مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۱ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۸ صفحات ۹۶- ۹۱
Archive of SID

الگوی مقاومت سویه‌های اشریشیا کلی جدا شده از عفونت‌های ادراری بیماران بستری بخش‌های مراقبت ویژه و بیماران سرپائی در برابر آنتی‌بیوتیکهای فلوروکینولون

آرمیتا مهدوی: گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
محمدرضا نهائی: گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده رابط)
E-mail: nahaeimr@tbzmed.ac.ir
محمدتقی اخی : گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مهریار نهائی: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
محمداکبری دیباور: گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۱۲/ ۲۶ ، **پذیرش:** ۸۷/۹/۶

چکیده

زمینه و هدف: استفاده وسیع از آنتی بیوتیکهای فلوروکینولون سبب بروز روز افزون مقاومت به این داروها شده است و بنابراین، پایش مقاومت به آنتی بیوتیکها اهمیت زیادی دارد. هدف از این مطالعه ارزیابی حساسیت سویه های اشریشیا کلی جدا شده از عفونت های ادراری بیماران بستری در بخش های ICU و بیماران سرپایی مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی تبریز در برابر فلوروکینولونهای معمول در درمان بود.

روش بررسی: نمونه های ادرای از افرادی که دارای علائم عفونت ادراری بودند جمع آوری شد. تمام سویه ها با روش روتین آزمایشگاهی تعیین هویت شده سپس تعیین حساسیت سویه های جدا شده توسط روشهای دیسک آگار دیفیوژن (Disc Agar Diffusion, DAD) بر اساس پروتکل (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) انجام شد. همچنین (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) ایزوله های آزمایشی در مقابل سیپروفلوکساسین با روش تهیه رقت در محیط کشت مایع (Macrodilution broth) انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۰۰ سویه اشریشیاکلی جداشده از عفونت های ادراری بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی تبریز مورد مطالعه قرار گرفت که ۵۰ سویه مربوط به بیماران بستری در بخشهای (Intensive Care Unit, ICU) و ۵۰ سویه متعلق به بیماران سرپایی بود. براساس نتایج بدست آمده از روش دیسک آگار دیفیوژن ۵۷ سویه (۵۷٪) نسبت به نالیدیکسیک اسید، ۳۴ سویه (۳۴٪) در برابر نورفلوکساسین، ۳۳ سویه (۳۳٪) نسبت به سیپروفلوکساسین و ۳۰ سویه (۳۰٪) در مقابل افلوکساسین مقاوم بودند. تعداد ۲ سویه (۲٪) نیز نسبت به افلوکساسین مقاومت حدوسط (intermediate) نشان دادند. در روش MIC از میان ۱۰۰ ایزوله آزمایشی، ٤١ ایزوله MIC ≥٤μg/ml، ٦ ایزوله MIC =۲μg/ml و ۵۳ ایزوله MIC ≤ ۱μg/ml را نشان دادند.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده بالا بودن مقاومت در برابر فلوروکینولونها می باشد. این امر ممکن است ناشی از تجویز غیر منطقی آنها باشد. برای غلبه بر این مشکل، باید تجویز بی رویه محدود گردد و تجویز آنتی بیوتیک بر اساس الگوهای حساسیت میکروارگانیسم صورت گیرد.

کلمات کلیدی: آنتی‌بیوتیک، مقاومت، اشریشیاکلی، فلوروکینولون، عفونت ادراری.

مقدمه

امروزه باکتریهای مقاوم به فلوروکینولها در اکثر نقاط دنیا گزارش شده و این مقاومت در طیف وسیعی از باکتریها اعم از گرم مثبت و منفی دیده شده است. این مقاومت به حدی است که به عنوان یک مشکل جدی در جوامع پزشکی مطرح شده است (۴-۱). فلوروکینولونها داروهایی قوی با طیف فعالیت بسیار وسیع می‌باشند. این داروها در درمان دامنه‌ی وسیعی از عفونتها از جمله عفونتهای ادراری، عفونتهای مقاربتی و بیماریهای عفونی استخوان و مفاصل و ... استفاده می شود (۲). این داروها تأثیر بسیار خوبی

www.SID.ir

بر باکتریهای مختلف از جمله باکتریهای خانواده انتروباکتریاسه، گونه های هموفیلوس، نیسریا، موراکسلا و ... دارد و از این رو جزء داروهای بسیار مؤثر و مفید در درمان عفونتهای مختلف قلمداد می‌شود. فلوروکینولونها در اوایل مصرف تأثیر بسیار خوب و قابل قبولی بر پاتوژنهای مهمی همچون سودوموناس آئروژینوزا، اسینتوباکتر و همچنین اشریشیا کلی که از عوامل فرصت طلب و مشکل ساز است، داشتند (۲). این داروها جذب خوراکی بسیار بالایی داشته و در مقایسه با داروهای دیگر در زمان بسیار کوتاهی به غلظت سرمی قابل قبولی برای از بین بردن عامل مهاجم می‌رسند.

طیف فعالیت بسیار زیاد، اثرات جانبی نسبتاً کم و قابل قبول و نیز جذب خوراکی بالا و سهولت در مصرف همگی از عواملی هستند که باعث شد پس از عرضه به بازار مصرف در زمان بسیار کوتاهی به عنوان داروی خط اول درمان در بسیاری از عفونتها قرار گیرند (۱). مدتی پس از استفاده از این داروها مقاومت در بعضی از نقاط گزارش گردید به گونه ای که این مقاومت در بعضی از نقاط دنیا، نسبت به بعضی از باکتریها ارقام بالایی را نشان می داد (۱). از طرفی عفونت ادراری یکی از مهمترین و در واقع دومین عفونت معمول از لحاظ شیوع در بین جوامع مختلف است (۴). در سراسر دنیا سالانه ۱۵۰ میلیون نفر به عفونتهای دستگاه ادراری مبتلا می‌گردند و این تعداد رقمی بالغ بر ٦ میلیون دلار برای اقتصاد جهانی، ضرر در پی دارد (۷-۳). در تمام دنیا تقریباً ۷۵٪ تا ۹۰٪ از موارد عفونت‌های ادراری را اشریشیاکلی تشکیل می‌دهد. اغلب در عفونت‌های ادراری برای درمان خط اول و شروع درمان از فلوروکینولونها به صورت تجربی استفاده می شود. بویژه در نواحی که مقاومت دارویی مطرح است و این به خاطر تأثیر ضد باکتریایی بالای این داروهاست. سیپروفلوکساسین رایج ترین داروی تجویز شده از خانواده کینولونها در موارد عفونتهای ادراری است و این به خاطر جذب خوراکی سریع و غلظت بالای موجود در سرم پس از مصرف خوراکی و تأثیر مناسب بر پاتوژنهای مختلف است. سیپروفلوکساسین به خوبی از راه خوراکی جذب و به آسانی از بدن دفع می‌شود و نیز فعالیت بسیار خوبی علیه پاتوژنهای ادراری دارد (٤). لذا این مطالعه جهت بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های اشریشیا کلی جدا شده از عفونتهای ادراری بیماران بستری در بخشهای مراقبت ویژه و سرپائی مرکز آموزش و درمانی امام خمینی تبریز انجام شد تا وضعیت حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله‌های بالینی در این منطقه مشخص شده و از نتایج آن در درمان‌های ضد میکروبی استفاده گردد.

مواد وروش ها

در مجموع ۱۰۰ ایزوله اشریشیاکلی جدا شده از موارد عفونت ادراری مورد شناسایی و تعیین هویت قرار گرفتند که از این تعداد ۵۰ ایزوله متعلق به بیماران بستری در بخش (Intensive Care Unit, ICU) و ۵۰ ایزوله متعلق به بیماران سر پایی بود. از این تعداد ۲۵ ایزوله مربوط به زنان و ۲۵ ایزوله مربوط به مردان بستری، ۲٦ ایزوله مربوط به زنان سرپائی و ۲٤ ایزوله مربوط به مردان سرپائی بود.

Archive of SID

جهت انجام آزمون، ابتدا محیط کشت مولرهیتون آگار تهیه گردید، سپس این پلیت ها برای کنترل آلودگی به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷°C انکوبه شدند. ظروف حاوی دیسک‌های آنتی‌بیوتیک نالیدیکسک اسید، افلوکساسین، نورفلوکساسین و سیپرو فلوکساسین برای انجام آزمایش از فریزر ۲۰- °C به یخچال ۴°C (نگهداری کوتاه مدت) انتقال داده شدند و به موقع استفاده نیم ساعت قبل از استفاده در دمای آزمایشگاه قرار گرفتند. دیسک‌های آنتی بیوتیک از شرکت Mast انگلستان تهیه گردیدند. سوسپانسیون میکروبی استاندارد جهت انجام آزمون تهیه گردید، بدین ترتیب که چون برای تهیه سوسپانسیون از کشت ۲۴ ساعته سویه‌ها استفاده می‌شد، نمونه ها یک روز قبل از انجام آزمایش بر روی محیط ژلوز ساده کشت داده شده و سپس در دمای ۳۷°C به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد، مقداری از کلنی باکتری را به لوله حاوی ml ۲ سرم فیزیولوژی استریل انتقال داده و بعد از مخلوط کردن به کمک میکسر، سوسپانسیونی تهیه شد که غلظت باکتری معادل کدورت نیم مک فارلند باشد. با استفاده از یک سواپ پنبه ای استریل سوسپانسیون میکروبی برداشته شده و بعد از گرفتن مایع اضافی در دیواره لوله، بر روی محیط کشت مولرهیتون آگار پخش شد (۸). پنج دقیقه پس از تلقیح سوسپانسیون باکتریایی ۴ دیسک آنتی بیوتیک آزمایشی (نالیدیکسیک اسید، نورفلوکساسین، افلوکساسین و سیپروفلوکساسین) که حداقل نیم ساعت قبل از انجام آزمایش در دمای اتاق قرار داده شده بودند بر روی پلیت به فاصله حداقل ۱/۵ cm از یکدیگر قرار گرفتند. محدوده پیشنهادی (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) برای انتخاب و تقسیم بندی سویه های *E. coli* برحسب سویه های مقاوم و حساس برای آنتی بیوتیکهای مورد استفاده ذکر شده در آزمون DAD طبق جدول ۱ می باشد. پس از دیسک گذاری، پلیت ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷° C انکوبه شده و سپس با استفاده از خط کش قطرهالههای عدم رشد در اطراف هر دیسک اندازه‌گیری و نتایج مربوطه بر حسب میلی‌متر یادداشت شدند.

جدول ۱: محدوده انتخابی CLSI بر حسب میلی متر برای انتخاب سویه های حساس و مقاوم به آنتی بیوتیک (۸)

آنتی بیوتیک (غلظت)	مقاوم	حد واسط	حساس
نالیدیکسیک اسید (۳۰ µg)	≤۱۳	۱۴-۱۸	≥۱۹
نورفلوکساسین (۱۰ µg)	≤۱۲	۱۳-۱۶	≥۱۷
افلوکساسین (۵ µg)	≤۱۲	۱۳-۱۵	≥۱٦
سیپروفلوکساسین (۱۰ µg)	≤۱۵	۱۶-۲۰	≥۲۱

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

www.SID.ir

Archive of SID

برای تعیین میزان MIC کلیه ایزوله های تحت مطالعه در مقابل سیپروفلوکساسین از روش ماکرودایلوشن براث استفاده گردید. برای این منظور ۱۳ عدد لوله استریل انتخاب و یک میلی لیتر از محیط کشت مولرهینتون براث در هرکدام از لوله های شماره ۲ تا ۱۰ افزوده شده و در لوله شماره ۱۲ (کنترل محیط کشت) مقدار ۲ میلی لیتر از محیط کشت مایع ریخته شد. لوله ی شماره ۱۱ برای کنترل باکتری و لوله ی شماره ۱۳ برای کنترل آنتی بیوتیک درنظر گرفته شد. سپس یک میلی لیتر از محلول سیپروفلوکساسین در لوله های شماره ۱، ۲و ۱۳ افزوده شد. بعد یک میلی لیتر از لوله ی شماره ۲ برداشته شده و به لوله ی شماره ۳ ریخته شده و پس از مخلوط نمودن این عمل تا لوله ی شماره ۱۰ ادامه یافت و سپس از لوله ی شماره ۱۰ یک میلی لیتر دور ریخته شد. بدین ترتیب رقت های ۰/۵ تا ۱۲۸ میکروگرم در میلی لیتر از آنتی بیوتیک تهیه گردید. آنگاه یک میلی‌لیتر از سوسپانسیون باکتری تحت آزمایش که ابتدا با کدورت استاندارد مک فارلند ۰/۵ تنظیم شده و از آن رقت ۱:۲۰۰ تهیه شده بود (غلظت نهایی باکتری مورد آزمایش معادل 10^{6}-10^{5} باکتری در میلی لیتر) به هرکدام از لوله های شماره ۱ تا ۱۱ افزوده شد و محتویات لوله ها بوسیله ی بهم زن الکتریکی خوب مخلوط شد. کلیه ی لوله ها به مدت ۲۴ ساعت در حرارت ۳۷ ^{o}C انکوبه شده و اولین لوله که نشان دهنده ی عدم رشد قابل رویت بود بعنوان کمترین غلظت مهار کننده ی رشد (MIC) انتخاب گردید.

جهت کنترل کیفی ازسویه اشریشیاکلی ATCC 25922 استفاده شد. این سویه براساس استانداردهای CLSI دارای MIC کمتر از $\mu g / ml$ ۰/۱۲۵ می باشد. محدوده پیشنهادی CLSI برای انتخاب سویه های حساس (≤۱μg/ml)، مقاوم (≥ ۴ μg/m) و سویه های با مقاومت بینابینی (۲μg/ml) می باشد (۹).

یافته ها

در مورد یافته‌های روش انتشار دیسک در آگار بنحوی که درقسمت مواد و روشها ذکر گردید این روش با استفاده از ۱۰۰ ایزوله اشریشیاکلی جدا شده از موارد UTI طبق روشهای پیشنهادی CLSI برای ارزیابی آنتی بیوتیک های نالیدیکسیک اسید، افلوکساسین، نورفلوکساسین و سیپروفلوکساسین انجام گردید. ۴۳ ایزوله (۴۳٪) به نالیدیکسیک اسید ، ٦٦ ایزوله (٦٦٪)به نور فلوکساسین ، ٦٧ ایزوله (٦٧٪) به سیپروفلوکساسین و ٦٨ ایزوله (٦٨٪) به افلوکساسین حساسیت نشان دادند. تعداد ۲ ایزوله (۲٪) در مقابل افلوکساسین مقاومت حد واسط داشت. اشریشیاکلی ATCC 25922 نیز در کنار ایزوله های مورد سنجش به عنوان سویه حساس پیشنهادی CLSI مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج آزمون دیسک آگار دیفیوژن در نمودار ۱ نمایش داده شده است. با مطالعات انجام شده روش دیسک آگار دیفیوژن میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک نالیدیکسیک اسید در بیماران بستری ٦٦٪ و در بیماران سرپایی ٤٨٪، نسبت به آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین در بیماران بستری ٥٤٪ و در بیماران سرپایی ۲۲٪، نسبت به آنتی بیوتیک نورفلوکساسین در بیماران بستری ٤٦٪ و در بیماران سرپایی ۲۲٪ و دربرابر آنتی بیوتیک افلوکساسین در بیماران بستری ٤٠٪ و در بیماران سرپایی ۲۰٪ بدست آمد.

نتایج تعیین حداقل غلظت مهاری آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین در مقابل ایزوله های اشریشیاکلی جدا شده در نمودار۲ و مقایسه نتایج MIC وDAD در جدول۳ نمایش داده شده است. در این روش از میان ۱۰۰ ایزوله تحت آزمایش ٤١ ایزوله دارای ٤ μg/ml ≤ MIC ، ٦ ایزوله دارای MIC =۲μg/ml و ۵۳ ایزوله دارای ۱ μg/ml ≥ MIC بودند. لازم به ذکر است که نتایج آزمونهای DAD و MIC با استفاده از آزمون کاپا در نرم افزار۱۳-SPSS مورد ارزیابی قرار گرفتند و هم خوانی معنی داری را با p<۰/۰۰۱ نشان دادند.

محاسبه ضریب کاپا (kappa=۰/۸۳) نشان داد که همخوانی بالائی بین این دو روش وجود دارد که این همخوانی در آزمون آماری chi square معنی‌دار می‌باشد (p<۰/۰۰۱). نتایج این آزمون در جدول۲ خلاصه شده است.

جدول ۲: آزمون کاپا و همخوانی نتایج آزمونهای دیسک آگار دیفیوژن و حداقل غلظت مهاری آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین

تست	Kappa value
DAD	۳۳٪
MIC	٤١٪
Comparison of MIC and DAD	Kappa value>0.830
P-value	<۰/۰۰۱

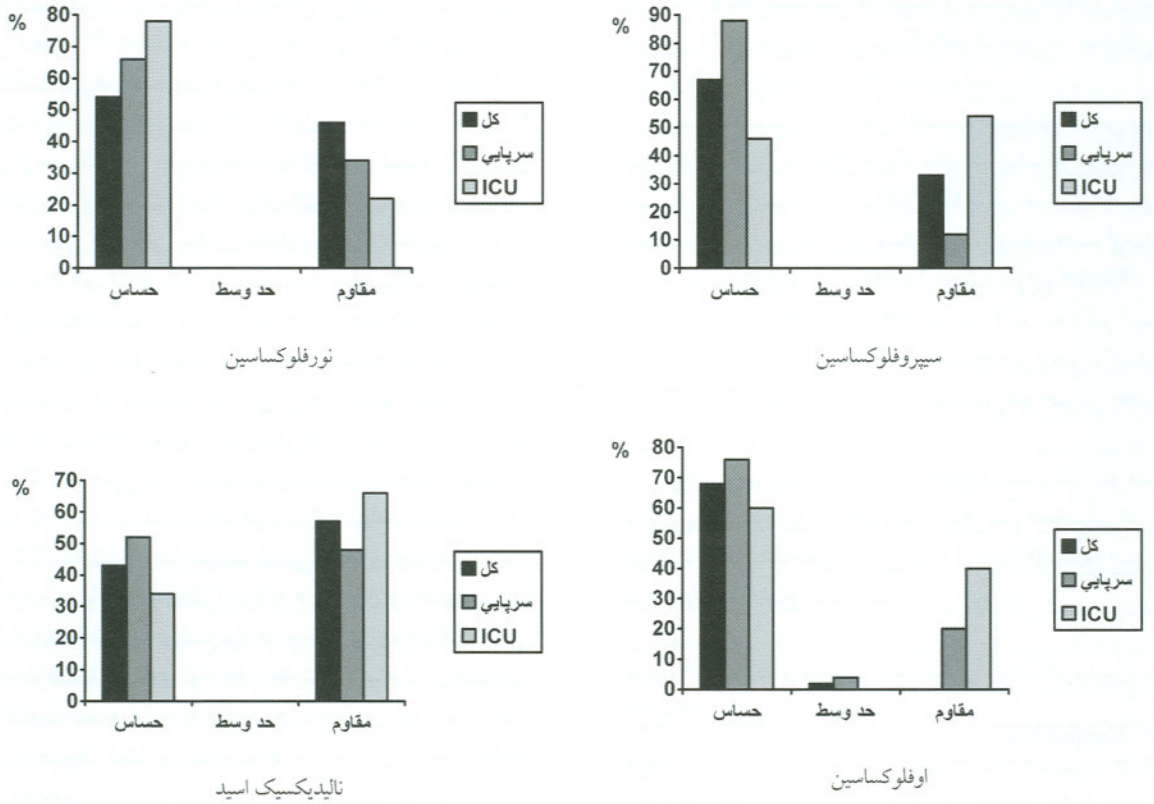
بر اساس آزمون MIC ، میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک سیپرو فلوکساسین در بیماران بستری ٦١/٥٪ و در بیماران سرپایی ۳۸/۵٪ بدست آمد.

بحث

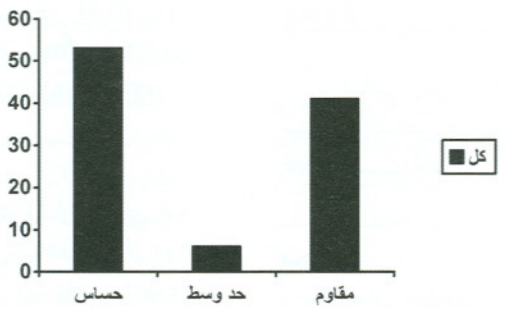
درحال حاضر مقاومت به فلوروکینولونها به مشکلی بزرگی در بسیاری از کشورهای دنیا تبدیل شده است (۱). در این مطالعه نیز میزان بالایی از مقاومت به این عوامل ضد باکتریال مشاهده گردید. این در حالی است که در اوایل استفاده از فلوروکینولونها (دهه ۱۹۸۰) تصور می شد که این داروها با مشکلات مقاومت دارویی کمتری مواجه خواهند بود. پایه این نظریه براین اصل استوار بود که عامل اصلی ایجاد مقاومت عمده در فلوروکینولونها وقوع موتاسیون در ژنهای کروموزومی است و این مقاومت از طریق پلاسمیدها منتقل نمی شود، لذا مشکلات مقاومت کمتری در پی خواهند داشت. دلیل دیگر اینکه هیچ آنزیم تجزیه کننده و تغییر دهنده فلوروکینولونها شناخته نشده بود (۱۰-۱۲).

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۱: درصد حساسیت و مقاومت اشریشیاکلی های مطالعه شده در برابر آنتی بیوتیکهای آزمایشی با آزمون دیسک آگار دیفیوژن



نمودار۲: درصد مقاومت اشریشیاکلی های مطالعه شده در برابر سیپروفلوکساسین با آزمون تعیین MIC (حداقل غلظت مهاری)

همچنانکه در مقدمه ذکر گردید، مقاومتهای نسبتاً بالایی در اکثر نقاط مختلف دنیا در برابر فلوروکینولونها مشاهده شده است و طی سالهای اخیر مقاومت‌های یاد شده به حدی بوده است که باعث نگرانی های بسیاری در این مورد گشته است. مسلماً در پی وجود این مقاومت ها و کم اثر بودن و ناکارآمدی درمان های آنتی بیوتیکی دور از انتظار نخواهد بود. از طرفی عفونت های دستگاه ادراری یکی از مهم ترین و شایع ترین عفونت ها در میان جوامع مختلف است به طوری که در حدود ۶۰٪ از زنان ایالات متحده حداقل یک بار در طول مدت زندگی خود به عفونت‌های دستگاه ادراری مبتلا می‌شوند و در حدود ۱۱٪ آنها حداقل یک بار در سال این عفونت‌ها را تجربه می‌کنند. مصرف آنتی بیوتیک‌های مختلف باعث سرکوب فلور باکتریایی واژن از جمله لاکتوباسیل‌ها می‌گردد. این امر باعث افزایش رشد اشریشیاکلی و در نهایت ایجاد عفونت های دستگاه ادراری می‌گردد. آناتومی دستگاه تناسلی در

www.SID.ir

Archive of SID

خانمها ونزدیک بودن رکتوم به راههای ادراری نیز علاوه بر دلایل بالا باعث افزایش عفونت‌های ادراری در خانمها می‌شود، در مجموع می‌توان عفونت‌های ادراری را یکی از عفونتهایی دانست که در اکثر سطوح مختلف اجتماعی مردم درگیری زیادی با آن دارند. این امر تقریباً در اکثر جوامع دنیا دیده می‌شود. طبعاً مقاومت عوامل ایجاد کننده این عفونت‌ها می‌تواند مشکلات و نگرانیهای بسیاری را برای پزشکان و بیماران فراهم آورد. متاسفانه در سالهای اخیر روند صعودی افزایش مقاومت در اکثر مطالعات دیده شده است. دیگر اینکه در افراد مبتلا به عفونت‌های ادراری درمانهای آنتی بیوتیکی عموماً با داروهای وسیع الطیف و به شکل Blind آغاز می گردد (اغلب شامل فلوروکینولونها بخصوص سیپرو فلوکساسین). این گونه درمان‌ها بخصوص قبل از اطلاع از نتیجه‌ی تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی و نتایج کشت ادرار نتیجه‌ای بجز افزایش مقاومت و افزایش سویه‌های مقاوم نخواهد داشت و موجب افزایش فشار انتخابی آنتی‌بیوتیکی خواهد شد. این عمل باعث القای موتاسیون در ژنهای DNA ژیراز و در نهایت مقاوم شدن سویه ها خواهد شد (۱۳-۱۵). *این مطالعه با هدف بررسی میزان حساسیت* باکتریهای اشریشیاکلی جداشده از عفونت های ادراری نسبت به فلوروکینولونهای معمول در درمان عفونتهای ادراری مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج حاصل از آزمونهای انجام شده در این مطالعه نشان دهنده میزان بالای مقاومت در مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی تبریز بود. در این مطالعه در آزمون DAD میزان ۵۷ ایزوله (۵۷ ٪) به نالیدیکسیک اسید، ۳۴ ایزوله (۳۴ ٪) به نور فلوکساسین، ۳۳ ایزوله (۳۳٪) به سیپروفلوکساسین و ۳۰ ایزوله (۳۰٪) به افلوکساسین مقاومت نشان دادند. تعداد ۲ ایزوله (۲٪) نیز نسبت به افلوکساسین مقاومت حد واسط نشان دادند. MIC ایزوله های آزمایشی در برابر سیپروفلوکساسین بصورت زیر بود: ۴۱ ایزوله MIC≥۴μg/ml ، ۶ ایزوله MIC=۲ μg/ml و ۵۳ ایزوله MIC ≤ ۱ μg/ml. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ در دپارتمان میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه کویت توسط Dimitrov و همکاران انجام شد در اشریشیاکلی های جدا شده از عفونتهای ادراری میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید ۱۹/۶٪ و سیپروفلوکساسین ۱۷/۸٪ گزارش گردید (۱۶). در سال ۲۰۰۲ در برنامه تحقیقاتی گروه SENTRY در آمریکای لاتین تحقیقات مشابهی روی مقاومت یوروپاتوژنها صورت گرفت طی این تحقیقات اشریشیاکلی به عنوان شایعترین عامل ایجاد کننده عفونتهای ادراری (۵۶٪) معرفی گردید. در این مطالعه تست‌های تعیین میزان حساسیت و مقاومت مهم‌ترین عامل ایجاد کننده عفونتهای ادراری (*E. coli*) نسبت به پرمصرفترین داروهای مورد استفاده (فلوروکینولونها) در درمان وتعیین MIC این باکتری در مقابل سیپروفلوکساسین بود. در تحقیق حاضر با روش دیسک آگار دیفیوژن میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک نالیدیکسیک اسید در بیماران بستری ۶۶٪ و در بیماران سرپایی ۴۸٪، نسبت به آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین در بیماران بستری ۵۴٪ و در بیماران سرپایی ۱۲٪، در برابرآنتی‌بیوتیک نورفلوکساسین در بیماران بستری ۴۶٪ و در بیماران سرپایی ۲۲٪ و نسبت به آانتی بیوتیک افلوکساسین در بیماران بستری ۴۰٪ و در بیماران سرپایی ۲۰٪ بدست آمد. همچنین بر اساس نتایج حاصل از آزمون MIC میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک سیپرو فلوکساسین در بیماران بستری۶۱/۵٪ و در بیماران سرپایی ۳۸/۵٪ بدست آمد. در مجموع میزان مقاومت نسبت به فلوروکینولونها در حد بالایی(۳۳٪) مشاهده گردید. از طرفی این میزان مقاومت در بیماران بستری بیشتر از بیماران سرپایی می‌باشد. از مهمترین دلایل مقاومت بیشتر باکتریها در بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه در مقایسه با بیماران سرپایی می‌توان استفاده بی‌رویه از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف مخصوصاً در موارد عفونت‌های ادراری و نیز تجویز آنتی بیوتیک بدون انجام تست‌های تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی یا تجویز آنتی بیوتیک با دوز بالا می‌باشد. از طرفی بکار بردن آنتی بیوتیک اشتباه نیز می‌تواند یکی از دلایل افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی باشد. هر کدام از این عوامل به تنهایی می تواند خود عامل ایجاد کننده مقاومت باشد. چنین آمار و ارقام بالایی از مقاومت می‌تواند زنگ خطری محسوب شود و نیاز به رعایت پروتکل‌های درمانی را گوشزد می‌کند.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب حوزه ی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد. از همکاری همه اساتید محترم بالینی جهت ارجاع بیماران، پرسنل محترم آزمایشگاه میکروب شناسی مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی تبریز و از خانم وحیده ولی زاده دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی برای مساعدت در تهیه ی منابع مطالعاتی تشکر وقدردانی می شود.

References

1. Wang H, Dzink-Fox JL, Chen M, Levy S. Genetic Characterization of highly Fluoroquinolone –resistant clinical *Escherichia coli* strains from China: Role of *acr*e Mutations. *Antimicrob Agents and Chemother* 2001; **45**(5): 1515-1521.
2. Kith P. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in Gram–negative bacteria. *Antimicrob Agents and Chemother* 2000; **44**(9): 2233-2241.
3. Van Bambek F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: An update. *Clin Microbial Infect* 2005; **11**: 256-280.

www.SID.ir

Archive of SID

4. EL Astal Z. Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in Gaza Stripe, Palestine. *J Biomed and Biotecnol* 2005; **3**: 238-241.
5. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: *Principles and Practice of Infectious Disease* .New York, Churchill Livingston, 1990; PP: 582-597.
6. Harvey U. Urinary tract *infection*. Oklahoma, ADAM publication, 2004; PP: 2010-2033.
7. Ronald AR, Harding GK. Complicated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; **11**(3): 583-592.
8. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests1994; **14**(16):100-105.
9. Wayne Pa: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. *National Committee for Clinical Laboratory Standards* 2004; **13** Suppl 1:100-111.
10. Heisig P. Genetic evidences for a role of *par*C mutations in development of high level fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*. *Anti Microbial Agents and Chemother*1996; **40**(4): 885-897.
11. Waters B, Davies J. Amino acid variations in the GyrA subunit of bacteria potentially associated with natural resistance to fluoroquinolone antibiotics. *Antimicrob Agents and Chemother* 1997; **41**(12): 2766-2769.
12. Weigel LM, Steward CD, Tenover FC. *GyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in eight species of Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents and Chemother* 1998; **42**(10): 2661-2667.
13. Drlica K, Malik M. Fluorquinolones: Action and resistance. *Curr Topics in Medicinal Chem* 2003; **3**(3): 249-282.
14. Mamber SW, Kolek B, Brookshire KW, Bonner DP, Fung–Tomc J. Activity of quinolones in the Ames *Salmonella* TA102 mutagen city test and other bacterial genotoxicity assays. *Antimicrob Agents and Chemother* 1993; **37**(2): 213-217.
15. Arriaga-Alba M, Barron-Moreno F, Flores–Paz R, Garcia-Jimenez E, Rivera-Sanchez R. Genotoxic evaluation of norfloxacin and pipemidic acid with the *Escherichia coli* polA-/PolA+ and the Ames test. *Arch Med Res*1998; **29**(3): 235-240.
16. Dimitrov TS, Udo EE, Emara M, Awni F, Passadilla R. Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community-acquired urinary tract infections in a Kuwait hospital. *Med Prins and Pract* 2004; **13**: 334-339.

www.SID.ir