

فراوانی کلونیزاسیون استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه و عوامل همراه آن در افراد مبتلا به HIV مراجعه کننده به درمانگاه بیماری های رفتاری بیمارستان امام خمینی (ره)

زینب نادرپور^{۱*}، محمد خادمی^۲، مهرداد حسینی^۳، ریحانه جعفرشاد^۴

۱- متخصص بیماری های داخلی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دستیار تخصصی بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- متخصص بیماری های عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- ریحانه جعفرشاد، متخصص بیماری های داخلی

*نشانی برای مکاتبه: z_naderpour@yahoo.com، تلفن ۰۹۱۲۵۱۸۹۲۵۰

پذیرش برای چاپ: آبان نود و سه

دریافت مقاله: مرداد نود و سه

چکیده

زمینه: استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) هم اکنون به عنوان یک تهدید مهم در بهداشت عمومی در سراسر جهان محسوب می شود. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی این ارگانیزم مبتلایان به HIV مراجعه کننده به درمانگاه بیماریهای رفتاری بیمارستان امام خمینی تهران انجام شده است.

روش کار: در یک مطالعه توصیفی - مقطعی ۱۵۵ فرد HIV مثبت مراجعه کننده به درمانگاه بیماری های رفتاری بررسی شدند. از تمام افراد سوآب بینی تهیه شد. ابتدا سوآب را بر روی محیط مانیتول سالت آگار کشت داده و بعد از ۲۴ ساعت کلنی هایی که محیط را زرد رنگ کرده برای تست های تکمیلی انتخاب شدند.

یافته ها: ۱۵۵ فرد مبتلا به HIV ۱۰ نمونه کشت از بینی (۶/۵٪) مثبت از نظر استافیلوکوکوس اورئوس داشتند. ۴ نمونه با توجه به آنتی بیوگرام مقاوم به متی سیلین بود. ۶۰٪ بیماران با کشت مثبت، سابقه زندانی شدن در طی ۶ ماه اخیر را داشتند. افراد با سابقه زندانی شدن طی ۶ ماه اخیر و سابقه اعتیاد تزریقی به صورت معنی دار ($P < 0.003$) احتمال بیشتری هم برای کشت مثبت از نظر استافیلوکوکوس اورئوس و هم CA-MRSA داشتند.

نتیجه گیری: کلونیزاسیون CA-MRSA در افراد HIV مثبت در ایران بیشتر از جمعیت عمومی نمی باشد مگر در بیماران HIV با سابقه حبس اخیر.

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، کلونیزاسیون، HIV

مقدمه

در مقایسه با نوع اکتسابی از بیمارستان جوانتر (میانگین سنی حدود ۳۰ سال در مقابل ۷۵ سال) هستند و ارگانیزم مولد عفونت به آنتی بیوتیکهای بیشتری نظیر فلوروکینولون، کلیندامایسین، TMP-SMX و تتراسیکلین حساس می باشد. با این حال می بایست تأکید شود که CA-MRSA می تواند virulence بیشتری نسبت به MRSA کلاسیک داشته باشد. اگر سوش های CA-MRSA به محیط های بیمارستانی انتقال یابند ممکن است به رغم دریافت آنتی بیوتیک مناسب به ویژه در افراد ناتوان منجر به افزایش مورتالیته و موربیدیتی شوند (۳). CA-MRSA ممکن است در آینده جایگزین سوش های انواع اکتسابی از بیمارستان شود (۱، ۵ و ۴). با توجه به گسترش سریع و بالای CA-MRSA استراتژی های جهانی جهت تشخیص سریع و درمان به موقع لازم است.

ایده به عنوان یک عامل خطر MRSA محسوب می شود که می توان آن را به عوامل رفتاری و شرایط بالینی زمینه ای بیماران نظیر مقدار CD4،

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه-CA-MRSA یکی از مهم ترین چالش های طب عفونی در دهه اخیر می باشد که در گروه های خاصی از افراد مانند بی خانمان ها، HIV مثبت و دیابتیک بیشتر رخ می دهد (۱ و ۲). طبق شاخص مرکز کنترل و پیش گیری بیماری ها، فرد با کشت مثبت MRSA بدون سابقه بستری در بیمارستان، اقامت در مراکز نگهداری و سابقه انجام پروسیجرهای پزشکی نظیر دیالیز، جراحی یا تعبیه کاتتر طی یکسال اخیر و بدون سابقه قبلی عفونت با استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین، CA-MRSA در نظر گرفته می شود (۲). بر اساس این تعریف معیارهای اپیدمیولوژیک و آنتی بیوگرام منجر به افتراق عفونت های اکتسابی از جامعه و بیمارستان می شود.

عفونت با CA-MRSA، عمدتاً منجر به درگیری پوستی و نسج نرم شده و البته پنومونی و فاشنیت نکروزان هم گزارش شده است بیماران مبتلا به عفونت با استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه

آگار حاوی کلرید سدیم ۶/۵٪ کشت داده و بعد از ۲۴ ساعت کلنی هایی که به سبب تخمیر قند مانیتول محیط را زرد رنگ کرده برای تست های تکمیلی انتخاب شدند. جهت انجام آنتی بیوگرام، از متی سیلین و اگزاسیلین برای تشخیص مقاومت به متی سیلین و از وانکومایسین برای تعیین مقاومت به این آنتی بیوتیک استفاده شد. سایر آنتی بیوتیک ها مورد استفاده شامل آزیترومایسین، سیپروفلوکساسین، کلینداماسین، کلواگزاسیلین، داکسی سایکلین، جنتامایسین، ریفامپین، پنی سیلین و کوتریماکسازول بودند. بررسی به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. هم زمان علاوه بر نمونه های مورد بررسی، از سویه استاندارد MRSA ATCC 4300 جهت کنترل کیفی استفاده شد.

در آنالیز توصیفی از فراوانی نسبی، درصد فراوانی و از شاخص های مرکزی میانگین، مد و از شاخص های پراکندگی انحراف معیار استفاده شد. در آنالیز متغیرهای کمی از تست های آماری Kolmogorov-Smirnov (برای مقایسه توزیع با توزیع نرمال)، Levene (برای مقایسه توزیع واریانس ها) t test، و در آنالیز متغیرهای کیفی از تست آماری مربع کای استفاده شد و $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد. کلیه اطلاعات افراد شرکت کننده در این مطالعه، نزد محققین محرمانه و محفوظ ماند و محققین در تمامی مراحل تحقیق، خود را ملزم به رعایت اصول اخلاقی معاهده هلسینکی دانستند.

یافته ها

۱۵۵ فرد مبتلا به HIV با میانگین سنی $36/117 \pm 12/3$ سال بررسی شدند. ۱۱۷ بیمار (۷۵٪) مرد بودند. میانگین مدت زمان تشخیص بیماری در این افراد $4/68 \pm 4/27$ سال بود. ۹۳٪ بیماران در شهر سکونت داشتند. ۹۶٪ این افراد با خانواده هایشان زندگی می کردند. تنها ۴ بیمار بی خانمان وجود داشت. ۴۱ نفر (۲۶٪) سابقه زندانی شدن در طی ۶ ماه قبل را داشتند. ۸۴ نفر (۵۴٪) چندین شریک جنسی داشتند. ۱۰ نفر (۶،۵٪) هم جنس گرا بودند. میانگین شمارش سلول های $CD4^+$ $330 \pm 192/ml$ بود. ۱۱۸ بیمار (۷۶٪) تحت درمان ART بودند. ۸۳ نفر (۵۳٪) سابقه سوء مصرف مواد داشتند که ۶۷ مورد (۴۳٪) سابقه استعمال به صورت تزریقی را داشتند. ۵۶ نفر (۳۶٪) سابقه مصرف آنتی بیوتیک در طی ۳ ماه قبل را داشتند که بتالاکتام ها شایع ترین آنها بودند.

از ۱۵۵ نمونه کشت از بینی ۱۰ مورد (۶/۵٪) از نظر استاف اورئوس مثبت بود. ۴ نمونه استاف اورئوس با توجه به $disk\ diffusion\ method$ مقاوم به متی سیلین بودند. ۲۰ نمونه (۱۳٪) کشت مثبت از نظر استاف ایپیدرمیدیس و ۸۷ نمونه (۵۶٪) کشت مثبت از نظر CONS داشتند.

از میان عوامل خطر بررسی شده بین دو گروه با و بدون CA-MRSA فقط از نظر سابقه اعتیاد تزریقی و سابقه حبس در ۶ ماهه اخیر اختلاف معنی دار آماری دیده شد (جدول ۱).

بار ویروسی، هم جنس گرایی در مردان و مصرف آنتی بیوتیک بتا لاکتام در طی ۶ ماه قبل، سابقه سفلیس، انجام پروسیجرهای تهاجمی در طی یک سال قبل، سابقه حبس، IDU بودن، عدم پروفیلاکسی با کوتریماکسازول در طی چهار ماه قبل منتسب کرد. ولی هنوز اپیدمیولوژی CA-MRSA در این بیماران کامل توصیف نشده است (۶).

با توجه به تفاوت کلونیزاسیون MRSA در مناطق جغرافیایی و نبود مطالعه ای در سطح ایران بر روی اپیدمیولوژی MRSA در افراد HIV، شیوع کلونیزاسیون CA-MRSA و عوامل خطر ابتلا به آن در بین افراد HIV مثبت در این مطالعه بررسی شد.

روش کار

در یک مطالعه توصیفی - مقطعی ۱۵۵ فرد HIV مثبت مراجعه کننده به درمانگاه بیماری های رفتاری بیمارستان امام خمینی (ره) تهران از شهریور ۹۱ به روش نمونه گیری غیر احتمالی و آسان بررسی شدند. افراد HIV مثبت بدون سابقه بستری در بیمارستان یا اقامت در مراکز نگهداری در ۶ ماهه اخیر که مراجعه سرپائی به درمانگاه بیماری های رفتاری بیمارستان امام خمینی تهران کرده پس از اخذ رضایت وارد مطالعه شدند. وجود بیماری زمینه ای (مانند دیابت)، سابقه بستری در بیمارستان در ۶ ماهه اخیر یا اقامت در مراکز نگهداری، انجام پروسیجرهای پزشکی نظیر دیالیز، جراحی یا تعیبه کاتتر در یک سال اخیر و یا سابقه عفونت قبلی با MRSA معیارهای خروج از این مطالعه بودند.

تشخیص CA-MRSA بر اساس معیار های دموگرافیک، اپیدمیولوژیک و آنتی بیوگرام بود. فرد با کشت مثبت MRSA بدون سابقه بستری در بیمارستان در ۶ ماهه اخیر و یا مراکز نگهداری، انجام پروسیجرهای پزشکی نظیر دیالیز، جراحی یا تعیبه کاتتر در طی یکسال اخیر و سابقه قبلی عفونت با MRSA به عنوان CA-MRSA در نظر گرفته شد (۲).

در شرح حال بالینی افراد وضعیت HIV، اطلاعات دموگرافیک، مدت ابتلا، دریافت درمان ضد ویروس، پروفیلاکسی با TMP-SMX، آخرین شمارش $CD4$ ، محل سکونت (شهر، حومه شهر و روستا)، نوع محل سکونت (خانه-زندگی گروهی-بی خانمان بودن)، سابقه حبس، سابقه حبس اخیر، وضعیت تاهل، هم جنس گرایی، وجود چند شریک جنسی، سابقه سوء مصرف مواد (تزریقی-خوراکی-استنشاقی)، دریافت آنتی بیوتیک اخیر مشخص گردید.

از تمام افراد وارد مطالعه سوآب بینی تهیه شد. ۲/۵ سانتی متر از سوآب پنبه ای استریل آغشته به سرم فیزیولوژیک وارد قسمت قدامی هر سوآخ بینی شد و ۳ تا ۵ بار چرخانده شد. انتقال سوآب به آزمایشگاه حداکثر تا ۲ ساعت طول کشید و تا آن زمان در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد حفظ شد.

محیط های کشت مورد بررسی مانیتل سالت آگار، Dnase آگار و مولر هینتون آگار بود. کلونی ها از نظر مورفولوژی، رنگ آمیزی گرم، تست کاتالاز و کولاز بررسی شدند. ابتدا سوآب را بر روی محیط مانیتول سالت

جدول ۱- توزیع مبتلایان به عفونت HIV با و بدون کلونیزاسیون MRSA در بینی براساس عوامل خطر احتمالی*

کشت منفی از استاف اورئوس	کشت مثبت از نظر استاف اورئوس	
۳۶±۱۱/۸	۳۷/۶±۹/۲	میانگین سنی (سال)
۹۹:۳۶	۱۰۰	نسبت مرد به زن
۴/۵±۳/۹	۳±۱/۵	مدت تشخیص بیماری (سال)
%۹۸	%۱۰۰	محل سکونت (زندگی با سایر اعضای خانواده)
۱۰۲/۱۳۲(%۷۵)	۸/۱۰(%۸۰)	سابقه دریافت آنتی رتروویرال
۸/۱۳۳(%۶/۵)	۲/۱۰(%۲۰)	هم جنس گرایی
۷۴/۱۳۳(%۵۵)	۴/۱۰(%۴۰)	داشتن چند شریک جنسی
۶۹/۱۳۳(%۵۱)	(%۱۰۰)	سابقه اعتیاد تزریقی
۷۶/۱۳۵(%۵۶)	۶/۱۰(%۶۰)	سابقه عدم پروفیلاکسی با کوتریماکسازول
۳۴۰±۱۹۴	۲۰۹±۱۴۷	میانگین شمارش CD4
۳۵/۱۲۹(%۲۷)	۶/۸(%۷۵)	سابقه حبس در ۶ ماه اخیر

*اختلاف دو گروه فقط از نظر سابقه اعتیاد تزریقی و سابقه حبس در ۶ ماه اخیر معنی دار بود ($P < 0.003$).

بحث

شیوع کلونیزاسیون استاف اورئوس و CA-MRSA در بینی افراد مبتلا به عفونت HIV مراجعه کننده سرپایی به درمانگاه بیماریهای رفتاری بیمارستان امام خمینی طی یک دوره زمانی شش ماهه به ترتیب ۶/۵٪ و ۲/۶٪ بود. در مطالعه Popovich کلونیزاسیون MRSA مثبت در بینی افراد مبتلا به عفونت HIV ۹/۳٪ بود که شیوع کمتر MRSA در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعه Popovich می تواند ناشی از تفاوت در خصوصیات دموگرافیک جمعیت های مورد مطالعه باشد (۷) یافته های مطالعه حاضر با نتایج مطالعه شکوهی و همکاران قابل قیاس است که در آن مطالعه ۱۴٪ مراجعه کنندگان به بیمارستان کشت بینی مثبت از نظر استاف اورئوس داشتند و حدود ۲/۵٪ CA-MRSA بودند (۸). در مطالعه حاضر و مطالعه شکوهی و همکاران روش تشخیص CA-MRSA بر اساس کشت مثبت استاف اورئوس و آنتی بیوگرام متد disk diffusion بوده است. در بعضی از مطالعات از روشهای دیگری نیز برای تعیین CA-MRSA بهره برده اند. مطالعه هوایی و همکاران حساسیت متد disk diffusion ۱۰۰٪ ولی اختصاصیت ۸۳٪ در مقایسه

با روش PCR اعلام کرده است (۹). بنابراین با توجه به حساسیت بالا و اختصاصیت قابل قبول و با در نظر گرفتن هزینه بالای PCR و عدم دسترسی در همه جا، این متد روش مناسبی برای تشخیص مقاومت نسبت متی سیلین در نمونه کشت ها استاف اورئوس می باشد. در ایران مطالعه ای که اختصاصا به بررسی شیوع کلونیزاسیون بینی CA-MRSA در جمعیت مبتلا به HIV بپردازد تا کنون انجام نشده است. در Systematic Review و متآنالیزی که توسط عسکری و همکاران انجام شد شیوع متوسط MRSA در ایران ۵۲/۷±۴/۷ بوده است. در بیشتر مطالعات در ایران شیوع HA-MRSA به صورت واضح از CA-MRSA جدا نشده است (۱۰). در سایر کشورها ، حدود ۲۵ تا ۳۵٪ افراد سالم در جهان ناقل استاف اورئوس در سطح پوست و یا غشاهای مخاطی هستند (۲). مطالعه دیگری در هند شیوع کلونیزاسیون S.aureus در رده سنی ۵-۱۵ سال ۵۳٪ و MRSA ۳/۹٪ و CA-MRSA ۳/۲٪ بود (۱۱). علت هتروژنیسیته شیوع در MRSA مناطق مختلف کشور و در سطح بین المللی کاملا مشخص نیست ولیکن می تواند ناشی از برنامه های متفاوت در کنترل

در مطالعه حاضر فقط سابقه حبس اخیر با افزایش معنی دار احتمال کشت مثبت از نظر استاف ائروس و CA-MRSA همراه بود. به نظر می رسد ازدحام جمعیت و تماس نزدیک افراد منجر به گسترش کلونیزاسیون CA-MRSA در افراد با سابقه زندانی می شود و نه وضعیت HIV وضعیف ایمنی ایشان . این یافته با نتایج مطالعه Popovich و همکاران مطابق است(۷).

نتیجه گیری

بطور کلی باتوجه به انجام مطالعه حاضر در یکی از مراکز اصلی مراجعه بیماران HIV می توان گفت کلونیزاسیون CA-MRSA در افراد HIV مثبت در ایران بیشتر از جمعیت عمومی نمی باشد مگر در بیماران HIV با سابقه حبس اخیر. البته عدم بررسی سایر محل های کلونیزاسیون به غیر از بینی می تواند منجر به تخمین کمتر کلونیزاسیون MRSA می شود . لذا طراحی مطالعات وسیع تر در این زمینه پیشنهاد می شود.

عفونت، نحوه تجویز آنتی بیوتیک ، جمعیت های انسانی متفاوت، سوش های غالب، طرح مطالعه و تست های آزمایشگاهی برای بررسی مقاومت باشد.

با توجه به اینکه میانگین سطح CD4 بیماران با کشت مثبت استاف ائروس با سایر بیماران در این مطالعه تفاوت آماری معنی دار نداشت، به نظر می رسد عوامل دیگری به جز شدت ضعف سیستم ایمنی در افزایش کلونیزاسیون MRSA در بیماران HIV مثبت نقش داشته باشد. افزایش کلونیزاسیون MRSA در بیماران HIV مثبت می توان به فاکتورهای رفتاری مختلف و شرایط بالینی نظیر CD4 کمتر از ۵۰ ، بار ویروسی بیش از ۱۰۰۰۰۰ RNA copies/ml ، هم جنس گرایی در مردان و مصرف آنتی بیوتیک بتا لاکتام در طی ۶ ماه قبل، سابقه سیفلیس، انجام پروسیجرهای تهاجمی در طی یک سال قبل، سابقه حبس، IDU بودن، عدم پروفیلاکسی با کوتریماسازول در طی چهار ماه قبل بیماری انتساب داد(۶).

REFERENCES

1. Bassetti, M, Nicco, E, Mikulska M et al. why Is Community – associated MRSA spreading across the world and how will it change clinical practice? International Journal of Antimicrobial agents 2009; 34: 15-19
2. Stefani S, Chong D, Lidsay J et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): global epidemiology and harmonization of typing methods. International Journal of antimicrobial agents 2012; 39: 273-282
3. Alvares C, Yamayusa N, Leal A et al. nosocomial infections caused by community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Colombia. American journal of infection control 2010: 315-318.
4. Amanda M. Farr .Brandon Aden, Don Weiss, Denis Nash, Melissa A. Marx. Trends in Hospitalization for Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in New York City, 1997–2006, Data from New York State’s Statewide Planning and Research Cooperative System. infection control and hospital epidemiology july 2012, vol. 33, no. 7
5. popovich k, Weinstein R, Aroutcheva A et al. Community-associated methicillin – resistant staphylococcus aureus and HIV: intersecting Epidemics. CID 2010; 50: 979-987
6. Ramsetty SK, LL Stuart, RT Blake, CH Parsons and CD Salgado. Risks for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization or infection among patients with HIV infection HIV Medicine (2010), 11, 389–394
7. Popovich K, smith K, Khawcharoenporn T et al. community-associated Methicillin – resistant Staphylococcus aureus colonization in high –risk Groups of HIV-infected Patients. CID 2012; 54: 1246-1303

8. S. Shokoohi¹, F. Abbasi, S. Sazgar¹, B. Hajikhani¹, M.S. Kashi¹, S. Sabeti¹, P. Sarbakhshi. Prevalence and risk assessment of CA-MRSA nasal colonization in patients of Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran. 5th DICID, OL-010
9. Seyed Asghar Havaei, Sharareh Moghim, Ali Mohamadi Bardebari, Tahmineh Narimani, Amir Azimian, Mojtaba Akbari¹, The comparison of *Staphylococcus aureus* types 5 and 8 with respect to methicillin resistance in patients admitted to Al-Zahra Hospital by PCR, *Advanced Biomedical Research* : January - March 2013 , Vol 2 , Issue 1
10. Emran Askari¹, Fatemeh Soleymani¹, Arash Arianpoor¹, Seyed Meghdad Tabatabai¹, Aminreza Amini, Mahboobeh Naderi Nasab. Epidemiology of *mecA*-Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis, *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* Vol. 15, No. 5, Sep-Oct 2012, 1010-1019
11. Chatterjee S, Ray P, Aggarwal A et al. A community-based study on nasal carriage of *staphylococcus aureus*, *Indian J med Res* 2009; 130: 742-748