

بررسی میزان مقاومت آزمایشگاهی و بالینی نسبت به آمپی سیلین وریدی در پیلونفریت حاد بارداری

نویسندگان:

دکتر نیره خادم*

دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی مشهد

دکترایلی مفیظی

استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی مشهد

دکتر محبوبه شیرازی

رزیدنت زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ ارائه: ۸۳/۱۲/۵ تاریخ پذیرش: ۸۴/۳/۱۰

Evaluation of laboratory and clinical resistance to parenteral Ampicillin in acute pyelonephritis during pregnancy

Abstract

Objective: Acute pyelonephritis is one of the most common cause of hospitalization in pregnant women . It's a long time that Ampicillin has used as the first step of treatment , but now we encounter resistant species of bacteria against it . The purpose of this study was a survey of clinical and laboratory resistance to intravenous Ampicillin in pregnant women with acute pyelonephritis.

Materials and Methods: This survey was done on 74 pregnant women who have been admitted to the obstetric center of EmamReza Hospital with diagnosis of acute pyelonephritis for a period of one year](1378-79). All of the patients were prescribed intravenous Ampicillin](1gr Qid) after taking urine culture and analysis . Clinical response was assessed after 72 hours and compared with the first urine culture.

Results: The most common pathogen was E.coli (79.4%). Ampicillin resistance rate regarding antibiogram was common (88.2%), but clinically 43.2% of patients taking Ampicillin were resistant. There was a significant difference between laboratory and clinical resistant in this study](P=0.03).

Conclusion: At last like other studies and of course with more emphasis , we can say that Ampicillin alone for empirical treatment of pregnancy acute pyelonephritis is not effective. So we propose that an aminoglycoside should be added to Ampicillin regimen for acute pyelonephritis of pregnancy .

Key Words: Ampicillin, Acute pyelonephritis, Pregnancy, Laboratory resistant, Clinical resistant, Bacterial resistant.

آدرس مکاتبه:

*مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان امام رضا(ع)، بخش زنان، دفتر گروه زنان و مامایی

پست الکترونیک: nr_khademn@yahoo.com

پست الکترونیک: lh_hafizi@hotmail.com

تلفن: ۸۵۴۳۰۳۱ - ۰۵۱۱ فاکس: ۸۵۹۳۰۳۸ - ۰۵۱۱

مقدمه :

در جریان بارداری تغییراتی در مجاری ادراری رخ می‌دهد که بعضی از این تغییرات زن حامله را مستعد عفونت ادراری می‌کند (۱،۳).

پیلونفریت حاد شایع‌ترین عارضه جدی طبی و یکی از شایع‌ترین اندیکاسیونهای بستری در بیمارستان طی بارداری می‌باشد و اثرات ناخوشایندی بر سلامت مادر و جنین دارد (۴،۹).

درمان به موقع و صحیح بیماران از بسیاری از این عوارض جلوگیری به عمل می‌آورد و سیستم ادراری مادر را در برابر عفونت‌های مقاوم و عود کننده محافظت می‌کند (۱۰،۱۲).

بر اساس مطالعات انجام شده با وجود این که عوامل بیماری زای مسبب عفونت ادراری در دو دهه اخیر تفاوت مهمی نداشته‌اند، ولی آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر در درمان به طور بارزی تغییر کرده و آمپی‌سیلین به علت مقاومت زیاد، کفایت خود را به طور آشکار از دست داده است (۱۳،۱۴).

میزان مقاومت به آمپی‌سیلین در منابع مختلف کشورهای دیگر از ۲۰ تا ۳۰ درصد (۱۵) تا نزدیک ۵۰ درصد (۴،۱۶) گزارش شده است. بنابراین به دلیل شیوع بالا و عوارض جدی پیلونفریت حاد در حاملگی، و با توجه به مصرف گسترده و معمول، آمپی‌سیلین به عنوان درمان تجربی این بیماران در بیمارستان امام رضا(ع) مشهد، و از آن جا که طبق آمار اکثر مطالعات انجام شده، تعداد قابل توجهی از بیماران نسبت به این آنتی‌بیوتیک مقاوم هستند (۴،۱۶) بر آن شدیم تا میزان مقاومت بالینی و آزمایشگاهی پیلونفریت حاد بارداری را نسبت به این دارو در بیماران بستری در بخش زنان بیمارستان امام رضا(ع) در مدت یک سال (اسفند ۱۳۷۸ لغایت بهمن ۱۳۷۹) بررسی کنیم.

مواد و روشها :

این تحقیق از نوع توصیفی تحلیلی بوده و به صورت آینده‌نگر انجام شد. تمام زنان بارداری که در مدت یک سال با علائم مشخص پیلونفریت حاد (تب، درد پهلو، تهوع و استفراغ) به بخش زنان بیمارستان امام رضا(ع) مراجعه کردند و در معاینه تب یا حساسیت CVA (CostoVertebral Angle)، و در تجزیه

ادرار پیوری و باکتریوری ویا نیتريت داشتند، به عنوان پیلونفریت حاد بستری شدند. بیمارانی که سابقه شناخته شده اختلال عمل کردی و ساختمانی کلیه، یا هر بیماری مزمن دیگری داشتند و یا در مدت بستری در سونوگرافی ضایعه خاص در کلیه‌هایشان گزارش شده بود از مطالعه حذف شدند. همین طور کسانی که با عود پیلونفریت مراجعه کرده بودند نیز در تحقیق گنجانده نشدند. برای بیماران پس از بستری و قبل از شروع آنتی بیوتیک، کشت و تجزیه ادرار انجام شد و بلافاصله درمان تجربی با آمپی‌سیلین وریدی با دوز یک گرم هر ۶ ساعت آغاز شد و مشخصات بیمار در پرسش نامه مربوطه ثبت، و بیمار مرتباً از نظر سیر بهبود علائم کنترل شد. آمپولهای آمپی‌سیلین تماماً از یک شرکت سازنده (شرکت دارویی زکریا) تهیه شده بودند. در صورت عدم بهبود علائم طی حداکثر ۷۲ ساعت، مقاومت بالینی تلقی می‌شد و میزان مقاومت گزارش می‌گردید. نتایج آزمایشگاهی نیز از روی پاسخ اولین کشت و آنتی بیوگرام ادرار قبل از درمان بررسی شد. آنتی‌بیوگرام با روش Mc - Farlan انجام شد.

در این تحقیق از دو روش آماری استفاده شد:

۱. آمار توصیفی (descriptive statistic)

: در این روش از جداول فراوانی و درصد فراوانی استفاده شده است.

۲. تحلیل داده‌ها (data Analysis) :

این تحلیل از آزمون میانگینها (T-test) استفاده شده است.

برای آنالیز داده‌ها از نرم‌افزارهای Excel و SPSS استفاده شد.

یافته‌ها :

کل بیماران مورد مطالعه ۷۴ نفر بودند که از این تعداد ۴۰ نفر (۵۴/۱ درصد) اولین حاملگی، ۱۱ نفر (۱۴/۹ درصد) حاملگی دوم و ۲۳ نفر (۳۱/۱ درصد) سومین حاملگی یا بیشتر را طی می‌کردند. اکثر بیماران (۳۴ نفر معادل ۴۵/۹ درصد) در سه ماهه سوم بارداری مبتلا شده بودند، ۱۱ نفر (۱۴/۹ درصد) در سه ماهه اول و ۲۹ نفر (۳۹/۲ درصد) در سه ماهه دوم مراجعه کردند.

نشانه‌های بیماران هنگام مراجعه عبارت بود از:

بیمار (۴۳/۲ درصد) علائم با درمان آمپی‌سیلین برطرف نشد. سپس میزان پاسخ بالینی در دو گروه با کشت ادراری مثبت و استریل بعد از ۷۲ ساعت درمان به طور جداگانه بررسی شد. در گروه اول ۴۱/۲ درصد نسبت به آمپی‌سیلین پاسخ مطلوب نشان دادند، در صورتی که در گروه دوم ۷۲/۵ درصد پاسخ دادند (جدول ۳).

جدول ۲: نتیجه پاسخ بالینی بیماران نسبت به آمپی‌سیلین در دو گروه کشت ادراری مثبت و استریل

گروه	کل بیماران تعداد (درصد)	موتار کشت مثبت تعداد (درصد)	موتار کشت استریل تعداد (درصد)
پاسخ بالینی مثبت (حساس)	۴۳ (۵۶/۸)	۱۴ (۴۱/۲)	۲۹ (۷۲/۵)
منفی (مقاوم)	۳۱ (۴۳/۲)	۲۰ (۵۸/۸)	۱۱ (۲۷/۵)
کل بیماران	۷۴ (۱۰۰)	۳۴ (۴۵/۹)	۴۰ (۵۴/۱)

در این مطالعه در مقایسه مقاومت آزمایشگاهی، ۸۸/۲ درصد با مقاومت بالینی ۴۳/۲ درصد و استفاده از آزمون آماری P-، T-students Value به دست آمده ۰/۰۳ (<۰/۰۵) بود که نشانه معنی دار بودن این اختلاف است.

در تجزیه ادرار اولیه ۸۱/۱ درصد موتار پیوری، ۷۹/۷ درصد باکتریوری و ۲۹/۷ درصد نیتريت مثبت گزارش شد. سپس با تفکیک بیماران به دو گروه با کشت ادراری مثبت و استریل مشخص شد که میزان مثبت بودن نیتريت در تجزیه ادرار اولیه در کسانی که کشت مثبت داشتند ۴۴/۱ درصد و در گروه با کشت استریل ۱۷/۵ درصد بود. از طرفی در موارد نیتريت مثبت ادراری، احتمال آلودگی کشت ادرار ۶۸/۲ درصد بود.

بحث:

بر اساس این مطالعه بیشتر موارد پیلونفریت حاد بارداری در سه ماهه سوم بارداری اول مشاهده شد که این نتیجه با اکثر مطالعات همخوانی دارد (۱، ۶). شکایات بیمار هنگام مراجعه به ترتیب عبارت بود از درد پهلو، سوزش ادرار، تب و تهوع

۹۳/۲ درصد درد پهلو، ۷۸/۳ درصد سوزش ادرار، ۴۱/۹ درصد تب، ۲۱/۶ درصد تهوع و استفراغ، ۵ نفر از افراد (۶/۸ درصد) نیز با انقباضات زودرس زایمانی مراجعه کردند.

شایع ترین علامت هنگام مراجعه، حساسیت CVA بود (۹۷/۳ درصد) که در اکثر موارد سمت راست حساس بود (۵۵/۴ درصد). دو بیمار (۲/۷ درصد) علی رغم وجود تب، درد پهلو و کشت مثبت ادرار، حساسیت CVA نداشتند.

کشت ادرار در ۴۰ مورد (۵۴/۱ درصد) استریل و در ۳۴ مورد (۴۵/۹ درصد) مثبت بود. عوامل بیماری زا در موارد کشت مثبت در جدول ۱ ملاحظه می شود.

جدول ۱: فراوانی عوامل بیماری زا در کشت ادرار بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد بارداری بستری در بخش زنان بیمارستان امام رضا در سال ۷۹-۷۸

عوامل بیماریزا فراوانی	E.coli	کلبسیلا	لتروکوک	استافیلوکوک کولگولاز مثبت	مجموع
تعداد	۲۷	۲	۲	۳	۳۴
درصد	۷۹/۴	۵/۹	۵/۹	۸/۸	۱۰۰

نتیجه آنتی بیوگرام در مورد آنتی بیوتیکهای شایع، آمپی‌سیلین، سفالکسین، جنتامایسین و نیتروفورانتوئین در جدول ۲ آورده شده است. بر این اساس از میان بیماران با کشت ادرار مثبت، بیشترین مقاومت نسبت به آمپی‌سیلین مشاهده می شود.

جدول ۲: نتیجه پاسخ آزمایشگاهی نسبت به آنتی بیوتیکهای رایج در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد بارداری بستری در بخش زنان بیمارستان امام رضا (ع) در سال ۷۹-۷۸

آنتی بیوتیک پسرخ آزمایشگاهی	آمپی‌سیلین تعداد (درصد)	سفالکسین تعداد (درصد)	جنتامایسین تعداد (درصد)	نیتروفورانتوئین تعداد (درصد)
مقاوم	۳۰ (۸۸/۲)	۱۰ (۲۹/۴)	۲ (۵/۹)	۱ (۲/۹)
بینابینی	۱ (۳)	۱۲ (۳۵/۳)	۴ (۱۱/۸)	۲ (۵/۹)
حساس	۳ (۸/۸)	۱۲ (۳۵/۳)	۲۸ (۸۲/۳)	۳۱ (۹۱/۲)

در ارزیابی پاسخ بالینی بیماران نسبت به درمان با آمپی‌سیلین، در ۴۳ بیمار (۵۶/۸ درصد)، پس از ۷۲ ساعت علائم کاملاً بر طرف شد ولی در ۳۱

نمونه، یا دقت کمتر روشهای آزمایشگاهی و یا اشکال تشخیصی باشد که البته با توجه به این که بیماران علائم واضح پیلونفریت حاد را داشتند و در تجزیه ادرار نیز پیوری یا باکتریوری یا نیتريت مثبت داشتند، احتمال دو حالت اول بیشتر می‌باشد.

به هر حال به دلیل این اختلاف بارز، پاسخ بالینی در دو گروه با کشت استریل و مثبت به طور جداگانه بررسی و نتیجه‌گیری شد که پاسخ بالینی در گروه با کشت مثبت به طور قابل توجهی کمتر (۴۱/۲ درصد) و در گروه با کشت استریل بسیار بیشتر (۷۲/۵ درصد) از کل بیماران بود. بنابراین با وجود موارد زیاد کشت استریل و با عنایت به این مطلب که گروه با کشت مثبت قطعاً مبتلا به پیلونفریت بوده و از نظر بررسی پاسخ بالینی بیشتر قابل اعتماد هستند و حدود ۵۸/۸ درصد این‌ها پاسخ بالینی منفی داشته و مقاوم به درمان بوده اند، نتیجه می‌گیریم که احتمال مقاومت بالینی به آمپی‌سیلین بیش از آن چیزی است که ظاهراً با آن مواجه می‌شویم. با این حال به نظر می‌رسد برای بررسی پاسخ بالینی، کشت ادرار به تنهایی ارزش محدودی داشته و تصمیم به تغییر آنتی‌بیوتیک می‌بایست بر اساس پاسخ بالینی انجام شود (۲۰۱۶، ۲۱).

نتیجه کلی که از این مطالعه به دست می‌آید این است که تعداد قابل توجهی از خانمهای باردار مبتلا به پیلونفریت حاد نسبت به آمپی‌سیلین مقاومت آزمایشگاهی و تعداد زیادی نیز مقاومت بالینی نشان می‌دهند و به علت مقاومت بالای بیماران نسبت به این دارو علی‌رغم تفاوت معنی دار در مقاومت آزمایشگاهی و بالینی در مطالعه حاضر، نتیجه‌گیری می‌شود که آمپی‌سیلین به تنهایی جهت درمان تجربی پیلونفریت حاد مناسب نبوده و کافی نیست، زیرا می‌تواند سبب ایجاد عفونتهای مکرر و عودکننده شده و یا به دلیل عدم بهبود سریع، عوارض جدی در مادر و جنین ایجاد کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که در صورت مصرف این دارو به عنوان درمان تجربی پیلونفریت حاد بارداری، حتماً همراه با یک آمینوگلیکوزید مانند جنتامایسین استفاده شود.

استفراغ که از نظر میزان بروز سوزش ادرار، تب و تهوع استفراغ قابل مقایسه و مشابه با سایر مطالعات بود. البته در این مطالعه شایع ترین شکایت هنگام مراجعه درکل بیماران درد پهلو بود در حالی که در بعضی مقالات سوزش ادرار به عنوان شایع ترین شکایت گزارش شده است (۶). موارد زایمان زودرس در این مطالعه به طور کلی ۶/۸ درصد بود که نزدیک به موارد گزارش شده در سایر مطالعات (۴ درصد) بود (۴). همانند گزارشات دیگر، حساسیت CVA در بیش از نیمی از موارد در سمت راست بود (۱،۴). شایع ترین پاتوژن ادراری E.coli بود که آمار بدست آمده (۷۹/۴ درصد) بسیار نزدیک به آمار ارائه شده در مطالعات دیگر است (۴،۲،۱۶،۱۸). علی‌رغم علائم واضح پیلونفریت در تمام بیماران، کشت ادرار در بیش از نیمی از موارد (۵۴/۱ درصد) پاک گزارش شد و به دلیل بالا بودن این میزان در مقایسه با آمار ۲۰ درصد سایر مطالعات (۱،۱۸) و جهت کسب نتایج بهتر، موارد کشت مثبت و استریل به طور جداگانه نیز بررسی شدند. در موارد کشت مثبت ادراری بیش از ۹۰ درصد موارد باکتریوری وجود داشت که مشابه گزارشات دیگر بود (۱). همین طور در مواردی که نیتريت در تجزیه ادراری مثبت گزارش شده بود احتمال مثبت شدن کشت ادرار ۶۸ درصد بود که با آمار بعضی مقالات هم خوانی داشت (۱۹).

مقاومت آزمایشگاهی نسبت به آمپی‌سیلین در این مطالعه (۸۸ درصد) در مقایسه با بعضی آمارها که نزدیک به ۵۰ درصد گزارش شده است (۳،۴،۱۶)، بسیار بالاتر بود که شاید این مقاومت بالا به دلیل مصرف بی‌رویه دارو و ایجاد گونه‌های مقاوم باکتری نسبت به آن در مملکت ما باشد. بنابراین با توجه به این که در مطالعات ارائه شده، حتی در حضور مقاومت آزمایشگاهی ۵۰ درصد، آمپی‌سیلین وریدی به تنهایی در درمان پیلونفریت حاد به عنوان یک داروی بی‌کفایت معرفی می‌شود (۴،۱۳،۱۶،۲۰)، مصرف آن فقط به صورت ترکیبی با یک آمینوگلیکوزید قابل قبول است (۲،۵،۷).

در بررسی پاسخ بالینی، به طور متوسط ۵۶/۸ درصد بیماران به دارو پاسخ مناسب نشان دادند. از طرفی موارد کشت استریل ادراری در این تحقیق با سایر مطالعات تفاوت چشمگیری داشت. که این مسئله شاید نشانه‌ی تعداد کمتر عوامل بیماری‌زا در

خلاصه

خلاصه

حاد یکی از شایع ترین علل بستری زنان باردار می باشد و آمپی سیلین مدت ها به وسیله آنتی بیوتیک های وسیع دامنه استفاده شده است، اما اکنون مکرراً با ایجاد سوشهای مقاوم باکتریها نسبت به این آنتی بیوتیک روبه رو هستیم و هدف از این مطالعه تعیین میزان مقاومت دارویی به آمپی سیلین وریدی در بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد بارداری بود.

روش کار: این مطالعه بر روی ۷۴ زن باردار که در مدت یک سال (۷۹-۱۳۷۸) در بخش زنان بیمارستان امام رضا (ع) شهرستان مشهد با تشخیص پیلونفریت حاد بستری شده بودند انجام شد. برای تمام بیماران آمپی سیلین وریدی با دوز یک گرم هر ۶ ساعت پس از انجام تجزیه و کشت ادرار تجویز شد. پاسخ بالینی پس از ۷۲ ساعت بررسی شد و با نتایج اولین کشت ادرار مقایسه گردید.

یافته ها: شایع ترین عامل بیماری زا (ژرم پاتوژن) E.coli بود (۷۹/۴ درصد). در بررسی آزمایشگاهی کشت و آنتی بیوگرام ۸۸/۲ درصد مقاومت به آمپی سیلین وجود داشت ولی در بررسی بالینی ۴۳/۲ درصد بیماران به آمپی سیلین مقاوم بودند. میزان مقاومت آزمایشگاهی و بالینی در این مطالعه اختلاف معنی دار داشتند ($P=0.03$).

نتیجه گیری: همانند سایر مطالعات و البته با تاکید بیشتر می توان نتیجه گرفت که آمپی سیلین به تنهایی جهت درمان تجربی پیلونفریت حاد بارداری مناسب نبوده و کافی نیست و در صورت مصرف می بایست یک آمینوگلیکوزید را با آن همراه کرد.

کلمات کلیدی: آمپی سیلین، پیلونفریت حاد، بارداری، مقاومت آزمایشگاهی، مقاومت بالینی، مقاومت باکتریال.

References :

1. Shaeffer AJ, Infections of the urinary tract. In : Walsh PC, Retic AB, Vaughan DE, et al. Campbell's urology. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002:515-590
2. Stamm WE. Urinary tract infections and pyelonephritis. In : Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 15 th ed. Mc Graw – Hill; 2001: 1620-1626.
3. Sedlacek M, Winston JA. Renal function and renal disease. In : Cherry SH, Merkatz IR. Complications of pregnancy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:277.
4. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Williams obstetrics. 21st ed, New York, McGraw – Hill; 2001: 1251- 72 .
5. Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcome. Drugs 2001; 61(14): 2087 –96.
6. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001 Sep; 28(3): 581-91.
7. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. Infect Dis Clin North Am 1997; 11 (1): 13-26.
8. Bashmakova MA, Kosheleva NG, Kalashnikova EP. Infection and bacterial colonization of urogenital system in pregnancy, it's effect on the clinical course of pregnancy, fetus and newborn. Akush Ginekol Mosk 1995;(1) :15-8.

9. Ras R, Sakran W, Chazan B, et al. Long-term follow-up of women hospitalized for acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2003 Oct 15; 37(8): 1014-20.
10. Roberts JA. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. *Urol clin North Am* 1999;26 (4):753-63.
11. Kutlay S, Kutlay B, Karaahmetoglu O, et al. Prevalence, detection, and treatment of asymptomatic bacteriuria in a Turkish obstetric population. *J Reprod Med* 2003 Aug; 48(8): 627-30.
12. Millar LK, DeBuque L, Wing DA. Uterin contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth. *J Perinat Med* 2003; 31(1): 41-6.
13. Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997;81 (3): 719-30.
14. Santos JF, Riberio RM, Rossi P, et al. Urinary tract infections in pregnant women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002; 13(3): 204-9
15. Tolkoff – Rubin NE, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infections, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM, Rector FC. *The kidney.* 6th ed. Vol 2. Philadelphia: W.B. Saunders ; 2000 : 1449 – 508 .
16. Wing DA, Park AS, Debuque L, Millar LK. Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun; 182(6) : 1437-40 .
17. Thanassi M. Utility of urine and blood cultures in pyelonephritis *Acad Emerg Med* 1997;4(8):797-800.
18. Uncu Y, Uncu G, Esmer A, et al. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy?. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29(4): 281-5
19. Asrat T, Nageotte MP. Renal Disease. In: James DK, Steer PI Weiner CP, et al. *High risk pregnancy.* 6th ed. W.B. Saunders; 1999:236 .
20. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001 Jan; 11(1) : 55-9.
21. Vazquez JC, Villar J. Treatment for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD002256.

