

## بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی اشرشیاکلای جدا شده از عفونت‌های ادراری مراجعه‌کنندگان به آزمایشگاه مرکزی کرمانشاه در سال 1387

پرویز مهاجری<sup>1\*</sup>؛ بابک ایزدی<sup>2</sup>؛ ناهید نقشی<sup>1</sup>

### چکیده

زمینه: اشرشیاکلای به‌عنوان مهم‌ترین عامل بروز عفونت‌های مجرای ادراری در اکثر مناطق مورد توجه است. افزایش مقاومت‌های دارویی در سال‌های اخیر، درمان چنین عفونت‌هایی را با مشکلاتی مواجه کرده است. لذا شناسایی الگوی مقاومتی این باکتری در هر منطقه جغرافیایی می‌تواند به‌عنوان راهنمایی برای درمان تجربی چنین عفونت‌هایی ارزشمند باشد. روش‌ها: در این مطالعه توصیفی، کلیه کشت‌های ادرار مثبت از نظر اشرشیاکلای مراجعه‌کنندگان به آزمایشگاه مرکزی کرمانشاه در طی سال 1387 مورد مطالعه قرار گرفت. تست حساسیت این ایزوله‌ها نسبت به 19 آنتی‌بیوتیک مختلف به روش کیربای‌بایر انجام و طبق استانداردهای CLSI تعیین گردید.

یافته‌ها: از مجموع 19208 مورد کشت انجام گرفته، 834 مورد کشت مثبت اشرشیاکلای تشخیص داده شد. از این تعداد 84 درصد بیماران مؤنث بودند. بیشترین میزان حساسیت به‌ترتیب نسبت به نیتروفوراتوئین (84%)، سفتری‌زوکسیم (72%)، نورفلوکساسین (70%)، سفوتاکسیم (69%)، آمیکاسین (66%)، سیپروفلوکساسین (65%)، سفتری‌اکسون (64%) و سفتازیدیم (55%) تعیین شد. میزان حساسیت برای نالیدیکسیک اسید، سفکسیم، جتتامیسین، کوتریموکسازول، تیکارسیلین، سفالکسین، سفالوتین، تتراسایکلین، آموکسی‌سیلین، کوآموکسی‌کلاو و آمپی‌سیلین نیز زیر 50 درصد تعیین شد. نتیجه‌گیری: نیتروفوراتوئین و سفتری‌زوکسیم داروهایی هستند که در حال حاضر بر روی ایکلای مؤثرند ولی برای جلوگیری از بروز مقاومت باید از مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها اجتناب شود. برخی از داروها مثل آمپی‌سیلین را باید از لیست داروهای مورد بررسی خارج نمود.

کلیدواژه‌ها: اشرشیاکلای، عفونت مجرای ادراری، مقاومت دارویی

«دریافت: 1388/11/15 پذیرش: 1389/4/15»

1. گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار شهید شیروودی، دانشکده پزشکی، گروه میکروبی‌شناسی، تلفن: 0831-4274617

Email: p\_mohajeri@yahoo.com

### مقدمه

می‌شوند و بیش از 6 بلیون دلار هزینه بر اقتصاد کشورها تحمیل می‌شود. عامل UTI و نیز الگوی مقاومتی آن در طی سال‌های گذشته دچار تغییراتی شده است (2). ایکلای یکی از اعضای مهم خانواده انتروباکتریاسه و ساکن طبیعی روده است. بی‌شک این باکتری شایع‌ترین عامل عفونت در مجرای ادراری (UTI) در هر دو جنس و تقریباً در تمام سنین محسوب می‌شود (3). بنابراین برای

عفونت‌های مجرای ادراری (UTI)، یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین عفونت‌هایی است که در سنین مختلف روی می‌دهد و درمان نادرست آن می‌تواند منجر به بروز عوارض خطرناکی مانند اختلالات دستگاه ادراری، فشارخون، اورمی، زایمان زودرس و حتی سقط شود (1). سالیانه حدود 150 میلیون نفر در دنیا به UTI مبتلا

برای کشت ادرار نوزادان از کیسه های مخصوص جمع آوری ادرار و با آموزش قبلی والدین استفاده شد. در صورت آلوده بودن ادرار و یا لکوسیتوز پایین (کم تر از 5)، نمونه گیری تکرار شد.

با استفاده از لوپ کالیبره، ده میکرولیتر از ادرار روی محیط های بلاد آگار خون دفیبرینه گوسفندی تهیه شده از جهاد دانشگاهی دانشگاه دامپزشکی تهران و EMB کشت داده شد و پس از 24 ساعت انکوباسیون در 37 درجه سانتی گراد مورد بررسی قرار گرفت. در صورت رشد تنها یک نوع کلنی بر روی محیط های مذکور و به تعداد بیش از  $10^5$  باکتری زنده در هر میلی لیتر ادرار، کشت مثبت تلقی شد. وجود جلای فلزی بر روی محیط EMB، نشانه ای احتمالی از رشد اشرشیا کلای بود که توسط تست های مرسوم بیوشیمیایی (احیای نیترات، اکسیداز، اندول، متیل رد، وژز پروسکوئر، سیترات، لایزین، اوره، حرکت، فنیل آلانین، KIA و  $H_2S$ ) تأیید گردید (6 و 7).

حساسیت سوش ها به آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین (20 میکروگرم)، آمپی سیلین (10 میکروگرم)، آمیکاسین (30 میکروگرم)، سفالکسین (30 میکروگرم)، سفالوتین (30 میکروگرم)، سفکسیم (5 میکروگرم)، سفنازیدیم (30 میکروگرم)، سفوتاکسیم (30 میکروگرم)، سفتری زوکسیم (30 میکروگرم)، سفتری اکسون (30 میکروگرم)، سپیروفلوکساسین (5 میکروگرم)، کوآموکسی کلاو (30 میکروگرم)، جتتامیسین (10 میکروگرم)، نالیدیکسیک اسید (30 میکروگرم)، نیتروفورانتوئین (300 میکروگرم)، نورفلوکساسین (10 میکروگرم)، کوتریموکسازول (10 میکروگرم)، تتراسیکلین (30 میکروگرم) و تیکارسیلین (75 میکروگرم) به روش استاندارد کیربای-بایر (دیسک دیفیوژن) تعیین شد.

از سویه های استاندارد ایکلای ATCC 25922، استفیلوکوکوس اورئوس ATCC 29213، سودوموناس آئروژینوزا ATCC 27853 و انتروکوکوس فکالیس

درمان با آنتی بیوتیک می باید به حساسیت دارویی این باکتری توجه خاصی شود. درمان آنتی بیوتیکی عفونت های ادراری به صورت تجربی شروع می شود زیرا درمان اولیه در کنترل بیماری دارای اهمیت خاصی است (4). متأسفانه در حال حاضر، مقاومت آنتی بیوتیکی در بسیاری از کشورها به عنوان یک مشکل بزرگ مطرح است. با توجه به افزایش روزافزون مقاومت های دارویی، انجام مطالعاتی در مورد تعیین الگوی مقاومت در زمان ها و مکان های مختلف جغرافیایی، امری ضروری و انکارناپذیر می نماید. با توجه به مقاومت روزافزون باکتری ها از جمله ایکلای نسبت به آنتی بیوتیک های شایع و تفاوت هایی که بر اساس منطقه جغرافیایی بین این سوش ها وجود دارد و نیز توصیه هایی که برای درمان تجربی (Empirical) می شود شناسایی الگوی مقاومتی این باکتری در کرمانشاه امری ضروری به نظر می رسد. در چنین مواردی انتخاب آنتی بیوتیک مؤثر بر اساس مطالعات انجام گرفته و مقالات چاپ شده میسر می باشد (5). لذا بر آن شدیم تا در طی مطالعه ای به بررسی فراوانی ایکلای در نمونه های کشت ادرار بر اساس اطلاعات دموگرافیک بیماران مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی در طول یک سال و نیز میزان حساسیت این سوش ها به انواع آنتی بیوتیک های مرسوم پردازیم. نتایج این مطالعه برای پزشکان جهت تسهیل در درمان تجربی بیماران مفید خواهد بود.

## مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی روی تمام نمونه های ادرار بیماران سرپایی که برای کشت از اول فروردین سال 1387 تا پایان اسفند همان سال به آزمایشگاه مرکزی کرمانشاه ارایه شده بود انجام گرفت. نمونه های ادرار پس از توجیه بیماران در ظروف درب گشاد و به صورت ادرار تمیز وسط (clean-catch midstream urine) گرفته شد.

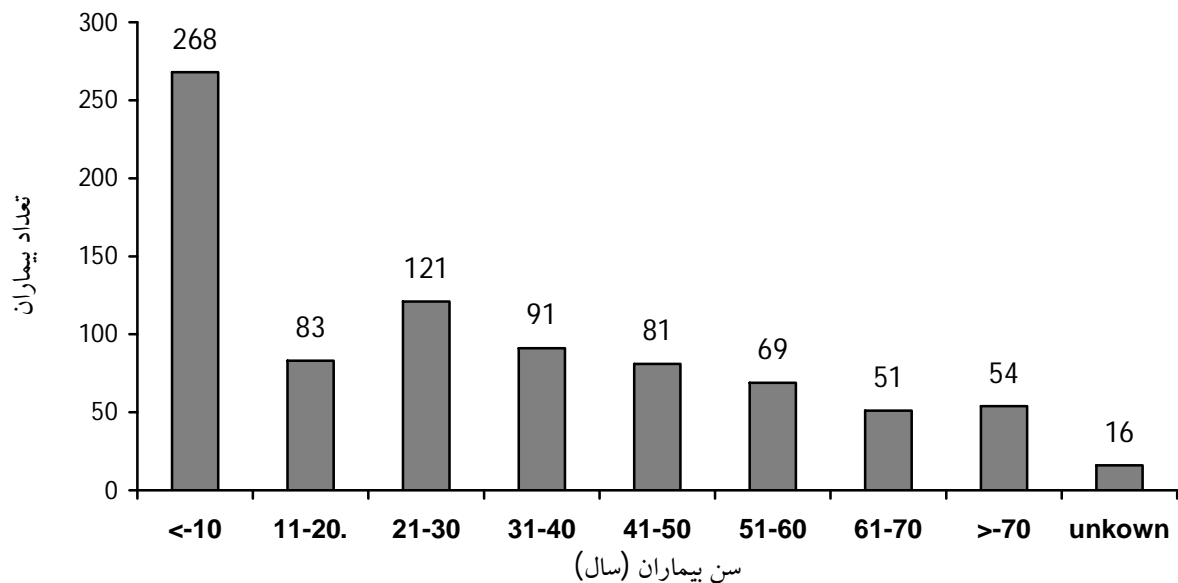
جدول 1 الگوی مقاومتی ایزوله‌های اشرشیاکلای را در کشت‌های ادرار نشان می‌دهد. براساس این نتایج، بیشترین مقدار حساسیت دارویی نسبت به نیتروفوران‌توئین مشاهده شد (84%). میزان حساسیت به سفالوسپورین‌های نسل سوم، بیش از نسل اول بود. در میان سفالوسپورین‌های نسل سوم، ایزوله‌ها به ترتیب نسبت به سفتی‌زوکسیم (72%)، سفوتاکسیم (69%)، سفتریاکسون (64%)، سفنازیدیم (55%) و سفکسیم (48%) بیشترین حساسیت را نشان می‌دهند. از کینولون‌ها، نورفلوکساسین (70%)، سپیروفلوکساسین (65%) و نالدیکسیک اسید (49%) به ترتیب بیشترین حساسیت را به خود اختصاص داده بودند. در مورد آمینوگلیکوزیدها حساسیت به آمیکاسین (66%) بیش از جنتامیسین (37%) بود. بتالاکتام‌ها تا حدود زیادی روی ایکلای بی اثر بودند به طوری که آمپی‌سیلین (5%)، آموکسی‌سیلین (8%) و تیکارسیلین (36%) به ترتیب کم‌ترین اثر را داشتند. تراسایکلین هم داروی مؤثری نبود (10%).

ATCC 29212 و دستورالعمل CLSI برای کنترل دیسک‌ها و تفسیر نتایج آنتی‌بیوگرام استفاده شد (8).

## یافته‌ها

در این مطالعه 19208 نمونه ادرار بیماران سرپایی مراجعه‌کننده در سال 1387 به بخش میکروبی‌شناسی آزمایشگاه مرکزی کرمانشاه مورد بررسی قرار گرفت. 1114 بیمار (5/8% کل نمونه‌ها) مبتلا به عفونت باکتریال مجرای ادراری بوده و کشت ادرار آن‌ها مثبت شد. از میان کل کشت‌های ادرار، 919 (82/5%) بیمار زن بودند. میانگین سنی بیماران 33/52 سال، ماکزیمم سن 81 سال و مینیمم 1 ماه بود. 834 مورد از کشت‌های مثبت (75%) مربوط به ایکلای بود. این کشت‌ها متعلق به 701 بیمار زن (84%) و 133 بیمار مرد (16%) با میانگین سنی 25/16 سال و ماکزیمم 72 سال سن و مینیمم 1 ماه بود.

بیش از 32 درصد کشت‌های مثبت ایکلای، مربوط به بیمارانی بود که در دهک اول زندگی بودند (نمودار 1).



نمودار 1- پراکندگی بیماران مبتلا به UTI با منشأ اشرشیاکلای بر حسب سن

## بحث

مطالعه حاضر به منظور ارزیابی فراوانی ایکلای در میان پاتوژن های مجرای ادراری و نیز تعیین الگوی مقاومتی آن صورت گرفت. بر اساس نتایج حاصل، علت اکثر موارد UTI، ایکلای تشخیص داده شد (حدود 75%). بیماران مؤنث و افرادی که در دهه اول زندگی بودند بخش قابل توجهی از این جمعیت را به خود اختصاص دادند. این یافته مشابه اکثر مطالعات انجام گرفته برای مثال در ترکیه، لهستان، ایتالیا و برخی از شهرهای ایران است (9-12). شاید بتوان کوتاه بودن پریئوم در افراد مؤنث را دلیلی بر آلودگی آسان تر مجرای ادراری با فلور مدفوع دانست.

در مطالعه ای که توسط اکرم و همکارانش در سال 2007 در هند انجام گرفت تنها ایمی پنم به عنوان داروی مؤثر بر ایکلای (بدون وجود حتی یک مورد مقاومت) تشخیص داده شد. داروهای دیگر با حداقل 50 درصد مقاومت همراه بودند که نشان از مقاومت بالای سوشها در منطقه بود. این داروها شامل سفوکسی تین، سفنازیدیم، سفوناکسیم، سفتریاکسون، سفپودکسیم، سفپیم، جنتامیسین، توبرامیسین، آمیکاسین، پی پراسیلین، آزترئونام، سیپروفلوکساسین، نالدیکسیک اسید، تراسایکلین، کوتریموکسازول و نیتروفورانتوئین بود. چنین مطالعه ای احتمالاً نشان از استفاده بی رویه دارو در هند و به وجود آمدن مقاومت های بالا در ایزوله های بالینی دارد به طوری که تنها داروی جدیدی همانند ایمی پنم تا حدودی مؤثر می باشد (2).

مطالعه انجام گرفته توسط مدنی و همکاران در سال 1385 در بیمارستان امام رضا کرمانشاه نیز آمپی سیلین را داروی بی اثر معرفی می کند (با 91% مقاومت). در این مطالعه سیپروفلوکساسین دارای کمترین مقاومت بود (67%). البته در مطالعه ما نیتروفورانتوئین دارای بیشترین حساسیت بود. بیشترین مقاومت در این مطالعه نسبت به مطالعه ما مربوط به جنتامیسین (43% در مقابل 15%)، آمیکاسین (32% در مقابل 5%) و سفکسیم (47% در مقابل

جدول 1- میزان حساسیت ایزوله های اشرشیا کلای در نمونه های کشت

مثبت ادرار آنتی بیوتیک	نتیجه آنتی بیوگرام		
	جمع	مقاوم	حساس
نیتروفورانتوئین	788	53 (6/7%)	76 (9/6%)
جنتامیسین	736	109 (14/8%)	356 (48/4%)
کوتریموکسازول	732	430 (58/7%)	33 (4/5%)
نالدیکسیک اسید	722	312 (43/2%)	58 (8%)
آمیکاسین	593	28 (4/7%)	171 (28/8%)
نورفلوکساسین	590	159 (26/9%)	20 (3/4%)
آمپی سیلین	398	332 (83/4%)	47 (11/8%)
سفوناکسیم	395	98 (24/8%)	25 (6/3%)
سفنی زوکسیم	386	66 (17/1%)	40 (10/4%)
سیپروفلوکساسین	332	100 (30/1%)	17 (5/1%)
سفالکسین	314	144 (45/9%)	93 (29/6%)
تراسایکلین	267	198 (74/2%)	43 (16/1%)
سفنازیدیم	248	60 (24/2%)	52 (21%)
سفکسیم	231	66 (28/6%)	54 (23/4%)
سفتریاکسون	185	53 (29%)	14 (8%)
آموکسی سیلین	132	113 (86%)	9 (7%)
سفالوتین	108	56 (52%)	27 (25%)
تیکارسیلین	107	18 (17%)	50 (47%)
کوآموکسی کلاو	100	78 (78%)	15 (15%)

که میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی که به صورت مشترک با مطالعه ما انجام گرفته است کم‌تر می‌باشد و در این میان بیشترین تفاوت مربوط به کوآموکسی‌کلاو، نالدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین است (15).

مطالعه راندریانرینا در سال 2007 در ماداگاسکار، حاکی از آن است که مقاومت به آموکسی‌سیلین مشابه مطالعه ما بسیار بالا (74%) ولی مقاومت به کوآموکسی‌کلاو، سفالوسپورین‌ها و آمیکاسین به طور قابل‌ملاحظه‌ای کم‌تر از مطالعه حاضر است (16).

آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند آمپی‌سیلین عملاً بی‌فایده‌اند و حتی پیشنهاد می‌گردد که جهت آنتی‌بیوگرام نیز استفاده نشود. تتراسایکلین و در نگاه کلی، کوآموکسی‌کلاو در درجه بعدی داروهای بی‌اثر قرار دارند. جالب این‌که مدت‌زمان زیادی از عرضه کوآموکسی‌کلاو به بازار ایران نمی‌گذرد ولی با این حال، مقاومت قابل‌توجهی نسبت به آن ایجاد شده است. دلیل چنین مقاومتی را شاید بتوان تا حدودی در مصرف بی‌رویه این دارو در میان بیماران، چه با تجویز پزشک و چه به صورت خودسر دانست. کوتریموکسازول، نالدیکسیک اسید و سفالوسپورین‌های نسل‌های اول و دوم هم که تا مدت‌ها به‌عنوان یکی از داروهای مؤثر علیه عفونت‌های ادراری مطرح بودند در این مطالعه در قریب نیمی از موارد بی‌اثر شناخته شدند. ایمپنم، سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و اکثر سفالوسپورین‌های نسل سوم، داروهایی هستند که در حال حاضر تا حدودی روی عفونت‌های ادراری اشرشیاکلای مؤثرند ولی به نظر می‌آید در سال‌های آتی بر میزان مقاومت سویه‌ها نسبت به آن افزوده شود و این داروهای مرسوم نیز به جمع داروهای بی‌اثر ملحق شوند.

29%) است. در خصوص سایر مقاومت‌ها تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای مشاهده نشد. با توجه به این‌که بخشی از نمونه‌های آزمایشگاه بیمارستان امام رضا مربوط به بیماران بستری می‌باشد احتمالاً نوع و فراوانی آنتی‌بیوتیک‌هایی که به صورت روتین در بیمارستان مصرف می‌شوند دلیلی بر تفاوت نتایج این مطالعه نسبت به مطالعه حاضر است (13).

در مطالعه مشابهی که توسط صادقیان و همکاران در سال 1385 صورت گرفت سفتی‌زوکسیم به‌عنوان مؤثرترین دارو معرفی شد و مقاومتی هم نسبت به آن مشاهده نشد. مقاومت نسبت به این دارو در مطالعه ما 17 درصد بود ولی میزان مقاومت نسبت به سفالوسپورین‌ها در این مطالعه بیش از دو برابر مطالعه ما گزارش شده است (بیش از 50%) که این امر احتمالاً حاکی از استفاده محدود سفتی‌زوکسیم در سیستم درمانی شهر بابل است. در این مطالعه میزان مقاومت به جتتامایسین و آمیکاسین به ترتیب دو و چهار برابر مطالعه ما گزارش شده است (14).

مطالعه خلیلی و همکارانش در سال 1386 در یزد، میزان مقاومت به آمیکاسین و آمپی‌سیلین را تا حدودی مشابه مطالعه حاضر نشان می‌دهد (1).

در مطالعه سال 2009 فرج‌نیا در تبریز همانند مطالعه ما آمیکاسین، کماکان کم‌ترین مقاومت را داراست (2%). میزان مقاومت به جتتامایسین، سیپروفلوکساسین، نالدیکسیک اسید و سفالکسین نیز به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای کم‌تر از مطالعه ما می‌باشد و در مقابل نیز نیتروفورانتوئین، مقاومت بیشتری را به خود اختصاص داده است (10).

مطالعه کارو در سال 2009 در اوگاندا نشان می‌دهد

## References

1. Khalili MB, Sharifi Yazdi MK, Ebadi M, Sadeh M. [Correlation between urine analysis and urine culture in the diagnosis of urinary tract infection in Yazd central laboratory (Persian)]. Tehran University Medical Journal 2007; 65(9):53-8.
2. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2007; 23;6:4.
3. Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. New York: Elsevier 2005; 887-92.

4. De Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L, Negrini R, Manca N. Urinary tract infections in Brescia, Italy: etiology of uropathogens and antimicrobial resistance of common uropathogens. *Med Sci Monit* 2007; 13(6): 136-44.
5. Sangrador CO, Bouza GM, Mendez CP, Galiana LL. The etiology of urinary tract infections and antimicrobial susceptibility of urinary pathogens. *Rev Esp Quimioterap* 2005; 18(2): 124-35.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th ed. New York: Lippincott 1997; 189-96.
7. Baron EJ, Finegold SM. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 8<sup>th</sup> ed. Mosby 1990; 171-90.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S17, January 2007
9. Cetin M, Ucar E, Guven O, Ocak S. Community- acquired urinary tract infections in Southern Turkey: etiology and antimicrobial resistance. *Clin Nephrol* 2009; 71(1): 30-5.
10. Farajnia S, Alikhani MY, Ghotaslou R, Naghili B, Nakhband A. Causative agents and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections in the northwest of Iran. *Int J Infect Dis* 2009; 13(2): 140-4.
11. Jackowska T, Pawlik K, Zaleska-Ponganis J, Klyszewska M. Etiology of urinary tract infections and antimicrobial susceptibility. *Med Wieku Rozwoj* 2008; 12(2): 705-12.
12. Miragliotta G, Di Pierro MN, Miragliotta L, Mosca A. Antimicrobial resistance among uropathogens responsible for community- acquired urinary tract infections in an Italian community. *J Chemother* 2008; 20(6): 721-7.
13. Madani H, Khazae S, Kanani M, Shahi M. [Antibiotic Resistance Pattern of E.coli Isolated from Urine Culture in Imam Reza Hospital Kermanshah-2006 (Persian)]. *Behbood Journal* 2008; 12(3): 287-95.
14. Sedighian F, Sane A, Alaouddoulee H, Arshi M, Rekabpoor Kh. [The Study of Antibiotic Resistance of Microorganisms Isolated in Yahyanejad Hospital, Babol, 1385(Persian)]. *Medical Laboratory Journal* 2009; 2(2): 29-35
15. Karou SD, Ilboudo DP, Wendyame MC, Nadembega MC, Ameyapoh Y, Ouermi D, et al. Antibiotic resistance in urinary tract bacteria in Ouagadougou. *Pak J Biol Sci* 2009; 12(9): 712-6.
16. Randrianirinia F, Soares JL, Carod JF, Ratsima E, Thonnier V, Combe P, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community- acquired urinary tract infection in Antanarivo, Madagascar. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(2): 309-12.