

Comparison of Antibiogram Results of Two Types of Antibiotic Discs and Validation by E.test Method on Bacteria with High Antibiotic Resistance Patterns

Hamid Reza Ghasemi Basir¹ , Fariba Keramat², Abbas Moradi³, Zahra Khani⁴, Ali Saadatmand^{5,*} 

¹ Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Professor, Brucellosis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Instructor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ General Practitioner, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁵ MSc in Microbiology, Brucellosis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

* **Corresponding Author:** Ali Saadatmand, Brucellosis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: Ali.s_umsha@yahoo.com

Abstract

Received: 29.12.2020

Accepted: 13.04.2021

How to Cite this Article:

Ghasemi Basir HR, Keramat F, Moradi A, Khani Z, Saadatmand A. Comparison of Antibiogram Results of Two Types of Antibiotic Discs and Validation by E.test Method on Bacteria with High Antibiotic Resistance Patterns. *Avicenna J Clin Med.* 2021; 28(1): 59-65. DOI: 10.52547/ajcm.28.1.59

Background and Objective: The increased resistance of microorganisms to common antibiotics is one of the major therapeutic challenges for patients. The present study aimed to compare the antibiogram results of two types of antibiotic discs and validate them by the Epsilon meter test (E-test) method on bacteria with high antibiotic resistance patterns.

Materials and Methods: This descriptive-analytical study was performed by the census method on 176 patients admitted to different wards of Sina Hospital in Hamadan from March 2016 to March 2019. The patients entered the study with a positive culture result and underwent the antibiogram using two types of discs. Following that, validation was performed by the E-test method in cases with significant differences. Finally, the results were described and analyzed in SPSS software (version 16) at a 95% confidence interval.

Results: Out of 176 patients, 80 (45.4%) and 96 (54.5%) cases were male and female, respectively. The mean age of patients was reported as 62.44±20.47 years. The most common culture sites were trachea (45.5%) and urine (42.6%), and the most common cultured microorganisms were *E.coli* (33.5%), *Klebsiella* (29.5%), and *Acinetobacter* (18.8%). The highest correlation coefficients of the results by disk diffusion method were observed in levofloxacin ($r=1.00$), piperacillin ($r=0.917$), ciprofloxacin ($r=0.907$), cotrimoxazole ($r=0.904$). On the other hand, the lowest correlation coefficients were related to imipenem ($r=0.634$), ceftioxin ($r=0.556$), and ceftriaxone ($r=0.552$).

Conclusion: As evidenced by the obtained results, significant differences were detected between the results of antibiogram in Iranian and imported disks. After verification and validation using E.test, the percentage of agreement was in favor of imported disks.

Keywords: Antibiogram, Disk Diffusion, E.Test

مقایسه نتایج آنتی‌بیوگرام دو نوع دیسک آنتی‌بیوتیکی و صحت‌سنجی با روش E.test بر باکتری‌های دارای الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی زیاد

حمید رضا قاسمی بصیر^۱ ID، فریبا کرامت^۲، عباس مرادی^۳، زهرا خانی^۴، علی سعادت‌مند^۵ * ID

- ۱ دانشیار، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۲ استاد، مرکز تحقیقات بروسولوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۳ مربی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۴ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۵ کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بروسولوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نویسنده مسئول: علی سعادت‌مند، مرکز تحقیقات بروسولوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. ایمیل: Ali.s_umsha@yahoo.com

چکیده

سابقه و هدف: امروزه افزایش مقاومت میکروارگانیسم‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج یکی از چالش‌های مهم درمانی است. در این راستا، مطالعه حاضر با هدف مقایسه نتایج آنتی‌بیوگرام دو نوع دیسک آنتی‌بیوتیکی و صحت‌سنجی به روش E.test در ارتباط با باکتری‌های دارای الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی زیاد انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه توصیفی-تحلیلی حاضر به روش سرشماری از فروردین ۱۳۹۵ تا فروردین ۱۳۹۸ در ارتباط با ۱۷۶ نمونه از بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان "سینا" در شهر همدان انجام شد. بیماران با نتیجه کشت مثبت وارد مطالعه شدند و آزمون آزمایشگاهی آنتی‌بیوگرام با استفاده از دو نوع دیسک روی نمونه‌ها انجام شد. در ادامه، صحت‌سنجی در موارد دارای اختلاف معنادار به روش E.test صورت گرفت. نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 در سطح اطمینان ۹۵ درصد توصیف و تحلیل شدند.

یافته‌ها: از میان ۱۷۶ بیمار، ۸۰ نفر (۴۵/۴ درصد) مرد و ۹۶ نفر (۵۴/۵ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران ۶۲/۴۴±۲۰/۴۷ سال بود. شایع‌ترین محل کشت به ترتیب تراشه (۴۵/۵ درصد) و ادرار (۴۲/۶ درصد) و شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های کشت شده به ترتیب اشریشیا کلی (۳۳/۵ درصد)، کلبسیلا (۲۹/۵ درصد) و آسینتوباکتر (۱۸/۸ درصد) بودند. بالاترین ضریب همبستگی نتایج به روش دیسک دیفیوژن در آنتی‌بیوتیک‌های لووفلوکسازسین ($r=1/00$)، پیپراسیلین ($r=0/917$)، سپروفلوکسازسین ($r=0/907$) و کوتریموکسازول ($r=0/904$) و کمترین ضریب همبستگی در ایمی‌پنم ($r=0/634$)، سفوکسیتین ($r=0/556$) و سفتریاکسون ($r=0/552$) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: بر مبنای یافته‌ها، اختلافات معناداری بین نتایج آنتی‌بیوگرام در دیسک‌های ایرانی و وارداتی مشاهده گردید که پس از صحت‌سنجی با آزمون E.test، درصد توافق به نفع دیسک‌های خارجی بود.

واژگان کلیدی: آزمون E، آنتی‌بیوگرام، دیسک دیفیوژن

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۰/۰۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۱/۲۴

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مقدمه

و به دنبال آن نسل‌های جدید مقاوم به وجود می‌آیند که باعث تحقیق و ساخت روزافزون آنتی‌بیوتیک‌های جدید و صرف هزینه‌های بالا در این زمینه می‌گردند [۴، ۵]. یکی از دلایل افزایش بیماری‌های عفونی، مقاومت چند دارویی باسیل‌های گرم منفی است [۶، ۷].

امروزه گزارش‌های متعددی مبنی بر شیوع گسترده مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در بخش‌های مختلف بیمارستانی و در

باکتری‌ها ممکن است بر اثر عواملی از جمله مصرف بی‌رویه داروها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شوند [۱]. در سال‌های اخیر، باکتری‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌های رایج در سراسر جهان از جمله در ایران شیوع فراوانی داشته‌اند و منجر به مشکلات متعددی در روند درمان بیماران و افزایش مدت زمان بستری آن‌ها در مراکز درمانی شده‌اند [۲، ۳]. میکروارگانیسم‌ها با جهش‌های ژنی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت پیدا می‌کنند

بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان سینا به آزمایشگاه این بیمارستان در فروردین ماه سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۸ انجام شد. دیسک دیفیوژن به روش کربی بائر صورت گرفت. در این روش پس از تهیه سوسپانسیون باکتریایی مطابق با لوله نیم مک‌فارلند در سرم فیزیولوژی، سوسپانسیون روی پلیت مولر هینتون آگار منتقل گردید. سپس دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی روی سطح پلیت قرار داده شدند و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، مناطق عدم رشد در اطراف دیسک اندازه‌گیری گردید. در ادامه، نتایج به دست آمده برای هر آنتی‌بیوتیک با استفاده از استاندارد (Clinical and Laboratory Standards) CLSI (Institute) به سه گروه حساس، مقاوم و مقاومت نسبی تقسیم‌بندی گردید و در چک‌لیست ثبت شد [۲۰]. در صورت اختلاف بین نتایج آنتی‌بیوگرام در هر یک از نمونه‌های مورد بررسی از روش E-test برای بررسی (MIC) Minimum Inhibitory Concentration) و کسب تکلیف نتیجه و صحت‌سنجی آزمایش دیسک دیفیوژن برای مقایسه این دو برند استفاده گردید. به منظور انجام آزمایش E-test، باکتری‌ها در محیط کشت تلقیح شدند، سپس نوارهای E-test به روی محیط کشت قرار داده شد و پس از ۱۸ ساعت انکوباسیون، نتیجه آزمون از جهت بالای نوار به طرف پایین نوار به منظور تعیین MIC خوانده شدند [۲۱]. در پایان، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 توصیف و تحلیل گردیدند. برای خلاصه نمودن متغیرهای کمی از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده گردید و برای تعیین ضریب توافق بین نتایج آنتی‌بیوگرام دو دیسک داخلی و خارجی به روش کیفی از ضریب توافق کاپا و برای روش کمی از ضریب همبستگی Spearman استفاده شد. تمامی تحلیل‌ها در سطح اطمینان ۹۵ درصد صورت گرفت و سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

به منظور انجام این مطالعه، ۱۷۶ آزمایش کشت و آنتی‌بیوگرام از ۱۷۶ بیمار بستری در بیمارستان سینا انجام شد. ۸۰ نفر از بیماران مورد بررسی (۴۵/۵ درصد) مرد و ۹۶ نفر (۵۴/۵ درصد) زن بودند. میانگین و انحراف معیار سنی بیماران ۲۰/۴۷±۶۲/۴۴ سال با دامنه حداقل ۱ و حداکثر ۹۹ سال بود. بیشترین فراوانی مربوط به گروه سنی ۶۰ تا ۸۵ سال بود. فراوانی محل نمونه‌برداری بیماران جهت کشت و انجام آنتی‌بیوگرام به ترتیب تراشه (۴۵/۵ درصد)، ادرار (۴۲/۶ درصد)، خون (۶/۲ درصد)، زخم (۲/۸ درصد)، خلط (۱/۴ درصد)، افیوژن پلور (۰/۶ درصد) و مایع مغزی نخاعی (۰/۶ درصد) بود. بیشترین باکتری‌های کشت داده شده به ترتیب اشریشیا کلی (۳۳/۵ درصد)، کلبسیلا پنومونیه (۲۹/۵ درصد)، آسینتوباکتر (۱۸/۸ درصد)، سودوموناس آئروژینوزا (۹/۷ درصد)، استافیلوکوکوس اورئوس (۴/۰ درصد)، انتروکوکوس (۱/۷ درصد)، آلکالیژنز (۱/۱

سطح جامعه وجود دارد [۹، ۸] که این امر غالباً می‌تواند به دلیل تجویز نادرست و بی‌رویه داروهای آنتی‌بیوتیکی و یا مصرف خودسرانه آن‌ها باشد [۱۰].

دلایلی مانند شرایط خاص برخی از بیماران و بستری طولانی مدت آن‌ها، نقص ایمنی بیماران، استفاده وسیع از داروهای ایمونوساپرسیو و راه‌کارهای درمانی سریع و تهاجمی مانند کاتترهای ادراری، کاتترهای داخل عروقی و لوله تراشه از دیگر عوامل افزایش مقاومت دارویی در بخش‌های مختلف بیمارستان‌ها است [۱۱، ۱۲].

باکتری‌های ایجادکننده عفونت غالباً الگوی مقاومت دارویی گسترده‌ای را از خود نشان داده و سبب افزایش مرگ و میر بیماران به ویژه در بخش ICU (Intensive Care Unit) می‌باشند. نتایج مطالعات حاکی از آن هستند که بین ۳۰ تا ۶۰ درصد از آنتی‌بیوتیک‌هایی که در بخش ICU تجویز می‌شوند، غیر ضروری، نامناسب و کم‌اثر هستند [۱۳، ۱۴].

آزمون آنتی‌بیوگرام شامل: سنجش میزان توانایی یک آنتی‌بیوتیک و یا سایر عوامل ضد میکروبی در زمینه ممانعت از رشد باکتری‌ها می‌باشد. این توانایی را می‌توان با استفاده از روش‌های رقیق‌سازی در لوله و یا کشت میکروارگانیزم در پلیت‌های کشت میکروبی اندازه‌گیری نمود [۱۵].

روش رایج در اندازه‌گیری حساسیت ضد میکروبی بر دو پایه رقیق‌سازی و انتشار استوار است. اساس E-test مرکب از دو روش رقیق‌سازی و انتشار می‌باشد. روش دیسک دیفیوژن آگار که براساس انتشار است، فقط حساس بودن یا نبودن نسبت به آنتی‌بیوتیک را مشخص می‌نماید. E-test روشی دقیق، حساس و ویژه در نمونه‌های مقاوم به دیسک‌های آنتی‌بیوتیک می‌باشد [۱۶]. از نظر هزینه انجام آزمایشات، روش E-test در آنتی‌بیوگرام یک روش پرهزینه در مقابل روش دیسک دیفیوژن آگار که یک روش رایج و کم‌هزینه در اندازه‌گیری حساسیت ضد میکروبی است، می‌باشد [۱۷]. مطالعات نشان داده‌اند که نوع دیسک استفاده شده و کیفیت آن در روش آزمون دیسک دیفیوژن آگار، در دقت گزارش جواب آنتی‌بیوگرام به ویژه در موارد مقاومت آنتی‌بیوتیکی بالا مؤثر می‌باشد [۱۸، ۱۹]. با توجه به مطالب بیان شده، مطالعه حاضر با هدف مقایسه نتایج آنتی‌بیوگرام دو نوع دیسک آنتی‌بیوتیکی پادتن طب و MAST و همچنین صحت‌سنجی به روش E-test در ارتباط با باکتری‌های دارای الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی زیاد انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی-مقطعی به منظور مقایسه مقاومت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن با استفاده از دیسک‌های آنتی‌بیوگرام داخلی (متعلق به شرکت پادتن طب) و خارجی (متعلق به شرکت MAST انگلستان) در باکتری‌های با مقاومت آنتی‌بیوتیکی زیاد در نمونه‌های ارسال شده از بیماران

($I=0/917$)، سیپروفلوکساسین ($I=0/907$) و کوتریموکسازول ($I=0/904$) و کمترین ضریب همبستگی مربوط به ای‌می‌پنم ($I=0/634$)، سفوکسیتین ($I=0/556$) و سفتریاکسون ($I=0/552$) می‌باشد.

در این مطالعه بیشترین شیوع باکتری‌های کشت داده شده مربوط به اش‌ریشیا کلی، کلبسیلا پنومونیه و سودوموناس آئروژینوزا بود که به تفکیک مورد آنالیز قرار گرفتند. در نمونه‌های کشت مثبت اش‌ریشیا کلی در هر دو روش کمی و کیفی، بیشترین همبستگی و توافق در آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسین (10 میلی‌گرم) و سیپروفلوکساسین (5 میلی‌گرم) مشاهده شد (بالای 90 درصد از نمونه‌ها). در نمونه‌های کشت مثبت کلبسیلا در هر دو روش کمی و کیفی نیز بیشترین همبستگی و توافق در تمام نمونه‌ها (100 درصد) در آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم (30 میلی‌گرم) و سیپروفلوکساسین (5 میلی‌گرم) مشاهده گردید. همچنین در نمونه‌های کشت مثبت سودوموناس بالای 70 درصد در هر دو روش کمی و کیفی، بیشترین همبستگی و توافق در آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم (30 میلی‌گرم)، سیپروفلوکساسین (5 میلی‌گرم) و سفپیم (30 میلی‌گرم) وجود داشت.

در 19 مورد از نمونه‌ها، اختلاف نتیجه کیفی آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن بین دیسک MAST و پادتن، آزمایش به روش سوم تحت عنوان E-test با دقت تشخیصی بالاتر نسبت به روش دیسک دیفیوژن به منظور محاسبه MIC انجام شد تا بتوان بین این دو دیسک ایرانی و خارجی به دقت قضاوت کرد.

در مورد آنتی‌بیوتیک ای‌می‌پنم، درصد توافق بین پادتن با E-test صفر بود؛ اما بین MAST با E-test، $92/8$ درصد از موارد از نظر نتیجه آنتی‌بیوگرام با یکدیگر توافق داشتند. در E-test،

درصد)، استنوتروفوموناس ($1/1$ درصد) و پنوموکوک ($0/6$ درصد) بودند. در جدول ۱ توزیع فراوانی نتیجه آزمون آنتی‌بیوگرام با استفاده از دیسک‌های پادتن و MAST به روش کیفی براساس نوع آنتی‌بیوتیک به تفکیک مشخص گردیده است. براساس آزمون ضریب توافق کاپا، بین دو روش آنتی‌بیوگرام کیفی با استفاده از دیسک‌های شرکت‌های پادتن و MAST به ترتیب بالاترین ضریب توافق مربوط به سه آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین (5 میلی‌گرم) ($I=0/986$)، کوتریموکسازول (25 میلی‌گرم) ($I=0/848$) و پپراسیلین (110 میلی‌گرم) ($I=0/818$) و کمترین ضریب توافق به ترتیب مربوط به سه آنتی‌بیوتیک ای‌می‌پنم (10 میلی‌گرم) ($I=0/114$)، سفپیم (30 میلی‌گرم) ($I=0/583$) و آمیکاسین (20 میلی‌گرم) ($I=0/591$) می‌باشد. در نمونه‌های استفاده شده از سفتریاکسون (30 میلی‌گرم) از 97 مورد آنتی‌بیوگرام انجام شده، 96 مورد در هر دو روش پادتن و MAST مقاوم بودند و تنها در یک نمونه، MAST حساس و پادتن مقاوم بود. بر مبنای نتایج، لووفلوکساسین (5 میلی‌گرم) در هشت نمونه مورد استفاده قرار گرفته بود که در هر دو روش تمامی هشت نمونه مقاوم بودند. درصد توافق در مورد آنتی‌بیوتیک‌های سفتریاکسون (30 میلی‌گرم) 98 درصد و در لووفلوکساسین (5 میلی‌گرم) 100 درصد بود؛ اما این ضریب به دلیل حجم کم قابل محاسبه نبود.

در جدول ۱ توزیع فراوانی ضریب همبستگی Spearman بین نتایج کمی آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن با استفاده از دیسک‌های شرکت پادتن و MAST به تفکیک مشخص شده است. بالاترین ضریب همبستگی نتایج به روش دیسک دیفیوژن مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های لووفلوکساسین ($I=1/00$)، پپراسیلین

جدول ۱: توزیع فراوانی ضریب همبستگی Spearman بین نتایج کمی آنتی‌بیوگرام (میلی‌متر) به روش دیسک دیفیوژن با استفاده از دیسک‌های شرکت پادتن و MAST

سطح معناداری	ضریب همبستگی	تعداد	آنتی‌بیوتیک
$<0/001$	$1/00$	۸	لووفلوکساسین (5 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/917$	۷۷	پپراسیلین (110 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/907$	۱۶۱	سیپروفلوکساسین (5 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/904$	۵۹	کوتریموکسازول (25 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/818$	۴۵	نیتروفورانتوئین (300 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/870$	۱۲۹	جنتامایسین (10 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/848$	۷۳	آمیکاسین (20 میلی‌گرم)
$0/007$	$0/789$	۱۰	ونکومایسین (30 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/784$	۵۰	آمی‌سیلین (30 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/775$	۱۰۰	مروپنم (10 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/713$	۷۴	سفنازیدیم (30 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/651$	۱۲۵	سفپیم (30 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/634$	۸۴	ای‌می‌پنم (10 میلی‌گرم)
$0/015$	$0/556$	۸	سفوکسیتین (30 میلی‌گرم)
$<0/001$	$0/552$	۹۷	سفتریاکسون (30 میلی‌گرم)

هر ۹۶، ۹۴، ۹۳، ۸۳، ۸۵ و ۸۹ درصد محاسبه گردید [۱۸]. و در مقایسه با مطالعه حاضر، حجم نمونه در مجموع بیشتر بود؛ اما در زیرگونه اشیریشیا کلی، تعداد موارد کمتر بود (۵۹ مورد در مقابل ۱۰۰ مورد). شایان ذکر است که در مطالعه حاضر، موارد کشت داده شده محدود به نمونه‌های ادرار نبود؛ با این وجود، نتایج دو مطالعه پیرامون سوش اشیریشیا کلی در مورد کوتریموکسازول مشابه و در مورد آمیکاسین متناقض بود که این اختلاف شاید ناشی از lot no متفاوت استفاده شده از هر دو دیسک باشد.

در مطالعه صورت‌گرفته توسط فهیم زاد و همکاران با هدف مقایسه میزان حساسیت آنتی‌بیوتیکی جرم‌های جدا شده از کشت مایع مغزی نخاعی یا خون بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال در بیمارستان طبی کودکان با دو روش کمی E-test و کیفی دیسک دیفیوژن (تهیه شده از شرکت MAST)، نتایج در زمینه میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی هموفیلوس آنفولانزا با دو روش دیسک دیفیوژن و E-test نشان دادند که در آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، کلرامفنیکل، سفالوسپورین‌ها، ونکومایسین و ریفامپین، بین دو روش آنتی‌بیوگرام دیسک دیفیوژن و E-test تفاوت آماری معناداری وجود ندارد [۱۷]. در مطالعه حاضر نیز در زمینه میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی میکروارگانسیم‌های مورد بررسی، درصد توافق بین نتایج E-test با نتایج کیفی دیسک دیفیوژن با استفاده از دو دیسک پادتن و MAST برای آنتی‌بیوتیک ایمپنم به ترتیب ۰ و ۹۲/۸۶ درصد و برای آنتی‌بیوتیک جنتامایسن ۰ و ۶۶/۶۷ درصد بود. تنها یک مورد E-test سفتریاکسون که نیمه‌مقاوم گزارش شده بود، در آزمایش آنتی‌بیوگرام با دیسک پادتن، مقاوم و در آنتی‌بیوگرام با دیسک MAST، حساس به روش کیفی مشاهده گردید. همچنین یک مورد E-test ونکومایسین که حساس گزارش شده بود، در آنتی‌بیوگرام با استفاده از دیسک MAST، حساس بود. در مجموع، بین نتایج E-test با نتایج کیفی دیسک دیفیوژن با استفاده از MAST، حساسیت آنتی‌بیوتیکی سوبه‌های اشیریشیا کلی جدا شده از ۲۵۰ بیمار مبتلا به عفونت ادرار، حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن آگار با استفاده از دیسک‌های ایرانی و ایتالیایی برای آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسن، نیتروفوران‌توئین، سفنازیدیم و سیپروفلوکساسین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که بین نتایج E-test با روش دیسک دیفیوژن آگار با دیسک‌های ایرانی، اختلاف قابل ملاحظه‌ای وجود دارد (حداکثر ۳۷/۸ درصد). همچنین در خصوص

هر ۱۴ نمونه به ایمپنم حساس بودند که پادتن از ۱۴ نمونه، همه موارد را مقاوم تشخیص داده بود. در مورد دیسک MAST نیز از ۱۴ مورد، ۱۳ مورد حساس و یک مورد نیمه مقاوم تشخیص داده شد.

از سوی دیگر، در ارتباط با آنتی‌بیوتیک جنتامایسن برای سه نمونه از E-test استفاده شد که هر سه حساس بودند؛ در حالی که با استفاده از دیسک‌های پادتن، دو نمونه نیمه‌مقاوم و یک نمونه مقاوم و با استفاده از دیسک‌های شرکت MAST، دو نمونه حساس و یک نمونه مقاوم تشخیص داده شدند. درصد همخوانی بین روش E-test و دیسک جنتامایسن به روش کیفی در شرکت‌های پادتن و MAST به ترتیب ۰ و ۶۶/۶۷ درصد بود. در یک نمونه آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن که با استفاده از دیسک MAST، سوش استاف اورئوس نسبت به ونکومایسین حساس و با استفاده از دیسک پادتن مقاوم گزارش شده بود، آنتی‌بیوگرام به روش E-test بیانگر حساس بودن سوش استاف نسبت به ونکومایسین بود که این مهم تأییدکننده صحت نتیجه دیسک MAST و نادرست بودن جواب دیسک پادتن می‌باشد. همچنین در ۱ نمونه آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن که با استفاده از دیسک MAST، سوش پنوموکوک نسبت به سفتریاکسون حساس و با استفاده از دیسک پادتن مقاوم گزارش شده بود، آنتی‌بیوگرام به روش E-test بیانگر نیمه‌مقاوم بودن سوش پنوموکوک نسبت به سفتریاکسون بود که این یافته، هیچ‌یک از نتایج دو دیسک مذکور را تأیید نمی‌کند.

بحث

در این مطالعه بالاترین ضریب توافق به ترتیب مربوط به سه آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول و پیراسیلین و کمترین ضریب توافق به ترتیب مربوط به سه آنتی‌بیوتیک ایمپنم، سفپیم و آمیکاسین بود. در مقایسه نتایج کمی و کیفی آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن با استفاده از دیسک‌های پادتن و MAST، بین نتایج کمی هاله عدم رشد پادتن و MAST، همبستگی بالاتری نسبت به نتایج کیفی مقاوم، حساس و حد واسط براساس جدول CLSI مشاهده شد. این موضوع بیانگر آن است که اختلافات عددی کم موجود بین دو دیسک در موارد سرمرزی که cut off مناطق حساس، نیمه‌مقاوم و مقاوم می‌باشد، اختلاف قابل توجهی را در نتایج کیفی آنتی‌بیوگرام پدید آورده و ضریب توافق کیفی را پایین‌تر می‌آورد.

در مطالعه صورت‌گرفته توسط صدیقی و همکاران با هدف مقایسه دو روش دیسک دیفیوژن آگار با دیسک‌های ایرانی و خارجی (ساخت کشور انگلستان) در ارتباط با سوبه‌های اشیریشیا کلی جدا شده از ۱۰۰ کودک مبتلا به عفونت ادرار، میزان توافق نتایج حساسیت در آنتی‌بیوتیک‌های کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید، سفتریاکسون، آمیکاسین، سفیکسیم و نیتروفوران‌توئین در مطالعه مذکور به ترتیب معادل

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان با شماره ۹۷۰۱۲۸۳۸۱ می‌باشد که در بیمارستان آموزشی سینای شهر همدان انجام شده است. بدین‌وسیله نویسندگان از تمامی شرکت‌کنندگان در پژوهش به ویژه کادر محترم آزمایشگاه و بخش عفونی بیمارستان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

نضاد منافع

نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نمی‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای تأییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه IR.UMSHA.REC.1397.10 می‌باشد.

سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی): طراحی پروژه، انجام آزمایشات، مشارکت در نگارش و ویرایش علمی مقاله: ۲۰ درصد؛ نویسنده دوم (پژوهشگر همکار): مشاور علمی طرح: ۲۰ درصد؛ نویسنده سوم (پژوهشگر همکار): مشاور و تحلیل‌گر آماری طرح: ۲۰ درصد؛ نویسنده چهارم (پژوهشگر اصلی): نمونه‌گیری و جمع‌آوری اطلاعات: ۲۰ درصد؛ نویسنده پنجم (پژوهشگر همکار): مسئول مکاتبات و نگارش مقاله: ۲۰ درصد

حمایت مالی

طرح حاضر از سوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان تأمین مالی شده است.

REFERENCES

- Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. International union against tuberculosis and lung disease working group on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1294-303. PMID: 11320389 DOI: 10.1056/NEJM200104263441706
- Dadgari F, Ahmadi K, Mardani, Ramazan KA. Frequency and antibiotic resistance profile of bacteria isolated from the intensive care unit and General ward at a general hospital in Tehran. *Ann Mil Health Sci Res*. 2007;5(1):1155-64.
- Keramat F, Homayoonfar S, Seif Rabiei M A, Abbasi K, Saadatmand A. Antibiotic resistance pattern of bacterial agents isolated from blood culture of patients with infective endocarditis. *Tehran Univ Med J*. 2019;77(4):240-5.
- Van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJ. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol*. 2011;2:203. PMID: 22046172 DOI: 10.3389/fmicb.2011.00203
- Keshavarz-Hedayati S, Shapouri R, Habibollah-Pourzeshki N, Bigverdi R, Peymani A. Molecular investigation of resistance to disinfectants in acinetobacter baumannii isolates collected from Qazvin hospitals, Iran (2017). *J Qazvin Univ Med Sci*. 2019;23(1):2-13. DOI: 10.32598/JQUMS.23.1.2
- Girish N, Saileela K, Mohanty S. Extended Spectrum β -Lactamase producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in neonatal intensive care unit. *J Bacteriol Parasitol*. 2012;3(4):e1000141. DOI: 10.4172/2155-9597.1000141
- Poulou A, Grivakou E, Vrioni G, Koumaki V, Pittaras T, Pourmaras S, et al. Modified CLSI extended-spectrum β -lactamase (ESBL) confirmatory test for phenotypic detection of ESBLs among Enterobacteriaceae producing various β -lactamases. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1483-9. PMID: 24574283 DOI: 10.1128/JCM.03361-13
- Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrobial Chemother*. 2001;47(3):247-50. PMID: 11222556 DOI: 10.1093/jac/47.3.247
- Majzoubi M M, Pirdehghan A, Rashidian Z, Saadatmand A. Etiologic agents and antibiotic resistance pattern of community- and hospital-acquired infections. *Avicenna J Clin Med*. 2018;25(1):41-8. DOI: 10.21859/ajcm.25.1.41
- Moayeri A, Aminshokravi F, Tavafian S, Moayeri A. Assessing related factors on the illicit use of medications in Abbas Abad city (Mazandaran): a cross sectional study. *J Ilam Univ Med Sci*. 2014;22(5):11-9.
- Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, Humphreys H, et al. Guidelines for the control and prevention of Meticillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect*. 2006;63(1):S1-44. PMID: 16581155 DOI: 10.1016/j.jhin.2006.01.001
- Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, Horan TC,

آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم و جنتامایسین در مقایسه دیسک ایرانی و E-test به ترتیب ۷۶/۸ و ۶۲/۲ درصد تطابق وجود داشت؛ در حالی که بین نتایج E-test با استفاده از دیسک دیفیوژن آگار و دیسک‌های ایتالیایی، اختلاف کمتری (حداکثر ۱۱/۲ درصد) مشاهده شد [۲۲] که این یافته همسو با نتایج مقایسه E-test و دیسک‌های پادتن و MAST در مطالعه حاضر بود؛ اما در مطالعه حاضر از ۱۹ مورد E-test انجام شده در ارتباط با چهار آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم، جنتامایسین، ونکومایسین و سفتریاکسون، بین نتایج E-test با روش پادتن و Mast به ترتیب ۰ و ۸۴/۲۱ درصد توافق وجود داشت. علت پایین بودن درصد مطابقت نتایج E-test با پادتن ممکن است ناشی از پایین بودن حجم نمونه در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه عرفانی و همکاران (۱۹ مورد در مقابل ۲۵۰ مورد) باشد. در مطالعه حاضر اختلاف فاحش در گزارش نتایج آنتی‌بیوگرام در ارتباط با آنتی‌بیوتیک‌های ایمی‌پنم، سفپییم و آمیکاسین با استفاده از دیسک‌های پادتن و MAST وجود داشت که می‌تواند پزشک درمانگر را در انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب همراه کرده و در موارد با مقاومت آنتی‌بیوتیکی بالا، روند درمان بیماران را دچار مشکل کند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان دادند که در روش دیسک دیفیوژن، بین نتایج دیسک‌های آنتی‌بیوگرام داخلی و خارجی، در اکثر موارد کشت باکتری‌های با مقاومت آنتی‌بیوتیکی بالا، ضریب توافق و همبستگی قابل قبولی دارد؛ اما در برخی از موارد همچون ایمی‌پنم، سفپییم و آمیکاسین، ضریب توافق پایین بود و نتایج صحیح مستلزم استفاده از دیسک‌های خارجی و یا روش‌های دقیق‌تر همچون E-test جهت تشخیص دقیق میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌باشد.

- Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. Hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007;**122**(2):160-6. PMID: 17357358 DOI: 10.1177/003335490712200205
13. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014; **18**(5):480. PMID: 25405992 DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
 14. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2003; **53**(4) 274-82. PMID: 12660124 DOI: 10.1053/jhin.2002.1370
 15. Odland BA, Erwin ME, Jones RN. Quality control guidelines for disk diffusion and broth microdilution antimicrobial susceptibility tests with seven drugs for veterinary applications. *J Clin Microbiol.* 2000;**38**(1):453-5. PMID: 10618141
 16. Hanberger H, Nilsson L, Claesson B, Kärmell A, Larsson P, Rylander M, et al. New species-related MIC breakpoints for early detection of development of resistance among Gram-negative bacteria in Swedish intensive care units. *J Antimicrobial Chemother.* 1999;**44**(5):611-9. PMID: 10552977 DOI: 10.1093/jac/44.5.611
 17. Fahimzad A, Mamaishi S, Noorbakhsh S, Siadati A, Hashemi F, Tabatabaei S, et al. Study of antibiotics resistance in pediatric acute bacterial meningitis with E-Test method. *Iran J Pediatr.* 2006;**16**(2):149-56.
 18. Sedighi I, Solgi A, Alikhani MY, Emad Momtaz H, Mihani F. Comparison of two different disk diffusion agar tests in determination of antibiotic susceptibility for E-coli isolated from urinary tract infection in pediatrics. *Avicenna J Clin Med.* 2010;**17**(1):17-20.
 19. Ahmadi A, Soltanpour MM, Imani Fooladi AA. Prevalence of imipenem-resistant bacterial strains isolated from hospital and accuracy of Iranian imipenem disc product. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2015;**17**(1):61-6.
 20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
 21. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. *EFSA J.* 2012;**10**(6):2740. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2740
 22. Erfani Y, Safdari R, Chobineh H, Mirsalehian A, Rasti A, Einollahi N, et al. Comparison of E. test and disk diffusion agar in detection of antibiotic susceptibility of E. coli isolated from patients with urinary tract infection in Tehran Shariati Hospital. *Avicenna J Clin Med.* 2008;**15**(2):27-31.