

مقاله تحقیقی

تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و مقاومت چندگانه دارویی (MDR) سویه های اشیریشیا کلی یوروپاتوزن جدا شده از عفونت مجاری ادراری

داود ملکی، سحر هنرمند جهرمی*، شهره زارع کاریزی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پیشوا، ورامین، ایران

*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پیشوا، ورامین، آدرس الکترونیکی: Sahar_hj2@yahoo.com

محل انجام تحقیق: آزمایشگاه جامع تحقیقاتی دانشگاه شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۹۴/۴/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۴/۶/۲۶

چکیده

عفونت مجاری ادراری یکی از شایع ترین بیماری های عفونی و عفونت های بیمارستانی در سراسر جهان بوده و اشیریشیا کلی یوروپاتوزن اولین عامل ایجاد عفونت مجاری ادراری است. به دلیل افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی و پیدایش کلون های UPEC خاص مقاوم چندگانه دارویی، درمان عفونت مجاری ادراری وابسته به UPEC دشوار است. در این مطالعه الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و مقاومت چندگانه دارویی پاتوتایپ های اشیریشیا کلی یوروپاتوزن جدا شده از عفونت ادراری در بیمارستان میلاد تهران را تعیین شد. برای این منظور ۱۲۳ سویه اشیریشیا کلی از نمونه های ادراری بیماران مبتلا به عفونت ادراری بر اساس انجام تست های بیوشیمیایی شناسایی و جدا سازی شدند. حساسیت آنتی بیوتیکی همه ایزوله ها با روش انتشار دیسک و بر اساس استاندارد CLSI ۲۰۱۴ تعیین گردید. نتایج نشان داد که بیشترین درصد مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آمپی سیلین ۸۲/۹ درصد، سفالوتین ۷۸/۱ درصد، تتراسایکلین ۶۱/۱ درصد و کوتریموکسازول ۶۰/۱ درصد بود و بیشترین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک های نیتروفورانوتوئین ۹۵/۹ درصد، امیکاسین ۷۱/۵ درصد و جنتامیسین ۷۷/۲ درصد مشاهده شد. همچنین در این مطالعه مقاومت به سفازولین ۴۹/۵ درصد، سفتریاکسون ۳۸/۲ درصد، سفتی زوکسیم ۳۰/۲ درصد و سفتازیدیم ۲۶/۱ درصد گزارش شد. میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین ۴۲/۲ درصد بود. بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه ها نسبت به کلاس های مختلف آنتی بیوتیک میزان مقاومت دارویی به یک و دو کلاس آنتی بیوتیکی (XDR) را ۱۴/۶ درصد و مقاومت دارویی نسبت به بیش از دو کلاس آنتی بیوتیکی (MDR) را ۷۸ درصد نشان داد. این مطالعه میزان بالایی از مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های اشیریشیا کلی و مقاومت چندگانه دارویی این باکتری ها را در بیمارستان میلاد تهران نشان داد.

واژه های کلیدی: حساسیت آنتی بیوتیکی، مقاومت چندگانه دارویی، اشیریشیا کلی یوروپاتوزن، عفونت ادراری

مقدمه

تنفسی می باشد که سالیانه حدود ۱۵۰ میلیون نفر را در سراسر جهان آلوده می کند (۱،۲). تخمین زده شده که اقتصاد جهانی در هر سال بیش از شش میلیارد دلار صرف هزینه

عفونت مجاری ادراری (UTI) یکی از شایعترین عفونت ها است که از نظر شیوع دومین عفونت بعد از عفونت مجاری

می باشد و به عنوان توانایی زنده ماندن یک ارگانسیم ایجاد کننده بیماری در دوزهای کشنده از داروهای مختلف یا مواد شیمیایی متنوع تعریف می شود (۱۰). مقاومت چند دارویی اکنون به نگرانی بهداشت جهانی تبدیل شده، زیرا تاثیر درمان با آنتی باکتریال ها را تهدید می کند و همچنین تلاش برای تولید آنتی باکتریال های جدید را به چالش کشانده است. هدف از انجام این تحقیق تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و مقاومت چند گانه دارویی سویه های اشریشیا کلی یوروپاتوژن جدا شده از عفونت ادراری بیماران مراجعه کننده به بیمارستان میلاد تهران است.

مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی بر روی ۲۱۸۵ نمونه ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری که به مدت ۲۰ روز به بیمارستان میلاد تهران مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران بر اساس جنسیت به دو گروه زنان و مردان تقسیم شدند. بر اساس سن بیماران نیز به گروه های سنی کمتر از ۲۰، ۲۰ تا ۴۰، ۴۰ تا ۶۰ و بالای ۶۰ سال تقسیم شدند. ادرار میانی بیماران در ظروف استریل جمع آوری شد. نمونه های ادراری حاوی باکتریوری (بیش از 10^5 CFU/ml) به عنوان عفونت ادراری در نظر گرفته شدند. نمونه های ادراری در پلیت های حاوی محیط مک کانکی آگار و EMB آگار کشت داده شدند و به مدت ۴۸-۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد گرمخانه گذاری شدند. شناسایی سویه های اشریشیا کلی بر اساس انجام تست های بیوشیمیایی مانند کشت در محیط TSI آگار، SIM، سیمون سترات و محیط مایع MRVP (Merck, Germany) انجام گرفت. حساسیت آنتی بیوتیکی ۱۲۳ سویه اشریشیا کلی با انجام تست آنتی بیوگرام به روش انتشار دیسک بر روی محیط کشت مولر هینتون آگار (Merck, Germany) بر اساس متد کربی بائر و استاندارد CLSI 2014 تعیین شد. دیسک های آنتی بیوتیکی تهیه شده از شرکت پادتن طب که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفتند، عبارت بودند از سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، کوتریموکسازول (۲۵ میکروگرم)، جنتامیسین (۱۰ میکروگرم)، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، آمپی سیلین (۱۰ میکروگرم)، نیتروفورانتوئین (۲۰ میکروگرم)، سفتازیدیم

های مربوط به درمان عفونت های ادراری می شود (۳). عفونت های ادراری عمدتاً در بیمارانی با مجرای ادراری سالم از نظر عملکردی و آناتومیکی اتفاق می افتد و معمولاً صعود خودبخودی باکتری از میزراه به مثانه و گاه کلیه را در پی دارد. در بین باکتری های گرم منفی، باکتری اشریشیا کلی مهمترین علت ایجاد عفونت مجاری ادراری در افراد با دستگاه ادراری سالم است که مسئول ۹۰٪ از کل موارد عفونت مجاری ادراری باکتریال اکتسابی از جامعه را شامل می شود (۴-۶). بعضی از سویه های اشریشیا کلی می توانند از سویه های کامنسال خود متمایز شده، بیماری زایی طبیعی بیشتر و جدی تری در دستگاه گوارش، بافت ها و سایر اندام های میزبان ایجاد کنند. این سویه های پاتوژن به طور گسترده به عنوان اشریشیاکلی غیراسهال زا یا اشریشیا کلی خارج روده ای طبقه بندی می شوند که پاتوتایپ های عامل عفونت ادراری (UPEC) از این نوع هستند (۷). UPEC در مجاری ادراری می تواند در مثانه کلونیزه شده و ایجاد التهاب مثانه کرده و همچنین از طریق حالب به کلیه ها صعود کرده و پیلونفریت ایجاد کند (۵). معالجه بیماری های بوجود آمده از طریق این عامل باکتریایی اغلب نیازمند درمان آنتی بیوتیکی است. با این حال مقاومت آنتی بیوتیکی در برابر باکتری در درازمدت بیماری را شدیدتر و نسبت به آنتی بیوتیک مقاوم می سازد. چندین مطالعه نشان داده که مقاومت آنتی بیوتیکی در اشریشیا کلی یوروپاتوژن امروزه در حال افزایش است و میزان افزایش مقاومت یک مسئله رو به رشد در کشورهای در حال توسعه و کشورهای توسعه یافته است (۸،۹). از طرفی بروز مقاومت نسبت به چند کلاس مختلف آنتی بیوتیکی که جهت درمان به کار برده می شوند و پیدایش سویه های مقاوم چندگانه دارویی (MDR) یک مشکل اساسی بهداشتی درمانی چه در جامعه و چه در بیمارستان ها است که درمان این نوع عفونت ها را پیچیده می سازد. باکتری های بسیار متفاوتی اکنون مقاومت چند دارویی را ارائه می دهند که شامل اشریشیا کلی، استافیلوکوک ها، انتروکوک ها، گونوکوک ها، استرپتوکوک ها، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و اسینتوباکتر می باشند (۱۰،۱۱).

مقاومت چندگانه دارویی (Multiple-Drug Resistance, MDR) یک فرم شایع از مقاومت کلینیکی

دسته میکروبی (یعنی سویه باکتری حساس به یک یا دو دسته باقی می ماند).

نتایج

از ۲۱۸۵ نمونه ادرار مورد مطالعه ۲۰۰ نمونه (۹/۱ درصد) عفونت ادراری تشخیص داده شد و بر اساس نتایج تست های بیوشیمیایی تعداد ۱۲۳ (۶۱/۵ درصد) سویه اشیریشیا کلی یوروپاتوژن از ۲۰۰ نمونه عفونت ادراری جدا سازی شدند. از ۱۲۳ سویه اشیریشیا کلی، ۲۷ سویه (۲۱/۹ درصد) از مردان و ۹۶ سویه (۷۸/۱ درصد) از زنان جدا شده بود. بیشترین فراوانی سویه های اشیریشیا کلی مربوط به نمونه های ادراری زنان بین ۲۰-۴۰ سال (۳۲/۲ درصد) و کمترین فراوانی مربوط به نمونه های ادراری مردان دارای ۲۰-۴۰ سال (۲/۴ درصد) بود (جدول ۱).

(۳۰ میکروگرم)، سفتریاکسون (۳۰ میکروگرم)، سفازولین (۳۰ میکروگرم)، سفتی زوکسیم (۳۰ میکروگرم)، سفالوتین (۳۰ میکروگرم) و تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم). نتایج به صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم با توجه به قطر هاله عدم رشد و هاله رشد اطراف هر یک از دیسک های آنتی بیوتیکی بر اساس استاندارد CLSI ۲۰۱۴ مشخص شد. سویه *Escherichia coli* ATCC 35218 (شرکت دارو) به منظور کنترل کیفی مورد استفاده قرار گرفت. پس از انجام آنتی بیوگرام و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی، سویه MDR به عنوان مقاوم به حداقل یک عامل در ۳ یا تعداد بیشتری از دسته های ضد میکروبی در نظر گرفته شدند و سویه های XDR (Extensively-drug resistant) به عنوان غیر حساس به حداقل یک عامل در همه به جز ۲ یا یک

جدول ۱: فراوانی سویه های اشیریشیا کلی یوروپاتوژن در نمونه های ادراری بر اساس جنسیت و سن بیماران.

گروه سنی	جنسیت	مرد (۲۷) (%)	زن (۹۶) (%)
کمتر از ۲۰ سال		۴(۳/۲)	۱۴(۱۴/۵)
۲۰-۴۰ سال		۳(۲/۴)	۳۱(۳۲/۲)
۴۰-۶۰ سال		۱۰(۸/۱)	۲۶(۲۷)
بیشتر از ۶۰ سال		۱۰(۸/۱)	۲۵(۲۶)

تتراسایکلین (۶۰/۹ درصد) و سولفونامید (۶۰/۱ درصد) بالاترین میزان مقاومت را داشتند و کمترین میزان مقاومت مربوط به خانواده آنتی بیوتیک های ماکرولیدها (۱/۷ درصد) و آمینوگلیکوزید (۸/۹ درصد) بود (نمودار ۱).

بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های اشیریشیا کلی یوروپاتوژن نسبت به کلاس های مختلف آنتی بیوتیک میزان مقاومت های دارویی به یک و دو کلاس آنتی بیوتیکی (XDR) را ۱۴/۶ درصد و مقاومت دارویی نسبت به سه کلاس آنتی بیوتیک ۲۱/۱ درصد، چهار کلاس آنتی بیوتیک ۱۷ درصد و پنج کلاس آنتی بیوتیک ۱۷ درصد، شش کلاس آنتی بیوتیک ۱۶/۲ درصد و هفت کلاس آنتی بیوتیک ۶/۵ درصد مشاهده شد (نمودار ۲). نتایج نشان داد که در کل ۹۶ (۷۸٪) مورد از نمونه ها MDR مثبت و ۲۷ (۲۲٪) از نمونه ها MDR منفی بودند.

نتایج آنتی بیوگرام ۱۲۳ سویه اشیریشیا کلی یوروپاتوژن نشان داد که بیشترین درصد مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آمپی سیلین (۸۲/۹ درصد)، سفالوتین (۷۸/۱ درصد) و تتراسایکلین (۶۱/۱ درصد) وجود دارد و بیشترین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک های نیتروفورانئوتین (۹۵/۹ درصد)، جنتامایسین (۷۷/۲ درصد) و امیکاسین (۷۱/۵ درصد) است. مقاومت به سفازولین، سفتریاکسون، سفتی زوکسیم، سفنازیدیم، سیپروفلوکساسین و کوتریموکسازول به ترتیب ۴۹/۵ درصد، ۳۸/۲ درصد، ۳۰/۲ درصد، ۲۶/۱ درصد، ۴۲/۲ درصد و ۶۰/۱ درصد گزارش شد (جدول ۲).

از طرفی میزان مقاومت بر اساس نوع کلاس آنتی بیوتیک های مورد استفاده بررسی شد. نتایج نشان داد که آنتی بیوتیک های خانواده بتالاکتام (۸۲/۹ درصد) و سپس سفالوسپورین های غیر وسیع الطیف (۶۴/۲ درصد)،

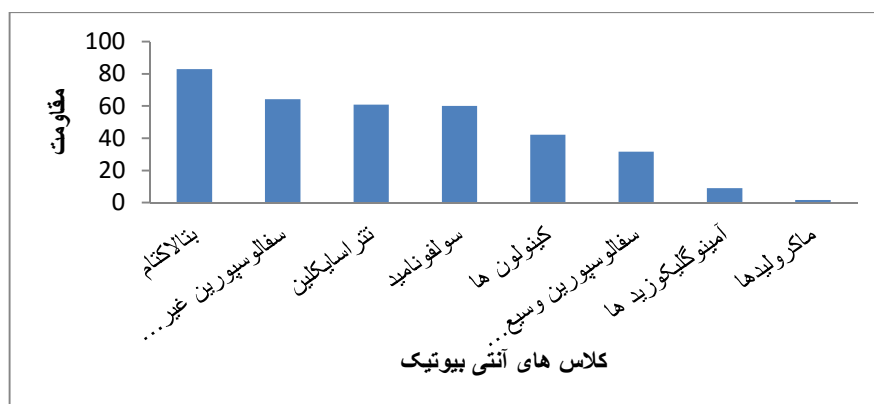
بحث

از اهمیت بالایی برخوردار است. در مطالعه حاضر از ۱۲۳ سوپه اشريشيا کلی مورد مطالعه، ۹۶ مورد مربوط به زنان مبتلا به عفونت ادراری (۷۸/۱ درصد) و ۲۷ مورد مربوط به مردان مبتلا (۲۱/۹ درصد) بود. تخمین زده شده است که ۱۱ درصد از زنان حداقل یک بار عفونت دستگاه ادراری (UTI) را تجربه کرده اند و هر ساله ۶۰ درصد از زنان گرفتار این بیماری شده اند (۱۴).

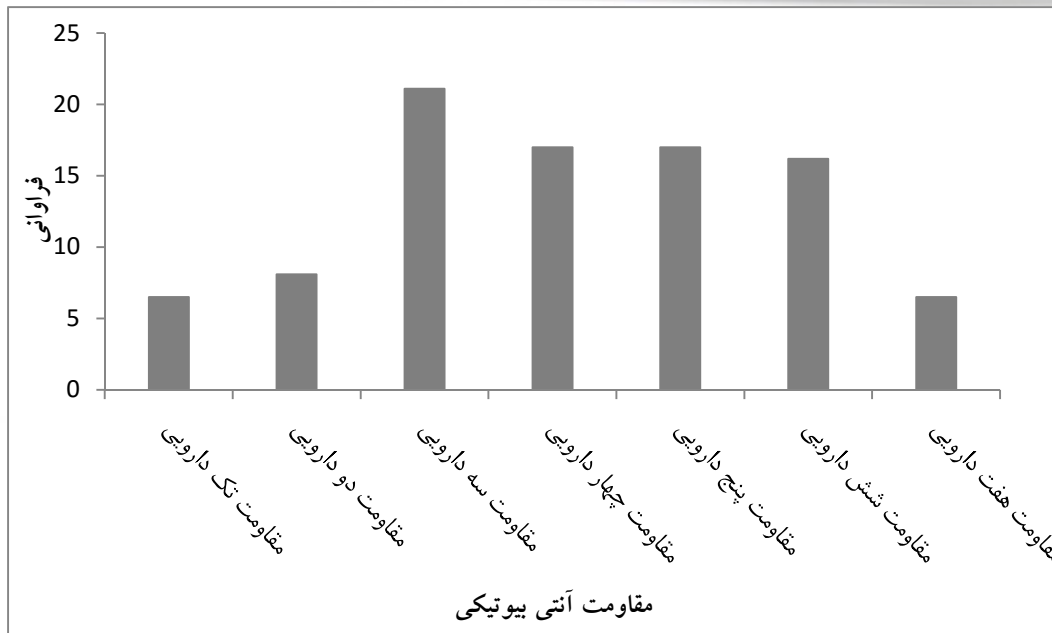
باکتری اشريشيا کلی یکی از اصلی ترین عوامل بیماری - زای عفونت ادراری بوده که به طور مکرر به ویژه در زنان، با بروز و شیوع بالا دیده شده است. مطالعات قبلی نشان داده که شیوع UTI اخیرا افزایش یافته است (۱۲،۱۳). این امر به دلیل ایجاد مشکلات پر هزینه برای بخش بهداشت و درمان

جدول ۲: الگوی مقاومت و حساسیت سوپه های اشريشيا کلی یوروپاتوژن نسبت به آنتی بیوتیک های مورد مطالعه.

مقاوم (R)	نیمه حساس (I) (%) تعداد	حساس (S)	غلظت آنتی بیوتیک (µg)	کلاس آنتی بیوتیکی	آنتی بیوتیک ها
۱۰۲(۸۲/۹)	۵(۴/۱)	۱۶(۱۳)	۱۰	بتالاکتام	آمپی سیلین
۶۱(۴۹/۵)	۴۸(۳۹/۲)	۱۴(۱۱/۳)	۳۰	بتالاکتام (سفالوسپورین غیروسیع الطیف)	سفازولین
۴۷(۳۸/۲)	۵(۴/۱)	۷۱(۵۷/۷)	۳۰	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف)	سفتزیدیم
۳۷(۳۰/۲)	۱۰(۸/۱)	۷۶(۶۱/۷)	۳۰	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف)	سفتی زوکسیم
۳۲(۲۶/۱)	۱۴(۱۱/۳)	۷۷(۶۲/۶)	۳۰	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف)	سفتازیدیم
۹۶(۷۸/۱)	۶(۴/۸)	۲۱(۱۷/۱)	۳۰	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف)	سفالوتین
۷۵(۶۱/۱)	۱۰(۸/۱)	۳۸(۳۰/۸)	۳۰	تتراسایکلین	تتراسایکلین
۲(۱/۷)	۳(۲/۴)	۱۱۸(۹۵/۹)	۲۰	ماکروئید	نیتروفورانتوئین
۵(۴/۱)	۳۰(۲۴/۴)	۸۸(۷۱/۵)	۳۰	آمینوگلیکوزید	آمیکاسین
۱۶(۱۳/۱)	۱۲(۹/۷)	۹۵(۷۷/۲)	۱۰	آمینوگلیکوزید	جنتامیسین
۵۲(۴۲/۲)	۷(۵/۷)	۶۴(۵۲/۱)	۵	کینولون	سیپروفلوکساسین
۷۴(۶۰/۱)	۱۹(۱۵/۵)	۳۰(۲۴/۴)	۲۵	سولفونامید	کوتریموکسازول



نمودار ۱: مقاومت سوپه های اشريشيا کلی یوروپاتوژن بر اساس کلاس آنتی بیوتیکی.



نمودار ۲: فراوانی سویه های اشریشیا کلی یوروپاتوژن بر اساس مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به یک و بیش از یک کلاس آنتی بیوتیکی.

۱۷/۰۷ درصد، ۱۹/۵۱ درصد و ۱۶/۲۶ درصد گزارش شد. آنتی بیوتیک های تتراسایکلین ۷۳/۹۸ درصد مقاومت داشتند، در حالی که مقاومت به نیتروفورانئوئین کم بود (۵/۶۹ درصد) که کمی بالاتر از نتایج مطالعه ما بود (۱۵).

در مطالعه ای که در کشور ایتالیایی توسط Wariso در سال ۲۰۰۶ انجام شد، درصد بالایی از مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های مورد مطالعه مانند اریترومایسین و تتراسایکلین گزارش شد که نسبت به برخی مطالعات در همان کشور و کشورهای هند و اسلوانی بیشتر بود. در همین مطالعه ایزوله های اشریشیا کلی به جنتامیسین، نیتروفورانئوئین، سیپروفلوکساسین و کلرامفنیکل حساس بودند. نورفلوکساسین، سیپروفلوکساسین، جنتامیسین موثرترین آنتی بیوتیک ها در مقابل ایزوله های اشریشیا کلی در همین مطالعه بودند (۱۶).

در مطالعه Hena و همکارانش در سال ۲۰۱۱، از ۴۹۱ بیمار مورد بررسی، ۸۴/۷ درصد از سویه های اشریشیا کلی یوروپاتوژن به آمپی سیلین از خود مقاومت نشان دادند که با نتایج این مطالعه مطابقت داشت. از طرفی در همان مطالعه ایزوله ها به فلوروکینولون هایی مانند سیپروفلوکساسین (۹۷/۷ درصد) مقاوم بودند که بسیار بالاتر از این مطالعه

در این مطالعه الگوی آنتی بیوتیکی سویه های اشریشیا کلی یوروپاتوژن مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که از تعداد کل سویه های اشریشیا کلی جدا شده از نمونه های ادرار بیماران که ۱۲۳ نمونه بود، بیشترین درصد مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آمپی سیلین (۸۲/۹ درصد)، سفالوتین (۷۸/۱ درصد)، تتراسایکلین (۶۱/۱ درصد) و کوتریموکسازول (۶۰/۱ درصد) مشاهده شد و بیشترین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک های نیتروفورانئوئین (۹۵/۹ درصد)، امیکاسین (۷۱/۵ درصد) و جنتامیسین (۷۷/۲ درصد) مشاهده شد. همچنین، در این مطالعه مقاومت به سفازولین (۴۹/۵ درصد)، سفتریاکسون (۳۸/۲ درصد)، سفتی زوکسیم (۳۰/۲ درصد) و سفزازیدیم (۲۶/۱ درصد) مشاهده شد و میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین (۴۲/۲ درصد) بود.

در مطالعه ای که توسط ممتاز و همکارانش در ایران در سال ۲۰۱۳ صورت گرفت، سروگروپ های اشریشیا کلی یوروپاتوژن به ترتیب مقاومت ۵۳/۶۵ درصد، ۲۵/۲۰ درصد، ۳۰/۸۹ درصد، ۳۳/۳۲ درصد، ۲۹/۲۶ درصد، ۲۰/۳۲ درصد و ۳۶/۵۸ درصد به استروپتومایسین، کلرامفنیکل، سولفومتوکسازول، اینروفلوکساسین، لینکومایسین، سفالوتین و آمپی سیلین داشتند. در کل، مقاومت به جنتامیسین، سیپروفلوکساسین و تری متو پریم حداقل بود که به ترتیب

(۴۲/۲ درصد) بود و ۱/۷ درصد مقاومت به نیتروفوران‌توئین نشان دادند که می‌توان گفت با نتایج ما مطابقت داشت. ۵۸/۴ درصد میزان مقاومت به TMP-SXT مشاهده شد که میزان کمی نسبت به مطالعه ما (۶۰/۱ درصد) پایین تر بود (۱۷). فلوروکینولون‌ها مانند سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین مسئول هدف قرار دادن توپوایزومراز و انهدام DNA باکتریایی هستند. این آنتی‌بیوتیک‌ها در حال حاضر به عنوان خط دوم داروی بدون عارضه در درمان عفونت ادراری و خط مقدم درمان عفونت ادراری بیمارستانی و پیلو نفریت توصیه می‌شود. اما به نظر می‌رسد میزان مقاومت عفونت ادراری وابسته به اشریشیا یوروپاتوژنیک در برابر فلوروکینولون‌ها به سرعت در حال افزایش است. از سال ۱۹۹۴-۱۹۹۰ تا ۲۰۰۴-۲۰۰۰ مقاومت به سیپروفلوکساسین از ۰/۹ درصد به ۹/۸ درصد افزایش یافته است (۱۸). تری متوپریم و سولفامتوکسازول هر دو مهارکننده سنتز فولات باکتریایی هستند. به دلیل مقاومتی که سولفامتوکسازول در برابر درمان عفونت ادراری نشان داده است، استفاده از آنها کاهش یافته است. به طور کلی دستور العمل دولت‌ها مبنی بر آن است که اگر مقاومت از ۱۵ تا به ۲۰٪ رسید از مصرف این دارو باید اجتناب شود (۱۸).

نیتروفوران‌توئین در حال حاضر به عنوان یک عامل اولیه در درمان التهاب مثانه به جامعه توصیه می‌شود. نیتروفوران‌توئین یک داروی حرفه‌ای است و حتی هنگامی که مقدار آن کم باشد، بسیار واکنش پذیر است و به DNA باکتری‌ها آسیب می‌رساند (۱۹). به دلیل نگرانی که از ایمنی فلوروکینولون و تری متوپریم وجود دارد، اغلب از نیتروفوران‌توئین برای درمان افراد مبتلا و در عین حال باردار توصیه می‌شود. از آن جایی که نیتروفوران‌توئین، نمی‌تواند سطح مناسبی در جریان خون ایجاد کند تنها در درمان UTI بدون عارضه استفاده می‌شود و در درمان UTI پیچیده و درگیری‌های سیستمیک توصیه نمی‌شود.

در مطالعه نعمتی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ در ایران، مقاومت بالا به آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین نشان داده شده است. همچنین، مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم مانند سفنازیدیم و سفتریاکسون در این مطالعه بالا بود (۲۰). این نتایج با سایر

مطالعات انجام شده توسط رضایی و همکارانش و موخرجی و همکارانش هماهنگی دارد که ۴/۴۶ درصد و ۵۵ درصد مقاومت *E. coli* را نسبت به سفنازیدیم به ترتیب نشان می‌دهد (۲۱،۲۲) ولی با مطالعه Oliveira و همکارانش که مقاومت ۱ درصدی نسبت به سفتریاکسون را در سویه‌های اشریشیا کلی یوروپاتوژن گزارش دادند مغایرت دارد (۲۳). مقاومت به طیف گسترده‌ای از سفالوسپورین‌ها در کشورهای درحال توسعه مانند ایران رشد قابل ملاحظه‌ای دارد و در اصل به دلیل استفاده زیاد و نادرست از آنتی‌بیوتیک در این کشورهاست.

در سویه‌های اشریشیا کلی جدا شده از نمونه‌های ادراری بیماران در مطالعه حاضر مقاومت‌های چندگانه دارویی (MDR) و مقاومت‌های دارویی (XDR) مشاهده شد. نتایج نشان داد که در کل ۹۶ (۷۸ درصد) مورد از نمونه‌ها MDR مثبت و ۲۷ (۲۲ درصد) از نمونه‌ها MDR منفی بودند. بنابراین، ۲۷ (۲۲٪) مورد سویه مقاوم به یک و دو (XDR) و ۹۶ (۷۸ درصد) مورد سویه مقاوم به سه و بیش از سه رده آنتی‌بیوتیک (MDR) مشاهده شد.

در مطالعه‌ای که Ihsan و همکارانش بر روی شیوع سویه‌های مقاوم چندگانه دارویی در پاکستان انجام دادند، نشان داده شد ۷۷/۵ درصد از آن‌ها به درمان بیش از سه نوع آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند (۲۴). روند مشابه در ایران ۷۷ درصد (۲۵)، در هند ۹۲ درصد (۲۶) و در اسلونی ۴۲ درصد (۲۷) و در امریکا ۷/۱ درصد (۲۸) بوده است. در برخی کشورها مانند پاکستان میزان شیوع بالایی از سویه MDR دیده می‌شود (۲۴).

در مطالعه رضایی در سال ۲۰۱۱ در شمال غرب ایران شیوع سویه‌های اشریشیا کلی مقاوم چندگانه دارویی ۸۴/۲ درصد گزارش شد (۲۱).

این مطالعه نشان داد که کینولون‌ها به طور رایج گزینه معتبری به عنوان یک روش معالجه تجربی در درمان عفونت ادراری هستند، اما استفاده دقیق و کنترل شده آن جهت جلوگیری از انتخاب و انتشار مقاومت بیشتر به این آنتی‌بیوتیک توصیه می‌شود. آمپی‌سیلین به عنوان یک عامل خاص در معالجه ایزوله‌های اشریشیا کلی یوروپاتوژن نمی‌تواند در درمان عمده عفونت‌های ادراری در ایران موثر باشد. در

تقدیر و تشکر

از همکاری صمیمانه سرکار خانم پریسا اسلامی کارشناس ارشد بخش میکروبیولوژی آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان میلاد تهران و جناب آقای امید حسینی کارشناس آزمایشگاه جامع تحقیقاتی دانشگاه شهید بهشتی در انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می شود.

صورتی که نیتروفوران‌توئین همچنان داروی موثر و انتخابی در درمان عفونت های ادراری یوروپاتوژن اشریشیا کلی است. بر اساس یافته های این مطالعه می بایست به دنبال روش هایی جهت کنترل درمان عفونت ادراری بود که عوارض پایین تری داشته، بروز مقاومت در برابر آن پایین بوده و منجر به ممانعت از افزایش بروز مقاومت چندگانه دارویی شود. مهمترین مسئله در این رابطه نظارت دوره ای بر حساسیت آنتی بیوتیکی سوبه های اشریشیا کلی یوروپاتوژن در محیط های بیمارستانی و جامعه است.

منابع مورد استفاده

1. Foxman, B., 2002. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 113 (Suppl 1A): 5S-13S.
2. Stamm, W. E., Norrby, S. R., 2001. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 183 (Suppl 1): S1-S4.
3. Akoachere, J. F., Yvonne, S., Akum, N. H., Seraphine, E. N., 2012. Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonian towns. *BMC Res Notes* 5: 219.
4. Mandell, G. L., Bennett, J.E., Dolin, R., 2005. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone: 881-882.
5. Marrs, C. F., Zhang, L., Foxman, B., Wicher, K., Kossinski, D., 2005. *Escherichia coli* mediated urinary tract infection: are there distinct *uropathogene E. coli* (UPEC) pathotypes culture media. *FEMS Microbiol Lett* 252: 183-189.
6. Manges, A. R., Tabor, H., Tellis, P., Vincent, C., Tellier, P. P., 2008. Endemic and epidemic lineages of *Escherichia coli* that cause urinary tract infections. *Emerg Infect Dis* 14: 1575-1583.
7. Johnson, J. R., Russo, T. A., 2002. Extra intestinal pathogenic *Escherichia coli*: "the other bad *E coli*". *J Lab Clin Med* 139: 155-62.
8. Johnson, J. R., Kuskowski, M. A., O'bryan, T. T., Colodner, R., Raz, R., 2005. Virulence genotype and phylogenetic origin in relation to antibiotic resistance profile among *Escherichia coli* urine sample isolates from Israeli women with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 49(1): 26-31.
9. Johnson, J. R., Johnston, B., Kuskowski, M. A., Colodner, R., Raz, R., 2005. Spontaneous conversion to quinolone and fluoroquinolone resistance among wild-type *Escherichia coli* isolates in relation to phylogenetic background and virulence genotype. *Antimicrob Agents Chemother* 49(11): 4739-4744.
10. Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Monnet, D. L., 2011. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18: 268-281.
11. Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M., Chiarello, L., 2007. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings in 2006. *Am J Infect Control* 35(10): 165-193.
12. Mulvey, M. A., 2002. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology* 4(5): 257-271.
13. Fronzes, R., Remaut, H., Waksman, G., 2008. Architectures and biogenesis of non-flagellar protein appendages in Gramnegative bacteria, *The EMBO Journal* 27 (17): 2271-2280.
14. Moreno, E., Andreu, A., Pérez, T., Sabaté, M., Johnson, J. R., Prats, G., 2006. Relationship between *Escherichia coli* strains causing urinary

- tract infection in women and the dominant fecal flora of the same hosts. *Epidemiology and Infection* 134 (50): 1015–1023.
15. Momtaz, H., Karimian, A., Madani, M., Safarpour Dehkordi, F., Ranjbar, R., Sarshar, M., Souod, N., 2013. *Uropathogenic Escherichia coli* in Iran: Serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties, Momtaz et al. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 12: 8.
 16. Wariso, B. A., 2006. Bacteriology of chronic discharging ears in Port Harcourt, Nigeria. *West Afr J Med* 25: 219-222.
 17. Rani, H., Kaistha, N., Gupta, V., Chander, J., 2011. Choice of antibiotics in community acquired UTI due to *Escherichia Coli* in the adult age group. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 5(3): 483-85.
 18. Rahaman, S., Suchitra, M., Yadav, T., Radhakrishna, M., 2013. The antibiotic susceptibility patterns of uropathogenic *Escherichia Coli*, with special reference to the Fluoroquinolones. *Microbiology Journal of Clinical and Diagnostic Research* 7(6): 1027-1030.
 19. Gupta, K., Thomas, M., Naber, K., Wullt, B., Colgan, R., Miller, L., Moran, G., Nicolle, L., Raz, R., Schaeffer, A., Soper, D., 2011. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the infectious diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 52: 103-120.
 20. Neamati, F., Firoozeh, F., Saffari, M., Zibaei, M., 2015. Virulence genes and antimicrobial resistance pattern in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients in Kashan, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 8(2): 17514.
 21. Rezaee, M. A., Sheikhalizadeh, V., Hasani, A., 2011. Detection of integrons among multi-drug resistant (MDR) *Escherichia coli* strains isolated from clinical specimens in northern west of Iran. *Braz J Microbiol* 42(4): 1308-13.
 22. Mukherjee, M., Basu, S., Mukherjee, S. K., Majumder, M., 2013. Multidrug-resistance and extended spectrum beta-lactamase production in uropathogenic *Escherichia coli* which were isolated from hospitalized patients in Kolkata, India. *J Clin Diagn Res* 7(3): 449-53.
 23. Oliveira, F. A., Paludo, K. S., Arend, L. N., Farah, S., Pedrosa, F., Souza, E., Surek, M., Picheth, G., Fadel-Picheth, C., 2011. Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Genet Mol Res* 10(4): 4114–25.
 24. Ihsan, A., Kumar, N., Ahmed, S., Iqbal, J., 2014. Antibiotic resistance in *Uropathogenic Escherichia coli* strains isolated from non-hospitalized patients in Pakistan. *J Clin Diagn Res* 8(9): DC01–DC04.
 25. Farshad, S., Ranjbar, R., Japoni, A., Hosseini, M., Anvarinejad, M., Mohammadzadegan, R., 2012. Microbial susceptibility, virulence factor, and plasmid profiles of *Uropathogenic Escherichia coli* strains isolated from children in Jahrom. *Iran Archives of Iranian Medicine* 15(5): 312-316.
 26. Akram, M., Shahid, M., Khan, A. U., 2007. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 6: 4.
 27. Tanvir, R., Hafeez, R., Hasnain, S., 2012. Prevalence of multiple drug resistant *E. Coli* in patients of urinary tract infection registering at a diagnostic laboratory in Lahore. *Pakistan J Zool* 44: 707-12.
 28. Sotto, A., Crinne, D. M., Parcale, B., Peray, F., Gouby, A., Jacques, D., 2001. Risk factors for antibiotics resistant *Escherichia Coli* isolated from hospitalized patients with U.T.I: A prospective study. *J Clin Microbiol* 39: 438-44.