

بررسی کلونیزاسیون میکروبی و مقاومت دارویی در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک

مریم حسن‌زاد^۱، محمدرضا بلورساز^۱، نوشین بقایی^۱، صابره تشیعی‌نژاد^{۱*}، علی اکبر ولایتی^۱

(۱) مرکز تحقیقات بیماری‌های تنفسی اطفال، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده:

فیبروز کیستیک یک بیماری ژنتیکی اتوزومال غالب است. این بیماری با موتاسیون ژن تنظیم کننده انتقال غشایی فیبروز کیستیک (CFTR) و انتقال مختل یون کلراید از غشا سلولی مشخص می‌شود. استافیلوکوک اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا، بورخولدريا سپاسیا در کشت ترشحات تنفسی بیماران فیبروز کیستیک شناسایی شده و عفونت‌های این میکروارگانیسم‌ها با موربیدیتی و مورتالیتی بالا در ارتباط هستند. در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک، التهاب شدید راه‌های هوایی می‌تواند سبب برونشکتازی پیشرفته شود که ممکن است باعث مشکل تنفسی و مرگ در این بیماران گردد. هدف از این مطالعه، ارزیابی یافته‌های بالینی تست‌های آزمایشگاهی، کلونیزاسیون باکتریایی و مقاومت دارویی در کودکان و بالغین جوان مبتلا به فیبروز کیستیک بستری در بخش کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری تهران در طی سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۱۱ بود. این مطالعه مقطعی بر روی ۲۳ کودک و بالغ جوان مبتلا به فیبروز کیستیک شامل ۱۲ بیمار دختر (۵۲/۲٪) و ۱۱ بیمار پسر (۴۷/۸٪) انجام گرفت. بیماران میانگین سنی $6/7 \pm 14/5$ داشتند. کشت خلط ۱۰ بیمار (۴۳/۵٪)، شامل ۵ دختر (۸/۳٪) و ۵ پسر (۴۵/۵٪)، از نظر سودوموناس آئروژینوزا و ۲ بیمار (۸/۷٪)، شامل یک پسر (۹/۱٪) و یک دختر (۸/۳٪) از نظر استاف اورئوس مثبت گزارش گردید. همچنین ۲ بیمار دیگر (۸/۷٪) از نظر میکوباکتریوم‌های غیر توبرکلوزیس مثبت بودند. آزمون پوستی توبرکولین در ۱۰ بیمار پسر (۴۶٪) و ۱۲ بیمار دختر (۵۵٪) منفی گزارش گردید. بر اساس آنتی‌بیوگرام به دست آمده از کشت خلط بیماران، سودوموناس آئروژینوزا بالاترین حساسیت دارویی را نسبت به سیپروفلوکساسین (۷۱/۴٪)، سپس آمیکاسین (۵۰٪)، سفتازیدیم (۳۰٪) و سفتریاکسون (۱۸٪) داشت. در این مطالعه، شیوع سالانه عفونت‌های ریوی در بیمارانی که آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی نبولایز شده دریافت کرده‌اند به‌طور معناداری پایین‌تر از بیمارانی بود که این درمان پیشگیرانه را دریافت ننموده‌اند ($P < 0/05$). نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که مصرف داروهای استنشاقی جهت پروفیلاکسی در بیماران فیبروز کیستیک می‌تواند میزان بستری شدن و عوارض مربوط به بیماری را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: بیماری فیبروز کیستیک، کلونیزاسیون باکتریایی، مقاومت دارویی

* نویسنده مسئول:

دکتر صابره تشیعی‌نژاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های تنفسی اطفال، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دارآباد، نیاوران، تهران، ایران، کد پستی: ۱۹۵۶۹-۴۴۴۱۳، پست الکترونیک: p_nritld@yahoo.com

مقدمه:

سپاسیا به‌طور مشخصی مهم می‌باشد زیرا می‌تواند باعث مشکل تنفسی شدید و مرگ احتمالی شود [۴]. به‌علاوه، این باکتری‌ها می‌توانند در میان سایر بیماران پخش شده و باعث اپیدمی در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک شوند [۵]. شیوع بورخولدريا سپاسیا در میان بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک در کشور آلمان در سال ۲۰۰۰ میلادی ۲/۴٪ بود [۶]. به‌علاوه، درصد بیماران کلونیزه شده توسط عوامل بیماری‌زا، بسته به سن و شدت بیماری افزایش پیدا می‌کند. نتایج مطالعات گذشته پیشنهاد می‌کند که پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در بیماران مبتلا به عفونت‌های تنفسی می‌تواند FEV1^{۱۲} را در این افراد افزایش و مدت زمان بستری شدن در بیمارستان را کاهش دهد [۸،۷]. محققان همچنین نشان دادند که درمان نگهدارنده توسط آنتی‌بیوتیک‌های ضد سودومونا در کودکان مبتلا به فیبروز کیستیک می‌تواند عملکرد ریه را بهبود بخشد [۹].

دادن آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی یک روش موثر برای کاهش شیوع پنومونی در بیماران فیبروز کیستیک است [۱۰]. نتایج مطالعات گذشته نشان می‌دهد پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی مناسب می‌تواند شیوع پنومونی و تعداد عفونت‌های تنفسی سالیانه را در این بیماران کاهش دهد. در یک تحقیق که بر روی ۵۲۰ بیمار مبتلا به فیبروز کیستیک انجام شد، تجویز توبرامایسین^{۱۳} بطور معناداری میزان بستری این بیماران در بیمارستان را در کاهش داد [۱۱]. مطالعه دیگری نشان داد استفاده از توبرامایسین استنشاقی (۲-۳ بار در روز) در این بیماران با بهبود عملکرد ریه و کاهش میزان سودومونا آئروژینوزا در خلط این بیماران همراه بوده است [۱۲].

این مطالعه با هدف ارزیابی یافته‌های بالینی مربوط به تست‌های آزمایشگاهی، کلونیزاسیون باکتریایی و مقاومت دارویی در کودکان مبتلا به فیبروز کیستیک بستری در بخش کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری انجام شد.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه مقطعی بر اساس نتایج درمانی ۲۳ بیمار مبتلا به فیبروز کیستیک که در بخش کودکان

فیبروز کیستیک^۱ شایع‌ترین بیماری اتوزومال غالب در نژاد قفقازی است [۱]؛ با این حال هیچ اطلاعاتی در رابطه با شیوع این بیماری در ایران در دسترس نمی‌باشد. اگرچه نقص ژنتیکی مسئول به وجود آمدن فیبروز کیستیک هنوز ناشناخته باقی مانده است ولی ارتباط میان پروتئین تنظیم کننده انتقال غشایی فیبروز کیستیک (CFTR)^۲ و بیماری ریوی مزمن مشخص است [۲].

عفونت‌های مزمن تنفسی که ممکن است در سال‌های اولیه حیات بروز نمایند از علایم اصلی این بیماری می‌باشد. عفونت‌های ریوی علل شایع موربیدیتی و مورتالیتی در کودکان مبتلا به فیبروز کیستیک است و باعث مرگ زودرس حدود ۹۰٪ این بیماران می‌باشند [۲]. در مطالعه انجام شده در سه دهه گذشته، سودوموناس آئروژینوزا^۳ شایع‌ترین عامل میکروبی یافت شده در راه‌های هوایی بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک بود. عفونت‌های باکتریایی علت اصلی موربیدیتی و مورتالیتی در این گروه از بیماران است [۱]. میکروارگانیزم‌های متنوعی فلور میکروبی راه‌های هوایی را تشکیل می‌دهند. مهم‌ترین آن‌ها استاف اورئوس^۴، سودومونا آئروژینوزا و هموفیلوس آنفولانزا^۵ می‌باشند. درصد کلونیزاسیون میکروارگانیزم‌های ذکر شده در کودکان ۶ تا ۱۰ سال به ترتیب ۶۰٪، ۴۰٪ و ۲۵٪ گزارش شده است [۱]. در سال‌های اخیر، بروز و شیوع عفونت‌های استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)^۶، استنوتروفوموناس^۷، بورخولدريا سپاسیا^۸، آلكالیژنس زیلوسوکسیدانس^۹، گونه‌های کلبسیلا^{۱۰} و میکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوزی^{۱۱} (NTM) افزایش پیدا کرده است [۳]. در میان این عوامل بیماری‌زا بورخولدريا

¹ Cystic Fibrosis (CF)

² Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)

³ Pseudomonas aeruginosa

⁴ Staphylococcus aureus

⁵ Haemophilus influenzae

⁶ Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

⁷ Stenotrophomonas

⁸ Burkholderia Cepacia

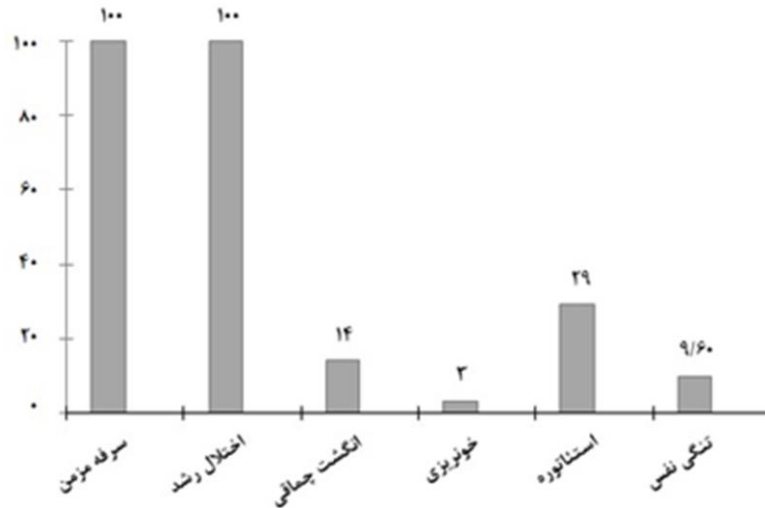
⁹ Alcaligenes xylosoxidans

¹⁰ Klebsiella

¹¹ Non tuberculosis mycobacterium

¹² Forced Expiratory Volume in 1 second

¹³ Tobramycin



شکل ۱- درصد علائم بالینی در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک

اندازه‌گیری ارتباط میان گروه‌های مختلف با نرم افزار SPSS-v11.5 انجام شد.

یافته‌ها:

هدف ما در این مطالعه بررسی شیوع بیشترین جرم‌ها و حساسیت میکروبی آنها در بیماران فیبروز کیستیک با درگیری ریوی بوده است تا بتوان در هنگام تشدید^۸ بیماری مناسب‌ترین آنتی‌بیوتیک را انتخاب نمود.

۲۳ بیمار مبتلا به فیبروز کیستیک شامل ۱۲ دختر (۵۲/۲٪) و ۱۱ پسر (۴۷/۸٪) بررسی شدند. میانگین سنی بیماران در زمان مطالعه $6/7 \pm 14/5$ و در زمان تشخیص بیماری $7/3 \pm 9/5$ بود. سابقه خانوادگی بیماری فیبروز کیستیک در ۱ بیمار (۴/۳٪) وجود داشت. نسبت فامیلی پدر و مادر در ۱۶ بیمار (۶۹/۶٪) دیده شد. نمایه‌های رشدی در ۱۸ نفر از بیماران (۷۸/۳٪) زیر منحنی ۱۰٪ بودند؛ در ۳ نفر این میزان زیر منحنی ۳٪ قرار داشت. بیشترین علائم بیماری شامل سرفه مزمن، تاخیر رشد و عوارض دستگاه گوارش بود (شکل ۱).

تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای در ۲۲ نفر از بیماران غیر طبیعی بود. تست عملکرد ریوی در ۸ نفر از بیماران (۳۴/۷٪) محدودیت شدید ریوی و در ۳ بیمار (۱۳٪) نمای انسدادی شدید را نشان داد. ۱۰ نفر (۵ پسر و ۵ دختر) کشت خلط مثبت از نظر سودومونا آئروژینوزا و ۲ نفر (۱ پسر و ۱ دختر) کشت خلط مثبت از نظر استاف اورئوس داشتند. در ۲ بیمار کشت خلط مثبت از نظر

بیمارستان دکتر مسیح دانشوری بستری بوده‌اند بین سال‌های ۲۰۰۶ و ۲۰۱۱ انجام شد. تمامی بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک که با درگیری ریوی مراجعه کردند وارد مطالعه شدند. بیماران با تست عرق مثبت (سطح کلراید $< 60 \text{ mg/lit}$) و علائم بالینی تایید کننده فیبروز کیستیک به عنوان نمونه‌های مثبت انتخاب شدند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، سابقه خانوادگی فیبروز کیستیک، نسبت فامیلی پدر و مادر و نتایج تست‌های آزمایشگاهی بیماران (شامل کشت خلط و مقاومت یا حساسیت میکروبی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها) گردآوری شدند. کشت خلط در محیط آگار مک‌کانکی^۱، محیط کشت شکلات^۲ و آگار خونی انجام شد. در مرحله بعد، از روش انتشار دیسک برای مشخص کردن حساسیت آنتی‌بیوتیکی میکروب‌ها استفاده شد. آنتی‌بیوگرام‌ها با کیت‌های کوتریموکسازول^۳، سفتریاکسون^۴، سفنازیدیم^۵، آمیکاسین^۶ و سیپروفلوکساسین^۷ تهیه شد. بعد از تشخیص بیماری فیبروز کیستیک، پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک نبولایز شده، فیزیوتراپی قفسه سینه و ویتامین‌های مکمل برای تمام بیماران تجویز شد و بیماران ماهانه پیگیری می‌شدند. آزمون t test برای

¹ Macconkey

² Chocolate media

³ Co-trimoxazole

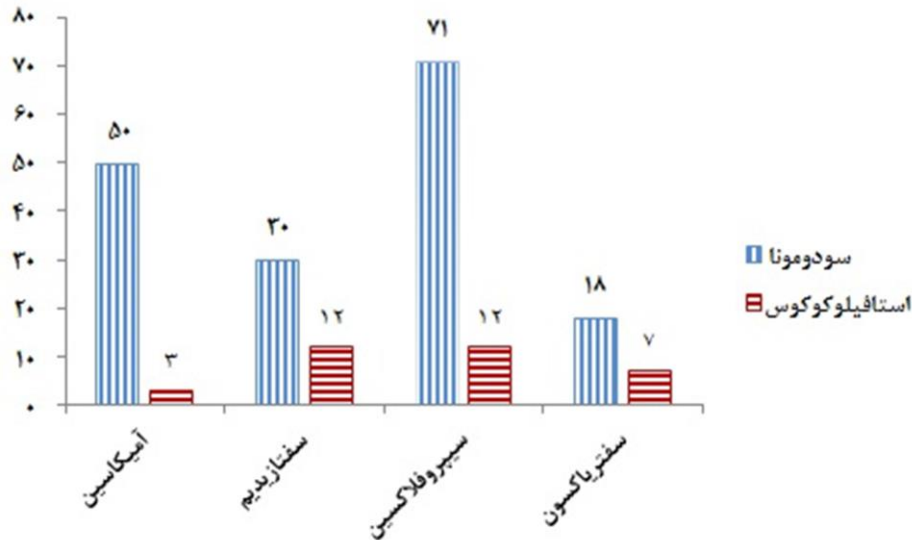
⁴ Ceftriaxone

⁵ Ceftazidime

⁶ Amikacin

⁷ Ciprofloxacin

⁸ Exacerbation



جدول ۲- درصد حساسیت آنتی‌بیوتیکی در نمونه‌های باکتریایی

آغاز شود. مطالعات اپیدمیولوژیکی نمی‌توانند راه انتقال و شیوع عفونت‌های متقاطع را مشخص نمایند. در حال حاضر، مشکل بالینی اصلی در این بیماران عفونت مجاری تنفسی توسط سودومونا آئروژینوزا و التهاب وابسته به آن است. در این مطالعه، سودومونا آئروژینوزا پاتوژن اصلی در بیماران مبتلا به عفونت‌های مزمن ریوی بود. اگرچه درمان و آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکسی موربیدی و مورتالیتی را در این بیماران کاهش داده است، مشکل مقاومت آنتی‌بیوتیکی سودومونا آئروژینوزا هنوز هم وجود دارد [۹،۱۳-۱۵]. با وجود درمان، سودومونا آئروژینوزا می‌تواند در ریه بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک باقی مانده و سبب بروز مشکلات تنفسی جدی در این بیماران شود.

نقش التهاب در تخریب بافت و نقص عملکردی حاصل از آن و نیز از دست دادن توانایی عملکردی عضو مورد نظر در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است [۱۶]. استفاده از درمان ضد التهابی در بیماران عفونی می‌تواند در بهبود بالینی بیماران مفید باشد [۱۷،۱۸]. مختلف نشان داده‌اند که التهاب و عفونت بالینی در سنین پایین و قبل از بروز علائم بالینی اصلی به وجود می‌آیند. نتایجی که توسط Flume و همکارانش در مورد علائم بالینی فیبروز کیستیک بدست آمد با نتایجی که در این مطالعه بیان شده است موافق می‌باشد [۱۴]. برونشکتازی موجب ایجاد پنومونی خونریزی دهنده منطقه‌ای می‌شود که این می‌تواند دلیلی بر وجود خلط خونی در این

میکوباکتريوم‌های غیرتوبرکلوزی دیده شد. آزمایش توبرکلین پوستی (TST) در ۱۲ دختر (۵۵٪) و ۱۰ پسر (۴۶٪) منفی بود.

در مطالعه حاضر، بیشترین سطح حساسیت به سیپروفلوکساسین (۷۱/۴۱٪)، آمیکاسین (۵۰٪)، سفتازیدیم (۳۰٪) و سفتریاکسون (۱۸٪) (شکل ۲) گزارش شد. سیروز کبدی، کورپولمونال^۲ و آپاندیسیت حاد (که اورژانس آپاندکتومی داشت) به ترتیب در ۲ (۶٪)، ۴ (۱۸٪) و ۲ (۶٪) بیمار دیده شد. یک بیمار سابقه مثبت سل ریوی داشت (۳٪).

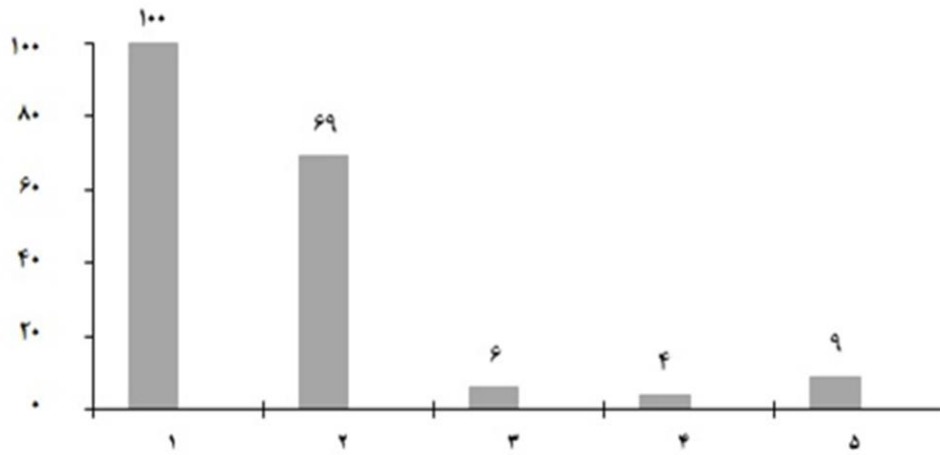
با توجه به نتایج بیماران، ۱۳ بیمار به‌طور منظم پیگیری شدند، در حالیکه ۹ بیمار دیگر به دلیل کنترل بودن بیماری و عدم وجود تشدید عفونت‌های تنفسی احتیاجی به پیگیری منظم نداشتند. آن دسته از بیماران که تحت درمان پروفیلاکسی منظم بودند کاهش معناداری در تعداد عفونت‌های تنفسی در یک سال را در مقایسه با گروهی که تحت نظر نبودند نشان دادند ($P < 0.05$). یافته‌های حاصل از اسکن قفسه سینه در شکل ۳ خلاصه شده است.

بحث:

ریه بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک توسط میکروارگانیسم‌های مختلف کلونیزه می‌شود. در این بیماران التهاب راه‌های هوایی می‌تواند در سنین پایین

¹ Tuberculin Skin Test

² Cor pulmonale



جدول ۳- درصد یافته‌های سی‌تی‌اسکن در بیماران فیروز کیستیک

جدول ۳- درصد یافته‌های سی‌تی‌اسکن در بیماران فیروز کیستیک

از جنتامایسین^۱ نیولایز شده یا آمیکاسین همراه با آزیترومایسین^۲ استفاده می‌کنند. این روش تعداد میکروارگانیزم‌هایی را که می‌تواند در رابطه با مصرف نابجای دارو یا افزایش مقاومت دارویی به وجود آمده باشند را بطور قابل توجهی کاهش دهد. نتایج این مطالعه و سایر مطالعات در این زمینه، استفاده مناسب از آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک (بخصوص در کودکان با کشت مثبت از نظر سودومونا آئروژینوزا)، به همراه درمان‌های استنشاقی دیگر، دریافت ویتامین‌ها و انجام فیزیوتراپی قفسه سینه ممکن است منجر به آن شوند که شیوع بیماری و میزان عوارض و دفعات بستری بیمارستانی کودکان مبتلا به فیروز کیستیک کاهش یابد. از سویی نتایج یک مطالعه در ایران با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر قابل مقایسه بود بطوری که نتایج کشت‌ها از نظر سودومونا آئروژینوزا و استاف اورئوس به ترتیب در ۴۳/۵٪ و ۸/۷٪ موارد مثبت بودند [۲۲].

اساس مطالعه چند مرکزی افتخار و همکاران در تهران، از مجموع ۶۴ بیمار مبتلا به فیروز کیستیک، سودومونا آئروژینوزا در ۲۱ بیمار مثبت گزارش شد (۶ مورد از موکوئیدها و ۱۵ مورد از فرم کلاسیک) [۲۳]. در این مطالعه، بیشترین حساسیت آنتی‌بیوتیکی به سیپروفلوکساسین (۷۱/۴۱٪)، آمیکاسین (۵۰٪)، سفتازیدیم (۳۰٪) و سفتریاکسون (۱۸٪) بود.

بیماران باشد [۱۷]. یافته‌های اسکن قفسه سینه نشان می‌دهد که ۴۸٪ از بیماران دچار برونشکتازی بوده‌اند [۱۵]. در واقع فیروز کیستیک یکی از علل اصلی برونشکتازی می‌باشد بطوری که در ۳۹٪ بیماران مبتلا به برونشکتازی، فیروز کیستیک علت اصلی بیماری است [۱۵]. در بیماران فیروز کیستیک، انباشتگی ترشحات موکوس چرکی در راه‌های هوایی و تخریب پارانشیم ریه سبب به وجود آمدن کورپولمونال می‌شود [۱۹]. این شرایط در ۳٪ بیمارانی که در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند وجود داشت.

وجود میکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوزی در بیماران فیروز کیستیک به طور فزاینده‌ای گزارش شده است. این می‌تواند به علت تماس بالای محیطی با میکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوزی و رشد سریع بیماری باشد. در این مطالعه ۲ نفر از ۲۳ بیمار مورد مطالعه کشت مثبت از نظر میکوباکتریوم آویوم داشتند. پیشنهاد می‌شود در بیمارانی که به درمان‌های معمول فیروز کیستیک پاسخ مناسب نمی‌دهند وجود میکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوزی مورد بررسی قرار گیرد [۲۰].

به‌طور کلی اعتقاد بر این است که استفاده طولانی مدت از آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی یا استنشاقی می‌تواند عفونت‌های تنفسی را متوقف نماید [۲۱]. در ایران، به علت هزینه بالای توپرامایسین استنشاقی، بیماران بیشتر

¹ Gentamicin

² Azithromycin

Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2003;7(1):69-72.

- 13) Merquy N MJ. Clinical aspects of cystic fibrosis. *Medical Science Monitor*. 2000;11(12):325-8.
- 14) Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulseley T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(2):729-38.
- 15) Santamaria F, Grillo G, Guidi G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics*. 1998;101(5):908-13.
- 16) McIlwaine M. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2007;8(1):8-16.
- 17) Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology*. 2007;153(Pt 4):917-23.
- 18) Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2003(3):CD001021.
- 19) Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001;358(9286):983-4.
- 20) Ebert DL, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in the setting of cystic fibrosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2002;23(3):655-63.
- 21) Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2006;5(4):261-3.
- 22) Khalilzadeh S, Boloursaz M, Baghaie N, Heydarian Fard E, Hassanzad M, Emami E. Microbial Colonization and Drug Resistance in Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Comprehensive Pediatrics*. 2012; 3(1): 25-28.
- 23) Eftekhari F RF, Khodadad A. Evaluation of *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Iran Journal of Infection & Tropical Medicine*. 2003;20(8):14-7.

با توجه به عوامل فوق، می‌توان به این نتیجه رسید که ریه‌ها در بیماران مبتلا به فیروز کیستیک محیط مناسبی برای رشد میکروارگانیسم‌های پاتوژن هستند. از آنجایی که تعداد کلونی‌های پاتوژن مقاوم در حال افزایش هستند، درمان عفونت‌ها در این بیماران بسیار مشکل‌تر شده است. با این حال، استفاده از واکسن‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های استنشاقی به عنوان عوامل پروفیلاکتیک می‌توانند در این رابطه مفید باشند.

منابع:

- 1) Boat TF. Cystic Fibrosis. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson text book of pediatrics*. 17th ed. Pennsylvania: Saunders; 2004.
- 2) Kabra SK, Kabra M, Shastri S, Lodha R. Diagnosing and managing cystic fibrosis in the developing world. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006;7(Suppl 1):S147-50.
- 3) Fares F, David M, Lerner A, et al. Paternal isodisomy of chromosome 7 with cystic fibrosis and overgrowth. *American Journal of Medical Genetics*. 2006;140(16):1785-8.
- 4) Marks JH. Airway clearance devices in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2007;8(1):17-23.
- 5) Fields TM, Michel SJ, Butler CL, Kriss VM, Albers SL. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in older children and adults. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(5):1199-203.
- 6) Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Annals Clinical Biochemistry*. 2007;44(Pt1):25-34.
- 7) Wall M. On staphylococcal prophylaxis in CF. *Pediatric Pulmonology*. 2007;42(2):186; author reply 7.
- 8) Doron S, Gorbach SL. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2006;4(2):261-75.
- 9) Kulczycki LL. Five decades of cystic fibrosis (1938-1988). *Acta Universitatis Carolinae. Medica (Praha)*. 1990;36(1-4):7-12.
- 10) Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Mann MY. Understanding newborn screening system issues with emphasis on cystic fibrosis screening. *Journal of Pediatrics*. 2005;147(3 Suppl):S6-10.
- 11) Katznelson D, Ben-Yishay M. Cystic fibrosis in Israel: clinical and genetic aspects. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1978;14(2):204-11.
- 12) Santana MA, Matos E, do Socorro Fontoura M, Franco R, Barreto D, Lemos AC.

Microbial Colonization and Drug Resistance in Cystic Fibrosis

Maryam Hassanzad¹, Mohamad Reza Boloursaz¹, Nooshin Baghaie¹,
Sabereh Tashayoie Nejad^{1*}, Ali Akbar Velayati¹

1) Pediatric Respiratory Diseases Research Center (PRDRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract:

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease. A mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene caused impaired transport of chloride ions across the cell membrane. The most common microorganisms, identified in the cultures of respiratory secretions, are *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Burkholderia cepacia*; recurrent infections by these microorganisms are associated with morbidity and mortality of CF patients. Severe inflammation of airways is the main cause of destruction and bronchiectasis, which may result in respiratory failure in these patients. The aim of this study was monitoring the clinical findings of laboratory tests, bacterial colonization, and antibiogram in CF patients at the Pediatric Pulmonary Department of Masih Daneshvari Hospital (Tehran, Iran) between 2006 and 2011. This cross-sectional study was on 23 children and young adults with CF, including 12 (52.2%) female and 11 (47.8%) male. The patients had a mean age of 14.5 ± 6.7 years. The sputum cultures of 10 patients (43.5%), including 5 female (41.7%) and 5 male (45.5%) were positive for *P. aeruginosa*. Also, in 2 cases (8.7%) it was positive for *S. aureus*, including 1 female (8.3%) and 1 male (9.1%). The sputum cultures of 2 other patients (8.7%) were positive for nontuberculous mycobacteria (NTM). The purified protein derivative (PPD) skin test were negative in 10 male (46%) and 12 female (55%). Based on the antibiograms obtained from sputum cultures, we found that *P. aeruginosa* had the highest susceptibility to ciprofloxacin (71.4%), followed by amikacin (50%), ceftazidime (30%), and ceftriaxone (18%). In this study, the prevalence of respiratory infections in patients who did not received prophylactic nebulized antibiotic was significantly higher than those patients who receive them ($P < 0.05$). The results showed that prescription of prophylactic nebulized antibiotics in CF patients decreased the rate of admissions and complications of the patients.

Keywords: Cystic fibrosis disease, Microbial colonization, Drug resistance

* Corresponding Author:

Sabereh Tashayoie Nejad, MD. Pediatric Respiratory Diseases Research Center, Daar-Abad, Niavaran, Tehran, Iran. Email: p_nritld@yahoo.com