

بررسی حساسیت *in vitro* استافیلوکوکهای اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی کودکان بستری شده در بیمارستان حضرت علی اصغر(ع) تهران نسبت به آنتی بیوتیک تیکوپلانین و فاکتورهای خطر ساز مقاومت به آن طی سالهای ۱۳۸۸ تا ۱۳۸۹

علیرضا ناطقیان^۱؛ غلامرضا ایراجیان^۲؛ معصومه محمودی^۳؛ کیانا میرسعیدی^۲؛ مریم توکلی^۴

۱. گروه کودکان؛ دانشکده پزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه میکروب شناسی؛ دانشکده پزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. پزشک عمومی

۴. کارشناس علوم آزمایشگاهی

نویسنده مسئول: غلامرضا ایراجیان؛ گروه میکروب شناسی؛ دانشکده پزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ پردیس همت

تلفن: ۸۸۰۵۸۶۴۹ Email-dr.irajian@gmail.com

چکیده

زمینه و اهداف: عفونت های استافیلوکوک اورئوس بعنوان یکی از خطرناکترین و مرگبارترین عفونت های دوره کودکی با مقاومت به آنتی بیوتیکها در طی چند دهه گذشته و حتی افزایش مقاومت به وانکومايسين، در تمام دنیا به عنوان یک مشکل جدی مطرح هستند. بدین ترتیب نیاز به یافتن جایگزینی مناسب و مطمئن و همچنین محدود کردن مصرف وانکومايسين از اهمیت بسیاری زیادی برخوردار است. تیکوپلانین یک آنتی بیوتیک باکتریوسیدال گلیکوپپتیدی است که حتی روی استافیلوکوک های مقاوم به methicillin تاثیر باکتریوسیدال با نفروتوکسیسیته ناچیز داشته و مصرف عضلانی آن نیز امکان پذیر است اما در مورد مقاومت سویه های استافیلوکوک اورئوس در نمونه های بالینی کودکان در کشور ما مطالعه کافی وجود ندارد.

روش بررسی: در مطالعه ما بطور روتین از تمام بیماران مشکوک به عفونت که از تاریخ ۱۳۸۸/۱۲/۱ تا تاریخ ۱۳۸۹/۷/۱ در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) بستری بوده اند کشت نمونه بالینی به عمل آمد و کلیه کشتهای استافیلوکوک اورئوس مثبت وارد مطالعه ما شد. سپس محقق پژوهش، با حاضر شدن بر بالین بیمار به جمع آوری اطلاعات مربوطه و فاکتورهای خطر ساز بالقوه پرداخت. در روزهای بعد تا زمان ترخیص نیز بیمار ویزیت شده تا سیر بالینی؛ فاکتورهای زمینه ای، فاکتورهای خطر ساز بالقوه درمانهای انجام شده و نتیجه بیماری مشخص گردد. پس از تایید نمونه ها از نظر استافیلوکوک اورئوس از ما یش تعیین حساسیت با روش انتشار دیسک بر اساس استاندارد CLSI انجام شد؛ MIC آنتی بیوتیک teicoplanin (targocid) با روش E-test، تعیین گردید. پایین ترین مقداری که هاله عدم رشد دیده شد، به عنوان MIC در نظر گرفته شد. برای تعیین مقاومت به متی سیلین از محیط مولر هینتون اگر حاوی ۶ میکروگرم اگزاسیلین در لیتر استفاده شد (CLSI-M100-S20)

یافته ها: از ۱۳۸۸/۱۲/۱ تا ۱۳۸۹/۷/۱ تعداد ۳۰ نمونه استافیلوکوک اورئوس از ۳۰ کودک بستری شده در بخشهای مختلف بیمارستان فوق تخصصی آموزشی حضرت علی اصغر(ع) تهران جدا گردید. بیشتر بیماران مذکور (۵۶.۷٪)

واکثرا درگروه سنی از بدو تولد تا ۶ ماهگی (۵۳.۳ درصد) بودند. طبق تعریف اکثر موارد عفونت (۶۳.۳٪) از نوع عفونت بیمارستانی بود. محل جداسازی نمونه استافیلوکوک اورئوس در بیشتر بیماران از زخم (۲۰٪) و سپس خون و تراشه بود. از نظر وجود ریسک فاکتور ابتلا به عفونت استافیلوکوک اورئوس در کل ۷۰ درصد بیماران، بیماری زمینه ای داشتند؛ اغلب بیماران (۸۰ درصد) مصرف قبلی آنتی بیوتیک را در ۶ ماه گذشته داشتند؛ ۶۳.۳ درصد بیماران در بخش ICU بستری بودند؛ ۱۶.۷ درصد بیماران درحال دریافت کموتراپی و ۲۳.۳ درصد سابقه قبلی عمل جراحی داشته و ۱۶.۷ درصد در بدو مراجعه نوتروپنیک بودند. در حین درمان این بیماران، برای (۹۳.۳ درصد) بیماران به طور همزمان از داروهای بالقوه نفروتوکسیک استفاده شد و ۲۳.۳ درصد بیماران در سیر بالینی شان دچار افزایش سطح BUN/Cr شدند. بعد از انجام روش آزمایشگاهی E-test، مشخص شد که تمام بیماران مورد مطالعه، به آنتی بیوتیک تیکوپلانیل حساس بودند. ۱۴ مورد (۴۶.۶ درصد) نیز به متی سیلین مقاوم بودند از نظر نتیجه نهایی عفونت ۷۳.۳ درصد بیماران بعد از درمان بهبود یافته ۱۶.۷ درصد بیماران نیز باوجود درمان فوت شده و وضعییت نهایی ۱۰ درصد بیماران به دلیل ترخیص با رضایت شخصی یا انتقال به مرکز دیگر نامشخص ماند.

نتیجه گیری: بیشترین موارد جدا شده استافیلوکوک اورئوس در شیرخواران این مرکز مربوط به عفونتهای بیمارستانی و بخصوص در ICU بود که در کودکان با بیماری زمینه ای رخ داد؛ تمام موارد از نظر *in vitro* به آنتی بیوتیک تارگوسید حساس بودند اما با داروهای متعدد دیگر که بالقوه نفروتوکسیک هستند درمان شدند. استفاده بجا از این دارو بجای وانکومایسین در این گروه از بیماران ممکن است ضمن کاهش مصرف وانکومایسین، به ترخیص سریعتر؛ کاهش عوارض جانبی شنوایی و کلیوی و رضایت مندی بیشتر بیماران کمک کند.

کلید واژه ها: استافیلوکوک اورئوس، تیکوپلانیل، مقاومت، کودکان

مقدمه:

عفونت های استافیلوکوکی از جمله خطرناکترین و مرگبارترین عفونت های دوره کودکی بحساب می آیند (1-2). شایعترین آنها ناشی از استافیلوکوک کوآگولاز منفی و استافیلوکوک اورئوس می باشد. (1-3). مقاومت به آنتی بیوتیکها در عفونت های این ارگانیسم در طی چند دهه گذشته متغیر بوده و از هرمنطقه جغرافیایی به منطقه دیگر متفاوت است (2-4). تیکوپلانی (Teicoplanin) یک آنتی بیوتیک باکتروسیکال گلیکوپپتیدی است که روی طیف وسیعی از باکتری های گرم مثبت هوازی و بی هوازی حتی استافیلوکوک های مقاوم به methicillin تاثیر دارد (5). تاثیر این دارو در انواع وسیعی از عفونتها از جمله عفونت های پوست، بافت نرم، دستگاه ادراری، دستگاه تنفس تحتانی، استخوان، مفاصل، سپتی سمی، اندوکاردیت و حتی بصورت داخل پریتونال در پریتونیت بیماران دیالیزی به اثبات رسیده است (5-6). روند مقاومت آنتی بیوتیکی میکروبی دائما در حال پیشرفت است. این مسئله مشکل جهانی بوده و پیامدهای خطرناکی را درپیش خواهد داشت. افزایش مقاومت به وانکومايسين در تمام دنیا به عنوان یک مشکل جدی مطرح بوده و ازطرفی در برخی از مطالعات نیمی از استافیلوکوک های اورئوس بیمارستانی و خارج بیمارستانی به methicillin مقاوم هستند، که بیشترین مقاومت نیز درمورد عفونت های بیمارستانی دیده می شود (7-8). بدین ترتیب نیاز به یافتن جایگزینی مناسب و مطمئن برای آنتی بیوتیک های مقاوم به پنی سیلیناز مانند oxacillin و methicillin و همچنین محدود کردن مصرف وانکومايسين از نظر حفظ حساسیت میکروارگانیسم ها در حدکونی از اهمیت بسیاری زیادی برخوردار است (7). میزان تاثیر و بی خطر بودن تیکوپلانی در برخی از مطالعات از سالهای قبل مورد بررسی قرار گرفته بطوریکه باتوجه به عوارض جانبی کمتر و نیمه عمر طولانی تر و بخصوص عوارض جانبی کلیوی و شنوایی کمتر و امکان استفاده عضلانی تیکوپلانی، استفاده از این دارو را در اکثر بیماران به عنوان یک جایگزین جذاب و مناسب مطرح میکنند (1-4-7).

روش E-test ازجمله روش های بسیار قابل اعتماد برای بررسی مقاومت به آنتی بیوتیک های مختلف ازجمله وانکومايسين و تیکوپلانی است (7). E-test باحساسیت 96% و اختصاصیت 97% تاکنون بهترین روش ارزیابی حساسیت استافیلوکوکوس اورئوس به تیکوپلانی و وانکومايسين می باشد (9-10).

در درمان بسیاری از عفونتهای استافیلوکوکی کودکان ممکن است شرایطی وجود داشته باشد که نمیتوان براحتی از وانکومايسين استفاده کرد مانند کودکانی که نارسایی کلیه دارند (زیرا بیش از 90% مقدار مصرفی وانکومايسين از طریق فیلتراسیون گلومرولی کلیه دفع می شود و در حضور نارسایی کلیه در بدن تجمع میکند و با همودیالیز یا دیالیز صفاقی هم خارج نمی شود) و یا در کودکانی که ناچار باشیم به دلیل نداشتن رگ مناسب برای وی دارو را عضلانی تزریق کنیم، یا درشرایطی که اصرار به ترخیص زودرس کودک باشد و باید بخشی از درمان بصورت سرپایی در منزل انجام شود (چراکه دریافت وانکومايسين بصورت تزریق داخل وریدی است که باید بصورت آهسته و تحت مانیتورینگ منظم صورت پذیرد) و همچنین نیاز به اندازه گیری سطح سرمی داروی وانکومايسين بخصوص در بیمارانی که مشکل کلیوی یا شنوایی دارند (3-1). همچنین انتخاب یک آنتی بیوتیک مناسب به منظور درمان صحیح عفونت های استافیلوکوک اورئوس وجلوگیری از بروز مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های موثر برعلیه سویه های استافیلوکوک اورئوس حائز اهمیت فراوان است (9). مصرف بی رویه وانکومايسين به عنوان خط اول درمان عفونتهای ناشی از این ارگانیسم بخصوص در بیمارستانها در بخش جراحی و ICU سبب افزایش ایجاد استافیلوکوک های مقاوم به وانکومايسين به عنوان یک معضل مهم بهداشتی شده است. روند پیشرفت این مقاومت ممکن است منجر به شعله ور شدن مجدد بیماریهایی شود که فعلا تحت کنترل است (11). مقاومت آنتی بیوتیکی همچنین محققین را وادار به کشف آنتی بیوتیکهای جدیدتری می کنند که جهت تولید آنها هزینه های سرسام آوری مصرف می شود. اطلاع از عوامل

خطر ساز مقاومت آنتی بیوتیکی میکروبیها و میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در هر مرکز درمانی باید همواره وجود داشته باشد. داشتن این آگاهی توانایی پزشکان مرکز مربوطه را در انتخاب رژیم درمانی صحیح و توجه به عوامل خطر ساز مقاومت را افزایش می دهد. انتخاب استافیلوکوک اورئوس برای انجام این پژوهش به دلیل شایع بودن این جرم، بالا بودن میزان مرگ و میر با عفونت های استافیلوکوکی و نیز بالا بودن مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به این باکتری صورت گرفته است. همچنین انجام یک مطالعه مقدماتی برای تعیین MIC استافیلوکوکوس اورئوس به داروی تیکوپلانیل در گروه سنی کودکان در یک بیمارستان ارجاعی ضروری بنظر میرسد.

لذا هدف کلی این پژوهش تعیین حساسیت استافیلوکوک اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی کودکان بستری شده در بیمارستان کودکان حضرت علی (ع) نسبت به آنتی بیوتیک Teicoplanin (Targocid) و تعیین عوامل خطر ساز مقاومت به آن در کنار بررسی مشخص نمودن سیر بالینی این کودکان؛ درمانها و نتیجه نهایی این عفونتها بود.

مواد و روشها:

جامعه پژوهش:

کلیه کودکان بستری شده یک روزه تا ۱۵ ساله بود که با هر نوع عفونت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس که در طی مدت طرح در بیمارستان حضرت علی (ع) بستری شدند. نمونه گیری به روش سرشماری مستمر صورت گرفت، از بیماران مشکوک به عفونت که از تاریخ ۱۳۸۸/۱۲/۱ تا تاریخ ۱۳۸۹/۷/۱ در بیمارستان کودکان حضرت علی (ع) بستری بوده اند کشت از نمونه های مختلف بالینی به عمل آمده و فقط نمونه های استافیلوکوک اورئوس مثبت وارد مطالعه ما شد. حجم نمونه با توجه به مطالعات مشابه ۳۰ مورد تعیین گردید. (۹). نوع پژوهش مقطعی و توصیفی بود.

روش کار

کلیه نمونه های بیمار را پس از ارسال به آزما یشگاه میکروب شناسی مورد بررسی قرار می گرفت. نمونه هایی که

حاوی استا فیلو کوکوس اورئوس بودند مشخص می شد. محقق با حضور در بالین بیمار به جمع آوری اطلاعات مربوطه و فاکتورهای خطر ساز بالقوه پرداخته و در روزهای بعد تا زمان ترخیص نیز بیمار ویزیت شده تا سیر بالینی، درمانهای انجام شده، فاکتورهای خطر ساز و زمینه ای مشخص گردد. برای اثبات وجود استافیلوکوک اورئوس ابتدا بررسی میکروسکوپی از نظر کوکسی گرم مثبت بودن و سپس روشهای تکمیلی مانند کاتالاز، کوکواگلوز و DNAase انجام و آزمایش تعیین حساسیت دارویی با روش انتشار دیسک و براساس استاندارد CLSI برای آنتی بیوتیک های متداول ضد استافیلوکوکوس اورئوس (ساخت شرکت پادتن طب، ایران). انجام می گردید سپس نمونه ها به آزمایشگاه مرکزی میکروبیولوژی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه برای انجام E-test توسط فرد با تجربه انتقال می یافت تا برای آنتی بیوتیک Teicoplanin (Targocid) با روش E-test ، MIC (Minimum Inhibitory Concentration) تعیین گردد. نمونه های نوار ساخت سوئد (AB Biodisk, Solna) و تهیه شده از بودجه یکی از خیرین و با اطلاع ایشان بود. برای انجام آنتی بیوگرام E-test طبق پروتکل مربوطه و از روش انتشار استفاده گردید، به این صورت که از هر نمونه مقداری داخل محیط کشت مایع مولر هیتون کشت داده می شد، تا ۲۱ ساعت در انکوباتور در ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده تا باکتری در فاز رشد قرار می گرفت؛ سپس از آن سوسپانسیونی معادل ۵/۵ مک فارلند تهیه می شد. یک سواب استریل را به سوسپانسیون آغشته کرده، مایع اضافی آن را با جدار لوله گرفته، بعد از سه جهت روی محیط Mueller hinton کشت داده سپس نوار E-test آنتی بیوتیک Teicoplanin را روی پلیت قرار داده، و پلیت را در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده ۲۴ ساعت بعد نتایج را مشاهده کرده و پایین ترین مقداری که هاله مهار رشد دیده شد، به عنوان MIC یادداشت گردید. نتایج بصورت درصد فراوانی گزارش شد. از نظر روش شناسایی MRSA براساس پیشنهاد CLSI (M100-S20) از محیط کشت MHA (Muller hinton agar) حاوی ۴

بستری شدن ایجاد می گردد، بیشتر بیماران ما از نوع عفونت بیمارستانی بوده اند.

بعد از انجام روش آزمایشگاهی E-test نتایج حساسیت نمونه های استافیلوکوک اورئوس بدست آمده از نمونه های بالینی به این صورت بوده که، تمام بیماران مبتلا به هر نوع عفونت استافیلوکوک اورئوس که در طی مدت طرح در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) بستری بوده اند، به آنتی بیوتیک تیکوپلانیل حساس بوده اند.

از بین بیماران مبتلا به هر نوع عفونت استافیلوکوک اورئوس که در طی مدت طرح در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) بستری بوده اند، (۷۳.۳ درصد) بیماران بعد از درمان بهبود یافته اند. (۱۶.۷ درصد) بیماران نیز با وجود درمان فوت شدند. و سرانجام نهایی (۱۰ درصد) بیماران نامشخص ماند؛ این ۱۰ درصد کسانی بودند که با وجود توصیه به بستری و ادامه درمان، با رضایت شخصی از بیمارستان ترخیص شده اند و طی تماس تلفنی برای آگاهی از نتیجه بیماری، جوابی نداده اند. همانطور که نتایج نشان می دهد، بیشتر بیماران بعد از درمان بهبود یافته اند. (۷۳.۳ درصد). از بین ۵ بیماری که با وجود درمان فوت شدند، ۲ مورد آنها بیماری زمینه ای وردینگ- هافمن داشتند که در نهایت دچار سپسیس و شوک سیتیک و در نهایت فوت شدند. مورد نیز نوزادی بود که آترزی دژنوم داشت که بعد از عمل جراحی آناستوموز به علت مشکلات زمینه ای و عفونت محل جراحی فوت شد. ۱ مورد دیگر نیز نوزادی بود که به علت امفالوسل و دیورتیکول مکل و هیپوسپادیازیس تحت عمل جراحی قرار گرفت و به دنبال آن به علت مشکلات زمینه ای و آسیت و عفونت محل جراحی فوت گشت. مورد آرنیز بیماری زمینه ای اپاندیموما داشت که در نهایت دچار عفونت تراشه و باکتری می شده و فوت گشت. جدول ۱ محل جداسازی نمونه استافیلوکوک اورئوس در بین بیماران مبتلا را نشان میدهد؛ بنابر این طبق نتایج به دست آمده محل جداسازی نمونه استافیلوکوک اورئوس در بیشتر بیماران از زخم، خون و تراشه بوده است. که بیشترین، مربوط به نمونه گرفته شده از زخم (۲۰ درصد) می باشد. از ۵ بیماری که نمونه استافیلوکوک اورئوس از

گرم NaCl و ۶ میکروگرم اگزاسلین در لیتر استفاده شد. با کتری با غلظت 0.5 مک فارلند تهیه و در سطح محیط کشت داده شد و در دمای ۳۵ درجه به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفت و حضور حتی یک کلنی از باکتری به مفهوم مقاومت به اگزاسلین (متی سلین) در نظر گرفته شد.

از نظر رعایت نکات اخلاقی، اطلاعات بیماران کاملاً محرمانه بوده و در درمان هیچکدام از بیماران دخالتی انجام نشد و بیماران برای انجام تحقیق هزینه ای را متحمل نشدند. کلیه مراحل تحقیق به تایید کمیته اخلاق دانشکده پزشکی رسید.

یافته ها: در این مطالعه که به طور روتین از تمام بیماران مشکوک به عفونت که از تاریخ ۱۳۸۸/۱۲/۱ تا تاریخ ۱۳۸۹/۷/۱ در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) بستری بوده اند کشت های نمونه بالینی با استافیلوکوک اورئوس مثبت وارد مطالعه ما شد، که تعداد ۳۰ نمونه استافیلوکوک اورئوس جمع آوری شد.

از نظر جنس، تعداد بیماران پسر ۱۷ نفر (۵۶.۷ درصد) و بیماران دختر ۱۳ نفر (۴۳.۳ درصد) بوده است. از نظر سن، بیماران در گروه سنی از بدو تولد تا ۶ ماهگی ۱۶ نفر (۵۳.۳ درصد)، ۶ ماهگی تا ۱ سالگی یک نفر (۳.۳ درصد)، ۱ سالگی تا ۳ سالگی ۶ نفر (۲۰ درصد)، ۳ سالگی تا ۶ سالگی ۴ نفر (۱۳.۳ درصد)، ۶ تا ۱۰ سالگی یک نفر (۳.۳ درصد)، و در گروه سنی ۱۰ تا ۱۵ سالگی دو نفر (۶.۷ درصد) بوده است.

در بین بیماران مبتلا به هر نوع عفونت استافیلوکوک اورئوس که در طی مدت طرح در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) بستری بوده اند، تعداد بیمارانی که در بدو مراجعه یا در زمان کمتر از ۴۸ ساعت اولیه بستری دچار عفونت استافیلوکوک اورئوسی شده اند ۱۱ نفر (۳۶.۷ درصد) و بیمارانی که در زمان بعد از ۴۸ ساعت اولیه بستری دچار عفونت استافیلوکوک اورئوسی شده اند ۱۹ نفر (۶۳.۳ درصد) بوده است. با توجه به اینکه عفونت بیمارستانی به عفونتی گفته می شود که در هنگام پذیرش بیمار در بیمارستان وجود ندارد و معمولاً ۴۸ ساعت پس از

بیماری زمینه ای از بین بیماران مبتلا به هر نوع عفونت استافیلوکوک اورئوس که در طی مدت طرح در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) بستری بوده اند، ۹ نفر (۳۰ درصد) بیماران بدون بیماری زمینه ای بودند؛ ۵ مورد (۱۶.۷ درصد) بیماران بیماری زمینه ای لنفوم و ۵ مورد (۱۶.۷ درصد) نیز دچار نارسایی (پره ماچوریتی) بودند؛ آنومالی دستگاه گوارش مثل آترزی مری، آترزی دئودنوم، امفالوسل در ۵ مورد (۱۶.۷ درصد) بیماران وجود داشت. همچنین دو مورد (۶.۷ درصد) بیماران بیماری وردینگ- هافمن، دو مورد (۶.۷ درصد) بیماران انواع دیگر کانسر، یک مورد (۳.۳ درصد) آتویی و یک مورد (۳.۳ درصد) نیز اختلال رشد شدید داشت.

بررسی نتایج آنتی بیوگرام روتین با روش disk diffusion در واحد میکروبیولوژی بیمارستان برای آنتی بیوتیک های انجام شده، در جدول ۳ آمده است. از ۳۰ نمونه استافیلوکوک اورئوس جدا شده در این مطالعه ۱۴ مورد (۴۶/۶ درصد) به متی سلین مقاوم بودند (MRSA)؛ در حالیکه بر اساس روش دیسک بیش از ۸۰ درصد مقاومت به آگراسیلین وجود داشت.

خون آنها گرفته شده است، ۲ مورد آنها باکتری می، ۲ مورد سپسیس و ۱ مورد آن شوک سپتیک بوده است. از ۵ بیماری که نمونه استافیلوکوک اورئوس از تراشه آنها گرفته شده است، ۳ مورد آنها پنومونی اکتسابی از دستگاه ونتیلاتور (Ventilator-associated pneumonia) داشته واز ۶ بیماری که نمونه استافیلوکوک اورئوس از زخم آنها گرفته شده است، ۲ مورد آنها زرد زخم (impetigo)، ۲ مورد فرونگل، ۱ مورد عفونت ناشی از زخم جراحی و ۱ مورد نیز زخم محل آنژیوکت داشته است. هر ۳ بیماری که نمونه استافیلوکوک اورئوس از حلق آنها گرفته شده، با علائم تنفسی طولانی و شدید مراجعه کرده اند، که برای آنها از نظر کلینیکی رینوسینوزیت تحت حاد یا مزمن مطرح بوده و به همین دلیل از ترشحات پشت حلق آنها کشت گرفته شد. بیماری که نمونه استافیلوکوک اورئوس از CSF آن گرفته شده است، نوزاد نارس بوده که به علت RDS (نشانگان نارسایی تنفسی) بستری گشته و دچار مننژیت باکتریال شده است.

جدول ۲، این بیماران را از نظر وجود ریسک فاکتور ابتلا به عفونت استافیلوکوک اورئوس نشان میدهد. از نظر

جدول ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران بستری در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) که مبتلا به هر نوع

عفونت استافیلوکوک اورئوس شده اند، برحسب محل جداسازی نمونه استافیلوکوک اورئوس

فراوانی	درصد	
5	16.66	خون
5	16.66	تراشه
3	10	چشم
۶	۲۰	زخم
4	13.33	آبسه
۳	۱۰	حلق
1	3.33	CSF
2	6.66	ادرار
1	3.33	مایع اسیت
30	100	کل

جدول ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران بستری در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر (ع) که مبتلا به هر نوع عفونت استافیلوکوک اورئوس شده اند، برحسب داشتن هر کدام از ریسک فاکتورها

جمع		نداشته اند		داشته اند		متغیر
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	مقیاس
100	30	20	6	80	24	مصرف آنتی بیوتیک در ۶ ماه گذشته
100	30	36.7	11	63.3	19	بستری در ICU
100	30	83.3	25	16.7	5	وجود کموتراپی
100	30	76.7	23	23.3	7	وجود جراحی قبلی
100	30	100	30	0	0	وجود پروتز
100	30	80	24	20	6	وجود عفونت قبلی استافیلوکوکی
100	30	83.3	25	16.7	5	وجود نوتروپنی در بدو مراجعه
100	30	6.7	2	93.3	28	وجود مصرف همزمان با داروها نفروتوکسیک
100	30	33.7	11	63.3	19	وجود مصرف همزمان با داروها اتوتوکسیک
100	30	76.6	23	23.3	7	وجود افزایش نسبت BUN/Cr

جدول ۳: توزیع فراوانی مطلق و نسبی برحسب حساسیت استافیلوکوک اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی نسبت به

آنتی بیوتیک ها در *in vitro*

مجموع		مقاوم		حساس		آنتی بیوگرام
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	آنتی بیوتیک
100	30	33.3	10	66.7	20	کوتریموکسازول
100	30	56.7	17	43.3	13	سفتو تاکسیم
100	30	93.3	28	6.7	2	سفتازیدیم
100	30	33.3	10	66.7	20	سیپروفلوکساسین
100	30	100	30	-	-	آمپی سیلین
100	30	83.34	25	16.66	5	اگزامپیلین
100	30	0	0	100	30	وانکومايسين
100	30	33.34	10	66.66	20	اریترومایسین
100	30	0	0	100	30	لینزولید
100	30	10	3	90	27	ریفامپین
100	30	83.34	25	16.66	5	سفاپیم
100	30	40	12	60	18	جنتامایسین

بحث:

گونه های MRSA در این عفونت های بیمارستانی و غیر بیمارستانی به شدت در حال افزایش است؛ همچنین ثابت شده که میزان بروز عفونت بیمارستانی استافیلوکوک اورئوس از عفونت غیربیمارستانی بیشتر است مثلا در مطالعه ای در عفونت غیربیمارستانی ۸.۱۹ درصد و بقیه عفونت بیمارستانی بوده اند. (۱۷-۱۸)

استاف اورئوس یکی از شایع ترین پاتوژن های باکتریایی در عفونت های بیمارستانی و غیر بیمارستانی است. میزان بروز عفونت استاف اورئوس، حدود ۲۸.۴ تا ۳۵.۴ نفر در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر جمعیت در سال است. (۱۶-۱۷). میزان شیوع آن از ۰.۷۴ درصد در بین تمام بیماران بستری در بیمارستانهای ایالات متحده در سال ۱۹۹۸ به ۱ درصد در سال ۲۰۰۳ افزایش یافته است و در ۲ دهه گذشته شیوع

بوده، که به نوبه ی خود نسبت بالایی است. بیماران فوت شده بیماری زمینه ای از قبیل وردینگ-هافمن، آترزی دئودنوم، امفالوسل و اپاندیموما داشتند. که در نهایت دچار عفونت جدی استافیلوکوکی شدند و فوت گشتند. بنظر میرسد هنوز متخصصین کودکان از نظر مصرف داروی تیکوپلانین در کشور ما و بخصوص در گروه سنی کودکان و علی الخصوص در بیماران بد حال تردید دارند؛ بررسی ما نشان داد که در سیر بالینی درمان کل بیماران، ۲۳.۳ درصد آنها دچار افزایش سطح BUN/Cr شدند و در بعضی از آنها که صدمه کلیوی ثابت شده بود همچنان داروی وانکومايسين تجویز شده را با دوز adjust شده ادامه دادند. با توجه به اینکه دریافت وانکومايسين در این شرایط مستلزم کنترل مداوم سطح خونی این دارو است که متأسفانه در کشور ما هنوز قادر به انجام آن نیستیم، بهتر است از داروهای safe تری مثل تیکوپلانین به جای آن استفاده کرد که دیگر نگران عوارض نفروتوکسیستی آن بخصوص در بیماران کلیوی نباشیم. البته مانع جدی دیگر در راه مصرف این دارو قیمت بالای آن نیز میباشد و از این نظر بهتر است تمام جوانب در زمان تجویز در نظر گرفته شود.

خوشبختانه ما در این مطالعه هیچگونه مقاومتی به تیکوپلانین به صورت *in vitro* ندیدیم. در مطالعات جدیدی که انجام شده در بعضی مناطق مقاومت به تیکوپلانین گزارش شده است. مثلاً در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ در لندن انجام شده، افزایش مقاومت به تیکوپلانین در بیماران بستری در ICU را گزارش کرده است. که از ریسک فاکتورهای این مقاومت را درمان طولانی مدت عفونت MRSA با تیکوپلانین عنوان کرده اند. (۱۶) در مطالعه ای که ما انجام داده ایم، نداشتن هیچ گونه مقاومتی به این دارو را می توان به این علت دانست که، این دارو در بازار دارویی ایران تازه وارد شده است و به علت عدم پوشش بیمه این دارو گران است و در بیماران بندرت مورد استفاده قرار میگیرد. البته چنین تحقیقاتی راه را برای شروع درمان با این آنتی بیوتیک باز می کند.

گرچه در این مطالعه تمام بیماران به وانکومايسين هم حساس بودند اما نگرانی از گسترش مقاومت به آن بسیار

در این مطالعه نیز عفونت بیمارستانی این پاتوژن ۶۳.۳ درصد را به خود اختصاص داده که بالاتر بودن میزان بروز عفونت بیمارستانی این پاتوژن را نسبت به عفونت غیر بیمارستانی تایید می کند و این از مزیت های این پژوهش میباشد چون بیشتر case های ما جزء عفونت بیمارستانی قلمداد شدند و اینها کسانی بودند که پزشکان نگران مقاوم بودنشان به آنتی بیوتیک ها هستند. (۱۹)

در برخی مطالعات جنس مذکر را از ریسک فاکتورهای ابتلا به عفونت استافیلوکوکی دانسته شده و نتایج مطالعه ما نیز نشان داد که تعداد بیماران پسر بیشتر از دختر بودند. (۱۷-۱۹)

کلونیزاسیون استافیلوکوک اورئوس در اطفال ۱۰ تا ۴۰ درصد است که این میزان در بزرگسالان ۳۰ درصد است. کودکان گروهی هستند که بیشتر از همه سنین در معرض ابتلا به این عفونت هستند، که احتمالاً به علت تماس مکرر خود با ترشحات تنفسی و همچنین عدم شکل گیری کامل سدهای دفاعی بدن آنها است. در تعداد زیادی از مطالعات، میزان بروز عفونت استافیلوکوکی را در گروه سنی کودکان به ویژه در نوزادان بالاتر دانسته اند. در این مطالعه نیز (53.3 درصد) بیماران را گروه سنی زیر ۶ ماه تشکیل می دهد. که این هم یک مزیت برای طرح به حساب می آید. البته از علل این نتیجه را می توان این دانست، که بیشترین گروه سنی که در بیمارستان حضرت علی اصغر(ع) بستری می شوند، زیر ۲ سال هستند و دیگر اینکه متخصصین کودکان این گروه سنی را بیشتر از همه تحت *work up* قرار می دهند. (1)

عفونت استافیلوکوک اورئوس با موربیدیته و مرگ و میر قابل توجه ای مرتبط است. مثلاً در مطالعه ای که در ایالات متحده انجام شده است میزان مرگ و میر باکتری می درمان نشده استافیلوکوک اورئوس بیشتر از ۸۰ درصد است. (۱) مطالعات بر روی عفونت های مهاجم استاف اورئوس همواره میزان مرگ و میر بالا در حدود ۱۹٪ تا ۳۴٪ گزارش کرده اند. (۱۴) با مشکل افزایش مقاومت در برابر چند آنتی بیوتیک و در ترکیب وضعیت اجتماعی و اقتصادی از این پاتوژن خاص این اعداد بالاتر نیز می روند. در مطالعه ما میزان مرگ و میر در بین بیماران ۱۶.۷ درصد

استافیلوکوکی دو تا از مهمترین عفونت های خطرناک هستند که در این مطالعه سهم قابل توجهی را به خود اختصاص دادند و خوشبختانه همه آنها به تیکوپلانتین حساس بودند.

در این مطالعه به نظر می رسد عمده بیماران از قبل مشکل دار بودند. در تحقیقاتی که در کشورهای دیگر نیز انجام شده، عفونت های استافیلوکوک اورئوس در بیمارانی که ایمنی اختصاصی یا غیر اختصاصی پایینی دارند و یا سدهای آناتومیک آنها شکسته، شایعتر است. مثلا در مقاله ای که سال ۲۰۰۶ در ژورنال بیماری های عفونی اطفال به چاپ رسید، عنوان کرده که عفونت های استافیلوکوکی در کودکانی که لوکمی یا لنفوم دارند و یا کسانی که دچار سوختگی شده اند، شایعتر است. و همچنین گزارش کرده است که این میزان در نوزادان VLBW و پره مجبور بیشتر است. (21) در مطالعه ما نیز نشان داده شده است که بیماران مبتلا به عفونت استافیلوکوکی، در ۷۰ درصد موارد بیماری زمینه ای داشتند و جای تعجب ندارد که اکثرا بیماران در ICU بستری بودند. مطالعات آتی می تواند نشان دهد که از نظر عملی در بالین چقدر از این عفونت های استافیلوکوک اورئوس در کودکان به تیکوپلانتین جواب می دهند.

نتیجه گیری:

با توجه به تاثیر *in vitro* قابل مقایسه با وانکومایسین و داشتن مجوز علمی برای مصرف تیکوپلانتین برای کودکان بدحال با عفونت های ثابت شده خطرناک استافیلوکوک اورئوس که مشکلات کلیدی دارند بهتر است به جای وانکومایسین که نیاز به چک مداوم سطح خونی دارد، در صورت امکان خانواده از تیکوپلانتین استفاده نمود. البته مطالعات آتی جهت بررسی تعیین اثر تیکوپلانتین در درمان عفونت های استافیلوکوکی در بالین بیماران بهتر است بصورت چند مرکزی صورت گیرد.

زیاد و در حال گسترش است، مثلا در مقاله ای که سال ۲۰۰۴ در فرانسه به چاپ رسید رشد مقاومت به وانکومایسین را در کشورهای ژاپن، فرانسه، UK، ایالات متحده، هنگ کنگ و سودان گزارش گردیده است. (۱۷)

در این مطالعه بر اساس آنتی بیوگرامی که در واحد میکروبیولوژی بیمارستان حضرت علی اصغر(ع) انجام شده است، آنتی بیوتیک های مناسب جهت درمان از لحاظ میزان حساسیت به این پاتوژن به ترتیب ذیل است: وانکومایسین و لیزولید با حساسیت (۱۰۰ درصد)، ریفامپین با حساسیت (۸۹.۶۵ درصد)، اریترومایسین با حساسیت (۶۸.۹۵ درصد)، سیپرو فلوکساسین و کوتریموکسازول با حساسیت (۶۶.۷ درصد)، جنتامایسین با حساسیت (۶۰ درصد) و گرچه داروهای ظاهرا مناسبی مانند اگزاسیلین و سفپایم براساس روش دیسک دیفیوژن از عملکرد مناسبی برخوردار نبودند اما انجام بررسی اختصاصی نشان داد که فقط ۴۶/۶ درصد مقاومت به متیسیلین وجود دارد و این مسئله لزوم انجام E-test برای آنها و کنترل دقیق استافیلوکوکهای اورئوس جدا شده از نظر MRSA ضروری می باشد.

براساس یافته های سیستم مراقبت المان مشخص شده که S.aureus عامل ۱۸ درصد از ۶۰۰۰۰ عفونت بیمارستانی است که سالیانه در ICU اتفاق می افتد. MRSA، ۱۵-۲۰ درصد این موارد را تشکیل می دهد و MRSA عامل بیش از ۲۰۰۰ مورد عفونت بیمارستانی بطور سالیانه در آلمان می باشد (۱۸) در صورتی که در هلند و دانمارک این میزان حدود ۳٪ می باشد (۱۹) ژاپن و آمریکا بیشترین میزان شیوع را نشان داده و بطور کلی در سراسر دنیا بطور متوسط میزان شیوع MRSA را ۵۰٪ تخمین می زنند (20). در مطالعه حاضر میزان مقاومت به متیسیلین ۴۶.۶ درصد میباشد. در این مطالعه محل جداسازی نمونه های استافیلوکوک اورئوس عمدتا از عفونت های پوستی، خون و تراشه بوده اند. ولی ما از تمام منابع نمونه داشتیم عفونت های وابسته به ونتیلاتور و سیتی سمی های

فهرست و منابع :

- 1- Anjali Jain, MD Robert S. Daum, MD .Staphylococcal Infections in Children: Part 1 .American Academy of Pediatrics .*Pediatrics in Review*. 1999;20:183-191
- 2- Martin J. Wood .The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin (Review) *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* . 1996 ; 37; 209-222
- 3- Yasmin Maor, Galia Rahav, Natasha Belausov, Debby Ben-David, Gill Smollan, and Nathan Keller. Prevalence and Characteristics of Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Tertiary Care Center . *J of clinical microbiology* , 2007;45(5); 1511–1514
- 4- Russell Hope, David M. Livermore, Geraldine Brick, Mark Lillie and Rosy Reynolds. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* . 2008 ; 62(2); 65–74
- 5- Nunes AP, Schuenck RP, Bastos CC, Magnanini MM, Long JB, Iorio NL, Santos KR. Heterogeneous resistance to vancomycin and teicoplanin among *Staphylococcus* spp. isolated from bacteremia. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(3) ;345-50
- 6- F Menichetti, P Martino, G Bucaneve, G Gentile, D D'Antonio, V Liso, P Ricci, A M Nosari, M Buelli, M Carotenuto . Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. *Gimema Infection Program. Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38(9); 2041–2046.
- 7- Al-Zamil FA. Bacteremia in children at the University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *World J Pediatr*. 2008 May;4(2);118-22.
- 8- Fanos V, Kacet N, Mosconi G. A review of teicoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J Pediatr*. 1997;156(6); 423-7.
- 9- Yalaz, M.Cetin,H.Akisu, M. Yeniay, B.Tunger, A.Kultursay, N.Experience with Teicoplanin in the Treatment of Neonatal Staphylococcal Sepsis. *The J of International Medical Research*. 2004;32(5); 540-548(9)
- 10- Garnier, F.,D.Chainier, T.Walsh, et al. A 1-year surveillance study of glycopeptide-intermediate staphylococcus aureus in a French hospital. *J. Antimicrob.Chemother*.2006;57:146-149
- 11- Giacometti A. Mupirocin prophylaxi against Methicillin susceptible , Methicillin-resistant,or vancomycin–intermediate staphylococcus epidermidis vascular–graft infection.*Antimicrob Agents chemoter*. 2000; 44: 2842-44.
- 12- von Eiff C, Becker K, Machka K, et al: Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Study Group. N Engl J Med* 2001; 344:11-16.
- 13- Jacobsson G, Dashti S, Wahlberg T , et al: The epidemiology of and risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections in western Sweden. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:6-13.
- 14- Henry F. Chambers The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*?*Emerging Infectious Diseases* 2001.178 Vol. 7, No. 2. 178-188

- 15- Laupland KB, Church DL, Mucenski M, et al: Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003; 187:1452-1459.
- 16- Jorge Cepeda, Samantha Hayman, Tony Whitehouse, Christopher C. Kibbler, David Livermore⁴ Teicoplanin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *oxfordjournals*. October 4, 2010-۵۳۳, ۵۳۴
- 17- G. L. Cartolano, M. Cheron, D. Benabid, M. Leneveu, A Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with reduced susceptibility to glycopeptides (GISA) in 63 French general hospitals the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ۲004, 10, 448-451
- 18- Geffers C, Gastmeier P, Rüdén H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Nosokomiale Infektionen. Berlin: Robert Koch- Institut Statistisches Bundesamt; 2002. (Themenheft; 8). Available from: [tp://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf)
19. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandembroucke- Grauls CM, Meester MH, luytmans JAJW, van Keulen PHJ, Verbrugh HA. Low prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect*. 2004;56(4):321-5
- 20- Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Laboratory- Based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:2. DOI:10.1186/1476-0711-5-2
21. Pieter L.J. Degraeuwe, Gert H. Beuman, Frank H. van Tiel, Wiel J. Maertzdorf, Carlos E. Blanco Use of Teicoplanin in Preterm Neonates with Staphylococcal Late-Onset Neonatal Sepsis. *J of neonatology*. Vol. 73, No. 5, 1998