

دارای رتبه علمی- پژوهشی
از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

الگوی مقاومت پنومونی پنوموکوکی به سفتریاکسون، آزیترومایسین و کوآموکسی کلاو در بالین و آزمایشگاه

چکیده

زمینه و هدف: استرپتوکوکوس پنومونیه شایع‌ترین علت عفونت اکتسابی باکتریایی سیستم تنفسی می‌باشد. در سال‌های اخیر مقاومت بالای پنوموکوک به آنتی بیوتیک‌های مختلف دیده شده است. این مطالعه به منظور بررسی مقاومت پنومونی پنوموکوک نسبت به سفتریاکسون، آزیترومایسین و کوآموکسی کلاو در بالین و آزمایشگاه انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سو کور، بیماران بالغ مراجعه کننده به کلینیک عفونی بیمارستان ولیعصر بیرجند از مهر ۹۱ الی اسفند ۹۲ با تشخیص پنومونی وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی در یکی از سه رژیم دارویی آزیترومایسین، سفتریاکسون و کوآموکسی کلاو قرار گرفتند و بعد از ۴۸-۷۲ ساعت، بیمارانی که عامل عفونت آنان استرپتوکوکوس پنومونیه بود، در مطالعه باقی ماندند و مقاومت آزمایشگاهی و بالینی آنها در سه رژیم درمانی فوق مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: در آزمایشگاه بیشترین مقاومت دارویی نسبت به کوآموکسی کلاو (۴۱/۵٪) و کمترین مقاومت نسبت به سفتریاکسون (۲۰/۸٪) بود ($p < ۰/۰۵$) و در بالین بیشترین مقاومت نسبت به آزیترومایسین (۴۷/۴٪) و کمترین مقاومت نسبت به سفتریاکسون (۶/۷٪) مشاهده شد ($p < ۰/۰۵$). ضریب توافق بین پاسخ بالینی و آزمایشگاهی در رژیم‌های درمانی آزیترومایسین (۲۵/۰/۲۶) $p=۰/۰۲$ ، کوآموکسی کلاو (۴۶/۰/۴۶) $p=۰/۰۲$ و سفتریاکسون (۴۴/۰/۴۴) $p=۰/۰۴$ به دست آمد.

نتیجه گیری: با در نظر گرفتن مشخصات دموگرافیک بیماران در این تحقیق، مقاومت استرپتوکوکوس پنومونیه نسبت به سفتریاکسون هم در بالین و هم در آزمایشگاه از آموکسی کلاو و آزیترومایسین کمتر است.

واژه های کلیدی: مقاومت دارویی، استرپتوکوکوس پنومونیه، آزیترومایسین، سفتریاکسون، کوآموکسی کلاو

آزاده ابراهیم زاده

استادیار بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات هپاتیت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، ایران

مجید زارع بیدکی

استادیار میکروبیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات هپاتیت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، ایران

سیده نعیمه صابر حسینی

پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، ایران

غلامرضا شریف زاده

استادیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل موثر بر سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، ایران

زهره درایتی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، ایران

نویسنده مسئول: مجید زارع بیدکی

پست الکترونیک: m.zare@live.co.uk

تلفن: ۰۹۱۵۱۵۶۷۶۸۳

آدرس: دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، ایران

دریافت: ۹۳/۳/۱۷

ویرایش پایانی: ۹۳/۷/۲۷

پذیرش: ۹۳/۷/۳۰

آدرس مقاله

ابراهیم زاده آ، زارع بیدکی م، صابر حسینی ن، شریف زاده غ، درایتی ز " الگوی مقاومت پنومونی پنوموکوکی به سفتریاکسون، آزیترومایسین و کوآموکسی کلاو در بالین و آزمایشگاه " مجله علوم آزمایشگاهی، ویژه نامه مقاومت دارویی در میکرو ارگانیسم ها، دوره هشتم (شماره ۴): ۶۶-۷۴

آزمایشگاهی به سفتریاکسون در بالین حساس بودند (۱۵). از سوی دیگر در بسیاری از مطالعات، مقاومت آنتی‌بیوتیکی استرپتوکوکوس پنومونیه با فاکتورهایی از قبیل سابقه استفاده از آنتی‌بیوتیک، بیماری‌های زمینه‌ای و بستری شدن در بیمارستان مرتبط گزارش گردیده است (۱۴). مقاومت آنتی‌بیوتیکی استرپتوکوکوس پنومونیه به عنوان یک مشکل جهانی به میزان ۵ تا ۸۰ درصد در قسمت‌های مختلف جهان متغیر می‌باشد (۱۲). عدم اطلاع دقیق از الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری، انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب را در درمان این گونه بیماران با مشکل روبه‌رو ساخته است. با توجه به الگوی متفاوت مقاومت دارویی در مناطق مختلف و نیز در محیط آزمایشگاه و بالین و از آنجایی که در بسیاری موارد به علت شرایط مختلف از جمله شدت بیماری، فاصله تا آزمایشگاه، مدت زمان لازم برای آماده شدن پاسخ کشت و غیره پزشک ناچار است قبل از آماده شدن پاسخ کشت، اقدام به شروع درمان کند، شناسایی الگوی مقاومت باکتری در هر منطقه برای انتخاب درمان مناسب ضروری است. این مطالعه با هدف بررسی مقاومت پنومونی پنوموکوک نسبت به سفتریاکسون، آزیترومایسین و کوآموکسی‌کلاو در بالین و آزمایشگاه انجام گردید.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی یک سوکور است و جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به پنومونی مراجعه کننده به کلینیک عفونی و اورژانس بیمارستان ولیعصر (عج) بیرجند از مهر ۱۳۹۱ تا اسفند ۱۳۹۲ بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۵ سال و تشخیص پنومونی پنوموکوکی و معیارهای خروج، شامل موارد بیماری توکسیک و بد حال (که نیازمند درمان ترکیبی است)، بروز عوارض دارویی (که منجر به تغییر دارو می‌شود) و مصرف آنتی‌بیوتیک در طی ۴۸ ساعت گذشته بود. بیماران پس از توضیح اهداف مطالعه و کسب رضایت، آگاهانه وارد مطالعه شدند. رژیم‌های درمانی مورد استفاده در مطالعه شامل روش‌های معمول درمان پنومونی بودند. بیمارانی که رژیم تزریقی دریافت کردند با دو گروه دیگر شرایط یکسان داشتند. این مطالعه بعد از اخذ

استرپتوکوکوس پنومونیه یکی از عوامل مهم عفونت‌های تنفسی مانند پنومونی، اوتیت مدیا، سینوزیت و یکی از مهم ترین عوامل بیماری زای مسبب بیماری‌های شدید، مانند مننژیت و سپسیس می‌باشد (۱). حسب گزارش سازمان جهانی بهداشت اکثر موارد ابتلا مربوط به کودکان زیر ۵ سال و بیشتر مربوط به کشورهای در حال توسعه می‌باشد (۲). استفاده از پنی‌سیلین به صورت داروی مؤثر در درمان انتخابی عفونت‌های ایجاد شده توسط استرپتوکوکوس پنومونیه از سال ۱۹۴۲ آغاز شد. اما استفاده روزافزون از این دارو سبب پیدایش سویه های مقاوم پنوموکوک شد، به طوری که اولین سویه مقاوم در سال ۱۹۶۷ در استرالیا گزارش شد (۳). شیوع مقاومت پنوموکی به پنی‌سیلین در بعضی کشورهای اروپایی و نیز آفریقای جنوبی از ۴۴-۵۹ درصد متغیر است (۴). در کشورهای آسیایی نیز گزارش‌ها حاکی از افزایش مقاومت می‌باشد (۵). ماکرولیدها شامل اریترومایسین، آزیترومایسین، گروه دیگری از درمان های ضد پنوموکوک هستند که پس از مقاومت به پنی‌سیلین و سفالوسپورین، جای آنها را گرفتند. اما در حال حاضر مقاومت به آنها نیز رو به افزایش است به طوری که بیشترین مقاومت به ماکرولیدها مربوط به ویتنام (۳/۸۸ درصد)، تایوان (۳/۸۷ درصد)، کره (۱/۸۵ درصد)، و کمترین مقاومت در هند (۵/۱ درصد) و سریلانکا (۳/۱۰ درصد) گزارش شده است. مقاومت پنوموکوک به ماکرولیدها در آمریکا به ۴۷ درصد رسیده است (۱۲). در پژوهشی که در شیراز روی ۵۰ سویه پنوموکوک جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد، مقاومت به آزیترومایسین به روش انتشار دیسک ۴۴ درصد بود (۱۳). مقاومت بالینی و آزمایشگاهی میکروب‌ها همیشه در همه شرایط یکسان نیستند، به طوری که در مطالعه ای توسط Somech مقاومت /شیریشیا کلی جدا شده از نمونه های ادرار به سفالوسپورین های نسل اول در آزمایشگاه ۶/۲۲ درصد و در بالین ۵/۷ درصد بود (۱۴). در مطالعه ابراهیم زاده و همکاران در سال ۲۰۰۸ روی ۸۶ بیمار مبتلا به پیلونفریت ناشی از /شیریشیا کلی ۲/۳۰ درصد علیرغم مقاومت آزمایشگاهی در بالین حساس به سفالوسپورین بودند و همچنین ۵/۳۹ درصد با وجود مقاومت

از نظر بالینی توسط متخصص عفونی مورد ارزیابی قرار گرفتند و پاسخ بالینی به صورت قطع تب، دیسترس تنفسی و بهبودی حال عمومی ارزیابی و ثبت گردید. قطع علائم بالینی بعد از ۹۶ ساعت به عنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شد و درمان آنتی‌بیوتیک تا کامل شدن دوره درمان (۱۴ روز) ادامه داشت و فقط نوع تزریقی به خوراکی تبدیل شد. عدم قطع علائم بالینی طی مدت ۹۶ ساعت به عنوان مقاوم به درمان در نظر گرفته شد و بر اساس نتیجه کشت و آنتی‌بیوگرام، رژیم درمانی تغییر پیدا کرد. ابزار گردآوری داده‌ها در این مطالعه یک پرسشنامه شامل مشخصات دموگرافیک (جنس و سن)، علائم بالینی در زمان مراجعه و بعد از درمان، نتیجه کشت خلط و آنتی‌بیوگرام، علت تغییر رژیم درمانی و عوارض دارویی بود. داده‌ها در نرم‌افزار آماری SPSS 15 وارد شد. در بخش توصیفی از جداول و نمودارهای توزیع فراوانی و در بخش تحلیلی از آزمون آماری کای اسکوئر، آزمون دقیق فیشر و ضریب توافق کاپا در سطح معنی داری $p < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها

از ۹۸ بیمار مبتلا به پنومونی، در ۵۳ بیمار (۵۴/۱٪)، عامل بیماری استرپتوکوکوس پنومونیه بود. از این تعداد ۲۸ نفر زن و ۲۵ نفر مرد بودند. از ۵۳ بیمار مبتلا به پنومونی پنوموکوکی، ۱۹ نفر تحت درمان با آزیترومایسین، ۱۵ نفر تحت درمان با سفتریاکسون و ۱۹ نفر تحت درمان با کوآموکسی‌کلاو قرار گرفتند. در توزیع فراوانی جنس و سن بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی در سه رژیم درمانی تفاوت معناداری وجود نداشت ($p > 0.05$). در میان بیماران دچار پنومونی پنوموکوکی از نظر فراوانی نسبی تب، درد قفسه سینه و بیماری زمینه‌ای تفاوت معناداری بین سه نوع رژیم درمانی وجود نداشت ($p > 0.05$). سرفه در ۲۶/۳ درصد از بیماران گروه آزیترومایسین و ۵/۳ درصد از گروه کوآموکسی‌کلاو پروداکتیو بود ولی هیچکدام از بیماران گروه سفتریاکسون سرفه پروداکتیو نداشتند. فراوانی نسبی سرفه در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی در سه رژیم درمانی تفاوت معناداری داشت ($p < 0.05$). در ۷۳/۷ درصد از بیماران با رژیم دارویی کوآموکسی‌کلاو و ۹۳/۳ درصد از بیماران با رژیم

مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش (کد ۱۴-۰۵-۱۳۹۲) و با اخذ کد کار آزمایشی بالینی (IRCT2014062318206N1) اجرا شد. به منظور تعیین نوع میکروارگانیسم و انجام آنتی‌بیوگرام ابتدا از بیماران یک نمونه خلط گرفته شد و در شرایط استاندارد به آزمایشگاه ارسال گردید. مراحل بررسی میکروب شناسی در مرحله اول، شامل تهیه لام میکروسکوپی و رنگ آمیزی گرم از نمونه گسترش خلط بر سطح لام میکروسکوپی و مشاهده دیپلوکوک‌های شعله شمعی در گسترش مربوطه بود. بعلاوه، تمام نمونه‌های خلط در سطح محیط کشت خوندار حاوی ۵ درصد خون گوسفند کشت و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در شرایط ۵ درصد دی‌اکسید کربن گرمخانه‌گذاری گردید. شناسایی کلونی‌های رشد یافته پس از مشاهده مشخصات ماکروسکوپی و میکروسکوپی، با استفاده از بررسی نوع همولیز، آزمون کاتالاز، آزمون حلالیت در صفرا و حساسیت به اپتوجین انجام گردید. حساسیت آزمایشگاهی هر جدایه از استرپتوکوکوس پنومونیه به سه آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین، سفتریاکسون و کوآموکسی‌کلاو به روش انتشار دیسک آگار و بر مبنای روش استاندارد CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام گردید (۱۶). میزان حساسیت کلونی‌ها به هر دیسک حاوی ۱۵ میکروگرم از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده، با اندازه‌گیری قطر هاله باز دارنده رشد و با توجه به دستورالعمل شرکت سازنده دیسک (پادتن طب) ارزیابی شد. سپس بیماران به صورت تصادفی بلوکنگ در یکی از سه رژیم دارویی آزیترومایسین (روز اول ۵۰۰ میلی‌گرم و روزهای بعد ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه به صورت خوراکی)، سفتریاکسون (۱ گرم هر ۲۴ ساعت انفوزیون وریدی) و کوآموکسی‌کلاو (۶۲۵ میلی‌گرم هر ۸ ساعت به صورت خوراکی) قرار گرفتند (۲). دوز آنتی‌بیوتیک‌ها با توجه به دوز معمول آنان در عفونت‌های تنفسی استفاده شدند (۲). بعد از ۴۸ تا ۷۲ ساعت که نمونه‌های خلط از نظر میکروارگانیسم عامل بیماری و آنتی‌بیوگرام مورد بررسی قطعی قرار گرفت، بیمارانی که جواب کشت آن‌ها پنوموکوک گزارش شد در مطالعه باقی ماندند و برای سایر بیماران، درمان بر اساس نتیجه کشت و آنتی‌بیوگرام تغییر داده شد. کلیه بیماران مورد مطالعه روزانه

در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی در سه گروه تفاوت معناداری وجود نداشت ($p > 0.05$). در ۳ نفر (۱۵/۸٪) از بیماران تحت درمان با آزیترومایسین و ۷ نفر (۳۶/۸٪) از بیماران تحت درمان با کوآموکسی کلاو، عوارض دارویی مشاهده شد ولی هیچ کدام از بیماران گروه سفتریاکسون عوارض دارویی نداشتند. فراوانی نسبی عوارض دارویی در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی در سه رژیم درمانی تفاوت معناداری داشت ($p < 0.05$). ۵ نفر (۲۶/۳٪) در بالین و در آزمایشگاه نسبت به آزیترومایسین مقاوم بودند و ۷ نفر (۳۶/۸٪) در بالین و در آزمایشگاه نسبت به آزیترومایسین حساس بودند ۴ نفر (۲۱/۱٪) در بالین به داروی فوق پاسخ ندادند، ولی در آزمایشگاه حساسیت نشان دادند. همچنین ۳ بیمار در بالین به درمان پاسخ دادند ولی در آزمایشگاه نسبت به دارو مقاومت نشان دادند و ضریب توافق نسبتاً پایینی در بالین و آزمایشگاه مشاهده شد که از نظر آماری معنادار نبود ($p > 0.05$). به کوآموکسی کلاو ۴ نفر (۲۱/۱٪) در بالین و در آزمایشگاه مقاوم بودند و ۱۰ نفر (۶۶/۷٪) از بیماران در بالین و در آزمایشگاه نسبت به کوآموکسی کلا حساس بودند و ۵ نفر در بالین به درمان پاسخ دادند ولی در آزمایشگاه نسبت به دارو مقاومت نشان دادند و ضریب توافق متوسطی در بالین و آزمایشگاه مشاهده شد که از نظر آماری معنادار بود ($p < 0.05$). ۱ نفر (۶/۷٪) در بالین و در آزمایشگاه نسبت به سفتریاکسون مقاوم بود و ۱۲ نفر (۸۰٪) در بالین و در آزمایشگاه نسبت به سفتریاکسون حساس بودند و نیز ۲ مورد در بالین به درمان پاسخ دادند اما در آزمایشگاه نسبت به دارو مقاومت نشان دادند. ضریب توافق متوسطی در بالین و آزمایشگاه مشاهده شد که از نظر آماری معنادار بود ($p > 0.05$).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیشترین مقاومت دارویی در آزمایشگاه نسبت به کوآموکسی کلاو و کمترین مقاومت دارویی نسبت به سفتریاکسون بود، به طوری که ۲۲ مورد (۴۱/۵٪) نسبت به کوآموکسی کلاو، ۱۶ مورد (۳۰/۲٪) نسبت به آزیترومایسین و ۱۱ مورد (۲۰/۸٪) نسبت به سفتریاکسون مقاومت دارویی داشتند ($p > 0.05$). در مطالعه‌ای که در اسپانیا

سفتریاکسون و ۶۳/۲ درصد از بیماران با رژیم آزیترومایسین، پس از ۹۶ ساعت قطع شد. بین فراوانی نسبی قطع تب پس از ۹۶ ساعت در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی در سه رژیم درمانی فوق الذکر تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p > 0.05$). قطع تب پس از ۹۶ ساعت در ۶۳/۲ درصد گروه آزیترومایسین و ۷۳/۷ درصد در گروه آموکسی کلاو و ۹۳/۳ درصد در گروه سفتریاکسون اتفاق افتاد ($F \text{ test} = 19/6, p = 0/1$). در ۸۰ درصد از بیماران تحت درمان با سفتریاکسون، ۵۷/۹ درصد از بیماران با آزیترومایسین و ۵۷/۹ درصد از بیماران با کوآموکسی کلاو دیسترس تنفسی پس از ۹۶ ساعت قطع شد. فراوانی نسبی قطع دیسترس تنفسی پس از ۹۶ ساعت در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی در سه رژیم درمانی تفاوت معناداری را نشان نداد ($p > 0.05$). قطع دیسترس تنفسی در ۵۷/۹ درصد گروه آزیترومایسین و ۵۷/۹ درصد در گروه آموکسی کلاو و ۸۰ درصد گروه سفتریاکسون دیده شد ($x^2 = 29, df = 2, p = 0/3$). از ۵۳ نمونه خلط، با انجام تست آنتی بیوگرام در آزمایشگاه، ۳۰/۲ درصد نسبت به آزیترومایسین، ۴۱/۵ درصد نسبت به کوآموکسی کلاو و ۲۰/۸ درصد نسبت به سفتریاکسون مقاومت دارویی داشتند. بیشترین مقاومت دارویی نسبت به کوآموکسی کلاو و کمترین مقاومت دارویی نسبت به سفتریاکسون بود. از نظر آماری در فراوانی نسبی مقاومت آزمایشگاهی به پنوموکوک بین سه رژیم درمانی مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود نداشت ($x^2 = 5/37, df = 2, p = 0/07$). بیشترین پاسخ بالینی در بیماران تحت درمان با سفتریاکسون (۹۳/۳٪) و کمترین پاسخ بالینی در بیماران تحت درمان با آزیترومایسین (۵۲/۶٪) و در مورد کوآموکسی کلاو ۷۸/۹ درصد بود. بین فراوانی نسبی پاسخ به درمان بالینی در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی در سه رژیم درمانی تفاوت معناداری وجود داشت ($p = 0/002$), رژیم درمانی در ۳۱/۶ درصد از بیماران تحت درمان با آزیترومایسین و ۱۵/۸ درصد از بیماران تحت درمان با کوآموکسی کلاو تغییر داشت و این تغییر به دلیل عدم پاسخ به درمان (عدم بهبود تب و دیسترس) بود. رژیم درمانی هیچ کدام از بیماران تحت درمان با سفتریاکسون تغییری نداشت و بین فراوانی نسبی تغییر رژیم درمانی بعد از مداخله

انجام شد، ۹۵ درصد استرپتوکوکوس پنومونیه‌های جدایه به کوآموکسی کلاو و ۲۶ درصد به پنی‌سیلین و فقط ۱۰ درصد به افلوکسازین مقاوم بودند و علت آن استفاده از کوآموکسی کلاو در چند دهه گذشته در اسپانیا بوده است. همچنین ۵۷ درصد سوش‌های پنوموکوک به اریترومايسين مقاوم بودند (۵). در مطالعاتی که در آمریکا در سال ۲۰۰۸ و در کانادا در سال ۱۹۹۸ انجام شد به ترتیب ۲۴ درصد و ۶/۸ درصد مقاومت پنوموکوک به پنی‌سیلین و سفتریاکسون گزارش گردید (۳، ۱۷). در مطالعه بهناز و همکاران (۱۸)، ۶۲/۵ درصد و در مطالعه زرگری‌زاده و همکاران (۱۹)، ۲۶ درصد مقاومت به اریترومايسين گزارش شده است در حالی که در مطالعه نصراللهی و همکاران (۲۰)، تنها در ۳/۳ درصد نمونه‌ها به آزیترومایسین مقاومت وجود داشت. در مطالعه مصطفوی‌زاده و همکاران (۲۱)، کرمی و همکاران (۲۲)، زرگری‌زاده و همکاران (۱۹) این مقاومت به ترتیب ۳/۷، ۰، ۱۰، ۹ و ۶ درصد گزارش گردید. در مطالعه ای که توسط کارگر و همکاران در سال ۲۰۱۱ در شیراز روی ۵۰ سویه پنوموکوک جداشده از نمونه های خون و خلط و CSF بیماران بستری شده در بیمارستان های شیراز انجام دادند، مقاومت پنوموکوک به آزیترومایسین با روش انتشار دیسک ۴۴ درصد بود و بین مقاومت به اریترومايسين و ژن های ermB و mefA ارتباط معناداری دیده شد ($p < 0.002$) (۱۳). از آنجایی که مقاومت به ماکرولیدها با دو مکانیسم اصلی ایجاد می شود، یکی مکانیسم متیلاسیون آدنین در ناحیه ۲۰۵۸ در لوپ پپتیدیل ترانسفراز است و مکانیسم بعدی پمپ یونی Efflux است به طوری که در باکتری ناقل های غشایی وجود دارند که تسهیل کننده خروج داروهای گوناگون از جمله آنتی بیوتیک ها از درون سلول به محیط می شوند (۲۳). البته قابل ذکر است در مطالعه ما چون هر دو جنبه بالین و آزمایشگاه مورد نظر بود، بررسی مکانیسم مقاومت و ژن های موثر در موتاسیون و مقاومت مورد نظر قرار نگرفتند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیشترین مقاومت آزمایشگاهی مربوط به کوآموکسی کلاو با (۴۱/۵٪) می باشد که مشابه نتایج مطالعه در شیراز می باشد که احتمالاً می تواند ناشی از مصرف بیش از حد و خودسرانه این دارو باشد. در این زمینه می توان بیان نمود که

آزیترومایسین، ماکرولید جدیدتری است و موارد استفاده سرپایی از آن کمتر بوده است، بنابراین میزان مقاومت به آن کمتر است. از نظر پاسخ بالینی بر اساس نتایج مطالعه حاضر بیشترین فراوانی پاسخ بالینی در بیماران تحت درمان سفتریاکسون و کمترین فراوانی مربوط به آزیترومایسین بود. به طوری که ۱۴ مورد (۹۳/۳٪) نسبت به سفتریاکسون و ۱۰ مورد (۵۲/۶٪) نسبت به آزیترومایسین پاسخ بالینی مناسب دادند. رژیم درمانی ۶ نفر از بیماران تحت درمان با آزیترومایسین و ۳ نفر از بیماران تحت درمان با کوآموکسی کلاو تغییر داشت ولی رژیم درمانی هیچ کدام از بیماران تحت درمان با سفتریاکسون تغییری نداشت. در کلیه موارد فوق، علت تغییر رژیم درمانی، عدم پاسخ به درمان (عدم بهبود تب و دیسترس) بود. در مطالعه کرمی و همکاران که از اسفند ۱۳۸۵ تا آبان ۱۳۸۶ در دانشگاه علوم پزشکی زنجان انجام شد، نتایج نشان داد که سویه‌های پنوموکوک در ۴۲/۱ درصد آن‌ها حساس به پنی‌سیلین، در ۴۲/۱ درصد موارد نیمه حساس و در ۱۵/۸ درصد موارد مقاوم بودند. ۹۱/۲ درصد حساس به سفتریاکسون بودند و تمام موارد نسبت به وانکومايسين حساس بودند (۲۲). در مطالعه Peter در سال ۲۰۰۸ روی ۷۴۳ بیمار با پنومونی پنوموکوکی، ۹۳/۵ درصد پاسخ بالینی خوبی به سفتریاکسون داشتند، در حالی که ۸۱ درصد با کوآموکسی کلاو بهبود کلینیکی داشتند (۱۷). در مطالعه دیگری روی ۳۷۵ نمونه پنوموکوک جدا شده از ریه توسط الیتور در سال ۲۰۰۲، موفقیت آزمایشگاهی سفتریاکسون ۹۲/۳ درصد و موفقیت بالینی آن ۹۴/۱ درصد بود (۱۱). در مطالعه ای در سال ۲۰۱۰ توسط Majhi روی ۶۳۲ نمونه CAP با پنوموکوک، پاسخ بالینی به کوآموکسی کلاو ۸۵/۲ درصد، به سفتریاکسون ۹۰ درصد و به آزیترومایسین ۹۴/۱ درصد بود (۲۴). علت پایین بودن پاسخ درمانی بالینی در مطالعه ما نسبت به ماکرولیدها و بالا بودن این اثر در برخی دیگر مطالعات، شاید این باشد که ماکرولیدها اثر دو مرحله ای دارند. ابتدا یک اثر آنتی میکروبی مستقیم به وسیله تحریک دفاع میزبان از طریق تحریک دگرانولاسیون لکوسیت ها و فاگوسیتوز که به دلیل باکتریواستاتیک بودن دارو انجام می شود و به صورت ثانوی نوتروفیل های تحریک شده به وسیله فاکتورهای التهابی

فیزیولوژیک بدن انسان نیز یک فاکتور اثرگذار می‌باشد، به طوری که غلظت آنتی‌بیوتیک‌های ترشح شده در داخل بافت گاهی تا ۱۰۰ برابر غلظت ایجاد شده در آنتی‌بیوگرام می‌باشد (۲۸،۲۵). در بالین در ۳ نفر از بیماران تحت درمان با آزیترومایسین و ۷ نفر از بیماران تحت درمان با کوآموکسی کلاو، عوارض دارویی مشاهده شد ولی هیچ کدام از بیماران تحت درمان با سفتریاکسون عوارض دارویی نداشتند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/05$). از ۳ بیمار که در رژیم درمانی آزیترومایسین دچار عارضه شدند ۲ نفر دچار عارضه گوارشی و ۱ نفر دچار عارضه گوارشی-پوستی شد و در رژیم درمانی کوآموکسی کلاو نوع عارضه هر ۷ نفر گوارشی بود. بروز عوارض گوارشی از جمله تهوع و استفراغ به دنبال مصرف داروهای آزیترومایسین و کوآموکسی کلاو می‌تواند به دلیل مصرف خوراکی داروهای مذکور و از بین بردن فلور طبیعی معده و راکسیون‌های مخاط معده به این داروها باشد. عوارض گوارشی می‌تواند قابلیت پذیرش بیماران در مصرف داروها را کم کند و مانع از ادامه درمان و در نتیجه عدم پاسخ درمانی مناسب و نیز افزایش مقاومت دارویی شود. این عارضه را می‌توان با آموزش به بیماران مبنی بر مصرف دارو همراه با وعده‌های غذایی و نیز مصرف ترکیبات لاکتوباسیلوس بهبود بخشید. مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند باعث افزایش پذیرش از طریق کاهش عوارض گوارشی گردد (۲۹).

نتیجه گیری

باتوجه به مقاومت کمتر استرپتوکوکوس پنومونیه به سفتریاکسون نسبت به آموکسی کلاو و آزیترومایسین هم در بالین و هم در آزمایشگاه، تجویز این آنتی‌بیوتیک پیشنهاد می‌گردد. در عین حال با در نظر گرفتن بعضی تفاوت‌های قابل توجه بین مقاومت بالینی و آزمایشگاهی پنوموکوک در دیگر دو آنتی‌بیوتیک تجویز شده، پیشنهاد می‌گردد که کاربرد بالینی نتایج تست‌های آنتی‌بیوگرام با احتیاط صورت پذیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله پژوهشی حاصل بخشی از نتایج پایان نامه دکتری حرفه ای پزشکی خانم دکتر سیده نعیمه صابر حسینی

یا پنومولایزین، به وسیله ماکرولیدها مهار می‌شوند (۲۵). ماکرولیدها با آزاد سازی کمتر جدار سلولی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، منجر به آزاد سازی تدریجی عوامل ایمونولوژیک می‌شوند. بنابراین اثر دیرتر ظاهر می‌شود و شاید برای بروز پاسخ درمانی نیاز به زمان بیشتری داشته باشد (۲۵). از طرفی پاسخ بالینی کمتر آموکسی کلاو نسبت به سفتریاکسون که هر دو باکتریسیدال هستند و از گروه بتالاکتام می‌باشند، شاید این باشد که آموکسی سیلین اثر بیشتری روی لیز سلول باکتری و آزادسازی مواد پره انفلماتوری و سیتوکین‌ها دارد که باعث تحریک پاسخ‌های التهابی می‌شود و چند روز اول پس از درمان، علائم بالینی بیمار بدتر می‌شود (۲۵). در مطالعه ابراهیم‌زاده و همکاران که به منظور مقایسه پاسخ بالینی و آزمایشگاهی دو رژیم دارویی سفتریاکسون و سفازولین در درمان پیلونفریت حاد بالغین بر روی ۸۶ بیمار مبتلا به پیلونفریت انجام شد، ۹/۳ درصد بیماران در آزمایشگاه به سفتریاکسون حساس و در بالین مقاوم بودند و ۳۹/۵ درصد با وجود مقاومت آزمایشگاهی، در بالین حساس بودند. در گروه تحت درمان با سفازولین نیز ۱۱/۶ درصد بیماران در آزمایشگاه حساس ولی در بالین مقاوم بودند و ۳۰/۲ درصد علی‌رغم مقاومت در آزمایشگاه در بالین حساس بودند (۱۵). در مطالعه کرمی نیز علیرغم وجود ۲۲/۶ درصد مقاومت آزمایشگاهی نسبت به سفالوسپورین‌های نسل اول، میزان مقاومت بالین فقط ۷/۵ درصد بود (۲۲). در مطالعه خادم و همکاران که در طی سال‌های ۷۸-۷۹ به منظور بررسی میزان مقاومت آزمایشگاهی و بالینی نسبت به آمپی‌سیلین و ریدید در پیلونفریت حاد بارداری انجام دادند در عین حالی که ۸۸/۲ درصد بیماران به آمپی‌سیلین مقاوم بودند ولی در ۵۶/۸ درصد بیماران تحت درمان با داروی مذکور پس از ۷۲ ساعت علائم بیماری کاملاً برطرف شد و فقط ۴۳/۲ درصد مقاومت بالینی داشتند (۲۶). عوامل متعددی در تفاوت میزان مقاومت بالینی با آزمایشگاه تأثیر دارد. به عنوان نمونه عواملی مانند نوع و ضخامت محیط کشت مورد استفاده در آنتی‌بیوگرام، زمان و دمای انکوباسیون محیط‌های کشت آنتی‌بیوگرام و نیز کیفیت دیسک‌های آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده می‌تواند در تفسیر آنتی‌بیوگرام تأثیرگذار باشد (۲۷). علاوه بر این شرایط

بیجاری، استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تشکر نمایند.

است که با کد ۶۲۰ در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند به تصویب رسیده است. نویسندگان بر خود لازم می دانند از همکاری علمی ارزشمند سرکار خانم دکتر بیتا

References

- susceptibility to invasive pneumococcal pneumonia in mice.* Plos Pathogens. 2012, 8(4): 1-12.
- Patrick R. *Manual of clinical microbiology.* 8th ed. New York: WB Saunders. 2003.
 - Mandell Doulass, Bennett J, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases.* 17th ed. Gurchill Living stone Elsevier. 2010; 2623-2843.
 - Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, et al. *Spread of drug resistant streptococcus pneumoniae in Asian network for surveillance of resistant pathogens (ANSORP) study.* Clinical Infect Dis. 1999; 28(6):1206-11.
 - Freidland IR, Klugman KP. *Penicillin-resistant pneumococcal infections in South African children.* AmJ Dis Child. 1992; 146(8): 920-923.
 - Stables MJ, Newson J, Ayoub SS, Brown J, Hyams CJ, Gilroy DW. *Priming innate immune responses to infection by cyclooxygenase inhibition kills antibiotic susceptible and resistant bacteria.* Blood. 2010; 116(16): 2950-9.
 - Jerod L, Rachel E, Alex W. *Retrospective Analysis of Azithromycin Versus Fluoroquinolones for the Treatment Of Legionella Pneumonia P&T.* 2014; 39: 200-205.
 - Jenkins SG, Bromn SD, Farrel Trends. *Antibacterial resistance among Str pneumonia isolated in USA.* Annals of Clin Microbial and Anti Microbe. 2012; 7: 1-11.
 - Jae Hoon Song. *Current Epidemiology of pneumococcal Resistance.* Expert review of respiratory medicine. 2013; 7(5): 491-498.
 - JP Lynch, GG Zhanel. *Streptococcus pneumonia epidemiology and risk factors evolution of antimicrobial resistance and impact of vaccine current opinion in pulmonary medicine.* Curr Opin Pulm Med. 2010; 16(3): 217-225.
 - Fenoll A, Martin-Bourgon C, Munoz R, Vicioso D, Casal J. *Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infection in Spain, 1979/1989.* Reviews of Infectious Diseases. 1991; 13(1): 56-60.
 - Frank E, Liu J, Kinasewitz G, Moran GJ, Oross MP, Olson WH, et al. *A multi center open label randomized comparison of Levofloxacin and Azitromycin plus Ceftriaxon in Hospitalized adults with moderate to severe community Acquired pneumonia.* Clinical therapeutics. 2002; 24(8): 1292-308.
 - World Health Organization. *Legionellosis.* Available at: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3_11.pdf. 2014.
 - Kargar M, Baghernejad M, Ghorbani-Dalini S, Hashemizadeh Z. *Evaluation of molecular mechanisms resistance to macrolide by S. pneumonia strains isolated from namazee and faghihi hospital in Shiraz.* SJKU. 2012; 16(4): 83-91. [Persian]
 - Somech R, Belson A, Assia A, Gurgensor U, Spire Z. *First generation cephalosporin as therapy for uncomplicated pyelonephritis.* J Med. 2000; 31(3-4): 195-203.
 - Pyelonephriti.* Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2009; 16(2): 78-86.[Persian]
 - Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standard for antimicrobial susceptibility testing.* Document M100-S22. 2012; 33(3): CLSI, Wayne, Pa.
 - Peter E, Patticia B, Charles F, Peter M, Rebeca N, Mark B, et al. *Effects of prior effective therapy on the efficacy of Daptomycin and Ceftriaxon for the treatment of CAP.* Clin Infect Dis 2008; 46(8): 1142-1151.
 - Behnaz F, Firousabadi L, Babaei-Zadeh A, Mohammad-Zadeh M. *Prevalence of Pharyngeal Pneumococcal Carriers and Susceptibility Patterns among Children of Day Care Centers in Yazd District, Iran.* JSSU. 2004; 12(1): 65-9.[Persian].
 - ZargariZadeh A, Shirazian J, Zahrahi A. *Antimicrobial resistance of Streptococcus Pneumoniae isolated from CSF and sputum in patients with Meningitis and Pneumonia.* Shahidbehshiti University of Medical Sciences. 2004; 9(1): 9-15.[Persian]
 - Nasrollahi M, Sharif M, Khalilian AR. *Pneumococcal Infections And Susceptibility Pattern of Streptococcus Pneumoniae to Penicillin And Ceftriaxone And Risk Factors of Acquisition of Infection in Sari Hospitals, 2002-2003.* Arak Medical University Journal. 2003; 6(1): 44-7.[Persian]
 - Mostafavizadeh K, Khoroush F, Abousaeedi H, Fasihi Dastjerdi M, Mobasherizadeh S, Izadi M, et al. *Determination of streptococcus pneumoniae resistance to Penicilin and Ceftriaxone by E-test.* Kosar Medical Journal. 2007; 12(4): 325-330.
 - karami A, panahi M, karami A. *Determination of pneumococcal MIC to antibiotics in pneumococcus strains isolated from Zanjan hospitals.* The Journal of Qazvin University of Medical. 2009; 13(2): 17-22.[Persian]
 - Soriano F, Ponte C, Nieto E, Parra A. *Correlation of invitro activity and pharmacokinetic parameters with inviro effect of Amoxicillin, Co-Amoxiclave and Cefotaxime in pneumococcal pneumonia (Murine Model).* Journal of Chemotherapy Antimicrobial 1998; 38(2): 227-236.
 - Majhi A, Kundu K, Adhikary R, Banerjee M, Mahanti S, Basu A, et al. *Combination therapy with Ampicillin and Azitromycin in an experimental pneumonia. Pneumonia is bactericidal and effective in down regulating inflammation in mice.* Journal of inflammation. 2014; 11(1): 5.
 - Chawla K, Gurune B, Mukhopadhyay C, Bairy I. *Reporting emerging resistance of Streptococcus pneumonia from India.* J Glob infect Dis. 2010; 2(1): 10-4.
 - KHadem N, Hafizi L, SHirazi M. *Evaluation of laboratory and clinical resistance to parenteral Ampicillin in acute Pyelonephritis during pregnancy.* Iranina Journal of Obstetrics Gynecology and Infertility. 2005; 8(1): 25-30.[Persian]
 - Neill DR, Fernandes VE, Wisby L, Haynes AR, Ferreira DM, Laher A, et al. *T-regulatory cells control*

28. Drago L, Nicola L, Rodighiero V, Larosa M, Mattina R, De Vechhi E. Combination β Lactams and FluoroQuinolones or Macrolide in Str pneumonia. J Antimicrobial Chemother 2011; 66(4): 845-849.

15. Ebrahimzadeh A, Sadatjoo SAR, AlipoorTabrizi A, AhrariKhafi B. *Comparison of the Effects of Ceftriaxone and Cefazolin Regimes in the Treatment of Adult Acute*
29. Drummond MF1, Becker DL, Hux M, Chancellor JV, Duprat-Lomon I, Kubin R, et al. *An economic evaluation of Moxifloxacin therapy compared to Co- Amoxiclave with or without Claritromycin in the treatment of CAP.* Chest. 2006; 124(2): 530-538.

Resistance Pattern of Pneumococcal Pneumonia to Ceftriaxone, Azithromycin and Co-Amoxiclav in Clinical Setting and Laboratory

Ebrahim Zade, A (MD)

Assistant professor of infectious diseases, Hepatitis research Centre, School of medicine, Birjand University of medical sciences, Birjand, Iran

Zare Bidaki, M (PhD)

Assistant professor of microbiology, Hepatitis research Centre, School of paramedical, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Saber Hosseini, SN (MD)

General practitioner, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Sharifzade, GH. (PhD)

Assistant professor of epidemiology, Research center for factors affecting health, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Derayati, Z. (BSc)

BSc of Medical Laboratory Sciences, Biochemistry Research Centre, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Corresponding Author: Zare Bidaki, M

Email: m.zare@live.co.uk

Received: 7 Jun 2014

Revised: 19 Oct 2014

Accepted: 22 Oct 2014

Abstract

Background and Objective: *Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of acquired bacterial infections in the respiratory system. In recent years, a high incidence of pneumococcal resistance to different antibiotics has also been appeared. This study was conducted to evaluate the *in vivo* and *in vitro* resistance of pneumococcal pneumonia to ceftriaxone, azithromycin and co-amoxiclav in clinical setting and laboratory.

Material and Methods: In this single-blind clinical trial study, the participants were the patients with the diagnosis of pneumonia referred to infectious diseases clinic in Vali-e-Asr hospital of Birjand university of Medical Sciences, October 2012 - April 2014. The patients were randomly allocated to one of the three therapeutic regimes including azithromycin, ceftriaxone, and co-amoxiclav. After 48-72 hours that the infection was confirmed by paraclinical findings, the patients with pneumococcal pneumonia remained in the study and their *in vivo* and *in vitro* resistance to the above mentioned antibiotics were compared.

Results: The most *in vitro* drug resistance was to co-amoxiclav (41.5%) and the least to ceftriaxone (20.8%) ($P>0.05$). For *In vivo*, the most resistance was to azithromycin (47.4%) and the least one to ceftriaxone (6.7%) ($p<0.05$). The agreement coefficient between the laboratory antibiogram test and the clinical responses to therapeutic regimes of azithromycin, co-amoxiclav and ceftriaxone was 0.25 ($p=0.26$), 0.46 ($p=0.02$) and 0.44 ($p=0.04$), respectively.

Conclusion: With regard to the demographic characteristics of the patients in this study, the resistance of *Streptococcus pneumoniae* to ceftriaxone is less than that of co-amoxiclav and azithromycin in both clinical setting and laboratory.

Keywords: Drug Resistance, *Streptococcus Pneumonia*, *Azithromycin*, *Ceftriaxone*, *Co-Amoxiclav*