رامین ارباب[1]،رقیه قلی زاده دوران محله[2]، آرزو عبدالهی گنبج[3]
۱- دانشجوی پزشکی و عضو باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان
۲- استاد یار، گروه علوم آزمایشگاهی، واحدزاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان
۳- استاد یار، گروه پرستاری، واحدزاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان

ارزیابی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا در (ICU) بیمارستان های زاهدان(سال ۱۴۰۰)

سابقه و هدف؛ پسودوموناس ها به عنوان باکتری های فرصت طلب در میان باکتری های گرم منفی از اهمیت بسزایی برخوردارند. بتالاکتامازهای کلاس B از جمله GIM و SIM از مهم ترین عوامل ایجاد مقاومت در باکتری های گرم از جمله سودوموناس آئروژینوزا به حساب می آیند. این آنزیم ها به دلیل فعالیت بتالاکتامازی وسیع الطیف (ESBLs) و ایجاد مقاومت بالا نسبت به آنتی بیوتیک های بتالاکتاماز GIM و SIM در جدایه های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بخش های مراقبت ویژه(ICU) بیمارستان های شهر زاهدان انجام گرفت.

مواد و روش ها؛ در این مطالعه توصیفی ـ مقطعی، تعداد ۱۰۰ نمونه سودوموناس آئروژینوزا از بیماران بستری در بیمارستان های شهر زاهدان در بخش های مراقبت ویژه(ICU) جمع آوری شده و کشت داده شد. کلنی های مشکوک به سودوموناس آئروژینوزا با روش های بیوشیمیایی معمول تعیین هویت شدند. برای سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی از روش کربی بایر استفاده شد، سپس MIC این سویه ها بررسی شد. از نظر ژنوتیپی ژن های بتالاکتاماز GIM و SIM در سویه های فوق با روش PCR بررسی شد.

یافته ها؛ در این مطالعه ۱۰۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا در ۳۲ جدایه (۲۶ درصد) مولد بتالاکتاماز وسیع الطیف بودند. در مجموع مقاومت سودوموناس ائروژینوزا به آنتی بیوتیک های ایمی پنم، پیپراسیلین، سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، لووفلوکساسین، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، آمیکاسین، استرپتومایسین، تتراسایکلین، کربنی سیلین به ترتیب ۸۸ درصد، ۹۳ درصد، ۸۹ درصد، ۹۸ درصد، ۹۷ درصد، ۸۹ درصد، ۸٤ درصد، ۸۲ درصد، ۹۷ درصد، ۹۱درصد، ۹۰درصد و ۹۵درصد بود.

با توجه به آزمون PCR از میان ۳۲ جدایه دارای آنزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف به ترتیب ۴۳/۷۵، ۱۸/۷۵ دارای ژن های بتالاکتاماز GIM bla و SIM blaبودند.

نتیجه گیری؛ شیوع آنزیم های ESBLs و مقاومت آنتی بیوتیکی در بیمارستان سوانح سوختگی بالا است و نیاز است اقداماتی مانند سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی، تجویز منطقی آنتی بیوتیک ها و کنترل عوامل مساعد کننده انجام شود. نتایج نشان می دهد که اغلب نمونه ها مقاوم به دارو هستند و در میان سویه های تولید کننده ESBLs فراوانی ژن های GIM blaبیشتر از SIM bla یافت شد.

سودوموناس ائروژینوزا یک پاتوژن گرم منفی فرصت طلب بیمارستانی، متحرک و هوازی اجباری است که گاهی منجر به ایجاد عفونت های کشنده در میزبان خود می شود و از مهم ترین عوامل ایجاد عفونت های ثانویه اکتسابی از بیمارستان در بیماران دچار سوختگی و ICU است(۱). درمان عفونت های ایجاد شده توسط این باکتری به علت مقاومت بالایی که به اکثر آنتی بیوتیک ها دارد مشکل است. مقاومت آنتی بیوتیکی در سودوموناس آئروژینوزا می تواند با منشاء کروموزومی و یا اکتسابی با منشاء پلاسمیدی باشد که در این حالت به سهولت می تواند بین سویه ها و گونه های مختلف حتی بین جنس های مرتبط باکتری ها منتقل شود. اخیراً سویه هائی با مقاومت چندگانه دارویی دیده شده اند(۲) (Multidrug-resistant).

کارباپنم ها(دارای دو حلقهٔ بتالاکتام و کارباپنم) از جمله ایمیپنم(IMP) و مروپنم (MEM) از مهم ترین آنتی بیوتیک های ضد میکروبی هستند که برای درمان سویه های مقاوم سودوموناس آئروژینوزا استفاده می شود(۳). تولید آنزیم های بتالاکتاماز، مکانیسم عمده مقاومت به آنتی بیوتیک های بتالاکتام است. طبق طبقه بندی Ambler، بتالاکتامازها به چهارگروه تقسیم بندی می شوند؛ گروه های A,B,C و D که گروه های A,C,D از نوع سزین بتالاکتاماز ها هستند. بتالاکتامازهای کلاس B طبقه بندی Ambler متالوبتالاکتاماز هستند (۴). آنزیم های متالوبتالاکتاماز بر اساس ساختمان ملکولی به شش گروه تقسیم می شوند:-IMP), SPM (Sao Paulo metallo (Imipenem) beta- lactamase NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase), IM(Veronaintegron-encodedmetallo-betalactamase), GIM(Germanimipenemase)AIM(Adelaide imipenemase)) هستند(۵).

بتالاکتامازهای کلاس B از جمله VIM، IMPوSPM، به دلیل اثر بر طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف و کرباپنم‌ها (به استثنای مونوباکتام‌ها مانند آزترونام) از مشکلات عمده درمان بیماری‌های عفونی به‌شمار می‌روند. خانواده متعددی از آنزیم های متالوبتالاکتاماز در بین سویه های سودوموناس ائروژینوزا

شناسایی شده که شامل AIM، IMP ,VIM,SPM,GIM,SIM, NDM,KHM هستند(۶). آنزیم های GIMوSIM شایع ترین آنزیم های متالوبتالاکتامازی هستند که در سراسر جهان شناسایی شده اند(۷).

طی دهه های پس از کشف آنتی بیوتیک ها، تجویز بی رویه آن ها برای درمان عفونت های باکتریال، موجب انتخاب و گسترش سویه های مقاوم باکتری ها شده است، بطوری که هم اکنون مقاومت باکتری ها به آنتی بیوتیک های مختلف به معضل جهانی تبدیل شده است. از آنجای که ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی از طریق عناصر ژنتیکی متحرک نظیرپلازمید، اینتگرون و ترانسپوزون در بین باکتری ها قابل انتقال است، لذا بروز مقاومت دارویی از اهمیت ویژه ای برخوردار است و اهمیت آگاهی از الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در بین پاتوژن ها چند برابر می نماید(۸). نتیجه مهم حاصل از این استراتژی غلط درمان، جایگزینی و ایجاد کلون هائی از سویه های مقاوم باکتری ها به جای سویه های حساس است. این سویه ها می توانند عوامل مقاومت را به سایر سویه ها و حتی گونه های حساس باکتری ها انتقال دهند و بطور تصاعدی جمعیتی رو به تزاید از باکتری های مقاوم را ایجاد کنند. وجود اینتگرون در گونه های باکتری، توانائی مضاعفی را برای کسب عوامل مقاومت ایجاد کرده است(۹). مقاومت آنتی بیوتیکی در عفونت های بیمارستانی بسیار حائز اهمیت است.

طبق آمارهای اعلام شده از طرف مرکز کنترل بیماری ها (CDC) بیش از ۷۰٪ از سویه های پاتوژن بیمارستانی حداقل به یک آنتی بیوتیک معمول در درمان عفونت ها مقاومند و این حالت اغلب منجر به استفاده از آنتی بیوتیک های انتخاب دوم و سوم می شود. در یک حالت کلی ۱۵٪ از سویه های بیمارستانی Pseudomonas ae-ruginosa در بیماران بخش مراقبت های ویژه (ICU) به سفتازیدیم (CAZ) و ایمی پنم (IMI) که از داروهای موثر برای درمان عفونت های شدید این باکتری محسوب می شوند، مقاوم هستند(۱۱و۱۰). ظرف مدت ۵ سال (از سال ۱۹۹۷ تا سال ۲۰۰۱) مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به آنتی بیوتیک های ایمی پنم، فلوروکینولون ها، سفالسپورین های نسل سوم، و جنتامیسین به ترتیب به ۳۲٪، ۳۷٪، ۲۲٪، و ۲۸٪ افزایش یافته است (۱۳و۱۲). هدف از این تحقیق بررسی وضعیت مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از نمونه های بالینی بیماران در مراکز درمانی آموزشی شهرستان زاهدان و نیز تعیین فراوانی ژن های بتالاکتامازی GIMوSIM سویه ها است. با توجه به اهمیت سویه های مولد متالوبتالابتالاکتاماز در بیمارستان ها، شناسایی سریع و ردیابی این سویه ها می تواند گامی مهم و اساسی در درمان و کنترل عفونت های ناشی از این سویه ها به شمار رود. نتایج این بررسی می تواند مورد استفاده دانش پژوهان و محققین مرتبط با این مبحث قرار گیرد. هم چنین این پژوهش پزشکان را در انتخاب آنتی بیوتیک موثر و مناسب برای درمان بیماران عفونی با توجه به شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در میان ایزوله های بالینی کمک کند.

طی دهه های پس از کشف آنتی بیوتیک ها، تجویز بی رویه آن ها برای درمان عفونت های باکتریال، موجب انتخاب و گسترش سویه های مقاوم باکتری ها شده است، به طوری که هم اکنون مقاومت باکتری ها به آنتی بیوتیک های مختلف به معضل جهانی تبدیل شده است. از آنجای که ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی از طریق عناصر ژنتیکی متحرک نظیرپلازمید، اینتگرون و ترانسپوزون در بین باکتری ها قابل انتقال است، لذا بروز مقاومت دارویی از اهمیت ویژه ای برخوردار است و اهمیت آگاهی از الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در بین پاتوژن ها چند برابر می نماید. نتیجه مهم حاصل از این استراتژی غلط درمان، جایگزینی و ایجاد کلون هائی از سویه های مقاوم باکتری ها به جای سویه های حساس می باشد. این سویه ها می توانند عوامل مقاومت را به سایر سویه ها و حتی گونه های حساس باکتری ها انتقال دهند و بطور تصاعدی جمعیتی رو به تزاید از باکتری های مقاوم را ایجاد کنند. وجود اینتگرون در گونه های باکتری، توانائی مضاعفی را برای کسب عوامل مقاومت ایجاد کرده است. هدف از این تحقیق بررسی وضعیت مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از نمونه های بالینی بیماران دربخش های مراقبت های ویژه مراکز درمانی شهر زاهدان است. نتایج این بررسی می تواند مورد استفاده دانش پژوهان و محققین مرتبط با این مبحث قرار گیرد. هم چنین این پژوهش پزشکان را در انتخاب آنتی بیوتیک موثر و مناسب برای درمان بیماران عفونی با توجه به شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در میان ایزوله های بالینی کمک کند(۱۴،۲۶).

بنابراین، از آنجایی که مقاومت سودموناس آئروژینوزا امروزه بیش از پیش دیده می‌شود، انجام بررسی هایی در باره تعیین شرایط مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی و تعیین سویه‌های مولد متالوبتالاکتاماز سبب درک وضعیت مقاومت آنتی‌بیوتیکی، شناسنایی سریع سویه‌ها، اقدامات در جهت به کارگیری درمان‌های آنتی بیوتیکی مناسب و در نهایت تلاش جهت عدم گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و مداخلات درمانی مناسب می‌گردد. با توجه به این که، مقاومت آنتی‌بیوتیکی به این باکتری گرم منفی بیمارستانی به شدت شایع می‌باشد و همچنین، به دلیل انجام مطالعاتی در این زمینه در بیمارستان‌های آموزشی- درمانی شهرستان زاهدان، ما بر آن شدیم تا در این مطالعه به ارزیابی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا عامل عفونت های بیمارستانی در بخش های مراقبت ویژه (ICU) بیمارستان های آموزشی شهرستان زاهدان در سال ۱۴۰۰ بپردازیم.

روش کار

این مطالعه از نوع توصیفی – تحلیلی است. روش نمونه گیری در دسترس است. کلیه نمونه های در دسترس که از کشت نمونه های بالینی مختلف جداسازی شده اند (تا رسیدن به تعداد مورد نظر)،

وارد مطالعه می شوند. تعداد ۱۰۰ نمونه از ایزوله های بالینی سودوموناس ائروژینوزا عامل عفونت های بیمارستانی در بخش های مراقبت ویژه(ICU) از آزمایشگاه های میکروب شناسی مراکز درمانی شهرستان زاهدان شامل بیمارستان عفونی بوعلی، بیمارستان امام علی، بیمارستان خاتم، بیمارستان تامین اجتماعی و بیمارستان نبی اکرم، جمع آوری گردیده و در این مطالعه مورد بررسی قرار می گیرد.

پرگنه های مشکوک به سودوموناس ائروژینوزا با روش های بیوشیمیایی معمول تعیین هویت شدند. برای سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی از روش کربی بائر استفاده شد، سپس MIC این سویه ها نسبت به سفتازیدیم به روش E.test بررسی شد. سپس بررسی انزیم بتالاکتاماز با طیف گسترده (ESBLs) با استفاده از دیسک ترکیبی انجام می شود. از نظر ژنوتیپی ژن های بتالاکتاماز GIMوSIM در سویه های فوق با روش PCR بررسی می گردد. در سطح آمار استنباطی از شاخص ضریب همبستگی،آزمون t و کای-دو استفاده می شود و کلیه محاسبات آماری با کمک نرم افزار spss.23 انجام می پذیرد.

نتایج

در این مطالعه، تعداد ۱۰۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا از نمونه های بخش های مراقبت های ویژه(ICU) جدا شد. از ۱۰۰نمونه مورد مطالعه (۵۸٪) ۵۸ نمونه مربوط به مردان و (۴۲٪) ۴۲ نمونه مربوط به زنان بود.

سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن بر روی ۱۰۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا انجام گرفت، در مجموع مقاومت جدایه های سودوموناس ائروژینوزا نسبت به آنتی بیوتیک های ایمی پنم، پیپراسیلین،سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، لووفلوکساسین، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین،آمیکاسین، استرپتومایسین، تتراسایکلین، کربنی سیلین به ترتیب ۸۸ درصد، ۹۳ درصد، ۸۹ درصد، ۹۸ درصد، ۹۷ درصد، ۸۹ درصد، ۸۴ درصد، ۸۲ درصد، ۹۷ درصد، ۹۱درصد، ۹۰درصد و ۹۵درصد بودند (جدول شماره۲،۱و۳) (شکل۱و۲).

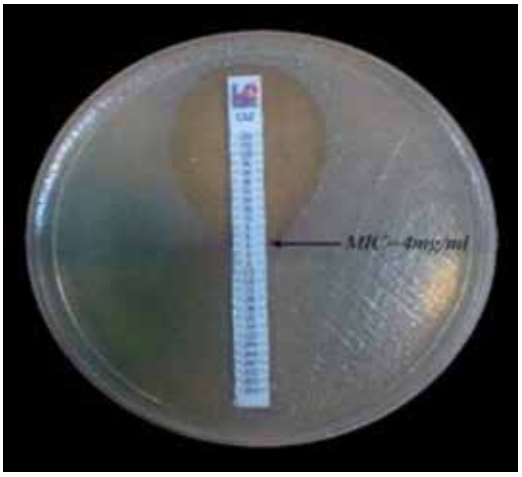
بحث

سودوموناس ائروژینوزا یک باکتری گرم منفی غیر تخمیری است که نقش عمده ای در ایجاد عفونت های فرصت طلب و عفونت های شدید در بیماران سوختگی دارد. آن همچنین عامل ۱۰ تا ۱۵ درصد عفونت های بیمارستانی در جهان است. براساس بررسی های اپیدمیولوژیک انجام شده در سراسر جهان اثبات شده است که میزا ن شیوع الگوهای مختلف مقاومت دارویی در سویه های سودوموناس آئروژینوزا، از یک کشور تا کشوری دیگر، از یک منطقه جغرافیایی تا یک منطقه جغرافیایی دیگر و حتی

آنتی بیوتیک(µg)	حساس/ تعداد (٪)	حد واسط/ تعداد (٪)	مقاوم/ تعداد (٪)
ایمی پنم(۱۰)	۹ (۷٪)	۳ (۳٪)	۱۱۳ (۸۸٪)
پیپراسیلین(۱۰۰)	۳ (۳٪)	٤ (٤٪)	۱۱۸ (۹۳٪)
سفتازیدیم(۳۰)	۹ (۷٪)	۲ (۲٪)	۱۱٤ (۸۹٪)
سفوتاکسیم(۳۰)	۱ (۱٪)	۱ (۱٪)	۱۲۳ (۹۸٪)
سفتریاکسون(۳۰)	-	۳ (۳٪)	۱۲۲ (۹۷٪)
لووفلوکساسین(۵)	٦ (۵٪)	۵ (٤٪)	۱۱٤ (۸۹٪)
سیپروفلوکساسین(۵)	۱۷ (۱٤٪)	۲ (۲٪)	۱۰۷ (۸٤٪)
جنتامایسین(۱۰)	۱۹ (۱۵٪)	۳ (۳٪)	۱۰۳ (۸۲٪)
آمیکاسین(۳۰)	-	٤ (۳٪)	۱۲۱ (۹۷٪)
استرپتومایسین(۱۰)	۸(٦٪)	٤(۳٪)	۱۱۳(۹۱٪)
تتراسایکلین(۳۰)	۸ (٦٪)	۵ (٤٪)	۱۱۲ (۹۰٪)
کربنی سیلین(۱۰۰)	۲ (۲٪)	٤ (۳٪)	۱۱۹ (۹۵٪)

جدول شماره۱- حساسیت جدایه های سودوموناس ائروزینوزا نسبت به آنتی بیوتیک های مورد بررسی به روش دیسک دیفیوژن

شکل ۱- الگوی مقاومت ضد میکروبی سودوموناس ائروژینوزا در یکی از ایزوله ها مورد مطالعه



شکل ۲- تعیین حداقل غلظت مهار کنندگی انتی بیوتیک سفتازیدیم در یک ایزوله سودوموناس ائروژینوزا

ESBLs		
مثبت	منفی	جمع
تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)
۳۲ (۳۲٪)	٦٨ (٦٨٪)	۱۰۰ (۱۰۰)

جدول شماره۲- تعیین فراوانی جدایه های سودوموناس ائروژینوزا تولیدکننده ESBLs

ژن	ESBLs		جمع تعداد (٪)
	مثبت تعداد (٪)	منفی تعداد (٪)	
bla_{GIM}	١٤ (٤٣/٧٥)	١٨ (٥٦/٢٥)	٣٢ (١٠٠)
bla_{SIM}	٦ (75/18)	٢٦ (25/81)	٣٢ (١٠٠)

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی ژنوتیپ های bla_{GIM} , bla_{SIM} تولید کننده انزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف در ایزوله های سودوموناس ائروژینوزا

میان بیمارستان های مختلف در یک ناحیه جغرافیایی می تواند متفاوت باشد، لذا با توجه به اهمیت بالینی سویه های تولید شده با مقاومت چند دارویی در بیمارستان های مختلف شناسایی این سویه ها، در جهت اهداف درمانی و کنترل انتشار هر چه بیشتر آن ها در بیمارستان ها ضروری است. سودوموناس آئروژینوزا به سبب ماهیت ژنتیکی، پذیرنده انواع ژن ها (از قبیل پلاسمید و ترانسپوزون ها) و انواعی از جهش ها دارای مقاومت آنتی بیوتیکی گسترده است و به همین سبب می توانند سریعا نسبت به انواع آنتی بیوتیک ها مقاوم شود. استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک ها به ویژه فلوروکینولون ها و کارباپنم ها، از عوامل خطر برای مقاوم شدن این باکتری نسبت به این داروها به شمار می آید (۳۲, ۴۹).

بنابراین با توجه به قابلیت بالای این ارگانیسم در کسب مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های گوناگون، پایش پیوسته بر تغییرات حساسیت این باکتری ضروری می باشد (۵۰). در این مطالعه فراوانی ژن های **SIM bla , GIM bla** در جدایه های سودوموناس ائروژینوزا مولد ESBL و تعیین الگوی مقاومت انتی بیوتیکی در نمونه های مورد بررسی قرار گرفت، وبه طور خلاصه، مقایسه ای بین نتایج این بررسی با بررسی های مشابه انجام شده است.

در این مطالعه از مجموع ۱۰۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از نمونه ها میزان مقاومت آنتی بیوتیک های ایمی پنم، پیپراسیلین،سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، لووفلوکساسین، سیپروفلوکسا سین ، جنتا ما یسین ، آ میکا سین ، ا ستر پتوما یسین ، تتراسایکلین، کربنی سیلین به ترتیب ۸۸ درصد، ۹۳ درصد، ۸۹ درصد، ۹۸ درصد، ۹۷ درصد، ۸۹ درصد، ۸۴ درصد، ۸۲ درصد، ۹۷ درصد، ۹۱درصد، ۹۰درصد، ۹۵درصد بود.

درمطالعه ی که میر صالحیان و همکاران (۶۳) در تهران در سال ۱۳۸۹ که بر روی ۱۷۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد، بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های کلاس امینوگلیکوزید (آمیکاسین۸۱ درصد، جنتامایسین ۸۸ درصد، توبرامایسین ۸۴ درصد) بود و ۵۲/۹ درصد ایزوله ها به ایمی پنم مقاوم بوده در حالی که در مطالعه حاضر ۸۸ درصد ایزوله ها به ایمی پنم و ۹۳ درصد به مروپنم مقاوم بودند که می تواند نشانگر روند افزایش مقاومت به کارباپنم ها باشد.

در بررسی پرویز اولیا و همکارانش (۱۰۸) در تهران در سال ۲۰۰۶ که بر روی ۱۰۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد. مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های امیکاسین، جنتامایسین، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سیپروفلوکساسین و سفتریکسون به ترتیب ۹۵ درصد، ۹۶ درصد، ۸۱ درصد، ۹۵ درصد، ۸۹ درصد، ۹۲ درصد مقاوم گزارش شدند، که با مطالعه حاضر هم خوانی داشت.

در مطالعه Farhat ullah و همکارانش (۱۰۶) در طی سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۶ در پاکستان که برروی ۱۰۶ جدایه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد. مقاومت نسبت به انتی بیوتیک های امیکاسین، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، داکسی سایکلین به ترتیب ۷۰درصد، ۲۵درصد، ۴۹درصد و ۲۱درصد مقاوم گزارش شدند.

در یک بررسی، فاطمه اخوان تفتی و همکارانش (۵) که در سال ۱۳۹۱ در بیمارستان سوانح سوختگی در یزد که بر روی ۵۴ ایزوله سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد. مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های سفتیزوکسیم، ایمیپنم، جنتامایسین، پیپراسیلین، سفپیم، مروپنم و ارتاپنم به ترتیب ۷۹درصد، ۷۴درصد، ۷۴درصد، ۷۰درصد، ۶۶ درصد و۶۲ درصد مقاوم گزارش شدند.

در مطالعه معصومه کیانی و همکاران (۱۰۹)که در سال ۱۳۹۱ در یزد انجام شد، از ۹۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از نمونه های مختلف بالینی ۵۶، ۵۰/۶، ۴۴/۴، ۴۸/۹، ۵۲، ۵۲، ۵۰/۷ درصد جدایه ها به ترتیب نسبت به آنتی بیوتیک های سفتازیدیم، سفتریکسون، سیپروفلوکساسین، ایمی پنم، مروپنم، ارتاپنم و جنتامایسین مقاوم گزارش شدند. در این مطالعه ۶۶/۶ درصد ایزوله ها مقاوم به چند دارو بودند. بیشترین تعداد نمونه در این مطالعه از بخش سوختگی بوده (۴۰ درصد جدایه ها) و به نظر می رسد به همین دلیل نتایج ان به مطالعه حاضر نزدیک تر است.

در یک مطالعه مریم ادابی و همکاران (۱۱۰)که در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان مطهری شهر تهران که بر روی ۹۴ جدایه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد. مقاومت نسبت

به آنتی بیوتیک های ایمی پنم، سفپیم، تیکارسیلین، ازترونام، توبرومایسین، جنتامایسین، کلیستین، سیپروفلوکساسین، امیکاسین و پیپراسیلین تازوباکتام به ترتیب ۷۶درصد، ۹۰درصد، ۸۷ درصد، ۷۷ درصد، ۸۸ درصد، ۸۶ درصد، ۰ درصد، ۸۷ درصد، ۸۵ درصد، ۷۸ درصد مقاوم گزارش شدند. که در این مطالعه بیشترین درصد مقاومت، مربوط به سفپیم (۹۰درصد) و کمترین آن متعلق به کلیستین (۰ درصد) است.

دریک بررسی کیانپور و همکاران (۱۱۱) که در سال ۲۰۱۰ در شهر اصفهان که بر روی سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد. مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های سفتریکسون، آمیکاسین، سفتازیدیم، سیپروفلوکساسین، توبرامایسین و ایمیپنم به ترتیب به میزان ۸۲/۴ درصد، ۵۷/۱۴ درصد، ۵۳/۵۷ درصد، ۴۲/۸۵ درصد، ۳۹/۲۸ درصد و ۱۴/۲۸ درصد گزارش شدند.

در مطالعه رنجبر و همکاران (۱۱۲) که در سال ۲۰۱۱ در بیمارستان بقیه الله تهران که بر روی سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد. مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های سفتازیدیم، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین و ایمیپنم به ترتیب ۵۷/۵ درصد، ۹۰ درصد، ۶۵ درصد، ۶۷/۵ درصد و ۹۷/۵ درصد مقاوم بود.

در مطالعه زهرا فرشادزاده و همکاران (۳۰) که در بیمارستان سوانح سوختگی در اهواز در سال ۲۰۱۱ میلادی که بر روی ۱۸۵ جدایه سودوموناس ائرووژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد، میزان مقاومت نسبت به انتی بیوتیک های سفپیم، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین، ایمی پنم و مروپنم به ترتیب ۷۸/۱۲، ۸۵/۴، ۷۲/۹، ۹۱/۶، ۲۲/۹، ۴۰/۶، ۷۱/۸ درصد مقاوم گزارش شدند، با توجه به نتایج این مطالعه اگر حجم نمونه در مطالعه حاضر بیشتر بود می توانستیم نتایج دقیق تری بدست آوریم.

در مطالعه رستگار لاری و همکاران(۱۱۳) که در سال ۲۰۱۱ میلادی در بیمارستان مطهری در تهران که بر روی ۱۰۶ جدایه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از زخم سوختگی انجام شد، مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های سفوتاکسیم، تیکارسیلین، سیپروفلوکساسین، سفپیم، سفتازیدیم، آمیکاسین، ایمی پنم، جنتامایسین به ترتیب ۹۴ درصد، ۹۱ درصد، ۸۸ درصد، ۸۷ درصد، ۸۱ درصد، ۷۹ درصد، ۷۹ درصد، ۷۲ درصد مقاوم بودند،که نتایج ان به مطالعه حاضر نزدیک است.

بررسی نتایج الگوی مقاومت جدایه های به دست آمده در این مطالعه، نشان دهنده میزان مقاومت بالای سویه ها در مقابل آنتی بیوتیک های مورد نظر می باشد. با یک نگاه اجمالی به مطالعات گذشته می توان نتیجه گرفت که میزان مقاومت به آنتی بیوتیک های متفاوت در مورد جدایه های سودوموناس ائروزینوزا نسبتا بالاست، که نتایج آن بر حسب زمان و مکان جداسازی سویه ها متفاوت است. از طرف دیگر این الگوهای مقاومتی دائما در حال تغییر است که باید مورد توجه قرار گیرد.

در این مطالعه از ۱۰۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از نمونه ها ۳۲ درصد جدایه ها تولید کننده ESBLs بودند. در مطالعه شجاع پور و همکاران (۹۵) در شهرکرد در سال ۱۳۸۷ که بر روی نمونه های سودوموناس ائروژینوزا جدا شده از بیماران زخم سوختگی انجام شده بود، ۳۷ درصد نمونه ها مولدESBL گزارش گردیدند. در مطالعه اخوان تفتی و همکاران (۵) در شهر یزد در سال ۱۳۹۱ که بر روی ایزوله های سودوموناس ائروژینوزای جدا شده از زخم سوختگی انجام شده بود، ۲۲ درصد ایزوله ها تولید کننده ESBL گزارش شدند.

در مطالعه Ullah و همکارانش (۱۰۶) در پاکستان در سال ۲۰۰۶ که بر روی سودوموناس ائروژینوزای جدا شده از بیماران زخم سوختگی انجام شده بود، ۳۵/۸۵ درصد دارای ESBL بودند.

در مطالعه مانا شجاعپور و همکارانش (۴۰) در اراک در سال ۱۳۸۷که بر روی سودوموناس ائروژینوزای جدا شده از بیماران زخم سوختگی انجام شده بود، ۳۷/۷ درصد دارای ESBL بودند.

در مطالعه میرصالحیان و همکاران (۶۳) درتهران در سال ۲۰۰۸ که بر روی سودوموناس ائروژینوزای جدا شده از بیماران زخم سوختگی انجام شده بود، ۴۰ درصد دارای ESBL بودند. در مطالعه شکیبا و همکاران (۱۱۵) در کرمان در سال ۲۰۰۷ که بر روی سودوموناس ائروژینوزای جدا شده از بیماران زخم سوختگی انجام شده بود، ۳۴ درصد دارای ESBL بودند.

در مطالعه رستگارلاری و همکاران(۱۱۳) در بیمارستان مطهری در تهران در سال ۲۰۱۱ که بر روی سودوموناس ائروژینوزای جدا شده از بیماران زخم سوختگی انجام شده بود، ۱۸درصد دارای ESBL بودند.

در مطالعه زهرا فرشادزاده و همکاران (۳۰) در سال ۲۰۱۱ در بیمارستان سوانح سوختگی در اهواز که بر روی سودوموناس ائروژینوزای جدا شده از بیماران زخم سوختگی انجام شده بود، ۵۱/۹ درصد تولید کننده ESBL بودند.

در بررسیOkesola(۱۱۴) در سال۲۰۱۲، تعداد ۹۰ جدایه سودوموناس ائروژینوزا که از بخش های مختلف بیمارستان در نیجریه به دست امده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۲/۲ درصد جدایه ها و مطالعه ای در هند (در سال ۲۰۱۱) ۴۲/۳ درصد جدایه های سودوموناس ائروژینوزای مولد ESBLs گزارش گردیدند(۶۰).

در یک پژوهش Lim و همکارانش (۶۱) در سال ۲۰۰۹ در مالزی ۴/۷ درصد و در مطالعه Wodford و همکارانش (۶۲) در انگلستان در سال ۲۰۰۸، ۳/۷ جدایه های مورد بررسی مولد ESBLs گزارش شدند.

نتایج حاصل موید این واقعیت است که در کشور ما به علت استفاده بی رویه از داروهای بتالاکتام به خصوص سفالوسپورین ها متاسفانه فراوانی انزیم های ESBLs در بیماران بستری در بخش های سوختگی نسبت به بسیاری از مناطق به خصوص کشورهای توسعه یافته بیشتر است. لذا ضروری است اقدامات لازم جهت پیشگیری از گسترش جدایه های ESBLs در بیمارستان ها انجام شود. در مطالعه حاضر فراوانی ژن ها **SIM bla , GIM bla** با استفاده از روش PCR به ترتیب۴۳/۷۵ درصد ، ۱۸/۷۵درصد بود.

در تحقیق انجام شده برروی سویه های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران بستری دربیمارستان سوانح وسوختگی امام موسی کاظم . اصفهان، درصد مقاومت به داروهایی به این شرح بوده است: ایمیپنم ۹۴/۹ ٪، پیپراسیلین ۹۷/۴ ٪ ، سیپروفلوکساسین ۹۸/۷ ٪، توبرامایسین ۹۵٪، سفتازیدیم و تیکارسیلین هر یک ۱۰۰ ٪. با روش IPM-EDTA ۴۱ (۵۵/۸٪) سویه مقاوم به ایمیپنم، تولید کننده متالوبتالاکتاماز بودند و ۳۴ سویه (۴۳٪) حاوی ژن VIM بودند(۲).

دربررسی شیوع آنزیم های متالوبتالاکتامازی درایزوله های سودوموناس ائروژینوزا از ۵۴ ایزوله سودوموناس ائروژینوزا به ترتیب ۷۰ درصد، ۶۶ درصد و ۷۴ درصد ایزوله های سودوموناس ائروژینوزا به ارتاپنم، مروپنم و ایمیپنم مقاوم بودند. و ۲۹,۵ درصد دارای آنزیم های متالوبتالاکتامازی بودند. ۹ ایزوله(۱۶,۶درصد) و ۵ ایزوله(۹,۲ درصد) از ۵۴ ایزوله مورد بررسی، دارای blaIPM و blaVIM بودند(۱۰۵).

از ۷۰ سویه یافت شده سودوموناس ائروژینوزا به روش فتوتیپی بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی در ایزوله ها به ترتیب مروپنم، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، ایمیپنم، جنتامایسین، پیپراسیلین و سیپروفلوکساسین بود. در آزمون DDS مشخص گردید که از ۴۴ ایزوله مقاوم به ایمیپنم تنها ۳۶ ایزوله تولید کننده آنزیم متالوبتالاکتاماز هستند. با انجام آزمون PCR ۳۳ سویه تولید کننده MBLS فنوتیپ مثبت، تایید شدند که ۲۳ ایزوله حاوی ژن VIM(۵۲,۲٪) و ۱۰ ایزوله حاوی ژن IMP(۲۲,۳٪) بودند(۳).

در یک بررسی از میان ۸۳ سویه سودوموناس ائروژینوزا غیر حساس به ایمیپنم، ۴۸ (۵۷,۹٪) سویه مولد متالوبتالاکتاماز بودند. نتایج PCR و سکوئنسینگ نشان داد که این ایزوله ها از نظر ژن های blaIMP-1 مثبت بوده در حالیکه هیچ کدام از نظر blaVIM مثبت نبودند. همچنین میزان مرتالیتی به واسطه عفونت های ناشی از سودوموناس های مولد متالوبتالاکتاماز، ۴ مورد (۸,۳٪) در بیماران بستری گزارش شده بود(۲۶).

در مطالعه ای که توسط آقامیری و همکاران انجام شد از ۲۱۲ ایزوله سودوموناس ائروژینوزا که از بیماران بستری در بیمارستان های تهران جدا شده بود، ۱۰۰ سویه مقاوم به ایمیپنم بودند که از این میان ۷۵ سویه از نظر تولید متالوبتالاکتاماز مثبت گزارش شدند. نتایج PCR نشان داد که ۷۰ سویه (۳۳٪) حامل ژن blaVIM و ۲۰ سویه (۹٪) حامل ژن blaIMP بودند(۶).

در طی بررسی هایی که در سال های اخیر در ایران انجام شده، شیوع آنزیم های ESBL به خصوص bla VIM ، blaIMP افزایش پیدا کرده است. فراوانی آنزیم بتالاکتاماز bla VIM ، bla IMP در مطالعه کنونی به ترتیب ۱۸/۷۵درصد، ۴۳/۷۵ درصد بود که این خود می تواند توجیهی برای مقاومت بالای جدایه ها نسبت به سفالوسپورین های نسل سوم باشد.

طبق نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات گذشته که نشان دهنده افزایش فراوانی ژن های بتالاکتاماز طی سال های متمادی می باشد، که فراوانی بتالاکتاماز ها ابتدا در خانواده انتروباکتریاسه به فراوانی یافت می شد و سپس از طریق راه های مختلف به باکتریهای دیگر از جمله سودوموناس ائروژینوزا منتقل شد.

نتیجه گیری

باتوجه به نتایج مطالعه حاضر با سایر مطالعات، مقاومت به آنتی بیوتیک های مورد استفاده در درمان بیماران مبتلا به عفونت های ناشی از سودوموناس ائروژینوزا به خصوص سفالوسپورین ها در کشور ما در حال گسترش است. در این مطالعه بیش از ۸۰ درصد جدایه های سودوموناس ائروژینوزا نسبت به سفتازیدیم، سفپیم، سفتریکسون، سفوتاکسیم، تیکارسیلین مقاوم بوده و فراوانی سودوموناس ائروژینوزا مولد ESBLs، ۳۲ درصد بود که این نتیجه نشان دهنده افزایش گسترش شیوع این انزیم های مقاومت است. لذا، در بخش های مراقبت ویژه(ICU)انجام سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی و بررسی تولید سویه های سودوموناس ائروژینوزا مولد ESBL قبل از تجویز دارو ضروری به نظر می رسد. در مطالعه حاضر بروز ژن های bla_{GIM} , bla_{SIM} گزارش شد که بالا بودن ژن bla GIM را نسبت به ژن bla SIM نشان داد.

پیشنهادات

۱- باتوجه به شیوع جدایه های با مقاومت چند آنتی بیوتیکی در بیماران بخش های مراقبت ویژه(ICU)تشخیص و تعیین دقیق الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی این سویه ها، در زمان های اولیه بستری شدن بیماران در بیمارستان انجام شود.

۲- از آنجا که مقاومت دارویی باکتری به خصوص باکتری های مولد عفونت های بیمارستانی مدام در حال تغییر است بهتراست سالانه چندین بررسی در مورد میکروارگانیسم ها و مقاومت دارویی آنها انجام شود تا به عنوان راهنمای پزشکان در درمان بیماران به کاررود.

۳- جهت کاستن از انتشار آلودگی های میکروبی بیمارستان ها پیشنهاد می شود، زمینه ها و عوامل گسترش دهنده آنها از قبیل

روش های نادرست و غیر اصولی ضدعفونی نمودن، وجود مخازن محیطی عفونت، و همچنین مدت بستری بودن بیماران شناسایی و دقیقا بررسی شود و با آموزش کارکنان ، روش های موثر مراقبت و کنترل عفونت های بیمارستانی مورد توجه و مراقبت قرار گیرد.

۴-با توجه به اهمیت این باکتری در عفونت های بیمارستانی و میزان بالای شیوع سویه های تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف (ESBL)، پیشنهاد می شود برای درمان این بیماران از یک کارباپنم همراه با یک آنتی بیوتیک غیر بتالاکتامی استفاده شود. همان طوری که با استفاده از پیپراسیلین-تازوباکتام به جای سفتازیدیم، فراوانی ESBL کاهش می یابد.

۵-با توجه به فراوانی باسیل های گرم منفی مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف و مقاومت بالای آنها در برابر اکثر داروهای وسیع طیف، به نظرمی رسد که شناسایی سویه های مولد ESBL بایستی در برنامه روزانه آزمایشگاه های میکروب شناسی در مورد باسیل های گرم منفی از جمله اشریشیاکلی، کلبسیلا پنومونیه و سودوموناس آئروژینوزا گنجانده شوند.

۶-با تشکیل کمیته های تجویز آنتی بیوتیک در بیمارستان ها، با جدیت بر مصرف آنتی بیوتیک های طیف وسیع در بیمارستان ها نظارت شود.

منابع

1. بررسی شیوع ژنهای متالوبتالاکتامازی bla_{IMP} و bla_{VIM} در سویه های سودوموناس آئروجینوزا مقاوم به ایمی پنم جدا شده از زخم بیماران دچار سوختگی بستری در بیمارستان سوانح و سوختگی شهید مطهری تهران. جمالی شهره ، بهار محمد علی، هوشمند سید مسعود. فصل نامه دانش میکروب شناسی، سال اول، ش 1(زمستان 1387)، 19-25.

2. تعیین الگوی مقاومت دارویی و شناسایی ژن متالو بتالاکتاماز bla_{VIM}- در سویه های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران بستری دربیمارستان سوانح وسوختگی امام موسی کاظم)ع (اصفهان (88-1378). فاضلی حسین، مصلحی تکانتپه زهرا، ایراجیان غلامرضا، صالحی منصور. مجله میکروب شناسی پزشکی، سال 3، ش 4 (زمستان 1388): 8-1.

3. دوستی معصومه ، رمضانی علی ، حاج اجاق فقیهی مهدی. جداسازی و بررسی خصوصیات فنوتیپی و مولکولی ژنهای متالوبتالاکتامازگونه های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه های بالینی بیمارستان ولیعصر زنجان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، دوره هجدهم (1392): 105-97.

4. فراوانی اینتگرون های کلاس I,II در ایزوله های بالینی سودوموناس ائروژینوزا مولد متالوبتالاکتاماز. کرامتی ناهید، ضیغمی حبیب، حقی فخری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دوره ی 22، ش 94(آذر و دی 1393)، 119-111.

5. Akhavan-Tafti F, Eslami G, Zandi H, Mousavi SM, Zarei M. Prevalence of blaVIM, blaIPM and blaNDM Metallo-Beta-Lactamases Enzymes in seudomonas Aeruginosa Isolated from Burn Wounds in Shahid Sadoughi Burn Hospital, Yazd, Iran. Journal of Isfahan Medical School 2014 February; 31(263): 1955-1963.

6. Aghamiri S, Amirmozafari N, Fallah Mehrabadi J, Fouladtan B, Samadi Kafil H. Antibiotic Resistance Pattern and Evaluation of Metallo-Beta Lactamase Genes Including bla-IMP and bla-VIM Types in Pseudomonas aeruginosa Isolated from Patients in Tehran Hospitals. ISRN Microbiology 2014; 2014.

7. Alyssa, J., C. Calder, and O. Dimkpa. 2012. Soil components mitigate the antimicrobial effects of silver nanoparticles towards a beneficial soil bacterium Pseudomonas chlororaphis 06. Science of the total environment. Vol 429, No4.

8. Amara, A., A. and S. R. salem. 2009. Degration of castor oil and lipase production by pseudomonas aeruginosa. American – Eurasian Agric Environ sci. Vol 5, No 4.3.

9. Ayala-Nunez, N. V. H. H. Lara Villegas, L. Carmen Ixtepan Turrent, and C. Rodriguez padilla. 2009. Silver nanoparticles toxicity and bactericidal effect against methicillin-resistant staphylococcus aureus: Nanoscale does matter. Nanobiotechnology. Vol 5, No 6.

10. Batarseh, I. K. 2004. Anomaly and correlation of killing in the therapeutic properties of silver (I) 647 chelation with glutamic and tartaric acids. Antimicrob. Chemother. Vol 54, No 7.

11. Bokaeian M, Zahedani SS, Bajgiran MS, Moghaddam AA. Frequency of PER, VEB, SHV, TEM and CTX-M Genes in Resistant Strains of Pseudomonas aeruginosa Producing Extended Spectrum β-Lactamases. Jundishapur journal of microbiology. 2015;8(1).

12. Brown, S. and B. I. Diffey. 1986. The effect of applied thickness on sunscreen protection: in vivo and In vitro studies. Photochem. Photobiol. Vol 44, No 17.

13. Catauro, M. M. G. Raucci, F. De Gaetano and A. Marotta. 2004. Antibacterial and bioactive silver-containing Na2O×CaO×2SiO2 glass prepared by sol-gel method. Mater Sci Mater Med. Vol 15, No 7.

14. Choi, O., K. K. Deng, N. J. Kim, J. Ross L, and R. Surampalli. 2008. The inhibitory effects of silver nanoparticles, silver ions, and silver chloride colloids on microbial growth. Water Res. Vol 30, No 582.

15. Cho, K. H. J.E. Park, T. Osaka, and S. G. Park. 2005. The study of antimicrobial activity and preservative effects of nanosilver ingredient. Elector chim Acta. Vol 51, No 5.

16. Dawson, N. G. 2008. Sweating the small stuff environmental risk and nanotechnology. Bioscience. Vol 58, No4.

17. Douglas, M.W.K., Mulholland, V. Denyer, and T. Gottlieb. 2001. Multi-drug resistant pseudomonas aeruginoasa outbreak in a burn unit-an infection control study. Burns. Vol 2, No 11.

18. Driscoll, J. A. S. L. Brody, and M. H. Kollef. 2007. The epidemiology, pathogenesis and treatment of pseudomonas aeruginosa infections. Drugs. Vol 67, No 58.

19. Dror-Ehre, A., A. Adin, and H. Mamane. 2012. Control of membrane biofouling by silver nanoparticles using pseudomonas aeruginosa as model bacterium. Desalin Water. Vol 48, No 25.

20. Dror-Ehre, A. H. Mamane, T. Belenkova, G. Markovich, and A. Adin. 2009. Silver nanoparticle-E. coli colloidal interaction in water and effect on E. coil survival. Colloid and Interface science Vol 339, No 51.

21. Edmonds, P. R. R. Suskind, B. G. Macmillan, and I. A. Holder. 1972. Epidemiology of pseudomonas aeruginosa in a burns Hospital: surveillance by a combined typing system. Appl Microbial. Vol 24, No 2.

22. Ekrami, A., and E. Kalantar. 2007. Analysis of the bacterial infections in burn patients at Taleghani Burn Hospital in Ahvaz Khuzestan province. Iranian. Clin Infec Dise. Vo l2, No 1.

23.Esen, M., H. Grassrnan and J. Riethmuller. 2001. Invasion of human epithelial cells by pseudomonas aeruginosa involves src like tyrosine kinases P60Src and P59Fyn. Infect immune. Vol 69, No 2.

24. Estahbanati, H. K., P. P. Kashani, and F. Ghanaaatpisheh. 2002. Frequency of pseudomonas aeroginosa serotypes in burn wound

ادامه منابع را در نسخه دیجیتال مشاهده فرمایید.