Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018

مقاله پژوهشی

الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی اشریشیاکلی و کلبسیلاپنومونیه جداشده از کشت ادرار بیماران پیوند کلیه و تعیین حداقل غلظت بازدارنده (MIC) ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک سفوتاکسیم

معصومه کاشف‌نژاد[۱،۲]، یعقوب شریفی[*۲]، نیما حسینی جزنی[۳]، همایون بابازاده[۴]

تاریخ دریافت 1394/01/20 تاریخ پذیرش 1394/03/25

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: عفونت دستگاه ادراری شایع‌ترین عفونت باکتریایی در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه می‌باشد. هدف این مطالعه تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی اشریشیاکلی و کلبسیلاپنومونیه جداشده از کشت ادرار بیماران پیوند کلیه و تعیین حداقل غلظت بازدارنده (MIC) ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک سفوتاکسیم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: باکتری‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه از نمونه‌های ادرار بیماران پیوند کلیه با روش‌های استاندارد باکتری‌شناسی جمع‌آوری و شناسایی شدند. بعد حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها نسبت به سفوتاکسیم، سیپروفلوکساسین، جنتامیسین، آمپی‌سیلین، آزترونام، نیتروفورانتوئین، ارتاپنم، ایمی‌پنم و تری متوپریم- سولفامتوکسازول با روش انتشار از دیسک سنجیده شد و درنهایت MIC ایزوله‌ها نسبت به سفوتاکسیم تعیین گردید.

نتایج: از ۹۶ ایزوله جمع‌آوری‌شده از کشت ادرار، (۵۹/۴ درصد) ۵۷ ایزوله به‌عنوان اشریشیاکلی و (۴۰/۶ درصد) ۳۹ ایزوله به‌عنوان کلبسیلا پنومونیه تعیین هویت شدند. بر اساس نتایج آزمون تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی، بیشترین مقاومت به ترتیب نسبت به آمپی‌سیلین (۹۵/۸ درصد) و تریمتوپریم- سولفامتوکسازول (۷۸/۱ درصد) و کمترین میزان مقاومت به ایمی‌پنم (۱۰/۴ درصد) مشاهده شد. ۶۷/۷ درصد ایزوله‌ها با تعیین مقادیر MIC نسبت به سفوتاکسیم مقاوم بودند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه بیان‌گر گسترش مقاومت‌های چند دارویی در بین ایزوله‌های به‌دست‌آمده از نمونه ادرار بیماران پیوند کلیه در ارومیه هست که مانع استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند سفالوسپورین‌ها در درمان می‌شود و بر کنترل و غربال‌گری آزمایشگاهی مداوم این ایزوله‌ها تأکید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: عفونت مجاری ادراری، پیوند کلیه، حساسیت آنتی‌بیوتیکی، سفوتاکسیم،MIC

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و ششم، شماره پنجم، ص 409-400، مرداد 1394

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، تلفن:۰۹۱۴۱۴۸۴۸۰۷

Email: ya.sharifi@gmail.com

مقدمه

نارسائی پیشرفته کلیه که توأم با عملکرد غیرطبیعی آن است منجر به افزایش مواد زیان‌آور خون نظیر اوره، کراتی نین و تجمع مایع اضافی در بدن شده و به دنبال آن افزایش فشارخون بیمار و اختلالات هماتولوژیک رخ می‌دهد که همه مشکلات مذکور، زمینه را برای پیوند کلیه فراهم می‌سازد. پیوند کلیه در سال‌های اخیر به‌عنوان درمان اصلی و انتخابی برای اغلب بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه شناخته شده است(۱, ۲). عفونت مجاری ادراری[۵] اصطلاحی گسترده است که استقرار باکتری‌ها در ادرار و عفونت ساختارهای مجاری ادراری- کلیوی، لگنچه کلیه، حالب‌ها، مثانه و مجرای خروجی مثانه و نیز ساختمان‌های مجاور مثل پروستات و اپی دیدیم را توصیف می‌کند(۳). UTI رایج‌ترین عارضه باکتریایی پس از پیوند کلیه می‌باشد(۴) و در ۴۰-۳۰ درصد از دریافت‌کنندگان پیوند کلیه در طول چهار ماه اول بعد از پیوند دیده می‌شود(۵). این واقعه در بیمارانی که پیشگیری دارویی دریافت نکرده‌اند، از ۳۶-۵ درصد متغیر است. شیوع UTI در زنانی که پیوند کلیه دریافت کرده‌اند دو برابر

[۱] دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه آموزشی میکروبشناسی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی

[۲] دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی (نویسنده مسئول)

[۳] دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه آموزشی میکروبشناسی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی

[۴] دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه آموزشی میکروبشناسی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی

[۵] UTI: Urinary Tract Infection

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018

بیشتر از مردان دریافت‌کننده پیوند است(۴).

رایج‌ترین باکتری‌های بیماری‌زای عامل UTI در افراد پیوندی شامل باکتری‌های متعلق به خانواده انتروباکتریاسه (غالباً اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه)، انتروکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها و سودوموناس می‌باشند، بااین‌حال دیگر میکروارگانیسم‌های کمتر شایع نظیر سالمونلا، یا کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم گاهی باعث ایجاد عفونت می‌شوند(۶). اشریشیاکلی شایع‌ترین عامل ایجادکننده عفونت مجاری ادراری می‌باشد که ۸۰ درصد از این موارد را به خود اختصاص داده است(۷, ۸).

عوامل باکتریائی نظیر E. coli و Klebsiella spp از عوامل اصلی ایجادکننده عفونت‌های دستگاه ادراری محسوب می‌شوند(۹). داروهای بتالاکتام، طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌های دارای حلقه بتالاکتام ازجمله: مشتقات پنی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها و منوباکتام‌ها را شامل می‌شوند که بیشترین مصرف را در بین آنتی‌بیوتیک‌های مختلف، به دلیل کارایی، سمیت پائین و طیف اثر گسترده، برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت و منفی دارند. باکتری‌ها اغلب با تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز حلقه بتالاکتام را تخریب کرده و مانع فعالیت ضد باکتریائی این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌گردند(۱۰). سفوتاکسیم یکی از سفالوسپورین‌های نسل سوم است که امروزه با ظهور آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف[1]، میزان مقاومت به این آنتی‌بیوتیک به‌طور روبه افزایشی در حال بالا رفتن است که این نوع مقاومت در بین انتروباکتریاسه به‌ویژه E. coli و Klebsiella spp شایع می‌باشند(۱۱). ESBLsآنزیم‌هایی هستند که موجب هیدرولیز شاخه جانبی اکسی ایمینو[2] سفالوسپورین‌هایی نظیر سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم و هم‌چنین آزترونام (oxyimino-monobactam) می‌گردند که درنتیجه منجر به مقاومت به داروهای مذکور می‌شوند(۱۲). به دلیل این‌که سفالوسپورین‌های نسل سوم (ازجمله سفوتاکسیم) نسبت به سایر نسل‌های سفالوسپورین تأثیر بیشتری بر روی باکتری‌های گرم منفی (ازجمله اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه) دارند(۱۳) و نیز از آنتی‌بیوتیک سفوتاکسیم به‌عنوان نماینده‌ای برای غربال‌گری فنوتیپی آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف استفاده می‌شود، بنابراین در این مطالعه علاوه بر تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج در درمان این نوع عفونت‌ها با روش انتشار از دیسک، حداقل غلظت بازدارنده سفوتاکسیم با استفاده از نوار E-test نیز سنجیده شده است تا علاوه بر مقایسه نتایج به‌دست‌آمده از هر دو روش، نتایج به‌دست‌آمده در مطالعات آتی نیز مورداستفاده قرار گیرد.

مواد و روش کار

جمع‌آوری و تشخیص باکتری‌ها:

تعداد ۹۶ ایزوله اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه از کشت ادرار بیماران پیوند کلیه در بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه در طی سال‌های ۹۳-۹۲ جمع‌آوری شدند. هویت ایزوله‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه با به‌کارگیری آزمون‌های بیوشیمیایی در محیط‌های افتراقی ازجمله: محیط TSI[3]، محیط SIM[4]، واکنش در محیط MR/ VP[5]، محیط اوره و محیط سیمون سیترات (شرکت Himedia هند) تعیین شدند. ایزوله‌های شناسایی‌شده در محیط نگه‌دارنده TSB[6] (شرکت Merck آلمان) حاوی ۱۵ درصد گلیسرول کشت داده‌شده و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام سایر آزمایشات نگهداری شدند.

تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها:

به‌منظور تعیین حساسیت ایزوله‌ها، باکتری‌های ذخیره‌شده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد در داخل میکروتیوب‌های اپندروف حاوی محیط نگه‌دارنده TSB به همراه ۱۵ درصد گلیسرول، در دمای اتاق قرارگرفته و هر یک از ایزوله‌ها به‌صورت مجزا در محیط کشت مولر هینتون آگار (شرکت Himedia هند) کشت داده شدند و بعد از گرم‌خانه گذاری به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، از باکتری‌های تازه رشد کرده، سوسپانسیون معادل نیم مک فارلند در سرم فیزیولوژی تهیه شد(۱۴).

برای تعیین الگوی حساسیت ایزوله‌ها از روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک (کربی-بوئر) در محیط مولر هینتون آگار و با دیسک‌های رایج مورداستفاده در درمان UTI مانند آمپی‌سیلین (۱۰ میکروگرم)، جنتامیسین (۱۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، نیتروفورانتوئین (۳۰۰ میکروگرم)، ایمی‌پنم (۱۰ میکروگرم)، ارتاپنم (۱۰ میکروگرم)، سفوتاکسیم (۳۰ میکروگرم)، سفتازیدیم (۳۰ میکروگرم)، کوتری موکسازول (۲۳/۷۵-۱/۲۵ میکروگرم) و آزترونام (۳۰ میکروگرم) (ساخت شرکت MAST انگلستان) استفاده گردید. بدین‌صورت که باکتری‌ها به‌صورت چمنی به‌طور یکنواخت در سطح محیط کشت مولرهینتون آگار کشت داده‌شده و پس از

[1] Extended-spectrum beta lactamases :ESBLs
[2] oxyimino

[3] Triple Sugar Iron Agar
[4] Sulfide- Indole- Motility
[5] Methyl Red and Voges-Proskaue
[6] Tryptic Soy Broth

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018

گرم‌خانه گذاری به مدت ۱۵-۵ دقیقه در دمای اتاق دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی به فاصله‌ی ۱/۵ سانتی‌متر از دیواره‌های پلیت و ۲/۵ سانتی‌متر از هم دیگر روی سطح محیط کشت قرار گرفتند.

پس از گرم‌خانه گذاری به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد هاله عدم رشد برای هرکدام از دیسک‌ها قرائت گردید و نتایج به‌صورت حساس، نیمه حساس و یا مقاوم در مقایسه با جدول استاندارد CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute) تعیین شد(۱۵). برای تعیین حداقل غلظت بازدارنده (MIC) سفوتاکسیم برای هر ایزوله از روش انتشار آنتی‌بیوتیک از نوارهای E- test (Liofilchem- ایتالیا) با دامنه غلظت ۰/۰۱۶ تا ۲۵۶ میکروگرم استفاده گردید. بدین‌صورت که سوسپانسیون یکنواختی از کشت تازه و خالص باکتری‌ها معادل با کدورت استاندارد نیم مک فارلند (حاوی تعداد ۱/۵×۱۰۸ عدد باکتری در هر سی‌سی) تهیه شد، سپس باکتری‌ها به‌صورت یک لایه یکنواخت در سطح محیط مولر هینتون آگار کشت داده شدند. پس از قرارگیری در دمای اتاق به مدت ۱۵- ۵ دقیقه، نوارها در سطح محیط کشت قرار داده شدند. سپس محیط‌های کشت حاوی نوارهای E-test سفوتاکسیم در دمای ۳۷- ۳۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴- ۱۸ ساعت گرم‌خانه گذاری شدند. حداقل غلظت بازدارنده آنتی‌بیوتیک، بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده قرائت گردید و مطابق با جدول استاندارد، ایزوله‌های با MIC بزرگ‌تر و یا مساوی چهار میکروگرم در میلی‌لیتر (≥۴)، کوچک‌تر و یا مساوی یک میکروگرم در میلی‌لیتر (≤۱) و مساوی دو میکروگرم در میلی‌لیتر (=۲)، به ترتیب به‌عنوان ایزوله‌های مقاوم، حساس و نیمه حساس گزارش شدند(۱۵). اطلاعات به‌دست‌آمده در نرم‌افزار SPSS16 واردشده و میزان مقاومت برای هرکدام از ایزوله‌ها تعیین شد.

به‌منظور کنترل کیفی تست‌ها از سویه‌های K.pneumoniae ATCC 700603به‌عنوان کنترل مثبت و E. coli ATCC 25922به‌عنوان کنترل منفی استفاده شده است.

یافته‌ها

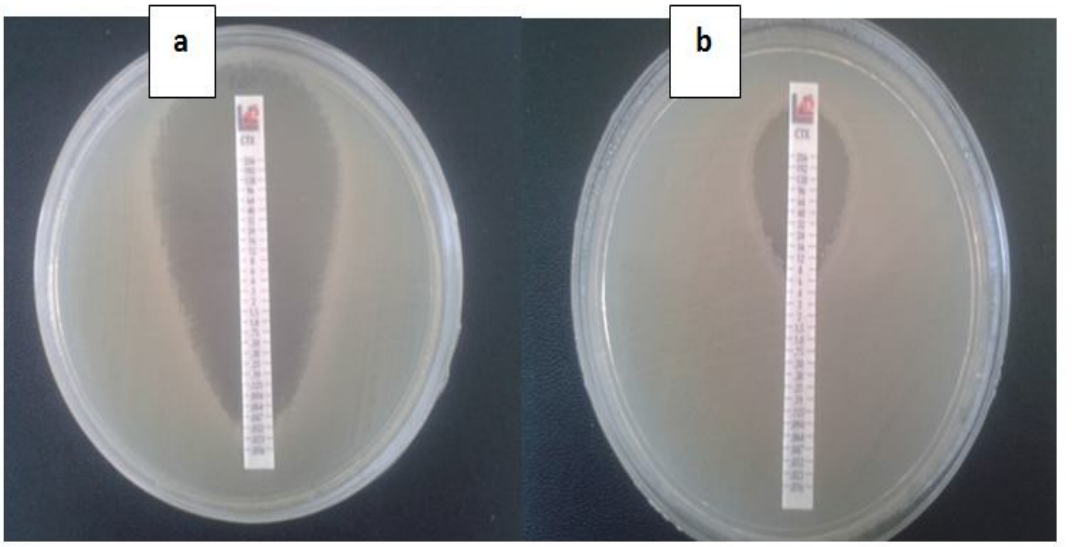
۹۶ ایزوله بالینی اشریشیاکلی و کلبسیلا در طی سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۹۲ از بیمارستان امام خمینی (ره) شهرستان ارومیه جمع‌آوری گردید که ۵۷ (۵۹/۴ درصد) ایزوله به‌عنوان اشریشیاکلی و ۳۹(۴۰/۶ درصد) ایزوله به‌عنوان کلبسیلا پنومونیه تعیین هویت شدند. کلیه ایزوله‌های جنس اشرشیا متعلق به گونه کلی و کلیه ایزوله‌های جنس کلبسیلا متعلق به گونه پنومونیه بودند. هم‌چنین توزیع ایزوله‌های ادراری در بیماران دریافت‌کننده پیوند ۴۳/۸ درصد در مردان و ۵۶/۲ درصد در زنان گزارش گردید.

نتایج تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها با روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک نشان داد که ۹۵/۸ درصد ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین مقاوم بودند و پس‌ازآن بیشترین میزان مقاومت در برابر تری متوپریم-سولفامتوکسازول (۷۸/۱ درصد) و سفوتاکسیم (۷۴ درصد) و کمترین میزان مقاومت در برابر ایمی‌پنم (۱۰/۴ درصد) بود (جدول شماره ۱). هم‌چنین بر اساس نتایج تعیین MIC برای سفوتاکسیم با استفاده از روش E-test (شکل ۱)، میزان مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک ۶۷/۷ درصد (میزان حساسیت ۳۲/۳ درصد) به دست آمد که این نتایج با روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک مقایسه گردید (نمودارهای شماره ۱ و ۲). با روش تعیین MIC میزان مقاومت به سفوتاکسیم در ایزوله‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه به ترتیب ۴۶/۹ درصد و ۲۷/۱ درصد به دست آمد.

جدول (1): الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها به روش انتشار از دیسک

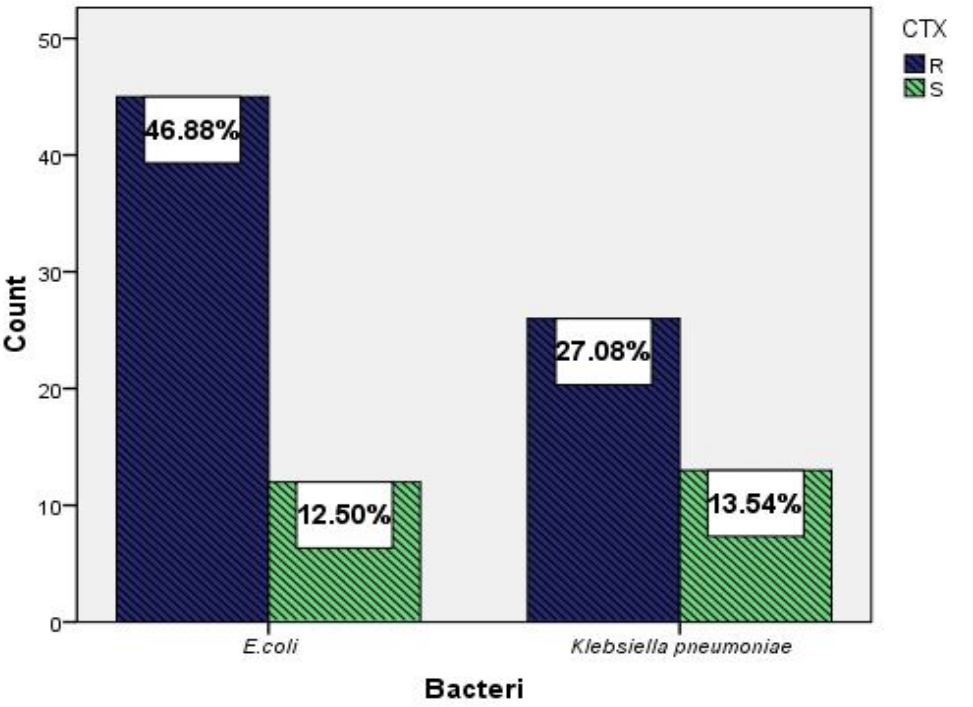
آنتی‌بیوتیک	E. coli			K. pneumoniae			مقاومت کل
	مقاوم (٪)	حد واسط (%)	حساس (%)	مقاوم (٪)	حد واسط (%)	حساس (%)	(%)
آمپی‌سیلین	۵۶/۲	۰	۳/۱	۳۹/۶	۱	۰	۹۵/۸
آزترونام	۴۲/۷	۳/۱	۱۳/۵	۲۸/۱	۰	۱۲/۵	۷۰/۸
ارتاپنم	۷/۳	۰	۵۲/۱	۹/۴	۸/۳	۲۲/۹	۱۶/۷
ایمی‌پنم	۳/۱	۰	۵۶/۲	۷/۳	۰	۳۳/۳	۱۰/۴
جنتامیسین	۳۵/۴	۰	۲۴	۲۴	۰	۱۶/۷	۵۹/۴
سفتازیدیم	۴۲/۷	۲/۱	۱۴/۶	۲۱/۹	۵/۲	۱۳/۵	۶۴/۶
سفوتاکسیم	۴۶/۹	۰	۱۲/۵	۲۷/۱	۰	۱۳/۵	۷۴
سیپروفلوکساسین	۴۲/۷	۰	۱۶/۷	۲۷/۱	۰	۱۳/۵	۶۹/۸
کوتریموکسازول	۵۱/۰	۰	۸/۳	۲۷/۱	۱	۱۲/۵	۷۸/۱
نیتروفورانتوئین	۸/۳	۸/۳	۴۲/۷	۳۴/۴	۲/۱	۴/۲	۴۲/۷

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018



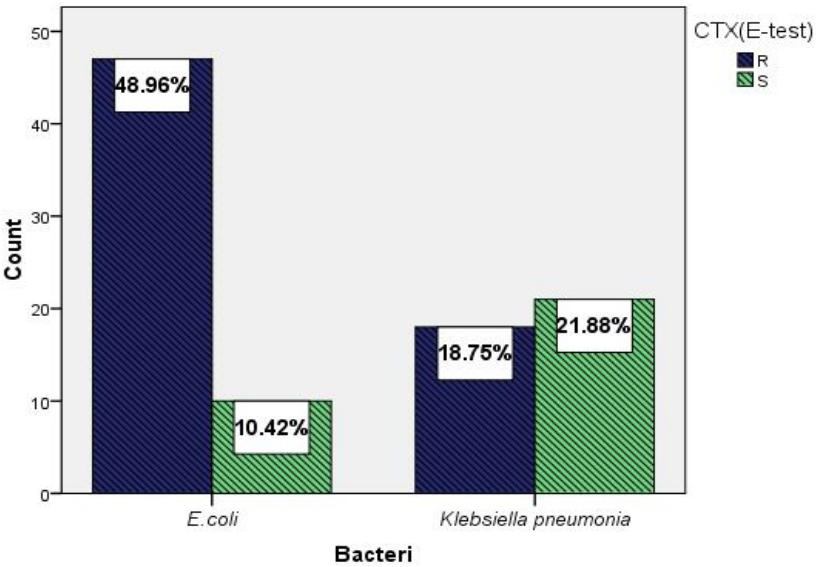
شکل (1): تعیین MIC سفوتاکسیم با استفاده از روشE-test

a: ایزوله حساس به سفوتاکسیم MIC≤1µg/ml b: ایزوله مقاوم به سفوتاکسیم MIC≥4µg/ml



نمودار (1): مقایسه درصد فراوانی ایزوله‌های مقاوم و حساس اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه به سفوتاکسیم با روش انتشار از دیسک

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018



نمودار (2): مقایسه درصد فراوانی ایزوله‌های مقاوم و حساس اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه نسبت به سفوتاکسیم به روش E- test

بحث و نتیجه‌گیری

بیش از ۸۰ درصد از عفونت‌های ادراری بدون عارضه توسط یک گروه ناهمگن (هتروژن) از سویه‌های اشریشیاکلی ایجاد می‌شود که اشریشیاکلی یوروپاتوژنیک (UPEC) نامیده می‌شوند(۱۶). عفونت‌های همراه با عارضه (complicated) در افراد دچار نقص ایمنی در هر سن و جنس یا در افراد مبتلا به ناهنجاری‌های ساختمانی یا عملکردی ادراری اتفاق می‌افتد(۳). خانواده‌ی انتروباکتریاسه، معمول‌ترین پاتوژن‌های گرم منفی جداشده از عفونت‌های بیمارستانی بوده و آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به‌طور وسیع و انتخابی برای درمان این عفونت‌ها به کار گرفته می‌شوند. باوجود ظهور آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف در بین ایزوله‌های باکتریایی، کارایی این داروها به‌طور چشمگیری کاهش یافته است. عوامل باکتریائی نظیر E.coli و Klebsiella spp. که از عوامل اصلی عفونت‌های دستگاه ادراری محسوب می‌شوند، با کسب مقاومت علیه تعداد زیادی از داروهای بتالاکتام (سفالوسپورین‌هایی نظیر سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم و هم‌چنین آزترونام) از طریق تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف (ESBLs) باعث شکل‌گیری عفونت‌های مقاوم به درمان شده‌اند و هم‌اکنون گسترش جهانی این عفونت‌ها به یک معضل اساسی در سرتاسر دنیا تبدیل شده است(۱۷). مصرف گسترده و بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها باعث افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری‌ها شده است(۱۸).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ توسط Linares و همکاران در اسپانیا بر روی ۱۰۵۷ بیمار دریافت‌کننده پیوند (کلیه، کبد، قلب) انجام گرفت، ۱۱۶ عفونت ایجادشده توسط کلبسیلا بود که از بین آن‌ها ۶۲ مورد حاوی آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف بودند و بیشترین عفونت مربوط به عفونت مجاری ادراری بود. در این مطالعه تمامی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه حساس به کارباپنم‌ها (ایمی‌پنم و ارتاپنم) بودند(۱۹) که در مطالعه ما نیز تمامی ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه حساس به ایمی‌پنم بود ولی ۸/۳ درصد ایزوله‌ها به ارتاپنم مقاومت نشان داده‌اند.

در سال ۲۰۱۳، Yolbasو همکاران در ترکیه بر روی نمونه ادرار ۱۱۸ بیمار بستری مطالعه‌ای انجام دادند. با توجه به نتایج کشت ۷۵/۳ درصد ایزوله‌ها E.coli و ۲۰/۷ درصد، Klebsiella spp، ۲/۷ درصد Proteus spp و ۱/۳ درصد Pseudomonas spp بودند. تمامی ایزوله‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه به ایمی‌پنم حساس بودند ولی ۷ درصد ایزوله‌های E.coli مقاوم به ارتاپنم، ۹ درصد مقاوم به نیتروفورانتوئین، ۳۷ درصد مقاوم به سفتازیدیم، ۵۱ درصد مقاوم به سفوتاکسیم، ۵۸ درصد مقاوم به کوتری موکسازول و ۸۴ درصد مقاوم به آمپی‌سیلین بودند درحالی‌که میزان مقاومت به ارتاپنم، نیتروفورانتوئین، سفتازیدیم، سفوتاکسیم، کوتری موکسازول و آمپی‌سیلین در Klebsiella sppبه ترتیب ۱۹ درصد، ۳۷ درصد، ۵۲ درصد، ۴۲ درصد، ۶۱ درصد و ۱۰۰ درصد بود(۲۰) که به‌استثنای

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018

ایمی‌پنم مقاومت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها در این مطالعه بیشتر از مطالعه ما می‌باشد.

هادی مهرگان و همکاران در سال ۲۰۰۹ در بیمارستان میلاد تهران بر روی ۲۰۲ ایزوله کلبسیلای به‌دست‌آمده از نمونه‌های مختلف، حساسیت به سفتازیدیم را ۱۵/۳ درصد، سفوتاکسیم ۱۳/۴ درصد، ایمی‌پنم ۹۸/۵ درصد و آزترونام ۱۲/۹ درصد گزارش کردند(۲۱) که حساسیت به سفتازیدیم، سفوتاکسیم و آزترونام در مقایسه با مطالعه حاضر کمتر و حساسیت به ایمی‌پنم بیشتر است. در مطالعه‌ای دیگر که توسط زکیه رستم‌زاده و همکاران طی سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۵ بر روی ۸۰۳ ایزوله جداشده از کشت ادرار بیماران در شهرستان ارومیه انجام شد، ۸۱/۶ درصد بیماران را زنان و ۱۸/۲ درصد را مردان تشکیل داده بودند(۲۲)که در مطالعه ما نیز نسبت زنان بیشتر از مردان است ولی این اختلاف ازنظر آماری معنی‌دار نبود ($p>0.05$). این اختلاف ممکن است به دلیل محدود بودن مطالعه حاضر بر روی عفونت‌های ادراری در بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه و نیز بیشتر بودن تعداد مردان دریافت‌کننده پیوند در مقایسه با زنان دریافت‌کننده پیوند باشد. در مطالعه رستم‌زاده و همکاران اشریشیاکلی شایع‌ترین میکروارگانیسم جداشده در تمامی گروه‌های سنی و در هر دو جنس و به دنبال آن کلبسیلا و پروتئوس قرار داشتند که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد. در کشور آمریکا اشریشیا کلی عامل ۹۰-۷۵ درصد (۲۳) و در کشورهای روسیه، عربستان و ژاپن به ترتیب عامل ۸۵/۹ درصد، ۵۸ درصد و ۵۰ درصد عفونت ادراری گزارش شده است(۲۴-۲۶). هم‌چنین در تحقیق رستم‌زاده و همکاران اشریشیاکلی بیشترین حساسیت را به ترتیب به سفتی زوکسیم (۸۹/۵۴ درصد)، جنتامیسین (۸۳/۹ درصد) و سیپروفلوکساسین (۸۳/۲ درصد) و بیشترین مقاومت را به آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول و کلبسیلا پنومونیه نیز بیشترین حساسیت را به سیپروفلوکساسین و جنتامیسین نشان دادند(۲۲). این در حالی است که شیوع ایزوله‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین و جنتامیسین در مطالعه ما بیشتر است ولی بیشترین مقاومت به آمپی‌سیلین و کوتری موکسازول در مطالعه ما نیز به اثبات رسید. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۰ توسط مهاجری و همکاران در کرمانشاه منتشر شد از ۲۰۰ ایزوله اشریشاکلی جداشده از کشت ادرار، ۲۷ درصد از نمونه‌ها به سفتازیدیم و ۲۶ درصد نمونه‌ها به سیپروفلوکساسین مقاوم و تمامی آن‌ها به ایمی‌پنم و آمیکاسین حساس بودند(۲۷) که شیوع مقاومت در مقایسه با نتایج ما پایین‌تر می‌باشد. مباشر کار جدی و همکاران نیز با مطالعه‌ای در مراکز درمانی تبریز در سال ۲۰۰۹ فراوانی اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه جداشده از بیماران بستری را به ترتیب ۴۶/۶ درصد و ۵۳/۴ درصد گزارش کردند که با روش آگار دیسک دیفیوژن (کربی-بوئر) ایزوله‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا به ترتیب به میزان ۸۰/۹۴ درصد و ۹۱/۴۸ درصد، نسبت به سفتازیدیم و به میزان ۷۸/۵ درصد و ۳۹/۳۶ درصد، نسبت به سفوتاکسیم مقاوم بودند(۲۸) که در مطالعه ما که محدود به بیماران پیوندی است شیوع ایزوله‌های مقاوم به سفوتاکسیم با هر دو روش انتشار از دیسک و تعیین MIC بیشتر از سفتازیدیم بود که دلیل آن ممکن است شیوع بالای آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف CTX-M باشد که فعالیت هیدرولیزی زیادی نسبت به سفوتاکسیم در مقایسه با سفتازیدیم دارند(۱۱). همچنین در مطالعه ما سویه‌های اشریشیاکلی در مقایسه با سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مقاومت بیشتری به سفوتاکسیم و سفتازیدیم داشتند درحالیکه مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها در این دو گونه متغیر بود. حدادی و همکاران در سال ۱۳۸۶ با مطالعه‌ای در تهران بیان کردند که روش E-test برای تعیین مقاومت میکروبی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها روش بهتری بوده و نتایج کمی دقیق تری به دست می‌دهد ولی در بیشتر موارد روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک نیز نتایج کمی مشابهی به دست می‌دهد و لذا روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک برای بررسی‌های روتین قابل استفاده است(۲۹) که در مطالعه حاضر نیز این نتیجه‌گیری تأیید شد. در هماهنگی با سایر مطالعات مشاهده می‌شود که مقاومت باکتری‌های گرم منفی به سفالوسپورین‌های نسل سوم رو به افزایش است. باتوجه به نتایج مطالعات متعدد می‌توان نتیجه گرفت که حساسیت به این آنتی‌بیوتیک‌ها به دلایلی ازجمله تجویز مکرر و غیر منطقی آنتی‌بیوتیک‌ها، جهش‌های آنزیمی و همچنین انتقال مقاومت از طریق پلاسمیدها کاهش یافته است(۳۰, ۳۱). امروزه شیوع روز افزون مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در نقاط مختلف دنیا ناشی از آنزیم‌های بتالاکتاماز نشان دهنده جهانی بودن این مشکل است(۳۲). اگر چه با استفاده از پیشگیری آنتی بیوتیکی، میزان عفونت بعد از عمل کاهش پیدا کرده است، استفاده غیر صحیح از آنتی بیوتیک ها در جراحی، هنوز به‌صورت یک مشکل عمده باعث بروز واکنش‌های دارویی، گسترش عفونت‌های مقاوم باکتریایی و تحمیل هزینه‌های غیرضروری برسیستم بیمارستان می‌شود(۳۳)که در مورد بیماران پیوندی از اهمیت بالایی برخوردار است. با توجه به درصد به نسبت بالای شیوع باکتری‌های مقاوم به داروهای بتالاکتام، درمان این بیماران با داروهای بتالاکتام توصیه نمی‌شود و بهتر است درمان با

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018

ایمی‌پنم و ارتاپنم ادامه یابد. لازم به ذکر است که با توجه به تفاوت در الگو و میزان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در مناطق مختلف، می‌بایست الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی این داروها در مناطق مختلف بررسی شود تا با تجویز بجا و مصرف مناسب این داروها از شیوع مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی جلوگیری گردد و از طرف دیگر با به‌کارگیری آنتی‌بیوتیک‌های مناسب برای پیشگیری دارویی، از بروز سایر عفونت‌های شایع بعد از پیوند کلیه بخصوص عفونت ادراری جلوگیری گردد و یا در صورت ابتلا با تجویز آنتی‌بیوتیک‌های کارا و مؤثر بر اساس تست‌های تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی مناسب نظیر MIC، درمان بیماران با موفقیت انجام پذیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به دلیل تأمین هزینه‌های مالی برای انجام این طرح تحقیقاتی که در مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشکده پزشکی انجام شد تشکر و قدردانی می‌شود. لازم به توضیح است که این مقاله مستخرج از پایان نامه دانشجویی دوره کارشناسی ارشد رشته میکروب شناسی به شماره قرارداد ۱۲۹۱ می‌باشد.

Rererences:

1. Eggers PW. Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. N Engl J Med 1988; 318(4):223-9.
2. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. N Engl J Med 1985;312(9):553-9.
3. Ejrnaes K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by Escherichia coli. Dan Med Bull 2011;58(4):B4187.
4. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. Clin Infect Dis 2001;33 Suppl 1:S53-7.
5. Satish R, Gokulnath. Intractable urinary tract infection in a renal transplant recipient. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009;20(3):458-61.
6. Pastural M, Audard V, Bralet MP, Remy P, Salomon L, Tankovic J, et al. Mycoplasma hominis infection in renal transplantation. Nephrol dial transpl 2002;17(3):495-6.
7. von Baum H ,Marre R. Antimicrobial resistance of Escherichia coli and therapeutic implications. Int J med microbiol 2005;295(6-7):503-11.
8. Santo E, Salvador MM, Marin JM. Multidrug-resistant urinary tract isolates of escherichia coli from Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil. Brazilian J Infect Dis 2007;11(6):575-8.
9. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol. 2006;9(5):466-75.
10. Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan HM, Jonas D, et al. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. Crit Rev Microbiol 2009;35(2):81-108.
11. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases :the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(1):1-14.
12. Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases in a tertiary-care medical center. J Clin Microbiol 1997;35(8):2061-7.
13. Mims C DH, Goering R, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. Attaching the enemy: antimicrobial agents and chemotherapy, In: Medical microbiology. 3nd ed. London, England: Mosby Europe Limited; 2004.P. 477-8 .
14. Baron E F, SM. Enterobacteriaceae, In: Bailey and Scott,s Diagnostic Microbiology. 8th ed. New York: Mosby, St Louis; 1990.P.323-30.
15. Jean B FR, Jeff Alder, Patricia A, George M, Dwight J, Janet A, Stephen G. Enterobacteriaceae, In: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 24th Informational

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018

Supplement. 24th ed. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. P.50-7.

16. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective Escherichia coli vaccine. Expert Rev vaccines 2012;11(6):663-76.
17. Cantón R, Coque TM. The CTX-M β-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol 2006;9(5):466-75.
18. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant Escherichia coli clonal group. N Engl J Med 2001;345(14):1007-13.
19. Linares L, Cervera C, Hoyo I, Sanclemente G, Marco F, Cofan F, et al. Klebsiella pneumoniae infection in solid organ transplant recipients: epidemiology and antibiotic resistance. Transplantation proceedings. 2010;42(8):2941-3.
20. Yolbas I, Tekin R, Kelekci S, Tekin A, Okur M, Ece A, et al. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17(7):971-6.
21. Mehrgan H, Rahbar M, Arab-Halvaii Z. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a tertiary care hospital in Tehran, Iran. J Infect in Dev Ctries 2010;4(3):132-8.
22. Khameneh ZR, Afshar AT. Antimicrobial susceptibility pattern of urinary tract pathogens. Saudi J kidney Dis Transpl 2009;20(2):251.
23. Hickerson AD, Carson CC. The treatment of urinary tract infections and use of ciprofloxacin extended release. Expert opinion on investigational drugs 2006;15(5):519-32.
24. Stratchounski LS, Rafalski VV. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicentre studies, UTIAP-1 and UTIAP-2. Int J Antimicrob Agents 2006;28 Suppl 1:S4–9.
25. Kader AA, Kumar A, Dass SM. Antimicrobial resistance patterns of gram-negative bacteria isolated from urine cultures at a general hospital. Saudi J Kidney Dis Transpl 2004;15(2):135–9.
26. Jha N, Bapat SK. A study of sensitivity and resistance of pathogenic micro organisms causing UTI in Kathmandu valley. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2005;3(2):123-9.
27. Mohajeri P, Izadi B, Rezai M, Falahi B, Khademi H, Ebrahimi R. Assessment of the frequency of extended spectrum beta lactamases producing Escherichia coli isolated from Urinary tract infections and its antibiotic resistance pattern in kermanshah. J Ardabil Univ Med Sci 2011;11(1):86-94.
28. Mobasher Kare Jeddi A, Nahaei M, Mobayyen H, Pornour M, Sadeghi J. Molecular study of extended-spectrum beta-lactamase (SHVtype) in Esherichia coliand Klebsiella pneumoniaeisolated from Medical Centers of Tabriz. Iran J Med Microbiol 2009;2(3):9-17.
29. Hadadi A, Rasoulinejad M, Maleki Z, Mojtahedzadeh M, Younesian M, Ahmadi S, et al. Antimicrobial resistance patterns among Gram-negative bacilli isolated from patients with nosocomial infections: Disk diffusion versus E-test. Tehran Univ Med J 2007;65(4):1-10.
30. Jabeen K, Zafar A, Hasan R. Frequency and sensitivity pattern of Extended Spectrum beta Lactamase producing isolates in a tertiary care hospital laboratory of Pakistan. J Pakistan Med Assoc 2005;55(10):436-9.
31. Poole K. Resistance to beta-lactam antibiotics. Cell Mol Life Sci 2004;61(17):2200–23.
32. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important

resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001;14(4):933-51,

33. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis 2004;38(12):1706-15.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018

Original Article

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PATTERN OF ESCHERICHIA COLI AND KLEBSIELLA PNEUMONIAE ISOLATED FROM URINE SPECIMENS OF RENAL TRANSPLANT PATIENTS AND DETERMINATION OF MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION (MIC) OF ISOLATES TO CEFOTAXIME

*Masoomeh Kashef Nejad[1], Yaeghob Sharifi[2] *, Nima Hosseini Jazani[3], Homayon Babazadeh[4]*

Received: 9 Apr, 2015; Accepted: 15 June, 2015

Abstract

***Background & Aims*:** Urinary tract infection (UTI) is the most common bacterial infection in renal transplant recipients. The aim of this study was to determine antimicrobial susceptibility patterns of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates as well as determining cefotaxime Minimum Inhibitory Concentration (MIC) for obtained isolates.

***Materials & Methods*:** *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were obtained and identified from urine samples of renal transplant patients, according to standard bacteriologic tests. The antimicrobial susceptibility of the isolates to cefotaxim, ceftazidim, nitrofurantoin, imipenem, ciprofloxacin, aztreonam, erthapenam, ampicillin, gentamicin, cotrimoxazole were investigated using the disc diffusion method and MIC of cefotaxim for each isolate was determined using E-test.

Results: Of 96 isolates that were collected from urine specimens, 57 isolates were identified as *E. coli* (59.4%) and 39 as *Klebsiella pnumoniae* (40.6%). Considering antibiotic susceptibility patterns of disc diffusion method, high resistance to ampicillin (95.8%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (78.1 %) were observed, and the least levels of resistance was observed to imipenem (10.4 %). In total, 67.7 % of isolates were resistant to cefotaxime by determining MIC values.

Conclusion: Accordingly, this study indicate the spread of multi-drug resistance isolates among the renal transplant patients in Urmia and it seems to be an obstacle in usage of cephalosporin's especially cefotaxime in treatment of such infections and insists on continuous laboratory screening and control of such isolates.

***Keywords*:** Urinary tract infections, Kidney transplantation, Antimicrobial susceptibility, cefotaxime, Minimum inhibitory concentration

Address: Student Research Committee, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
Tel: +98 9141484807
Email: ya.sharifi@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2015: 26(5): 409 ISSN: 1027-3727

[1] *Cellular and Molecular Research Center, Microbiology Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*
[2] *Student Research Committee, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)*
[3] *Cellular and Molecular Research Center, Microbiology Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*
[4] *Cellular and Molecular Research Center, Microbiology Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 10:59 +0430 on Tuesday May 22nd 2018