

مقاومت به آنتی بیوتیک در عفونت ادراری کودکان بستری در بیمارستان شهید مدنی خرم آباد در سال ۸۱-۱۳۸۰

♦♦♦♦ دکتر فریبا طرهانی ♦♦ دکتر امیر هومن کاظمی ♦♦ دکتر محمد رضا عابدینی ♦♦♦♦ مهندس رجب رشیدی ♦♦♦♦

یافته / سال پنجم / شماره ۱۷

چکیده

مقدمه: عفونت ادراری از بیماری های شایع باکتریال دوران کودکی است. حدود ۵-۳٪ دختران و ۱٪ پسران مبتلا به عفونت ادراری می شوند. درمان عفونت ادراری به واسطه افزایش شیوع سوشهای مقاوم، مشکل و درمان تجربی با آنتی بیوتیک های رایج مثل آمپی سیلین، کوتریموکسازول و آموکسی سیلین منجر به ایجاد مقاومت بیشتر و صرف هزینه های بیشتر شده است. هدف ما از این مطالعه بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران زیر ۱۴ سال با کشت مثبت ادرار بر اساس نتیجه آنتی بیوگرام بود.

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی - مقطعی کلیه بیمارانی که در طی یکسال (۸۱-۸۰) با عفونت ادراری به بیمارستان کودکان خرم آباد مراجعه کرده بودند (۱۲۷ نفر)، مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه گیری برای انجام کشت و آنتی بیوگرام در بیماران واجد کنترل ادراری، گرفتن نمونه وسط ادرار و در اطفال بدون کنترل، اسفنکتری، اسپیراسیون سوپراپوبیک بود.

یافته ها: بر اساس یافته های آزمایشگاهی، ارگانسیم رشد کرده در کشت ادرار مبتلایان به این شرح بود: اشرشیاکولی (۷۳/۳٪)، پروتئوس (۱۲/۶٪)، کلبسیلا (۹/۴٪) انتروباکتر (۳/۱٪)، سیتروباکتر (۰/۸٪) و یرسینیا (۰/۸٪). در مجموع مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران ۹۶/۹٪ بود و میزان مقاومت میکروارگانسیم ها به آنتی بیوتیک های کشت شده به این شرح بود: آمپی سیلین (۸۸/۲٪)، آموکسی سیلین (۸۶/۶٪)، کوتریموکسازول (۷۵/۶٪) نیتروفورانتوئین (۱۸/۹٪)، نالیدیکسیک اسید (۱۰/۲٪)، سفی کسیم (۴/۷٪) سفتریاکسون (۳/۱٪)، جنتامیسین (۱۱/۸٪)، آمیکاسین (۳/۱٪)، سیپروفلوکساسین (۴/۷٪).

نتیجه گیری: نتایج نشان داد میزان مقاومت به آنتی بیوتیک های خوراکی که به طور رایجی در سایر عفونت ها تجویز می شوند بارز تر است.

واژه های کلیدی: عفونت ادراری، کودکان، مقاومت آنتی بیوتیکی

♦ استادیار - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

♦♦ پزشک عمومی

♦♦♦ استادیار - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

♦♦♦♦ مربی - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

مقدمه

عفونت ادراری از بیماری های شایع دوران کودکی است. حدود ۳-۵٪ دختران و ۱٪ پسران به عفونت ادراری مبتلا می شوند. سن متوسط ابتلاء در دختران ۳ سالگی و همزمان با آموزش آداب توالت رفتن و در پسران قبل از یک سالگی است. در طی سال اول زندگی نسبت مبتلابان پسر به دختر ۲/۸ به ۱ و بعد از یک سالگی این نسبت در دختران ۱۰ برابر پسران است (۱).

عفونت ادراری عمدتاً توسط باکتری های روده ای ایجاد می شود. در جنس مونث ۹۰-۷۵٪ تمام عفونت ها ناشی از اشرشیاکولی (E.Coli) است و بدنبال آن کلبسیلا و پروتئوس قرار دارند. طبق بعضی گزارشات در پسرچه های بزرگتر از یک سال، پروتئوس و اشرشیاکولی شیوع برابر دارند (۱).

اداره بیماران مبتلا به عفونت ادراری در حال حاضر با مشکل ایجاد مقاومت های میکروبی مواجه گردیده است (۲،۳،۴). به طوریکه آنتی بیوتیک هایی که تاکنون به عنوان درمان های رایج در عفونت ادراری به کار می رفته اند، تدریجاً بی اثری خود را به نمایش گذاشته و علیرغم کم هزینه بودن برخی از این آنتی بیوتیک ها مثل کوتریموکسازول، آمپی سیلین و آموکسی سیلین بدلیل اثر بخش نبودن، حتی مقرون به صرفه نیر نمی باشند (۵،۶،۷).

در بروز مقاومت آنتی بیوتیکی می بایست عوامل زمینه ای از قبیل آنومالی های سیستم ادراری تناسلی، برگشت مثانه به حالب، مصرف اخیر آنتی بیوتیک ها، عفونت راجعه ادراری را در نظر داشت؛ چرا که برخی از این عوامل می تواند مشکلات جبران ناپذیر را سبب شود. به طور مثال شایعترین علت هیپرتانسیون و نارسایی پیشرفته کلیه در کودکان برگشت مثانه به حالب می باشد (۸،۷).

مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها زمینه مقاومت به داروهای در دسترس و رایج را فراهم ساخته و موجب افزایش تجویز داروهای جدید و گرانتر شده که با ادامه این روند بزودی شاهد مقاومت به داروهای اخیر نیز خواهیم بود (۹).

هدف از انجام این مطالعه بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی در عفونت ادراری کودکان بود.

مواد و روشها

این پژوهش بصورت توصیفی - مقطعی (Cross- Sectional) انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران زیر ۱۴ سال مبتلا به عفونت ادراری مراجعه کننده به بیمارستان کودکان شهید مدنی در سال ۸۱-۱۳۸۰ بود. معیار تشخیص عفونت ادراری بر اساس کشت ادرار مثبت یعنی وجود 10^5 کولونی میکروب در بیماران بدون علامت و 10^4 کولونی میکروب در بیماران علامت دار بود (۱،۵،۸).

روش نمونه گیری برای انجام کشت و آنتی بیوگرام در بیماران واجد کنترل ادرار، گرفتن نمونه وسط ادرار (mid stream) و در اطفال بدون کنترل ادرار، اسفنکتری آسپیراسیون سوپراپوبیک بود. تمام نمونه ها در یک آزمایشگاه واحد به روش استاندارد و توسط یک کارشناس زنده مورد بررسی قرار گرفتند.

کشت های حاوی یک نوع میکروب تحت آنتی بیوگرام برای ۱۰ آنتی بیوتیک « آمپی سیلین، کوتریموکسازول، آموکسی سیلین، نیتروفورانئوئین، سفی کسیم، نالیدیکسیک اسید، جنتاماسین، آمیکاسین، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین » قرار گرفته و در ۳ گروه حساس (S-Sensitive)، متوسط (Intermediate-I) و مقاوم (Resistant-R) طبقه بندی شدند. کشت های حاوی بیش از یک نوع میکروب، آلوده تلقی شده و از مطالعه خارج شدند. اطلاعات لازم در پرسشنامه ای حاوی سئوالاتی درباره سن، جنس، سابقه مصرف آنتی بیوتیک در ۶ ماه گذشته، سابقه عفونت ادراری ثبت گردید.

برای کلیه بیماران جهت بررسی روتین عفونت ادراری سونوگرافی کلیه ها و مجاری ادراری توسط همکار طرح انجام و نتیجه آن در پرسشنامه ثبت گردید. گرچه در بسیاری از بیماران انجام (Voiding Cystourethrography) ضرورت داشت متأسفانه بدلیل عدم همکاری بیماران این امر میسر نگردید و این بخش از مطالعه حذف شد.

آزمون کای دو نیز معنی دار بودن رابطه بین جنسیت و پاتوژن رشد کرده را تأیید کرد ($p=0/025$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی مقاومت میکروبی بر اساس نوع آنتی

بیوتیک		مقاوم R		متوسط I		حساس S		جمع	
نوع آنتی بیوتیک	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
آمی سیلین	۴	۳/۱	۱۱	۸/۷	۱۱۲	۸۸/۲	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
جنتامیسین	۸۰	۶۳	۳۲	۲۵/۲	۱۵	۱۱/۸	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
آمی کاسین	۸۱	۶۳/۸	۴۲	۳۳/۱	۴	۳/۱	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
کوتریموکسازول	۲۱	۱۶/۵	۱۰	۷/۹	۹۶	۷۵/۶	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
نالدیکسیک اسید	۹۴	۷۴	۲۰	۱۵/۷	۱۳	۱۰/۲	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
سفی کسیم	۸۰	۶۳	۴۱	۳۲/۳	۶	۴/۷	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
سفتریاکسون	۱۰۲	۸۰/۳	۲۱	۱۶/۵	۴	۳/۱	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
نیتروفورانتوئین	۴۸	۳۷/۸	۵۵	۴۳/۳	۲۴	۱۸/۹	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
سیپروفلوکسازین	۱۰۹	۸۵/۸	۱۲	۹/۴	۶	۴/۷	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰
آموکسی سیلین	۰	۰	۱۷	۱۳/۴	۱۱۰	۸۶/۶	۱۲۷	۱۰۰	۱۰۰

در ۱۱/۸٪ مبتلایان سابقه عفونت ادراری وجود نداشت که ۲/۴٪ پسر و ۹/۴٪ دختر بودند

در مجموع بدون در نظر گرفتن نوع میکروب مقاوم به آنتی بیوتیک ها، بیشترین مقاومت به آمپی سیلین (۸۸/۲٪) و کمترین مقاومت به سفتریاکسون و آمیکاسین (۳/۱٪) بود (جدول شماره ۲)

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی مقاومت به آنتی بیوتیک ها را بر حسب نوع میکروبهای مختلف نشان می دهد.

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی مقاومت آنتی بیوتیک در مبتلایان بر اساس آنتی بیوگرام به تفکیک میکروب های مختلف

مقاومت به آنتی بیوتیک	نوع میکروب						
	ای کولی	پروتئوس	کلبسیلا	انتروباکتر	سیتروباکتر	یرسینیا	جمع
آمی سیلین	۶۵٪	۱۰/۳٪	۷/۹٪	۳/۱٪	۰/۸٪	۰/۸٪	۸۸/۲٪
آموکسی سیلین	۶۳٪	۱۱٪	۷/۹٪	۳/۱٪	۰/۸٪	۰/۸٪	۸۶/۸٪
کوتریموکسازول	۵۴/۳٪	۱۱٪	۷/۱٪	۱/۶٪	۰/۸٪	۰/۸٪	۷۵/۶٪
نیتروفورانتوئین	۱۱/۸٪	۴/۷٪	۱/۶٪	۰/۸٪	۰	۰	۱۸/۹٪
جنتامیسین	۹/۴٪	۱/۶٪	۰	۰	۰	۰	۱۱/۸٪
نالدیکسیک اسید	۷/۱٪	۱/۶٪	۰/۸٪	۰	۰	۰	۱۰/۲٪
سیپروفلوکسازین	۳/۱٪	۰	۰	۰	۰	۰	۴/۷٪
سفی کسیم	۴/۷٪	۰	۰	۰	۰	۰	۴/۷٪
سفتریاکسون	۳/۱٪	۰	۰	۰	۰	۰	۳/۱٪
آمی کاسین	۲/۴٪	۰	۰	۰	۰	۰	۳/۱٪

داده ها با نرم افزار Spss و آزمون های آماری نظیر مجذور کای تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۲۷ بیمار با کشت ادرار مثبت مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۲/۲٪ از این بیماران دختر و ۳۷/۸٪ پسر بودند. از نظر گروه های سنی، ۵/۵٪ زیر یکماه، ۳۰/۷٪ بین یکماه تا یکسال، ۴۳/۳٪ بین یک تا پنج سال و ۲۰/۵٪ بالای ۵ سال داشتند.

مبتلایان با سن زیر یکماه همگی مذکر و در سایر گروه های سنی ارجحیت با دختران بود. مقاومت به آنتی بیوتیک در ۹۶/۹٪ بیماران مبتلا به عفونت ادراری مشاهده گردید. ارگانسیم های رشد کرده در کشت ادرار مبتلایان به شرح ذیل بود: ۷۳/۳٪ اشرشیاکولی، ۱۲/۶٪ پروتئوس، ۹/۴٪ کلبسیلا، ۳/۱٪ انتروباکتر، ۰/۸٪، سیتروباکتر و ۰/۸٪ یرسینیا. بین گروه های سنی و نوع میکروب رشد کرده رابطه معنی داری وجود داشت. بطوریکه در گروه سنی زیر یکماه ارجحیت با پروتئوس و در سایر سنین ارجحیت با اشرشیاکولی بود ($p=0/025$)

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نوع میکروب رشد کرده در کودکان

جنسیت	بیمارستان مدنی بر حسب جنسیت	
	پسر	دختر
نوع میکروب رشد کرده	تعداد	درصد
ای کولی	۲۸	۶۵
پروتئوس	۱۵	۱۱/۸
کلبسیلا	۳	۲/۴
انتروباکتر	۱	۰/۸
سیتروباکتر	۱	۰/۸
یرسینیا	۰	۰
جمع	۴۸	۳۷/۸

گرچه اشرشیاکولی در مجموع شایع ترین پاتوژن بود؛ اما عفونت ادراری ناشی از پروتئوس در پسران بیشتر مشاهده شد.

نتیجه سونوگرافی در مبتلایان ۸۵٪ نرمال، ۳/۲٪ هیدرونفروز و ۱۱/۸٪ ضخامت جدار مثانه بود. ۷۴/۸٪ بیماران سابقه مصرف آنتی بیوتیک طی ۶ ماه گذشته را ذکر کردند. در این بیماران مقاومت به آنتی بیوتیک ها بدین قرار بود: آمپی سیلین (۹۸/۹٪)، آموکسی سیلین (۹۴/۷٪)، کوتریموکسازول (۸۴/۲٪)، جنتامایسین (۲۱/۹٪)، نیتروفوران توئین (۱۹/۳٪)، نالیدیکسیک اسید (۱۴/۶٪)، سفی کسیم (۵/۲٪)، سیپروفلوکسازین (۴/۷٪)، سفتریاکسون (۳/۱٪)، آمیکاسین (۳/۱٪).

بحث

در این مطالعه ۱۲۷ بیمار با کشت ادراری مثبت از نظر مقاومت به ۱۰ آنتی بیوتیک مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین نوع پاتوژن و برخی عوامل موثر بر مقاومت آنتی بیوتیکی از قبیل سابقه عفونت ادراری، سابقه مصرف آنتی بیوتیک طی ۶ ماه اخیر، احتمال وجود آنومالی های سیستم ادراری مورد بررسی قرار گرفت.

گرچه اکثر مبتلایان مونث بودند (۶۲/۲٪) ولی در گروه سنی زیر یک ماه تمامی مبتلایان مذکر بودند.

براساس یافته های این مطالعه مقاومت به داروهای تزریقی به طور بارزی کمتر از داروهای خوراکی است. همچنین میزان مقاومت به داروهای رایج در درمان بیماریهای تنفسی مثل آمپی سیلین، آموکسی سیلین و کوتریموکسازول قابل توجه است؛ در صورتیکه در داروهای مثل نیتروفوران توئین و نالیدیکسیک اسید که استفاده انحصاری تری در درمان عفونت ادراری دارند، میزان مقاومت میکروبی کمتر است و مقاومت نسبت به داروهای مثل سیپروفلوکسازین که کاربردی در طب اطفال ندارند بسیار ناچیز است.

با توجه به اینکه اغلب بیماران مورد مطالعه (۷۴/۸٪) طی ۶ ماه گذشته سابقه مصرف آنتی بیوتیک داشتند، یافته ها نقش مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها را در ایجاد مقاومت میکروبی به اثبات می رساند و ذکر این نکته ضروری است که اغلب بیماری های تنفسی و گوارشی اطفال ناشی از پاتوژن

های ویروسی است که نیازی به درمان آنتی بیوتیکی ندارند (۱،۲).

در مورد آنومالی های سیستم ادراری و احتمال برگشت مثانه به حالب ریفلکس در سونوگرافی رابطه معنی داری وجود نداشت؛ ولی متاسفانه تعداد قابل توجهی از بیماران حاضر به انجام VCUG نشدند، لذا از مطالعه حذف شد.

در مطالعه ای که در سال ۱۳۷۷ توسط دکتر بهرام دلفان و همکاران روی ۲۵۵ نمونه کشت ادرار، خون و ترشحات مختلف بدن در بیمارستان های شهید مدنی، شهید رحیمی، شهدای عشایر خرم آباد انجام گرفت، مقاومت به آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین و آمپی سیلین به قدری بالا بود که استفاده از آنها بی مورد تلقی شد و مقاومت به سیپروفلوکسازین و سفالوسپورینهای نسل سوم کمتر از سایر آنتی بیوتیک ها گزارش شد (۴).

در مطالعه ای که طی سالهای ۱۹۹۷-۱۹۹۹ توسط پرادو^۱ و همکاران در اسپانیا روی ۲۳۰۷ کودک مبتلا به عفونت ادراری انجام شد، پاتوژن در ۷۴/۲٪ موارد اشرشیاکولی بود که ۷۴٪ به آمپی سیلین، ۵۲٪ به کوتریموکسازول، ۳۲٪ به سفالوسپورینهای نسل اول مقاوم بود؛ ولی حساسیت به سیپروفلوکسازین ۹۰٪ و به ایمی پنم ۱۰۰٪ بود (۹).

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۸-۱۹۹۹ توسط سوتو و همکاران در فرانسه روی ۳۲۰ مورد عفونت ادراری ناشی از اشرشیاکولی انجام شد سابقه عفونت ادراری قبلی به عنوان یک عامل مستعد کننده مهم شناخته شد (۱۰) که در مطالعه ما این یافته تأیید نشد.

در پژوهشی که طی سالهای ۱۹۸۹-۱۹۹۸ روی بیش از ۹۰۰۰۰ عفونت ادراری ناشی از اشرشیاکولی توسط گوتش^۲ و همکاران در هلند انجام گرفت مقاومت میکروبی به سیپروفلوکسازین از ۱/۳٪ در سال ۱۹۸۹ به ۵/۸٪ در سال ۱۹۹۸ افزایش یافت که موید بروز مقاومت در اثر مصرف داروست و در

References

1. Behrman, kligman, Jensen, NELSON Text book of pediatrics 16th Ed, SAUNDERS, 2000
2. National kidney foundation, New Studies offer hope to UTI Sufferes, <http://www.kidney.org/general/news/newstudy.cfm>
3. Prado V, Zervas A. Profile of antimicrobial resistance of agent causing UTI in children. *Rtu med child*, 2001 Aug; 129(8): 877
- ۴- دلفان، ب و همکاران. بررسی میزان مقاومت میکروارگانیسم ها به آنتی بیوتیک ها در کشت های بیماران بستری در بیمارستان های شهدای عشایر، شهید رحیمی و مدنی خرم آباد دانشگاه علوم پزشکی لرستان، ۱۳۷۷
5. Manvselis M. Text book of diagnostic microbiology SAUNDERS, 2000
6. Wright, SW, Shwar T. Trimethoprim – sulfamethoxazole resistance among urinary coliform isolate, WWREM. (com, Article review: Nov, 1999
7. Hackette, Urinary tract infection, <http://www.Netdoctor.co.Uk/menshealth/fcects/urinaryinfection.htm>
8. Feigin, Cherrg, Text book of pediatric Infection disease, SAUNDERS, 1998
9. <http://www.vofodependsorg/presentation/antibiotic resistance>
10. Sotto A, Rutha L, Haward A. Risk Factor for antibiotic resistance Ecoli isolated from hospitalized patient with UTI: *Journal clin microbial*, 2001 feb; 39(2): 435-444
11. Goettsch W, Chander R, Freudeniem J. Increasing resistance to floquinolons in coliform UTI in Netherland. *J Antimicrobial Chemoter*, 2000, Aug; 46(2):226-8

صورت ادامه این رویه احتمال مقاومت به این دارو نیز افزایش خواهد داشت (۱۱).

در مطالعه ای که شریفیان طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹ روی ۱۲۱۲ بیمار مبتلا به عفونت ادراری در بیمارستان کودکان مفید انجام داد، میزان مقاومت آنتی بیوتیکی به شرح زیر بود: آمیکاسین ۹/۹٪، آموکسی سیلین ۳۷/۷٪، سفازولین ۴۴/۸٪، سفوتاکسیم ۱۵/۳٪، سفتازیدیم ۲۰/۷٪، سفیتزوکسیم ۱۷٪، سفتریاکسون ۲۱٪، کوتریموکسازول ۷۱/۵٪، نالیدیکسیک اسید ۲۷/۲٪ که به نتایج حاصله از مطالعه، ما نزدیک است (۱۲).

شیوع بالای مقاومت میکروبی به داروهای رایج موجب صرف هزینه های درمانی گزافی می گردد؛ چرا که حتی در صورت استفاده از داروهای رایج ارزان قیمت به علت بی اثر بودن این دسته داروها در درمان بیماری در نهایت ناگزیر از تعویض دارو و در نتیجه صرف هزینه بیشتری خواهیم بود (۱۳). در مجموع نتایج این مطالعه و سایر مطالعات انجام شده حاکی از آنست که میزان مقاومت میکروب ها به آنتی بیوتیک های پرمصرف و رایج خوراکی بسیار بالاست؛ بطوریکه در حال حاضر تمایل بیشتری به مصرف آنتی بیوتیک های تزریقی و جدیدتر مثل سفالوسپورینهای نسل سوم وجود دارد؛ ولی در صورت تجویز بی رویه این داروها بزودی شاهد بروز مقاومت های میکروبی جدید خواهیم بود. لذا آموزش بیشتر پزشکان و دقت آنها در اجتناب از تجویز آنتی بیوتیک در بیماریهای ویرال ضروری بنظر می رسد.

تقدیر و تشکر

ضمن تشکر از مساعدت دانشگاه علوم پزشکی لرستان در تصویب و تامین هزینه های طرح، از جناب آقای دکتر گلشن جهت بررسی نمونه های آزمایشگاهی و نیز آقای دکتر طالعی به سبب همکاری و راهنمایی های ارزنده قدر دانی می گردد.

۱۲- شریفیان، م. بررسی مقاومتها و حساسیتهای میکروبی در عفونتهای ادراری کودکان بستری در بیمارستان مفید ، ۸۰-۱۳۷۹-

13. The university of Michigan News and information services, over- the- counter antibiotics for UTI would cost more and lead to widespread resistance. <http://umich.edu/newsinfo/releases/1996/Nou96/r111896.c.htm>