

Clostridium Difficile Toxin Infection among the Patients Admitted to Valiasr Hospital of Arak, Iran, from 2013 to 2014

Nader Zarinfar¹, Mojtaba Sharafkhah^{2*}, Ali Chehrei³, Matin ShiraniBidabadi⁴, Fardin Faraji⁵

¹Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

²Student Research Committee, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

³Clinical of Pathology, Arak, Iran

⁴School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

⁵Department of Neurology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 12 Dec, 2013 Accepted: 27 Feb, 2014

Abstract

Background and Objectives: Diarrhea is one of the most common complications of antibiotic usage. And clostridium difficile is the most common cause of Antibiotic-Associated Diarrhea (AAD). This study was aimed to investigate the infection with Clostridium Difficile Toxin (CDT) and Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) among hospitalized patients.

Materials and Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted on 195 patients admitted to different wards of Valiasr Hospital in Arak, Iran in the summer of 2013, by simple random sampling and considering inclusion and exclusion criteria. Demographic and clinical information of the patients was recorded using questionnaires.

Results: Among 195 patients, the prevalence positive toxin and CDAD were calculated as 14.4% and 4.1%, respectively. Incidence of CDAD had a significant relationship with antibiotic consumption history ($p < 0.05$). Though the prevalence of positive toxin cases was more in female patients ($p = 0.001$) and having significant relationship with diarrhea ($p = 0.036$), no other significant relationship was found between the age, the type of hospital wards, the reason for hospitalization and antibiotic use with the results of CDT test.

Conclusion: The CDT infection and CDAD were highly frequent in the hospital under our study. Therefore, it is suggested to implement care programs to decrease prevalence of the toxin of this organism in the patients admitted to hospitals and the related CDAD.

Keywords: Clostridium Difficile Toxin, Inpatients

***Corresponding author:**

E-mail: sharafkhah@arakmu.ac.ir

مقاله پژوهشی

بررسی آلودگی با توکسین کلستریدیوم دیفیسیل در میان بیماران بستری در بیمارستان ولی عصر (عج) اراک، ایران، ۱۳۹۲

نادر زرین فر^۱، مجتبی شرفخواه^{۲*}، علی چهره ای^۳، متین شیرانی بیدبانی^۴، فردین فرجی^۵

^۱ گروه بیماری های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
^۲ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
^۳ کلینیک پاتولوژی، اراک، ایران
^۴ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
^۵ گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

دریافت: ۹۲/۹/۲۱ پذیرش: ۹۲/۱۲/۸

چکیده

زمینه و اهداف : اسهال یکی از شایع ترین عوارض مصرف آنتی بیوتیکها و کلستریدیوم دیفیسیل شایع ترین عامل ایجاد اسهال ناشی از آنتی بیوتیک (AAD= antibiotic-associated diarrhea) می باشد. هدف از این مطالعه بررسی آلودگی با توکسین کلستریدیوم دیفیسیل و اسهال ناشی از آن (CDAD=Clostridium difficile-associated diarrhea) در میان بیماران بستری می باشد.

مواد و روش ها : این مطالعه توصیفی - مقطعی در تابستان سال ۱۳۹۲، با انتخاب ۱۹۵ بیمار در بخشهای مختلف بیمارستان ولیعصر (عج) اراک، ایران، به صورت تصادفی ساده و با رعایت معیارهای ورود و خروج انجام شد. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در پرسشنامه ها ثبت گردید و از همه بیماران نمونه مدفوعی، برای بررسی توکسین کلستریدیوم دیفیسیل به روش الایزا، گرفته شد. اطلاعات بدست آمده در نرم افزار SPSS 18 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها : در میان ۱۹۵ بیمار مورد بررسی، شیوع بیماران توکسین مثبت و CDAD به ترتیب، ۱۴/۴٪ و ۴/۱٪ بدست آمد. ابتلا به CDAD با سابقه مصرف آنتی بیوتیکی رابطه معنادار داشت ($p < 0.05$). اگرچه شیوع موارد توکسین مثبت در بیماران زن بیشتر بود ($P = 0.001$) و با ایجاد اسهال در بیماران رابطه معنادار داشت ($P = 0.036$)، با این حال، سن، نوع بخش، علت بستری و مصرف آنتی بیوتیکی رابطه معناداری با نتایج تست توکسین کلستریدیوم دیفیسیل نداشتند.

نتیجه گیری : براساس مطالعه ما آلودگی با توکسین کلستریدیوم دیفیسیل و اسهال ناشی از آن (CDAD)، در بیمارستان تحت مطالعه از فراوانی بالایی برخوردار است. بنابراین اجرای برنامه های مراقبت جهت کاهش شیوع توکسین این ارگانیسم در بیماران بستری و اسهال ناشی از آن، در بیمارستان ها توصیه می شود.

کلید واژه ها : توکسین کلستریدیوم دیفیسیل، بیماران بستری

* ایمیل نویسنده رابط: sharafehkhah@arakmu.ac.ir

مقدمه

اسهال، احساس ناراحتی در شکم، اتساع شکم و انسداد روده، که حداقل ۴۸ ساعت پس از بستری بیمار شروع شده است، تعریف می گردد (۵).

میزان شیوع اسهال ناشی از عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل (CADA=Clostridium difficile-associated diarrhea)، بسته به جمعیت بیمارستان متفاوت است و همچنین تحت تأثیر عوامل خطر اثبات شده ای مانند سن بیمار، نوع و مدت

عفونت های بیمارستانی میزان ابتلا و مرگ و میر بالایی داشته و ضرر اقتصادی بالایی نیز، به سیستم مراقبتهای پزشکی وارد می کنند (۱). کلستریدیوم دیفیسیل یک باسیل گرم مثبت بی هوازی اسپوردار است (۲)، که براساس مطالعات، شایعترین عامل اسهال های عفونی ناشی از مصرف آنتی بیوتیک می باشد (۳، ۴). عفونت های بیمارستانی ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل به صورت حضور توکسین این ارگانیسم در مدفوع و وجود علائم گوارشی مانند

کلستریدیوم دیفیسیل و اسهال ناشی از آن، در میان بیماران بستری می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه ی توصیفی - مقطعی در تابستان سال ۱۳۹۲، بر روی بیماران بستری در بخشهای عفونی، مغز و اعصاب، جراحی مردان، جراحی زنان، سوختگی، جراحی مغز و اعصاب، ارتوپدی و ICU (Intensive Care Unit) بیمارستان ولیعصر (عج) اراک (بیمارستان آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک) انجام گرفت. در این مطالعه از میان همه بیماران بستری در مدت زمان مطالعه، ۱۹۵ بیمار، که به علل مختلف بستری شده بودند و حداقل ۴۸ ساعت از زمان بستری شدنشان می گذشت به نسبت تعداد تخت های هر بخش و به صورت تصادفی ساده و پس از کسب رضایت آگاهانه، وارد مطالعه شدند و بیمارانی که با علل شناخته شده، دچار اسهال حاد یا مزمن بودند و در تعریف اسهال ناشی از مصرف آنتی بیوتیک قرار نمی گرفتند، از مطالعه خارج گردیدند. پس از ورود بیماران به مطالعه، برای هر نفر پرسشنامه ای شامل اطلاعات دموگرافیک و بالینی شامل: سن، جنس، بخش بستری، علت بستری، سابقه مصرف آنتی بیوتیکی، اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل (CDAD) تکمیل گردید و از هر کدام از این بیماران، نمونه مدفوع گرفته شد و نمونه ها در هر نوبت، سریعاً به آزمایشگاه مرجع منتقل گردید. در این آزمایشگاه Clostridium difficile toxin assay، به روش الیزا برای هر دو توکسین A و B، کلستریدیوم بر روی تمام نمونه ها انجام شد و نمونه هایی که حداقل حاوی یکی از این دو نوع توکسین بودند به عنوان جواب مثبت گزارش شدند. کیت های مورد استفاده آزمایشگاه، از شرکت "General Assay" آلمان، تهیه شده بودند و در بررسی نمونه ها علاوه بر استاندارد های مربوط به کیت، کنترل کیفی نیز در نظر گرفته شد. در نهایت اطلاعات حاصل از پرسشنامه های بیماران و نتایج تست های آزمایشگاهی با توجه به اهداف مطالعه با بهره گیری از نرم افزار SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0, SPSS Inc, Chicago, Ill, USA) و روش های آماری توصیفی جهت تعیین فراوانی متغیرها مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت. در عین حال جهت تجزیه و تحلیل متغیرهای کمی از آزمون T-test دو گروه مستقل استفاده گردید. مقادیر $p\text{-value} < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد. در کلیه ی مراحل طرح، ملاحظات اخلاقی مانند رضایت آگاهانه ی شرکت در طرح و خروج از طرح به صورت اختیاری و حفظ محرمانه بودن اطلاعات اخذ شده، رعایت گردید و مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک در کلیه مراحل تحقیق در نظر گرفته شد.

یافته ها

در میان ۱۹۵ بیماری که تحت مطالعه قرار گرفتند، ۲۸ بیمار (۱۴/۴٪) از لحاظ توکسین کلستریدیوم دیفیسیل، مثبت بودند که از

زمان دریافت درمان ضد میکروبی، شدت بیماری زمینه ای و طول مدت بستری در بیمارستان می باشد (۶-۹). با وجود شیوع بالای این بیماری، هنوز مکانیسم های اکتساب و انتقال آن به طور کامل شناخته نشده است (۶، ۱۰). شناخت فاکتور های مرتبط و مستعد کننده ابتلا به این عفونت در میان بیماران بستری، از آن جهت مورد اهمیت است که عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل می تواند علائم کلینیکی متغیری از کلونیزاسیون بدون علامت تا اسهال، کولیت غشای کاذب (سودوممبرانوس)، مگا کولون توکسیک، سپسیس و مرگ ایجاد کند (۱۱). به طوری که مشخص شده میزان مرگ و میر در میان بیماران مبتلا به عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل به شکل معناداری نسبت به بیماران مشابه ولی غیر مبتلا بیشتر است (۳). مطالعات انجام شده در رابطه با اپیدمیولوژی عفونت بیمارستانی کلستریدیوم دیفیسیل نشان از شیوع، شدت و میزان مرگ و میر در حال افزایش ناشی از عفونت با این ارگانیسم، دارد (۱۲-۱۵). این تغییرات در میزان شیوع و شدت این بیماری، می تواند ثانویه به پدیدار شدن یک نوع اپیدمیک کلستریدیوم دیفیسیل در بسیاری از نقاط جهان (۱۶)، و یا به علت افزایش مقاومت به درمانهای پزشکی معمول باشد (۱۷).

در طغیان های اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، میزان کلونیزاسیون آن در میان بیماران بستری در بیمارستان، بیش از ۴۷٪ گزارش شده است (۱۸-۲۰)، که مشخص شده عامل این پدیده، وجود ناقلین این ارگانیسم در محیط بیمارستان و همینطور از بین رفتن مکرر فلور نرمال کولون با مصرف آنتی بیوتیکها می باشد (۲۱، ۲۲). کلستریدیوم دیفیسیل اغلب به صورت کولیت غیر اختصاصی، و در موارد شدید با ظاهر ماکروسکوپی واضح حاکی از کولیت سودوممبرانوس در اندوسکوپی تظاهر پیدا می کند (۲۳). ظاهر پاتوگنومونیک کولیت سودوممبرانوس شامل پلاکهای سفید و زرد رنگ چسبنده ای است که هر کدام از آن ها قطر ۱۰-۲ mm داشته و نواحی از مخاط طبیعی به صورت skip area در بینشان وجود دارد (۲۳). پر استفاده ترین روش تشخیص اسهال و کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، تشخیص توکسین های آن در نمونه های مدفوع است (۲۳). Cytotoxicity assay به عنوان استاندارد طلایی و بهترین تست منفرد برای تشخیص این بیماری مطرح است ولی به دلیل گران بودن روش Cytotoxicity assay در حال حاضر، روشهای (EIA) Enzyme Immunoassay متعددی هم برای تشخیص سریع هر دو توکسین A و B این ارگانیسم در دسترس است که این روشها معمولاً حساسیت ۵۰ تا ۹۳ درصد و ویژگی بالای ۹۰ درصد دارند (۹). در روشهای سنجش توکسین، بهتر است هر دو توکسین A و B سنجیده شوند زیرا بعضی سوشهای این باکتری، فقط یکی از دو توکسین را تولید می کنند (۹). با توجه به شیوع بالا و رو به افزایش عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل در میان بیماران بستری در بیمارستان (۱۲-۱۵ و ۲۴) و عوارضی که این عفونت می تواند به بیماران تحمیل کند، و همچنین به علت وجود عوامل خطر ساز و مستعد کننده قابل حذف برای آن، هدف از این مطالعه بررسی آلودگی با توکسین

این تعداد، ۸ بیمار نیز اسهال داشتند، بنابراین شیوع اسهال ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل (CDAD) در مطالعه ما ۴/۱٪ بدست آمد.

فراوانی و مقایسه فاکتورهای دموگرافیک و بالینی بیماران با

نتایج مطالعه

از نظر سن، بیماران به ۴ گروه سنی ≤ 20 سال، ۲۱-۴۰ سال، ۴۱-۶۰ سال و ≥ 61 سال تقسیم شدند، که نتایج مشخص کرد فراوانی بیماران در گروه سنی ۲۱ تا ۴۰ سال با ۶۰ نفر (۳۰/۷٪) نسبت به سایر گروه های سنی بیشتر است، همچنین مشخص شد که بین گروه های سنی و نتایج تست توکسین کلوستریدیوم رابطه معناداری وجود ندارد ($P=0/518$). (جدول-۱)

با بررسی رابطه شیوع بیماران توکسین مثبت در میان ۸۰ زن (۴۱/۰۳٪) و ۱۱۵ مرد (۵۸/۹٪) مورد مطالعه، مشخص شد که شیوع موارد توکسین مثبت، به شکل معناداری در میان بیماران زن بیشتر است ($P=0/001$). (جدول-۱)

بررسی بیماران از نظر بخش های مختلف بستری نشان داد که، بیشترین تعداد بیماران با ۷۰ نفر (۳۵/۸٪) در بخش عفونی بستری بوده و بین نوع بخش بستری و نتایج تست توکسین کلوستریدیوم، رابطه معناداری وجود ندارد ($P=0/073$). (جدول-۱)

از نظر علت بستری، تشخیصهای اولیه یا نهایی متعددی برای ۱۹۵ بیمار مورد مطالعه وجود داشت، با اینحال به طور کل مشخص شد که از میان ۲۸ بیمار مبتلا به توکسین کلوستریدیوم دیفیسیل، بیشترین علت بستری با ۷ بیمار (۲۵٪) مربوط به شکستگی اندام بود و در این رابطه نیز رابطه معناداری میان نتایج تست توکسین کلوستریدیوم و علت بستری وجود نداشت ($P=0/08$). (جدول-۱)

از نظر بروز اسهال، بیماران به دو گروه اسهالی و غیر اسهالی تقسیم شدند، که نتایج نشان داد از میان ۱۹۵ بیمار، ۲۸ بیمار (۱۴/۳٪) مبتلا به اسهال و ۱۶۷ بیمار (۸۵/۶٪) فاقد اسهال بودند، که در این رابطه مشخص شد، شیوع موارد توکسین مثبت با وجود یا عدم وجود اسهال رابطه معناداری دارد ($P=0/036$)، به طوری که شیوع افراد توکسین مثبت در بین ۲۸ بیمار مبتلا به اسهال با ۸ نفر (۲۹٪) بیش از گروه غیر اسهالی با ۲۰ نفر (۱۲٪)، بود. (نمودار-۱)

از نظر مصرف آنتی بیوتیکی، بیماران مورد مطالعه به دو گروه تقسیم شدند: گروهی از بیماران که در ۱ ماه اخیر هیچ سابقه ای از مصرف آنتی بیوتیک به شکل سرپایی و بستری نداشتند و گروه دیگر، بیمارانی که در ۱ ماه اخیر حداقل سابقه ۱ بار مصرف از هر نوع آنتی بیوتیک با هر دوز و مقدار مصرفی را به شکل سرپایی یا بستری داشتند. نتایج مطالعه نشان داد که تعداد بیماران با سابقه مصرف آنتی بیوتیکی با ۱۴۳ نفر (۷۳/۳٪) بیشتر از گروه بدون سابقه مصرف آنتی بیوتیکی، می باشد. همچنین نتایج در این رابطه مشخص کرد که، بین نتایج تست توکسین کلوستریدیوم ($P=0/254$) و بروز یا عدم بروز اسهال ($P=0/164$) با سابقه مصرف آنتی بیوتیکی رابطه معناداری وجود ندارد. (جدول-۱)

در میان ۲۸ بیمار توکسین مثبت از نظر وجود یا عدم وجود سابقه مصرف آنتی بیوتیکی و نوع آنتی بیوتیک مصرفی، مشخص شد که ۹ بیمار (۳۲/۱٪) بدون سابقه مصرف آنتی بیوتیکی و ۱۹ بیمار (۶۷/۹٪) دارای سابقه مصرف آنتی بیوتیکی بودند، که از این میان

(از میان ۱۹ بیمار) بیشترین نوع آنتی بیوتیک مصرفی با ۹ (۴۷/۳٪)، ۴ (۲۱/۰۵٪) و ۳ (۱۵/۷٪) مورد به ترتیب مربوط به سفتریاکسون، سفازولین و جتامايسين بود. (جدول-۱)

بررسی فاکتورهای دموگرافیک و بالینی در میان ۸ بیمار مبتلا

به اسهال ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل (CDAD)

در میان ۸ بیمار مبتلا به CDAD ۳ مرد (۳۷/۵٪) و ۵ (۶۲/۵٪) زن قرار داشتند. نتایج نشان داد که بیشترین تعداد بیماران با ۵ (۶۲/۵٪) نفر مربوط به گروه سنی ۴۱ تا ۶۰ سال بودند. (جدول-۲).

از نظر بخش و علت بستری نیز مشخص شد که بیشترین تعداد بیماران مبتلا به CDAD با ۳ (۳۷/۵٪) و ۲ (۲۵٪) نفر، به ترتیب در بخش عفونی و به علت پنومونی بستری شده بودند. (جدول-۲)

از نظر سابقه ی مصرف آنتی بیوتیک در ۱ ماه اخیر در میان ۸ بیمار مبتلا به CDAD، مشخص شد که ۱ بیمار (۱۲/۵٪) در گروه عدم سابقه مصرف آنتی بیوتیکی و ۷ بیمار (۸۷/۵٪)، در گروه دارایی سابقه مصرف آنتی بیوتیکی قرار دارند ($p<0/05$) که از این تعداد (از میان ۷ بیمار) بیشترین موارد مبتلا به CDAD با ۲ مورد (۲۸/۵٪)، دارای سابقه ی مصرف سفتریاکسون بودند (جدول-۲).

بحث

براساس مطالعه ما فراوانی بیماران توکسین مثبت و مبتلایان به اسهال ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل (CDAD)، به ترتیب ۱۴/۴٪ و ۴/۱٪ بدست آمد. McFarland LV و همکاران در مطالعه ای گذشته نگر با موضوع بررسی عفونت اکتسابی با کلوستریدیوم دیفیسیل بر روی ۴۲۷ بیمار بستری نشان دادند که شیوع ابتلای بیماران به عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل ۷٪ می باشد. (۲۵)

Kyne L و همکاران در مطالعه ای کوهورت گذشته نگر و مشابه با مطالعه ما که در مدت زمان ۴ ماه در سال ۱۹۹۵ بر روی همه بیماران بستری مبتلا به کلوستریدیوم دیفیسیل انجام شده بود، شیوع CDAD را ۰/۹۳٪ گزارش کردند. (۴) Brown E و همکاران طی یکسری مطالعات پیوسته در طی سال های ۱۹۸۲ تا ۱۹۸۴ شیوع CDAD را در یک بیمارستان دانشگاهی در آمریکا به ترتیب، ۰/۰۲٪، ۰/۴۱٪ و ۱/۴٪ بدست آوردند. (۲۴) Pépin J و همکاران نیز در مطالعه ای گذشته نگر که در بازه زمانی ۱۹۹۱ تا ۲۰۰۳ بر روی ۱۷۲۱ بیمار مبتلا به CDAD انجام دادند، شیوع این اختلال را در سال های ۱۹۹۱ و ۲۰۰۳ به ترتیب، ۰/۰۰۳ و ۰/۰۰۱ گزارش کردند. (۲۶) Langley JM و همکاران در مطالعه ای که در طی سال های ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۹ در میان ۲۱۷ بیمار بالای ۱۸ سال مبتلا به اسهال بیمارستانی انجام دادند، نشان دادند که عامل ۳۲٪ از این اسهال های بیمارستانی، کلوستریدیوم دیفیسیل می باشد. (۲۷)

McFarland LV در مطالعه دیگر خود، نشان داد که شایع ترین علت اسهال بیمارستانی در بیماران بستری آلودگی با کلوستریدیوم دیفیسیل می باشد. (۶)

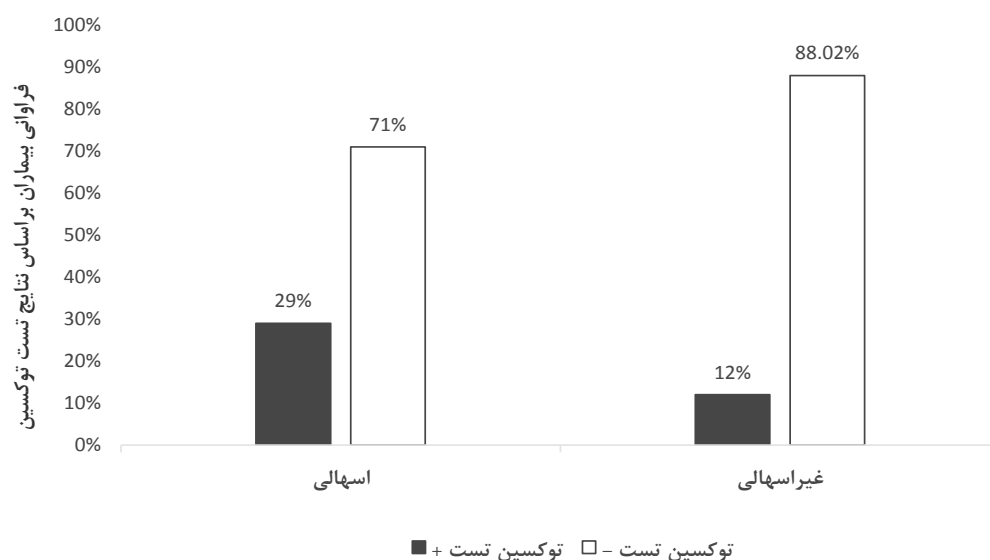
جدول ۱: فراوانی فاکتور های دموگرافیک و بالینی بیماران و رابطه آن ها با نتایج تست توکسین کلستریدیوم دیفیسیل

فاکتور های دموگرافیک و بالینی	تعداد بیماران هر گروه در میان ۱۹۵ بیمار	موارد توکسین مثبت در هر گروه	تعداد (%)	p-value
سن (سال)				
≤۲۰	۳۶	۴ (۱۱/۱)		۰/۵۱۸
۲۱-۴۰	۶۰	۶ (۱۰)		
۴۱-۶۰	۵۶	۱۲ (۲۱/۴)		
≥۶۰	۴۳	۶ (۱۳/۹)		
جنس				۰/۰۰۱
مرد	۱۱۵	۸ (۶/۹)		
زن	۸۰	۲۰ (۳۷/۵)		
بخش بستری				۰/۰۷۳
عفونی	۷۰	۸ (۱۱/۴)		
مغز و اعصاب	۴۰	۴ (۱۰)		
ارتوپدی	۳۴	۶ (۱۷/۶)		
علل بستری				۰/۰۸
شکستگی اندام	۴۲	۷ (۱۶/۶)		
پنومونی	۲۸	۵ (۱۷/۸)		
سکته مغزی	۲۱	۴ (۱۹)		
سایر علل بستری	۷۶	۹ (۱۱/۸)		
سابقه مصرف آنتی بیوتیکی				۰/۲۵۴
گروه ۱	۵۲	۱۰ (۱۹/۲)		
گروه ۲	۱۴۳	۱۸ (۱۲/۵)		

گروه ۱: عدم مصرف هر مقدار آنتی بیوتیک در ۱ ماه اخیر به شکل بستری یا سرپایی، گروه ۲: حداقل سابقه ۱ بار مصرف هر نوع آنتی بیوتیکی با هر دوز و مقدار مصرفی، به شکل بستری یا سرپایی در ۱ ماه اخیر، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: فراوانی فاکتور های دموگرافیک و بالینی در میان ۸ بیمار مبتلا به اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل (CDAD)

سن (سال)	مبتلا به CDAD	بخش بستری	مبتلا به CDAD	علل بستری	مبتلا به CDAD	سابقه مصرف آنتی بیوتیک در میان ۷ بیمار	مبتلا به CDAD
تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
≤۲۰	۰ (۰)	عفونی	۳ (۳۷/۵)	شکستگی اندام	۱ (۱۲/۵)	سفتریاکسون	۲ (۲۸/۵)
۲۱-۴۰	۰ (۰)	مغز و اعصاب	۱ (۱۲/۵)	پنومونی	۲ (۲۵)	سفازولین	۱ (۱۴/۲)
۴۱-۶۰	۵ (۶۲/۵)	جراحی مردان	۱ (۱۲/۵)	سکته مغزی	۱ (۱۲/۵)	جنتامایسین	۱ (۱۴/۲)
≥۶۰	۳ (۳۷/۵)	سایر بخش ها	۳ (۳۷/۵)	سایر علل	۴ (۵۰)	آزیترومایسین، کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین	۱ (۱۴/۲)



نمودار ۱: فراوانی بیماران براساس نتایج تست توکسین در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به اسهال

مقایسه نتایج مطالعه ما با مطالعات مشابه در زمینه شیوع عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل و اسهال ناشی از آن در بیماران بستری در بیمارستان بیانگر ۲ نکته مهم است، ۱) اگر چه درصد های شیوع موارد گفته شده در مطالعه ما و مطالعات دیگر نسبت به یکدیگر تفاوت زیادی دارد ولی آن چه که در این میان بیشتر جلب نظر می کند، افزایش شیوع متغیر های گفته شده و به خصوص اسهال ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل (CDAD) در میان بیماران بستری در بیمارستان ها در مطالعات مختلف است که این یافته، با شایع بودن عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل به عنوان یکی از علل مهم اسهال بیمارستانی نمود می یابد. ۲) اگر از منظر دیگر به نتایج مطالعه حاضر و مطالعات مشابه بنگریم مشخص می شود که اگر چه همانطور که در مورد ۱، گفته شد به طور کلی شیوع CDAD در حال افزایش است ولی با این حال حتی روند افزایش شیوع این اختلال در مطالعات دیگر باعث آن نشده است که درصد شیوع CDAD در مطالعه ما به درصدی نزدیک به شیوع آن در مطالعات مشابه برسد که این یافته بیانگر شیوع بالای CDAD نسبت به مطالعات مشابه در بیمارستان تحت مطالعه ما می باشد.

قسمت دیگری از مطالعه ما بررسی رابطه فاکتور های دموگرافیک و بالینی بیماران بستری در بیمارستان، با عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل و CDAD بود که با استفاده از آنالیز های آماری در میان فاکتور های بررسی شده مشخص شد که سن با شیوع عفونت با این ارگانیزم رابطه معناداری ندارد ولی برخلاف آن جنس می تواند به عنوان فاکتوری مستعد کننده برای ابتلا به کلوستریدیوم دیفیسیل در بیماران بستری، مطرح باشد، از طرف دیگر نتایج نشان داد که فراوانی CDAD در بیماران با بازه سنی ۴۱ تا ۶۰ سال و مانند شیوع عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل در میان زنان بیشتر است. در این رابطه و در مطالعات مشابه نتایج تقریباً مشابه ای بدست آمد: McFarland LV، در مطالعه خود سن را از فاکتور های مرتبط با اسهال بیمارستانی مطرح کرد (۶). Kyne L و همکاران نشان دادند که افزایش سن نمی تواند به عنوان فاکتور خطری برای شدت CDAD در بیماران مطرح باشد، با این حال، همانند مطالعه ما شیوع CDAD در بیماران مسن را بیشتر از بیماران جوان بستری گزارش کردند (۴). Brown E و همکاران برخلاف مطالعه ما رابطه ای میان جنس و ابتلا به CDAD گزارش نکردند، ولی مشابه آن چه که در مطالعه ما بدست آمد، سن را به عنوان یکی از فاکتور های مرتبط با شیوع CDAD در میان بیماران معرفی کردند. (۲۴)

نتایج مطالعه ما نشان داد که بیشترین بیماران مبتلا به عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل و همچنین CDAD در میان بخش های مختلف بیمارستان در بخش عفونی بستری بودند. Garcia C و همکاران در مطالعه ای اپیدمیولوژیک بر روی CDAD فراوان ترین بیماران مبتلا به CDAD را مربوط به بخش داخلی معرفی کردند و هم اتفاقی بودن با بیماران مبتلا به CDAD را یکی از فاکتور های مستعد کننده ابتلا به CDAD در بیماران بستری مطرح کردند (۲۸).

McFarland LV در مطالعه خود یکی از فاکتور های خطر

مرتبط با ایجاد اسهال بیمارستانی را مصرف آنتی بیوتیکی بیش از حد معرفی کرد. (۶)

همانطور که در مطالعات گذشته آمده، عوامل خطری مانند مصرف زیاد و خارج از دستورالعمل آنتی بیوتیکی و همچنین ارتباط بیمار مبتلا به CDAD با دیگر بیماران بستری در بخش، از عوامل خطر ابتلا به CDAD می باشند (۷-۹). براساس نتایج مطالعه ما، اگر چه موارد توکسین مثبت با سابقه ی مصرف آنتی بیوتیکی رابطه ی معناداری نداشتند، ولی این رابطه در مورد ابتلا به CDAD و سابقه مصرف آنتی بیوتیکی معنادار بدست آمد، که این مورد به همراه شیوع بیشتر CDAD در بیماران بستری در بخش عفونی در مطالعه ی ما، با نتایج مطالعات گذشته مطابقت می کند، که به نظر می رسد این تطابق نتایج، به ۲ دلیل است: ۱) در بخش عفونی بیماران مبتلا به CDAD در میان دیگر بیماران و بدون ایزوله شدن بستری می شوند، ۲) مصرف آنتی بیوتیکی در بیماران این بخش با توجه به ماهیت بیماران بستری در آن به نسبت از سایر بخش ها بیشتر است. با این حال، به طور کل شیوع CDAD در بخشهای مختلف یک بیمارستان می تواند متأثر از عواملی مانند شیوع آن در جامعه، میزان مصرف آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، ازدحام بیماران و میزان رعایت استانداردهای بهداشتی باشد (۶-۹).

در رابطه با بروز اسهال در میان بیماران مورد مطالعه مشخص شد که شیوع بیماران توکسین مثبت و آلوده به کلوستریدیوم دیفیسیل با بروز اسهال رابطه ی معناداری دارد، به طوری که شیوع این بیماران در گروه مبتلا به اسهال نسبت به گروه غیر اسهالی بیشتر بود. McFarland LV نشان داد که شایع ترین علت اسهال بیمارستانی به علت آلودگی بیماران مبتلا با کلوستریدیوم دیفیسیل می باشد. (۶) McFarland LV در مطالعه دیگر خود نیز نتیجه گرفت که بروز اسهال با عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل رابطه ی معناداری دارد به طوری که این ارتباط در ۱/۳ بیماران آلوده با کلوستریدیوم دیفیسیل دیده می شود. (۲۵)

براساس مطالعه ما، بیشترین آنتی بیوتیک هایی که با بروز CDAD همراهی داشتند به ترتیب سفتریاکسون و در درجات بعد و به شکل برابر سفازولین، جنتامایسین، آزیترومایسین، کلیندامایسین و سیپروفلوکساسین بودند و آنتی بیوتیک هایی که کمترین ارتباط را داشتند، مواردی مانند پنی سیلین، ایمی پنم و آموکسی سیلین بودند.

Thomas C و همکاران در مطالعه ای مروری در رابطه با CDAD و آنتی بیوتیک های مرتبط با آن نشان دادند که کلیندامایسین، سفالوسپورین ها و پنی سیلین همراهی بیشتری با ابتلا به CDAD دارد. (۹) همچنین Brown E و همکاران کلیندامایسین، سفالوسپورین های نسل ۲، آمینوگلیکوزید ها و ونکومایسین را با ایجاد CDAD مرتبط دانستند. (۲۴) Garcia C و همکاران نیز مصرف کلیندامایسین را به عنوان عامل خطری برای ایجاد CDAD در بیماران بستری در بیمارستان، معرفی کردند. (۲۸) اگر چه نتایج مطالعه ما با مطالعات مشابه در رابطه با همراهی نوع آنتی بیوتیک های مصرفی با ایجاد CDAD تفاوت ها و

است، که این موضوع میتواند ناشی از عوامل مختلفی مانند مصرف خارج از اصول آنتی بیوتیکها، عدم رعایت اصول استاندارد های همه جانبه در بیمارستان ها، ازدحام بیش از حد مجاز در بیمارستانهای بزرگ و جنرال مانند بیمارستان آموزشی تحت بررسی در این مطالعه، باشد. بنابراین اجرای برنامه های مراقبت جهت کاهش شیوع آلودگی با توکسین کلستریدیوم دیفیسیل و اسهال ناشی از آن در بیمارستان ها، توصیه می شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان نامه دکترای عمومی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد که نویسندگان مقاله از همکاری شورای پژوهشی دانشگاه به عنوان تأمین کننده مالی و تدارکاتی کار و به ویژه داوطلبین شرکت کننده در طرح صمیمانه تقدیر و سپاس به عمل می آورد.

شباهت هایی دارد ولی به طور کل در رابطه با آنتی بیوتیک های مسبب CDAD می توان گفت که تقریباً تمام آنتی بیوتیکها قادر به ایجاد اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل می باشند و تفاوت های موجود از نظر ارتباط نوع آنتی بیوتیک و بروز CDAD میتواند به علت عوامل مختلفی مانند، نوع آنتی بیوتیکهای رایج و عوامل فردی و نژادی در هر منطقه ی جغرافیایی باشد (۳، ۲۲، ۲۹). در نهایت، از آن جا که شیوع توکسین کلستریدیوم دیفیسیل در میان بیماران بستری در بیمارستان و ابتلا به اسهال ناشی از آن با عوارض و صرف هزینه های تشخیص و درمانی اضافی در بیماران بستری با بیماری های زمینه ای دیگر، همراهی دارد و اینکه شیوع موارد گفته شده و فاکتور های دموگرافیک و بالینی مرتبط با آن ها، در بیماران بستری در هر مرکز درمانی و در هر منطقه جغرافیایی می تواند متفاوت باشد، مطالعات بیشتر در آینده و در مراکز درمانی دیگر، توصیه می شود.

نتیجه گیری

براساس مطالعه ما آلودگی با توکسین کلستریدیوم دیفیسیل و CDAD در بیمارستان تحت مطالعه از فراوانی بالایی برخوردار

References

- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et.al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; **121**(2): 182-205.
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *American Journal Of Epidemiology* 1985; **121**(2): 159-167.
- Wilcox MH, Cuniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *The Journal of Hospital Infection* 1996; **34**(1): 23-30.
- Kyne L, Merry C, O'Connell B, Kelly A, Keane C, O'Neill D. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age and Ageing* 1999; **28**(2): 107-113.
- McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *The Journal of Infectious Diseases* 1990; **162**(3): 678-684.
- McFarland LV. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *American Journal of Infection Control* 1995; **23**(5): 295-305.
- Freeman J, Wilcox MH. Antibiotics and *Clostridium difficile*. *Microbes and Infection/ Institut Pasteur* 1999; **1**(5): 377-384.
- Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; **44**(6): 846-848.
- Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; **51**(6): 1339-1350.
- Bjorkstrom MV, Hall L, Soderlund S, Hakansson EG, Hakansson S, Domellof M. Intestinal flora in very low-birth weight infants. *Acta Paediatr* 2009; **98**(11): 1762-1767.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England journal of medicine* 2002; **346**(5): 334-339.
- Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978; **75**(5): 778-782.
- Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 2006; **35**(2): 315-335.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* infection. *Annual Review of Medicine* 1998; **49**: 375-390.
- Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters

- Committee. *Am J Gastroenterology* 1997; **92**(5): 739-750.
16. Weir E, Flegel K. Protecting against *Clostridium difficile* illness. *CMAJ* 2005; **172**(9): 1178.
17. Longo WE, Mazuski JE, VirgoKS, Lee P, Bahadursingh AN, Johnson FE. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Diseases of the Colon and Rectum* 2004; **47**(10): 1620-1626.
18. Bennett GC, Allen E, Millard PH. *Clostridium difficile* diarrhoea: a highly infectious organism. *Age and Ageing* 1984; **13**(6): 363-366.
19. Bender BS, Bennett R, Laughon BE, Greenough WB, Gaydos C, Sears SD, et al. Is *Clostridium difficile* endemic in chronic-care facilities? *Lancet* 1986; **2**(8497): 11-13.
20. Bennett RG, Laughon BE, Mundy LM, Bobo LD, GaydosCA, Greenough WB, et.al. Evaluation of a latex agglutination test for *Clostridium difficile* in two nursing home outbreaks. *Journal of Clinical Microbiology* 1989; **27**(5): 889-893.
21. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993; **17**(1): 109-113.
22. Sharma AK, Holder FE. *Clostridium difficile* diarrhea after use of tacrolimus following renal transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; **27**(6): 1540-1541.
23. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2009; PP: 3717-3724.
24. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; **11**(6): 283-290.
25. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *The New England journal of medicine* 1989; **320**(4): 204-210.
26. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et.al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; **171**(5): 466-472.
27. Langley JM, LeBlanc JC, Hanakowski M, Goloubeva O. The role of *Clostridium difficile* and viruses as causes of nosocomial diarrhea in children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; **23**(11): 660-664.
28. Garcia C, Samalvides F, Vidal M, Gotuzzo E, Dupont HL. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Peruvian tertiary care hospital. *Am J Trop Med Hyg* 2007; **77**(5): 802-805.
29. Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN. Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. *Arch Surg* 2007; **142**(7): 624-631.