

بررسی شیوع عفونت ادراری حاد با اشریشیاکلی مقاوم به جنتامایسین و سفتریاکسون

و عوامل خطر ساز آن در کودکان بستری در بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)

چکیده

زمینه و هدف: هم اکنون افزایش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در ایران موجب نگرانی شده است. مطالعات محدودی در زمینه شیوع و ریسک فاکتورهای همراه با مقاومت ارگانیزم‌ها شامل اشریشیاکلی که شایع‌ترین عامل مسبب عفونت ادراری است، انجام شده است. این پژوهش به منظور ارزیابی شیوع مقاومت و ریسک فاکتورهای مقاومت نسبت به جنتامایسین، سفتریاکسون و هر دو آن‌ها توأم، در گونه‌های اشریشیاکلی جدا شده از بیماران بستری شده با تشخیص عفونت ادراری حاد در تهران و در جمعیت کودکان انجام گردید.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی، مورد-شاهدی و آینده نگر از فروردین ماه سال ۱۳۸۴ تا فروردین ماه سال ۱۳۸۷ روی تمامی کودکان یک ماه تا ۱۲ سال بستری شده در بیمارستان تخصصی ارجاعی اطفال حضرت علی اصغر(ع) با تشخیص نهایی عفونت ادراری انجام شد. کشت‌های مثبت اشریشیاکلی با انجام آنتی‌بیوگرام به روش Disk diffusion بر طبق توصیه NCCLS به سه دسته Resistant, Intermediate, Susceptible تقسیم شدند. ریسک فاکتورهای مورد نظر در گروه‌های مختلف مورد-شاهدی مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج مربوطه ابتدا به صورت آنالیز یک طرفه با آزمون Chi square و نهایتاً با Logistic regression توسط نرم افزار SPSS V.15 بررسی شد.

یافته‌ها: در کل ۱۲۵ ایزوله اشریشیاکلی جمع آوری شد. میزان مقاومت، ۲۸/۴٪ برای سفتریاکسون، ۲۴٪ برای جنتامایسین و ۲۰٪ نسبت به هر دو آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون و جنتامایسین توأم بود. طبق آنالیز Univariate این فاکتورها به طور معنی‌داری با مقاومت اشریشیاکلی همراهی داشتند:

I) برای مقاومت به جنتامایسین: آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک ($p=0/006$ و $OR=3/5$)، اختلالات اورولوژیک همراه ($p=0/004$) و ($OR=2/4$)، مقاومت به سفتریاکسون ($p=0/000$ و $OR=15/7$)، ریفلکس وزیکواورترال ($p=0/021$ و $OR=2/7$)، با یک تمایل به سمت معنی‌دار بودن برای سابقه کاتتر ادراری در یک سال گذشته ($p=0/002$ و $OR=2/5$) و همچنین برای سابقه بستری در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته ($p=0/005$ و $OR=2/2$)؛ II) برای مقاومت به سفتریاکسون: سابقه عفونت ادراری طی یک سال گذشته ($p=0/012$ و $OR=2/6$)، آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک ($p=0/001$ و $OR=4/2$)، کاتتر ادراری در حال حاضر ($p=0/007$ و $OR=4/8$) کاتتر ادراری طی یک سال گذشته ($p=0/006$ و $OR=2/3$)، اختلالات اورولوژیک همراه ($p=0/007$ و $OR=2/7$)، سابقه جراحی طی یک ماه گذشته ($p=0/002$ و $OR=8/8$)، سابقه بستری در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته ($p=0/000$ و $OR=4/2$)، مقاومت به جنتامایسین ($p=0/000$ و $OR=15/7$)، ریفلکس وزیکواورترال ($p=0/004$ و $OR=2/2$) و مثانه نوروژنیک ($p=0/003$ و $OR=2/9$)؛ III) برای مقاومت به هر دو آنتی‌بیوتیک جنتامایسین و سفتریاکسون: سن کمتر از ۴ سال ($p=0/025$ و $OR=2/9$)، سابقه عفونت ادراری طی یک سال گذشته ($p=0/028$ و $OR=2/5$)، آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک ($p=0/002$ و $OR=4/1$)، عفونت ادراری طی یک سال گذشته ($p=0/036$ و $OR=2/7$)، اختلالات اورولوژیک همراه ($p=0/002$ و $OR=2/9$)، سابقه بستری در بیمارستان در طی ۶ ماه گذشته ($p=0/037$ و $OR=2/5$) و ریفلکس وزیکواورترال ($p=0/022$ و $OR=2/8$)، بعد از وارد کردن ریسک فاکتورهای با $p<0/05$ در آنالیز Logistic regression این نتایج حاصل شد: I) برای مقاومت به جنتامایسین: مقاومت به سفتریاکسون ($Sig.=0/000$ و $EXP(B)=13/5$)؛ II) برای مقاومت به سفتریاکسون: سابقه بستری در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته ($Sig.=0/047$ و $EXP(B)=2/9$)؛ مقاومت به جنتامایسین ($Sig.=0/000$ و $EXP(B)=15/6$)؛ III) برای مقاومت به هر دو آنتی‌بیوتیک جنتامایسین و سفتریاکسون: سن کمتر از ۴ سال ($Sig.=0/004$ و $EXP(B)=4/3$).

نتیجه‌گیری: برای بیمارستان‌های ارجاعی و در گروه سنی کودکان چنانچه درمان امپایریک عفونت ادراری مد نظر باشد، باید به عوامل خطر ساز مذکور به خصوص در بیماران بدحال توجه و درمانی متناسب با شرایط بیمار انتخاب کرد. همچنین نتایج این مطالعه از نظر اقدامات کنترلی برای کاهش میزان بالای مقاومت مشاهده شده به داروهای متداول خط اول حائز اهمیت است.

کلیدواژه‌ها: ۱- اشریشیا کولی ۲- مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۳- عفونت ادراری- حاد ۴- جنتامایسین ۵- سفتریاکسون

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۱۰، تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۰/۲۵

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر دکترا پانته آ روحانی و دکتر مهرناز تبریزی جهت دریافت درجه دکترای عمومی به راهنمایی دکتر علیرضا ناطقیان و مشاوره دکتر محمود پروین، سال ۱۳۸۷.

I) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های عفونی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، خیابان شریعتی، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران (* مؤلف مسؤول)

II) استادیار و متخصص پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران

III) پزشک عمومی

مقدمه

عفونت دستگاه ادراری (Urinary Tract Infection-UTI)، یکی از شایع ترین بیماری‌های عفونی در کودکان است.^(۱) ۳-۵٪ دخترها و ۱٪ پسرها به این عفونت مبتلا می‌شوند.^(۲) این عفونت یک علت شایع تب و ارجاع به بخش اورژانس و بستری در بیمارستان به خصوص در شیرخواران می‌باشد.^(۳و۴)

اهمیت UTI با توجه به احتمال ابتلاء به سپتی سمی، احتمال وجود ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه ادراری مانند دریچه‌های خلفی اورترا (Posterior Urethral Valve-PUV)، انسداد محل اتصال حالب به لگنچه (Pelvic Urethral Junction Obstruction-PUJO)، اورتروسل و سایر اروپاتی‌های انسدادی به عنوان عوامل زمینه ساز تکرار عفونت یا صدمه به بافت کلیوی یا ریفلاکس مثانه به حالب (Vesicoureteral Reflux-VUR) که می‌تواند سبب ایجاد اسکار کلیوی، هیپرتاسیون و اختلال رشد یا نارسایی مزمن کلیه و افت تحصیلی در زندگی آینده بیمار شود، غیر قابل انکار است.^(۵) تشخیص به موقع، درمان صحیح و پیگیری مناسب بیمار می‌تواند سبب کاهش قابل توجه عوامل مذکور شود.^(۶)

اشریشیا کلی (*Escherichia coli-E.coli*)، شایع ترین عضو خانواده انتروباکتریاسه، مسئول ایجاد ۷۵-۹۰٪ موارد UTI است.^(۷) در بیمارانی که به علت شک به UTI بستری شده‌اند، قبل از آماده شدن جواب کشت ادرار، درمان آنتی‌بیوتیکی به صورت امپایریک (تجربی) شروع می‌شود. این کار به منظور رفع علائم، سرکوب عفونت، جلوگیری از اوروسپسیس و کاهش احتمال آسیب کلیوی صورت می‌گیرد.^(۸)

درمان آنتی‌بیوتیکی و ریدی در هر کودکی با علائم سیستمیک شدید لازم است. درمان اولیه در نوزادان معمولاً آمپی سیلین و جنتامایسین و ریدی و در کودکان با سن بیشتر، سفالوسپورین‌ها مثل سفوتاکسیم می‌باشد.^(۸)

نوع آنتی‌بیوتیک انتخابی برای درمان تجربی UTI در حال حاضر مورد بحث است، چرا که هم اکنون ۲۰-۵۰٪ از *E.coli*ها، حتی در کشورهای توسعه یافته جهان، به آنتی‌بیوتیک‌های خط اول درمان مقاوم هستند.^(۹) افزایش رو به رشد مقاومت در میان باکتری‌های پاتوژن ادراری باعث ایجاد نگرانی، هم در کشورهای توسعه یافته و هم در کشورهای در حال توسعه شده است.^(۱۰و۱۱)

میزان مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها در مناطق مختلف متفاوت است.^(۱۱-۱۳) به همین دلیل داشتن اطلاعات درباره الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها در هر منطقه و عوامل همراه یا خطر ساز برای افزایش احتمال مقاومت *E.coli* به منظور درمان تجربی مناسب، لازم می‌باشد.

به عنوان مثال در مطالعات مختلف مواردی همچون سن، جنس، نژاد، سابقه بستری در بیمارستان، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک به منظور درمان یا پروفیلاکسی UTI، سابقه UTI قبلی، داشتن کاتتر ادراری، UTI عارضه دار شده در مقایسه با بدون عارضه، عفونت ادراری *Community-acquired* در مقایسه با نوع بیمارستانی، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک خارج از بیمارستان، بیماری مزمن زمینه ای، اختلال دستگاه ادراری تناسلی، بخش بستری در بیمارستان، مصرف داروهای ایمنوساپرسیو و سابقه جراحی اخیر به عنوان عوامل مرتبط با افزایش خطر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های متداول تجربی مطرح شده‌اند.^(۱۴-۱۶و۱۷،۱۸)

از طرف دیگر شناسایی عوامل خطر ساز برای عفونت با *E.coli* ادراری مقاوم به آنتی‌بیوتیک، می‌تواند در طراحی برنامه‌های کاهش دهنده مقاومت و نیز در انتخاب درمان مناسب برای بیماران با ریسک بالای عفونت ادراری مقاوم مفید باشد.^(۱۶)

در کشورهای توسعه یافته، مطالعات کمی در زمینه بررسی داده‌های اپیدمیولوژیک و دموگرافیک در رابطه با ریسک فاکتورهای پاتوژن‌های مقاوم ادراری انجام شده

است. بدین ترتیب در این مطالعه ابتدا عوامل خطر ساز برای بروز عفونت ادراری با E.coli مقاوم به جنتامایسین و سفتریاکسون تعیین و در عین حال به تفکیک به تعیین ریسک فاکتورها برای مقاومت E.coli ادراری به سفتریاکسون به تنهایی؛ جنتامایسین به تنهایی؛ و به هر دو به طور همزمان پرداخته شد. از طرف دیگر درصد فراوانی مقاومت E.coli ادراری نسبت به سفتریاکسون، جنتامایسین و نسبت به هر دو نیز در کودکان مورد مطالعه مشخص شد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت cross-sectional, prospective, case-control, descriptive انجام گردید. جامعه آماری را کودکان یک ماه تا ۱۲ سال بستری شده در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) که دارای معیارهای ورود به مطالعه بوده و با تشخیص نهایی UTI ناشی از E.coli از فروردین ماه ۱۳۸۴ تا فروردین ماه ۱۳۸۷ بستری گردیده بودند، تشکیل می دادند. بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) یک بیمارستان تخصصی و ارجاعی بیماری های اطفال در تهران می باشد که دارای ۱۴۶ تخت بوده و تعداد متوسط بیماران بستری در این مرکز طی یک سال حدوداً ۵۱۳۰ بیمار می باشد. نمونه گیری به صورت سرشماری (Census) صورت گرفت؛ دو محقق طرح روزانه به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) مراجعه کرده و بیماران را تا پایان تکمیل پرسشنامه پیگیری نمودند. تعداد کلی بیماران با تشخیص تأیید شده UTI ناشی از E.coli از فروردین ماه ۱۳۸۴ تا فروردین ماه ۱۳۸۷ در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) ۱۲۵ نفر بود که با توجه به مطالعات مشابه این تعداد قابل قبول است. تمامی کودکانی که کشت ادراری E.coli با $\geq 10^5$ cfu/ml داشتند، در صورتی که دارای علائم مرتبط با عفونت ادراری بودند در صورت نداشتن معیارهای عدم ورود، وارد طرح شدند. معیارهای حذف از مطالعه (exclusion criteria) به شرح زیر بود:

- بیمارانی که علائم بالینی قابل انتساب به UTI

نداشته باشند،

- بیمارانی که تعداد لکوسیت در hpf ادرارشان کمتر از ۵ عدد بود، مگر بیمارانی که نیتريت ادرار مثبت در U/A داشتند،
- مواردی که مقاومت Intermediate باشد و نتوان تصمیم گیری نمود،
- در نمونه های تکراری از یک بیمار، اگر پروفایل نمونه ها متفاوت بود، حذف می گردیدند (در غیر این صورت یک نمونه محسوب می شود) و

- چنانچه در نهایت تشخیص UTI در بیمار توسط پزشک مربوط رد شده باشد.

نمونه های ادراری (به روش های midstream clean-catch آسپیراسیون سوپراپوبیک و کاتتریزاسیون مثانه) در ظرف های استریل تهیه شده و ظرف ۲۰ دقیقه به آزمایشگاه فرستاده شدند. با استفاده از محیط های کشت McConkey Agar، نمونه های ادراری به وسیله لوپ های کالیبره به شکل زیگ زاگ از ظرف های استریل به ظرف های محیط کشت انتقال یافتند. بعد از گذشتن ۲۴ ساعت، میزان رشد باکتری مشاهده شده و سپس تعداد کلونی ها شمرده شده و در عدد ۲۰۰ ضرب شدند. محیط کشت برای آنتی بیوگرام، Muller-Hinton agar بود.

کشت های مثبت E.coli با انجام آنتی بیوگرام به روش Disk diffusion بر طبق توصیه NCCLS به سه دسته Susceptible، Intermediate و Resistant تقسیم شدند.

دو محقق طرح روزانه به آزمایشگاه بیمارستان مراجعه و کشت های ادراری E.coli با $\geq 10^5$ Colony count را پیگیری و نتایج آنتی بیوگرام آن ها را از نظر مقاومت یا حساسیت به جنتامایسین و سفتریاکسون ثبت می نمودند. موارد مقاوم به یک آنتی بیوتیک، گروه مورد (case) و موارد حساس به آن آنتی بیوتیک را، گروه شاهد (control) تشکیل می داد. همچنین موارد مقاوم به هر دو آنتی بیوتیک، گروه مورد و موارد حساس به هر دو آنتی بیوتیک، گروه شاهد را تشکیل می داد. به این ترتیب، در نهایت امکان پدیدار شدن ۳ گروه اصلی

شاهد و مورد به شکل زیر وجود داشت.

ردیف	گروه بیمار	گروه کنترل
۱	مقاوم به GEN (حساس به CFX)	حساس به GEN (حساس به CFX)
۲	مقاوم به CFX (حساس به GEN)	حساس به CFX (حساس به GEN)
۳	مقاوم به GEN و مقاوم به CFX	حساس به GEN و حساس به CFX

GEN: Gentamycin
CFX: Ceftriaxone

پس از ثبت نتایج کشت ادراری و آنتی بیوگرام، بیماران مربوطه، از طریق پرسشنامه (با مطالعه پرونده بیمار و مصاحبه با خانواده بیمار) از نظر متغیرهای طرح شامل جنس، سن، سابقه عفونت ادراری ظرف یک سال گذشته و تعداد آن، مصرف آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک برای UTI، بیماری مزمن زمینه‌ای (گوارشی، ریوی، نقص ایمنی، سایر موارد)، سابقه اسهال در یک ماه اخیر، اختلالات اورولوژیک (VUR و grade آن، اورتروسل، مثانه نوروژنیک، سنگ‌های ادراری قبلی و فعلی و سایر اختلالات اورولوژیک)، داشتن کاتتر ادراری، سابقه استفاده از کاتتر ادراری ظرف یک سال گذشته، سابقه بستری در بیمارستان در ۶ ماه گذشته به هر دلیل، استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو و سابقه جراحی در یک ماه گذشته بررسی شدند.

در صورت ناکامل بودن اطلاعات مورد نیاز در پرونده بیمار، بیماران با مصاحبه شفاهی پیگیری شده و پیگیری تا تکمیل اطلاعات ادامه می‌یافت.

در نهایت گروه‌های شاهد و مورد از نظر وجود متغیرهای مورد بررسی، توسط روش‌های آماری با یکدیگر مقایسه می‌شدند. با توجه به اینکه تمامی متغیرها در این بررسی کیفی بودند، لذا برای مقایسه متغیرهای کیفی در هر دو گروه شاهد و مورد از آزمون Chi-square استفاده شد.

همچنین برای تعیین ریسک فاکتورهای خطر ساز برای مقاومت به هر کدام از آنتی بیوتیک‌ها به تنهایی از آنالیز Univariate و سپس برای تکمیل ریسک فاکتورهای مقاومت به هر دو آنتی بیوتیک از آنالیز Logistic

SPSS V.15 regression, Multivariate با کمک نرم افزار استفاده شد. $p < 0/05$ در آزمون Chi-square معنی‌دار تلقی شده است. سپس تمامی متغیرها با $p < 0/05$ در آزمون Chi-square وارد آنالیز Logistic regression شده و ریسک فاکتورهای نهایی تعیین شده‌اند.

به منظور رعایت نکات اخلاقی و حفظ رضایت خانواده بیمار از ذکر نام بیماران خودداری شد و نام و مشخصات بیماران نزد محققین محفوظ مانده و از تغییر در اطلاعات جمع آوری شده، اجتناب شده است. ضمن اینکه خانواده بیماران هیچ گونه هزینه‌ای را برای انجام این طرح متحمل نشدند. در تمامی مراحل تحقیق، بررسی کنندگان به تمامی اصول اخلاقی عهدنامه هلسینکی متعهد بوده‌اند.

یافته‌ها

در طی زمان مطالعه (از فروردین ماه سال ۱۳۸۴ تا فروردین ماه سال ۱۳۸۷)، از کل نمونه‌های ادراری گرفته شده از کودکان بستری شده در بیمارستان حضرت علی (اصغر ع)، ۱۲۵ ایزوله E.coli با $\geq 10^5 \text{ cfu/ml}$ Colony count از ۹۳ دختر (۷۴/۴٪) و ۳۲ پسر (۲۵/۶٪) که از ۱ ماه تا ۱۲ سال سن داشتند، جمع‌آوری شد.

گروه سنی یک ماه تا یک سال اکثریت بیماران را شامل می‌شد (۵۱ نفر که ۴۰/۸٪ از کل را تشکیل می‌داد) و بعد از آن به ترتیب، ۳۸ نفر از بیماران (۳۰/۴٪) در گروه سنی ۴ تا ۱۲ سال و ۳۶ نفر از بیماران (۲۸/۸٪) در گروه سنی ۱ تا ۴ سال قرار داشتند.

۳۰ ایزوله E.coli (۲۴٪) به جنتامایسین و ۴۸ ایزوله E.coli (۳۸/۴٪) به سفتریاکسون مقاوم بودند. ۲۵ ایزوله E.coli (۲۰٪) به هر دو آنتی بیوتیک مقاوم بودند. ۲۳ ایزوله E.coli (۱۸/۴٪) به جنتامایسین حساس، ولی به سفتریاکسون مقاوم بودند. در نهایت ۵ ایزوله E.coli (۴٪) به سفتریاکسون حساس، ولی به جنتامایسین مقاوم بودند.

درصد و توزیع فراوانی خصوصیات دموگرافیک و فاکتورهای خطر ساز در افراد و سوش‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود. جدول شماره ۲ آنالیز

آماري خصوصيات مورد بررسی در ۳ گروه مورد مطالعه با Univariate analysis رانشان می‌دهد.

جدول شماره ۱- درصد و توزیع فراوانی خصوصيات دموگرافیک و فاکتورهای خطر ساز در افراد و سوش‌های مورد مطالعه (۱۲۵ مورد)

درصد	میزان فراوانی
۷۴	۹۳
۲۶	۳۲
۷۰	۸۷
۲۰	۲۸
۳۴	۴۳
۲۲	۲۸
۱۱	۱۴
۲۱	۲۶
۲۵	۳۱
۴۷	۵۹
۵۱	۶۴
۹	۱۱
۵	۶
۴۲	۵۲
۳۳	۴۱
۱۸	۲۳
۲۴	۳۰
۳۸	۴۸
۵۸	۷۲
۲۰	۲۵
۴	۵
۱۸	۲۳

همان طور که مشاهده می‌شود مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی برای UTI ($OR=3/5$ و $p=0/006$)، اختلالات اورولوژیک همراه ($OR=2/4$ و $p=0/04$)، مقاومت نسبت به سفتریاکسون ($OR=15/7$ و $p=0/000$) و ابتلاء به VUR ($OR=2/7$ و $p=0/021$) به طور معنی‌داری با مقاومت E.coli نسبت به آنتی‌بیوتیک جنتامایسین همراهی دارند. همچنین گذاشتن کاتتر ادراری طی یک سال گذشته ($OR=2/5$ و $p=0/052$) و سابقه بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته ($OR=2/2$ و $p=0/055$) یک تمایل به سمت

معنی‌دار بودن (Trend towards significance) برای مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک جنتامایسین دارند.

از طرف دیگر سابقه ابتلاء به UTI طی یک سال گذشته ($OR=2/6$ و $p=0/012$)، مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک برای UTI ($OR=4/2$ و $p=0/001$)، داشتن کاتتر ادراری در حال حاضر ($OR=4/8$ و $p=0/007$)، استفاده از کاتتر ادراری طی یک سال گذشته ($OR=3/3$ و $p=0/006$)، اختلالات اورولوژیک همراه ($OR=2/7$ و $p=0/007$)، سابقه جراحی طی یک ماه گذشته ($OR=8/8$ و $p=0/03$)، سابقه بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته ($OR=4/2$ و $p=0/000$)، مقاومت به جنتامایسین ($OR=15/7$ و $p=0/000$)، ابتلاء به VUR ($OR=2/2$ و $p=0/04$) و ابتلاء به NB (Neurogenic bladder) ($OR=3/9$ و $p=0/003$) به طور معنی‌داری با مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون همراهی دارند.

همچنین سن کمتر از ۴ سال یک تمایل به سمت معنی‌دار بودن (Trend towards significance) برای مقاومت نسبت به سفتریاکسون دارد ($OR=2/2$ و $p=0/066$).

از ۲۵ نفر بیماری که به هر دو آنتی‌بیوتیک جنتامایسین و سفتریاکسون مقاوم بودند، ۹ نفر پسر و ۱۶ نفر دختر بودند، ولی هیچ ارتباط معنی‌داری بین جنس و مقاومت به هر دو آنتی‌بیوتیک حاصل نشد ($p=0/18$).

آنالیز Univariate نشان داد که مقاومت به هر دو آنتی‌بیوتیک جنتامایسین و سفتریاکسون به طور معنی‌داری در بیمارانی که سابقه ابتلاء به UTI طی یک سال گذشته داشته‌اند ($OR=2/5$ و $p=0/028$)، آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک برای UTI مصرف کرده‌اند ($OR=4/1$ و $p=0/002$)، از کاتتر ادراری طی یک سال گذشته استفاده کرده‌اند ($OR=2/7$ و $p=0/036$)، اختلالات اورولوژیک همراه دارند ($OR=2/9$ و $p=0/02$)، سابقه بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته داشته‌اند ($OR=2/5$ و $p=0/037$)، سن کمتر از ۴ سال دارند ($OR=3/9$ و $p=0/025$) و مبتلا به VUR می‌باشند ($OR=2/8$ و $p=0/022$)، بیشتر است.

جداول شماره ۳ تا ۵ نتایج Logistic و Multivariate regression را در سه گروه به تفکیک نشان می‌دهد.

جدول شماره ۲- آنالیز آماری خصوصیات مورد بررسی در ۳ گروه مورد مطالعه با Univariate analysis

گروه ها	عوامل خطر ساز	p value گروه مقاوم به جنتامایسین	p value گروه مقاوم به سفتریاکسون	p value گروه مقاوم به هر دو
	جنس	۰/۲۶	۰/۱۲	۰/۱۸
	گروه سنی یک ساله تا ۴ ساله	۰/۱۵	۰/۰۶۶	۰/۰۲۵
	عفونت ادراری در یک سال اخیر	۰/۱	۰/۰۱۲	۰/۰۳۸
	آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک	۰/۰۰۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۲
	کاتتر ادراری در حال حاضر	۰/۰۸	۰/۰۰۷	۰/۱۵۳
	کاتتر ادراری در یکسال گذشته	۰/۰۵۲	۰/۰۰۶	۰/۰۳۶
	اسهال در یکماه گذشته	۰/۸۳	۰/۴۱	۰/۲۵
	بیماری اورولوژیک	۰/۰۴	۰/۰۰۷	۰/۰۲
	بیماری مزمن	۰/۲۶	۰/۱	۰/۳۲
	داروهای ایمونوساپرسیو	۰/۱۳	۰/۳۳	۰/۲۲۸
	جراحی در یکماه قبل	۱	۰/۰۳	۱
	بستری طی ۶ ماه گذشته	۰/۰۵۵	۰/۰۰۰	۰/۰۳۷
	ریفلاکس ادراری	۰/۰۲۱	۰/۰۴	۰/۰۲۲
	مثانه نوروتیک	۰/۱۸	۰/۰۰۳	۰/۲۴

جدول شماره ۵- نتیجه آزمون Logistic Regression در گروه E.coli مقاوم به هردو آنتی بیوتیک

	Sig.	EXP (B)	95% CI for EXP (B)	
			Upper	Lower
سابقه عفونت ادراری در یک سال اخیر	۰/۶۶	۱/۴	۵/۳	۰/۳
آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک	۰/۰۷۶	۳/۹	۱۷/۵	۰/۹
سابقه کاتتر ادراری در یک سال اخیر	۰/۳۹۱	۰/۵	۲/۵	۰/۱
بیماری اورولوژیک	۰/۶۹۷	۱/۴	۶/۵	۰/۳
سابقه بستری در ۶ ماه اخیر در بیمارستان	۰/۳۷۹	۱/۶	۴/۷	۰/۵
ریفلاکس ادراری	۰/۶۹۶	۱/۳	۵/۶	۰/۳
گروه سنس ۴ تا ۱۲ سال	۰/۰۴۰	۴/۳	۱۷	۱/۱

جدول شماره ۳- نتیجه آزمون Logistic Regression در گروه E.coli مقاوم به جنتامایسین

	Sig.	EXP (B)	95% CI for EXP (B)	
			Upper	Lower
آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک	۰/۳۶۶	۱/۸	۶/۶	۰/۵
بیماری اورولوژیک	۰/۵۱۲	۰/۶	۲/۹	۰/۱
مقاومت به سفتریاکسون VUR	۰/۰۰۰	۱۳/۵	۴۰/۸	۴/۵
	۰/۲۸۹	۲/۲	۹/۷	۵

جدول شماره ۴ - نتیجه آزمون Logistic Regression در گروه E.coli مقاوم به سفتریاکسون

	Sig.	EXP (B)	95% CI for EXP (B)	
			Upper	Lower
سابقه عفونت ادراری در یک سال اخیر	۰/۶۱۹	۱/۴	۴/۹	۰/۴
آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک	۰/۸۹۹	۱/۱	۵/۴	۰/۲
کاتتر ادراری در حال حاضر	۰/۹۷۰	۱	۷/۱	۰/۱
سابقه عفونت ادراری در یک سال اخیر	۰/۷۸۹	۰/۸	۴/۴	۰/۱
کاتتر ادراری در یک سال اخیر	۰/۳۶۸	۱/۹	۸	۰/۵
بیماری اورولوژیک	۰/۱۵۳	۵/۶	۶۰/۸	۰/۵
سابقه جراحی در یک ماه اخیر	۰/۰۴۷	۲/۹	۸/۵	۱
سابقه بستری در ۶ ماه اخیر در بیمارستان	۰/۴۸۷	۰/۶	۲/۵	۰/۱
ریفلاکس ادراری	۰/۴۴۵	۱/۸	۹/۱	۰/۴
مثانه نوروتیک	۰/۰۰۰۱	۱۵/۶	۴۹/۹	۴/۹
مقاومت به جنتامایسین				

بحث

اگر چه میزان دقیق بروز UTI در کودکان معلوم نیست، ولی یکی از شایع ترین عفونت های دوره کودکی است. پیش آگهی آن معمولاً مطلوب است، به شرط آنکه درمان تجربی مناسب برای جرم های مورد انتظار که انتروباکتریاسه ها شایع ترین آن ها می باشند، انجام شود. از آنجا که E.coli در ۹۰-۶۵٪ موارد عامل UTI است، بیشترین تلاش ها در جهت پوشش دادن این ارگانیسم صورت می پذیرد. (۱۷و۷۸)

در انگلستان نیز در طی یک دوره ۲۲ ساله (بین سال‌های ۱۹۷۱ تا ۱۹۹۲) در بیماران بستری، مقاومت به آمپی‌سیلین از حدود ۱۲٪ به بیش از ۴۰٪ و در بیماران سرپایی از ۳۳٪ به ۴۶٪ افزایش یافت.^(۱۴)

عموماً میزان مقاومت در UTI‌های منجر به بستری بالاتر بوده است. ممکن است استفاده گسترده و دسترسی راحت مردم به داروهای خط اول درمان در کشورهایی همچون سنگال که حتی دستفروش‌ها نیز به فروش آن‌ها مشغولند، عامل چنین افزایش گسترده‌ای در مقاومت باشد و شرایط را به گونه‌ای ساخته است که دیگر استفاده از داروهای همچون آمپی‌سیلین، کوآموکسی‌کلاو، کوتریموکسازول و سفالکسین را نمی‌توان در برخی نقاط دنیا به عنوان درمان تجربی توصیه کرد.^(۷)

از طرف دیگر کینولون‌های نسل اول (نالیدیکسیک اسید) و نسل دوم نیز در معرض چنین خطراتی هستند و مثلاً در مطالعه‌ای که در سنگال انجام شد، تا حدود ۲۰٪ مقاومت نسبت به آن‌ها وجود داشته است.^(۷)

بدون تردید، چگونگی تجویز دارو و میزان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند در ایجاد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مؤثر باشد.^(۱۵)

در این مطالعه افرادی که دارای عوامل خطر ساز متعدد بودند در ابتدا جهت هرکدام از این عوامل، بررسی با آزمون Univariate انجام شد. از آنجا که ممکن بود عوامل خطر ساز همچنان بر روی یکدیگر تاثیرگذار باشند، در مرحله بعد کوشش گردید تا با بردن عوامل خطر ساز با p value کمتر از ۰/۰۵ در آنالیز Logistic regression، ارزشمندی یافته‌های مربوط به آنالیز Univariate را به حد اکثر افزایش داد و این مسئله در مطالعات دیگر نیز جهت بررسی عوامل خطر ساز تداخل‌کننده مورد استفاده قرار گرفته است.^(۱۴ و ۱۵)

در اینجا ابتدا به بررسی فاکتورهای خطر ساز مورد مطالعه پرداخته و نتایج مربوطه با توجه به مطالعات دیگر مورد توجیه و تفسیر قرار می‌گیرند.

معمولاً درمان تجربی پیش از دانستن نتیجه کشت و آنتی‌بیوگرام باید انتخاب شود. به همین دلیل در این مطالعه، سعی شد تا عوامل خطر ساز مقاومت نسبت به دو داروی بسیار شایع مورد استفاده یعنی جنتامایسین و سفتریاکسون در یک مرکز ارجاعی کودکان (که تعداد عظیمی از کودکان با مشکلات زمینه‌ای، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و سابقه بستری قبلی در اینجا بستری می‌شوند) مورد بررسی قرار گیرد.

در همین جا لازم است تاکید شود که نتایج این مطالعه عمدتاً می‌تواند در سایر مراکز ارجاعی کودکان در کشور که پذیرش دهندهٔ چنین بیماران بد حال و پیچیده‌ای هستند، مورد استفاده قرار گیرد و میزان بالای مقاومت گزارش شده نسبت به جنتامایسین و سفتریاکسون در این مطالعه لزوماً نشانه مقاومت E.coli‌های مرتبط با UTI در سطح جامعه نمی‌باشد و چنین اطلاعاتی نیاز به مطالعه‌ای با متدولوژی کاملاً متفاوت دارد.

با وجود مطالعات وسیعی که بر روی الگوی مقاومت E.coli نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف و مکانیسم‌های مربوطه انجام شده است، اما مطالعات دموگرافیک، اپیدمیولوژیک و بالینی برای تعیین عوامل خطر ساز مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نه در کشورهای توسعه یافته و نه در کشورهای در حال توسعه انجام نشده است.^(۱۴ و ۱۵)

بدین ترتیب، این مطالعه علی‌رغم محدودیت‌هایی که دارد می‌تواند راهگشای یک برنامه‌ریزی درمانی، حداقل برای طیف سنی کودکان و آن هم در بدترین شرایط یعنی کودکان بدحال و با زمینه‌های مختلف مسئله‌ساز و پیچیده، باشد.

در مطالعات مختلف در نواحی مختلف اروپا و آمریکای شمالی در دهه ۹۰، نشان داده شد که مقاومت به آمپی‌سیلین غالباً به بالاتر از ۳۰٪ رسیده و روز به روز افزایش داشته است، به طوری که ظرف ۵ سال از سال ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۶ از ۲۶٪ در خانم‌های دچار سیستیت بدون عارضه در آمریکا، به ۳۴٪ رسید.^(۱۴)

عوامل خطر ساز

• سن

در این مطالعه نشان داده شد که در آنالیز Univariate در گروه مقاومت همزمان به جنتامایسین و سفتریاکسون، در مقابل سایر بیماران، سن زیر ۴ سال یک عامل خطر ساز است و این مسئله در Logistic regression نیز تایید شد. اینکه چرا سنین شیر خوارگی و نوپایی می تواند عامل خطر ساز برای مقاومت همزمان به جنتامایسین و سفتریاکسون باشد، ممکن است به نحوه practice و مصرف آنتی بیوتیکها در کشور ما برگردد. شیوع بالای عفونت های تنفسی و گوارشی در این سنین و مراجعه بیشتر والدین کودکان شیرخوار و نوپا به پزشک که می تواند با مصرف آنتی بیوتیک های متعدد و غیر ضروری همراه شود، ممکن است توجیه کننده چنین نتیجه ای باشد.

بررسی فاکتورهای خطر ساز در سایر مطالعات، در مورد سن نتایج مختلفی را در برداشته است. در مطالعه ای که در اواخر سال ۱۹۹۹ در کانادا انجام شد، میزان مقاومت E.coli های ادراری نسبت به داروهای خط اول درمان مانند کوتریموکسازول و آمپی سیلین در کودکان زیر ۲ سال به نسبت کودکان ۶-۲ ساله، کمتر بود.^(۱۸) جالب است که بعد از ۶ سالگی نیز میزان مقاومت در E.coli ها مجدداً کاهش می یافت.

در تفسیر نتیجه مربوطه، محققین این مطالعه سعی نموده بودند حضور بیشتر کودکان ۶-۲ ساله را در مهدکودکها و مصرف بیشتر آنتی بیوتیک در چنین شرایطی را به عنوان عامل زمینه ساز ذکر کنند.^(۱۸) در مقابل، در کشور ما، بسیاری از کودکان و به خصوص در شیرخوارگی به مهدکودکها نمی روند، اما به دلایل مشکلات مرتبط با دانش و آگاهی (نسبت به راه های جلوگیری از بیماری های تنفسی و گوارشی)، همچنان میزان مصرف آنتی بیوتیکها در این گروه سنی بالاست؛ به خصوص که در مطالع حاضر، تا نیمی از موارد، دچار مشکلات زمینه ای اورولوژیک (به

صورت مادرزادی) نیز بوده اند.

در مورد تاثیر سن یا همراهی آن با میزان مقاومت، در مطالعه ای در ترکیه نیز مشخص شد که توزیع E.coli های مقاوم و الگوی مقاومت آن ها در گروه های سنی مختلف کودکی متفاوت بوده است.^(۱۷) به هر حال، این مسئله که در سنین پایین، میزان مقاومت همزمان به جنتامایسین و سفتریاکسون بیشتر می باشد، مشکلی نگران کننده است که توجه بیش از پیش همه پزشکان را نسبت به عدم مصرف بی جای آنتی بیوتیک برای این گروه سنی و به خصوص آن هایی که فاکتورهای خطر ساز همزمان دارند را می طلبد. با عنایت به اینکه کودکان کوچکتر بیشتر مستعد اسکارهای کلیدی هستند، اهمیت مسئله بیشتر نیز می شود.^(۱۷)

• جنس

تا به حال مطالعه ای در کودکان که جنسیت بیمار را عامل خطر سازی برای اکتساب E.coli مقاوم ذکر کند، وجود نداشته است. البته در مطالعه بزرگسالان در سنگال، مقاومت به آمپی سیلین در E.coli های ادراری در مردان نسبت به زنان بیشتر بوده است.^(۷)

• سابقه UTI در گذشته

سابقه UTI در یک سال گذشته در بیماران مورد مطالعه در این پژوهش در ۱/۳ موارد مثبت بود. وجود چنین سابقه ای در آنالیز یک طرفه مقاومت به سفتریاکسون، فاکتور خطر سازی معنی دار مشخص گردید و در مقاومت همزمان به جنتامایسین و سفتریاکسون نیز معنی دار بود. این فاکتور خطر ساز در مطالعات مختلف و در نقاط مختلف دنیا نیز قبلاً مورد تایید قرار گرفته است.

در مطالعه نسبتاً جدیدی در یک بیمارستان ارجاعی کودکان در آمریکا، سابقه قبلی UTI در کودکان بستری شده، علاوه بر افزایش میزان موارد غیر E.coli برای UTI بعدی، با افزایش میزان مقاومت E.coli ها نسبت به

آنتی‌بیوتیک‌ها همراه بود.^(۱۶)

در مطالعه سنگال نیز سابقه UTI قبلی یک فاکتور خطر ساز برای مقاومت E.coli های ادراری در UTI بعدی نسبت به کینولون‌ها بود.^(۳) همچنین سابقه UTI در یک سال اخیر، در مطالعه یک بیمارستان عمومی در فرانسه نشان داده شد که با میزان مقاومت E.coli ادراری نسبت به آمپی‌سیلین همراهی دارد.^(۱۴) مطمئناً چنین سابقه‌ای می‌تواند نشان از مشکلات اورولوژیک شناخته شده یا ناشناخته زمینه‌ساز داشته باشد؛ گرچه عود عفونت ادراری در غیاب مشکلات اورولوژیک نیز امری شایع است. چنین بیماری‌هایی برای جلوگیری از عود غالباً روی آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک قرار می‌گیرند که این موضوع نیز ممکن است زمینه‌ای برای ایجاد مقاومت بیشتر جرم‌های آن‌ها در زمان Break through باشد.

در مطالعه قبلی نویسندگان این مقاله در همین مرکز نیز نشان داده شد که در بسیاری از موارد، آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک از نوع سفالوسپورین نسل اول یا سوم بوده که در صورت شکست پروفیلاکسی، نه تنها جرم‌های غیر معمول (non-E.coli) در چنین بیماری‌هایی شایع‌تر بود، بلکه تقریباً نیمی از E.coli های مربوطه نیز به نسل سوم مقاوم بودند؛ بنابراین نوع پروفیلاکسی انتخاب شده نیز در این زمینه موثر است.^(۱۹، ۲۰)

• مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی

حدود ۱/۵ بیمار در این مطالعه نوعی آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی دریافت می‌کردند که نشان از مصرف بالای آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی در جمعیت مورد مطالعه دارد. با توجه به تاثیراتی که مصرف طولانی مدت پروفیلاکسی بر فلور نرمال GI می‌گذارد و نتایج مطالعات قبلی از جمله مطالعه مربوط به الگوی مقاومت در ایزوله‌های ادراری مربوط به Break through UTI^(۲۰) کاملاً قابل توجیه است که این فاکتور خطر ساز، نه تنها در مقاومت به جنتامایسین و سفتریاکسون، بلکه در Logistic regression تنها فاکتور خطر ساز در

مقاومت توأم به جنتامایسین و سفتریاکسون بوده است.

این مسئله در تحقیقات مختلف به شکل‌های مختلف مورد بحث قرار گرفته است. در تحقیق انجام شده در فرانسه، مواجهه قبلی با آنتی‌بیوتیک برای مقاومت به آمپی‌سیلین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها موثر دانسته شده است که عمدتاً کوتریموکسازول و فلوروکینولون‌ها بوده است.^(۱۴) با این وجود، مدت مواجهه متغیر بوده و غالباً آنتی‌بیوتیک‌های مصرف شده ظرف ۶ ماه اخیر مورد نظر قرار گرفته است.^(۱۴) همچنین نشان داده شد که مصرف آنتی‌بیوتیک‌های

پروفیلاکسی همچون آموکسی‌سیلین، کوتریموکسازول و نیتروفورانتوئین در مطالعه بیمارستان ارجاعی کودکان در آمریکا، امکان بروز جرم‌های non-E.coli را در UTI های Break through بالا برده و میزان مقاومت در کل ایزوله‌های جدا شده نسبت به سفتریاکسون و جنتامایسین، به شدت افزایش یافته است.

در این مطالعه هیچ بیماری سفالوسپورین به عنوان پروفیلاکسی دریافت نمی‌کرد، اما احتمالاً هر نوع پروفیلاکسی می‌تواند فلور باکتریال بیمار را تغییر داده و ریسک مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های غیر مرتبط را نیز بالا ببرد. از طرف دیگر چنین بیماری‌هایی غالباً مشکلات سیستمیک و اورولوژیک مختلفی نیز دارند که آن‌ها را در اکتساب ارگانیزم‌های مقاوم مستعد می‌کند.^(۱۷)

مطالعه‌ای که در کانادا انجام شد نیز نشان داد که کودکان با سابقه مصرف بیش از ۴ هفته آنتی‌بیوتیک در ۶ ماه گذشته (نسبت به UTI)، ۲۳ برابر بیشتر در خطر اکتساب E.coli های ادراری مقاوم به کوتریموکسازول بودند.^(۱۸)

یک مطالعه مورد شاهدهی در انگلستان نیز نشان داد که چنانچه تری متوپریم یا آموکسی‌سیلین بیش از ۷ روز در عرض ماه گذشته مصرف شده باشد، خطر مقاوم شدن E.coli به آن‌ها افزایش می‌یابد.^(۲۱)

• کاتتر ادراری

داشتن کاتتر ادراری در زمان بروز UTI اخیر و همچنین

و از طرف دیگر ممکن است آنتی‌بیوتیک‌هایی نیز برای کنترل آن مصرف شوند که از نظر تئوریک بتواند به کلونیزاسیون و باقی ماندن E.coli های مقاوم بینجامد، اما حداقل در این مطالعه، تاثیری در افزایش مقاومت نداشت.

• مشکلات زمینه‌ای اورولوژیک

در E.coli های مقاوم به جنتامایسین، حدوداً در نصف موارد، VUR وجود داشت که این همراهی معنی‌دار بود، اما برای مثانه نوروژنیک معنی‌دار نبود. در موارد E.coli مقاوم به سفتریاکسون، همراهی VUR و NB Neurogenic (Bladder) هر دو معنی‌دار بود. همچنین در آنالیز یک طرفه برای مقاومت همزمان به سفتریاکسون و جنتامایسین، وجود VUR معنی‌دار بود (اما برای NB معنی‌دار نبود).

البته در Logistic regression، این عوامل خطر ساز معنی‌دار نشدند. به هر حال در مطالعه‌ای در اسرائیل که عمدتاً به بررسی مسائل مرتبط با UTI های non-E.coli در مقابل UTI های ناشی از E.coli در کودکان پرداخت، تا نیمی از موارد نوعی اختلال زمینه‌ساز ادراری همچون هیدرونفروز، VUR، سیستم‌های جمع‌کننده دوبله، کلیه‌های مولتی کیستیک-دیسپلاستیک و NB را داشتند و حضور این ضایعات یک عامل خطر ساز برای UTI با جرم‌هایی غیر از E.coli بود که خود معمولاً از مقاومت بالایی برخوردار بودند.^(۱)

در مطالعه بیمارستان ارجاعی در آمریکا نیز نزدیک به ۱/۴ موارد از بیماران وارد مطالعه شده، دچار VUR بودند که درصد جداسازی E.coli به نسبت موارد فاقد VUR، در آن‌ها کمتر بود.^(۱۷)

در مورد E.coli های مقاوم به کوتریموکسازول در مطالعه کانادا نشان داده شد که کودکان دچار ناهنجاری‌های سیستم ادراری-تناسلی، ۲/۴ برابر خطر UTI با E.coli های مقاوم به کوتریموکسازول در آن‌ها بیشتر است.

• سابقه جراحی در یک ماه گذشته

سابقه جراحی در یک ماه گذشته می‌تواند از نظر بستری

در عرض یک سال گذشته در آنالیز Univariate، یک ریسک فاکتور برای مقاومت به سفتریاکسون مشخص گردید. جالب است که حدود ۱/۳ موارد E.coli مقاوم به سفتریاکسون دچار مثانه نوروژنیک بودند که معمولاً یکی از درمان‌های مربوط به آن کاتتریزاسیون متناوب است و در آنالیز Univariate این ریسک فاکتور نیز رابطه معنی‌داری با مقاومت به سفتریاکسون داشت. همچنین در مقاومت به هر دو دارو، استفاده از کاتتر در طی سال گذشته معنی‌دار بود. گرچه مطالعه انجام شده در سنگال رابطه‌ای بین کاتتریزاسیون قبلی با مقاومت در سوش‌های E.coli نشان داد،^(۷) اما در مطالعه انجام شده در فرانسه، استفاده از کاتتر ادراری در یک سال گذشته، به عنوان فاکتور خطر ساز برای مقاومت به آمپی‌سیلین نشان داده شده است.^(۱۴)

• مقاومت به سفتریاکسون یا جنتامایسین

در این مطالعه مشخص شد که در آنالیز Univariate چنانچه یک E.coli به جنتامایسین مقاوم بود، همراهی معنی‌داری با مقاومت به سفتریاکسون نیز داشت و بالعکس. چنین مسئله‌ای در Logistic regression نیز تأیید شد. این مسئله نشان می‌دهد که آنچه جرم‌های فلور روده را تحت تأثیر قرار می‌دهد و عامل القای مقاومت است، می‌تواند برای مقاومت به جنتامایسین و سفتریاکسون در اکثر موارد تأثیر مشابه داشته باشد. برخی مطالعات پیشنهاد می‌کند که بروز مقاومت در جرم‌ها ممکن است لزوماً ربطی به آنتی‌بیوتیک مصرفی نداشته باشد و ابعاد مشکل بیش از حد تصور باشد.^(۲۱)

• سابقه اسهال در یک ماه گذشته

سابقه اسهال در یک ماه گذشته در هیچ موردی به عنوان فاکتور خطر ساز برای UTI مقاوم با E.coli نسبت به جنتامایسین و سفتریاکسون مشخص نگردید. اگر چه بروز اسهال احتمال بروز UTI را از نظر تئوریک به خاطر بروز مشکلات بهداشتی ممکن است افزایش دهد

واضحی وجود داشت. در کل جدا از اقدامات تهاجمی و داروها از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها در هنگام بستری، به نظر می‌رسد مواجهه با محیط بیمارستان خود به خود می‌تواند در تغییر فلور GI نقش داشته باشد. جالب است که در یکی از زیر گروه‌های تشکیل شده (که همگی به جنتامایسین حساس بودند) تنها عامل خطر ساز معنی‌دار از نظر همراهی با حساسیت یا مقاومت به سفتریاکسون، سابقه بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته بود.

این مسئله گاهاً به صورت اختصاصی برای بستری شدن در یک بخش خاص بیمارستان مطرح شده است^(۱۴) و یا در مطالعه کانادا، حتی بستری شدن برای یک بار در عرض یک سال گذشته برای کودک، به عنوان یک ریسک فاکتور معنی‌دار برای E.coli مقاوم به کوتریموکسازول شناخته شد.^(۱۸) در اینجا خلاصه‌ای از میزان مقاومت E.coli به این دو آنتی‌بیوتیک در مطالعات مختلف دنیا با ذکر سال و محل جغرافیایی و در صورت لزوم، مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده جهت مقایسه آورده می‌شود:

اخیر در بیمارستان، کانتترگناری ادراری، بی‌حرکتی فرد، دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک و مسائلی نظیر آن دخیل باشد و در آنالیز Univariate، یک فاکتور خطر معنی‌دار برای E.coli مقاوم به سفتریاکسون بود. با این وجود به نظر نمی‌رسد خود فاکتور مستقلی باشد و نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

• سابقه بستری در بیمارستان

سابقه بستری در بیمارستان به خصوص در ۶ ماه گذشته، و به هر دلیل، می‌تواند فاکتور خطر ساز مهمی باشد. این مسئله به وضوح در آنالیز Univariate و نیز Logistic regression در مورد مقاومت به سفتریاکسون نشان داده شد. به این ترتیب احتمالاً در طی بستری، کلونیزاسیون E.coli های مقاوم بیمارستانی در دستگاه GI می‌تواند عامل UTI بعدی باشد که البته چنین تئوری نیاز به تایید دارد. همچنین سابقه بستری در آنالیز Univariate برای مقاومت توأم E.coli به جنتامایسین و سفتریاکسون معنی‌دار بود و برای مقاومت به جنتامایسین نیز Trend

محل مطالعه	سال	مقاومت به جنتامایسین	مقاومت به سفتریاکسون	Setting	Comment
سنگال	۲۰۰۵	٪۶/۸	٪۶/۵	کودکان و بزرگسالان بستری و سرپایی	مقاومت به آمیکاسین و ایمپنم کمتر از ٪۱ ولی به کینولونها ٪۱۸/۶ بوده تا ۲/۳ موارد به آمپی سیلین و کوتریموکسازول مقاوم بودند.
آمریکا	۲۰۰۲	٪۱	صفر	بزرگسالان، بیماران سرپایی	موارد مقاومت به این دو آنتی‌بیوتیک حتی در موارد مقاوم به کوتریموکسازول نیز بسیار نادر بود.
کانادا	۱۹۹۹	٪۲/۹	٪۰/۱	کودکان، بستری؛ مرکز ارجاعی	۱/۳ موارد به کوتریموکسازول و نزدیک به نیمی از موارد به آمپی سیلین مقاوم بودند.
ترکیه	۲۰۰۶	مقاومت به آمیکاسین ٪۴/۹ و برای جنتامایسین کمی بیشتر بود	٪۷/۵	کودکان	حدود ۲/۳ موارد به کوتریموکسازول و آمپی سیلین مقاوم بودند.
انگلستان	۲۰۰۷	-	-	کودکان و بزرگسالان سرپایی	٪۴۰ مقاومت به آمپی سیلین، ٪۱۷ مقاومت به کوتریموکسازول
اسرائیل	۲۰۰۵	٪۹	صفر	کودکان، بستری، مرکز ارجاعی	٪۶۲ مقاومت به آمپی سیلین، ٪۲۸ مقاومت به کوتریموکسازول
آمریکا	۲۰۰۵	٪۱ در کودکان بدون پروفیلاکسی و ٪۵ در کودکان با پروفیلاکسی	٪۳ در کودکان بدون پروفیلاکسی و ٪۲۷ در کودکان با پروفیلاکسی	کودکان، بستری، مرکز ارجاعی	٪۷ مقاومت به نیتروفورانتوئین

اندیکاسیون‌های مصرف و نوع آنتی‌بیوتیک دقیقاً تبیین و مدت مصرف به حداقل ممکن کاهش یابد. مسائل و مشکلات مرتبط با ایزولاسیون بیمار و احتیاط‌های مرتبط با شستشوی دست‌ها و اقدامات کنترل عفونت در بیمارستان باید مورد تاکید قرار گیرد. نحوه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در سطح جامعه و به خصوص برای کودکان کم‌سن‌وسال باید مورد بازبینی جدی قرار گیرد.

۲- در کودک تب دار و بی حالی که نیاز به درمان تجربی پیلونفریت دارد باید توجه کرد که در بیماران این مرکز ارجاعی، به خصوص اگر از ریسک فاکتورهایی که برای مقاومت به هر دو آنتی‌بیوتیک وجود دارد (مانند UTI در سال گذشته، کاتتر ادراری در سال گذشته، اختلالات اورولوژیک همراه، بستری اخیر در بیمارستان و سن زیر ۴ سال) چند مورد وجود داشته باشد، بهتر است از داروهای جایگزین استفاده شود. در این زمینه باید مطالعه بیشتری صورت پذیرد تا بتوان داروهای بی خطر و موثر را برای چنین مواردی پیشنهاد کرد.

۳- کلیه ریسک فاکتورهایی که در این مطالعه معنی‌دار شناخته شده‌اند، باید طی پروتکلی همراه با بخش نفرولوژی، جهت استفاده در درمان تجربی به صورت سوال‌های از پیش تنظیم شده مورد بررسی قرار گرفته و به خصوص در کودکان با آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی (علی‌الخصوص اگر سفالوسپورین‌ها باشد) باید در انتخاب درمان تجربی دقت بسیار کرد.

از آنجا که (Extended Spectrum Beta Lactamase) ESBL در این مرکز چک نمی‌شود، نسبت به مکانیسم‌های دقیق مقاومت در سوش‌های مورد مطالعه نمی‌توان اظهار نظر کرد. همچنین می‌توان به جای روش Disk diffusion، از روش تعیین MIC یا سایر روش‌های کمی استفاده کرد که دقت را بسیار بیشتر می‌کند. البته تکنیک مورد استفاده در این روش همچنان مورد قبول بوده و با معیارهای استاندارد و NCCLS در دنیا، با سایر مراکز علمی دنیا قابل مقایسه است.

نتیجه گیری

این مطالعه گرچه در یک مرکز ارجاعی نفرولوژی- عفونی کودکان انجام شد، اما میزان مقاومت به سفتریاکسون و جنتامایسین در گروه بیماران مطالعه حاضر واقعاً نگران کننده و از تمام مراکز ارجاعی دنیا نیز بالاتر است. ضمن اعلام نیاز به بررسی‌های دوره‌ای با حداکثر دقت تشخیصی و کنترل ESBL در جرم‌های جدا شده، پیشنهاد می‌شود اقدامات ریز انجام شود:

۱- ریسک فاکتورهای خطر ساز برای مقاومت به جنتامایسین و سفتریاکسون تا حد امکان کاهش یابد. از گذاشتن کاتترهای غیر ضروری ادراری و بستری بی مورد موارد UTI در بخش‌ها باید اجتناب کرد. هر گونه اختلال اورولوژیک قابل اصلاح باید اصلاح شده و در مورد استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک باید

فهرست منابع

1- Marcus N , Ashkenazi S , Yaari A, Samra Z , Livni G.. Non – Escherichia coli versus Escherichia coli community – acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center , relative frequency , risk factors , antimicrobial resistance and outcome. *Pediat Infect Dis J* 2005; 24(7): 581-584.

2- Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM , Jenson HB , eds. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 18 th ed.

Philadelphia:Saunders; 2007.p. 2221 – 2269.

3- Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D.. Prevalence of UTI in febrile infants. *J Pediatr* 1993 ; 123; 17.

4- Shaw KN, Gorelick M, Mc Gowan KL, Rushton HG, Jantusch B. Prevalence of UTI in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102 (129): e 16.

5- 2007 UpToDate 15.2; UpToDate, Inc. 95 Sawyer Rd. Waltham, MA 02453. <http://www.uptodate.com>

6- Gonzales ET, Roth Dr. Urinary Tract Infection. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, eds. Oski's pediatrics Principles & Practice. 4 th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p.1836 – 1840.

7- Dormigny JA , Nabeth P , Juergens , Behr A, Perrier-Gros-Claude JD.. Risk factors for antibiotic – resistant Escherichia coli isolated from community – acquired urinary tract infections in Dakar , Senegal. JAC 2005 ; 56: 236 – 239.

8- Watson AR , Taylor CM , MC Graw M. Disorders of the urinary system. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics. 6 th ed. Edinburgh: Churchill – Livingstone ; 2003.p. 613 – 620.

9- Kern MB , Klemmensen T , Fridmodt – Moller N, Skirrow MB. Susceptibility of Danish Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia , and distribution of sul genes coferring sulphonamide resistance. JAC 2002 ; 50: 513- 516.

10- Sharifian M , Karimi A , Fallah F, RafieeTabatabaei S, Anvaripour N.. Microbial resistance pattern in urinary tract infections :A single center experience. Iranian Scientific Microbiology Association Report 2006: 4(15): 13-15.

۱۱- قاضی مقدم بهروز، قائمی عزت الله، وکیلی محمد علی و همکاران. مقاومت آنتی-بیوتیکی در عوامل باکتریال جدا شده از عفونت‌های ادراری در شهر گرگان. مجله اورولوژی ایران ۱۳۸۱؛ ۹(۳۵): صفحات ۳۹-۳۵.

۱۲- میرصالحیان اکبر، جبل عاملی فرشته، میرافشار محمد و همکاران. بررسی الگوی مقاومت ایزوله‌های اشریشیاکلی و تعیین اولیه سویه‌های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs). خبرنامه انجمن علمی میکروبی شناسی ایران سال چهارم؛ ۴ (۱۵): صفحات ۳۴-۳۲.

۱۳- امامی محمد حسن، معظم الهام، ریاضی حمیدرضا. بررسی

کشت‌های ادراری در تعدادی از آزمایشگاه‌های شهر اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۷۹؛ ۱۸(۵۹): صفحات ۹-۷.

14- Sotto A , Merle De Boever C , Fabbro – Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J.. Risk factors for antibiotic – resistant Escherichia coli isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. JCM 2001 ; 39(2): 438-444.

15- Kahlmeter G , Menday P , Cars O. Non – hospital antimicrobial usage and resistance in community – acquired Escherichia coli urinary tract infection. JAC 2003; 52: 1005 -1010.

16- Burman WJ , Breese PE , Murray BE, Singh KV, Batal HA, MacKenzie TD , et al . Conventional and molecular epidemiology of Trimethoprim – Sulfamethoxazole resistance among urinary Escherichia coli isolates. Am J Med 2003; 115: 358 – 361.

17- Lutter SA , Currie ML , Mitz LB , Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159 (10): 924- 928.

18-Allen UD , Mac Donald N , Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to " first – line " antimicrobials among urinary tract isolates of Escherichia coli in children. J Am Med Child 1999 ; 160(10): 1436 – 1440.

19- Yuksel S , Ozturk B , Karaz A , Ozçakar ZB, Acar B, Güriz H . Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2006 Nov ; 28 (5): 413- 6.

20- Investigation of types and patterns of microorganisms causing breakthrough UTI in children in "Aliasghar hospital" in 2007. A medical thesis for Doctoral degree. By Dr Shahab Mohandessi. Supervisor: Dr A.R Natheghian. Thesis Number 4296.

21- Hillier S , Roberts Z , Dunstan F , Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic – resistant community – acquired urinary tract infection: a case – control study. JAC 2007; 60(1): 92- 99.

Incidence and Risk Factors for Gentamicin and Ceftriaxone Resistant E.coli Causing Urinary Tract Infection in Children Admitted in Hazrat-e-Ali Asghar Hospital

***A.R. Nateghian, MD^I M. Parvin, MD^{II}
P. Rohani, MD^{III} M. Tabrizi, MD^{III}**

Abstract

Background and Aim: There are increasing concerns regarding antimicrobial resistance in Iran. Data are limited on the prevalence and risk factors associated with resistant organisms, including Escherichia coli (E.coli) which is the most common cause of urinary tract infection (UTI). The aim of this study was to evaluate the prevalence of resistance and risk factors for resistance to gentamycin (GEN) , ceftriaxone (CFX) and a combination of both of them in E. coli strains isolated from hospitalized patients with acute UTIs in Tehran, Iran.

Materials and Methods: We performed a prospective descriptive case -control study from March 2005 to March 2008 among all cases of UTI in children from 1 month up to 12 years of age who were admitted to Ali Asghar Childrens Hospital (a referral pediatric center in Iran). Positive urine cultures with E.coli were further classified to sensitive, intermediate and resistant strains according to standard NCCLS method. Evaluated risk factors were checked within case control groups and the results were analyzed first by Chi square and then Logistic regression tests using SPSS V.15 software.

Results: A total of 125 E. coli were isolated. Resistance rates were 38.4% for CFX , 24% for GEN and 20% for CFX+GEN. Univariate analyses selected the following factors as being significantly associated with E. coli resistance: I) for resistance to GEN: prophylactic antibiotic (OR=3.5, p=0.006), urologic disorder (OR=2.4 , p=0.04), resistance to CFX (OR=15.7 , p=0.000), Vesicourethral reflux (VUR) (OR=2.7 , p=0.021) , with a trend toward significance for prior (1 year) urinary catheter (OR=2.5, p=0.052), and prior (6 months) hospitalization (OR=2.2 , p=0.055) ; II) for resistance to CFX: prior (1 year) UTI (OR=2.6 , p=0.012) , prophylactic antibiotic (OR=4.2 , p=0.001), urinary catheter (at present) (OR=4.8 , p=0.007) , prior (1 year) urinary catheter (OR=3.3 , p=0.006), urologic disorder (OR=2.7 , p=0.007) , prior (1 month) surgery (OR=8.8 , p=0.03) , prior (6 months) hospitalization (OR=4.2 , p=0.000) , resistance to GEN (OR=15.7 , p=0.000) , VUR (OR=2.2 , p=0.04) and NB (OR=3.9 , p=0.003) ; III) for resistance to CFX+GEN: age < 4 years (OR=3.9 , p=0.025) , prior (1 year) UTI (OR=2.5 , p=0.038) , prophylactic antibiotic (OR=4.1 , p=0.002) , prior (1 year) urinary catheter (OR=2.7 , p=0.036) , urologic disorder (OR=2.9 , p=0.02) , prior (6 months) hospitalization (OR=2.5 , p=0.037) , and VUR (OR=2.8 , p=0.022).

We also used Logistic regression analyses for risk factors which had p<0.05 in univariate analyses. The results were: I) for resistance to GEN: resistance to CFX (Sig. = 0.000, EXP (B) = 13.5); II) for resistance to CFX: Prior (6 months) hospitalization (Sig.= 0.047, EXP (B) = 2.9) , resistance to GEN (Sig. = 0.000 , EXP (B) = 15.6); III) for resistance to CFX + GEN: age (<4 years) (Sig. = 0.040 , EXP (B) = 4.3)

Conclusion: Recognized risk factors must be considered when deciding for empiric therapy in children especially in referral centers. We hope that our results will contribute to the development of strategies aimed at limiting the evolution of antimicrobial resistance in Iran.

Key Words: 1) Escherichia coli 2) Antimicrobial resistance 3) Urinary Tract Infection
4) Gentamicin 5) Ceftriaxone

This article is a summary of the thesis by P.Rohani, MD and M. Tabrizi, MD under supervision of A.R. Nateghian , MD and consultation with M. Parvin, MD (2008).

I) Assistant Professor of Pediatric Infectious Diseases, Zafar Str, Shariati Ave, Hazrat-e-Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (Corresponding Author)*

II) Assistant Professor of Pathology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

III) General Physician