آیا پروپوفل استفاده شده به روش استریل در محیط اتاق عمل با گذشت زمان آلودگی باکتریال پیدا خواهد کرد؟

دکتر سید جلال هاشمی، دکتر حسنعلی سلطانی**، دکتر مرضیه پریشانی****

چکیده

هدف. پروپوفل بعنوان یک داروی هوشبر وریدی در ترکیب خود حاوی لیپید است که می‌تواند آلودگی میکروبی را بهمراه داشته باشد. گزارشات متعدد حاکی از عفونت‌های سیستمیک و حتی مرگ بدنبال مصرف این دارو ارائه شده است. نتایج این مطالعات از نظر چگونگی عفونت‌زائی پروپوفل متفاوت است. پژوهش حاضر با هدف تعیین آلودگی باکتریال در ویال و سرنگ حاوی پروپوفل براساس مدت و محل نگهداری طراحی و اجرا گردید.

روش‌ها. در این مطالعه تجربی تعداد ۲ ویال ۵۰ میلی‌لیتری پروپوفل انتخاب و تحت شرایط استریل از هر ویال میزان ۲۰ میلی‌لیتر دارو به داخل یک سرنگ ۲۰ میلی‌لیتری استریل کشیده شد. سپس یک سرنگ بهمراه ویال سوراخ شده مربوطه در یخچال و سرنگ و ویال مربوطه دیگر در محیط اتاق عمل نگهداری شد. از هریک از ۴ نمونه پروپوفل مذکور طی مدت یک هفته نمونه‌برداری و کشت هوازی و بمدت ۲ روز کشت بی‌هوازی انجام شد.

نتایج. پس از گذشت ۲۴ ساعت از انجام هر کشت، محیط‌های کشت مربوطه مورد بررسی قرار گرفتند که همگی منفی بود. در موارد مشکوک پس از تهیه لام و رنگ‌آمیزی گرم هیچگونه باکتری دیده نشد. جهت اطمینان بیشتر کلیه محیط‌های کشت در زمان ۴۸ ساعت پس از انجام مجدداً مورد بررسی قرار گرفتند که هیچگونه شواهدی از رشد میکروب و تشکیل کلنی از نظر هوازی و بی‌هوازی در آن یافت نشد.

نتیجه‌گیری. علی‌رغم منفی بودن نتایج حاصل از این مطالعه و با توجه به خطر آلودگی داروی پروپوفل با دیگر میکروارگانیسم‌های غیرباکتریال مانند ویروس‌ها و قارچ‌ها و همچنین آلودگی غیرمیکروبی با موادی مثل رادیکال‌های آزاد و با توجه به احتمال ایجاد عفونت در بیماران علیرغم استفاده استریل از دارو بعلت ایجاد محیط مناسب جهت رشد میکروارگانیسم‌ها توسط این دارو در داخل بدن و با در نظر داشتن پیامدهای قانونی به دنبال عدم رعایت دستورالعمل‌های توصیه شده، اجرای پروتکل‌های صادره از سازمان‌های مربوطه بین‌المللی امری ضروری به نظر می‌رسد.

واژه‌های کلیدی. پروپوفل، آلودگی باکتریال، سرنگ، ویال.

مقدمه

پروپوفل بعنوان یک داروی هوشبر وریدی با فرمول شیمیائی دی ایزوپروپیل فنل در ترکیب خود حاوی لیپید است(۱) که می‌تواند محیط مناسبی را برای رشد میکروب‌ها فراهم سازد(۲، ۳). گزارشاتی حاکی از عفونت‌های سیستمیک بدنبال مصرف این دارو ارائه شده است. در یک مطالعهٔ چند مرکزی در ایالات

* دانشیار گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.
** استاد گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.
*** پزشک عمومی.
نویسنده رابط: Email: J_hashemi@med.mui.ac.ir
تاریخ وصول: ۸۵/۳/۳ تصحیح نهائی: ۸۵/۵/۱۵ پذیرش مقاله: ۸۵/۷/۳

متحدهٔ آمریکا که طی سالهای ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۲ برروی بیمارانی که بعد از جراحی دچار تب و عفونت می‌شدند، انجام گرفت، ۱۷۵ مورد عفونت سیستمیک و ۵ مورد مرگ غیرقابل توجیه بدنبال مصرف این دارو گزارش گردید. در این مطالعه کشت ویال‌های باز نشدهٔ پروپوفل منفی بود. در سه مرکز علت آلودگی بیماران، انتقال آلودگی از دست‌های پرسنل بیهوشی به بیماران بوده است. در دو مرکز دیگر علت عفونت در بیماران، آلودگی پروپوفل موجود در سرنگ با میکروب Moraxella Osloensis و اندوتوکسین این باکتری بوده است. براساس یافته‌های این پژوهش توصیه‌هائی به کلیه مراکز پیشگیری و مبارزه با بیماریها CDC (Centers for Disease Control and Prevention) و انجمن بیهوشی آمریکا ASA (American Society of Anestetist) جهت استفادهٔ صحیح از پروپوفل ارائه گردیده است(۴).

براساس نتایج یک پژوهش مروری که در فاصله ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۵ در مورد عفونت‌زائی داروهای هوشبر وریدی انجام شد مشخص گردید که در صورت رعایت اصول استریلیتی، عفونت با پروپوفل و دیگر داروهای وریدی ناچیز بوده است(۵). در یک پژوهش تجربی در سال ۱۹۹۶ وارد کردن سوش‌های مختلف باکتریال به داخل ویال حاوی پروپوفل موجب رشد اشرشیاکولی و کاندیدا آلبیکنس گردید درحالیکه دارو بر استافیلوکوک طلائی اثر باکتریواستاتیک و بر سودومونا اثر باکتریوسیدال داشت(۶).

در یک مطالعهٔ حیوانی که در سال ۱۹۹۹ انجام شد, مشخص گردید که عفونت محل زخم در حیواناتی که از پروپوفل جهت بیهوشی استفاده شده بود ۴ برابر بیشتر از حیواناتی بود که این دارو را دریافت نکرده بودند. جهت توجیه نتایج این پژوهش دو فرضیه به شرح زیر مطرح می‌گردد:

۱- آلوده شدن دارو حین کشیدن به داخل سرنگ و تزریق آن

۲- ایجاد محیط مناسب در بدن جهت ایجاد عفونت (۷).

براساس یافته‌های پژوهش دیگری که در سال ۲۰۰۲ انجام شد، مشخص گردید که تفاوتی بین دو روش کاربرد روتین پروپوفل و استفاده از این دارو با ا عمال توصیه های ذکر شده، از نظر بروز آلودگی وجود نداشت(۸). باتوجه به نتایج متفاوت از نظر عفونت‌زائی پروپوفل در مطالعات پیش گفت، توصیه سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) مبنی بر ضرورت جمع‌آوری اطلاعات بیشتر در زمینه عفونت‌زائی پروپوفل و اینکه توصیه‌های جدید می‌تواند باعث بهبودی و پیشرفت دستورالعمل‌های قبلی گردد، پژوهش حاضر با هدف تعیین آلودگی باکتریال هوازی و بیهوازی در ویال و سرنگ حاوی پروپوفل براساس مدت و محل نگهداری طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعهٔ تجربی که در سال ۱۳۸۳ انجام گرفت تعداد ۲ ویال ۵۰ میلی‌لیتری پروپوفل ساخت کارخانه B/Braun کشور آلمان با تاریخ مصرف تا پایان سال ۲۰۰۵ انتخاب و نمونه‌برداری و کشت به شرح زیر انجام گرفت. علت انتخاب دو ویال، انجام روش مطالعه در دو محیط متفاوت بود.با توجه به مبنا قرار دادن ویالهای فوق بعنوان داروهای استریل تحت شرایط تولید در کارخانه، اقدام به نمونه‌برداری از ویالهای فوق بعنوان منبع داروی استریل، و سپس کشت از نمونه‌های متعدد شد.

تحت شرایط کاملاً استریل با ا ستفاده از ماسک و دستکش استریل و بکارگیری پروپیل الکل جهت از بین بردن آلودگی سطح خارجی ویال‌ها، از هر ویال میزان ۲۰ میلی‌لیتر از محلول پروپوفل بداخل یک سرنگ ۲۰ میلی‌لیتری استریل کشیده شد. سپس یک سرنگ بهمراه ویال سوراخ شدهٔ مربوطه در یخچال و سرنگ و ویال مربوطهٔ دیگر در محیط اتاق عمل در درجه حرارت ۲۱ الی ۲۳ درجه سانتیگراد نگهداری شد. از هر یک از ۴ نمونه پروپوفل مذکور در زمانهای ۲، ۴، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت و سپس روزانه تا روز هفتم برروی دو محیط کشت TSB (Tripticase Soybroth) و بلاد آگار کشت

TSB محیطی است مایع که از پروتئین سویا تهیه شده و برای رشد و تکثیر باکتری‌ها مناسب می‌باشد. بدلیل مایع بودن این محیط، نوع میکروب و ایزوله کردن کلنی‌های باکتریال امکان پذیر نیست و بایستی مجدداً از این محیط باکتری را در محیط بلاد آگار کشت داده و نوع باکتری و کلنی کانت آنرا مشخص کرد(۹). در زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت بعدی علاوه بر کشت هوازی، با استفاده از دستگاه جار بیهوازی کشت بی‌هوازی نیز انجام شد. علت انجام کشت بی‌هوازی در زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت این بود که اسپورهای بی‌هوازی پس از گذشت ۲۴ ساعت تحت شرایط جوی تبدیل به فرم رویشی شده و در محیط کشت رشد خواهند کرد.

روش کشت در هر نمونه به این گونه بود که میزان نیم میلی‌لیتر از محتویات نمونه‌های چهارگانه برداشته و برروی محیط کشت بلاد آگار قرار داده می‌شد. همچنین از هر نمونه یک میلی‌لیتر در محیط TSB کشت داده می‌شد. تشکیل کلنی در محیط‌های کشت بعنوان مثبت تلقی شده و جهت تعیین کلنی کانت احتمالی باکتری‌های رشد کرده، از هر نمونه ۰/۱ میلی‌لیتر دارو تهیه و با ۵ میلی‌لیتر آب مقطر استریل رقیق نموده و۰/۱ میلی‌لیتر از این محلول رقیق شده برروی هر دو نوع محیط، کشت داده شد.

نتایج

پس از گذشت ۲۴ ساعت از انجام هر کشت، محیط‌های کشت بلاد آگار و TBS مورد بررسی قرار گرفتند زیرا میکروب‌ها جهت رشد و تکثیر و تشکیل کلنی به ۲۴ ساعت فرصت نیاز دارند. برروی محیط‌های کشت بلاد آگار قطرات شبنمی شکلی مشابه کلنی‌های باکتریال مشاهده شد. پس از تهیه لام و رنگ‌آمیزی گرم از این قطرات، هیچگونه باکتری دیده نشد. به نظر می‌رسید این قطرات شبنمی شکل همان لیپیدهای محلول در دارو باشند. جهت اثبات این فرضیه مختصری از مایع محیط TSB محتوی پروپوفل مجدداً برروی محیط کشت بلاد آگار برده شد که نتیجه این کشت نیز پس از ۲۴ ساعت عدم تشکیل کلنی‌های باکتریال منفی بود. کشت‌های انجام شده در زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت در محیط بی‌هوازی نیز منفی گزارش شد. همچنین کلیه محیط‌های کشت در زمان ۴۸ ساعت پس از انجام آن مجدداً مورد بررسی قرار گرفت که هیچگونه شواهدی از رشد میکروب و تشکیل کلنی اعم از هوازی و بیهوازی در آن یافت نشد.

بحث

این مطالعه با هدف تعیین آلودگی باکتریال هوازی و بی‌هوازی در ویال و سرنگ حاوی پروپوفل براساس مدت و محل نگهداری طراحی و اجرا شد. براساس یافته‌های حاصل از این پژوهش، پروپوفل موجود در سرنگ و ویال استفاده شده تا مدت یک هفته در محیط یخچال و اتاق عمل فاقد آلودگی باکتریال بود. در مطالعه چند مرکزی که توسط بنت و همکاران در ایالات متحدهٔ آمریکا طی سالهای ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۲ انجام شد مشخص گردید که در دو بیمارستان علت عفونت در بیماران، آلودگی باکتریال در سرنگ‌های حاوی پروپوفل بوده است. پژوهشگران در این مطالعه به احتمال آلودگی ویال‌های بزرگ دارای درپوش لاستیکی (Rubber Topped Vials) حاوی پروپوفل بعلت باقی ماندن طولانی مدت در محیط بعد از اولین مورد استفاده نیز اشاره نموده اند(۴). در مطالعه دیگری آلودگی ویال‌های داروئی که بطور مکرر از آنها استفاده می‌شود به اثبات رسیده است(۱۰). در هر دو مطالعه علت اصلی آلودگی رعایت نکردن شرایط آسپتیک حین استفاده از دارو بوده است(۴،۱۰) درحالیکه در مطالعهٔ حاضر با رعایت شرایط استریلیتی کشت دارو منفی

ASA و CDC، توصیه‌هایی به شرح زیر جهت استفاده صحیح از پروپوفل ارائه شده است:

۱- هنگام استفاده از دارو از ماسک و دستکش استریل استفاده شود.

۲- سطح خارجی دارو هر مرتبه قبل از مصرف با پروپیل الکل ضد عفونی شود.

۳- سرنگ‌های حاوی پروپوفل تا قبل از ۶ ساعت مصرف شوند.

۴- ویال‌های سوراخ شده پروپوفل پس از ۱۲ ساعت مصرف نشوند.

۵- برای هر بیمار از سرنگ جداگانه استفاده شود.

۶- از سرنگ‌های بزرگ جهت انفوزیون از طریق پمپ استفاده شود تا از تهیه دارو به صورت تکراری اجتناب گردد(۴).

در پژوهش مروری که در فاصله ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۵ توسط پیرسون در مورد عفونت زائی داروهای بیهوشی انجام شد مشخص گردید که در صورت رعایت شرایط آسپتیک، آلودگی با پروپوفل به حداقل می‌رسد (۵). که این یافته با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد. از طرفی لورنز و همکاران گزارشی را در سال ۲۰۰۲ ارائه نمودند که براساس آن تفاوتی بین دو روش کاربرد روتین پروپوفل و استفاده از این دارو براساس توصیه‌های ASA ، CDC و شرکت‌های سازنده از نظر بروز آلودگی وجود نداشته است(۸). ایراد مطالعهٔ مذکور این است که اولاً حجم نمونه کم بوده و نمی‌توان به نتیجه حاصله اعتماد قطعی کرد، ثانیاً عدم رعایت دستورالعمل‌های توصیه شده می‌تواند پیامدهای قانونی بدنبال داشته باشد(۱۱). گرچه اخیراً استفاده از فیلترهای ویژه جهت جلوگیری از ورود سوش‌های باکتریال از طریق پروپوفل به بدن بیماران مطرح شده است اما مشخص گردیده که این فیلترها نیز قادر به پاکسازی همهٔ سوش‌های باکتریال نمی‌باشند. بنابراین رعایت شرایط آسپتیک در هنگام استفاده از پروپوفل حتی در صورت استفاده از این فیلترها امری الزامی است(۱۲).

هرچند در مطالعهٔ حاضرآلودگی باکتریال سرنگ و ویال حاوی پروپوفل تهیه شده به روش استریل تا مدت یک هفته در محیط یخچال و اتاق عمل براساس کشت در محیط هوازی و بیهوازی تایید نشد،اما با عنایت به مطالب فوق‌الذکر و با توجه به موارد زیر رعایت توصیه‌های ASA و CDC و شرکت‌های سازنده جهت استفادهٔ صحیح از پروپوفل امری ضروری به نظر می‌رسد:

۱- مطالعهٔ حاضر فقط به بررسی آلودگی هوازی و بیهوازی باکتریال در داروی پروپوفل پرداخته است در حالیکه آلودگی دیگر میکروارگانیسم‌ها از جمله ویروس‌ها و قارچ‌ها وحتی آلودگی‌های غیر میکروبی در داروی پروپوفل مورد بررسی قرار نگرفته است.

۲- بعلت وجود لیپید در محلول پروپوفل وزمینهٔ مناسب جهت رشد باکتری‌ها، شرکت‌های سازندهٔ دارو برای ایجاد تأخیر در رشد میکروارگانیسم‌ها موادی مثل EDTA& sodium meta bisulfate را به فرمولاسیون دارو اضافه می‌کنند که هیچکدام خاصیت جلوگیری از آلودگی نداشته و تنها منجر به تأخیر در رشد می‌شوند. بعلاوه خطر توکسیتی و واکنشهای آلرژیک در مورد این فرمولاسیون‌ها مطرح است (۱۵-۱۳).

۳- ورود اکسیژن بداخل ویال یا سرنگ حاوی پروپوفل به هر شکل مثلاً از طریق سر سوزن منجر به اکسیداسیون لیپیدها و آزادسازی رادیکال آزاد می‌شود که این رادیکال‌ها ۶ ساعت پس از ورود اکسیژن تشکیل شده و درصورت تجمع می‌تواند منجر به عوارض شدید و در صورت استمرار به multiple organ damage تبدیل شود(۱۸-۱۶).

مسئله مهم دیگر که توجه کمتری به آن می‌شود نقش جراحان،

پرستاران، بیماران و تکنیک‌های جراحی و غیر جراحی در پیدایش عفونت‌های سیستمیک بدنبال مصرف پروپوفل است. بدین ترتیب که آلودگی محل زخم، اعمال جراحی در مناطق آلوده مثل آنورکتال و لوزه‌ها، کاتتریزاسیون، سوند ادراری و لوله‌گذاری تراشه می‌تواند منجر به ورود میکروارگانیسم‌ها به بدن بیمار شده که حضور پروپوفل حتی با شرایط استریل می‌تواند محیط مناسبی برای رشد میکروب در بدن و حتی ایجاد سپتی سمی را فراهم سازد(۲۱-۱۹).

نتیجه‌گیری

اجرای توصیه‌های ارائه شده از طرف سازمان‌ها نه تنها از طرف متخصصین و دیگر کارکنان بیهوشی لازم است بلکه رعایت شرایط استریلیتی توسط دیگرکارکنان بویژه جراحان و پرستاران نیز احتمالاً می‌تواند میزان آلودگی را به حداقل برساند.

منابع

1. Miller RD. Anesthesia, 5th ed, Philadelphia, Churchill livingstone, 2000, PP: 245-256.
2. Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK. Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic propofol. Infect control Hosp Epidemiol 1991, 12: 535-9.
3. Berry CB, Gillespie T, Hood J. Growth of micro organisms in solutions of intravenous anesthetic agents. Anesthesia 1993, 48: 30-2.
4. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous. anesthetic, Propofol, N Engl J Med.1995, 20, 333(3): 147-154.
5. Pearson ML. Guideline for prevention of intra vascular device related infection. Part I.intravascular device related infections: an overview. The hospital infection control practices advisory committee. Am J Infect Control. 1996, 24(4); 262-77.
6. Crowther J, Hrazdil J, Jolly DT. Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and 1:1 mixture of propofol and thiopental. Anest Analg 1996, 82(3): 475-8.
7. Heldman E, Brown DC, Shofer F.The associatation of propofol usage with postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. Vet surg 1999, 28(4): 256-9.
8. Lorenz IH, Kolbitsch C, Lass- flort C. Routine handling of propofol prevents contamination as effectively as dose strict adherence to the manufacturer's recommendation. Can J Anesth 2002, 49; 347-52.
9. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: unaerobic culture. In: textbook of diagnostic microbiology, 11th ed, Bailey and Scott's. Part 13, 2001, 513-536.
10. Alter MJ, Ahtone J, Maynard JE.Hepatitis B virus transmission associated with a multiple-dose vial in a hemodialysis unit.Ann Intern Med 1983, 99: 330-3.
11. Hackmann T, Soder CS. Preventing contamination of propofol infusions.Canadian Journal of Anesthesia 2002, 49: 886.
12. Hall WC, Jolly DT, Hrazdil J. The emulssive filter removes microbial contamination from propofol but is not a substitute for aseptic technique.Can J Anaesth. 2003, 50(6): 533-7.
13. Langevin PB.Propofol containing sulfite-potential for injury. Chest. 2000, 118(1): 277.
14. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects.Curr Pharm Des. 2004, 10(29): 3639-49.
15. Lanfevin PB. Propofol containing sulfite-potential for injury. Chest. 2000, 118(1): 277.
16. Baker Mt, Gregerson MS, Martin SM. Free radical and drug oxidation products in an intensive care unit sedative: propofol with sulfite. Crit Care Med. 2003, 31(3): 981-3.
17. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. Toxicol Appl pharmacol.1994, 129(1): 163-9.
18. Zaloga GP, Marik P. Sulfite-induced propofol oxidation: a cause for radical concern. Crit Care Med. 2003, 31(3): 787-92.
19. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA. Post operative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. N Engl J Med. 1995, 20; 333(3): 147-54.
20. Kuehnert Mj, Webb RM, Jochimsen EM. Staphylococcus aureus bloodstream infections among patients undergoing electroconvulsive therapy traced to breacks in infection control and possible extrinsic contamination by propofol. Anesth Analg 1997, 85(2): 420-5.
21. Trepanier CA, Lessard MR. Propofol and the risk of transmission of infection. Can J Anaesth. 2002, 49(4): 347-52.