

بررسی وضعیت مقاومت سویه های اشریشیا کلی جدا شده از ادرار بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی

شیمای عبدی¹، مژده حاکمی والا^{2*}، رضا رنجبر³، عباس اشرفی⁴، عذرا باقری بجستانی⁵، فاطمه باقری بجستانی⁶

1. دانشجوی داروسازی واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی
2. دکترای تخصصی باکتری شناسی پزشکی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
3. دکترای تخصصی باکتری شناسی پزشکی، استادیار مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه بقیه ا...
4. فوق لیسانس میکروب شناسی، کارشناس آزمایشگاه بیمارستان امامن خمینی(ره)
5. فوق لیسانس سلول و مولکولی، کارشناس آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه بقیه ا...
6. فوق لیسانس میکروب شناسی، مربی واحد دارویی دانشگاه آزاد اسلامی

* نشانی برای مکاتبه: تهران ، ولنجک، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه میکروب شناسی، تلفن 23872556،

mojdeh_hakemi@yahoo.com

پذیرش برای چاپ: اسفند هشتاد و نه

دریافت مقاله: دی هشتاد و نه

چکیده

سابقه و هدف: در سال های اخیر مقاومت باکتریها نسبت به دارو های آنتی بیوتیک روندی رو به افزایشی داشته است. بروز مقاومت در سویه های اشریشیا کلی بعنوان شایع ترین علت عفونت های ادراری نسبت به سفالوسپورین ها ، دارو های بتالاکتام و اخیرا نسبت به فلوروکینولون ها مشاهده شده است که باعث ایجاد اختلال در روند درمان گردیده است. این مطالعه با هدف تعیین مقاومت سویه های اشریشیا کلی جدا شده از عفونت های ادراری بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی نسبت به دارو های رایج در درمان بود.

مواد و روش کار: در طی شهریور تا اسفند 1388، تعداد 100 سویه اشریشیاکلی بطور تصادفی جهت بررسی در این تحقیق انتخاب شدند که در مرحله بعد حساسیت یا مقاومت آنها نسبت به آنتی بیوتیک های ایمپ پنم، سفتریاکسون، پنی سیلین، آموکسی سیلین، آموکسی سیلین کلاو، سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید، سفتریاکسون، سفکسیم، سفالکسین، سفوتاکسیم و سفنازیدیم و ایمپ پنم، آسترونام بر اساس روش Kirby_Bauer تعیین گردید.

یافته ها: بیماران در دو گروه بزرگسال و کودکان و بر حسب بخش های مختلف طبقه بندی شده و حساسیت آنتی بیوتیکی آنها به صورت: 100٪ نسبت به پنی سیلین و آموکسی سیلین، 77٪ آموکسی -کلاو، 72٪ سفنازیدیم، 69٪ سفوتاکسیم، 47٪ سفکسیم، 46٪ سفتریاکسون، 43٪ سفالکسین، آزترونام 27٪ و ایمپنم 2٪ مقاوم بودند. مقاومت به نالیدیکسیک اسید 14٪ و نسبت به سیپروفلوکساسین 2٪/49 از سویه ها مقاومت همزمان نسبت به هر دو آنتی بیوتیک فلوروکینولون وجود داشت.

نتیجه گیری: انجام آزمایش آنتی بیوگرام قبل از تجویز هر گونه دارویی توصیه می گردد تا بتوان از روند رو به افزایش اکتساب مقاومت نسبت به دارو های فلوروکینولون ممانعت نمود.

واژگان کلیدی: اشریشیا کلی، PCR، ciprofloxacin, nalidixic acid

مقدمه

اشریشیا کلی یکی از خانواده انتروباکتریاسه است که در روده بزرگ انسان ها و برخی از حیوانات به طور طبیعی یافت می شود. این باکتری شایع ترین علت عفونت های ادراری است (1). در سال های اخیر افزایش مقاومت باکتریها نسبت به آنتی بیوتیک ها در حال افزایش است که این امر مشکل اساسی را در درمان ایجاد کرده است. بطور مشابه در درمان عفونت های مجاری ادراری ناشی از این باکتری ها ، معمولا از دارو های گروه بتا لاکتام و سفالوسپورین ها استفاده می شود اما در صورت بروز موارد مقاومت نسبت به این داروها از دارو های وسیع الطیف گروه فلوروکینولون استفاده می گردد که در اکثر موارد در درمان موثر بوده اند (2). اما در سال های اخیر حتی نسبت به این دارو ها نیز مقاومت رو به افزایشی ایجاد شده که ضمن ایجاد اختلال در روند درمان موجب افزایش طول مدت بستری و بالا رفتن هزینه های درمانی شده است. لذا بررسی مداوم و پیوسته وضعیت مقاومت این باکتری ها نسبت به دارو های رایج در درمان امری ضروری می باشد (3 و 4). بر این اساس ، هدف از انجام این تحقیق تعیین وضعیت مقاومت سویه های اشریشیا کلی جدا شده از عفونت های ادراری بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی نسبت به دارو های رایج در درمان بود.

روش کار

در این مطالعه نمونه های ادرار بیماران بستری در بخش های مختلف بیمارستان امام خمینی در طی 6 ماه (از شهریور تا اسفند 1388) جمع آوری و بر اساس روش های استاندارد باکتری شناسی مورد بررسی قرار گرفتند (5). در ادامه 100 سویه اشریشیا کلی بطور تصادفی جهت بررسی در این تحقیق انتخاب و حساسیت یا مقاومت آنها نسبت به آنتی بیوتیک های ایمی پنم، سفتریاکسون، پنی سیلین، آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین ، نالیدیکسیک اسید ، سفتریاکسون، سفکسیم ، سفالکسین ، سفوتاکسیم و سفتازیدیم و ایمی پنم ، استرونام (شرکت Himedia) بر اساس روش Kirby_Bauer و با استفاده از محیط مولر هینتون آگار تعیین شد (5). در این مطالعه از سویه E.coli ATCC 25922 بعنوان کنترل استفاده گردید.

یافته ها

صد نمونه بررسی شده در این مطالعه از 79 بیمار بزرگ سال (51 زن و 28 مرد) و 21 بیمار کودک (13 دختر و 8 پسر) گرفته شد. از زنان 27 نمونه، کودکان 21 نمونه، اورژانس 16 نمونه، ارولوژی 13 نمونه ، داخلی 12 نمونه و دیگر بخش ها 11 نمونه گرفته شد.

مقاومت سویه های اشریشیا کلی نسبت به پنی سیلین و آموکسی سیلین 100٪، آموکسی -کلاو 77٪ ، سفتازیدیم 72٪ ، سفوتاکسیم 69٪ ، نالیدیکسیک اسید 63٪ ، سیپروفلوکساسین 51٪ ، سفکسیم 47٪ ، سفتریاکسون 46٪ ، سفالکسین 43٪ ، آزترونام 27٪ و ایمینیم 2٪ بود. گرچه مقاومت فقط نسبت به نالیدیکسیک اسید در 14٪ و فقط نسبت به سیپروفلوکساسین در 2٪ از سویه ها دیده شد ولی در 49٪ از سویه ها مقاومت همزمان نسبت به هردو آنتی بیوتیک فلوروکینولون وجود داشت.

بحث

در این مطالعه 100 سویه اشریشیا کلی جدا شده از ادرار بیماران بستری در بخش های مختلف بیمارستان امام خمینی انتخاب شدند. همانطور که انتظار می رفت بیشترین گروه درگیر مربوط به گروه بانوان (64٪) و متعاقبا بخش بانوان (27٪) بوده است. بعلاوه مقاومت این باکتری ها نسبت به آمپی سیلین و پنی سیلین 100٪ بود. همچنین مقاومت همزمان نسبت به داروهای گروه کینولون ها در تقریبا نیمی از باکتری های مورد بررسی (49٪) دیده شده و این امر همانند زنگ خطری است تا به میزان مصرف و تجویز این دارو ها توجه بیشتری گردد. در بین سال های 2002-2004 در شهر Minnesota آمریکا روی 931 نمونه اشریشیا کلی جدا شده از ادرار دو گروه بیماران و گروه کنترل بررسی انجام و مقاومت آنها نسبت به فلوروکینولون ها تعیین شد. همچنین با روش PCR مقاومت مولکولی نسبت به فلوروکینولون ها ، تری متو پریم سولفومتوکسازول و سفالوسپورین های ESBL مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس نتایج بدست آمده مشخص شد که میزان مقاومت نسبت به داروهای فلوروکینولون به ویژه در افراد بستری در بیمارستان بیش تر از افراد کنترل بوده است (6). از بین نمونه های بررسی شده 84٪ بیماران مربوط به بیماران بستری در بخش های مختلف و 16٪ مربوط به بیماران سرپائی مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران بود. بعلاوه مقاومت این باکتری ها نسبت به پنی سیلین و آموکسی سیلین 100٪، سفالکسین 43٪، سفتریاکسون 46٪ و نسبت به ایمینیم 2٪ بود. لذا نتایج هر دو تحقیق بطور مشابه روند رو به افزایش مقاومت این باکتری ها را نسبت به دارو های رایج در درمان عفونت های ادراری نشان می دهد.

در مطالعه Warburg و همکاران بررسی مقاومت سویه های اشریشیا کلی نسبت به فلوروکینولون ها و غربالگری ژن های qnrA ، qnrB و aac(6)-Ib-cr با استفاده از روش PCR انجام شد و مشخص شد که نه تنها مقاومت این باکتری ها نسبت به سیپروفلوکساسین رو به تزاید است بلکه بسیاری از این سویه ها مولد بتا لاکتاماز وسیع الطیف (ESBL) نیز بوده اند و لذا جایگاهی ژن های پلاسمیدی نقش مهمی را در این بین ایفا می نمایند. همچنین، با توجه به نتایج مطالعه مذکور این فرضیه ایجاد شد که نوعی مقاومت هم زمان نسبت به فلوروکینولون ها و توانایی تولید ESBL به دلیل ارتباط بین دو پلاسمید وجود دارد (7). در مطالعه حاضر نیز مشخص شد که گرچه مقاومت نسبت به تک تک داروهای فلوروکینولون پائین بود مقاومت همزمان نسبت به دو داروی نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین در 49٪ سویه ها دیده شد. در ضمن بررسی مولکولی مقاومت نسبت به این گروه داروئی در حال اجراست که در مقالات بعدی اعلام خواهد شد.

در مطالعه پنج ساله ای که در شهر هیستون آمریکا انجام شد ، ارتباط بین فاکتور های زمان ، مکان ، سن و جنس در ایجاد مقاومت نسبت به فلوروکینولون ها مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد در افراد مذکر با افزایش سن و افزایش طول مدت بستری شدن در بیمارستان میزان بروز مقاومت نسبت به فلوروکینولون ها نیز افزایش می یابد (8).

در سویه های اشریشیا کلی جدا شده از نمونه های ادرار بیماران مبتلا به عفونت های ادراری در سوئیس به استفاده بی رویه از فلوروکینولون ها نسبت داده شده است(11).

نتیجه گیری

با در نظر گرفتن این نکته که بیشترین بیماران بررسی شده در این مطالعه بانوان بوده و بیشترین نمونه ها نیز از بخش زنان جدا شد، از طرف دیگر مقاومت هم زمان نسبت به هر دو داروی نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین در مقایسه به مقاومت نسبت به هر یک به تنهایی (به ترتیب 14٪ و 2٪) در تقریباً نیمی از سویه ها دیده شد(49٪). انجام آزمایش انتی بیوگرام قبل از تجویز هر گونه دارویی پیشنهاد می گردد تا بتوان از روند رو به افزایش اکتساب مقاومت نسبت به دارو های فلوروکینولون ممانعت نمود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مسئولین آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی که نهایت همکاری را در جمع آوری نمونه های این تحقیق داشتند و مسئولین واحد علوم دارویی آزاد اسلامی که از اجرای این تحقیق حمایت نمودند تشکر می گردد.

در مطالعه دیگری که در نروژ انجام شد، تغییرات مقاومت سویه های اشریشیا کلی جدا شده از عفونت های ادراری نسبت به سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید با روش دیسک دیفیوژن در طی 4 سال، 1.2٪ افزایش نشان داد. در مطالعه مذکور نیز بیشترین نمونه از بانوان (83٪) جمع آوری شد. در ادامه مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین ، تری متوپریم ، آمپی سیلین ، سولفونامید ، نیتروفورانئوتین، نالیدیکسیک اسید ، کلرامفنیکل ، تتراسایکلین ، جنتامایسین تعیین شد و در نهایت با استفاده از وضعیت ژنهای دخیل در بروز مقاومت توسط PCR و Pulse-field تایید گردید (9). بطور مشابه بیشترین بیماران بررسی شده در مطالعه حاضر مربوط به گروه جنسی بانوان (64٪) بوده است و گرچه تغییر میزان مقاومت نسبت به فلوروکینولون ها در طی چند سال بررسی نشده است ولی با انجام متد دیسک دیفیوژن میزان مقاومت نسبت به دو داروی رایج گروه فلوروکینولون ها (نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین) به ترتیب 14٪ و 2٪ و مقاومت همزمان به دو دارو در 49٪ سویه ها تایید گردید.

در مطالعه Joseph و همکاران که در کانادا انجام شد، تغییرات میزان مقاومت نسبت به لوفلوکساسین(از دیگر دارو های گروه فلوروکینولون ها) مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که میزان مقاومت نسبت به این دارو طی 5 سال از 1٪ به 9٪ افزایش داشته و عواملی چون طول مدت بستری شدن و استفاده بی رویه از این دارو ها در افزایش مقاومت دخالت داشته است(10). بطور مشابه افزایش مقاومت نسبت به سیپرو فلوکساسین

REFERENCES

1. Rahimi MK, Hakemi Vala M, Eslami G, Fallah F, Godarzi H(2006) Translated Medical microbiology Jawets, 23th edition. Aiij Publisher.
2. Gallini A, Degris E, Desplas M, Bourrel R, Archambaud M, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Sommet A (2010). Influence of fluoroquinolone consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a university hospital . *J Antimicrob Chemothe*, 65 (12); 2650-7
3. Lee K, Lee MA, Lee CH, Lee J, Roh KH, Kim S, Kim JJ, Koh E, Yong D, Chong Y; the KONSAR group (2010) . Increase of Ceftazidime- and Fluoroquinolone-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and Imipenem-Resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: Analysis of KONSAR Study Data from 2005 and 2007 *Yonsei Medical J*, 51 (6):901-911.
4. Kim HB, Park CH, Kim CJ, Kim EC, Jacoby GA, Hooper DC (2009). Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants over a 9-Year Period; *J of Antimicrobi. Agents . Chemother* 53(2); 639–645.
5. Murray PR, Jorgenson JH, Tenover FC, Tenover FC, Baron EJ, Pfaller MA (2003). *Manual of clinical microbiology*, 8th edi, Voll, Mosby.
6. James R. Johnson, Mark R. Sannes ,Cynthia Croy, Brian Johnston, Connie Clabots, Michael A. Kuskowski, Jeff Bender, Kirk E. Smith, Patricia L. Winokur, and Edward A. Belongia (2007) Antimicrobial Drug-Resistant *Escherichia coli* from Humans and Poultry Products, Minnesota and Wisconsin. *Emerging Infectious Diseases*, 13 (6); 838–846.

7. Gabriela Warburg, Maya Korem, Ari Robicsek, Dalia Engelstein, Allon E. Moses, Colin Block, and Jacob Strahilevitz (2009).Changes in *aac(6')-Ib-cr* Prevalence and Fluoroquinolone Resistance in Nosocomial Isolates of *Escherichia E.coli* Collected from 1991 through 2005. J of Antimicrob. Agent and Chemother. 53(3); 1268–1270
8. Boyd LB, Atmar RL, Randall GL, Hamill RJ, Steffen D, Zechiedrich (2008). Increased fluoroquinolone resistance with time in *Escherichia coli* from >17,000 patients at a large county hospital as a function of culture site, age, sex, and location.J of B MC Infect.Dis (15); 8:4
9. Grude N, Strand L, Mykland H, Nowrouzian FL, Nyhus J, Jenkins A, Kristiansen BE (2008). Fluoroquinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* in Norway. J of Clin Microbiol Infect. 14(5); 498–500.
10. Joseph S.Alpert,Chair,Elain M.Hylek,Stephen E.Kimmel,Gregory Y.H.Li P (2008). Emergence of Fluoroquinolone Resistance in Outpatient Urinary *Escherichia coli* Isolates. AM J Med, 121 (10); 876-884.
11. Nicoletti J, Kuster SP, Sulser T, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. (2010). Risk factors for urinary tract infections due to ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a tertiary care urology department in Switzerland.Swiss Med Wkly.15;140:w13059,13059