Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 4
Pages: 416-427
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.416
Original Article

Determination of bacterial co-infection and antibiotic sensitivity patterns in COVID-19 patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) admitted to the intensive care unit of Shahid Beheshti Hospital in Kashan, Iran, during 2021-2022

Mojtaba Mirhoseini [1], Fatemeh Ghafarian Sayeli [1], Mohamad Javad Azadchehr [2], Mitra Motallebi [2,1*]

[1] Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
[2] Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

[*]**Corresponding author: Mitra Motallebi,** Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
Email: motallebi-m@kaums.ac.ir

Received: 19 July 2024 **Revised:** 30 September 2024 **Accepted:** 30 September 2024

Abstract

Background and Aim: Bacterial co-infections have emerged as significant contributors to mortality in patients with viral respiratory infections, particularly during the COVID-19 pandemic. This study aimed to determine the frequency of bacterial co-infections and the antibiotic sensitivity patterns of strains isolated from tracheal cultures of COVID-19 patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) admitted to the intensive care unit (ICU).

Methods: In this cross-sectional study, we examined 57 COVID-19 patients diagnosed with VAP by an infectious disease specialist at Shahid Beheshti Hospital in Kashan, Iran, during 2021-2022. Respiratory secretion samples were collected 48 hours after hospitalization. Following Gram staining, microbial tests and cultures were conducted on blood agar and MacConkey agar (MAC) media. The isolated bacterial colonies were identified using specific tests and cultivation in differential and selective media. Antibiotic susceptibility testing was performed according to CLSI guidelines, with sensitivity patterns determined using the agar diffusion method.

Results: Among the 57 COVID-19 patients with VAP, 31 (54.4%) were women, and 77% of the patients died. Hypertension and diabetes were the most frequently reported underlying conditions. The predominant bacteria isolated from tracheal cultures were Acinetobacter (50.9%), Klebsiella (33.3%), and coagulase-negative Staphylococcus (7%). Antibiogram results revealed that Acinetobacter exhibited the highest resistance to cotrimoxazole, meropenem, piperacillin, tazobactam, and ciprofloxacin, while Klebsiella showed the greatest resistance to piperacillin, tazobactam, ceftriaxone, ciprofloxacin, and ceftazidime.

Conclusion: The high prevalence of Gram-negative bacteria such as Klebsiella and Acinetobacter, along with significant antibiotic resistance in COVID-19 patients with VAP, poses a critical challenge for ICU personnel. Therefore, investigating the antimicrobial resistance of strains isolated from these patients can aid in timely treatment and rational antibiotic prescription.

Keywords: Ventilator-Associated Pneumonia (VAP), Drug resistance, COVID-19, Intensive Care Unit

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۳
صفحات: ۴۲۸-۴۱۶
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.416
اصیل پژوهشی

تعیین عفونت همزمان باکتریایی و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در بیماران کووید-۱۹ مبتلا به پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP) بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰

مجتبی میرحسینی [۱]، فاطمه غفاریان سایلی [۱]، محمدجواد آزادچهر [۲]، میترا مطلبی [۱،۲*]

[۱] گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۲] مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۴/۲۹ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۷/۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۷۲/۹

چکیده

زمینه و هدف: عفونت‌های همزمان باکتریایی به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به عفونت‌های تنفسی ویروسی، به‌ویژه در دوران همه‌گیری کووید-۱۹ اهمیت ویژه‌ای یافته‌اند. مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی عفونت همزمان باکتریایی و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های جدا شده از کشت تراشه بیماران کووید-۱۹ مبتلا به پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP) بستری در بخش مراقبت های ویژه انجام گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۵۷ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان (طی سال‌های ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱) که با تشخیص متخصص بیماری‌های عفونی مبتلا به VAP بودند، بررسی شدند. نمونه های ترشحات تنفسی بیماران پس از گذشت ۴۸ ساعت از بستری شدن آنها، اخذ گردید. پس از رنگ آمیزی گرم، تست های میکروبی و کشت در محیط های بلادآگار و مکانکی آگار انجام شد. کلنی های به دست آمده با استفاده تست‌های اختصاصی و کشت در محیط های افتراقی و انتخابی تعیین هویت شدند. در مرحله بعد به منظور انجام آنتی بیوگرام، آنتی‌بیوتیک‌ها بر طبق معیارهای CLSI انتخاب شدند و تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای هر یک از سویه ها با استفاده از روش انتشار در آگار انجام شد.

یافته‌ها: از ۵۷ بیمار کووید-۱۹ مبتلا به VAP، ۳۱ نفر (۵۴/۴٪) زن بودند و ۷۷٪ بیماران نیز فوت کردند. فشارخون بالا و دیابت به‌عنوان شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای گزارش شد. آسینتوباکتر، کلبسیلا و استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی به‌ترتیب با ۵۰/۹، ۳۳/۳ و ۷ درصد شایع‌ترین باکتری‌های جدا شده از کشت تراشه بیماران کووید-۱۹ مبتلا به VAP بودند. نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام، بیشترین مقاومت آسینتوباکتر را به‌ترتیب به کوتریموکسازول، مروپنم، پیپراسیلین تازوباکتام و سیپروفلوکساسین؛ و در خصوص کلبسیلا نیز بیشترین مقاومت را به پیپراسیلین تازوباکتام، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین و سفتازیدیم نشان داد.

نتیجه‌گیری: شیوع بالای باکتری‌های گرم منفی نظیر کلبسیلا و اسینتوباکتر، با مقاومت آنتی‌بیوتیکی قابل توجه در بیماران کووید-۱۹ مبتلا به VAP به‌عنوان یک چالش مهم برای کارکنان بخش مراقبت‌های ویژه است. لذا بررسی مقاومت ضد میکروبی سویه‌های جدا شده از بیماران کووید-۱۹ مبتلا به VAP می‌تواند در درمان به موقع بیماران و تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک‌ها موثر باشد.

کلیدواژه‌ها: پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP)، مقاومت دارویی، کووید-۱۹، بخش مراقبت های ویژه

*نویسنده مسئول: **میترا مطلبی**. پست الکترونیک: motallebi-m@kaums.ac.ir
آدرس: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

مقدمه

عفونت‌های همزمان باکتریایی یکی از عوامل مهم مرگ و میر در میان بیماران مبتلا به عفونت‌های دستگاه تنفسی با منشاء ویروسی می‌باشد. چالش بزرگی که برای تمایز بین عفونت ویروسی و باکتریایی وجود دارد، منجر به استفاده غیرضروری از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود. در طول همه‌گیری کووید-۱۹، علی‌رغم شیوع کم عفونت‌های همزمان باکتریایی در هنگام پذیرش (۳/۵ تا ۸ درصد)، تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها برای بیمارانی که با کووید-۱۹ شدید مراجعه می‌کنند، افزایش چشمگیری داشت. درمان آنتی‌بیوتیکی بیماران مبتلا به با کووید-۱۹ بدون در نظر گرفتن نتایج مبتنی بر کشت نمونه‌های تنفسی، منجر به ایجاد سویه‌های با مقاومت چندگانه نسبت به کلاس‌های مختلف آنتی‌بیوتیکی گردید [۱].

در میان بیش از ۷۰ میلیون نفر مبتلا به کووید-۱۹ در سراسر جهان، بسیاری از آنها به تهویه مکانیکی نیاز داشته و لذا استفاده از تهویه مکانیکی همیشه یکی از پایه های اصلی مراقبت‌های ویژه بود [۲, ۳]. با توجه به نقش اثبات شده عفونت همزمان باکتریایی به عنوان نتیجه‌ای از عفونت‌های تنفسی ویروسی و همچنین به دلیل پتانسیل وخیم شدن وضعیت بالینی ناشی از این عفونت‌ها و افزایش مرگ و میر در این بیماران و همچنین طولانی شدن و افزایش هزینه‌های بستری؛ پیشگیری، شناسایی و درمان زودهنگام VAP می‌تواند شانس درمان موفقیت آمیز را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ افزایش دهد [۴،۵]. مقایسه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و بیماران کووید-۱۹ دارای عفونت همزمان باکتریایی نشان داد که با وجود یکسان بودن علائمی مانند سرفه و تب در این دو گروه، بیماران کووید-۱۹ دارای عفونت همزمان باکتریایی، از تنگی نفس بیش‌تری رنج می‌برند. همچنین میزان مرگ و میر در این بیماران ۳ برابر بیش‌تر بود [۶].

پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (Ventilator Associated Pneumonia: VAP) برای توصیف پنومونی (عفونت ریه) در بیمارانی که بیش از ۴۸ ساعت تحت تهویه مکانیکی بوده‌اند به کار می‌رود. VAP دومین عفونت شایع بیمارستانی در میان بیماران اطفال و بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان است. اکثر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دارای لوله تراشه و تحت تهویه مکانیکی هستند. داشتن لوله تراشه به علت ورود مستقیم باکتری به راههای تنفسی تحتانی و وجود عواملی نظیر کاهش سطح هوشیاری، دهان باز و خشک، و میکروآسپیراسیون ترشحات، خطر VAP را افزایش داده و با افزایش طول مدت بستری و افزایش زمان اقامت در بیمارستان همراه است [۷]. VAP به دو نوع زودرس و دیررس تقسیم می‌شود. نوع زودرس در کمتر از ۵ روز پس از بستری در بیمارستان اتفاق می افتد، با پیش آگهی بهتری همراه است و توسط باکتری‌هایی ایجاد می‌شود که بهتر و موثرتر تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار می‌گیرند. نوع دیررس پس از گذشت ۵ روز بستری در بیمارستان رخ می‌دهد، با عوارض و مرگ و میر بالایی همراه است و با پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو مرتبط است [۸]. کلونیزاسیون میکروارگانیسم‌های پاتوژن در اوروفارنکس، آسپیراسیون این ارگانیسم ها به بخش‌های تحتانی دستگاه تنفسی و همچنین کاهش یا نقص در مکانیسم‌های دفاعی از جمله عوامل موثر در بیماری زایی VAP می‌باشند. وجود لوله تراشه می‌تواند از آسپیراسیون با حجم زیاد جلوگیری کند. اما باید توجه داشت که وجود لوله داخل تراشه و همزمان نیاز به ساکشن می‌تواند به مخاط نای آسیب برساند و در نتیجه کلونیزاسیون میکروارگانیسم ها را تسهیل کند. از طرفی توانایی تولید بیوفیلم از جنس گلیکوکالیکس بر روی سطح لوله توسط باکتری‌های پاتوژن، عامل مهمی در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی و مقابله با دفاع میزبان است [۹].

VAP در ۷ تا ۳۲ درصد عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی و در ۱۰ درصد از عفونت‌های مرتبط با دستگاه‌های کودکان گزارش شده است [۱۰-۱۲]. VAP معمولاً باکتریایی و عامل آن یک ارگانیسم منفرد است. با این حال عفونت‌های چندمیکروبی در حال افزایش است. باکتری‌هایی مانند استرپتوکوک پنومونیه و استافیلوکوکوس اورئوس به ترتیب ۳۵ و ۲۸ درصد از عفونت های همزمان را تشکیل می دهند [۱۳, ۱۴]. در یک بررسی گذشته‌نگر که در بخش‌های ICU سه بیمارستان انجام شد، شایع‌ترین ارگانیسم‌های جدا شده، استافیلوکوکوس اورئوس (۲۸/۴ درصد)، سودوموناس آئروژینوزا (۲۵/۲ درصد) و سایر ارگانیسم‌های گرم منفی (۲۶/۶ درصد) بودند [۱۵, ۱۶].

همان طور که گفته شد عفونت‌های همزمان باکتریایی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به عفونت‌های تنفسی ویروسی، به‌ویژه در بیماران کووید-۱۹، محسوب می‌شوند. شناسایی این عفونت‌ها می‌تواند به پیشگیری از عوارض جدی و مرگ میر، جلوگیری از مصرف غیرضروری آنتی‌بیوتیک‌ها، جلوگیری از گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی، کاهش هزینه‌های درمان و طول مدت بستری در بیمارستان کمک کند.

شیوع، بروز و ویژگی‌های عفونت‌های همزمان باکتریایی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌طور کامل شناخته نشده است و این موضوع به‌عنوان یک شکاف مهم در دانش علمی مطرح می‌باشد [۱۷].

از آن جایی که VAP به‌عنوان یک چالش برای کارکنان مراقبت‌های ویژه مطرح است [۱۸] و با توجه به احتمال بیشتر ابتلای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به VAP [۱۹]، هدف از انجام این مطالعه تعیین فراوانی عفونت همزمان باکتریایی و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه‌های جدا شده از کشت تراشه بیماران کووید-۱۹ مبتلا به VAP بستری در بخش مراقبت های ویژه بود.

روش‌ها

جامعه هدف این مطالعه مقطعی، بیماران مبتلا به کووید-۱۹، تحت تهویه مکانیکی حداقل به مدت ۴۸ ساعت و مبتلا به VAP در بخش مراقبت‌های ویژه طی سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰ در کاشان بودند.

با توجه به مطالعه غنی زاده و همکاران [۲۰]، ۸۰/۴ درصد افراد مبتلا به VAP به آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند و همچنین با در نظر گرفتن فاصله اطمینان ۹۵ درصد و خطای قابل قبول ۱۰ درصد تعداد۶۰ نفر به عنوان حداقل حجم نمونه انتخاب شد.

$$n = \frac{z^2(p(1-p))}{d^2}$$

بیماران در نظر گرفته شده، افراد مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بودند که با تشخیص متخصص بیماری های عفونی مبتلا به VAP بودند.

معیارهای ورود شامل علائم بالینی (تب بیش از ۳۸ درجه سانتیگراد، لکوسیتوز (L/ ۱۰۹ ×۱۱<) یا لکوپنی (L/ ۱۰۹ ×۳٫۵>) آسپیراسیون داخل تراشه چرکی، افزایش نیاز به اکسیژن، گزارش رادیولوژیک VAP به همراه کشت مثبت لوله تراشه بود. بیمارانی که تست حساسیت ضد میکروبی برای آنها انجام نشده بود و همچنین افراد با بیماری های زمینه ای نظیر دیابت بیماری‌های کلیوی و قلبی عروقی از مطالعه خارج شدند.

عکس‌های رادیولوژی با استفاده از دستگاه پرتو ایکس قفسه سینه توسط رادیولوژیست تایید شد و بررسی روایی و پایایی نتایج به ترتیب از طریق مقایسه نتایج با استاندارهای معتبر و استفاده از آزمون‌های تکراری صورت گرفت.

سن و جنس بیماران، مدت زمان بستری آن‌ها، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک جهت بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های ایجاد کننده VAP و بیماری‌های زمینه‌ای و نقص سیستم ایمنی از پرونده بیماران استخراج و ثبت شد.

جمع‌آوری نمونه ترشحات تراکئال بیماران توسط پرستار بخش و حداقل ۴۸ ساعت پس از بستری شدن آن‌ها در بیمارستان (نمونه‌های early VAP) صورت گرفت. پس از نمونه گیری و ارسال به آزمایشگاه بیمارستان، ابتدا رنگ آمیزی گرم و سپس کشت در محیط‌های بلاداگار و مکانکی آگارانجام شد و انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به‌مدت ۲۴ ساعت صورت گرفت. پلیت‌ها از نظر رشد باکتریایی توسط کارشناس ارشد میکروب شناسی آموزش دیده مورد بررسی قرار گرفتند و شناسایی کلنی های رشد یافته از لحاظ مثبت بودن باکتری‌های کلبسیلا پنومونیه، اسینتوباکتر، اشریشیا کلی، پروتئوس، سودوموناس آئروژینوزا، انتروکوک، استنوتروفوموناس مالتوفیلیا و سویه‌های استافیلوکوکوس کواگولاز منفی به وسیله سنجش میکروسکوپی و تست‌های بیوشیمیایی استاندارد صورت گرفت. این تست‌ها برای باکتری‌های گرم مثبت شامل بررسی وجود آنزیم کاتالاز و کواگولاز، کشت بر روی محیط مانیتول سالت آگار، تست DNase، تست حلالیت در صفرا و رشد در محیط حاوی ۶/۵ درصد NaCl و برای باکتری‌های گرم منفی شامل تست اکسیداز، تخمیر یا عدم تخمیر لاکتوز در محیط مک کانکی آگار یا ائوزین متیلن بلو آگار و کشت روی محیط های افتراقی مثل سیمون سیترات، TSI، MR/VP و اوره آگار بود [۹،۲۰].

در مرحله بعدی الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های ایجاد کننده VAP در این بیماران با استفاده از روش انتشار دیسک در آگار (Kirby -Bauer Disk diffusion method) و طبق دستور العمل CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) تعیین گردید. آنتی‌بیوتیک‌های مورد تایید دستورالعمل CLSI شامل آمپی سیلین (AMP10µg)، آمپی سیلین-سولباکتام (SAM 10/10µg)، آمیکاسین (AMK 30µg)، پیپراسیلین-تازوباکتام (TZP 100/10µg)، جنتامایسین (GEN 10µg)، سفالوتین (CEP 30µg)، سیپروفلوکساسین (CIP 5µg)، تری متوپریم-سولفامتوکسازول (SXT 1.25/23.75)، مروپنم (MEM 10µg)، سفتازیدیم (CAZ 30µg)، ریفامپین (RIF 5µg)، سفازولین (CFZ 30µg)، سفوکسیتین (FOX 30µg)، کلیندامایسین (CLI 2µg) و ونکومایسین (VAN 30µg) می باشد [۲۱].

محاسبات آماری

داده های جمع آوری شده با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و با استفاده از آمار توصیفی (توزیع فراوانی و میانگین و انحراف معیار) و آمار استنباطی (آزمون‌های کای اسکوئر، تی مستقل و یو ویتنی-من) تجزیه و تحلیل شد.

ملاحظات اخلاقی

کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان (IR.KAUMS.MEDNT.REC.1402.032) اخذ شد. رضایت نامه آگاهانه و کتبی از بیماران گرفته شد و اطلاعات بیماران محرمانه حفظ شد.

نتایج

میانگین سنی ۵۷ بیمار کووید-۱۹ مبتلا به VAP بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان شهید بهشتی کاشان ۱۷/۸۹±۶۲/۱۶ سال بود و ۵۴/۴٪ این بیماران، زن بودند. شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای، فشار خون بالا (۴۷/۴ درصد) و دیابت (۳۵/۱ درصد) ثبت شد (جدول ۱).

شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک تجویز شده در این بیماران شامل ونکومایسین (۵۷/۹ درصد)؛ ایمی‌پنم (۴۰/۴ درصد)، سفتریاکسون (۲۶/۳ درصد)، تازوسین (۲۶/۳ درصد)، لووفلوکساسین (۲۲/۸ درصد)، کلیندامایسین (۲۱/۱ درصد) و مروپنم (۲۱/۱ درصد) بود. میانگین مدت زمان بستری در بیماران مورد پژوهش ۲/۸±۲۷/۳۷ روز بود و ۷۷ درصد بیماران فوت کردند. یافته های به دست آمده

در رابطه با توزیع فراوانی عفونت همزمان در بیماران نشان داد که تنها یک نفر (مرد، ۶۱ ساله و بدون بیماری زمینه‌ای) دارای عفونت همزمان (موکورمایکوزیس) بوده است و ۸ نفر از بیماران (۱۴٪) دچار عفونت همزمان کووید-۱۹ و پنومونی مرتبط با ونتیلاتور ناشی از باکتری های ذکر شده در شکل ۱ بودند.

نتایج حاصل از توزیع فراوانی باکتری‌های جدا شده از کشت تراشه بیماران نشان داد که آسینتوباکتر با ۲۹ مورد (۵۰/۹ درصد) شایع‌ترین باکتری جدا شده و کلبسیلا با ۳۳/۳ درصد در رتبه بعدی قرار دارد (شکل ۱).

نتایج حاصل از سنجش ضد میکروبی و انجام آنتی بیوگرام برای شایع ترین باکتری های جدا شده از کشت تراشه بیماران (کلبسیلا، اسینتوباکتر و استافیلوکوکوس های کواگولاز منفی) درصد مقاومت بین ۷۰ تا ۱۰۰ درصد برای سویه های کلبسیلا و اسینتوباکتر و بین ۲۵ تا ۱۰۰ درصد برای سویه های استافیلوکوکوس را نسبت به آنتی بیوتیک های مورد نظر نشان داد (شکل ۲ و۳).

جدول ۲، عفونت همزمان باکتریایی متفاوتی را در دو جنس مرد و زن نشان نداد (P=۰/۰۹). مقایسه فراوانی میکروارگانیسم های جدا شده از کشت تراشه در بین دو جنس نیز تفاوت معنی داری نداشت (P=۰/۱۷). مقایسه فراوانی مرگ و میر در دو جنس تفاوت معنی داری را نشان نداد و با اینکه مدت بستری در مردان کمی بیشتر از زنان بود ولی این تفاوت معنی دار نبود (P≥۰/۰۵). با این حال، میان پیامد نهایی (مرگ) و مدت بستری و سن رابطه معنی دار برقرار بود (P≤۰/۰۵)، به طوری که در بیماران با سن بالاتر از ۶۰ سال، میزان مرگ و طول مدت بستری بیشتر بود.

از طرف دیگر تنها میان مقاومت آنتی بیوتیکی سفوکستین و سیپروفلوکساسین در میان جنسیت رابطه معنی دار وجود داشت. به صورتی که مقاومت به سفوکستین در استاف های کواگولاز منفی و سیپروفلوکساسین در کلبسیلا در میان زنان بیشتر بوده است (P≤۰/۰۵) (جدول ۳). در خصوص سایر آنتی بیوتیک ها تفاوتی در جنس مرد و زن دیده نشد (P≥۰/۰۵). نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد آمیکاسین، جنتامایسین، سفالکسین، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین و تری متوپریم سولفامتوکسازول و مروپنم با سن رابطه معنی دار داشت (P≤۰/۰۵)، به طوری که در جمعیت مسن تر میزان مقاومت آنتی بیوتیکی بیشتری گزارش شد.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک ۵۷ بیمار کووید-۱۹ مبتلا به VAP بستری در بخش ICU بیمارستان شهید بهشتی کاشان

		فراوانی (درصد)
جنس	مرد	۲۶ (۴۵/۶)
	زن	۳۱ (۵۴/۴)
سن (سال)		۶۲/۱۷ ± ۱۶/۸۹
بیماری زمینه‌ای	دیابت	۲۰ (۳۵/۱)
	فشار خون بالا	۲۷ (۴۷/۴)
	قلبی-عروقی	۷ (۱۲/۳)
	چربی خون بالا	۷ (۱۲/۳)
	ریوی-تنفسی	۵ (۸/۸)
	تیروئید	۱ (۱/۸)
	آنمی	۱ (۱/۸)
	نورولوژیک	۲ (۳/۵)
	بدخیمی	۱ (۱/۸)

جدول ۲. توزیع باکتری های جدا شده، میزان مرگ و میر و مدت بستری بر حسب جنس و سن در ۵۷ بیمار کووید-۱۹ مبتلا به VAP بستری در بخش ICU بیمارستان شهید بهشتی کاشان

متغیرها						
جنسیت و سن	عفونت همزمان باکتریایی	اسینتوباکتر جدا شده از کشت تراشه	کلبسیلا جدا شده از کشت تراشه	استاف کواگولاز منفی جدا شده از کشت تراشه	مرگ	مدت بستری
زن	۳ (۳۷/۵)	۱۵ (۵۱/۷)	۱۰ (۵۲/۶)	۲ (۵۰)	۲۳ (۵۲/۲)	۲۶/۹۴ ± ۱۷/۹۱
مرد	۵ (۶۲/۵)	۱۴ (۴۸/۲)	۹ (۴۷/۳)	۲ (۵۰)	۲۱ (۴۷/۷)	۲۸/۱۱ ± ۲۲/۲۱
P	*۰/۰۹		*۰/۱۷		**۰/۸۷	***۰/۰۶
کمتر از ۶۰ سال	۳ (۳۷/۵)	۱۳ (۴۴/۸)	۱۱ (۵۷/۸)	۲ (۵۰)	۱۷ (۳۸/۶)	۲۶/۰۲ ± ۱۹/۸۲
بیشتر از ۶۰ سال	۵ (۶۲/۵)	۱۶ (۵۵/۱)	۸ (۴۲/۱)	۲ (۵۰)	۲۷ (۶۱/۳)	۲۸/۳۴ ± ۲۰/۱۵
P	*۰/۰۹		*۰/۱۱		**۰/۰۱	***۰/۰۴

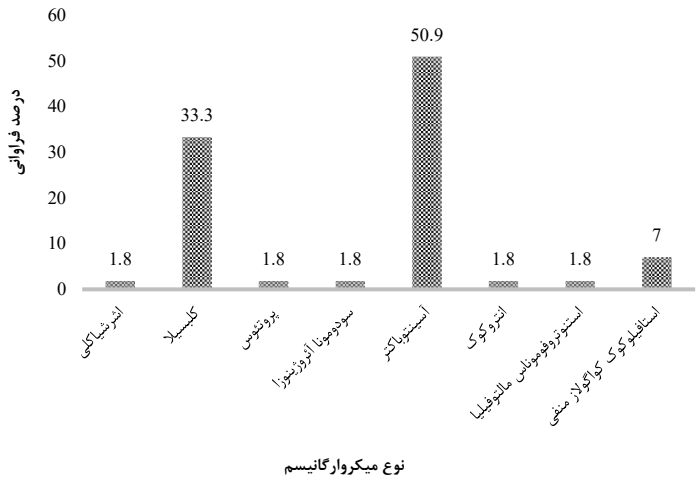
Independent T test***Chi square test **Fisher exact test

جدول ۳. توزیع مقاومت آنتی بیوتیکی بر حسب جنس و سن در ۵۷ بیمار کووید-۱۹ مبتلا به VAP بستری در بخش ICU بیمارستان شهید بهشتی کاشان

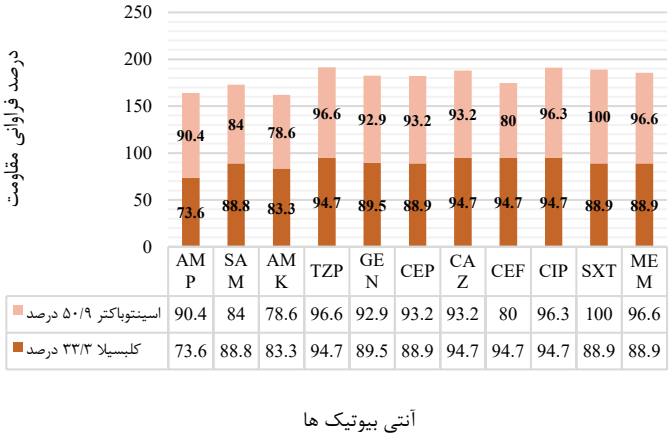
آنتی‌بیوتیک-های مورد سنجش	باکتری های مورد بررسی	متغیرها					
		مقاومت آنتی-بیوتیکی در مرد	مقاومت آنتی-بیوتیکی در زن	P	مقاومت آنتی-بیوتیکی در کمتر از ۶۰ سال	مقاومت آنتی-بیوتیکی در بیشتر از ۶۰ سال	P
AMP	کلبسیلا	۸ (۵۷/۱)	۶ (۴۲/۸)	٭۰/۷۸	۴ (۲۸/۵)	۱۰ (۷۱/۴)	٭۰/۰۹
	اسینتوباکتر	۹ (۴۷/۳)	۱۰ (۵۲/۶)		۱۰ (۵۲/۶)	۹ (۴۷/۳)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
SAM	کلبسیلا	۷ (۴۳/۷)	۹ (۵۶/۲)	٭۰/۸۹	۱۰ (۶۲/۵)	۶ (۳۷/۵)	٭۰/۰۷
	اسینتوباکتر	۱۰ (۴۷/۶)	۱۱ (۵۲/۴)		۸ (۳۸)	۱۳ (۶۲)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
AMK	کلبسیلا	۶ (۴۰)	۹ (۶۰)	٭٭۰/۱۷	۶ (۴۰)	۹ (۶۰)	٭٭۰/۰۵
	اسینتوباکتر	۱۰ (۴۵/۴)	۱۲ (۵۴/۶)		۸ (۳۶/۳)	۱۴ (۶۳/۶)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
TZP	کلبسیلا	۹ (۵۰)	۹ (۵۰)	٭۰/۲۶	۸ (۴۴/۴)	۱۰ (۵۵/۵)	٭۰/۱۱
	اسینتوباکتر	۱۶ (۵۷/۱)	۱۲ (۴۲/۸)		۱۲ (۴۲/۸)	۱۶ (۵۷/۱)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
GEN	کلبسیلا	۸ (۴۷)	۹ (۵۳)	٭۰/۱۱	۸ (۴۷)	۹ (۵۳)	٭۰/۰۵
	اسینتوباکتر	۱۴ (۵۳/۸)	۱۲ (۴۶/۱)		۱۰ (۳۸/۴)	۱۶ (۶۱/۵)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	۱ (۱۰۰)		۰	۱ (۱۰۰)	
RIF	کلبسیلا	-	-	٭۱	-	-	-
	اسینتوباکتر	-	-		-	-	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)		-	۲ (۱۰۰)	
CFZ	کلبسیلا	-	-	٭٭۰/۶۳	-	-	٭٭۰/۶۳
	اسینتوباکتر	-	-		-	-	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	۲ (۶۶/۶)	۱ (۳۳/۳)		۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۶)	
CEP	کلبسیلا	۹ (۵۶/۳)	۷ (۴۳/۷)	٭٭۰/۷۸	۷ (۴۳/۷)	۹ (۵۶/۳)	٭٭۰/۰۳
	اسینتوباکتر	۱۴ (۵۱/۸)	۱۳ (۴۸/۱)		۱۰ (۳۷)	۱۷ (۶۳)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
CAZ	کلبسیلا	۹ (۵۰)	۹ (۵۰)	٭۰/۸۷	۹ (۵۰)	۹ (۵۰)	٭۰/۳۲
	اسینتوباکتر	۱۲ (۴۴/۴)	۱۵ (۵۵/۵)		۱۱ (۴۰/۷)	۱۶ (۵۹/۳)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
CEF	کلبسیلا	۸ (۴۴/۴)	۱۰ (۵۵/۵)	٭۰/۸۴	۶ (۳۳/۳)	۱۲ (۶۶/۶)	٭۰/۰۴
	اسینتوباکتر	۷ (۴۳/۷)	۹ (۵۶/۲)		۶ (۳۷/۵)	۱۰ (۶۲/۵)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
CEM	کلبسیلا	-	-	-	-	-	-
	اسینتوباکتر	-	-		-	-	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
FOX	کلبسیلا	-	-	٭۰/۰۵	-	-	٭۱
	اسینتوباکتر	-	-		-	-	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	۱ (۲۵)	۳ (۷۵)		۲ (۵۰)	۲ (۵۰)	
CIP	کلبسیلا	۵ (۲۷/۷)	۱۳ (۷۲/۲)	٭٭۰/۰۴	۵ (۲۷/۷)	۱۳ (۷۲/۲)	٭٭۰/۰۳
	اسینتوباکتر	۱۲ (۴۶/۱)	۱۴ (۵۳/۸)		۱۰ (۳۸/۴)	۱۶ (۶۱/۵)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۶)		۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۶)	
CLI	کلبسیلا	-	-	٭۱	-	-	-
	اسینتوباکتر	-	-		-	-	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)		-	۲ (۱۰۰)	
SXT	کلبسیلا	۸ (۵۰)	۸ (۵۰)	٭۰/۶۷	۶ (۳۷/۵)	۱۰ (۶۲/۵)	٭۰/۰۵
	اسینتوباکتر	۱۲ (۴۴/۴)	۱۵ (۵۵/۵)		۱۰ (۳۷)	۱۷ (۶۳)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	۱ (۱۰۰)	۰		۱ (۱۰۰)	-	
MEM	کلبسیلا	۷ (۴۳/۷)	۹ (۵۶/۲)	٭۰/۱۲	۲ (۱۲/۵)	۱۴ (۸۷/۵)	*۰/۰۱
	اسینتوباکتر	۱۷ (۶۰/۷)	۱۱ (۳۹/۲)		۱۱ (۳۹/۲)	۱۷ (۶۰/۷)	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	-	-		-	-	
VAN	کلبسیلا	-	-	-	-	-	-
	اسینتوباکتر	-	-		-	-	
	استافیکوکوس کواگولاز منفی	۰	۱ (۱۰۰)		-	۱ (۱۰۰)	

*Chi square test **Fisher exact test

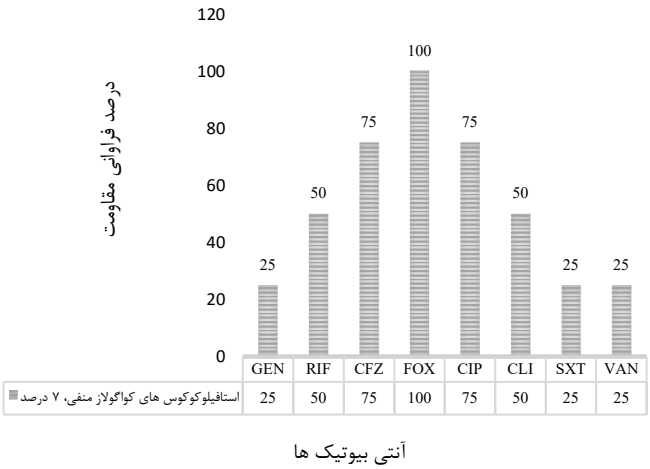
آمپی سیلین (AMP10µg)، آمپی سیلین-سولباکتام (SAM 10/10µg)، آمیکاسین (AMK 30µg)، پیپراسیلین-تازوباکتام (TZP 100/10µg)، جنتامایسین (GEN 10µg)، سفالوتین (CEP 30µg)، سیپروفلوکساسین (CIP 5µg)، تری متوپریم-سولفامتوکسازول (SXT 1.25/23.75)، مروپنم (MEM 10µg)، سفتازیدیم (CAZ 30µg)، ریفامپین (RIF 5µg)، سفازولین (CFZ 30µg)، سفوکسیتین (FOX 30µg)، کلیندامایسین (CLI 2µg)، ونکومایسین (VAN 30µg)



شکل ۱. توزیع درصد فراوانی باکتری‌های جدا شده از کشت تراشه ۵۷ بیمار کووید-۱۹ مبتلا به VAP بستری در بخش ICU بیمارستان شهید بهشتی کاشان



شکل ۲. درصد فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های کلبسیلا و اسینتوباکتر جدا شده از کشت تراشه ۵۷ بیمار کووید-۱۹ مبتلا به VAP بستری در بخش ICU بیمارستان شهید بهشتی کاشان



شکل ۳. درصد فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های استافیلوکوکوس کواگولاز منفی جدا شده از کشت تراشه ۵۷ بیمار کووید-۱۹ مبتلا به VAP بستری در بخش ICU بیمارستان شهید بهشتی کاشان

بحث

عفونت های همزمان باکتریایی یکی از مهم ترین عوامل خطر در بیماران بستری در بیمارستان با بیماری شدید به شمار می روند [۲۲]. VAP یکی از مهم ترین عفونت های ایجاد شده در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان است. گزارش های مختلف نشان داده که تقریبا نیمی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت ویژه به این عفونت مبتلا می شوند [۲۳]. تشخیص سریع عفونت‌های باکتریایی ثانویه به خصوص در گروه-های در معرض خطر می‌تواند نتیجه درمان را بهبود ببخشد؛ در نتیجه نیاز مستمر به انجام مطالعات برای تشخیص عفونت‌های ثانویه باکتریایی و درمان آنها وجود دارد.

در رابطه با فراوانی باکتری‌های جدا شده از نمونه های تراشه، مطابق با نتایج پژوهش حاضر که آسینتو باکتر با ۵۰/۹ درصد و کلبسیلا با ۳۳/۳ درصد شایع‌ترین باکتری‌های جدا شده از نمونه‌های تراشه گزارش شدند، در مطالعه کیایی و همکاران که در اصفهان انجام شد نیز، آسینتوباکتر و کلبسیلا شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های جدا شده از کشت لوله تراشه بیماران بودند [۲۴]. در مطالعه برزگر و همکاران که در مازندران انجام شد، انتروباکتر، سودوموناس، کلبسیلا و اسینتوباکتر به‌ترتیب جزو شایع-ترین میکروارگانیسم‌ها گزارش شدند [۹]. همچنین در مطالعه صادقی و همکاران که در بابل انجام شد، اسینتوباکتر، سودوموناس، استافیلوکوک و کلبسیلا به‌ترتیب بیشترین فروانی را در نتایج کشت لوله تراشه داشتند [۲۵]. در مطالعه دیگری که توسط علیخانی و همکاران در دو بیمارستان استان مازندران انجام شد، شایع ترین میکروارگانیسم حاصل از کشت لوله تراشه استاف کوآگولاز منفی بود [۲۶]. در مطالعه Chi و همکاران نیز آسینتوباکتر و استافیلوکوک ارئوس شایع‌ترین پاتوژن‌های تشکیل دهنده VAP بودند [۲۷]. در سایر مطالعات نیز استافیلوک، آسینتوباکتر و انتروباکترها شایع ترین ارگانیسم‌های ایجاد کننده VAP بودند [۱۶, ۲۸, ۲۹]. از جمله مواردی که سبب شایع شدن این ارگانیسم‌ها می‌شود می‌توان به مقاومت بالای آنها به کلاس های مختلف آنتی بیوتیکی اشاره کرد. به علاوه تضعیف سیستم ایمنی بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه، این بیماران را بیشتر در معرض عفونت های بیمارستانی از جمله پنومونی وابسته به ونتیلاتور ناشی از این باکتری‌ها قرار می‌دهد. یکی دیگر از عوامل مؤثر در شایع شدن میکروارگانیسم‌های ایجادکننده VAP می‌تواند طول مدت بستری بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه باشد. بیمارانی که برای مدت طولانی تحت تهویه مکانیکی قرار می‌گیرند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عفونت‌های بیمارستانی هستند. این مدت زمان طولانی بستری می‌تواند به تجمع و تکثیر باکتری‌های مقاوم در محیط بیمارستانی منجر شود. به‌طور کلی، ترکیب عوامل محیطی، بالینی و درمانی می‌تواند به شایع شدن این ارگانیسم‌ها و افزایش شیوع پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه منجر شود.

نتایج حاصل از کشت ۴۵ نمونه تراشه که توسط Zaki و همکاران انجام شد نشان داد که عوامل ایجاد کننده پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماران مبتلا به کووید شامل کلبسیلا با فراوانی ۳۴/۶۱ درصد، اشریشیا کلای، اسینتوباکتر و سودوموناس به ترتیب با ۱۹/۲۳ و ۱۱/۵ و ۱۱/۵ درصد می‌باشند [۲۳]. در مطالعه ای مشابه نیز که بر روی ۶۹ نمونه تنفسی با نتیجه کشت مثبت از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ صورت گرفت، رایج‌ترین میکروارگانیسم‌های باکتریایی ایزوله شده، کلبسیلا پنومونیه (۲۳ نمونه، ۳۳/۳ درصد)، اسینتوباکتر بائومانی (۱۵ نمونه، ۲۱/۷۳ درصد) و سودوموناس آئروژینوزا (۱۳ نمونه، ۱۸/۸۴ درصد) گزارش شدند [۳۰].

در رابطه با الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که باکتری‌های آسینتوباکتر و کلبسیلا به تمامی آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده، دارای سطح بالایی از مقاومت هستند.

بیشترین مقاومت آسینتوباکتر به ترتیب به کوتریموکسازول، مروپنم، پیپراسیلین تازوباکتام و سیپروفلوکساسین؛ و در خصوص کلبسیلا نیز بیشترین مقاومت به پیپراسیلین تازوباکتام، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین و سفتازیدیم گزارش شد. مشابه نتایج حاصل از این پژوهش، در مطالعه برزگر و همکاران بیشترین مقاومت آسینتوباکتر به کوتریموکسازول، ایمی پنم، سفتریاکسون و مروپنم و بیشترین مقاومت کلبسیلا مرتبط با مروپنم، ایمی پنم، آمیکاسین و سفتریاکسون گزارش گردید [۹]. در مطالعه کیایی و همکاران، آسینتوباکتر به‌ترتیب به اگزاسیلین، سفتازیدیم، سفوتاکسیم، مروپنم و سیپروفلوکساسین بیشترین مقاومت را داشت. کلبسیلا نیز به سفپیم، سفتازیدیم و سفوتاکسیم بیشترین مقاومت را نشان داد [۲۴]. سایر مطالعات انجام شده در ایران نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند [۲۵, ۲۶]. نتایج حاصل از مطالعه Jamnani و همکاران نشان داد که همه سویه‌های اسینتوباکتر جدا شده از کشت تراشه بیماران مبتلا به کووید-۱۹، به آنتی بیوتیکهای آمیکاسین، جنتامایسین، سفیکسیم و ایمی پنم مقاوم هستند [۳۱]. این نتایج نشان می‌دهد امروزه آسینتوباکتر به بسیاری از آنتی-بیوتیک‌های رایج مقاومت بالایی دارد. این میزان مقاومت بالا به دلیل مکانیسم های مختلفی از جمله کنترل انتقال آنتی بیوتیک از طریق غشاء، تغییر اهداف آنتی بیوتیکی و غیر فعال سازی آنزیمی آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد [۳۲]. همچنین عواملی مانند استفاده طولانی مدت اجسام خارجی مانند کاتترهای ادراری و تهویه مکانیکی در ظهور باکتری های گرم منفی مقاوم به چند دارو موثر هستند. این مقاومت پیامدهای نامطلوبی نظیر مرگ و میر و طولانی شدن روند بستری بیمار را موجب می شود [۳۱]. سویه‌های مقاوم اسینتوباکتر در میان بیمارانی که به بیمارستان مراجعه می‌کنند رایج نیستند و عفونت های اکتسابی از بیمارستان توسط این باکتری ها

سبب نگرانی های زیادی در سیستم بهداشت و سلامت شده است [۳۳].

این مطالعه مقاومت بالای کلبسیلا را نیز نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف نشان داد اگرچه این میزان از مقاومت، پایین تر از آسینتوباکتر بود. مکانیسم مقاومت کلبسیلا به ۵ روش می باشد که شامل غیرفعال سازی و اصلاح آنتی بیوتیک آنزیمی، تغییر تارگت های آنتی بیوتیکی، از دست دادن پورین و موتاسیون، افزایش بیان پمپ انتقال آنتی بیوتیک و تشکیل بیوفیلم می باشد. مشابه با نتایج پژوهش حاضر، در مطالعهKar و همکاران یکی از میکروارگانیسم های رایج به دست آمده از نمونه های تنفسی، کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند دارو بود [۳۰]. در مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر نیز مقاومت آنتی بیوتیکی بالایی از این دو میکروارگانسیم گزارش شده است [۳۴]. نتایج در بیشتر مطالعات، با مطالعه ما همسو بود و تفاوت‌هایی که در درصد فراوانی مقاومت‌ها دیده می شود می‌تواند متاثر از تفاوت در الگوی آنتی بیوتیکی و همچنین عفونت های همزمان بیماران و اثر همزمانی ابتلا به کووید-۱۹ باشد [۳۵-۳۸].

در این مطالعه ۷ درصد از سویه های جدا شده از کشت تراشه بیماران مبتلا به کووید، مربوط به استافیلوکوکوس های کواگولاز منفی بود. در مطالعه Doubravska و همکاران نیز مشابه مطالعه حاضر، فراوانی استافیلوکوکوس‌های جدا شده از کشت تراشه بیماران ۱۰ درصد گزارش شد [۳۹]. در رابطه با الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری‌های گرم مثبت جدا شده از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در این مطالعه، همه سویه‌ها به سفوکسیتین مقاوم بودند و کمترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ونکومایسین گزارش شد. در متاآنالیزی که توسط حسن پور و همکاران در خصوص میزان مصرف و مقاومت به ونکومایسین انجام شد، نشان از مصرف زیاد این آنتی بیوتیک در اکثر نقاط ایران دارد که این امر می‌تواند دلیل پایین بودن فراوانی عوامل گرم مثبت به خصوص استافیلوکوک ارئوس در مطالعات ایران باشد [۴۰]. در این مطالعه نیز ونکومایسین بیشترین آنتی‌بیوتیک استفاده شده جهت درمان بیماران بود. با توجه به آنکه در بیمارستان محل مطالعه، درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی بر درمان مبتنی بر پاسخ کشت ترجیح داده می‌شود و زمانی کشت درخواست می‌شود که بیمار به درمان‌های تجربی پاسخ نداده باشد لذا می‌توان انتظار داشت با توجه به استفاده بسیار از ونکومایسین، عوامل گرم مثبت کمی از کشت لوله تراشه ایزوله شوند.

در این مطالعه میزان مرگ و میر در حدود ۷۷٪ و مدت بستری به طور متوسط ۲۷/۲ روز بوده است. میزان مرگ و میر این بیماری از ۲۰٪ تا ۷۰٪ در زمان غیرهمه گیری کووید-۱۹ گزارش شده است [۴۱-۴۵]. در پژوهش دیگری که در طول همه گیری کووید-۱۹ انجام شد، نیز افزایش خطر مرگ و میر VAP همزمان با کووید-۱۹ ثبت شد [۴۶]. با توجه به این که خصوصیات زمینه ای نظیر سن و جنس و بیماری زمینه ای در این مطالعه، مشابه موارد ذکر شده می باشد به نظر می رسد که بیماری کووید-۱۹ عامل بالاتر بودن مرگ و میر بیماران است چرا که، بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که بستری در ICU و مورد تهویه مکانیکی قرار می گیرد در رده بیماران با خطر بالایی از مرگ و میر قرار دارند [۴۷]. لذا می توان گفت علاوه بر خطر بالای مرگ ومیر VAP، خطرات مرتبط با بیماری کووید-۱۹ موجب این فراوانی بالا در این مطالعه شده است. در خصوص طول بستری نیز نتایج مشابهی در سایر مطالعات گزارش شده است. در مطالعه ای Wicky و همکاران میانگین ۲۶ روز بستری را در این بیماران گزارش دادند [۴۸]، در مطالعه افشاری و همکاران نیز نتیجه مشابه گزارش شد [۴۹] که نشان از بستری طولانی مدت این بیماران دارد.

در خصوص بررسی یافته‌های پژوهش بر اساس جنس و سن؛ به صورت کلی، جنسیت عامل تاثیرگذار بر معنی داری روابط نبود و تنها میان مقاومت آنتی بیوتیکی سفوکستین در میان جنسیت رابطه معنادار دیده شد، به طوری که مقاومت به سفوکستین در استافیلوکوکوس های کوآگولاز منفی در میان جنسیت زن مقاومت بالاتری داشت. البته با توجه به تعداد بسیار پایین گونه‌های مثبت استافیلوکوکوس های کوآگولاز منفی نیاز به بررسی در حجم نمونه بالاتری است. Rousham و همکاران در سال ۲۰۲۳ در بریتانیا به بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی بر حسب جنسیت و ریسک فاکتورهای آن پرداختند. نتایج نشان داد که مقاومت آنتی بیوتیکی در زنان شیوع بالاتری دارد و عاملی که در این مطالعه به عنوان ریسک فاکتور معرفی شد مصرف بیشتر آنتی بیوتیک توسط زنان بدون نسخه و تجویز پزشک بود و مصرف خودسرانه عامل مهمی بر مقاومت آنتی بیوتیکی معرفی گردید [۵۰]. مطالعه دیگری که توسط Lee و همکاران انجام شد، حساسیت پاتوژن‌های عامل مولد عفونت ادراری به سفوکستین در مردان و زنان بررسی گردید، نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده کاهش حساسیت به سفوکستین در مردان بود. البته در این مطالعه، عفونت ادراری و میکروارگانسیم-های عامل آن بررسی شده که با توجه به آنکه مردان اگر به عفونت ادراری مبتلا شوند از نوع پیچیده می‌باشد این مقاومت می‌تواند تنها در خصوص عفونت‌های ادراری صادق باشد و به سایر منشاهای عفونت ارتباطی نداشته باشد [۵۱].

در رابطه با سن، نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد، میان پیامد نهایی (مرگ) و مدت بستری و سن رابطه معنی دار برقرار است ($P\leq ۰/۰۵$). به صورتی که در بیماران با سن بالاتر از ۶۰ سال میزان مرگ و طول مدت بستری بالاتر است. همچنین آمیکاسین، جنتامایسین، سفالکسین، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین و تری متوپریم سولفامتوکسازول و مروپنم با سن رابطه معنی‌دار دارد ($P\leq ۰/۰۵$)، به صورتی که در جمعیت مسن‌تر میزان مقاومت بالاتری گزارش شده است. با توجه به این نتایج می‌توان این‌گونه برداشت کرد که مقاومت آنتی بیوتیکی می‌تواند با مرگ و میر و طول مدت

بستری بالاتری در ارتباط باشد. البته در خصوص مرگ و طول مدت بستری عوامل دیگری نیز نظیر بیماری‌های زمینه‌ای در سالمندان بر مرگ و میر موثر هستند [۵۲]. مشابه با مطالعه حاضر، Arvanitis و همکاران نیز به بررسی پیامد بیماران VAP و ارتباط آن با سن بیماران پرداختند، نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران بالای ۶۵ سال بود [۵۳]. در سایر مطالعات نیز نتایج حاکی از افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی باکتریایی بیماران VAP در سنین بالاتر است [۵۴،۵۵]. در این مطالعه نیز به نظر می رسد، با توجه به آنکه بسیاری از آنتی‌بیوتیک-های مقاوم بیشتر در بیمارستان مورد استفاده قرار می‌گیرند، بستری‌های مکرر در سالمندی عامل مهم و تاثیر گذاری بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی باشد.

نتیجه‌گیری

شیوع بالای باکتری‌های گرم منفی نظیر کلبسیلا و آسینتوباکتر، به همراه مقاومت آنتی‌بیوتیکی قابل توجه آنها در بیماران کووید-۱۹ مبتلا به VAP، به‌عنوان یک چالش مهم و پیچیده برای کارکنان ICU شناخته می‌شود که این وضعیت اثرات منفی بر کیفیت مراقبت از بیماران دارد، همچنین می‌تواند عواقب جدی برای سلامت عمومی و سیستم‌های بهداشتی نیز به همراه داشته باشد. باکتری‌های گرم منفی به دلیل توانایی‌های خاص خود در ایجاد عفونت‌های شدید، به ویژه در بیماران با سیستم ایمنی ضعیف، به سرعت در محیط‌های بیمارستانی گسترش می‌یابند. در شرایطی که بیماران به علت عفونت‌های ویروسی مانند کووید-۱۹ در وضعیت بحرانی قرار دارند و ممکن است تحت ونتیلاتور قرار گیرند، این باکتری‌ها می‌توانند به‌عنوان عفونت‌های ثانویه و خطرناک عمل کنند. به همین دلیل، بررسی مقاومت ضد میکروبی سویه‌های جدا شده از این بیماران می‌تواند نقش کلیدی در بهبود نتایج درمانی ایفا کند و به پزشکان در مورد تجویز منطقی آنتی-بیوتیک کمک کند، که این امر می‌تواند به کاهش عوارض ناشی از عفونت‌های باکتریایی و بهبود کیفیت مراقبت از بیماران بیانجامد.

تشکر و قدردانی: نتایج این تحقیق حاصل پایان نامه نویسنده اول در رشته پزشکی عمومی است. بدین وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی کاشان تشکر و قدردانی می‌شود.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Zaki SS, Sawaf GE, Ahmed AA, Baess AI, Beshey BN, ELSheredy A. Pattern of antibiotic use and bacterial co-infection in hospitalized Covid-19 patients. Egyptian J Bronchol. 2023; 17(1): 20. doi:10.1186/s43168-023-00195-5
2. Organization WH. Coronavirus disease (COVID-19): weekly epidemiological update, 31 August 2020. 2020.
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020; 323(16): 1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394
4. Póvoa HCC, Chianca GC, Iorio N. COVID-19: An Alert to Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Infect Dis Ther. 2020; 9(3): 417-20. doi:10.1007/s40121-020-00306-5
5. Sarton B, Grare M, Vardon-Bounes F, Gaubert A, Silva S, Crognier L, et al. Co-infection and ventilator-associated pneumonia in critically ill covid-19 patients requiring mechanical ventilation: a retrospective cohort study. Biomedicines. 2022; 10(8):1952. doi:10.3390/biomedicines10081952
6. Krumbein H, Kümmel LS, Fragkou PC, Thölken C, Hünerbein BL, Reiter R, et al. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2023; 33(1):e2365. doi:10.1002/rmv.2365
7. Sabery M, Shiri H, Moradiance v, Taghadosi M, Gilasi HR, Khamechian M. The frequency and risk factors for early-onset ventilator-associated pneumonia in intensive care units of Kashan Shahid-Beheshti hospital during 2009-2010. Feyz Med Sci J. 2013; 16(6): 560-9.
8. Ahmadipour M, Jafari M, Karami Robati F, Mobaraki Z. Bacterial Ventilator-Associated Pneumonia among Children and Adults in Intensive Care Unit in Shahid Bahonar Hospital, Kerman, Iran. J Mazandaran Univ Med Sci. 2021; 31(202): 142-8.
9. Barzegar F, Goli HR, Alikhani A, Farhadi M, Gholami M. Bacterial Profile of Ventilator-Associated Pneumonia and their Drug Susceptibility among Intensive Care Unit Patients. J Mazandaran Univ Med Sci. 2023; 33(224): 90-100.
10. Semenkovich TR, Frederiksen C, Hudson JL, Subramanian M, Kollef MH, Patterson GA, et al. Postoperative Pneumonia Prevention in Pulmonary Resections: A Feasibility Pilot Study. Ann Thorac Surg. 2019; 107(1): 262-70. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.08.008
11. Silva A, Silva TCD, Bom GJT, Vasconcelos RMB, Junior RS. Ventilator-associated pneumonia agents in Brazilian Neonatal Intensive Care Units - a systematic review. Braz J Infect Dis. 2018; 22(4): 338-44. doi:10.1016/j.bjid.2018.06.002
12. Antcliffe DB, Wolfer AM, O'Dea KP, Takata M, Holmes E, Gordon AC. Profiling inflammatory markers in patients with pneumonia on intensive care. Sci Rep. 2018; 8(1): 14736. doi:10.1038/s41598-018-32938-6
13. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2016; 10(5): 394-403. doi:10.1111/irv.12398

14. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! Clin Microbiol Infect. 2020; 26(7): 808-10. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.024
15. Jain V, Vashisht R, Yilmaz G, Bhardwaj A. Pneumonia Pathology. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
16. Iosifidis E, Pitsava G, Roilides E. Ventilator-associated pneumonia in neonates and children: a systematic analysis of diagnostic methods and prevention. Future Microbiol. 2018; 13: 1431-46. doi:10.2217/fmb-2018-0108
17. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020; 26(12): 1622-9. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016
18. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. GMS Hyg Infect Control. 2020; 15: Doc35.
19. Ruffell A, Adamcova L. Ventilator-associated pneumonia: prevention is better than cure. Nurs Crit Care. 2008; 13(1): 44-53. doi:10.1111/j.1478-5153.2007.00248.x
20. Ghanizadeh A, Najafizade M, Rashki S, Marzhoseyni Z, Motallebi M. Genetic diversity, antimicrobial resistance pattern, and biofilm formation in Klebsiella pneumoniae isolated from patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and ventilator-associated pneumonia. BioMed Res Int. 2021;2021. doi:10.1155/2021/2347872
21. james s Ll, Melvin p. performance standards for antimicrobial susceptibility testing. USA: www.clsi.org; 2023.
22. Nag VL, Kaur N. Superinfections in COVID-19 patients: role of antimicrobials. Dubai Med J. 2021; 4(2): 117-26. doi:10.1159/000515067
23. Russo A, Olivadese V, Trecarichi EM, Torti C. Bacterial ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: data from the second and third waves of the pandemic. J Clin Med. 2022; 11(9): 2279. doi:10.3390/jcm11092279
24. Alikiaii B, Aghadavoudi O, Emami N. Evaluating Antibiotic Resistance Pattern of Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Units of Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Iran. J Isfahan Med Sch. 2016; 34(399): 1083-9.
25. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Jouybari HA, Javanian M, Shokri M, Bayani M, Roushan MRH, et al. Antimicrobial resistance pattern in ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit of Babol, northern Iran. J Acute Dis. 2018; 7(2):74-7. doi:10.4103/2221-6189.233015
26. Alikhani A, Najafi N, Davoudi A, Tiroum S, Khademloo MR, Tayyebi ME, et al. Microbiological and Minimum Inhibitory Concentration Study of Ventilator-associated Pneumonia Agents in Two University-associated Hospital Intensive Care Units in Mazandaran. Arch Clin Infect Dis. 2012; 8(1): 8-13. doi:10.5812/archcid.16034
27. Chi SY, Kim TO, Park CW, Yu JY, Lee B, Lee HS, et al. Bacterial pathogens of ventilator associated pneumonia in a tertiary referral hospital. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2012; 73(1): 32-7. doi:10.4046/trd.2012.73.1.32
28. Kohbodi GA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-associated pneumonia. 2018.
29. Jain V, Vashisht R, Yilmaz G, Bhardwaj A. Pneumonia pathology. 2018.
30. Kar M, Siddiqui T, Dubey A, Hashim Z, Sahu C, Ghoshal U. Respiratory bacterial co-infections and their antibiotic resistance pattern in COVID-19 patients at a tertiary care centre in India. Access Microbiol. 2023; 5(6): 000514. v3. doi:10.1099/acmi.0.000514.v3
31. Jamnani AN, Montazeri M, Mirzakhani M, Moosazadeh M, Haghighi M. Evaluation of bacterial coinfection and antibiotic resistance in patients with COVID-19 under mechanical ventilation. SN Compr Clin Med. 2022; 4(1): 19. doi:10.1007/s42399-021-01114-9
32. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. Acinetobacter baumannii Antibiotic Resistance Mechanisms. Pathogens. 2021; 10(3). doi:10.3390/pathogens10030373
33. 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 Infect Dis. 2020; 20:1-7. doi:10.1186/s12879-020-05374-z
34. Dash M, Padhi S, Pattnaik S, Mohanty I, Misra P. Frequency, risk factors, and antibiogram of Acinetobacter species isolated from various clinical samples in a tertiary care hospital in Odisha, India. Avicenna J Med. 2013; 3(4):97-102. doi:10.4103/2231-0770.120501
35. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. Crit Care. 2021; 25(1):72. doi:10.1186/s13054-021-03493-w
36. Barbier F, Lisboa T, Nseir S. Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients. Intensive Care Med. 2016; 42(12): 2066-9. doi:10.1007/s00134-015-4138-x
37. Gragueb-Chatti I, Lopez A, Hamidi D, Guervilly C, Loundou A, Daviet F, et al. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia and blood stream infections in COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation: a multicenter retrospective study. Ann Intensive Care. 2021; 11(1): 87. doi:10.1186/s13613-021-00876-8
38. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8(12): 1201-8. doi:10.1016/S2213-2600(20)30370-2
39. Doubravská L, Htoutou Sedláková M, Fišerová K, Klementová O, Turek R, Langová K, et al. Bacterial Community-and Hospital-Acquired Pneumonia in Patients with Critical COVID-19-A Prospective Monocentric Cohort Study. Antibiotics. 2024; 13(2): 192. doi:10.3390/antibiotics13020192
40. Hasanpour F, Neyestani Z, Arzanlou M, Moradi-Asl E, Sahebkar A, Khademi F. Vancomycin-resistant enterococci in Iran: A systematic review and meta-analysis of non-clinical studies. Gene Reports. 2021; 24: 101265. doi:10.1016/j.genrep.2021.101265

41. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. Indian J Crit Care Med. 2011; 15(2): 96-101. doi:10.4103/0972-5229.83015
42. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. J Infect Dev Ctries. 2009; 3(10):771-7. doi:10.3855/jidc.396
43. Bird D, Zambuto A, O'Donnell C, Silva J, Korn C, Burke R, et al. Adherence to ventilator-associated pneumonia bundle and incidence of ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit. Arch Surg. 2010; 145(5): 465-70. doi:10.1001/archsurg.2010.69
44. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. Crit Care Med. 2003; 31(10): 2544-51. doi:10.1097/01.CCM.0000089928.84326.D2
45. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(4 Pt 1):1249-56. doi:10.1164/ajrccm.159.4.9807050
46. Vacheron CH, Lepape A, Savey A, Machut A, Timsit JF, Comparot S, et al. Attributable Mortality of Ventilator-associated Pneumonia Among Patients with COVID-19. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 206 (2):161-9. doi:10.1164/rccm.202202-0357OC
47. Auld S, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux CJ, Kraft CS, Jacob JT, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with COVID-19. medRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.04.23.20076737
48. Wicky PH, Dupuis C, Cerf C, Siami S, Cohen Y, Laurent V, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients Admitted in Intensive Care Units: Relapse, Therapeutic Failure and Attributable Mortality-A Multicentric Observational Study from the OutcomeRea Network. J Clin Med. 2023; 12(4). doi:10.3390/jcm12041298
49. Afhami S, Hadadi A, Khorami E, Seifi A, Bazaz NE. Ventilator-associated pneumonia in a teaching hospital in Tehran and use of the Iranian Nosocomial Infections Surveillance Software. East Mediterr Health J. 2013; 19(10): 883-7. doi:10.26719/2013.19.10.883
50. Rousham EK, Nahar P, Uddin MR, Islam MA, Nizame FA, Khisa N, et al. Gender and urban-rural influences on antibiotic purchasing and prescription use in retail drug shops: a one health study. BMC Public Health. 2023; 23(1): 229. doi:10.1186/s12889-023-15155-3
51. Lee DS, Choe H-S, Kim HY, Yoo JM, Bae WJ, Cho YH, et al. Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections. Int J Infect Dis. 2016; 51: 89-96. doi:10.1016/j.ijid.2016.08.015
52. Dunn JE, Rudberg MA, Furner SE, Cassel CK. Mortality, disability, and falls in older persons: the role of underlying disease and disability. Am J Public Health. 1992; 82(3): 395-400. doi:10.2105/AJPH.82.3.395
53. Arvanitis M, Anagnostou T, Kourkoumpetis TK, Ziakas PD, Desalermos A, Mylonakis E. The Impact of Antimicrobial Resistance and Aging in VAP Outcomes: Experience from a Large Tertiary Care Center. PLOS ONE. 2014; 9(2): e89984. doi:10.1371/journal.pone.0089984
54. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wollf M, Trouillet JL, Gibert C, et al. Impact of methicillin resistance on outcome of Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(7): 786-92. doi:10.1164/rccm.200403-346OC
55. Bouza E, Giannella M, Bunsow E, Torres M, Granda MP, Martín-Rabadán P, et al. Ventilator-associated pneumonia due to meticillin-resistant Staphylococcus aureus: risk factors and outcome in a large general hospital. J Hospital Infect. 2012; 80(2):150-5. doi:10.1016/j.jhin.2011.11.013

How to Cite this Article:
Mirhoseini M, Ghafarian Sayeli F, Azadchehr M J, Motallebi M. Determination of bacterial co-infection and antibiotic sensitivity patterns in COVID-19 patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) admitted to the intensive care unit of Shahid Beheshti Hospital in Kashan, Iran, during 2021-2022. Feyz Med Sci J 2024; 28 (4) :416-428. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.416