

## مقایسه حساسیت آزمایشگاهی سفپیم با سایر آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف بر علیه باسیل‌های گرم منفی واستافیلوکوک اورئوس در مرکز آموزشی - درمانی امام خمینی (ره) کرمانشاه

بابک صیاد<sup>۱\*</sup> ، علیرضا جانبخش<sup>۱</sup> ، منصور رضایی<sup>۲</sup> ، سید حمید مدنی<sup>۳</sup> ، نادیا اسدی<sup>۴</sup> ، الهام سیاه کمری<sup>۵</sup>

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۲. متخصص آمار حیاتی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۳. متخصص پاتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۴. پزشک عمومی

\* آدرس برای مکاتبه: کرمانشاه، خیابان نقلیه، بیمارستان امام خمینی(ره)، بخش عفونی، تلفاکس: ۰۸۳۱۷۲۲۴۵۱۶ ، babaksayad@yahoo.com  
دریافت مقاله: آبان ماه هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: تیرماه هشتاد و پنج

### چکیده

**سابقه و هدف:** مقاومت آنتی میکروبیال یکی از عمده ترین معضلات بهداشتی در دنیا محسوب می شود که مهمترین علت آن ، مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها ناشی از ضعف اطلاعات اپیدمیولوژیک و میکروبیولوژیک است. این مطالعه به منظور تعیین حساسیت آزمایشگاهی باسیلهای گرم منفی واستاف اورئوس به سفپیم و سایر آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف انجام گرفت.

**روش کار:** این مطالعه توصیفی - مقطعی طی سال ۱۳۸۳ در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) کرمانشاه انجام شد و طی آن نمونه های بالینی ارسال شده از کلیه بخشهای بیمارستان در محیطهای استاندارد کشت داده و با استفاده از روش های معمول جمعاً ۵۰۰ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا ، کلبسیلا ، ایکولای واستاف اورئوس به ترتیب شناسایی وارد مطالعه شد و حساسیت آزمایشگاهی آنها نسبت به سفپیم در مقایسه با سایر آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف با روش دیسک دیفیوژن مورد بررسی قرار گرفت. یافته ها با آزمون مربع کای در مرز معنی داری روی  $P < 0/05$  تحلیل شدند.

**یافته ها:** از ۵۰۰ ارگانیزم جدا شده ۱۷۹ مورد ایکولای ، ۱۷۹ مورد کلبسیلا ، ۷۶ مورد استاف اورئوس و ۶۶ مورد سودوموناس آئروژینوزا بود. میزان حساسیت ارگانیزمهای بالا نسبت به سفپیم تفاوت آماری معنی داری داشت ( $P < 0/0001$ ) ، طوریکه بیشترین میزان حساسیت مربوط به ایکولای با  $68/8\%$  و کمترین میزان آن مربوط به سودوموناس آئروژینوزا با  $3\%$  بود. همچنین موثرترین آنتی بیوتیک علیه سودوموناس ، کلبسیلا ، ایکولای و استاف اورئوس ، ایمی پنم به ترتیب با  $28/8\%$  ،  $95/5\%$  ،  $99/4\%$  و  $90/8\%$  حساسیت و کم اثرترین آنتی بیوتیک علیه سودوموناس و ایکولای ، سفتریاکسون به ترتیب با حساسیت  $67/6\%$  ،  $1/5\%$  و کم اثرترین آنتی بیوتیک علیه کلبسیلا ، سفپیم با حساسیت  $19\%$  و در مورد استاف اورئوس ، سفنازیدیم با حساسیت  $50\%$  بود. بیشترین میزان مقاومت به آنتی بیوتیکهای تحت مطالعه به ترتیب در بخشهای سوختگی ( $75/55\%$ ) و ICU ( $54/92\%$ ) و کمترین مقاومت در بخشهای سربایی ( $10/91\%$ ) و عفونی ( $24/76\%$ ) مشاهده شد.

**نتیجه گیری:** نتایج پژوهش ما در مورد میزان حساسیت باسیلهای گرم منفی واستاف اورئوس نسبت به سفپیم حاکی از جایگاه پایین این آنتی بیوتیک بود که با مطالعات خارج از کشور تفاوت فاحشی داشت و مؤید استفاده بی رویه از سفالوسپورینها خصوصاً نسل سوم در مرکز ما است که مکانیسمهای مقاومت مشابهی با سفپیم دارند، همچنین میزان حساسیت نسبت به سایر آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف چندان رضایت بخش نبود و اثربخشی نسبتاً مناسب ایمی پنم نیز ممکن است ناشی از مصرف محدود این دارو و تفاوت مکانیسمهای مقاومت به آن نسبت به آنتی بیوتیکهای رایج باشد. این نتایج هشدار جدی در نحوه استفاده از آنتی بیوتیکها محسوب شد. و توجه ویژه به استراتژی های آکادمیک درمانی را ضروری می نماید.

**واژگان کلیدی:** باسیل گرم منفی ، استاف اورئوس ، سفپیم ، کرمانشاه

**مقدمه:**

مقاومت آنتی میکروبیال یکی از عمده ترین معضلات بهداشتی در دنیا محسوب می شود که مهمترین علت آن مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها است. در این بین کشورهای جهان سوم بعلاوه ضعف اطلاعات اپیدمیولوژیک و میکروبیولوژیک با چالش های عمیق تری دست به گریبانند. استفاده از آنتی میکروبیال ها خصوصاً آنتی بیوتیکهای جدید حتی در مراکز درمانی و بیمارستانها اغلب بدون پشتوانه میکروبیولوژیک و اطلاع از میزان حساسیت ارگانیسرها صورت می گیرد که می تواند ضمن تحمیل هزینه های بالای این آنتی بیوتیکها ، تبعات نامطلوبی از نظر پیشرفت مقاومت آنتی میکروبیال داشته باشد . در این بین سفالوسپورینهای نسل چهارم واز جمله سفپیم که به تازگی جهت مصارف بالینی در دسترس قرار گرفته اند، طیف وسیعی خصوصاً علیه باسله های گرم منفی بیمارستانی شامل سودوموناس آئروژینوزا ، کلبسیلا پنومونیه وایکولای و نیز استافیلوک اورئوس حساس به متی سیلین که از عوامل عمده عفونتهای بیمارستانی محسوب می شوند، دارند و اگر چه مصرف آنها در سندرم های بالینی بیمارستانی مورد توجه قرار گرفته است اما میزان مقاومت نسبت به آن وسایر آنتی بیوتیکهای مشابه متفاوت بوده و آگاهی از این میزان پیش از کاربری و نیز حین استفاده از دارو در هر مرکزی توصیه گردیده است (۱-۳).

این مطالعه طی سال ۱۳۸۳ در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) کرمانشاه و با هدف تعیین حساسیت آزمایشگاهی باسله های گرم منفی و استاف اورئوس به سفپیم و سایر آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف انجام شد تا ضمن روشن شدن جایگاه این آنتی بیوتیک در درمان سندرم های عفونی در مرکز ما ، برآوردی علمی از میزان مقاومت آنتی میکروبیال ارگانیسرها عمده ایزوله شده از بیماران بدست آوریم تا پایه ای برای طراحی اصولی استراتژی مصرف آنتی بیوتیک در این مرکز باشد.

**روش کار**

این مطالعه از نوع توصیفی- مقطعی است که طی سال ۱۳۸۳ در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی(ره) کرمانشاه انجام شد. نمونه های اخذ شده از کلیه بخشهای بالینی بیمارستان شامل سوختگی، ICU ، داخلی ، عفونی، جراحی، چشم ، گوش و حلق و بینی ، اورژانس و نیز مراجعین سرپایی مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه های بالینی شامل خون ، ادرار ، زخم سوختگی ، زخم جراحی ، خلط ، ترشحات لوله تراشه و نمونه های متفرقه بود. نمونه ها بر حسب مورد در محیطهای Eosin- Methylene Blue , Blood agar و Trypti casein Soy Broth ساخت Himedia هندوستان کشت داده شد و جهت شناسایی ارگانیسرها از روشهای معمول استفاده گردید. طوری که جهت شناسایی ارگانیسرها گرم منفی از تستهای افتراقی اکسیداز ، آوره آز، سیترات (Simmons) و تولید VP (proskaver) ، تولید ایندول، موتیلیتی ، (اورتونیتروفنیل بتادی گالاکتو پیرانوزید) ONPG استفاده شد. برای شناسایی گرم مثبت ها از تستهای افتراقی کاتالاز، کواگولاز و توانایی رشد در محیط مانیتول – سالت – آگار (MSA) استفاده گردید.

مجموعاً ۵۰۰ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا ، کلبسیلا ، ایکولای و استاف اورئوس به ترتیب شناسایی و وارد مطالعه شدند و حساسیت آزمایشگاهی آنها نسبت به سفپیم در مقایسه با سفتازیدیم ، سفتریاکسون، تازوسین ، ایمی پنم ، سیپروفوکساسین ، آمیکاسین و جنتامایسین برای کلیه

ارگانیسرها و نیز گلوکزاسیلین برای استاف اورئوس با روش دیسک دیفیوژن تعیین شد. دیسکهای آنتی بیوگرام مورد استفاده ساخت شرکت Himedia هندوستان بود. نتیجه برحسب قطر هاله عدم رشد اطراف دیسکها قرائت و به صورت حساس ، بینابینی و مقاوم گزارش گردید. نتایج حاصله در فرمهای اطلاعاتی وارد شده و پس از رایانه شدن با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمون مربع کای تجزیه و تحلیل شد.

**یافته ها**

از ۵۰۰ ارگانیسرها ایزوله شده از بخشهای بالینی و سرپایی در مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی (ره) ۱۷۹ مورد (۳۵/۸٪) ایکولای، ۱۷۹ مورد (۳۵/۸٪) کلبسیلا، ۷۶ مورد (۱۵/۲٪) اس-تافیلوکوک اورئوس و ۶۶ مورد (۱۳/۲٪) سودوموناس آئروژینوزا جدا گردید .

از کل ارگانیسرها ایزوله شده ، ۱۵۶ مورد (۳۱/۲٪) مربوط به بخش سوختگی ، ۹۵ مورد (۱۹٪) مراجعات سرپایی، ۶۶ مورد (۱۳/۲٪) بخش ICU و ۶۳ مورد (۱۲/۶٪) بخش اورژانس و بقیه مربوط به سایر بخشهای بیمارستانی بود.

ارگانیسرها مورد مطالعه ما از نمونه های بالینی مختلف شامل خون، ادرار، خلط ، ترشحات لوله تراشه، زخم جراحی ، زخم سوختگی و غیره جدا شدند. بین نمونه های بالینی و ارگانیسرها ایزوله شده رابطه آماری معنی داری مشاهده گردید ( $P < 0.001$ )، طوریکه از نمونه خون ، بیشتر استافیلوکوک اورئوس و کلبسیلا (هریک با ۳۵/۳٪) ، از نمونه ادرار، ایکولای (۷۴/۶٪) ، از نمونه خلط ، کلبسیلا (۵۶/۳٪) ، از نمونه لوله تراشه ، کلبسیلا (۶۰/۴٪) ، از زخم جراحی، استافیلوکوک اورئوس (۴۷/۸٪) و از زخم سوختگی ، کلبسیلا (۵۲/۲٪) ایزوله شدند (جدول ۱)

**جدول ۱- توزیع فراوانی ارگانیسرها ایزوله شده برحسب نوع نمونه بالینی**

ارگانیسرها نمونه بالینی	سودوموناس آئروژینوزا	کلبسیلا نمونه	ایکولای	استاف اورئوس
ادرار	۰ (۰)	۳۹ (۱۹)	۱۵۳ (۷۴/۶)	۱۳ (۶/۳)
زخم سوختگی	۵۰ (۳۳/۳)	۷۸ (۵۲)	۶ (۴)	۱۶ (۱۰/۷)
ترشحات لوله تراشه	۵ (۱۰/۴)	۲۹ (۶۰/۴)	۷ (۱۴/۶)	۷ (۱۴/۶)
خلط	۱ (۳/۱)	۱۸ (۵۶/۳)	۳ (۹/۴)	۱۰ (۳۱/۳)
خون	۲ (۱۱/۸)	۶ (۳۵/۳)	۳ (۱۷/۶)	۶ (۳۵/۳)
زخم	۳ (۱۳)	۴ (۱۷/۴)	۵ (۲۱/۷)	۱۱ (۸,۴۷)
غیره	۵ (۲۰)	۵ (۲۰)	۲ (۸)	۱۳ (۵۲)

است ( $P < 0/0001$ ). اما در مقایسه با سایر آنتی بیوتیکهای مورد استفاده شامل تازوسین ، ایمی پنم ، سیپروفلوکساسین ، آمیکاسین ، جنتامایسین ، سفتریاکسون و کلوزاکسیلین به صورت معنی داری کم اثرتر بوده است (در همه موارد  $P < 0/001$ ). همین مقایسه در مورد ایکولای انجام شد و مشخص ردی شد که سفپیم از سفتریاکسون علیه این ارگانیسم موثرتر است ( $P < 0/0001$ ) اما نسبت به سفنازیدیم ، تازوسین ، سیپروفلوکساسین ، آمیکاسین ، و جنتامایسین اثربخشی کمی دارد (در همه موارد  $P < 0/0001$ ). اگرچه ایکولای درصد حساسیت بیشتری به ایمی پنم در مقایسه با سفپیم داشت اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. در مورد کلبسیلا نیز معلوم شد که سفپیم کمتر از کلیه آنتی بیوتیکهای مورد استفاده موثر بوده است (در همه موارد  $P < 0/001$ ). همچنین در مورد سودوموناس آئروژینوزا ، سفپیم از سفتریاکسون موثرتر بوده است ( $P < 0/0001$ ) و در مقایسه با سیپروفلوکساسین ، آمیکاسین و جنتامایسین کم اثرتر بوده است ( $P < 0/0001$ ). اگر چه سفنازیدیم و تازوسین درصد حساسیت بیشتری نشان دادند، از نظر آماری تفاوتی با سفپیم نداشتند (جدول ۲).

میزان حساسیت ارگانیسمهای مورد مطالعه نسبت به سفپیم از نظر آماری تفاوتی معنی داری نداشتند ( $P < 0/0001$ ). طوریکه بیشترین میزان حساسیت را ایکولای با (۶۸/۷٪) و کمترین میزان حساسیت را سودوموناس آئروژینوزا با (۳٪) نسبت به این آنتی بیوتیک وسیع الطیف نشان دادند. میزان حساسیت ارگانیسمهای تحت مطالعه ما نسبت به آنتی بیوتیکهای مورد استفاده متفاوت بود، طوریکه موثرترین آنتی بیوتیک علیه استافیلوکوک اورئوس ، ایمی پنم با حساسیت (۹۰/۸٪) و کم اثرترین آنتی بیوتیک سفنازیدیم با حساسیت (۵۰٪) بود. در مورد ایکولای ، موثرترین آنتی بیوتیک ، ایمی پنم با حساسیت (۹۹/۴٪) و کم اثرترین آنتی بیوتیک ، سفتریاکسون با حساسیت (۶۷/۶٪) بود. در مورد کلبسیلا ، موثرترین آنتی بیوتیک ، ایمی پنم با حساسیت (۹۵/۵٪) و کم اثرترین آنتی بیوتیک ، سفپیم با حساسیت (۱۹٪) بود. همچنین در مورد سودوموناس آئروژینوزا ، موثرترین آنتی بیوتیک ، ایمی پنم با حساسیت (۲۸/۸٪) و کم اثرترین آنتی بیوتیک ، سفتریاکسون با حساسیت (۱/۵٪) بود. حساسیت سفپیم و سایر آنتی بیوتیکهای مورد مطالعه به روی استافیلوکوک اورئوس مورد بررسی قرار گرفت و در نتیجه مشخص گردید که سفپیم نسبت به سفنازیدیم به صورت معنی داری علیه این ارگانیسم موثرتر واقع شده

جدول ۲- میزان حساسیت ارگانیسم های جدا شده نسبت به آنتی بیوتیک های مورد مطالعه در مقایسه با سفپیم

ارگانیسم آنتی بیوتیک سفپیم	سودوموناس آئروژینوزا	کلبسیلا نومونیه	ایکولای	استاف اورئوس
سفنازیدیم	۳٪	۱۹٪	۶۸/۷٪	۵۷/۹٪
سفتریاکسون	۴/۵٪	۲۷/۹٪	۸۳/۲٪	۵۰٪
تازوسین	۲۹٪	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱
ایمی پنم	۱/۵٪	۲۱/۲٪	۶۷/۶٪	۶۱/۸٪
سیپروفلوکساسین	۱۵/۲٪	۴۵/۸٪	۹۲/۷٪	۰۸۶/۸٪
آمیکاسین	۲۸/۸٪	۹۵/۵٪	۹۹/۴٪	۹۰/۸٪
جنتامایسین	۱۶/۷٪	۷۳/۲٪	۷۰/۴٪	۸/۶٪
کلوزاکسیلین	۷/۶٪	۲۹/۶٪	۸۸/۸٪	۷۲/۴٪
	۷/۶٪	۲۲/۹٪	۶۹/۸٪	۷۷/۶٪
	-	-	-	۷۶/۳٪

میزان حساسیت آنتی بیوتیکها به روی ارگانیسمهای تحت مطالعه در بخشهای متفاوت بود ، طوریکه موثرترین آنتی بیوتیک علیه ارگانیسم های مورد مطالعه در بخشهای سوختگی ، ICU ، عفونی ، اورژانس ، جراحی و نیز مراجعین سرپایی ، ایمی پنم با دامنه حساسیت ۶۵/۴٪ تا ۱۰۰٪ و در بخش ENT ایمی پنم و تازوسین با حساسیت ۱۰۰٪ بود. کمترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکها در بخش سرپایی با مقاومت (۱۰/۹۱٪) و بیشترین میزان مقاومت در بخش سوختگی با مقاومت (۷۵/۵۵٪) مشاهده شد. همچنین بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف تحت مطالعه در نمونه زخم سوختگی مشاهده گردید (۷۰/۷۵٪).

مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکها در بخش سرپایی با مقاومت (۱۰/۹۱٪) و بیشترین میزان مقاومت در بخش سوختگی با مقاومت (۷۵/۵۵٪) مشاهده شد. همچنین بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف تحت مطالعه در نمونه زخم سوختگی مشاهده گردید (۷۰/۷۵٪).

## بحث:

در پژوهش حاضر، میزان حساسیت ارگانیسیمهای مورد مطالعه نسبت به سفپیم تفاوت معنی داری داشته، کمترین حساسیت را سودوموناس آئروژینوزا به میزان ۳٪ نسبت به این آنتی بیوتیک وسیع الطیف نشان داده است، این در حالی است که در اغلب مطالعات انجام شده، این میزان بیش از ۵۰٪ گزارش شده است. از جمله در مطالعه انجام شده توسط شائو و همکارانش در چین، میزان حساسیت سودوموناس نسبت به سفپیم ۸۸/۷٪ (۴)، در مطالعه ایشی و همکارانش ۸۷/۴٪ (۵)، در مطالعه بلاندو و همکارانش ۵۵٪ (۶)، در پژوهش اردم ۸۰/۷٪ (۷)، در مطالعه هامز ۶۰/۴٪ (۸)، در مطالعه کاوالو و همکارانش ۵۵٪ (۹) گزارش شده است.

در مطالعه ما میزان حساسیت ایکولای و کلبسیلا نیز نسبت به سفپیم پایین و به ترتیب معادل ۶۸/۷٪ و ۱۹٪ بوده که در مقایسه با مطالعات مشابه که این میزان را در مورد ایکولای اغلب بیشتر از ۹۰٪ و در مورد کلبسیلا بیشتر از ۵۰٪ گزارش کرده اند (۱۲-۱۰) تفاوت زیادی دارد.

میزان حساسیت استافیلوکوک اورئوس نسبت به سفپیم در مطالعه ما، معادل ۵۷/۹٪ بوده است. اگرچه در زمینه تاثیر سفپیم بر استافیلوکوک اورئوس مطالعات کمتری انجام شده، اما میزان حساسیت استاف حساس به متی سیلین نسبت به سفپیم در مطالعه تالیس و همکارانش ۱۰۰٪ (۳) و در مطالعه کارولوفسکی در سال ۲۰۰۲ نسبت به سفتریاکسون ۹۹/۸٪ بوده است (۱۳).

میزان حساسیت باسله های گرم منفی و استاف اورئوس نسبت به سفپیم در پژوهش ما، بسیار پایین تر از مطالعات مشابه بوده است و این در حالی است که این آنتی بیوتیک جدید در دانشگاه ما هنوز مصارف وسیعی پیدا نکرده است. میزان پایین حساسیت نسبت به سفپیم در درجه اول میتواند نشان از مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها و خصوصاً سفالوسپورینهای نسل سوم باشد که مکانیسمهای مقاومت نسبت به آنها یا سفپیم مشابهت زیادی دارد. فعال نبودن کمیته های کنترل عفونت در بیمارستانها و عدم وجود سیاستهای آکادمیک در مصرف منطقی آنتی بیوتیکها به این معضل دامن می زند.

در پژوهش ما، حساسیت ارگانیسیمهای تحت مطالعه نسبت به آنتی بیوتیکهای مورد استفاده متفاوت بود طوری که در مورد سودوموناس آئروژینوزا، موثرترین آنتی بیوتیک ایمی پنم با ۲۸/۸٪ حساسیت و کم اثرترین آنها سفتریاکسون با ۱/۵٪ حساسیت بود، این در حالی است که در مطالعه شائو و همکارانش، موثرترین آنتی بیوتیک، تازوسین با ۹۷/۵٪ حساسیت و کم اثرترین آنتی بیوتیک، سفتریاکسون با ۵۵/۶٪ حساسیت بوده (۴) و در مطالعه هامز و همکاران، موثرترین آنتی بیوتیک ایمی پنم با ۷۴/۱٪ و کم اثرترین سیپروفلوکساسین با ۵۷/۷٪ حساسیت گزارش شده اگرچه در این مطالعه، سفتریاکسون مورد بررسی قرار نگرفته است (۸). همانطوریکه ملاحظه می شود میزان حساسیت موثرترین آنتی بیوتیک در مطالعه ما علیه سودوموناس آئروژینوزا

کم اثرترین آنتی بیوتیک علیه این ارگانیسیم در سایر مطالعات کمتر است، که حاکی از میزان بالای مقاومت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف در دانشگاه ما است. از آنجاکه این ارگانیسیم از عمده ترین عوامل عفونتهای خطرناک بیمارستانی است، این نتیجه هشدار جدی

جهت بازنگری در سیاستهای کنترل عفونت بیمارستانی و تجویز آنتی بیوتیکها محسوب می شود.

همچنین در مطالعه ما موثرترین آنتی بیوتیک علیه ایکولای و کلبسیلا، ایمی پنم به ترتیب با ۹۹/۴٪ و ۹۵/۵٪ و کم اثرترین آنتی بیوتیک در مورد ایکولای، سفتریاکسون با ۶۷/۶٪ حساسیت و در مورد کلبسیلا سفپیم با ۱۹٪ حساسیت بود. این در حالی است که در مطالعه لوئیس و همکارانش مشخص گردید که سفپیم بیشترین میزان حساسیت را روی ایکولای و کلبسیلا به ترتیب با ۹۱/۷٪ و ۸۴/۹٪ حساسیت داشته است (۱۰) و در مطالعه تورنیچ و همکاران، این دو ارگانیسیم ۱۰۰٪ به کاربایم ها و ۹۴/۹٪ به سفپیم حساس بودند (۱۲). نتیجه بدست آمده از مطالعه ما در زمینه تاثیر مناسب ایمی پنم علیه ایکولای و کلبسیلا با سایر مطالعات همخوانی دارد. این مساله می تواند ناشی از مصرف کمتر ایمی پنم نسبت به سایر آنتی بیوتیکها در مراکز ما باشد و از آنجا که مکانیسمهای مقاومت نسبت به کاربایم ها، تفاوتی با سایر آنتی بیوتیکهای مورد استفاده از جمله سفالوسپورینها دارد، لذا مصرف بی رویه آنها تاثیری در افزایش روند مقاومت نسبت به ایمی پنم نداشته است.

از طرف دیگر در پژوهش ما، موثرترین آنتی بیوتیک علیه استافیلوکوک اورئوس، ایمی پنم با ۹۰/۸٪ حساسیت و کم اثرترین، سفنازیدیم با ۵۰٪ حساسیت بود. همچنین میزان حساسیت این ارگانیسیم نسبت به سفپیم در مطالعه ما، ۵۷/۹٪ بود و میزان حساسیت آن به کلواگزاسیلین در مطالعه ما، ۷۶/۳٪ بود. در مطالعه تالیس و همکاران، استاف حساس به متی سیلین ۱۰۰٪ به سفپیم حساس بود (۳) و در مطالعه کارولوفسکی و همکاران، این میزان حساسیت استاف اورئوس به سفتریاکسون ۹۹/۸٪ و نسبت به اگزاسیلین ۸۹/۴٪ بود (۱۳). همچنین در مطالعات سدر، لوئیس و استریت میزان حساسیت به اگزاسیلین به ترتیب ۷۰/۹٪ (۱۴)، ۵۰٪ (۱۰) و ۴۸/۶٪ (۱۵) گزارش شده است.

همچنین براساس مطالعه آدولف، در میان سفالوسپورینهای نسل سوم، سفنازیدیم کمترین اثر را بر استاف اورئوس دارد (۱). همانطوریکه ملاحظه میشود، با میزان حساسیت استافیلوکوک اورئوس نسبت به کلواگزاسیلین که تا حدود زیادی معرف میزان گسترش استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین است با سایر مطالعات هماهنگی دارد. اگرچه مطالعه مشابهی که تاثیر کاربایم ها را بر استاف اورئوس با سایر آنتی بیوتیکهای موثر مقایسه کرده باشد، پیدا نشد، و از طرفی در پژوهش ما، میزان حساسیت استاف اورئوس نسبت به وانکومایسین مورد بررسی قرار نگرفته است، اما چنین به نظر می رسد که ایمی پنم در میان سایر آنتی بیوتیکهای مورد استفاده جایگاه بالاتری علیه این ارگانیسیم خطرناک داشته باشد، همچنین در مطالعه ما تاثیر مناسب سفپیم به عنوان یک سفالوسپورین نسل چهارم بر استاف اورئوس تایید شده و کم اثرترین سفالوسپورین مورد استفاده نیز سفنازیدیم بود که با نظر نویسندگان کتاب مندل هماهنگی دارد.

اسکریو و همکارانش در کانادا روی ۲۲۸ ایزوله بیمارستانی سودوموناس آروژینوزا انجام شد، مشخص گردید که بیشترین میزان مقاومت مربوط به سفپیم و معادل ۲۸/۶٪ و کمترین میزان مقاومت مربوط به توبرامایسین ۲/۷٪ بوده است. میزان مقاومت به سایر آنتی بیوتیکها به ترتیب: سفنازیدیم ۱۱/۷٪، ایمی پنم ۲۳/۳٪، جنتامایسین ۱۵/۱٪، سیپروفلوکساسین ۴/۸٪ و پپراسیلین - تازوباکتام ۱۰/۹٪ بود (۱۸). همچنین در مطالعه ای که توسط الدر و همکارانش انجام شد، مشخص گردید که از میان فلوروکینولونها، کمترین مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین (۲۴٪) مشاهده شد، از آمینوگلیکوزیدها، آمیکاسین قویترین آنتی بیوتیک با ۱۰/۵٪ مقاومت بود، از آنتی بیوتیکهای بتالاکتام، مروپنم فعالترین عامل با ۹/۵٪ مقاومت بود، پپراسیلین با ۲۴٪ مقاومت، پپراسیلین ۰ تازوباکتام ۱۷/۵٪، سفنازیدیم ۲۸/۵٪، سفپیم ۲۹/۵٪، تیکارسیلین کلانونات ۳۷٪ و آزترئونام ۵۰٪ مقاومت نشان دادند (۱۹). از طرف دیگر در مطالعه شائو و همکارانش در زمینه مقاومت باکتریایی عفونتهای تنفسی ناشی از سودوموناس، میزان مقاومت این ارگانیزم به تازوسین ۲/۵٪، سفنازیدیم ۹/۲٪، سفپیم ۱۱/۳٪، ایمی پنم ۱۳/۵٪ و سیپروفلوکساسین ۲۰٪ و سفتریاکسون ۴۴/۴٪ بود (۴). از آنچه گفته شد چنین میتوان نتیجه گیری کرد که سفپیم در بسیاری از مطالعات، آنتی بیوتیک انتخابی در درمان عفونتهای ناشی از سودوموناس آروژینوزا نبوده است. اما نکته جالب توجه اینکه میزان مقاومت نسبت به این آنتی بیوتیک در مطالعه ما، فوق العاده بیش از مطالعات مشابه است (۹۷٪)، طوری که این آنتی بیوتیک را از زمره داروهای موثر علیه سودوموناس آروژینوزا در مرکز ما عملاً خارج می کند.

در پژوهش ما، موثرترین آنتی بیوتیک علیه ارگانیزم مورد مطالعه در بخشهای سوختگی، ICU، عفونی، اورژانس، جراحی و نیز مراجعین سرپایی، ایمی پنم با دامنه حساسیتی ۱۰۰-۶۵/۴٪ و در بخش ENT، ایمی پنم و پپراسیلین - تازوباکتام با حساسیت ۱۰۰٪ بود. همچنین در بخش ICU، موثرترین آنتی بیوتیکها بعد از ایمی پنم با ۹۲/۴٪ حساسیت، تازوسین، سیپروفلوکساسین، آمیکاسین، سفنازیدیم به ترتیب: ۶۳/۶٪، ۴۸/۵٪، ۴۰/۹٪ و ۳۷/۹٪ حساسیت بود. در مطالعه ای که توسط دلمی و همکارانش انجام شد، مشخص گردید که موثرترین آنتی بیوتیکها در بخش ICU بیمارستان به روی ایزوله های گرم منفی، سفپیم با حساسیت ۹۰٪ و سپس آمیکاسین و جنتامایسین با حساسیت ۸۸٪ و متعاقب آن ایمی پنم با حساسیت ۸۷٪ است (۲۰). همچنین در مطالعه ای که توسط کارلوفسکی و همکارانش در زمینه حساسیت آنتی میکروبیال ایزوله های انتروباکتریاسه انجام شد، مشخص گردید که موثرترین آنتی بیوتیک در بخش ICU، ایمی پنم با ۱۰۰٪ حساسیت و متعاقباً آمیکاسین و سفپیم به ترتیب با حساسیت ۹۸/۵٪ و ۹۵/۵٪ بودند (۲۱). همچنین در مطالعه ای که توسط فلویت و همکارانش روی ۳۹۸۱ ایزوله بالینی جدا شده از ۲۵ بیمارستان دانشگاهی اروپا، موثرترین آنتی بیوتیکها علیه سودوموناس آروژینوزا، آمیکاسین، تازوسین، مروپنم و سفپیم به ترتیب با ۸۷٪، ۸۵٪، ۸۴٪ و ۸۳٪ حساسیت بود (۱۶). چنین به نظر می رسد که میزان حساسیت آنتی میکروبیال در بخشهای بیمارستانی ما نسبت به سایر مراکز دنیا پایین تر بوده و از طرف دیگر آنتی بیوتیکهای قدیمی تر مانند آمیکاسین و جنتامایسین احتمالاً به واسطه مصرف زیاد و طولانی مدت جایگاه پایین تری در مقایسه با دیگر بیمارستانهای دنیا دارند. اگرچه ایمی پنم موثرترین آنتی بیوتیک در تمامی بخشهای بیمارستانی ما بود اما این مساله به معنی استفاده بی رویه آن بدون توجه به سندرمهای بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی نمی باشد، چرا که در غیر این صورت ایمی پنم به سرنوشت سایر آنتی بیوتیکها دچار خواهد شد.

در مقایسه اثر سفپیم با سایر آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف به روی استاف اورئوس در پژوهش ما مشخص گردید که سفپیم تنها از سفنازیدیم موثرتر است و در مقایسه با سایر آنتی بیوتیکها اثربخشی کمتری برای ارگانیزم خطیر دارد. در مطالعه ای که توسط تالیس و همکارانش انجام شد، ایزوله های استاف اورئوس حساس به متی سلین به سفپیم و سفنازیدیم ۱۰۰٪ حساس بودند اگرچه MIC سفپیم برای استاف اورئوس کمتر از سفنازیدیم بود (۳). اگرچه مقایسه وسیعی که در پژوهش ما برای مقایسه اثر آنتی بیوتیکها به روی استاف اورئوس صورت گرفته است در بررسی مقالات مشابه مشاهده نشد، اما چنین به نظر می رسد که سفپیم نسبت به بسیاری از آنتی بیوتیکهای قدیمی تر و ارزان قیمت تر مانند سفتریاکسون، کلوزگراسیلین و حتی آمینو گلیکوزیدها، اثربخشی کمتری به روی استاف اورئوس دارد و مسلماً آنتی بیوتیک انتخابی برای این ارگانیزم محسوب نمی شود.

همچنین در پژوهش ما، در مقایسه تاثیر سفپیم با سایر آنتی بیوتیکهای مورد استفاده علیه ایکولای مشخص گردید که سفپیم تنها از سفتریاکسون علیه این ارگانیزم موثرتر واقع میشود. این در حالی است که در مطالعه تالیس و همکاران، سفپیم از سفنازیدیم، سیپروفلوکساسین و پپراسیلین تازوباکتام بر علیه ایکولای موثر بوده است و تنها آمیکاسین و ایمی پنم، اثربخشی بیشتری در مقایسه با سفپیم داشتند (۳). همچنین در مطالعه لوتیس و همکارانش، میزان حساسیت ایکولای نسبت به سفپیم ۹۱/۷٪ گزارش گردید، اگرچه مقایسه با سایر آنتی بیوتیکها در این زمینه صورت نگرفته است (۱۰). همچنین در مطالعه ای که فلویت و همکارانش انجام شد، مشخص گردید که تمام ایزوله های ایکولای به کاربایم ها حساس بوده و حداقل ۹۹٪ ایزوله های ایکولای به سفتریاکسون، سفپیم و آمیکاسین حساس بودند (۱۶). از طرف دیگر در مطالعه تورنیچ و همکاران، حساسیت ایکولای به کاربایم ها ۱۰۰٪، سفپیم ۹۸/۹٪، به آمیکاسین ۹۳٪ و به پپراسیلین - تازوباکتام بیش از ۹۰٪ بود (۱۲). از آنچه گفته شد، چنین برمی آید که میزان اثربخشی سفپیم روی ایکولای در مطالعه ما، در مقایسه با سایر مطالعات کمتر است و نیز سفپیم جایگاه پایینی در مجموعه آنتی بیوتیکهای مورد استفاده علیه این ارگانیزم دارد.

در مطالعه ما با مقایسه اثر سفپیم و سایر آنتی بیوتیکها به کلیسیلا مشخص گردید که سفپیم کمتر از تمامی آنتی بیوتیکهای مورد استفاده علیه این ارگانیزم اثر داشته است. این در حالی است که در مطالعه انجام شده توسط توما و همکارانش، سفپیم از سایر آنتی بیوتیکهای مورد استفاده شامل: سفوپرازون، سفنازیدیم و سفتریاکسون علیه کلیسیلا موثرتر واقع شده است (۱۷). همچنین در مطالعه تالیس و همکارانش، سفپیم در مقایسه با سفنازیدیم، سیپروفلوکساسین، پپراسیلین - تازوباکتام و آمیکاسین اثربخشی بیشتری روی کلیسیلا پنومونه داشته است و تنها ایمی پنم از آن موثرتر واقع شده است (۳). لذا چنین به نظر می رسد که سفپیم در مرکز درمانی ما انتخاب خوبی برای پوشش کلیسیلا نبوده و از آنجا که این ارگانیزم در ایجاد بسیاری از عفونتهای بیمارستانی نقش مهمی ایفا میکند، استفاده از سفپیم در درمانهای تجربی عفونتهای بیمارستانی منطقی به نظر نمی رسد.

در پژوهش ما، مقایسه اثر سفپیم با سایر آنتی بیوتیکها روی سودوموناس آروژینوزا، حاکی از آن بود که این آنتی بیوتیک از سفتریاکسون موثرتر بوده است ولی در مقایسه با سیپروفلوکساسین، آمیکاسین و حتی جنتامایسین کم اثرتر بوده است. همچنین سفنازیدیم و تازوسین نیز اثربخشی بیشتری نسبت به سفپیم در مقابل این ارگانیزم خطیر داشته اند، اگرچه از نظر آماری معنی دار نبوده است. این در حالی است که در مطالعه ای که توسط

در مطالعه ما بیشترین میزان مقاومت به آنتی بیوتیکها به ترتیب در بخشهای سوختگی با میانگین ۷۵/۵۱٪ بعد ICU با میانگین ۵۴/۹۲٪ و کمترین مقاومت در مراجعین سرپایی با میانگین ۱۰/۹۱٪ بود. همچنین بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف تحت مطالعه در نمونه زخم سوختگی مشاهده گردید (۷۰/۷۵٪). در مطالعه ای که توسط شانو و همکارانش به روی مقاومت باکتریایی عفونتهای دستگاه تنفسی تحتانی با سودوموناس آئروژینوزا انجام شد، بخش ICU با بخش جنرال مقایسه گردید و در نتیجه مشخص شد که میزان مقاومت در بخش ICU به آنتی بیوتیکهای مختلف بیش از بخش جنرال است (۴). واضح است که در بخش سوختگی به واسطه نوع بیماران، مصرف آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف بسیار بیشتر از سایر بخشها بود و تبعاً مقاومت آنتی میکروبیال در آنجا بالاتر است. در بخش ICU ، به نوعی بیماران بدحال با مشکلات متعدد بستری می شوند یا مبتلا به عفونتهای بدخیم و یا به ارگانیزم های بیمارستانی دچار مشکل می شوند. و استفاده از آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف را غیرقابل اجتناب می کنند. در مطالعه ما نیز مانند سایر مطالعات ، بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف به ترتیب در بخشهای سوختگی و ICU مشاهده گردید. دور از ذهن نیست که مراجعین سرپایی به واسطه اکتساب عفونت در خارج از بیمارستان ، میزان مقاومت آنتی میکروبیال کمتری را نشان دهند.

### پیشنهادات:

- ۱- با توجه به وفور مقاومت به داروهای آنتی میکروبیال وسیع الطیف ، فعال شدن کمیته تجویز منطقی آنتی بیوتیکها در مراکز آموزشی درمانی جهت تدوین پروتکلهای مصرف دارو واجب است.
- ۲- طراحی و تدوین پروتکل های درمانی جهت سندرمهای بالینی خاص در مراکز آموزشی درمانی مورد توجه قرار گرفته و متعاقباً در مورد بیماران سرپایی نیز به اجرا درآید.
- ۳- نظارت دائمی بر میزان مقاومت های آنتی میکروبیال با انجام منظم و دوره ای مطالعات مشابه می تواند با فراهم نمودن اقدامات دقیق اپیدمیولوژیک و میکروبیولوژیک کمیته های بیمارستانی ، تجویز منطقی آنتی بیوتیکها و طراحی پروتکل های درمانی را ساپورت کند.
- ۴- لازم است بیش از خرید کلان و استفاده از آنتی بیوتیکهای جدید مطالعات مشابهی جهت سنجش اثربخشی آنها در *In vitro* مورد توجه قرار گیرد.
- ۵- از نتایج این تحقیق به صورت آکادمیک و با منطبق علمی استفاده نماییم سعی کنیم آنچه بر سایر آنتی بیوتیکها گذشته است بر ایمنی پنم نگذرد.

## REFERENCES

1. Adolf W. Karchmer, Cephalosporins. In: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease. 5th ed. Churchill living stone, Philadelphia: 2000 . 274-291.
2. Goeden.L.Archer,Ronald.E.Polk. Treatment and prophylaxis of bacterial infection. In, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo and Jameson. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Mc Grow-Hill companies, New York: 867- 881.
3. Eran tallis, Bernard Rudonsky, Denise A ttias, David Raveh, Yechiel Schlesingen and Amos M. Yinnon. In vitro activity of cefepime and other broad spectrum antimicrobials against several groups of gram-negative bacilli and staphylococcus aureus. *Diagn microbial infect disease*. 35. April , 1999: 121-126.
4. Shao.C,QU.J, He.L,Ni.C,Hu.B.A control study on bacterial resistance and clinical features of lower respiratory treat infection with pseudomonas aeruginosa in medical intensive care unit and General ward. *Zhonghua Ne: Ke Za Zhi* .14(12).Dec.2002: 813-7.
5. Ishii.Y, Alba.J, Kimura.S, Shiroto.K, Yamaguchi.K. Evaluation of antimicrobial activity of beta- lectam antibiotics using E test against clinical isolates from 60 medical centers in Japan. *Int J. Antimicrob Agent*.25(4).Apr.2005: 296-301.
6. J.M. Blondeau , R . Laskowski , S . Borsos and the Canadian afermenter study group . In – vitro activity of cefepim and seven other antimicrobial agents against 1518 non-fermentative gram – negative bacili : collected from 48 canadian health facilities . *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 44 . Oct . 1999 : 545 – 548
7. Erdem.H, Kilic .S, Pahsa.A, Besirbellioglu. Gram-negative bacterial resistance to cephalosporins in community- acquired infections in Turkey. *J chem.ther* . 17(1). Feb.2005: 61-65.

- 8-Hamze .M, Dabboussi. F, Izard . D. A 4 – year study of pseudomonas aeruginosa susceptibility to antibiotics (1998-2001) in northern Lebanon. *Med Mall Infect.* 34(7).Jul. 2004: 321-4.
9. Cauuallo.J.D, Faber.R,Leblanc. F, Nicolas Chanoine.M.H,Thabaut.A. Antibiotic susceptibility and mechanisms of beta-lactam resistance in 1310 strains of pseudomonas aeruginosa: A french multicenter study(1996).*Journal of antimicrobial chemotherapy.*46(1).Jul. 2000:133-6.
10. Lewis.MT,Gales. AC, Sader.HS, P faller.MA, Jones.RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from latin american patient with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998).*Diagn Microbiol Infect Dis.* 37(1). May. 2000:63-74.
11. Bantar.C, Famiglietti A, Gold berg.M. Tree year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina.The Antimicrobial committee; and the National Surveillance Program (SIR)Participants Group. *Int J infect Dis.* 4(2). Dec.2000:85-90.
- 12.Turnidge.J,Bell.J, Biedenbach.D.J, Jones .R.N.Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in Asia Western Pacific Region. Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program.*Internationa journal of antimicrobial agents.*20.Jullyay.2002:7-10.
13. Karlowsky. JA, Jones.ME, Draghi.DC, Thornsberry.C,Sahm.DF,Volturo.GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of Hospitalized patients in united states in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 10(3).May.2004:7.
14. Sader.HS,Pfalle.MA,Jones.RN,Doern.GV,Gales.Ac,Winkur.PL, Kugler.KC.Bacterial Pathogens Isolated from patients with blood stream infections in Latin America, 1997: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Surveillance Program. *Braz J Infect Dis.*3(3). Jun . 1999: 97-110.
15. Streit.JM. ,Jone.RN,Sader. HS, Fritsche.TR.Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care units report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program(North America,2001). *Int .J Antimicrob Agents.*24(2).Aug.2004:111-118.
16. Fluit.A.C,Verhoef.J, Schmitz.F.J.Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European of the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997-1998. *Eur-J-Clin-Microbial – Infect –Dis* 20(9).Sep. 2001:612-25.
- 17.Tumah .HN. In vitro acivity of cefepime and ceftazidime compared to other third-generation cephem antibiotics against gram-negative nosocomial pathogens . *Pharmazie.* 59(11).Nov.2004:854-858.
18. Scriver . S.R , low . D.E . Comparative activity of several antimicrobial agents against nasocomial gram – negative rods isolated across Canada . *Canadian journal of infectious diseases .* 6 . 1995 : 76 – 82
19. Van. Eldere.J.Multicenter surveillance of pseudomonas aeruginosa susceptibility patters in nasocomial infection. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 51(2). Feb. 2003: 347-52.
- 20 . Delmee . M , Glupczynski . X , Goossens . H , Struelens . M . Distribution and prevalence of antimicrobial resistance among gram – negative isolates in intensive care units (ICU) in Belgian hospitals between 1996 and 1999 . *Acta – Clin – Belg .* 56 (5) .Sep – Oct . 2001 :297- 306
- 21.Karlowsky.J.A,Jones.M.E,Thornsberry.C,Friedland.I.R, Saham .D.F. Trends in antimicrobial susceptibilities among enterobacteriaceae isolates from hospitalized patient in united states from 1998 to 2001.*Antimicrobial agent chemotherapy.* 47(5).May.2003:1672-80.