدید سرفه یا تنگی نفس، افزایش تعداد تنفس در دقیقه و شنیدن رالز و یا صداهای برونکیال
 ۶. بدتر شدن گازهای تنفسی (افزایش نیاز به اکسیژن، افزایش نیاز به ونتیلاتور و یا کاهش نسبت PaO_2 به FiO_2)
 ۷. یافته‌های تصویربرداری: بروز جدید و پایدار یا پیشرفت حداقل یکی از یافته‌های توده، حفره و یا ارتشاح ریوی در حداقل دو تصویربرداری سریال.
- از نظر زمان ایجاد پنومونی نیز بیماران در دو گروه

محققین تعداد ۵۸ نمونه (۷۶/۰۷ درصد) مربوط به بیماران مبتلا به VAP طبق معیارهای ذکر شده بوده است.

در این مطالعه ۲۵ نفر زن (۴۳/۱ درصد) و ۳۳ نفر مرد (۵۶/۹ درصد) بودند. جنسیت رابطه معنی‌داری با مقاومت دارویی نداشته است ($p < 0.05$). میانگین گروه سنی بیماران $57/98 \pm 0/49$ سال می‌باشد که کمترین سن ۲۰ سال و بیشترین سن ۹۴ سال می‌باشد.

فراوانی بخش‌های مورد مطالعه نشان داد که بخش‌های جراحی اعصاب ۳۱ ایزوله (۵۳/۴ درصد)، داخلی ۱۲ ایزوله (۲۰/۷ درصد)، جراحی یک ۹ ایزوله (۱۵/۵ درصد) و جراحی دو ۶ ایزوله (۱۰/۳ درصد) به ترتیب بیشترین میزان بیماران را دارا بوده‌اند که از نظر آماری معنی‌دار بوده است ($p < 0.001$).

علت بستری بیماران مورد مطالعه، درگیری‌های مغزی با فراوانی ۲۳ (۳۹/۳۶ درصد)، تروما با فراوانی ۱۸ (۳۱/۰ درصد)، داخلی با فراوانی ۱۰ (۱۷/۲ درصد) و جراحی به علل غیر از مسائل مغزی با فراوانی ۷ (۱۷/۲۴ درصد) بوده است که از نظر آماری معنی‌دار بوده است ($p < 0.05$).

وجود دارد در این مطالعه خواستیم نشان بدهیم که آیا این بیومارکر در عفونت تنفسی وابسته به دستگاه‌های افزایش می‌یابد. نتایج در چهار گروه طبقه‌بندی شدند، گروه اول مقادیر ۱-۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر، گروه دوم مقادیر ۱۰-۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر، گروه سوم مقادیر بیشتر از ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه با مقادیر منفی یا کمتر از ۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر.

در این مطالعه پس از جمع‌آوری اطلاعاتی مانند سن، جنس، بخش بستری، طول مدت لوله‌گذاری جداول ترسیم شد و درصد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف محاسبه و نهایتاً نتایج به روش آماری χ^2 برای بیان ارتباط معنی‌داری مورد استفاده قرار گرفت. $p < 0.05$ به عنوان ارتباط معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از مهر ۱۳۹۵ تا آبان ۹۶ به مدت یک سال ۲۵۰ نمونه از ترشحات تنفسی بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم جدا شد که از میان آن‌ها ۱۰۰ مورد آسینتوباکتر بومانی جدا گردید که پس از بررسی‌های مجدد توسط

جدول ۲- فراوانی دو فاکتور بخش و زمان شروع VAP

p	Late VAP	Early VAP	بخش‌های مراقبت ویژه
> 0.05	۴(٪۶/۹)	۵(٪۸/۶)	جراحی یک
> 0.05	۱(٪۱/۷)	۵(٪۸/۶)	جراحی دو
> 0.05	۶(٪۱۰/۳)	۶(٪۱۰/۳)	داخلی
> 0.05	۱۳(٪۲۲/۴)	۱۸(٪۳۱)	جراحی اعصاب

جدول ۳- درصد مقاومت اسیتوباکتر به آنتی‌بیوتیک‌ها به روش دیسک دیفیوژن و E-test

E-test	درصد مقاومت به روش دیسک دیفیوژن	آنتی‌بیوتیک
۹۶/۵۵	۱۰۰	سیپروفلوکساسین
۱۰۰	*	لوفلوکساسین
۸۶/۲۱	۱۰۰	کوآتریموکسازول
*	۹۱/۴۴	سفتازیدیم
*	۹۸/۳۳	سفوتاگسیم
۵۸/۶۲	۹۶/۶	امیکاسین
۴۱/۳۸	۸۷/۹	جنتامایسین
۹۳/۱۰	۹۶/۶	مروپنم
۷۰/۶۹	۹۴/۸	ایمی پنم
۶۳/۷۹	۷۰/۷	امپی‌سیلین-سولیاکتام
۵۰/۰۰	۸۶/۲	پیپراسیلین-تازوباکتام
۲۷/۵۹	۰	کولیستین

* فقط یک روش برای تعیین مقاومت انتخاب شد.

می‌دهد.

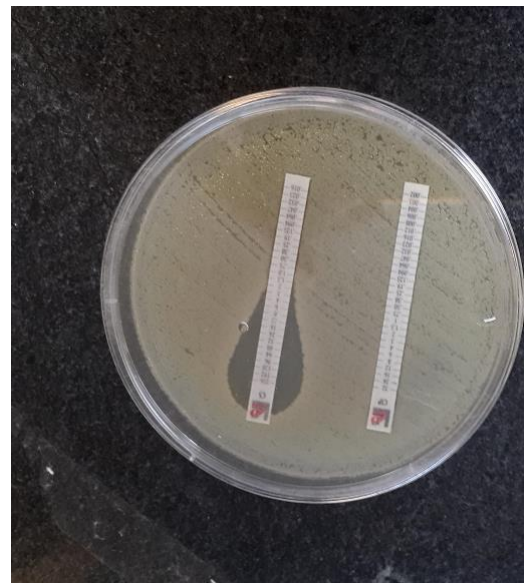
در جدول ۴ خلاصه‌ای از یافته‌های بالا ذکر شده است.

میزان پروکلسیتونین در خون (Procalcitonin) در چهار گروه به مقادیر ۱-۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر با ۲۳ نمونه (۳۹/۶۶ درصد)، در گروه ۱۰-۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر با ۱۶ نمونه (۲۷/۵۹ درصد)، در گروه بیشتر از ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر با ۱۵ نمونه (۲۵/۸ درصد) و در گروه کمتر از ۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر با ۴ نمونه (۶/۸۹۷ درصد) طبقه‌بندی شدند. در این مطالعه سطح پروکلسی تونین در ۵۴ نمونه (۹۳/۱۰٪) بالاتر از سطح برش ۰/۰۵ بوده است.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه نشان داده شد که مردان بیش از زنان دچار عفونت ریوی شدند و همچنین بخش مراقبت ویژه جراحی اعصاب با بیماران تحت عمل جراحی مغز بیشترین موارد مبتلایان به VAP با آسینتوباکتر بومانی را داشته است. سیپروفلوکساسین با هر دو روش تعیین مقاومت نزدیک به صد درصد مقاومت نشان داده و کولیستین حساس‌ترین دارو بوده است.

در مطالعه تجارینا و همکاران، احتمال بروز پنومونی در بیماران داخلی نسبت به بیماران جراحی بیشتر گزارش شده و بالعکس. در مطالعه‌ای دیگر کوک و همکاران نشان دادند که بیماران جراحی نسبت به بیماران داخلی در خطر بالاتری قرار دارند (۱۴ و



شکل ۱- نتایج آزمایش Etest دو آنتی بیوتیک کلسیتین و سیپروفلوکساسین برای آسینتوباکتر بومانی

فراوانی VAP نشان می‌دهد که شیوع early VAP ۳۴ نفر (۵۸/۶ درصد) بیشتر از late VAP ۲۴ نفر (۴۱/۴ درصد) می‌باشد. در جدول شماره ۲ تعداد موارد VAP و زمان شروع آن در بخش‌های متفاوت نشان داده شده است.

بر اساس جدول ۱ نتایج آزمایش Etest (مقاوم، حساس و بینابین) برای هر ایزوله آسینتوباکتر بومانی مورد بررسی قرار گرفت. از سویه آسینتوباکتر بومانی ATCC (۱۹۶۰۶) به عنوان استاندارد استفاده شد. شکل ۱ نتایج آزمایش Etest دو آنتی بیوتیک کلسیتین و سیپروفلوکساسین برای ایزوله آسینتوباکتر بومانی نشان

جدول ۴- خلاصه‌ای از نتایج دموگرافیک، شیوع پنومونی وابسته به دستگاه مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها به روش E-test

بخش‌های مراقبت‌های ویژه	نسبت جنس	میانگین سنی	شایع ترین علت بستری در هر بخش	شیوع پنومونی زودرس و پنومونی تاخیری	حساس ترین آنتی بیوتیک	مقاوم ترین آنتی بیوتیک
جراحی ۱	زن ۶۶/۷٪ مرد ۳۳/۳٪	۵۱	تروما	زودرس ۵۵/۶٪ تاخیری ۴۴/۴٪	کولستین ۷۷/۸٪	لوفلوکساسین ۱۰۰٪
جراحی ۲	زن ۱۶/۷٪ مرد ۸۳/۳٪	۶۴/۶۶	تروما	زودرس ۸۳/۳٪ تاخیری ۱۶/۷٪	کولستین ۸۳/۳٪	لوفلوکساسین و سیپروفلوکساسین ۱۰۰٪
داخلی	زن ۲۵٪ مرد ۷۵٪	۵۵/۸۳	داخلی	زودرس ۵۰٪ تاخیری ۵۰٪	کولستین ۵۸/۳٪	لوفلوکساسین، سیپروفلوکساسین، مروپنم ۱۰۰٪
جراحی اعصاب	زن ۵۱/۵٪ مرد ۴۸/۵٪	۵۹/۴۸	تومور مغزی	زودرس ۶۰/۶٪ تاخیری ۳۹/۴٪	کولستین ۷۵/۸٪	لوفلوکساسین ۱۰۰٪

نشان داده است که مقاومت آسینتوباکتر به داروی سیپروفلوکساسین ۹۹ درصد و کاربامپنم ۹۸ درصد بوده و بیشترین حساسیت را نسبت به کولیستین (۸۹ درصد)، آمیکاسین و تویرامایسین (۵۰ درصد) داشته است (۱۹). در مطالعه حاضر بالاترین میزان مقاومت به آسینتوباکتر مربوط به آنتی‌بیوتیک لووفلوکساسین با فراوانی ۱۰۰ درصد بوده است. حساس‌ترین آنتی‌بیوتیک نسبت به ایزوله‌های جدا شده آسینتوباکتر باکتر مانند تحقیقی که در تبریز انجام شد، کولیستین (۷۲/۴۱ درصد) گزارش گردید. در پژوهش حاضر حساس‌ترین آنتی‌بیوتیک بعد از کولیستین، جنتامایسین با فراوانی ۳۲ (۵۵/۱۷ درصد) می‌باشد که با توجه به این یافته‌ها می‌توان پیشنهاد کرد که به همراه کولیستین بهترین دارو جنتامایسین می‌باشد؛ هرچند که این ترکیب دارویی می‌تواند باعث آسیب به کلیه شود.

در یک بررسی در شهر کاشان تعداد ۶۰ سویه آسینتوباکتر از ۴۰۰ بیمار بستری در بیمارستان‌های این شهر جدا شدند. بالعکس نتایج مطالعه حاضر این سویه‌ها به ترتیب بیشترین مقاومت را به آمیکاسین، تویرامایسین، سفتازیدیم، سیپروفلوکساسین، تری متوپریم-سولفامتوکسازول و در نهایت ایمپنم نشان دادند (۲۰). مقاومت باکتری‌ها باید به صورت اختصاصی در مراکز درمانی صورت بگیرد، زیرا نمای مقاومت از یک بیمارستان به بیمارستان دیگر متفاوت است و استفاده کردن از اطلاعات مراکز دیگر برای درمان بیماران می‌تواند زیان‌بار باشد (۱۳).

پروکلسی تونین پروهورمون یا پیش هورمون کلسی تونین است اما در واقع PCT و کلسی تونین دو پروتئین متفاوت هستند. کلسی تونین به‌طور انحصاری توسط سلول‌های C غده تیروئید در پاسخ به تحریک هورمونی تولید می‌شود در حالی که سلول‌های مختلف در ارگان‌ها در پاسخ به محرک‌های پیش التهابی به‌خصوص باکتریایی می‌توانند پروکلسی تونین را تولید کنند. در افراد سالم غلظت PCT پلاسما کمتر از ۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر است و در بیماران مبتلا به سپسیس، سپسیس شدید یا شوک عفونی می‌تواند به ۱۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر افزایش یابد. معمولاً غلظت بیش از ۰/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر پروکلسیتونین غیرطبیعی تلقی

(۱۵). در مطالعه حاضر، بروز پنومونی در بخش‌های جراحی اعصاب (۵۳/۴۵ درصد) و داخلی (۲۰/۷ درصد) بالاترین میزان شیوع را نسبت به بخش‌های جراحی ۱ (۱۸ درصد) و جراحی ۲ (۱۰/۳۴ درصد) داشته است. در مطالعه حاضر به غیر از بخش مراقبت ویژه داخلی در مابقی بخش‌ها پنومونی زیر ۵ روز شایع‌تر از پنومونی تأخیری بوده است که با نتایج تحقیقات انجام شده در سمنان همخوانی داشته است که ۵۲/۸ درصد بیماران دچار پنومونی زودرس (قبل از ۵ روز) شده بودند (۱۶). در مطالعه حاضر ۵۸/۶ درصد از مبتلایان در فاصله‌ی زمانی ۲ تا ۵ روز از بستری در ICU های مختلف به پنومونی دچار شده بودند.

در مورد VAP زیر ۵ روز معمولاً پیش‌آگهی خوب است و میکروب‌های حساس به آنتی‌بیوتیک عامل بیماری هستند، بالعکس VAP دیررس که با پاتوژن‌های مقاوم ایجاد می‌شود (۱۷). متأسفانه نتایج این مطالعه در بخش‌های مراقبت ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) نشان می‌دهد که VAP زیر ۵ روز نیز با آسینتوباکتر بومانی مقاوم ایجاد می‌شود که می‌تواند مرگ و میر را افزایش دهد و باید برای کاهش میزان آن مداخله صورت گیرد و همچنین توصیه می‌شود برای شروع درمان تجربی باید داروهایی انتخاب شود که مناسب برای درمان باکتری‌های مقاوم باشد.

این تحقیق نشان داده که داروهای سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، مروپنم، ایمپنم و پنی‌سیلین‌های وسیع الطیف که به‌طور رایج در درمان تجربی VAP استفاده می‌شوند، داروهای مناسب برای درمان آسینتوباکتر نمی‌باشند و متأسفانه به روش E.test نشان داده شد که حتی نزدیک به ۳۰ درصد موارد آسینتوباکتر بومانی به کولیستین هم مقاوم هستند.

بر اساس مطالعات گذشته، داروهای پیشنهادی برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری، پنی‌سیلین‌های وسیع الطیف و کاربامپنم‌ها (ایمپنم، مروپنم)، آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین، تویرامایسین)، سفالوسپورین‌ها (سفپیم، سفتازیدیم) و فلوروکینولون‌ها (سیپروفلوکسازین) بودند که امروزه نتایج حاصل از تحقیقات در کشورهای مختلف افزایش مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها را نشان می‌دهد (۱۸). تحقیقات بخش‌های مختلف بیمارستانی در تبریز

infection in intensive care unit in Ghaem educational university hospital in Mashhad. *J Ilam Uni Med Sci*; 2005.13(4):55-61.

2. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *J Infect Dev Ctries*; 2009.3(10): 771-7.

3. Gopal Katherason S, Naing L, Jaalam K, Imran Musa K, Nik Mohamad NA, Aiyar S, et al. Ventilator-associated nosocomial pneumonia in intensive care units in Malaysia. *J Infect Dev Ctries*; 2009.3(9):704-10.

4. da Silva JM Jr, Rezende E, Guimarães T, dos Campos EV, Magno LA, Consorti L, et al. Epidemiological and microbiological analysis of ventilator-associated pneumonia patients in a public teaching hospital. *Braz J Infect Dis*; 2007.11(5):482-8.

5. Phu VD, Nadjm B, Duy NHA, Co DX, Mai NTH, Trinh DT, et al. Ventilator-associated respiratory infection in a resource-restricted setting: impact and etiology. *J Intensive Care*; 2017.5:69.

6. Wang H, Guo P, Sun H, Wang H, Yang Q, Chen M, et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*; 2007.51(11):4022-28.

7. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*; 1996.9(2):148-65.

8. Van Looveren M, Goossens H; ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect*; 2004.10(8):684-704.

9. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant *Acinetobacter* in the UK: how big a threat? *J Hosp Infect*; 2004.58(3):167-9.

10. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Di Popolo A, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *J Clin Microbiol*; 2004.42(3):946-53.

11. Talebi-Taher M, Latifnai M, Adabi M, Rastgar-Lari A, Fatahi M, Babazadeh Sh. Risk factors and antimicrobial susceptibility in ventilator associated pneumonia: a brief report. *Tehran Uni Med J*; 2012.70(9):577-82.

12. Hashemi SH, Hashemi N, Esna-Ashari F, Taher A, Dehghan A. Clinical features and antimicrobial resistance of bacterial agents of ventilator associated tracheobronchitis in Hamedan, Iran. *Oman Med J*; 2017.32(5):403-8.

13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia, 2016 clinical

شده و می‌تواند نشان‌دهنده سپسیس باشد (۲۱).

در مطالعه حاضر بیش از نیمی از بیماران افزایش پروکلسی تونین قابل توجه بیش از ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر داشتند و فقط ۴ بیمار (نزدیک به ۷ درصد) آزمایش پروکلسی تونین منفی داشته‌اند و این نتایج می‌تواند اهمیت این آزمون را برای تشخیص سپسیس در زمینه عفونت‌های ریوی را نشان بدهد.

در مطالعه انجام شده توسط جیاو و همکاران نشان داده شده است که PCT یک مارکر تشخیصی برای پنومونی به دنبال ونتیلاسیون می‌باشد (۲۲). البته مطالعات دیگری نقش این بیومارکر را در تشخیص پنومونی وابسته به دستگاه ونتیلاتور را زیر سؤال برده‌اند (۲۳).

با توجه به مطالعه‌ی حاضر، در بررسی یک‌ساله‌ی بخش‌های مراقبت ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم مقاوم‌ترین آنتی‌بیوتیک در ایزوله‌های آسینتوباکتر باکتر جدا شده از ترشحات تنفسی مبتلایان به VAP لوفلوکسازین و حساس‌ترین آنتی‌بیوتیک کلیستین می‌باشد. مشخص شدن الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ویژه هر بیمارستان می‌تواند در جهت برنامه‌ریزی پروتکل درمانی به منظور درمان مناسب بیماران مورد استفاده قرار گیرد.

محدودیت‌ها: با توجه به کمبود امکانات مالی این طرح به صورت کوتاه‌مدت بر روی ۵۸ بیمار صورت گرفت و برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر باید مطالعه با تعداد بیشتر بیماران طراحی شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر لیلا بهادری زاده برای دریافت گواهینامه دوره تخصصی طب داخلی به راهنمایی دکتر مهشید طالبی طاهر و دکتر سارا مینائیان. با تشکر از تمامی کارکنان مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی دانشگاه علوم پزشکی ایران که در انجام این پروژه ما را یاری کردند.

References

1. Ghazvini K, Ghanaat J, Malek Jafarian M, Yazdan Panah M, Irani N. Incidence of nosocomial pneumonia and bacterial agents causing this

practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*; 2016.63(5):e61-e111.

14. Cook D, Walter S, Cook R, Griffith L, Guyatt G, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*; 1998.129(6):433-40.

15. Tejarina E, Frutos-vivar F, Restrepo MI, Anzuet A, Abroug F, Palizes F, et al. Incidence and risk factor, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*; 2006.21(11):56-65.

16. Nassaji M, Mousavi Sh, Ghorbani R. Incidence of nosocomial pneumonia in patients older than 15 years old in ICUs Semnan University of Medical Sciences. *J Semnan Univ Med Sci*; 2003.5(1-2):87-92.

17. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*; 2013.58(7):1220-5.

18. Prashanth K, Badrinath S. In vitro susceptibility pattern of *Acinetobacter* species to commonly used cephalosporins, quinolones, and aminoglycosides. *Indian J Med Microbiol*; 2004.22:97-103.

19. Angoti G, Godarzi H, Besharat M, Hajizadeh M, Zarringhalam-Moghaddam M. Evaluation of antibiotic resistance of clinical *Acinetobacter baumannii* isolated of Tabriz hospital by disk diffusion and MIC. *Res Med*; 2012.38(2):106-10.

20. Farahani Kheltabadi R, Moniri R, Shajari GR, Nazem Shirazi MH, Musavi SGA, Ghasemi A, et al. Antimicrobial susceptibility patterns and the distribution of resistance genes among *Acinetobacter* species isolated from patients in Shahid Beheshti Hospital, Kashan. *Feyz*; 2009.12(4):61-7.

21. Li Q, Gong X. Clinical significance of the detection of procalcitonin and C-reactive protein in the intensive care unit. *Exp Ther Med*; 2018.15(5):4265-70.

22. Jiao J, Wang M, Zhang J, Shen K, Liao X, Zhou X. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Exp Ther Med*; 2015.9(3):1051-57.

23. Pova P, Martin-Loeches I, Ranirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care*; 2016.6(1):32.