

مقایسه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک و عفونت‌های باکتریایی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در موج اول و پنجم همه‌گیری کووید-۱۹ در یکی از بیمارستان‌های دانشگاهی ایران

محمد شیرزادی^۱، مجتبی اکبری^۲، فاطمه صفاری^۳، آرمیتا اکبری^۴، ملیحه آل ناصری^۵، منصور سیاوش^۶، حمید سلگی^۷

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: افزایش مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها در دوران پاندمی کووید-۱۹، خطر گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی را افزایش داده و این موضوع به یکی از چالش‌های جدی سیستم سلامت تبدیل شده است. این مطالعه با هدف مقایسه‌ی الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت میکروبی در بیماران بستری در بخش ICU طی دو پیک مختلف کووید-۱۹ انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی- مقطعی بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در پیک اول (۱۳۹۹) و پیک پنجم (۱۴۰۰) در بخش ICU بستری بودند، انجام شد. شاخص‌هایی نظیر میزان مرگ، تعداد کشت‌های میکروبی، فراوانی باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی، میزان مصرف آنتی‌بیوتیک و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های گرم‌منفی بررسی شد.

یافته‌ها: در پیک اول، ۴۳۹ و در پیک پنجم ۵۰۶ بیمار در ICU بستری شدند. عفونت باکتریایی مثبت به ترتیب ۱۲/۳ درصد و ۱۵/۸ درصد و میزان مرگ و میر ۳۵ درصد و ۴۰/۹ درصد گزارش شد. شایع‌ترین ارگانیزم در هر دو پیک کلیسیلا پنومونیه و کمترین مقاومت مربوط به کلستین بود. در پیک اول، مروپنم (۳۳۱۶ ویال) و وانکومایسین (۱۹۳۷ ویال) بیشترین میزان مصرف را داشتند؛ در حالی که در پیک پنجم، لوفلوکساسین (۱۷۴۵ ویال) و مروپنم (۱۷۳۵ ویال) بیشترین میزان تجویز را به خود اختصاص دادند.

نتیجه‌گیری: در پیک پنجم، اجرای برنامه‌های کنترل عفونت و آنتی‌میکروبیال استوارشیپ منجر به کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک و کاهش مقاومت دارویی در باکتری‌های گرم‌منفی شد. این نتایج ضرورت تداوم این مداخلات را در مدیریت بیماران ICU نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: داروهای ضدباکتری؛ عفونت‌های باکتریایی؛ مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها؛ بخش مراقبت‌های ویژه؛ COVID-19

ارجاع: شیرزادی محمد، اکبری مجتبی، صفاری فاطمه، اکبری آرمیتا، آل ناصری ملیحه، سیاوش منصور، سلگی حمید. مقایسه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک و عفونت‌های باکتریایی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در موج اول و پنجم همه‌گیری کووید-۱۹ در یکی از بیمارستان‌های دانشگاهی ایران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۳۵): ۱۳۲۸-۱۳۳۶.

مقدمه

عفونت‌های باکتریایی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه (ICU) اغلب توسط باکتری‌های مقاوم به چند دارو (MDR) ایجاد می‌شوند. عوامل مؤثر در

افزایش خطر ابتلا به این ارگانیزم‌ها عبارتند از لوله‌گذاری داخل تراشه یا تراکتوسستومی برای تهویه‌ی مکانیکی و روش‌های تهاجمی مکرر مانند کاتتریزاسیون داخل وریدی یا مثانه می‌باشند (۱). عفونت در ICU

- ۱- گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- مرکز آموزشی، پژوهشی درمانی امین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران.
- ۵- مرکز آموزشی، پژوهشی درمانی امین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۶- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۷- گروه باکتری و ویروس‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حمید سلگی؛ گروه باکتری و ویروس‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: hamid.solgi@gmail.com

روش‌ها

طراحی و تنظیم مطالعه:

این مطالعه‌ی توصیفی-مقطعی بر روی بیماران بدحال مبتلا به پنومونی COVID-19 انجام شد که در بخش مراقبت‌های ویژه ۲۲ تختخوابی بیمارستان امین، یکی از بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بستری بودند. با آغاز پیک اول از اسفندماه سال ۱۳۹۸ تا پایان شهریورماه ۱۳۹۹ و پیک پنجم همه‌گیری که به گفته مرکز کنترل بیماری‌های ایران (ICDC) مصادف با شیوع سویه دلتا از اواسط خرداد تا اواسط آذر سال ۱۴۰۰ بود، این مرکز آموزشی-درمانی به‌طور کامل به درمان بیماران مبتلا یا مشکوک به COVID-19 اختصاص یافت.

جمع‌آوری اطلاعات:

در این مطالعه، معیار پذیرش در بخش ICU شامل تست مثبت RT-PCR یا وجود نمای گراندگلس (کدورت شیشه مات) در سی‌تی‌اسکن ریه و سن بالای ۱۸ سال بود. بیمارانی که اطلاعات ناقص داشتند یا کمتر از ۲۴ ساعت در ICU بستری بودند، از مطالعه خارج شدند. همچنین، تنها بیمارانی وارد مطالعه شدند که دارای حداقل یکی از شاخص‌های شدت بیماری (مانند نیاز به تهویه مکانیکی، افت اشباع اکسیژن به زیر ۹۰ درصد، یا CRP بالا در بدو پذیرش) بودند.

داده‌های بالینی جمع‌آوری‌شده شامل تعداد کل بیماران بستری در ICU در هر دو پیک، تعداد و نوع نمونه‌های بالینی ارسال‌شده به آزمایشگاه میکروب‌شناسی، تعداد سویه‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی به تفکیک ارگانیسم، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های گرم‌منفی جداشده از بیماران، تعداد ویال‌های آنتی‌بیوتیک تجویزشده، و مقایسه‌ی هزینه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک بین دو پیک بود. اطلاعات فوق از طریق پرونده‌ی الکترونیک سلامت و نرم‌افزار WHONET استخراج شد. تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی بر اساس دستورالعمل‌های استاندارد مؤسسه استانداردهای آزمایشگاهی و بالینی (CLSI) انجام و گزارش گردید.

جمع‌آوری نمونه‌های میکروبی:

در پیک اول، نمونه‌گیری میکروبی تنها بر اساس صلاحیت بالینی پزشک انجام می‌گرفت، اما در پیک پنجم، نمونه‌ها بر اساس دستورالعمل مدون تیم کنترل عفونت با همکاری پزشکان به‌صورت سیستماتیک و شامل کشت‌های غربالگری از تمامی بیماران ICU اخذ می‌شد.

پیامدها:

این مطالعه بر بررسی دو پیامد متمایز متمرکز شد. پیامد اولیه شامل ارزیابی وقوع مرگ و میر و پیامد ثانویه شامل شیوع عفونت باکتریایی در بین بیماران بستری در ICU بود.

می‌تواند منجر به طولانی شدن مدت بستری در بیمارستان، افزایش هزینه‌ها و افزایش خطر مرگ و میر شود. علاوه بر این، پتانسیل گسترش عفونت‌های باکتریایی با منشأ ICU، تهدیدی برای سایر بیماران است. در طول همه‌گیری سندرم حاد تنفسی-کرونا ویروس-۲، ICU در درمان موارد شدید نقش اساسی و مهمی داشتند (۲-۴).

روش‌های تهاجمی مانند لوله‌گذاری و کاتتریزاسیون و استفاده از استروئیدها و عوامل تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی (به عنوان مثال، توسیلیزوماب) در طول بیماری با افزایش خطر عفونت مرتبط است. شایع‌ترین عوارض باکتریایی عفونت COVID-19 شامل ذات‌الریه ثانویه، از جمله پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP) و عفونت‌های جریان خون (BSI) است (۵). به دلیل خطر بالای عفونت‌های ثانویه باکتریال، آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور مکرر برای بیماران بستری در ICU تجویز می‌شود. تقریباً ۴۳ درصد از بیماران با آنتی‌بیوتیک‌های نامناسب درمان می‌شوند که منجر به پیدایش عوامل مقاوم می‌شود. این خطر ابتلا به عفونت‌های باکتریایی ثانویه را در اپیدمی‌های ویروسی افزایش می‌دهد، که همچنین در افزایش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در طول همه‌گیری COVID-19 مشاهده شد و به آن کمک کرد (۴، ۶، ۷).

در طول پاندمی COVID-19 به خصوص در پیک اول، به دلیل ترس از COVID-19 تقریباً تمام کارکنان بهداشت و درمان از دستکش به عنوان بخشی از تجهیزات حفاظت شخصی استفاده می‌کردند و احساس نیاز به انجام بهداشت دست قبل و بعد از مراقبت از بیمار نداشتند و نگرانی کمی در مورد انتقال پاتوژن‌های MDR از بیمار به بیمار در بیماران بستری وجود داشت لذا در بعضی از بیمارستان‌ها شیوع سویه‌های MDR افزایش یافت که به دنبال آن مصرف و تجویز آنتی‌بیوتیک نیز به‌طور چشمگیری زیاد گردید (۸).

با توجه به تأثیر مستقیم الگوهای مصرف آنتی‌بیوتیک و رعایت اصول کنترل عفونت بر مقاومت میکروبی، این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه‌ی میزان مصرف آنتی‌بیوتیک، الگوی مقاومت باکتری‌های گرم منفی و بروز عفونت‌های باکتریایی در بیماران بستری ICU طی دو پیک مختلف کووید-۱۹ در یک بیمارستان ریفارال انجام شد.

با وجود اهمیت بالای کنترل مصرف آنتی‌بیوتیک و مقاومت دارویی در بیماران بستری ICU، هنوز اطلاعات دقیقی در خصوص تأثیر مداخلات کنترلی در دوره‌های مختلف پاندمی COVID-19 در کشور ما محدود می‌باشد. مقایسه‌ی دو بازه زمانی متفاوت، می‌تواند دیدی روشن درباره اثر بخشی برنامه‌های استواردشیپ و کنترل عفونت ارائه دهد. نتایج این مطالعه می‌تواند به عنوان مبنایی برای اصلاح سیاست‌های مصرف منطقی آنتی‌بیوتیک و طراحی مداخلات مؤثرتر در بیمارستان‌ها، به‌ویژه در بحران‌های اپیدمیولوژیک آینده، مورد استفاده قرار گیرد.

جهت بررسی عفونت‌های باکتریایی ارسال گردید که در پیک اول نمونه خون با ۱۰۳ نمونه بیشترین فراوانی را داشت در حالیکه در پیک پنجم نمونه ادرار با ۲۱۶ نمونه بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده بود.

کلبسیلا پنومونیه در بین باکتری‌های گرم منفی در پیک اول با ۶۶ ایزوله و در پیک پنجم با ۵۲ ایزوله دارای بیشترین فراوانی بود. سایر باکتری‌های گرم منفی مانند اشیشیاکلی، آسیتوباکتر بومانی، انتروباکتر و سودوموناس آئروجینوزا نیز گزارش گردید (شکل ۳).

فراوانی سویه‌های گرم مثبت جدا شده از بیماران در دو پیک در شکل ۳ نشان داده شده است. در پیک اول در بین باکتری‌های گرم مثبت تنها ۱ ایزوله استافیلوکوک اپیدرمیدیس گزارش شد در حالی که در پیک پنجم علاوه بر استافیلوکوک ارئوس به عنوان شایع‌ترین ارگانیزم گرم مثبت (۱۴ ایزوله) سایر باکتری‌ها مانند انتروکوک، استرپتوکوک و استافیلوکوک اپیدرمیدیس نیز گزارش گردید.

آنالیز نتایج هونت آزمایشگاه میکروپ‌شناسی برای کلبسیلا پنومونیه نشان داد که ۹۰/۹ درصد (۶۰/۶۶) و ۵۹/۶ درصد (۳۱/۵۲) ایزوله‌های جدا شده از بیماران بستری در ICU به ترتیب در پیک اول و پنجم به مروپنم مقاوم بودند.

نتایج مربوط به میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های گرم منفی جدا شده از بیماران بستری شده در بیمارستان در بازه‌های زمانی مورد نظر در شکل ۴ نشان داده شده است. بیشترین و کمترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در پیک اول به ترتیب به سفیم (۸۹/۱ درصد) و کلسیتین (۸/۲ درصد) تعلق دارد در حالی که در پیک پنجم

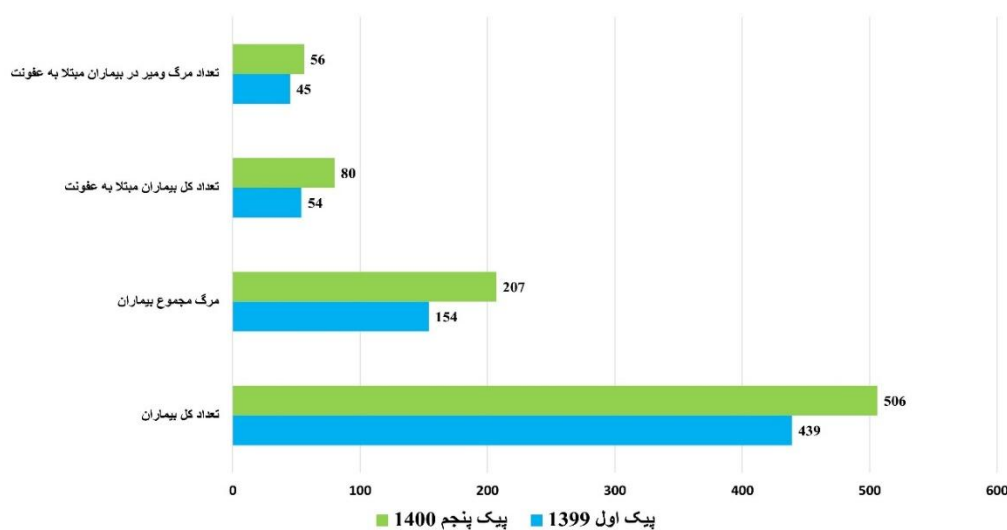
نتایج آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۴ (version 14, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت. در این مطالعه صرفاً از آمار توصیفی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. شاخص‌های آماری شامل فراوانی (n)، درصد (%)، و در مواردی هزینه‌های تقریبی به صورت عدد مطلق بیان شدند. از آنجا که هدف مطالعه، بررسی و مقایسه‌ی روندها در دو بازه زمانی مختلف (پیک اول و پنجم COVID-19) بود و داده‌ها به صورت توصیفی ارائه گردید، از آزمون‌های آماری تحلیلی استفاده نشد.

این مقاله با کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1400.453 و IR.ARI.MUI.REC.1401.299 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

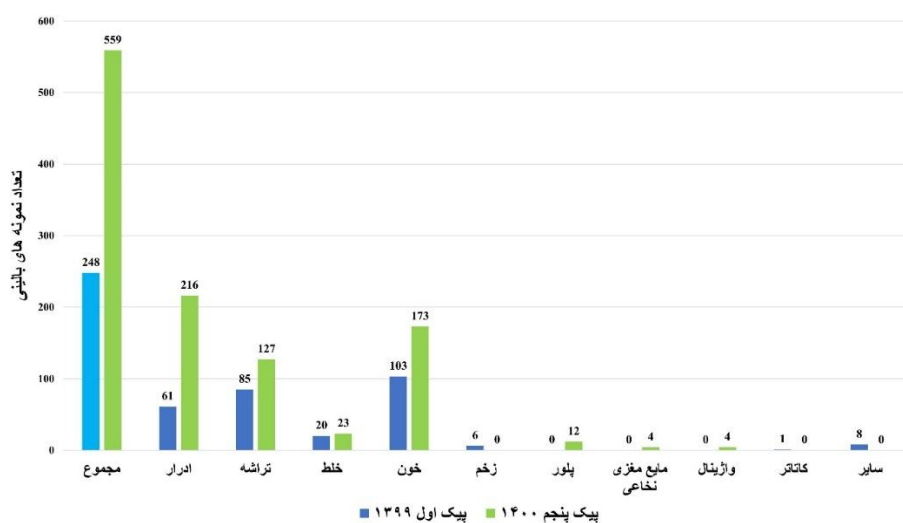
یافته‌ها

در طول دوره‌ی مطالعه، در مجموع ۴۳۹ بیمار در پیک اول و ۵۰۶ بیمار بالغ در پیک پنجم به دلیل نارسایی حاد تنفسی ناشی از پنومونی SARS-CoV-2 در بخش ICU بستری شدند. نتایج کشت مثبت باکتریایی نشان داد که در پیک اول ۵۴ نفر از ۴۳۹ بیمار (۱۲/۳ درصد) از نظر عفونت باکتریایی مثبت و در پیک پنجم ۸۰ نفر از ۵۰۶ بیمار (۱۵/۸ درصد) مبتلا به عفونت باکتریایی شده بودند. در پیک اول و پنجم همه‌گیری به ترتیب ۳۵ درصد (۱۵۴/۴۳۹) و ۴۰/۹ درصد (۲۰۷/۵۰۶) بیماران بستری در ICU فوت شدند. همچنین از ۵۴ بیمار مبتلا به عفونت باکتریایی در پیک اول ۴۵ بیمار فوت شد در حالی که در پیک پنجم از ۸۰ بیمار مبتلا به عفونت باکتریایی ۵۶ بیمار فوت گردید (شکل ۱).

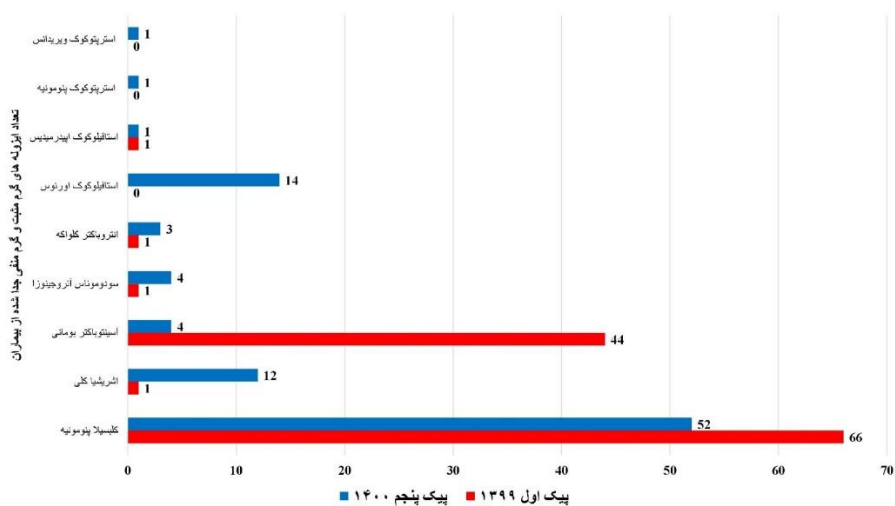
همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است به ترتیب در پیک اول و پنجم همه‌گیری به ترتیب ۲۴۸ و ۵۵۹ نمونه‌ی بالینی مختلف



شکل ۱. مقایسه‌ی بیماران بستری در ICU از نظر تعداد کل بستری، تعداد ابتلا به عفونت باکتریایی و مرگ در پیک‌های اول و پنجم COVID-19



شکل ۲. تعداد نمونه‌های بالینی ارسال شده به آزمایشگاه میکروب‌شناسی جهت بررسی عفونت‌های باکتریایی به تفکیک پیک‌های اول و پنجم COVID-19



شکل ۳. فراوانی ایزوله‌های گرم مثبت و منفی جدا شده از نمونه‌های بالینی ارسال شده به آزمایشگاه میکروب‌شناسی



شکل ۴. درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های گرم مثبت جدا شده از کل بیماران بستری در بیمارستان به تفکیک پیک‌های اول و پنجم COVID-19

بحث

استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از مکانیسم‌های اصلی در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی است. مطالعات نشان دادند که در دوران همه‌گیری COVID-19 شیوع عفونت‌های بیمارستانی افزایش یافته بود که همزمان با تجویز تجربی آنتی‌بیوتیک‌ها از مهم‌ترین عوامل افزایش مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در مراکز درمانی بودند که عامل مهمی در افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها بشمار می‌روند (۶، ۹). بر اساس تحقیقات اخیر در مورد بار مالی جهانی (مقاومت آنتی‌بیوتیکی) AMR در سال ۲۰۱۹، بیش از ۵ میلیون مرگ با AMR باکتریایی همراه بوده است که تقریباً ۱۳۰ میلیون مرگ مستقیماً به این پدیده نسبت داده می‌شود. برآوردهای گذشته تأثیر AMR بر زندگی انسان را تا ۱۰ میلیون مرگ در سال و مجموع ۱۰۰ تریلیون دلار بار اقتصادی تا سال ۲۰۵۰ پیش‌بینی می‌نماید (۱۰).

در این مطالعه برای اولین بار میزان ابتلا به عفونت‌های باکتریال و مصرف آنتی‌بیوتیک در بیماران بستری در بخش ICU در دو پیک اصلی COVID-19 در ایران باهم مقایسه می‌شود. با شروع پیک اول همه‌گیری COVID-19 در اواخر سال ۱۳۹۸ در ایران، مرکز آموزشی-درمانی امین در اصفهان به عنوان مرکز ریفال جهت بستری شدن بیماران مبتلا یا مشکوک به COVID-19 در نظر گرفته شد که در این دوره ۴۳۹ بیمار در بخش ICU بستری شدند. در پیک پنجم که همزمان با شیوع سویه‌ی دلتا بود نیز مجدداً این مرکز به عنوان مرکز اصلی بستری بیماران مشکوک یا مبتلا به COVID-19 در نظر گرفته شد که در مجموع ۵۰۶ بیمار در ICU بستری شدند.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در پیک اول ۵۴ بیمار از ۴۳۹ بیمار (۱۲/۳ درصد) دچار عفونت باکتریایی شده بودند در حالی که در پیک پنجم ۸۰ بیمار از ۵۰۶ بیمار بستری در ICU (۱۵/۸ درصد) مبتلا به عفونت باکتریایی شده بودند. یکی از مهم‌ترین دلایل اینکه در پیک پنجم تعداد بیماران مبتلا به عفونت باکتریایی افزایش یافته بود، ارسال بیشتر کشت‌های میکروبی جهت شناسایی بیماران مشکوک به عفونت باکتریال بود به طوری که در پیک اول تنها ۲۸۴ نمونه‌ی بالینی ارسال شده بود در حالی که در پیک پنجم این تعداد به ۵۵۹ نمونه آزمایشگاهی افزایش یافته بود. در پیک پنجم بر خلاف پیک اول COVID-19 با حضور تیم کنترل عفونت که شامل متخصص باکتری‌شناسی پزشکی و پرستار کنترل عفونت در کنار متخصصین بالینی مانند متخصص عفونی، متخصص بیهوشی، متخصص داخلی و فوق تخصص ریه بود همکاری مناسبی جهت تصمیم‌گیری و ارسال کشت‌های میکروبی انجام گردید.

مطالعات قبلی نشان داد که فراوانی عفونت باکتریایی در بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در طی ۴۸ ساعت پس از پذیرش عموماً

بیشتری و کمترین میزان مقاومت نسبت به سفنازیدیم (۷۵/۱ درصد) و کلستین (۱۰/۷ درصد) گزارش شده است.

نتایج مطالعه نشان داد که در هر دو پیک اول و پنجم تمامی بیماران بستری در ICU حداقل یک کلاس آنتی‌بیوتیکی دریافت نموده بودند. بررسی پرونده بیماران نشان داد که مروپنم، ونکومايسين و لووفلوکساسین به ترتیب با ۳۳۱۶، ۱۹۳۷ و ۱۲۵۵ ویال بیشترین آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده برای بیماران بستری در ICU در پیک اول COVID-19 بودند (جدول ۱). در پیک پنجم نیز لووفلوکساسین با ۱۷۴۵ ویال، مروپنم با ۱۷۳۵ ویال و ونکومايسين با ۱۴۳۱ ویال بیشترین آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده بودند. در مجموع در پیک اول ۲۵۲۱۰۷۰۰۰ تومان هزینه‌ی تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها برای بیماران بستری در ICU گزارش گردید و در پیک پنجم این مبلغ به ۱۹۰۶۲۰۰۰۰ تومان کاهش یافت.

جدول ۱: مقایسه‌ی تعداد ویال‌های مصرفی آنتی‌بیوتیک‌ها در پیک اول و

پنجم همه‌گیری COVID-19 در ICU

ردیف	نام آنتی‌بیوتیک	مصرفی - پیک اول	مصرفی - پیک پنجم
۱	کلستین ۱ میلیون واحد	۹۵۳	۵۴۲
۲	کلستین ۲ میلیون واحد	۰	۱۷۳
۳	کلستین ۴/۵ میلیون واحد	۲۸۴	۲۳۴
۴	لینازولید (تزریقی)	۳۴۳	۳۷
۵	لینازولید غیر فعال	۱۰۴	۰
۶	لینازولید (قرص)	۱۴۳۸	۵۹۸
۷	کلیندامایسین	۲۰۵	۶۹۲
۸	مروپنم ۱ گرم	۳۳۱۶	۱۷۳۵
۹	مروپنم ۵۰۰ میلی‌گرم	۲۵۷	۲۵۱
۱۰	ونکومايسين ۵۰۰ میلی‌گرم	۱۹۳۷	۱۴۳۱
۱۱	آمپی‌سیلین-سولباکتام ۳ گرم	۲۵۲	۱۷۰
۱۲	آمپی‌سیلین-سولباکتام ۱/۵ گرم	۱۳۸	۵۲۰
۱۳	آمیکاسین ۱۰۰ میلی‌گرم	۳۹	۲۱۲
۱۴	آمیکاسین ۵۰۰ میلی‌گرم	۵۲	۲۱۱
۱۵	پیراسیلین-تازوباکتام ۲/۲۵ گرم	۹۶۶	۹۵۶
۱۶	پیراسیلین-تازوباکتام ۳/۲۵ گرم	۴۲۸	۹۵۶
۱۷	پیراسیلین-تازوباکتام ۴/۵ گرم	۲۰۷	۵۶۹
۱۸	سفپیم ۱ گرم	۲۰۲	۹۶۶
۱۹	سفنازیدیم ۱ گرم	۲۵۶	۱۲۱
۲۰	سفتراکسون	۶۹۶	۹۳
۲۱	سفتی زوکسیم	۱۰۰	۴۵
۲۲	سیپروفلوکساسین	۱۴۹	۱۲۰
۲۳	لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم	۱۲۵۵	۱۷۴۵

عفونت (مانند شستن دست‌ها، تعویض دستکش، و تمیز کردن دقیق تجهیزات) را برجسته می‌نماید که می‌توانسته است منجر به انتقال پاتوژن‌های MDR در بین بیماران بستری در ICU شود. نتایج مطالعه‌ی حاضر مشابه با مطالعه‌ی Vijay و همکاران در سال ۲۰۲۰ در هند می‌باشد که نشان دادند سویه‌های MDR کلبسیلا پنومونیه (۷۲/۸ درصد مقاوم به کاربامپنم) و آسیتوباکتر بومانی (۹۲/۶ درصد مقاوم به کاربامپنم) به دلیل اقدامات ضعیف کنترل عفونت دارای بیشتری فراوانی عفونت‌های باکتریال بودند (۸).

نتایج این مطالعه نشان داد که در پیک اول و پنجم همه‌گیری به ترتیب ۳۵ درصد (۱۵۴/۴۳۹) و ۴۰/۹ درصد (۲۰۷/۵۰۶) بیماران بستری در ICU فوت شدند. همچنین از ۵۴ و ۸۰ بیمار مبتلا به عفونت باکتریایی در پیک اول و پنجم به ترتیب ۴۵ و ۵۶ نفر فوت شدند. مطالعات قبلی گزارش داده‌اند که عفونت‌های باکتریایی در بخش ICU با افزایش طول مدت اقامت و مرگ و میر مرتبط است و در دروان پاندمی کووید میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به عفونت‌های باکتریایی بستری در ICU افزایش داشته است (۶، ۱۵).

نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد که تعداد ایزوله‌های آسیتوباکتر بومانی مقاوم به کاربامپنم در پیک اول ۴۴ ایزوله بود در حالی که در پیک پنجم تنها ۴ ایزوله از بیماران شناسایی گردید. به نظر می‌رسد دلایل اصلی کاهش آسیتوباکتر بومانی علاوه بر اجرای برنامه‌های کنترل عفونت، ضد عفونی کردن تخت‌های بیماران و افزایش بهداشت محیط بود. کاهش چشمگیر ایزوله‌های آسیتوباکتر بومانی در پیک پنجم به نظر می‌رسد نتیجه‌ی ترکیبی از اقدامات مؤثر در کنترل عفونت باشد. در این دوره، برخلاف پیک اول، تیم کنترل عفونت به‌صورت فعال در بخش ICU حضور داشت و آموزش مستمر کادر درمان و نظارت دقیق بر رعایت پروتکل‌ها را در دستور کار قرار داد. همچنین حضور منظم میکروب‌شناس بالینی در بخش، در بهبود تصمیم‌گیری‌های درمانی بسیار مؤثر بود. در کنار این‌ها، ضد عفونی دقیق تخت‌ها و بهبود وضعیت بهداشت محیط نیز نقش مهمی در کاهش انتقال این پاتوژن مقاوم ایفا کرد.

در مطالعه‌ی Rahman و همکاران در بنگلادش نشان داده شد که از ۴۲۸ بیمار تقریباً ۸۲ درصد بیماران حداقل یک آنتی‌بیوتیک دریافت کرده‌اند. در این میان، آموکسی‌سیلین-کلاوولانات با ۳۹ درصد، بیشترین آنتی‌بیوتیک تجویز شده بود و پس از آن سفتریاکسون با ۲۵/۹ درصد و مروپنم با ۱۴/۹ درصد گزارش شده بودند (۱۶). در مطالعه‌ی ما بر خلاف مطالعه‌ی Rahman و همکاران، در هر دو پیک بیشترین آنتی‌بیوتیک تجویز مربوط به لووفلوکساسین با تقریباً ۵۰ درصد گزارش شد، که این الگو با برخی مطالعات مشابه مانند Rahman و همکاران که در آن آموکسی‌سیلین-کلاوولانات بیشترین

کم بود، اما شیوع عفونت‌های باکتریایی ثانویه عمدتاً به بستری شدن در بخش ICU مرتبط بوده است، به ویژه در بیمارانی که از تهویه‌ی مکانیکی استفاده می‌کردند (۵، ۱۱). در این مطالعه، در هر دو پیک سویه‌های گرم منفی فراوانی بیشتری نسبت به باکتری‌ها گرم مثبت داشتند و نتایج آنالیز پیک اول نشان داد که تنها ۱ ایزوله گرم مثبت شناسایی شده بود که مشابه با مطالعه‌ی Vijay و همکاران در هند می‌باشد (۸). کلبسیلا پنومونیه مقاوم به مروپنم شایع‌ترین ارگانیزم جدا شده از بیماران در هر دو پیک (پیک اول ۶۶ ایزوله و پیک پنجم ۵۲ ایزوله) گزارش گردید. این احتمال وجود دارد که در زمان بستری بودن بیماران در ICU طغیان ناشی از کلبسیلا پنومونیه اتفاق افتاده باشد. متأسفانه، ایزوله‌های CRKP جدا شده از بیماران برای مطالعات اپیدمیولوژیک در دسترس نبودند تا امکان بررسی احتمال طغیان بررسی شود. شیوع بالای کلبسیلا پنومونیه مقاوم به مروپنم در مطالعه‌ی دیگری که عفونت باکتریایی در بیماران ICU مبتلا به COVID-19 را بررسی کرده‌اند نشان داده شده است که مشابه با مطالعه‌ی حاضر می‌باشد (۱۲، ۱۳).

در مطالعات قبلی نشان داده شده است که در دوران پاندمی COVID-19 به دلیل شیوع عفونت‌های باکتریایی و تجویز نامناسب و بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی به خصوص در بین باکتری‌های گرم منفی افزایش یافته است که مشابه با نتایج مطالعه‌ی ما می‌باشد (۱۱، ۱۴). در این مطالعه در پیک اول COVID-19 میزان مقاومت باکتری‌های گرم منفی به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مانند سفتراییدیم، سفپیم، آمپی‌سیلین-سولбакتام، پیراسیلین-تازوباکتام، مروپنم و آمیکاسین بالای ۶۰ درصد گزارش شده است در حالی که در پیک پنجم در مجموع میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش یافته بود که کمترین میزان کاهش مقاومت به آنتی‌بیوتیکی مربوط به آمیکاسین با ۳۴ درصد کاهش و مروپنم با ۳۴/۸ درصد بود. این کاهش مقاومت تا حدود زیادی مربوط به افزایش نظارت‌های از طرف واحد کنترل عفونت جهت اجرای برنامه‌های کنترل عفونت مانند بهداشت دست، رعایت اصول استاندارد تماسی، و ایزوله کردن بیماران و همچنین اجرای برنامه‌های آنتی‌میکروبیال استوارشیپ بود. به این نکته نیز باید اشاره کرد که کمترین میزان مقاومت در باکتری‌های گرم منفی به ترتیب مربوط به کلاستین با ۸/۲ و ۱۰/۷ درصد بود.

در دوران همه‌گیری بخصوص در پیک اول بدلیل ترس از COVID-19 تقریباً بیشتر پرل درمان از دستکش برای محافظت از خود استفاده نمی‌کردند و سطح بهداشت دست به شدت کاهش یافته بود، بنابراین از آنجایی که بیشتر عفونت‌های باکتریایی در مطالعه‌ی حاضر از پاتوژن‌های MDR بیمارستانی بودند، اقدامات ضعیف کنترل

فراوانی) امکان بررسی معناداری آماری تفاوت‌ها را محدود کرد. همچنین، نبود اطلاعات دقیق‌تر بالینی مانند شدت بیماری یا وضعیت ایمنی بیماران، تحلیل‌های پیشرفته‌تر را غیرممکن ساخت. با این حال، نتایج ارائه‌شده می‌تواند تصویر اولیه و مهمی از تأثیر مداخلات کنترل عفونت و استواردشیپ در شرایط پاندمی ارائه دهد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مشخص شد که در دوران همه‌گیری COVID-19 به ویژه در پیک اول شیوع باکتری‌های MDR گرم منفی به خصوص کلبسیلا پنومونیه مقاوم به مروپنم در بین بیماران بستری در ICU افزایش یافته بود که بدنبال آن میزان مرگ و میر در بیماران هم زیاد شد. در پیک پنجم COVID-19 با اجرای برنامه‌های کنترل عفونت و آنتی‌میکروبیال استواردشیپ میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های گرم منفی و همچنین سویه‌های MDR کاهش یافت تا جایی که شاهد کاهش ۹۰ درصد عفونت ناشی از آسیتوباکتر بومانی بودیم. در نهایت پیشنهاد می‌شود برای کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک و همچنین کاهش عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های MDR در بین بیماران بستری در ICUهای بیمارستان‌ها برنامه‌های کنترل عفونت و آنتی‌میکروبیال استواردشیپ در اولویت قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح‌های تحقیقاتی شماره ۵۸۱۴۲ و ۵۰۴۸۵ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی معاونت پژوهشی به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات و همکاری پرسنل محترم مدارک پزشکی و آزمایشگاه میکروبی‌شناسی بیمارستان امین تقدیر و تشکر می‌شود.

مصرف را داشت، متفاوت بود. این تفاوت می‌تواند ناشی از اختلاف در پروتکل‌های درمانی رایج در ایران باشد، که در آن استفاده تجربی از فلوروکینولون‌ها، به‌ویژه لووفلوکساسین، برای پوشش اولیه عوامل آنتیپیک مانند مایکوپلاسما پنومونیه رایج‌تر است. از سوی دیگر، نبود دسترسی به روش‌های تشخیصی اختصاصی برای شناسایی پاتوژن‌های آنتیپیک در هر دو پیک همه‌گیری، پزشکان را به سمت استفاده گسترده‌تر از آنتی‌بیوتیک‌های با طیف وسیع‌تر مانند لووفلوکساسین سوق داده است. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، تعداد ویال‌های مصرفی آنتی‌بیوتیک‌های طرح استواردشیپ کشوری با اجرای مناسب برنامه‌های آنتی‌میکروبیال استواردشیپ در پیک پنجم به میزان قابل توجهی کاهش یافت. به عنوان مثال تعداد ویال مصرفی مروپنم از ۳۳۱۶ ویال به ۱۷۳۵ ویال کاهش یافت، همچنین قرص لینازولید از ۱۴۳۸ قرص به ۵۹۸ قرص کاهش یافت.

در مطالعه‌ی Avdeev و همکاران در روسیه نیز نشان داده شد که از ۵۱۲ بیمار بستری در ICU، ۷۵/۶ درصد آنها حداقل یک آنتی‌بیوتیک دریافت نموده‌اند و بیشترین آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده مربوط به سفتریاکسون (۲۷/۹ درصد)، لووفلوکساسین (۱۸٪) و سفوپرازون/سولباکتام (۱۰/۴ درصد) بوده است (۱۷). در این مطالعه تنها ۸/۳ درصد بیماران مروپنم دریافت نموده بودند ولی در مطالعه‌ی ما برای ۳۳/۷ درصد بیماران در پیک اول و ۲۲/۸ درصد بیماران در پیک پنجم مروپنم تجویز شده بود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اجرای مناسب برنامه‌های کنترل عفونت و آنتی‌میکروبیال استواردشیپ نقش بسیار مهمی در کاهش عفونت‌های بیمارستانی و همچنین کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک دارند (۱۸، ۱۹).

این مطالعه به‌صورت توصیفی-مقطعی و در یک مرکز درمانی واحد انجام شد، بنابراین نتایج به سایر مراکز درمانی باید با احتیاط صورت گیرد. استفاده از روش‌های آماری توصیفی (درصد و

References

1. Văță A, Roșu FM, Dorneanu OS, Lehaci AE, Luca Ș, Loghin, II, et al. Antibiotic Usage in the COVID-19 Intensive Care Unit of an Infectious Diseases Hospital from Nord-Eastern Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(4): 645.
2. de Macedo V, Santos GS, Silva RN, Couto CNM, Bastos C, Viecelli E, et al. Healthcare-associated infections: a threat to the survival of patients with COVID-19 in intensive care units. *J Hosp Infect* 2022; 126: 109-15.
3. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* 2020; 323(15): 1478-87.
4. Akbari M, Dehghani Y, Shirzadi M, Pourajam S, Hosseinzadeh M, Sajadi M, et al. Bacterial infections and outcomes of inpatients with COVID-19 in the intensive care unit during the delta-dominant phase: the worst wave of pandemic in Iran. *Front Public Health* 2024; 12: 1411314.
5. 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.
6. Baghdadi JD, Coffey KC, Adediran T, Goodman KE, Pineles L, Magder LS, et al. Antibiotic Use and Bacterial Infection among Inpatients in the First Wave of COVID-19: a Retrospective Cohort Study of 64,691 Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(11): e0134121.
7. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in

- hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(1): 83-8.
8. Vijay S, Bansal N, Rao BK, Veeraraghavan B, Rodrigues C, Wattal C, et al. Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 1893-903.
 9. Gudiol C, Durà-Miralles X, Aguilar-Company J, Hernández-Jiménez P, Martínez-Cutillas M, Fernandez-Avilés F, et al. Co-infections and superinfections complicating COVID-19 in cancer patients: A multicentre, international study. *J Infect* 2021; 83(3): 306-13.
 10. Micheli G, Sangiorgi F, Catania F, Chiuchiarelli M, Frondizi F, Taddei E, et al. The Hidden Cost of COVID-19: Focus on Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections. *Microorganisms*. 2023;11(5):1299.
 11. Gajic I, Jovicevic M, Popadic V, Trudic A, Kabic J, Kekic D, et al. The emergence of multi-drug-resistant bacteria causing healthcare-associated infections in COVID-19 patients: a retrospective multi-centre study. *J Hosp Infect*. 2023;137:1-7.
 12. Baiou A, Elbuzidi AA, Bakdach D, Zaqout A, Alarbi KM, Bintaher AA, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect* 2021; 110: 165-71.
 13. Pourajam S, Zafarbaksh A, Hosseinzadeh M, Shirzadi M, Siavash M, Solgi H. Secondary bacterial infection caused by ST16 NDM-1 and OXA-48-producing colistin and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* treated with tigecycline in a pregnant woman with COVID-19. *J Pharm Policy Pract* 2023; 16(1): 38.
 14. Khoshbakht R, Kabiri M, Neshani A, Khaksari MN, Sadrzadeh SM, Mousavi SM, et al. Assessment of antibiotic resistance changes during the Covid-19 pandemic in northeast of Iran during 2020–2022: an epidemiological study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2022; 11(1): 121.
 15. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40(3): 495-502.
 16. Rahman T, Islam MS, Paul S, Islam MM, Samadd MA, Reyda RN, et al. Prescription patterns in an intensive care unit of COVID-19 patients in Bangladesh: A cross-sectional study. *Health Sci Rep* 2023; 6(11): e1711.
 17. Avdeev S, Rachina S, Belkova Y, Kozlov R, Versporten A, Pauwels I, et al. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project. *Trop Med Infect Dis* 2022; 7(5): 75.
 18. Mudenda S, Chisha P, Chabalenge B, Daka V, Mfuni RL, Kasanga M, et al. Antimicrobial stewardship: knowledge, attitudes and practices regarding antimicrobial use and resistance among non-healthcare students at the University of Zambia. *JAC Antimicrob Resist* 2023; 5(6): dlad116.
 19. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med* 2020; 9(9): 2744.

Comparison of Antibiotic Use and Bacterial Infections among Patients Hospitalized to the Intensive Care Unit During the First and Fifth Wave of COVID-19 Pandemic in a University Hospital in Iran

Mohammad Shirzadi¹, Mojtaba Akbari², Fatemeh Safari³, Armita Akbari⁴, Malihe Alenaseri⁵, Mansour Siavash⁶, Hamid Solgi⁷

Original Article

Abstract

Background: The overuse of antibiotics during the COVID-19 pandemic has increased the risk of antimicrobial resistance, posing a serious challenge to healthcare systems. This study aimed to compare patterns of antibiotic consumption and microbial resistance among ICU-admitted COVID-19 patients during two different waves of the pandemic.

Methods: This descriptive cross-sectional study was conducted on COVID-19 patients admitted to the ICU during the first (2020) and fifth (2021) waves of the pandemic. Indicators such as mortality rate, number of microbial cultures, frequency of Gram-positive and Gram-negative bacteria, antibiotic consumption, and antibiotic resistance patterns in Gram-negative bacteria were evaluated.

Findings: During the first wave, 439 patients and during the fifth wave, 506 patients were admitted to the ICU. Positive bacterial infections were reported in 12.3% and 15.8% of patients, respectively, while mortality rates were 35% and 40.9%. *Klebsiella pneumoniae* was the most common organism in both waves, and the lowest resistance was observed to colistin. In the first wave, meropenem (3,316 vials) and vancomycin (1,937 vials) had the highest usage, whereas in the fifth wave, levofloxacin (1,745 vials) and meropenem (1,735 vials) were the most prescribed antibiotics.

Conclusion: In the fifth wave, the implementation of infection control programs and antimicrobial stewardship led to a reduction in antibiotic consumption and decreased drug resistance among Gram-negative bacteria. These findings highlight the importance of continuing such interventions in the management of ICU patients.

Keywords: Anti-Bacterial Agents; Bacterial Infections; Drug Resistance; Bacterial; Intensive Care Unit; COVID-19

Citation: Shirzadi M, Akbari M, Safari F, Akbari A, Alenaseri M, Siavash M, Solgi H. **Comparison of Antibiotic Use and Bacterial Infections among Patients Hospitalized to the Intensive Care Unit During the First and Fifth Wave of COVID-19 Pandemic in a University Hospital in Iran.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(835): 1328-36.

1- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Amin Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

5- Amin Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

7- Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hamid Solgi, Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: hamid.solgi@gmail.com