

بررسی شیوع عفونت ادراری حاد با اشریشیاکلی مقاوم به جنتامایسین و سفتریاکسون و عوامل خطرساز آن در کودکان بستری در بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)

چکیده

زمینه و هدف: هم اکنون افزایش مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌ها در ایران موجب نگرانی شده است. مطالعات حدودی در زمینه شیوع و ریسک فاکتورهای همراه با مقاومت ارگانیسم‌ها شامل اشریشیاکلی که شایع ترین عامل سبب عفونت ادراری است، انجام شده است. این پژوهش به منظور ارزیابی شیوع مقاومت و ریسک فاکتورهای اولمی نسبت به جناتامایسین، سفتیرایکسون و هر دوی آن‌ها تواند در گونه‌های اشریشیاکلی جدا شده از بیماران مبتلی شده با تشخیص عفونت ادراری حاد در تهران و در جمعیت کودکان انجام گردد.

یافته‌ها: در کل ۱۲۵ اینوله اشريشياکلي جمع آوري شد. ميزان مقاومت، $3/87$ برای سفترياکسون، 24% برای جنتاميسين و 20% نسبت به هر دو آلتی بوتيك سفترياکسون و جنتاميسين تواماً بود. طبق آناليز Univariate باکترها به طور معنی داری با مقاومت اشريشياکلي همراهی داشتند:

(I) برای مقاومت به جنتامایسین: آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک همراه(OR=۰/۰۰۷ و p=۰/۰۵)، اختلالات اورولوژیک همراه(OR=۰/۰۰۷ و p=۰/۰۴)، مقاومت به سفتیریاکسون (OR=۱۵/۷ و p=۰/۰۰۰)، ریفلاکس وزیکواورترال (OR=۲/۷ و p=۰/۰۲۱)، یا یک نتمندی به سمت معنی دار بودن برای سابقه کاتر ادراری در یک سال گذشته(OR=۰/۰۵۲ و p=۰/۰۵۰) و همچنین برای سابقه استرسی در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته(OR=۰/۰۰۵ و p=۰/۰۰۰)، (II) برای مقاومت به سفتیریاکسون: سابقه عفونت ادراری طی یک سال گذشته(OR=۰/۰۱۲ و p=۰/۰۰۷)، (III) برای مقاومت به سفتیریاکسون: ساختار ادراری در حال حاضر (OR=۰/۰۷۴ و p=۰/۰۰۸)، آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک(OR=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۴)، کاتر ادراری در ۶ ماه گذشته(OR=۰/۰۰۷ و p=۰/۰۰۷)، ساختار ادراری طی یک سال گذشته(OR=۰/۰۰۶ و p=۰/۰۰۷)، اختلالات اورولوژیک همراه(OR=۰/۰۰۷ و p=۰/۰۰۷)، سابقه چراحی طی یک ماه گذشته(OR=۰/۰۲۰ و p=۰/۰۰۸)، سابقه بسترسی در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته(OR=۰/۰۰۲ و p=۰/۰۰۷)، سابقه چراحی طی یک سال گذشته(OR=۰/۰۰۳ و p=۰/۰۰۷)، ریفلاکس وزیکواورترال(OR=۰/۰۰۴ و p=۰/۰۰۷)، (IV) برای مقاومت به جنتامایسین(OR=۰/۰۰۳ و p=۰/۰۰۴)، مقاومت به نورولوژیک(OR=۰/۰۰۳ و p=۰/۰۰۴)، (V) برای مقاومت به هر دو آنتی بیوتیک جنتامایسین و سفتیریاکسون: سن کمتر از ۴ سال (OR=۳/۹ و p=۰/۰۲۰)، سابقه عفونت ادراری طی یک سال گذشته(OR=۰/۰۲۸ و p=۰/۰۰۷)، آنتی بیوتیک بسترسی در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته(OR=۰/۰۰۳۸ و p=۰/۰۰۷)، (VI) برای مقاومت به نورولوژیک(OR=۰/۰۰۲ و p=۰/۰۰۱)، عفونت ادراری طی یک سال گذشته(OR=۰/۰۳۱ و p=۰/۰۰۷)، (VII) برای مقاومت به سفتیریک(OR=۰/۰۰۲ و p=۰/۰۰۸)، (VIII) برای مقاومت به سفتیریاکسون: سابقه بسترسی در بیمارستان در طی ۶ ماه گذشته(OR=۰/۰۰۲۷ و p=۰/۰۰۷) و ریفلاکس همراه(OR=۰/۰۰۲۲ و p=۰/۰۰۸). بعد از وارد کردن ریسک فاکتورهای با $p < 0/05$ در آنالیز Logistic regression مین ترتیب نتایج حاصل شد: (I) برای مقاومت به جنتامایسین: مقاومت به سفتیریاکسون (OR=۱۵/۰ و p=۰/۰۰۰)، (II) EXP(B)=۱۱/۵ و Sig.=۰/۰۰۰، (III) EXP(B)=۱۵/۶ و Sig.=۰/۰۰۰، (IV) EXP(B)=۰/۰۱۵ و Sig.=۰/۰۴۷؛ (V) EXP(B)=۰/۰۲۹ و Sig.=۰/۰۰۷؛ (VI) EXP(B)=۰/۰۱۵ و Sig.=۰/۰۰۷؛ (VII) EXP(B)=۰/۰۰۴ و Sig.=۰/۰۰۴؛ (VIII) EXP(B)=۰/۰۰۴ و Sig.=۰/۰۰۴.

نتیجه‌گیری: برای بیمارستان‌های ارجاعی و در گروه سنی کودکان چنانچه درمان امپابریک عفونت ادراری مدد نظر باشد، باید به عوامل خطرساز مذکور به خصوص در بیماران بدهال توجه و درمانی متناسب با شرایط بیمار منتخب کرد. همچنین نتایج این مطالعه از نظر اقدامات کنترلی برای کاهش میزان بالای مقاومت مشاهده شده به پرتوهای متناول خطر اول حائز اهمیت است.

۱- اشریشیا کولی ۲- مقاومت آنتی بیوتیکی ۳- عفونت ادراری- حاد ۴- جنتامایسین
کلیدواژه‌ها: سفتریاکسون

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

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر دکتر پاتن آ روحانی و دکتر مهرناز تبریزی جهت دریافت درجه دکترای علومی 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

نوع آنتیبیوتیک انتخابی برای درمان تجربی UTI در حال حاضر مورد بحث است، چرا که هم اکنون ۵۰-۲۰٪ از آنها، حتی در کشورهای توسعه یافته جهان، به آنتیبیوتیک‌های خط اوّل درمان مقاوم هستند.^(۱) 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.^(۲-۴)

میزان مقاومت باکتری‌ها به آنتیبیوتیک‌ها در مناطق مختلف مقاوم است.^(۱۱-۱۲) به همین دلیل داشتن اطلاعات درباره الگوی مقاومت آنتیبیوتیکی باکتری‌ها در هر منطقه و عوامل همراه یا خطرساز 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 شده در مقایسه با نوع بیمارستانی، Community -acquired سابقه مصرف آنتیبیوتیک خارج از بیمارستان، بیماری مزمن زمینه‌ای، اختلال دستگاه ادراری تناسلی، بخش بستری در بیمارستان، مصرف داروهای ایمونوساپرسیو و سابقه جراحی اخیر به عنوان عوامل مرتبط با افزایش خطر مقاومت به آنتیبیوتیک‌های متداول تجربی مطرح شده‌اند.^(۱۳-۱۶)

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.^(۱۷)

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

عفونت دستگاه ادراری (Urinary Tract Infection-UTI) یکی از شایع ترین بیماری‌های عفونی در کودکان است.^(۱) ۵-۳٪ 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.^(۳-۴)

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 Pelvic Urethral Junction (Obstruction-PUJO)، اورتوفسل و سایر اروپاتی‌های انسدادی به عنوان عوامل زمینه ساز تکرار عفونت یا صدمه به بافت کلیوی یا ریفلاکس مثانه به حالت (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 انترباکتریا، مسئول ایجاد ۹۰-۷۵٪ 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 وریدی در هر کودکی با علائم سیستمیک شدید لازم است. درمان اولیه در نوزادان معمولاً آمپی سیلین و جنتامایسین وریدی و در کودکان با سن بیشتر، سفالوسپورین‌ها مثل سفوتابکسیم می‌باشد.^(۸)

نداشته باشد،

- بیمارانی که تعداد لکوسیت در hpf ادرارشان کمتر از ۵ عدد بود، مگر بیمارانی که نیتریت ادرار مثبت در A/U/A داشتند،
- مواردی که مقاومت Intermediate باشد و نتوان تصمیم‌گیری نمود،
- در نمونه‌های تکراری از یک بیمار، اگر پروفایل نمونه‌ها متفاوت بود، حذف می‌گردیدند (در غیر این صورت یک نمونه محسوب می‌شود) و
- چنانچه در نهایت تشخیص UTI در بیمار توسط پژشک مربوط رد شده باشد.

نمونه‌های ادراری (به روش‌های midstream clean – catch آسپیراسیون سوپرایپیک و کانتریزاسیون مثانه) در ظرف‌های استریل تهیه شده و ظرف ۲۰ دقیقه به آزمایشگاه فرستاده شدند. با استفاده از محیط‌های کشت Mc conky Agar و استفاده از میکروب‌های کالبیره به شکل زیگ‌زاگ از ظرف‌های استریل به ظرف‌های محیط کشت انتقال یافتند. بعد از گذشت ۲۴ ساعت، میزان رشد باکتری مشاهده شده و سپس تعداد کلونی‌ها شمرده شده و در عدد ۲۰۰ ضرب شدند. محیط کشت برای آنتی‌بیوگرام، Muller – Hinton agar بود.

کشت‌های مثبت E.coli با انجام آنتی‌بیوگرام به روش Disk diffusion بر طبق توصیه NCCLS به سه دسته Resistant و Intermediate و Susceptible تقسیم شدند. دو محقق طرح روزانه به آزمایشگاه بیمارستان مراجعه و کشت‌های ادراری E.coli با $\geq 10^5$ Colony count را پیگیری و نتایج آنتی‌بیوگرام آنها را از نظر مقاومت یا حساسیت به جنتامايسین و سفتریاکسون ثبت می‌نمودند. موارد مقاوم به یک آنتی‌بیووتیک، گروه مورد (case) و موارد حساس به آن آنتی‌بیووتیک را، گروه شاهد (control) تشکیل می‌داد. همچنین موارد مقاوم به هر دو آنتی‌بیووتیک، گروه مورد و موارد حساس به هر دو آنتی‌بیووتیک، گروه شاهد را تشکیل می‌داد. به این ترتیب، در نهایت امکان پیدا شدن ۳ گروه اصلی

است. بدین ترتیب در این مطالعه ابتدا عوامل خطرساز برای بروز عفونت ادراری با E.coli مقاوم به جنتامايسین و سفتریاکسون تعیین و در عین حال به تفکیک به تعیین ریسک فاکتورها برای مقاومت E.coli ادراری به سفتریاکسون به تنهایی؛ جنتامايسین به تنهایی؛ و به هر دو به طور همزمان پرداخته شد. از طرف دیگر درصد فراوانی مقاومت E.coli ادراری نسبت به سفتریاکسون، جنتامايسین 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 می‌دادند. بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) یک بیمارستان تخصصی و ارجاعی بیماری‌های اطفال در تهران می‌باشد که دارای ۱۴۶ تخت بوده و تعداد متوسط بیماران بستری در این مرکز طی یک سال حدوداً ۵۱۳۰ بیمار می‌باشد.

نمونه‌گیری 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 colony count $\geq 10^5$ cfu/ml داشتند، در صورتی که دارای علائم مرتبط با عفونت ادراری بودند و 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

SPSS regression , Multivariate استفاده شد. $p < 0.05$ در آزمون Chi-square معنی دار تلقی شده است. سپس تمامی متغیرها با $p < 0.05$ در آزمون Chi-square وارد آنالیز Logistic regression شده و ریسک فاکتورهای نهایی تعیین شده اند.

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 بیماران هیچ گونه هزینه ای را برای انجام این طرح متحمل نشدند. در تمامی مراحل تحقیق، بررسی کنندگان به تمامی اصول اخلاقی عهده نامه هلسینکی متعهد بوده اند.

یافته ها

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

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

۳۰ ایزو له E.coli (٪ ۲۴) به جنتامایسین و ۸ ایزو له E.coli (٪ ۴/۲۸) به سفتیریاکسون مقاوم بودند. ۲۵ ایزو له E.coli (٪ ۲۰) به هر دو آنتی بیوتیک مقاوم بودند. ۲۳ ایزو له E.coli (٪ ۱۸/۴) به جنتامایسین حساس، ولی به سفتیریاکسون مقاوم بودند. در نهایت ۵ ایزو له E.coli (٪ ۴) به سفتیریاکسون حساس، ولی به جنتامایسین مقاوم بودند.

درصد و توزیع فراوانی خصوصیات دموگرافیک و فاکتورهای خطرساز در افراد و سوش های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ مشاهده می شود. جدول شماره ۲ آنالیز

شاهد و مورد به شکل زیر وجود داشت.

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

GEN: Gentamycin

CFX: Ceftriaxone

پس از ثبت نتایج کشت ادراری و آنتی بیوگرام، بیماران مربوطه، از طریق پر کردن 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 زمینه ای (گوارشی، ریوی، نقص اینمی، سایر موارد)، سابقه اسهال در یک ماه اخیر، اختلالات اورولوژیک (VUR) و grade آن، اورتروسل، مثانه نوروژنیک، سنگ های ادراری قبلی و فعلی و سایر اختلالات اورولوژیک)، داشتن کاتتر ادراری، سابقه استفاده از کاتتر ادراری ظرف یک سال گذشته، سابقه بسترهای در بیمارستان در ۶ ماه گذشته به هر دلیل، استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو 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 می یافتد.

در نهایت گروه های شاهد و مورد از نظر وجود متغیرهای مورد بررسی، توسط روش های آماری با یکدیگر مقایسه می شدند. 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 خطرساز برای مقاومت به هر کدام از آنتی بیوتیک ها به تنها یی از آنالیز Univariate و سپس برای تکمیل ریسک فاکتورهای مقاومت به هر دو آنتی بیوتیک از آنالیز Logistic

معنی دار بودن (Trend towards significance) برای مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک جنتامایسین دارند.

از طرف دیگر سابقه ابتلاء به UTI طی یک سال گذشته (OR=۲/۶ و $p=.012$)، مصرف آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک برای UTI (OR=۴/۲ و $p=.001$)، داشتن کاتتر ادراری در حال حاضر (OR=۴/۸ و $p=.007$)، استفاده از کاتتر ادراری طی یک سال گذشته (OR=۳/۳ و $p=.006$)، اختلالات اورولوژیک همراه (OR=۲/۷ و $p=.007$)، سابقه جراحی طی یک ماه گذشته (OR=۸/۸ و $p=.003$)، سابقه بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته (OR=۴/۲ و $p=.000$)، مقاومت به جنتامایسین (OR=۱۵/۷ و $p=.000$)، ابتلاء به VUR (Neurogenic bladder) NB (OR=۲/۲ و $p=.004$) و ابتلاء به سفتریاکسون (OR=۳/۹ و $p=.003$) به طور معنی داری با مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک سفتریاکسون همراهی دارند.

همچنین سن کمتر از ۴ سال یک تمايل به سمت معنی دار بودن (Trend towards significance) برای مقاومت نسبت به سفتریاکسون دارد (OR=۲/۲ و $p=.066$).

از ۲۵ نفر بیماری که به هر دو آنتی بیوتیک جنتامایسین و سفتریاکسون مقاوم بودند، ۹ نفر پسر و ۱۶ نفر دختر بودند، ولی هیچ ارتباط معنی داری بین جنس و مقاومت به هر دو آنتی بیوتیک حاصل نشد ($p=.018$).

آنالیز Univariate نشان داد که مقاومت به هر دو آنتی بیوتیک جنتامایسین و سفتریاکسون به طور معنی داری در بیمارانی که سابقه ابتلاء به UTI طی یک سال گذشته داشته اند (OR=۲/۵ و $p=.028$)، آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک برای UTI مصرف کرده اند (OR=۴/۱ و $p=.002$)، از کاتتر ادراری طی یک سال گذشته استفاده کرده اند (OR=۲/۷ و $p=.036$)، اختلالات اورولوژیک همراه دارند (OR=۲/۹ و $p=.02$)، سابقه بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته داشته اند (OR=۲/۵ و $p=.037$)، سن کمتر از ۴ سال دارند (OR=۳/۹ و $p=.025$) و مبتلا به VUR می باشند (OR=۲/۸ و $p=.022$)، بیشتر است.

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

آماری خصوصیات مورد بررسی در ۳ گروه مورد مطالعه با Univariate analysis رانشان می دهد.

جدول شماره ۱- درصد و توزیع فراوانی خصوصیات دموگرافیک و فاکتورهای خطرساز در افراد و سوشاهی مورد مطالعه (۱۲۵ مورد)

درصد فراوانی	میزان
جنس مونث	۹۳ ۷۴
جنس مذکر	۳۲ ۲۶
سن ۱ ماه تا ۴ سال	۸۷ ۷۰
یک ساله تا ۴ ساله	۳۸ ۳۰
عفونت ادراری قبلی	۴۳ ۳۴
آنتی بیوتیک پیشگیری کننده	۲۸ ۲۲
کاتتر (در حال حاضر)	۱۴ ۱۱
کاتتر در گذشته	۲۶ ۲۱
اسهال	۳۱ ۲۵
بیماری اورولوژیک	۵۹ ۴۷
بیماری مزمن	۶۴ ۵۱
داروهای ایمونوساپرسيو	۱۱ ۹
سابقه جراحی	۶ ۵
بستری قبلی	۵۲ ۴۲
ریفلاکس حالي به مثانه	۴۱ ۳۳
مثانه نوروژنيک	۲۲ ۱۸
مقاوم به جنتامایسین	۳۰ ۲۴
مقاوم به سفتریاکسون	۴۸ ۳۸
حساس به جنتامایسین و سفتریاکسون	۷۲ ۵۸
مقاوم به جنتامایسین و سفتریاکسون	۲۵ ۲۰
مقاوم به جنتامایسین؛ حساس به سفتریاکسون	۵ ۴
حساس به جنتامایسین؛ مقاوم به سفتریاکسون	۲۳ ۱۸

همان طور که مشاهده می شود مصرف آنتی بیوتیک پروفیلاکسی برای UTI (OR=۳/۵ و $p=.006$)، اختلالات اورولوژیک همراه (OR=۲/۴ و $p=.04$)، مقاومت نسبت به سفتریاکسون (OR=۱۵/۷ و $p=.000$) و ابتلاء به VUR (OR=۲/۷ و $p=.021$) به طور معنی داری با مقاومت E.coli نسبت به آنتی بیوتیک جنتامایسین همراهی دارند. همچنین گذاشتن کاتتر ادراری طی یک سال گذشته (OR=۲/۵ و $p=.052$) و سابقه بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته (OR=۲/۲ و $p=.055$) یک تمايل به سمت

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 سفتیریاکسون	p value	گروه مقاوم به هر دو	p value
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 ایمونوساپریسو		.۰/۱۳		.۰/۳۳		.۰/۲۲۸		
جراحی در یکماه قبل		۱		.۰/۰۳		۱		
بستری طی ۶ ماه گذشته		.۰/۰۰۵		.۰/۰۰۰		.۰/۰۳۷		
ریفلاکس ادراری		.۰/۰۲۱		.۰/۰۴		.۰/۰۲۲		
مثانه نوروثنیک		.۰/۱۸		.۰/۰۰۳		.۰/۲۴		

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

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	۲/۹	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	۷/۵	.۰/۳	
سابقه بستری در ۶ ماه اخیر در بیمارستان	.۰/۳۷۹	۱/۶	۴/۷	.۰/۰	
ریفلاکس ادراری	.۰/۶۹۶	۱/۳	۵/۶	.۰/۳	
گروه سنس ۴ تا ۱۲ سال	.۰/۰۴۰	۴/۳	۱۷	.۱/۱	

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 انتربوکتریاسه ها شایع ترین آن ها می باشند، انجام شود. از آنجا که E.coli در ۶۰-۹۰٪ موارد عامل UTI است، بیشترین تلاش ها در جهت پوشش دادن این ارگانیسم صورت می پذیرد.^(۱۷ و ۷۰)

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

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 سفتیریاکسون VUR	.۰/۰۰۰	۱۲/۵	۴۰/۸	.۴/۵	
	.۰/۲۸۹	۲/۲	۹/۷	.۵	

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

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	.۰/۰	
بیماری اورولوژیک	.۰/۱۵۳	۰/۶	۶۰/۸	.۰/۰	
سابقه جراحی در یک سال 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 نوروثنیک	.۰/۰۰۰۱	۱۵/۶	۴۹/۹	.۴/۹	
مقاومت به جنتامایسین					

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 ۲۳٪ به ۴۶٪ افزایش یافت.^(۱۴)

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

از طرف دیگر کینولون‌های نسل اول (نالیدیکسیک‌اسید) 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 خطرساز متعدد بودند در ابتدا جهت هرکدام از این عوامل، بررسی با آزمون Univariate انجام شد. از آنجا که ممکن بود عوامل خطرساز همچنان بر روی یکدیگر تاثیرگزار باشند، در مرحله بعد کوشش گردید تا با بردن عوامل خطرساز با Logistic regression p value کمتر از ۰/۰۵ در آنالیز Univariate ارزشمندی یافته‌های مربوط به آنالیز را به حد اکثر افزایش داد و این مسئله در مطالعات دیگر نیز جهت بررسی عوامل خطرساز تداخل‌کننده مورد استفاده قرار گرفته است.^(۱۶و۱۷)

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

معمولأً درمان تجربی پیش از دانستن نتیجه کشت و آنتیبیوگرام باید انتخاب شود. به همین دلیل در این مطالعه، سعی شد تا عوامل خطرساز مقاومت نسبت به دو داروی بسیار شایع مورد استفاده یعنی جنتاماکسین و سفترياکسون 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 همینجا لازم است تاکید شود که نتایج این مطالعه عمدتاً می‌تواند در سایر مراکز ارجاعی کودکان در کشور که پذیرش دهنده چنین بیماران بدحال و پیچیده‌ای هستند، مورد استفاده قرار گیرد و میزان بالای مقاومت گزارش شده نسبت به جنتاماکسین و سفترياکسون در این مطالعه لزوماً نشانه مقاومت E.coli مرتبط با UTI در سطح جامعه نمی‌باشد و چنین اطلاعاتی نیاز به مطالعه‌ای با متداول‌وزی 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 خطرساز مقاومت نسبت به آنتیبیوتیک‌های مختلف نه در کشورهای توسعه یافته و نه در کشورهای در حال توسعه انجام نشده است.^(۱۸و۱۹)

بدین ترتیب، این مطالعه علی رغم محدودیت‌هایی که دارد می‌تواند راهگشای یک برنامه‌ریزی درمانی، حداقل برای طیف سنی کودکان و آن‌هم در بدترین شرایط یعنی کودکان بدهال 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 ۱۹۹۶ تا ۱۹۹۲ در ۲۶٪ در خانمهای دچار سیستیت بدون عارضه در آمریکا، به ۳۴٪ رسید.^(۱۴)

عوامل خطرساز

• سن

صورت مادرزادی) نیز بوده‌اند.
در مورد تاثیر سن یا همراهی آن با میزان مقاومت، در مطالعه‌ای در ترکیه نیز مشخص شد که توزیع E.coli های مقاوم و الگوی مقاومت آن‌ها در گروه‌های سنی مختلف کوکی متفاوت بوده است.^(۱۷)

به هر حال، این مسئله که در سنین پایین، میزان مقاومت همزمان به جنتامایسین و سفتریاکسون بیشتر می‌باشد، مشکلی نگران‌کننده است که توجه بیش از پیش همه پزشکان را نسبت به عدم مصرف بی‌جای آنتی‌بیوتیک برای این گروه سنی و به خصوص آن‌هایی که فاکتورهای خطرساز همزمان دارند را می‌طلبد. با عنایت به اینکه کودکان کوچک‌تر بیشتر مستعد اسکارهای کلیوی هستند، اهمیت مسئله بیشتر نیز می‌شود.^(۱۷)

• جنس

تا به حال مطالعه‌ای 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 سابقه‌ای در آنالیز یک طرفه مقاومت به سفتریاکسون، فاکتور خطرسازی معنی‌دار مشخص گردید و در مقاومت همزمان به جنتامایسین و سفتریاکسون نیز معنی‌دار بود. این فاکتور خطرساز 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

در این مطالعه نشان داده شد که در آنالیز Univariate Sفتریاکسون، در مقابل سایر بیماران، سن زیر ۴ سال یک عامل خطرساز است و این مسئله در Logistic regression نیز تایید شد. اینکه چرا سنین شیر خوارگی و نوپایی می‌تواند عامل خطرساز برای مقاومت همزمان به جنتامایسین و سفتریاکسون باشد، ممکن است به نحوه practice و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در کشور ما برگردد. شیوع بالای عفونت‌های تنفسی و گوارشی در این سنین و مراجعه بیشتر والدین کودکان شیرخوار و نوپا به پزشک که می‌تواند با مصرف آنتی‌بیوتیک‌های متعدد و غیر ضروری همراه شود، ممکن است توجیه کننده چنین نتیجه‌ای باشد.

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

در تفسیر نتیجه مربوطه، محققین این مطالعه سعی نموده بودند حضور بیشتر کودکان ۲-۶ ساله را در مهدکودکها و مصرف بیشتر آنتی‌بیوتیک 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 نمی‌روند، اما به دلایل مشکلات مرتبط با دانش و آگاهی (نسبت به راههای جلوگیری از بیماری‌های تنفسی و گوارشی)، همچنان میزان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در این گروه سنی بالاست؛ به خصوص که در مطالع حاضر، تا نیمی از موارد، دچار مشکلات زمینه‌ای اورولوژیک (به

مقاومت توانم 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 داشته شده است که عمدتاً کوتريموکسازول و فلوروکینولون‌ها بوده است.^(۱۴) با این وجود، مدت مواجهه متغیر بوده و غالباً آنتی‌بیوتیک‌های مصرف شده طرف ۶ ماه اخیر مورد نظر قرار گرفته است.^(۱۴) همچنین نشان داده شد که مصرف آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکسی همچون آموکسی‌سیلین، کوتريموکسازول و نیتروفورانتئین در مطالعه بیمارستان ارجاعی کودکان در آمریکا، امکان برآورده جرم‌های non-E.coli را در UTI‌های 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 برداز طرف دیگر چنین بیمارانی غالباً مشکلات سیستمیک و اورولوژیک مختلفی نیز دارند که آن‌ها را در اکتساب ارگانیسم‌های 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.coli‌های ادراری مقاوم به کوتريموکسازول بودند.^(۱۸)

یک مطالعه مورد شاهدی در انگلستان نیز نشان داد که چنانچه تری متواضع یا آموکسی‌سیلین بیش از ۷ روز در عرض ماه گذشته مصرف شده باشد، خطر مقاوم شدن E.coli به آن‌ها افزایش می‌یابد.^(۱۹)

• کاتر ادراری

داشتن کاتر ادراری در زمان برآورده UTI اخیر و همچنین

آن‌تی‌بیوتیک‌ها همراه بود.^(۱۶)

در مطالعه سنگال نیز سابقه UTI قبلی یک فاکتور خطرساز برای مقاومت E.coli‌های ادراری در UTI بعدی نسبت به کینولون‌ها بود.^(۲۰) 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)

طمئناً 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 بیمارانی 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 نویسندهای 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 بیمارانی شایع‌تر بود، بلکه تقریباً نیمی از E.coli‌های مربوطه نیز به نسل سوم مقاوم بودند؛ بنابراین نوع پروفیلاکسی انتخاب شده نیز در این زمینه موثر است.^(۲۰ و ۱۹)

• مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی

حدود ۱/۵ بیماران 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 خطرساز، نه تنها در مقاومت به جنتامایسین و سفتریاکسون، بلکه در Logistic regression تها فاکتور خطرساز در

و از طرف دیگر ممکن است آنتیبیوتیک هایی نیز برای کنترل آن مصرف شوند که از نظر تئوریک بتواند به کلوینیزاسیون 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 NB Neurogenic و VUR (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 خطرساز معنی‌دار نشدند. به هر حال در مطالعه‌ای در اسرائیل که عمدتاً به بررسی مسائل مرتبط با non-E.coli UTI های در مقابل UTI های ناشی از E.coli در کودکان پرداخت، تابیمی از موارد نوعی اختلال زمینه‌ساز ادراری همچون هیدرونفرون، 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 برخودار بودند.^(۱)

در مطالعه بیمارستان ارجاعی در آمریکا نیز تزدیک 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 کوتريموکسازول در مطالعه کانادا نشان داده شد که کودکان دچار ناهنجاری‌های سیستم ادراری- تناسلی، ۲/۴ برابر خطر شده، دچار UTI با E.coli مقاوم به کوتريموکسازول در آن‌ها بیشتر است.

• سابقه جراحی در یک ماه گذشته

سابقه جراحی در یک ماه گذشته می‌تواند از نظر بستره

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 کاتریزاسیون متناسب 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 کاتریزاسیون قبلی با مقاومت در سوش‌های E.coli نشان نداد،^(۷) اما در مطالعه انجام شده در فرانسه، استفاده از کاتتر ادراری در یک سال گذشته، به عنوان فاکتور خطرساز برای مقاومت به آمپی سیلین 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 تاثیر مشابه داشته باشد. برخی مطالعات پیشنهاد می‌کند که بروز مقاومت در جرم‌ها ممکن است لزوماً ربطی به آنتیبیوتیک مصرفی داشته 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 آنتی بیوتیک‌ها 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 جنتامايسین حساس بودند) تنها عامل خطرساز معنی‌دار از نظر همراهی با حساسیت یا مقاومت به سفتریاکسون، سابقه بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته بود.

این مسئله گاه‌آماً به صورت اختصاصی برای بستری شدن دریک 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 کوتريموکسازول شناخته شد.^(۱۵)

در اینجا خلاصه‌ای از میزان مقاومت E.coli به این دو آنتی بیوتیک در مطالعات مختلف دنیا با ذکر سال و محل جغرافیایی و در صورت لزوم، مقاومت به سایر آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده جهت مقایسه آورده می‌شود:

اخير در بیمارستان، کاترگذاری ادراری، بی‌حرکتی فرد، دریافت آنتی بیوتیک پروفیلاتکیک و مسائلی نظیر آن دخیل باشد و در آنالیز Univariate، یک فاکتور خطر معنی‌دار برای 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 تأیید دارد. همچنین سابقه بستری در آنالیز Univariate برای مقاومت توأم E.coli به جنتامايسین و سفتریاکسون معنی‌دار بود و برای مقاومت به جنتامايسین نیز Trend

Comment	Setting	مقاطومت به سفتریاکسون	مقاطومت به جنتامايسین	محل سال	محل مطالعه
مقاومت به آمیکاسین و ایمی پنم کمتر از ۱٪ ولی به کینولونها ۱۸/۶٪ بوده تا ۲/۳ موارد به آمپی سیلین و کوتريموکسازول مقاوم بودند.	کودکان و بزرگسالان بستری و سرپایی	%۶/۵	%۶/۸	سنگال ۲۰۰۵	
موارد مقاومت به این دو آنتی بیوتیک حتی در موارد مقاوم به کوتريموکسازول نیز بسیار نادر بود.	بزرگسالان، بیماران سرپایی	صفرا	%۱	آمریکا ۲۰۰۳	
کودکان، بستری؛ ۱/۳ موارد به کوتريموکسازول و نزدیک به مرکز ارجاعی نیمی از موارد به آمپی سیلین مقاوم بودند.	کودکان، بستری، مرکز ارجاعی	%۰/۱	%۲/۹	کانادا ۱۹۹۹	
حدود ۲/۳ موارد به کوتريموکسازول و آمپی سیلین مقاوم بودند.	کودکان	%۷/۵	مقاومت به آمیکاسین ۴/۹٪ و برای جنتامايسین کمی بیشتر بود	ترکیه ۲۰۰۶	ترکیه ۲۰۰۶
۰/۴٪ مقاومت به آمپی سیلین، ۱۷٪ مقاومت به کوتريموکسازول	کودکان و بزرگسالان سرپایی	-	-		انگلستان ۲۰۰۷
۰/۶٪ مقاومت به آمپی سیلین، مقاومت به کوتريموکسازول	کودکان، بستری، مرکز ارجاعی	صفرا	%۹	اسرائیل ۲۰۰۵	
۰/۷٪ مقاومت به نیتروفورانتوئین	کودکان، بستری، مرکز ارجاعی	%۳ در کودکان بدون پروفیلاکسی و %۵ در کودکان با پروفیلاکسی	%۱ در کودکان بدون پروفیلاکسی و %۲۷ در کودکان با پروفیلاکسی	آمریکا ۲۰۰۵	آمریکا ۲۰۰۵

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 تأکید قرار گیرد. نحوه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها درسطح 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 پیلوفریت 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، بسترهای 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 معنی دار 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 Disk diffusion روش تعیین MIC یا سایر روش‌های کمی استفاده کرد که دقت را بسیار بیشتر می‌کرد. 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 دریک 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 گذاشت کاتترهای غیر ضروری ادراری و بسترهای 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, Jantausch 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- Kerr 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 conferring 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 (۳۵)۹:۱۲۸۱-۱۳۰: صفحات ۳۹-۳۵.

۱۲- میرصالحیان اکبر، جبل عاملی فرشته، میرافشار محمد و همکاران. بررسی الگری مقاومت ایزو لیه‌های اشریشیاکلی و تعیین اولیه سویه‌های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs). خبرنامه انجمن علمی میکروب شناسی ایران سال چهارم؛ ۴ (۱۵): صفحات ۳۴-۲۲.

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

کشت‌های ادراری در تعدادی از آزمایشگاه‌های شهر اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۷۹ (۱۸): ۵۹-۷: صفحات ۹-۱۳.

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 – Sulphamethoxazole 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 SSPS 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