

مقاومت دارویی E.coli جدا شده از عفونتهای ادراری در زاهدان طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹

دکتر اباصلت برجی *، دکتر شهرام شهرکی زاهدانی *، دکتر عبدالوهاب مرادی *

خلاصه:

سابقه و هدف: عفونتهای ادراری پس از عفونتهای تنفسی از شایعترین بیماریها میباشند. تنها راه درمان عفونتهای ادراری تجویز آنتی بیوتیک مناسب است. از این رو، باتوجه به افزایش مقاومت دارویی در بین میکروارگانیسمها، این پژوهش به منظور تعیین مقاومت دارویی سویههای جدا شده E.coli نسبت به آنتی بیوتیک های رایج در درمان آن، در دانشگاه علوم پزشکی زاهدان انجام گرفت.

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی که نمونه گیری آن به روش غیر تصادفی بود، آزمایش حساسیت ضد میکروبی به روش دیسک دیفوزیون Kirby-Bauer بر روی ۴۹۲ نمونه E.coli به عمل آمد که از ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری (به روش میداستریم) جدا شده بود. آزمایش حساسیت ضد میکروبی در برابر آنتی بیوتیک های آمپی سیلین، کوتریموکسازول، جنتامایسین، نیتروفوراتوین، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید صورت پذیرفت.

یافته ها: بر اساس نتایج، بیشترین مقاومت در برابر آمپی سیلین (۹۱/۰۵ درصد) و کوتریموکسازول (۸۰/۴۸ درصد) و کمترین مقاومت در برابر سفتریاکسون (۲/۴۴ درصد) و سیپروفلوکساسین (۹/۳۵ درصد) مشاهده شد.

نتیجه گیری و توصیه ها: نتایج نشان داد داروهایی که مورد استفاده بیشتری قرار گرفته اند، مقاومت بیشتری در برابر آنها ملاحظه می شود. به منظور جلوگیری از ایجاد و گسترش مقاومت دارویی در برابر داروهای جدید که هنوز مقاومت کمتری در مقابل آنها دیده می شود، توصیه می گردد از مصرف بی رویه، نابه جا و تجویز دارو بدون نتیجه آنتی بیوگرام، مگر در شرایط خاص، پرهیز شود.

واژگان کلیدی: عفونت ادراری، E.coli، مقاومت دارویی.

مقدمه

۹۰/۶ درصد (۲)؛ در ترکیه ۶۷/۴۶ درصد (۳) و در کرمان فراوانی این باکتری ۶۷/۵ درصد (۴) گزارش شده است. تجویز آنتی بیوتیک مناسب و به موقع تنها راه درمان عفونتهای ادراری می باشد و از ایجاد عوارض جلوگیری می نماید. بنابر گزارشهای متعددی مبنی بر افزایش مقاومت دارویی در بین میکروارگانیسمها، آنتی بیوتیک هایی که زمانی بسیار مؤثر بودند، در حال حاضر تأثیر بسیار کمی بر روی باکتریها دارند.

عفونتهای باکتریایی دستگاه ادراری یکی از مشکلات متداول بهداشتی می باشد به گونه ای که یکی از بیشترین مواردی است که بیماران بدین سبب به مراکز درمانی مراجعه می کنند (۱). ارگانیسم های متعددی در ایجاد عفونتهای ادراری دخالت دارند که بر اساس پژوهش های مختلف شایعترین آنها اشرشیاکلی می باشد. در یک بررسی در روسیه فراوانی نسبی این باکتری در عفونتهای ادراری

درصد در سال ۹۶ و در مورد سفالوتین و کوتریموکسازول به ترتیب از ۲۰ درصد به ۲۸ درصد و از ۹ درصد به ۱۶ درصد افزایش یافته است (۱۰). در مطالعه‌ای که در ایران بر روی سویه‌های جدا شده E.coli از جانبازان قطع نخاعی جنگ تحمیلی انجام گرفته، بالاترین میزان مقاومت در برابر داروهای کوتریموکسازول (۹۲ درصد)، سفتری‌زوکسیم (۸۴/۷ درصد)، کانامایسین (۸۴/۷ درصد) و سیپروفلوکساسین (۷۶/۹ درصد) و کمترین میزان مقاومت در برابر سفالوتین (۱۵/۲ درصد) و آموکسی‌سیلین (۱۵/۲ درصد) مشاهده شده است (۱۱).

با توجه به مطالعات مذکور، هدف از این مطالعه توصیفی، تعیین مقاومت دارویی E.coli به عنوان شایعترین عامل عفونت ادراری طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۹ در زاهدان می‌باشد تا الگوی مقاومت دارویی این باکتری تعیین گردد و پزشکان را در انتخاب آنتی بیوتیک‌های مناسب در هنگامی که دسترسی به آزمایشگاه نیست یاری نماید.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی بر روی ۴۲۹ بیمار مبتلا به عفونت ادراری (نمونه‌گیری آسان) که طی سال ۷۹ و نیمه اول ۸۰ به آزمایشگاه‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی زاهدان مراجعه کرده بودند، انجام گرفت.

نمونه‌های ادرار به روش میداستریم (قسمت میانی جریان ادرار) در ظرف استریل جمع‌آوری گردید و با استفاده از لوپ استاندارد بر روی محیط‌های آگار خوندار و محیط EMB کشت داده شدند. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، کلتی‌ها شمارش شدند و نمونه‌هایی که تعداد کلتی رشد کرده آنها روی محیط کشت برابر یا بیش از ۱۰۰۰۰۰ ($cfu > 10^5$) بود از نظر عفونت ادراری مثبت تلقی و آزمایش‌های تشخیصی تفریقی جهت هویت باکتری‌ها انجام گرفت. جهت تعیین هویت سویه‌های E.coli آزمایش‌های

ظهور و گسترش سویه‌های مقاوم باکتریایی اغلب به خاطر ویژگی‌های ژنتیکی باکتری‌ها، افزایش جمعیت، مسافرت و مصرف آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد (۵،۶). مقالات منتشر شده بسیاری دلالت بر ایجاد رابطه مستقیم بین مصرف آنتی بیوتیک‌ها، افزایش مقاومت دارویی باکتری‌ها؛ پیشنهاداتی مبنی بر ارتقای کیفیت آموزش پزشکی، وضع محدودیت‌هایی در زمینه مصرف آنتی بیوتیک‌ها، عدم مصرف برخی از آنتی بیوتیک‌ها برای مدت طولانی و همکاری نزدیک بین کمیته‌های عفونت‌های بیمارستانی، دارویی و آزمایشگاه میکروب شناسی بالینی را ارائه داده‌اند (۵،۷). به دلایل مختلف در برخورد با نحوه درمان عفونت‌های ادراری، اغلب بدون کشت ادرار و نتیجه آنتی بیوگرام، اقدام به تجویز آنتی بیوتیک و درمان به طور تجربی می‌گردد (۸) و به منظور درمان عفونت‌های ادراری به صورت تجربی لازم است الگوی مقاومت دارویی عوامل مسبب عفونت ادراری مشخص گردد. پژوهش‌های متعددی در زمینه مقاومت دارویی E.coli انجام شده است. از جمله در تحقیقی به منظور تعیین روند مقاومت دارویی E.coli، مقاومت و حساسیت این باکتری در برابر چهار داروی آمپی‌سیلین، کاربنی‌سیلین، تتراسیکلین و کوتریموکسازول در سالهای ۹۱، ۹۴ و ۹۷ مورد بررسی قرار گرفت که نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که فراوانی نسبی مقاومت E.coli به آمپی‌سیلین از ۳۰ درصد در سال ۹۱، به ۴۵ درصد در سال ۹۴ و ۳۸ درصد در سال ۹۷ و در مورد داروهای دیگر به ترتیب کاربنی‌سیلین از ۲۹ درصد به ۴۲ درصد و ۳۹ درصد، تتراسیکلین از ۲۹ درصد به ۴۰ درصد و ۲۳ درصد و کوتریموکسازول از ۱۵ درصد به ۳۲ درصد و ۱۵ درصد تغییر یافته است (۹). پژوهشی دیگر در این مورد نشان می‌دهد که مقاومت دارویی باکتری‌های ایجادکننده عفونت ادراری در بین سالهای ۹۲ تا ۹۶ در برابر برخی از داروها به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است که مقاومت دارویی E.coli در برابر آمپی‌سیلین از ۲۶ درصد در سال ۹۲ به ۳۸

جدول (۱) خلاصه شده‌اند. مؤثرترین دارو علیه *E.coli* سفتریاکسون با فراوانی نسبی (۹۴/۳ درصد) و پس از آن سیپروفلوکساسین (۹۰/۲ درصد) می‌باشد.

بیشترین مقاومت دارویی *E.coli* در برابر آمپی سیلین (۹۱/۱ درصد) و پس از آن کوتریموکسازول (۸۰/۵ درصد) وجود دارد. بیشترین حساسیت نسبی *E.coli* نسبت به نالیدیکسیک (۱۶/۲ درصد) و کمترین حساسیت نسبی *E.coli* در برابر سیپروفلوکساسین (۰/۴ درصد) می‌باشد.

بحث

نتایج حاصل از بررسی ۲۹۲ بیمار نشان داد که بیشترین مقاومت دارویی *E.coli* در برابر آمپی سیلین و مؤثرترین دارو علیه *E.coli* سفتریاکسون می‌باشد. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که مقاومت دارویی *E.coli* در برابر برخی از داروها به شدت رو به افزایش است. با این وجود، در مورد برخی از آنتی بیوتیک ها، هنوز میزان مقاومت پایین است و داروهایی که مقاومت بیشتری در برابر آنها مشاهده می‌شود، داروهایی هستند که از قدمت بیشتری برخوردار بوده و در نتیجه بیشتر مورد مصرف قرار گرفته‌اند. آمپی سیلین و

بیوشیمیایی اکسیداز، تخمیر قندها، تولید هیدروژن سولفور، حرکت، ایندول، احیای نیتрат، اوره آز، مصرف مالونات، تجزیه اسیدهای آمینه (اورنیتین، آرژینین، لیزین، فنل آلانین) و کشت در محیط KIA انجام شد (۱۳). سپس، به منظور انجام آزمایش حساسیت ضد میکروبی، باکتری در محیط مولر هیتون براث کشت و در گرمخانه قرار داده شد. هنگامی که کدورت لوله مزبور با کدورت لوله ۰/۵ مک فارلند برابر گردید، آزمایش حساسیت ضد میکروبی به روش دیسک دیفوزیون (Kirby-Bauer) بر روی محیط مولر هیتون آگار به عمل آمد (۱۲) و پس از انکوباسیون با اندازه‌گیری قطر هاله، عدم رشد موارد حساس، نیمه حساس و مقاوم مشخص شد و اطلاعات حاصل با استفاده از شاخصهای آمار توصیفی از طریق نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

از بین بیماران سرپایی مبتلا به عفونت ادراری، ۴۹۲ نمونه از نظر وجود *E.coli* مثبت بود که نتیجه آنتی بیوگرام *E.coli* در برابر هر یک از داروهای آمپی سیلین، کوتریموکسازول، جنتامایسین، نیتروفرانتوین، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون و نالیدیکسیک اسید در

جدول ۱ - توزیع فراوانی میزان مقاومت *E.coli* جدا شده از عفونتهای ادراری برحسب آنتی بیوتیک در زاهدان طی سالهای ۱۳۷۹-۸۰

مقاوم	حساس نسبی	حساس	میزان مقاومت	
			آنتی بیوتیک	
۱۲ (۲/۴۴)	۱۶ (۳/۲۵)	۴۶۴ (۹۴/۳۱)	سفتریاکسون	
۴۶ (۹/۳۵)	۲ (۰/۴۰)	۴۴۴ (۹۰/۲۵)	سیپروفلوکساسین	
۸۴ (۱۷/۰۷)	۶۰ (۱۲/۲۰)	۳۴۸ (۷۰/۷۳)	نیتروفرانتوین	
۱۰۴ (۲۱/۱۴)	۸۰ (۱۶/۲۶)	۳۰۸ (۶۲/۶۰)	نالیدیکسیک اسید	
۱۲۲ (۲۴/۸۰)	۵۶ (۱۱/۳۸)	۳۱۴ (۶۳/۸۲)	جنتامایسین	
۳۹۶ (۸۰/۴۸)	۱۴ (۲/۸۴)	۸۲ (۱۶/۶۸)	کوتریموکسازول	
۴۴۸ (۹۱/۰۵)	۱۸ (۳/۶۵)	۲۶ (۵/۳۰)	آمپی سیلین	

مصرف زیاد آنتی بیوتیک ها در این بیماران و برخی عوامل میزبان می دانند (۱۶). اگر چه، میزان مقاومت دارویی جنتامایسین، نیتروفورانتوئین و نالیدیکسیک اسید نسبت به آمپی سیلین و کوتریموکسازول پایین است، میزان حساسیت نسبی این داروها نسبت به سایر داروها بالا می باشد و این موضوع نشان می دهد که با مصرف مداوم و نابه جای این داروها ممکن است در آینده سویه هایی با حساسیت نسبی به مقاوم تبدیل گردند. به هر حال آنچه که از این تحقیق و سایر تحقیقاتی که در این زمینه انجام شده بر می آید این است که مقاومت دارویی E.coli نسبت به داروهای رایج در عفونتهای ادراری رو به افزایش است که با توجه به مطالعات به عمل آمده در کشورهای مختلف روند رو به افزایش ایجاد مقاومت در ایران از شتاب بیشتری برخوردار است (۵۹، ۱۴، ۱۵) که این موضوع به احتمال زیاد به علت مصرف زیاد، بی رویه، نابه جا و غیر اصولی آنتی بیوتیک ها در کشور ما می باشد. بنابراین، به منظور کنترل ایجاد مقاومت دارویی E.coli و یا حداقل کاستن از سرعت روند ایجاد آن، پیشنهاد می گردد که:

الف - بجز در موارد ضروری، همیشه پس از انجام کشت ادرار و آنتی بیوگرام اقدام به تجویز آنتی بیوتیک گردد و آزمایشگاه ها در جهت بهبود روشهای کشت ادرار و تعیین هویت باکتریها و انجام آنتی بیوگرام دقت کافی مبذول نمایند.

ب - به منظور جلوگیری از مصرف بی رویه و کورکورانه و نابه جای آنتی بیوتیک ها، بهتر است آگاهی لازم به بیماران از طرف پزشکان و برای عموم مردم از طریق رسانه های گروهی داده شود.

ج - مصرف آنتی بیوتیک هایی که میزان مقاومت در برابر آنها بالا می باشد (آمپی سیلین، کوتریموکسازول) بهتر است به مدت چند سال قطع گردند. چون عدم مصرف آنتی بیوتیک ها برای مدت طولانی، باعث افزایش حساسیت باکتریها در برابر آنها می شود.

کوتریموکسازول به ترتیب با میزان مقاومت ۹۱/۱ درصد و ۸۰/۵ درصد از جمله چنین داروهایی هستند. این نتیجه مشابه با نتایج یک مطالعه انجام شده در ایران است که مقاومت این باکتری نسبت به داروهای مذکور به ترتیب (۹۶/۸ درصد) و (۷۰ درصد) گزارش شده است (۱). همچنین یافته های این پژوهش مشابه یافته های تحقیقی است که در روسیه به عمل آمده (۲)، ولی در پژوهشی که در آرژانتین صورت پذیرفته (۱۴)، فراوانی نسبی مقاومت دارویی E.coli کمتر از آن مقداری است که در این مطالعه به دست آمده است و همچنین نتایج این مطالعه درباره کوتریموکسازول مشابه با تحقیقی است که در هلند (۱۵) انجام شده است ولی در آنجا مقاومت دارویی E.coli طی سالهای ۸۳ تا ۹۵ از ۷۹ درصد به ۶۲ درصد کاهش یافته است (۱۵). اگر چه فراوانی نسبی مقاومت دارویی E.coli در برابر آمپی سیلین و کوتریموکسازول در آمریکا کمتر از مطالعه ما می باشد، در آنجا نیز روند رو به افزایش مقاومت دیده می شود (۹). بر اساس یافته های ما در این مطالعه، میزان مقاومت E.coli نسبت به سایر داروها در مقایسه با گزارش های انتشار یافته در سایر کشورها، بالا است (۹، ۱۳، ۱۵) که این تفاوت بیشتر در برابر این دو دارو به ترتیب ۱۷/۱ درصد و ۹/۴ درصد می باشد. نتایج این پژوهش و اکثر پژوهشهای به عمل آمده دیگر تفاوت فاحشی با یافته های گزارشی دارد که در ایران انجام شده است (۱۱). در گزارش اخیر میزان مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین، سفتری زوکسیم، کانامایسین و کوتریموکسازول بالا می باشد، در حالی که نسبت به سفالوتین و آموکسی سیلین پایین است، که این میزان مقاومت بالا در برابر این داروها احتمالاً به خاطر مصرف طولانی و مداوم این داروها در این بیماران به دلایل مختلف از جمله عفونت ادراری می باشد. در گزارشی نیز میزان وسیع مقاومت عوامل باکتریایی گرم منفی جدا شده از عفونتهای ادراری بیماران مبتلا به قطع نخاعی را ناشی از

منابع

- 1 - Bacheller CD, Bernstein JM, Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997; 81(3): 719-30.
- 2 - Stranchunskii Ls, Sekhin SV, Abramova ER, et al. Antibacterial drug resistance of gram negative agents causing urinary tract infections in female outpatients in Russia: results of multicenter study. *Ter Arkh* 2000; 72(6):30-5.
- 3 - Gur D, Kanra G, Ceyhan M, et al. Epidemiology and antibiotic resistance of gram-negative urinary pathogens in pediatric patients. *Turk J Pediatr* 1999; 41(1): 37-42.
- ۴ - منصوری شهلا، بانو اشرف شهناز. بررسی عوامل باکتریولوژیک عفونتهای ادراری و حساسیت باکتریهای جدا شده از ۹۳۰ مورد عفونت ادراری نسبت به داروهای ضد میکروبی. *مجله پزشکی ارومیه* ۱۳۷۶؛ شماره دوم: صفحات ۷۳-۸۲.
- 5 - Allen U, MacDonald N, Fuite L, et al. Risk factors for resistance to first-line antimicrobials among urinary tract isolates of Escherichia Coli in children. *CMAJ* 1999; 160 (10): 1436-40.
- 6 - Leclerc J, Li B, Payne W, Cebula T. High mutation frequencies among Escherichia Coli and Salmonella pathogens. *Science* 1996; 274:1208-11.
- 7 - Natsch S, Cornard, Hartmeier C, Schmid B. Use of amoxicilin-clavulate and resistance in Escherichia coli over a 40-year period. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:653-656.
- 8 - Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 551-81.
- 9 - Dyer IE, Sankary TM, Dawson IA, et al. Antibiotic resistance in bacterial urinary tract infections 1991 to 1997. *West J Med* 1998; 169(5):265-8.
- 10 - Gupta K, Scholes D, Stamm W. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999; 241(8): 736-8.
- 11 - Falahatkar S, Sobhani A, Ghilipour H, Ghaneh K. Urinary tract infection in spinal cord transected war victims. *Arch Iran Med* 2000; 13(3): 133-135.
- 12 - Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Diagnostic Microbiology*. 10th ed. St. louis: Mosby; 1998: 509-526.
- 13 - Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Diagnostic Microbiology*. 10th ed. St. louis: Mosby 1998: 250-272.
- 14 - Rossi A, Tokumoto M, Galas M, et al. Monitoring of antibiotic resistance in Argentina. The WHONET program, 1995-1996 Rev. *Panam Salud Pub* 1999; 6(4): 234-41.
- 15 - Vromen M, Vandervan AJ, Knols A, et al. Antimicrobial resistance patterns in urinary isolates from nursing home residents. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(1): 113-6.
- 16 - Waites KB, Chen Y, De Vivo MJ, et al. Antimicrobial resistance in gram negative bacteria isolated from the urinary tract in community-residing persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(6):764-9.