Original Article

Investigating of antibiotic resistance in bacteria isolated from the blood of covid-19 patients admitted to the special corona ward of Kosar Semnan Hospital

Eslami M[1], Yousefi B[2], Mirmohammadkhani M[3], Gohari A[4], Pahlevan D[5], Dadashpour M[6], Khanzadeh M[7], Tajdini P[8], Abdolshahi A[9*]

1- Department of Bacteriology and Virology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.
2- Department of Immunology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.
3- Department of Epidemiology and Biostatistics, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.
4- Department of Internal Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.
5- Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.
6- Department of Biotechnology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.
7- General Practitioner, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.
8- Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.
9- Department of Nutritional Sciences and Food Technology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R. Iran.

Received: 2022/09/6 | Accepted: 2022/11/1

Abstract:

Background: More than two years have passed since the epidemic of Covid-19, this disease is still a global crisis. Antibiotic resistance is a global challenge. Therefore, this study aimed to identify and determine the antibiotic resistance of bacteria isolated in the blood samples of patients with Covid-19 hospitalized in the special corona ward of Kosar Semnan Hospital during 2020-2021.

Materials and Methods: The current study is a retrospective cross-sectional descriptive study that was conducted in Semnan. In this study, 22 blood samples with positive bacterial cultures related to patients with Covid-19 were included in the study. The average age of the studied patients was 74.09. 13 patients were male and 9 were female.

Results: Klebsiella was the most common bacteria among the cultured samples. The average length of hospitalization of patients with positive culture Covid-19 was 16.09 days. Antibiogram results showed that among gram-negative bacteria, the highest sensitivity is related to gentamicin, and the highest resistance is related to meropenem, and among gram-positive bacteria, the highest sensitivity is related to oxacillin and coamoxiclav, and the highest resistance is related to meropenem.

Conclusion: Secondary infection caused by bacteria has increased the mortality rate of patients with Covid-19 and antibiotic resistance is high in bacteria isolated from patients with Covid-19.

Keywords: Antibiotic resistance, Covid-19, Secondary infection, Antibiogram, Corona virus

***Corresponding Author**
Email: ana.abdoshahi@gmail.com
Tel: 0098 912 531 8890
Fax: 0098 233 344 8999

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, September, 2022; Vol. 27, No 5, Pages 587-594

Please cite this article as: Eslami M, Yousefi B, Mirmohammadkhani M, Gohari A, Pahlevan D, Dadashpour M, et al. Investigating of antibiotic resistance in bacteria isolated from the blood of covid-19 patients admitted to the special corona ward of Kosar Semnan Hospital. ***Feyz*** 2022; 27(5): 587-94.

بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های جداشده از خون بیماران کووید-۱۹ بستری در بخش ویژه کرونای بیمارستان کوثر سمنان

مجید اسلامی[۱]، بهمن یوسفی[۲]، مجید میرمحمّدخانی[۳]، علی گوهری[۴]، داریوش پهلوان[۵]، مهدی داداش‌پور[۶]، میلاد خانزاده[۷]، پریسا تاج‌دینی[۸]، آنا عبدالشاهی[۹*]

خلاصه:

سابقه و هدف: با گذشت بیش از دو سال از اپیدمی کووید ۱۹، این بیماری همچنان یک بحران جهانی می‌باشد. یکی دیگر از چالش‌های جهانی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی است. بنابراین این مطالعه با هدف شناسایی و تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های جداشده در نمونه‌های خون بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش ویژه کرونا بیمارستان کوثر سمنان طی سال ۱۳۹۹ انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر، یک مطالعه توصیفی - مقطعی گذشته‌نگر می‌باشد که در بازه زمانی فروردین تا اسفندماه سال ۱۳۹۹ در سمنان اجرا شد. در این مطالعه ۲۲ نمونه خون کشت مثبت از نظر باکتری به‌صورت تمام‌شماری مربوط به بیماران مبتلا به کووید ۱۹ وارد مطالعه شدند. میانگین سنّ بیماران مورد مطالعه ۷۴/۰۹ بود. ۱۳ نفر از بیماران مورد بررسی مرد و ۹ نفر زن بودند. اکثر بیماران مبتلا به دیابت و فشار خون بودند.

نتایج: کلبسیلا شایع‌ترین باکتری در بین نمونه‌های کشت‌شده بود. میانگین مدت بستری بیماران مبتلا به کووید ۱۹ کشت‌مثبت به‌ترتیب ۱۶/۰۹ روز بود. نتایج آنتی‌بیوگرام نشان داد که در باکتری‌های گرم منفی، بیشترین حساسیت مربوط به جنتامایسین و بیشترین مقاومت مربوط به مروپنم می‌باشد و در میان باکتری‌های گرم مثبت نیز بیشترین حساسیت مربوط به اگزاسیلین و کوآموکسی‌کلاو و بیشترین مقاومت مربوط به مروپنم است.

نتیجه‌گیری: عفونت ثانویه با علت باکتری‌ها، میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را افزایش می‌دهد و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های جداشده از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بالا می‌باشد.

واژگان کلیدی: مقاومت آنتی‌بیوتیکی، کووید-۱۹، عفونت ثانویه، آنتی‌بیوگرام، کروناویروس

دوماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۵، آذر-دی ۱۴۰۱، صفحات ۵۹۴-۵۸۷

مقدمه

پس از سندرم حادّ تنفسی کروناویروس (سارس) و سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس)، اخیراً کروناویروس (کووید-۱۹) با تظاهرات تأییدشده پنومونی شناسایی شده است [۱].

این بیماری طیف گسترده‌ای از تظاهرات را داراست که از عفونت بدون علامت و یا بیماری خفیف دستگاه تنفسی فوقانی تا ذات‌الریه ویروسی شدید با سندرم حادّ تنفسی را شامل می‌شود [۲]. مطالعات منتشرشده در مورد بیماران بستری‌شده حاکی از آن است که سنّ متوسط درگیری این بیماری بیشتر در دهه ۵۰ است و تقریباً ۲۵ درصد از بیماران دارای یک مرحله شدید از بیماری هستند که نیاز به مراقبت‌های ویژه دارند [۴،۳]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که عوامل ویروسی، مانند ویروس‌های آنفلوانزا می‌توانند فرد را مستعد پنومونی باکتریایی ثانویه کنند که ممکن است در طول بستری‌شدن در بیمارستان رخ دهد و به مرگ افراد با یا بدون بیماری‌های تنفسی قبلی منجر گردد [۵]. آسیب سلول‌های مژه‌دار می‌تواند در زمان عفونت با ویروس‌های تنفسی اتفاق بیفتد که این امر بر پاکسازی سطح‌های مخاطی دستگاه تنفسی تأثیر منفی می‌گذارد و سبب افزایش چسبندگی باکتری‌ها به مخاط و کلونیزه‌شدن آن‌ها می‌گردد [۶]. علاوه‌بر این، پس از یک واکنش التهابی حاد و آسیب بافت ریوی ناشی از عفونت‌های ویروسی، مرحله بهبود و ترمیم بافت ریه اتفاق می‌افتد [۷]. اگرچه مرگ ناشی از کووید-۱۹ عمدتاً در افراد مسنّ مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای رخ داده است [۸]، پنومونی

۱. استادیار، گروه باکتری‌شناسی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲. استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳. دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۴. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۵. دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۶. استادیار، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۷. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۸. استادیار، گروه غدد درون‌ریز و متابولیسم (کودکان)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۹. دانشیار، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**
سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، علوم و صنایع غذایی

تلفن: ۰۹۱۲۵۳۱۸۸۹۰ **دورنویس:** ۰۲۳۳۳۴۴۸۹۹۹

پست الکترونیک: ana.abdoshahi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۶/۱۵ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۱/۸/۱۰

بیمارستانی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه همچنان یک عامل خطر عمده برای بیماران و سلامت آن‌هاست؛ عفونت‌های بیمارستانی معمولاً به عفونت‌هایی اطلاق می‌شود که در طی بستری‌شدن فرد در بیمارستان به‌مدت ۴۸ الی ۷۲ ساعت پس از پذیرش اتفاق بیفتند و عمدتاً از طریق تماس پوستی، دستگاه‌ها و وسایل شخصی به فرد دیگر پخش می‌شوند [۹]. حتی ممکن است بیماران از عفونت‌های ثانویه رنج ببرند اما این شرایط ارتباطی با تظاهرات تنفسی بیماری یا عفونت‌های سیستمیک آن‌ها ندارد [۱۰]. این عوامل بیماری‌زای فرصت‌طلب می‌توانند باعث ایجاد عفونت مشترک به‌خصوص در ترکیب با عفونت‌های دستگاه تنفسی ویروسی در بیماران بستری شوند [۱۲،۱۱]. همه‌گیری ناشی از ویروس سندرم تنفسی حادّ کروناویروس ۲ (SARS-COV-2) ایجاب می‌کند که دستورالعمل‌ها و شیوه‌نامه‌های بهداشتی متناسب با شرایط تغییر کنند [۱۴،۱۳]. در پاسخ به این نیاز برنامه‌های کنترل عفونت و نظارت بر آنتی‌بیوتیک‌ها به‌تدریج و با پیدایش حقایق جدید در مورد این ویروس مورد ویرایش قرار می‌گیرند [۱۶،۱۵]. درمان‌های مختلف تجربی برای SARS-COV-2 در حال بررسی است؛ برای مثال داروهای هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین از جمله این داروها هستند [۱۷]. برخی از بیمارانی که با عفونت SARS-COV-2 به بیمارستان مراجعه می‌کنند، فنوتیپ بالینی‌ای دارند که مشابه با پنومونی باکتریایی است. به‌علاوه، ممکن است تشخیص عفونت SARS-COV-2 در بیماران بستری در بیمارستان از پنومونی ناشی از بیمارستان و ونتیلاتور نیز دشوار باشد. تمامی این بیماران اغلب دارای تب و علائم تنفسی، مانند سرفه خشک همراه با تغییرات رادیوگرافی در دو طرف قفسه سینه هستند [۱۸،۱۳]. بنابراین، درمان تجربی با داروهای آنتی‌بیوتیک برای پنومونی باکتریایی در بیماران بستری در بخش کرونا منطقی به‌نظر می‌رسد [۱۰]. مقاومت سویه‌های مختلف در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها از مهم‌ترین مسائلی است که دنیای پزشکی با آن مواجه است؛ بنابراین لزوم انجام آزمایش‌های حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در درمان عفونت‌های ثانویه همزمان با ویروس کرونا بیش از پیش احساس می‌گردد [۱۹]. بررسی مقاومت‌های دارویی می‌تواند به شناسایی مکانیسم مقاومت موجود و میزان شیوع آن در بیماران منجر گردد که با بررسی و گزارش نتایج به پزشکان منطقه و همچنین شرکت‌های داروسازی جهت ساخت داروهای جدیدتر، می‌توان از پیشرفت مقاومت باکتریایی جلوگیری نمود و به الگوی درمانی مناسب دست یافت [۲۰،۱۹]. با توجه به این‌که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به‌دلیل همه‌گیری بیماری کرونا به‌صورت وسیع انجام می‌شود و از طرفی بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی به‌صورت روزافزون در میان باکتری‌های مختلف، به یک معضل بزرگ در رابطه با سلامت همگانی تبدیل شده است، هدف از این مطالعه، شناسایی و تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی در نمونه‌های خون بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بخش ویژه کرونا، بیمارستان کوثر سمنان طی سال ۱۳۹۹ می‌باشد؛ تا ضمن شناخت عوامل باکتریایی ایجادکننده عفونت ثانویه در بیماران مبتلا به کووید ۱۹، وضعیت آنتی‌بیوگرام آن‌ها و نیز مقاومت و حساسیت آنتی‌بیوتیکی شناسایی شود.

مواد و روش‌ها

پس از تأیید طرح توسط شورای اخلاق مطالعه آغاز شد. تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سمنان به‌شماره IR.SEMUMS.REC.1399.349 و مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ می‌باشد.

۱- نمونه‌گیری

در این مطالعه مقطعی، تعداد ۲۲ نمونه کشت مثبت از نظر باکتری مربوط به بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بخش ویژه کرونا، بیمارستان کوثر وارد مطالعه شدند و حجم نمونه برابر با جامعه آماری بود و نمونه‌گیری از روش تمام‌شماری براساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه می‌باشد. معیارهای ورود نمونه به مطالعه شامل نمونه‌های خون کشت مثبت بیماران بستری در بخش ویژه کرونا بود که ابتلای آن‌ها به کووید-۱۹ توسط متخصص ریه از طریق علائم بالینی و نتیجه تست PCR و سی‌تی‌اسکن اثبات شده بود و معیارهای خروج نمونه از مطالعه شامل عدم کشت باکتری در محیط کشت بود. میانگین و انحراف معیار سنّ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ دارای کشت خون مثبت بستری در بیمارستان کوثر سمنان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار سنّ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ دارای کشت خون مثبت بستری در بیمارستان کوثر سمنان

متغیر	تعداد (نفر)	میانگین (سال)	انحراف معیار	حداقل (سال)	حداکثر (سال)
	۲۲				
سن	۱۳ نفر مرد	۷۴/۰۹	۱۵/۱۹	۳۷	۹۶
	۹ نفر زن				

۱۴ نفر (۶۳/۶۳ درصد) مبتلا به دیابت، ۱۲ نفر (۵۴/۵۴ درصد) مبتلا به فشار خون و ۵ نفر (۲۲/۷۲ درصد) مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی بودند.

نمونه‌های خون بیماران بستری در بخش ویژه کرونا بعد از این‌که ابتلای آن‌ها به کووید-۱۹ توسط متخصص ریه با مشاهده علائم بالینی مشکوک و سپس انجام Real-time PCR به اثبات رسید، جمع‌آوری گردید. نمونه مربوط به بیماران بستری در بخش ویژه کرونا پس از ۴۸ ساعت اوّل می‌باشد. مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی گذشته‌نگر می‌باشد که در سال ۱۳۹۹ در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی استان سمنان اجرا شد. در این مطالعه کلیه نمونه‌های خون کشت مثبت از نظر باکتری طی سال ۱۳۹۹ به‌صورت تمام‌شماری مربوط به بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بخش ویژه کرونا بیمارستان کوثر سمنان که در آزمایشگاه‌های بیمارستان کوثر و آزمایشگاه مرکزی سمنان موجود بود، به‌صورت تمام‌شماری وارد مطالعه شدند. جهت گرفتن نمونه خون برای کشت، ۵ سی‌سی خون از یکی از رگ‌های محیطی در دسترس بیمار با استفاده از سرنگ ۵ سی‌سی پس از ۴۸ ساعت از زمان بستری [۲۱] گرفته شد.

۲- شناسایی و تأیید ایزوله‌های جمع‌آوری‌شده با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی

نمونه‌ها بلافاصله به انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد منتقل شدند و در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت محیط‌های کشت خون از نظر کدورت، تولید گاز، رسوب و آگلوتینه‌شدن محیط به‌صورت چشمی بررسی شدند. در مرحله بعد با استفاده از سرنگ استریل از محیط کشت خون، نمونه برداشته و بر روی دو محیط بلاد آگار و EMB کشت داده شد و به‌مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در داخل انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. در صورت مشاهده کلونی در هریک از محیط‌های کشت داده‌شده یک غربالگری اوّلیه از نظر گرم مثبت یا منفی بودن با استفاده از رنگ‌آمیزی گرم انجام شد. سپس در مرحله بعد براساس این‌که باکتری موردنظر باکتری گرم منفی یا گرم مثبت است، تست‌های افتراقی باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت برای تأیید ایزوله‌های جداسازی‌شده انجام گرفت.

در تمام مراحل آزمایش‌های باکتری‌شناسی از سویه استاندارد اشریشیا کلی ATCC 25922 و استافیلوکوک اورئوس 25923 ATCC جهت کنترل استفاده شد. باکتری‌ها پس از تعیین هویت در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد برای انجام آزمایش‌ها نگهداری می‌شدند [۲۲].

۳- نگهداری ایزوله‌ها

باکتری‌های ایزوله‌شده در محیط کشت تریپتیکاز سوی براث (TSB) حاوی ۱۵ درصد گلیسرول کشت داده می‌شدند و در دمای منفی ۲۰ تا منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند [۲۲].

۴- آزمایش انتشار از دیسک (دیسک دیفیوژن / آنتی‌بیوگرام)

آنتی‌بیوگرام (دیسک دیفیوژن) براساس CLSI با دیسک‌های زیر انجام گرفت:

آنتی‌بیوگرام با استفاده از دیسک‌های افلوکساسین، نیتروفورانتوئین، کوتریموکسازول، توبرامایسین، سفپیم، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین، ایمی‌پنم / مروپنم، تتراسایکلین، سفازولین، جنتامایسین، آمپی‌سیلین - سولباکتام، سفوکسیتین، پیپراسیلین / تیکارسیلین و سفازولین جهت باکتری‌های گرم منفی و آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین، آمپی‌سیلین، کلیندامایسین، ونکومایسین، سفپیم، سفتریاکسون، کوتریموکسازول، ریفامپین، ایمی‌پنم / مروپنم، تتراسایکلین، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین و نیتروفورانتوئین برای باکتری‌های گرم مثبت ایزوله‌شده انجام گرفت [۲۳].

روش تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

داده‌ها براساس کارهای آزمایشگاهی گردآوری شده است و هدف مطالعه؛ جداسازی، شناسایی و تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های موجود در نمونه‌های خون بیماران کووید-۱۹ بستری در بیمارستان کوثر سمنان در سال ۱۳۹۹ بود که فراوانی نوع باکتری‌های جداسازی‌شده، فراوانی سویه‌های غالب در نمونه خون بیماران و فراوانی آنتی‌بیوتیک‌های مقاوم، حساس و مقاوم متوسط در نمونه‌ها گزارش شده است. جهت تجزیه‌وتحلیل داده‌های این پژوهش نیز از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۲ در سطح آمار توصیفی و از جدول توزیع فراوانی و نمودار فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار استفاده شد.

نتایج

نوع باکتری

فراوانی نوع باکتری جداشده در نمونه خون بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بیمارستان کوثر سمنان در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره ۲- فراوانی نوع باکتری جداشده در نمونه خون بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بیمارستان کوثر سمنان

نام باکتری	تعداد (درصد)
استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس	۳(۱۳/۶)
استافیلوکوکوس اپیدرمیس	۲(۹/۱)
استافیلوکوکوس اورئوس	۴(۱۸/۲)
کلبسیلا	۸(۳۶/۴)
سودوموناس آئوروژنزا	۱(۴/۵)
اشریشیا کلی	۴(۱۸/۲)

آنتی‌بیوگرام:

نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام براساس CLSI، حساسیت و مقاومت و نیمه‌مقاومت در باکتری‌های گرم منفی و مثبت در جدول‌های شماره‌های ۳ و ۴ نشان داده شده است.

مدت بستری و پیامد نهایی

میانگین و انحراف معیار مدت بستری بیماران مبتلا به کووید ۱۹ کشت مثبت به‌ترتیب ۱۶/۰۹ و ۱۲/۸۹ بود. طولانی‌ترین مدت بستری ۴۶ روز و کوتاه‌ترین مدت ۴۸ ساعت بود که نمونه‌گیری بعد از ۴۸ ساعت اوّل انجام شد. (جدول شماره ۵) در بررسی پیامد نهایی بیماران، ۱۱ نفر (۵۰ درصد) از بیماران فوت و ۱۱ نفر (۵۰ درصد) مرخص شدند. (جدول شماره ۶)

جدول شماره ۵- میانگین و انحراف معیار مدت بستری بیماران مبتلا به کووید ۱۹ دارای کشت خون مثبت

متغیر	تعداد	$\bar{X} \pm SD$	حداقل	حداکثر
مدت بستری	۲۲	۱۶/۰۶ ± ۱۲/۸۹	۲	۴۶

جدول شماره ۶- پیامد نهایی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ دارای کشت خون مثبت بستری در بیمارستان کوثر سمنان

متغیر		تعداد (درصد)
پیامد نهایی	مرگ	۱۱(۵۰)
	ترخیص	۱۱(۵۰)

جدول شماره ۳- مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های گرم مثبت در نمونه‌های خون بیماران مبتلا به کووید ۱۹

نوع آنتی‌بیوتیک	حساس	نیمه‌مقاوم	مقاوم
جنتامایسین	۱	-	-
اگزاسیلین	۴	۱	۳
تتراسایکلین	-	-	۱
ریفامپین	-	-	۱
ونکومایسین	۳	۳	۲
آمپی‌سیلین	-	-	۲
سفپیم	-	-	۱
اریترومایسین	۳	-	۴
کلرامفنیکل	-	-	۱
تریمتوپرین / سولفامتوکسازول	۳	-	۴
آزیترومایسین	-	-	۱
کلیندامایسین	۱	-	-
لووفلوکساسین	۲	۲	۳
مروپنم	۳	۰	۵
سفتریاکسون	۱	-	۴
ایمی‌پنم	۱	-	
کوآموکسی کلاو	۴	-	۱
سفوتاکسیم	۲	-	۱

جدول شماره ۴- مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های گرم منفی در نمونه‌های خون بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری

نوع آنتی‌بیوتیک	حساس	نیمه مقاوم	مقاوم
جنتامایسین	۷	۰	۱۸
آمپی‌سیلین	۱	۰	۹
سفپیم	۰	۱	۰
کلرامفنیکل	۴	۱	۶
تری متوپرین / سولفامتوکسازول	۲	۰	۹
لووفلوکساسین	۲	۱	۸
مروپنم	۲	۱	۱۰
سفتریاکسون	۱	-	۶
ایمی‌پنم	۲	-	۹
کوآموکسی‌کلاو	-	-	۳
سفوتاکسیم	-	۱	۳
نالدیکسیک اسید	-	-	۱
سفتازیدیم	-	-	۱
پیپراسیلین	-	-	۱
تیکارسیلین	-	-	۱
سفوتاکسیم	-	۱	۳

بحث

عفونت‌های همراه باکتریایی (Bacterial co-infection) معمولاً در عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفسی شناسایی می‌شوند و یکی از دلایل مهمّ بیماری و مرگ‌ومیر می‌باشند؛ همین موضوع، تشخیص و درمان به‌موقع این عفونت باکتریایی را ضروری و مهم می‌کند [۲۵،۲۴]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین سنّ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ با کشت خون مثبت ۷۴/۰۹ بود. Ripa و همکاران (۲۰۲۱) در ایتالیا طی مطالعه خود نشان دادند که میانگین سنّ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و عفونت ثانویه باکتریایی ۶۳ سال بود [۲۶]؛ Zang و همکاران (۲۰۲۰) در شانگهای چین طی مطالعه خود نشان دادند که میانگین سنّ بیماران مبتلا به عفونت ثانویه ۶۴/۷۶ سال بود [۲۷]؛ علت تفاوت در نتایج این مطالعات، می‌تواند جامعه و حجم نمونه متفاوت باشد. در بررسی‌های انجام‌شده، به نظر می‌آید که بروز عفونت ثانویه باکتریایی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹، بیشتر در سنین بالاتر به‌وجود می‌آید. به‌طورکلی به‌نظر می‌آید که افزایش سن، به‌دنبال افزایش بیماری‌های زمینه‌ای، ضعف سیستم ایمنی و کهولت سن می‌تواند بدن را بیشتر مستعد عفونت ثانویه نماید. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۵۹/۱ درصد از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ با کشت خون مثبت مرد بودند. Kim و همکاران

(۲۰۲۰) نشان دادند که ۵۲/۲ درصد از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ به‌همراه یک پاتوژن دیگر تنفسی، زن هستند [۲۸] که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت. نتایج مطالعات اپیدمیولوژیکی درمورد شیوع کووید ۱۹ در دو جنس، نشان داده‌اند که این بیماری بیشتر مردان را درگیر می‌نماید [۳۰،۲۹]؛ از آن‌جایی که تعداد مبتلایان به کووید ۱۹ در مردان بیشتر است، این انتظار می‌رود که عفونت ثانویه در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در جنس مرد بیشتر باشد؛ طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO) که ۴۰ درصد از مردان در سراسر جهان در مقابل ۹ درصد از زنان سیگار مصرف می‌کنند [۸]. علاوه‌بر این، تصور می‌شود که زنان به احتمال زیاد مسائل بهداشتی و پیشگیری را بیشتر رعایت می‌کنند [۳۱]. نتایج کشت خون مثبت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان کوثر سمنان نشان داد که در میان باکتری‌های گرم منفی، کلبسیلا و سپس اشریشیا کلی و در میان باکتری‌های گرم مثبت، استافیلوکوکوس اورئوس شایع‌ترین میکروارگانیسم کشت‌شده بودند. نتایج مطالعه Ripa و همکاران (۲۰۲۱) در ایتالیا نشان داد که بیشتر عفونت‌های خون به‌دلیل عوامل بیماری‌زای گرم مثبت و به‌ویژه استافیلوکوک کوآگولاز منفی بود. در میان گرم منفی‌ها نیز آسینتوباکتر بومانی غالب بود [۲۶] که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت. Chen و همکاران (۲۰۲۰) در چین طی مطالعه خود در بررسی ۹۹ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ نشان دادند که ۱ نفر به عفونت باکتریایی ثانویه مبتلا بود و میکروارگانیسم آن آسینتوباکتر بومانی با مقاومت بالا بود [۲۹]. شریفی‌پور و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه خود نشان دادند که نتیجه کشت خون از نظر عفونت باکتریایی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شامل: ۱۷ مورد (۹۰ درصد) عفونت با Acinetobacter baumannii و دو مورد (۱۰ درصد) عفونت با staphylococcus aureus بود. تمام هفده مورد عفونت با Acinetobacter baumannii، به آنتی‌بیوتیک‌های مورد ارزیابی مقاوم بودند [۳۲]؛ علت تفاوت در نتایج این مطالعات، می‌تواند تفاوت در نمونه کشت‌شده باشد که در مطالعه حاضر فقط نمونه خون مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه Nori و همکاران (۲۰۲۱)، MRSA شایع‌ترین میکروارگانیسم کشت‌شده از نمونه خون بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بوده است [۳۳]. Bhatt و همکاران (۲۰۲۱) در آمریکا نشان دادند که شایع‌ترین باکتری کشت‌شده از نمونه خون بیماران مبتلا به کووید ۱۹، استافیلوکوک کوآگولاز منفی می‌باشد [۳۴]. وجود باکتری‌های مختلف در کشت خون بیماران مبتلا به کووید می‌تواند براساس موقعیت جغرافیایی انجام پژوهش متفاوت باشد. به‌طورکلی به‌نظر می‌رسد که شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های ایجادکننده عفونت ثانویه باکتریایی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹، استافیلوکوک کوآگولاز منفی، استافیلوکوکوس اورئوس، کلبسیلا و اشریشیا کلی باشد. نتایج آنتی‌بیوگرام نشان داد که در باکتری‌های گرم منفی، بیشترین حساسیت به جنتامایسین و بیشترین مقاومت به مروپنم بوده است و در میان باکتری‌های گرم مثبت، بیشترین حساسیت به اگزاسیلین و کوآموکسی‌کلاو و بیشترین مقاومت به مروپنم بوده است. Nori و همکاران (۲۰۲۱) در آمریکا نشان دادند که در بیماران مبتلا به کووید ۱۹، حساسیت کلبسیلا پنومونیه به سفالوسپورین‌ها، سیپروفلوکساسین و مروپنم طی سال‌های ۲۰۱۹ و ۲۰۲۰ به کمتر از ۱۰ درصد کاهش یافته است [۳۳]. مقاومت آنتی‌بیوتیکی یک مشکل جدّی بهداشت عمومی است. تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۵۰، مقاومت آنتی‌بیوتیکی مسؤول مرگ ۱۰ میلیون نفر خواهد بود [۳۵]. طیف مقاومت آنتی‌بیوتیکی از منطقه‌ای به منطقه دیگر متفاوت است، طبق آمار سیستم نظارت بر استفاده و مقاومت ضدمیکروبی جهانی ۲۰۱۹، می‌توان دریافت که مقاومت در برابر سیپروفلوکساسین برای عفونت‌های دستگاه ادراری از ۸/۴ تا ۹۲/۹ درصد برای اشریشیا کلی و از ۴/۱ تا ۷۹/۴ درصد برای کلبسیلا افزایش یافته است [۳۰]. نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. به‌نظر می‌رسد که مطالعات در این زمینه محدود باشد. بنابراین جهت رسیدن به یک نتیجه، مطالعات با حجم نمونه بیشتری نیاز است. در ابتدای شروع اپیدمی کووید ۱۹، استفاده از برخی آنتی‌بیوتیک‌ها نظیر آزیترومایسین، سفتازیدیم و داکسی سایکلین شایع بود که بعدها از دستورالعمل‌های درمانی حذف شد. بنابراین استفاده بی‌هدف از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانست موجب گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی گردد. نتایج مطالعه نشان داد که ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ با کشت خون مثبت، فوت شده‌اند. به‌طورکلی میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در کشورها، ۳/۴ درصد ذکر شده است [۳۶،۳۱]. میزان مرگ‌ومیر در بخش مراقبت‌های ویژه، ۲۵/۷ درصد بوده است [۳۷]. Goncalves و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ با عفونت همراه، ۵۰ درصد بوده است که به‌طور معنی‌داری بیشتر از سایرین می‌باشد [۳۸] که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. با جمع‌بندی نتایج مطالعات می‌توان این‌گونه بیان کرد که عفونت ثانویه در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، مرگ‌ومیر این بیماران را افزایش می‌دهد. یکی از ویژگی‌های این مطالعه، بررسی همزمان نتایج کشت خون و آنتی‌بیوگرام آن می‌باشد. از محدودیت‌های این مطالعه، حجم نمونه کم بوده است. علاوه‌بر این یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه، اجرای مطالعه به‌صورت توصیفی - مقطعی بود. مقطعی بودن مطالعه حاضر و اندازه‌گیری هم‌زمان مواجهه و پیامد که از ویژگی‌های این نوع مطالعات است،

امکان بررسی رابطه علیتی را میسر نساخت. بنابراین، تحلیل نتایج باید با احتیاط بیشتری صورت پذیرد. علاوه‌بر آن، به‌طور حتم، عوامل بسیاری وجود دارند که ممکن است بر آنتی‌بیوگرام و نوع باکتری حاصل از کشت خون در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ تأثیرگذار باشند که مسلماً بررسی همه این موارد، مخصوصاً عفونت و امکانات بیمارستانی، رفتارهای پرخطر بیمار و بیماری‌های زمینه‌ای، در یک مطالعه امکان‌پذیر نیست و به انجام مطالعات گسترده‌تری نیاز دارد.

نتیجه‌گیری

از مطالعه حاضر نتیجه‌گیری می‌شود که کلبسیلا شایع‌ترین باکتری در بین نمونه‌های خون کشت‌شده در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بوده است. باکتری‌های گرم منفی و مثبت، به‌ترتیب بیشترین حساسیت را به جنتامایسین و اگزاسیلین و کوآموکسی‌کلاو و بیشترین مقاومت را به مروپنم داشتند. درنهایت می‌توان گفت که عفونت ثانویه میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را افزایش می‌دهد.

تشکر و قدردانی

از مراکز تحقیقاتی سرطان و سلامت غذایی (نمک) که در انجام مرحل کار، همکاری لازم را داشتند؛ تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

[1] Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. ***J Hospital Infect*** 2020; 104(3): 246-51.
[2] Shakiba M, Nazari SSH, Mehrabian F, Rezvani SM, Ghasempour Z, Heidarzadeh A. Seroprevalence of COVID-19 virus infection in Guilan province, Iran. ***MedRxiv*** 2020; 27(2): 636.
[3] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. ***New England J Med*** 2020; 382: 1199-1207.
[4] Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. ***Jama*** 2020; 7(11): 549117.
[5] Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and bacterial superinfection: illuminating the immunologic mechanisms of disease. ***Infect Immunity*** 2015; 83(10): 3764-70.
[6] Wilson R, Dowling R, Jackson A. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. ***Eur Respiratory J*** 1996; 9(7): 1523-30.
[7] Paget C, Trottein F. Mechanisms of bacterial superinfection post-influenza: a role for unconventional T cells. ***Frontiers Immunol*** 2019; 10: 336.
[8] Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. ***Tropical Med Int Health*** 2020; 25(3): 278.
[9] Agaba P, Tumukunde J, Tindimwebwa J, Kwizera A. Nosocomial bacterial infections and their antimicrobial susceptibility patterns among patients in Ugandan intensive care units: a cross sectional study. ***BMC Res Notes*** 2017; 10(1): 349.
[10] Rawson TM, Moore LS, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. ***Clin Infect Dis*** 2020; 71(9): 2459-68.
[11] Medell M, Medell M, Martinez A, Valdes R. Characterization and sensitivity to antibiotics of bacteria isolated from the lower respiratory tract of ventilated patients hospitalized in intensive care units. ***Brazilian J Infect Dis*** 2012; 16(1): 45-51.
[12] Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Virus-induced secondary bacterial infection: a concise review. ***Therapeutics Clin Risk Manag*** 2015; 11: 1265.
[13] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. ***New England J Med*** 2020; 382: 727-733.
[14] Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. ***Jama*** 2020; 323(8): 709-10.
[15] Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. The toughest triage—allocating ventilators in a pandemic. ***New England J Med*** 2020; 382(21): 1973-5.
[16] Hunter DJ. Covid-19 and the stiff upper lip—The pandemic response in the United Kingdom. ***New England J Med*** 2020; 382(16): e31.
[17] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. ***Int J Antimicrobial Agents*** 2020; 56(1): 105949.
[18] Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. ***Clin Infect Dis*** 2020; 71(15): 769-77.
[19] Shenoy S, Taruna Yadav RM. Radhakrishna M. The antibiotic susceptibility patterns of uropathogenic Escherichia coli, with special reference to the fluoroquinolones. ***J Clin Diagnostic Res*** 2013; 7(6): 1027.
[20] Vellinga A, Tansey S, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW, Cormican M. Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with Escherichia coli: a multilevel model. ***J Antimicrobial Chemotherapy*** 2012; 67(10): 2523-30.

[21] Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on blood cultures. Journal of Microbiology, ***Immunol Infect*** 2010; 43(4): 347-9.
[22] Weinstein MP, Lewis JS. The clinical and laboratory standards institute subcommittee on antimicrobial susceptibility testing: background, organization, functions, and processes. ***J Clin Microbiol*** 2020; 58(3).
[23] Esper FP, Spahlinger T, Zhou L. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. ***J Infect*** 2011;63(4):260-6.
[24] Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller III RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus and bacterial co-infection in the United States. ***Crit Care Med*** 2012; 40(5): 1487.
[25] Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. ***Clin Microbiol Infect*** 2021; 27(3): 451-7.
[26] Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. ***Emerg Microbes Infect*** 2020; 9(1): 1958.
[27] Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. ***Jama*** 2020; 323(20): 2085-6.
[28] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. ***Lancet*** 2020; 395(10223): 507-13.
[29] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. ***New England J Med*** 2020;382(24):2372-4.
[30] Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. ***Virulence*** 2016; 7(3): 252-66.
[31] Johnson HD, Sholcosky D, Gabello K, Ragni R, Ogonosky N. Sex differences in public restroom handwashing behavior associated with visual behavior prompts. ***Perceptual Motor Skills*** 2003; 97(3 Pt 1): 805-10.
[32] Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. ***BMC Infectious Dis*** 2020;20(1):1-7.
[33] Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. ***Infect Control Hospital Epidemiol*** 2021;42(1):84-8.
[34] Bhatt PJ, Shiau S, Brunetti L, Xie Y, Solanki K, Khalid S, et al. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter Case-Control Study. ***Clin Infect Dis*** 2020;72(12):e995-1003.
[35] Neill JO. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations the review on antimicrobial resistance chaired. Review Paper-Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations: HM Government Wellcome Trust; 2014. p. 1-20.
[36] World Health Organization. Antimicrobial Resistance 2020. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance.
[37] Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. ***Jama*** 2020; 323(15): 1439-40.
[38] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 3 March 2020. Available at: https://www.who.int/dg/speeches/detail/ who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020. Accessed March 13, 2020.