

بررسی انواع میکروارگانیزم‌های ایجادکننده عفونت ادراری و حساسیت آنتی‌بیوتیکی آنان در کودکان مبتلا به عفونت ادراری مراجعه‌کننده به بیمارستان بهرامی در طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۲

*دکتر داریوش فهیمی^۱، دکتر علی اکبر رهبری منش^۱، دکتر علی سیف الهی^۲، دکتر نیما رضایی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: عفونت‌های ادراری در کودکان به‌عنوان یکی از مهمترین بیماری‌های عفونی کودکان می‌باشند. هدف از این مطالعه تعیین جرم‌های شایع عفونت‌های ادراری در کودکان در بیمارستان بهرامی و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی آنها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۱۷۰ مورد بیمار ۲ ماهه تا ۱۲ ساله مبتلا به پیلو نفریت مراجعه‌کننده به بیمارستان بهرامی طی دو دوره زمانی سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۷ (۶۸ بیمار) و سالهای ۱۳۷۹-۱۳۸۲ (۱۰۲ بیمار) که کشت ادراری آنها دارای یک نوع پاتوژن ادراری با شمارش کلنی بیش از ۱۰۰/۰۰۰ همراه با آنتی‌بیوگرام بوده است، در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در میان ۱۷۰ مورد کشت مثبت، شیوع انواع میکروارگانیزم‌های مولد پیلو نفریت عبارتند از: E.coli (۶۱٪)، اتریباکتر (۳۳٪)، کلبسیلا (۳٪)، پروتئوس (۵٪)، استاف کوآگولاز منفی (۷۷٪)، پسودوموناس آئروژینوزا (۱٪) و استاف ایدرمیدیس (۱٪).

میزان حساسیت اجرام مولد پیلو نفریت عبارتست از: نسبت به آمپی‌سیلین (۳٪)، آمیکاسین (۷۶٪)، جنتامایسین (۶۷٪)، کوتریموکسازول (۱۹٪)، نالیدیکسیک اسید (۸۵٪)، نیتروفورانئوئین (۷۸٪)، سفالکسین (۱۹٪)، سفتریاکسون (۹۶٪) و سفتری زوکسیم (۹۶٪).

در بررسی مقایسه‌ای حساسیت آنتی‌بیوتیکی کل اجرام مولد پیلو نفریت بین بیماران سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۷ و سالهای ۱۳۷۹-۱۳۸۲، میزان حساسیت نسبت به آمیکاسین از ۱۰۰٪ به ۹۰٪، میزان حساسیت نسبت به کوتریموکسازول از ۳۸٪ به ۱۶٪ و میزان حساسیت نسبت به نالیدیکسیک اسید از ۹۶٪ به ۸۳٪ کاهش یافته است (P<0.05).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: طبق این مطالعه میزان کلی حساسیت اجرام مولد پیلو نفریت نسبت به آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول و سفالکسین بسیار کم است و حداکثر حساسیت نسبت به سفتریاکسون، نالیدیکسیک اسید، نیتروفورانئوئین، آمیکاسین و جنتامایسین به ترتیب وجود دارد که این میزان حساسیت‌ها نیز در طی سالهای گذشته در اکثر موارد کاهش یافته است. با توجه به نتایج این تحقیق، در حال حاضر در این مرکز، بهترین درمان عفونتهای ادراری تبار کودکان، سفتریاکسون وریدی است و مناسب‌ترین آنتی‌بیوتیکهای خوراکی جهت پروفیلاکسی برعلیه عفونتهای ادراری مجدد، نالیدیکسیک اسید و نیتروفورانئوئین است و کوتریموکسازول و سفالکسین در این موارد دیگر جایی ندارد.

کلمات کلیدی: میکروارگانیزم، عفونت ادراری، حساسیت آنتی‌بیوتیکی

مقدمه:

در یک کودک و یا تشخیص قطعی آن، درمان آنتی‌بیوتیکی Empiric و یا اختصاصی آن نیازمند شناسایی احتمالی شایعترین میکروارگانیزم‌های ایجادکننده عفونت ادراری و حساسیت آنتی‌بیوتیکی آنها در هر منطقه جغرافیایی می‌باشد (۱). در دختر بچه‌ها سن میانگین ابتلاء به عفونت ادراری در اولین بار حدود ۳ سالگی می‌باشد که از لحاظ زمانی در محدوده زمانی Toilet Training می‌باشد و در پسر بچه‌ها، اغلب موارد عفونت ادراری

عفونتهای ادراری (UTI) در کودکان به‌عنوان یکی از مهمترین بیماریهای عفونی کودکان می‌باشد که با توجه به شیوع نسبتاً بالای آن در میان کودکان (۵-۳٪ دختر بچه‌ها و ۱٪ پسر بچه‌ها) و هم‌چنین علائم گوناگون آن در کودکان سنین مختلف و گاهی اوقات نیز تشخیص سخت بالینی و آزمایشگاهی آن دارای اهمیت زیادی می‌باشد و علاوه بر اینها پس از مطرح شدن احتمالی عفونت ادراری

۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای کودکان، بیمارستان بهرامی (* نویسنده مسئول)

۲- دستیار بیماریهای کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران، دانشکده پزشکی، بیمارستان بهرامی

۳- پزشک پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران، مرکز طبی کودکان

یافته‌ها:

۱۷۰ مورد بیمار مبتلا به پیلونفریت ۲ ماهه تا ۱۲ ساله در طی ۲ دوره زمانی مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۱۰۲ مورد (۶۰٪ موارد) در گروه A و ۶۸ مورد (۴۰٪ موارد) در گروه B قرار داشتند. از این تعداد ۱۸ مورد پسر (۱۱٪) و ۱۵۲ مورد (۸۹٪) دختر بودند. میان سن ۴۱ ماه (۲ ماه تا ۱۲ سال) بود و ۳۱٪ بیماران زیر یکسال سن داشتند. از نظر نوع میکروارگانیسم‌های ایجاد کننده پیلونفریت فراوانی هر یک از میکروارگانیسم‌ها به ترتیب عبارتند: E.coli (۶۱٪)، انتروباکتر (۳۳٪)، کلبسیلا (۳٪)، پسودوموناس آئروژینوزا (۱٪)، استاف اپیدرمیدیس (۱٪)، استاف کوآگولا ز منفی (۱۰/۷٪) و پروتئوس (۰/۵٪) (جدول ۱).

جدول ۱- فراوانی انواع میکروارگانیسم‌های مولد پیلونفریت (۱۷۰ نفر)

میکروارگانیسم	فراوانی درصد - تعداد
اشرشیاکولی	۱۰۴(۶۷۱)
انتروباکتر	۵۶(۳۲/۹)
کلبسیلا	۵(۲/۹)
پسودوموناس آئروژینوزا	۲(۷۱)
استاف کوآگولا ز منفی	۲(۷۱)
استاف اپیدرمیدیس	۳(۷۷)
پروتئوس	۱(۰/۵)
جمع	۱۷۲(۱۰۰)

نتایج آنتی بیوگرام که در بررسی حساسیت میکروارگانیسم‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌های استفاده شده حاصل شد، در جدول ۲ آمده است. جدول ۲- نتایج آنتی بیوگرام انواع میکروارگانیسم‌های مولد پیلونفریت (۱۷۰ نفر).

آنتی بیوتیک	حساسیت	مقاومت	Intermediate
آمپی سیلین	۳(۷۸)	۱۵۸(۹۲/۹)	۹(۵۳)
آمیکاسین	۱۲۹(۷۵/۹)	۱۰(۵/۹)	۳۱(۱۸/۲)
جنتامیسین	۱۱۴(۶۷)	۲۰(۱۱/۸)	۳۶(۲۱/۲)
کوآتریموکسازول	۳۳(۱۹/۴)	۱۲۸(۷۵/۳)	۹(۵/۳)
نالییدیسیک اسید	۱۴۵(۸۵/۳)	۲۰(۵/۹)	۵(۲/۹)
نیتروفورانتوئین	۱۳۳(۷۷/۲)	۱۰(۵/۹)	۲۷(۱۵/۹)
سفالکسین	۳۲(۱۸/۸)	۶۳(۳۷/۱)	۷۵(۴۴/۱)
سفترایکسون	۱۶۳(۹۵/۹)	۵(۲/۹)	۲(۷/۲)
سفتی زوکسیم	۱۶۳(۹۵/۹)	۵(۲/۹)	۲(۷/۲)

در اولین سال زندگی رخ می‌دهد که این موارد در پسر بچه‌های ختنه نشده بیشتر است. عفونت ادراری در کودکان عمدتاً در اثر میکروارگانیسم‌های روده‌ای ایجاد می‌شود و در دختر بچه‌ها ۷۵-۹۰٪ موارد عفونت ادراری در اثر میکروارگانیسم E.coli و بعد از آن توسط کلبسیلا و پروتئوس ایجاد می‌شود و در پسر بچه‌های بالاتر از یکسال پروتئوس نسبتاً شیوع بالاتری و در حدود E.coli دارد (۲). با توجه به عوارض عفونت ادراری در کودکان، درمان Empiric عفونتهای ادراری در دوران کودکی قبل از تأیید تشخیص توسط کشت ادرار بسیار حائز اهمیت می‌باشد و شروع درمان قبل از آماده شدن کشت ادرار برای کودکان دچار عفونت ادراری تب دار توصیه می‌گردد و مشخص است که درمان باید با دارویی شروع شود که اکثر جرمهای موجود UTI به آن حساس باشند، در اثر استفاده نابجا و فراوان از آنتی بیوتیک‌های موجود، مقاومت به این داروها روز به روز در حال افزایش است (۱). لذا هدف از انجام این طرح اینست که علاوه بر تعیین جرم‌های شایع UTI در کودکان در بیمارستان بهرامی و تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی آنها در سالهای اخیر یک بررسی مقایسه‌ای نیز در این موارد نسبت به سالهای گذشته انجام شود.

مواد و روش‌ها:

مطالعه به روش بررسی داده‌های موجود (Existing data study) بر روی پرونده‌های بیماران بستری شده در سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۷ در قسمت گذشته نگر مطالعه و بررسی بیماران در حین و طی بستری در طی سالهای ۱۳۸۲-۱۳۷۹ در بیمارستان کودکان بهرامی در قسمت آینده نگر مطالعه انجام شد. بیماران مبتلا به پیلونفریت (بر اساس شرح حال، معاینه بالینی، آزمایشات خونی، آزمایش ساده ادرار، کشت ادرار و آنتی بیوگرام) که در محدوده سنی ۲ ماه تا ۱۲ سال قرار دارند و تشخیص پیلونفریت برای آنها مسجل شده است در صورتی که در جواب کشت ادرار، یک نوع پاتوژن ادراری با شمارش کلنی بیش از ۱۰۰/۰۰۰ رشد کرده باشد وارد مطالعه شدند. سپس داده‌های آنها در فرم اطلاعاتی ثبت و جمع‌آوری گردید و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل انجام گرفت. مقایسه نوع میکروارگانیسم‌های مولد پیلونفریت و حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی آنها، موارد بیماری در دو فاصله زمانی ۱۳۷۹-۱۳۸۲ (گروه A) و ۱۳۷۵-۱۳۷۷ (گروه B) پس از بدست آوردن فراوانی در هر گروه با استفاده از آزمون آماری chi-square انجام شد. سطح معنی دار آماری در این مطالعه $P < 0.05$ بود.

مورد کوتریموکسازول نیز میزان مقاومت بسیار بالاست. در مورد نیتروفوران توئین و نالیدیکسیک اسید، میزان حساسیت هنوز در حد قابل قبولی است و حداکثر میزان حساسیت نسبت به سفالوسپورین های نسل سوم مانند سفتریاکسون و سفتری زوکسیم وجود دارد ولی میزان حساسیت نسبت به سفالکسین بسیار کم است. لذا می توان بر اساس این یافته ها بیان کرد که در بیمارستان کودکان بهرامی، جهت درمان Empiric عفونت ادراری تب دار در کودکان، مناسب ترین آنتی بیوتیک، سفتریاکسون می باشد و پس از آماده شدن جواب کشت ادرار و آنتی بیوگرام در مورد ادامه درمان تصمیم گیری کرد و جهت پروفیلاکسی پس از اتمام دوره درمان از آنتی بیوتیک های خوراکی مانند نالیدیکسیک اسید و نیتروفوران توئین استفاده کرد که دیگر در این موارد از سفالکسین و کوتریموکسازول نمی توان به علت احتمال زیاد وجود مقاومت نسبت به آنها استفاده کرد.

در تجزیه و تحلیل یافته های بیماران در دو گروه می توان متوجه کاهش حساسیت اجرام مولد پیلونفریت نسبت به آمیکاسین، کوتریموکسازول و نالیدیکسیک اسید به میزان قابل توجه شد که احتمالاً به علت مصرف این آنتی بیوتیک ها در طی سال های گذشته به عنوان درمان خط اول UTI می باشد. لذا باید در صورت وجود اندیکاسیون در مان UTI، از آنتی بیوتیک مناسب و به مدت مناسب استفاده کرد. در مقایسه میان یافته های این تحقیق و سایر تحقیقات انجام شده در بیمارستان های امیرکبیر، امام خمینی و مرکز طبی کودکان در تهران نیز همگی مؤید وجود میزان بالای مقاومت اجرام E.coli نسبت به آمپی سیلین، کوتریموکسازول و سفالکسین می باشد و حداکثر میزان حساسیت E.coli نسبت به سفتریاکسون، نالیدیکسیک اسید، نیتروفوران توئین، جنتامایسین و آمیکاسین به ترتیب وجود دارد (۷ و ۶).

در بررسی از نظر جنسی در این تحقیق، تقریباً مشابه سایر تحقیقات، شیوع جنسی در دخترها بسیار بیشتر از پسرها می باشد (تقریباً حدود ۹۱٪) میان سنی کل بیماران ۴۱ ماه می باشد که در همان محدوده Toilet Training می باشد و با افزایش سن، شیوع پیلونفریت کاهش می یابد.

انجام تحقیقات مشابه در سایر مراکز درمانی کشور و جمع بندی و آنالیز آنها کمک شایانی در بدست آوردن شیوع باکتریولوژیک عفونت های ادراری در ایران و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی آنها

در بررسی مقایسه ای بین دو گروه از نظر نوع میکروارگانیزم های مولد پیلونفریت، در گروه A، ۵۹٪ موارد E.coli و ۳۲٪ موارد انتروباکتر است و در گروه B، ۶۳٪ موارد E.coli و ۳۴٪ موارد انتروباکتر است لذا تفاوت آماری معنی دار میان این دو گروه از این نظر وجود ندارد (P=0.54)

نتایج مقایسه حساسیت آنتی بیوتیکی میکروارگانیزم های مولد پیلونفریت میان دو گروه A و B در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳- حساسیت میکروارگانیزم های مولد پیلونفریت به آنتی بیوتیک های مختلف در دو گروه A و B.

آنتی بیوتیک	گروه A	گروه B	P-value
آمپی سیلین	۸(۷/۸)	۴(۵/۹)	۰/۷۶۴
آمیکاسین	۹۲(۹۰/۲)	۶۸(۱۰۰)	۰/۰۰۶
جنتامایسین	۸۹(۸۷/۳)	۶۱(۸۹/۷)	۰/۸۰۸
کوتریموکسازول	۱۶(۱۵/۷)	۲۶(۳۸/۲)	۰/۰۰۱
نالیدیکسیک اسید	۸۵(۸۳/۳)	۶۵(۹۵/۶)	۰/۰۲۸
نیتروفوران توئین	۹۳(۹۱/۲)	۶۷(۹۷/۵)	۰/۰۵۲
سفالکسین	۶۱(۵۹/۸)	۴۶	۰/۳۸۱
سفتریاکسون	۹۹(۹۷/۱)	۶۶(۹۷/۱)	۰/۶۶۶
سفتری زوکسیم	۹۶(۹۴/۱)	۶۷(۹۷/۵)	۰/۲۴۴

در مورد حساسیت آنتی بیوتیکی کل اجرام مولد پیلونفریت نسبت به آمیکاسین، کوتریموکسازول و نالیدیکسیک اسید کاهش واضح و چشمگیری دیده می شود (P<0.05).

بحث و نتیجه گیری:

از نظر نوع میکروارگانیزم های ایجاد کننده پیلونفریت در این تحقیق، بیشترین نوع میکروارگانیزم E.coli بوده است که مشابه سایر تحقیقات و متون پزشکی میباشد (۶ و ۵ و ۴ و ۳) (حدود ۶۱٪ موارد) هر چند در این تحقیق پس از E.coli بیشترین فراوانی مربوط به انتروباکتر است (حدود ۳۲٪ موارد). اکثر اجرام مولد پیلونفریت کودکان در این تحقیق نسبت به آمپی سیلین مقاوم می باشند (حدود ۹۳٪ موارد) لذا دیگر این آنتی بیوتیک در این شرایط بیمارستان کودکان بهرامی نباید به عنوان درمان Empiric عفونت ادراری تب دار مطرح گردد و میزان حساسیت نسبت به آمیکاسین و جنتامایسین نیز، نشان دهنده پاسخ نسبی نسبت به این آنتی بیوتیک ها می باشد و در

در صورت داشتن اندیکاسیون، از مصرف کوتریموکسازول و سفالکسین خودداری کرده و بجای آنها از آنتی بیوتیک های خوراکی نالیدیکسیک اسید و نیتروفورانتوئین و یا در موارد خاص از سفالوسپورین های نسل سوم خوراکی استفاده کرد. در پایان در مورد تمام بیماری های عفونی، باید متذکر شد که باید در موارد لزوم درمان پس از بدست آوردن نمونه های لازم جهت بررسی های باکتریولوژیک لازم، از آنتی بیوتیک مناسب و به مدت مناسب استفاده کرد و فقط در صورت مقاومت نسبت به درمان معمولی و توصیه شده و بارد سایر علل شکست درمانی، رو به مصرف آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و گران قیمت آورد و مصرف آنها فقط در موارد خاص با اندیکاسیون آن انجام شود.

References:

1. Mandell GL, Bennett TE, Dolin R. Principles and practice of infectious Disease. USA, Churchill Livingstone 2000, 15th ed, Vol 1, pp. 733-800.
2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Text Book of pediatrics. USA, W.B. Saunders Company 2004, 17th ed, Vol 2, pp.1785-1790.
3. Hoberman A, Wald ER. Treatment of urinary tract infections. *Ped Inf J* 1999; 18: 1020-1021.
4. Lertchenko E, Ialy C, Leery T. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. *Ped Nephro* 2002; 17: 173-176.
5. Burman WJ, Breese PE, Murray BE, Singh KV,

در ایران می نماید. ارائه آموزش های لازم جهت روشهای Toilet Training توسط پزشکان، مراقبین بهداشتی و حتی معلمان مدارس به والدین کودکان خصوصاً دختر بچه ها توصیه می شود. در صورت شک بالینی به UTI تب دار براساس یافته های بالینی و آزمایش ساده ادرار، پس از شروع درمان Empiric مناسب، حتماً کشت ادرار و آنتی بیوگرام پیگیری شود و براساس آن در مورد ادامه درمان، نوع آنتی بیوتیک و لزوم پروبیلاکسی استفاده کرد. در صورت وجود UTI تب دار در کودکان و اندیکاسیون بستری کردن آنها، درمان با سفالوسپورین های نسل سوم مانند سفتریاکسون وریدی انجام شود و منتظر جواب کشت و آنتی بیوگرام بود تا براساس آنها بتوان در مورد ادامه درمان تصمیم گیری کرد. در موارد پروبیلاکسی بر علیه UTI

Batal HA, MacKenzie TD, et al. Conventional and molecular epidemiology of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary Escherichia coli isolates. *Am J Med* 2003;115(5):358-64.

۶- فرزانه، توکلی. بررسی الگوی مقاومت میکروبی در بیمارستان امیرکبیر از مهر ۱۳۷۴ تا مهر ۱۳۷۵ دوره تخصصی کودکان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۶.

۷- نازنین، رستم آبادی. تعیین الگوی مقاومت E.coli در کودکان بستری شده در بیمارستان امیرکبیر، مرکز طبی کودکان و بیمارستان امام خمینی از سال ۷۱ تا ۷۶ بر اساس آنتی بیوگرام دوره دکترای عمومی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۷.

The survey of microorganisms causing urinary tract infections and their susceptibility to antibiotics in children referred to Bahrami pediatrics hospital, during 1996-2003.

*Dariush Fahimi¹, Ali Akbar Rahbari Manesh¹, Ali Seifolahi², Nima Rezaei³

Abstract :

Background : According to the high prevalence of UTI in childhood, and regarding different sign and symptoms in different ages, it would be so important and difficult to diagnose it based on clinical and Laboratory findings, as one of the most important infectious disease in pediatric Medicine. The goal of this study is to determine the prevalence of the microorganisms which cause pyelonephritis as well as sensitivity and resistance to Antibiotics in order to make a good decision in Empiric Antibiotic therapy for pediatric pyelonephritis.

Materials and Methods: One hundred and seventy patients (152 females) of monoclonal culture-positive pyelonephritis ($>10^5$ colony counting), aged 2 months to 12 years, were investigated in Bahrami Pediatric Hospital (Tehran, Iran) during 1996-2003.

Results: The most prevalent Microorganisms causing pyelonephritis were E.coli (61%), Enterobacter (33%), Klebsiella (3%), Pseudomonas Aeroginosa (1%), Staphilococcus Epidermidis (1%), Proteus (0.5%), and coagulase-negative staphilococcus (1.7%). The overall sensitivity rate of the above-mentioned microorganisms to antibiotics was: 93% to Ampicillin, 76% to Amikacin, 67% to Gentamycin, 19% to Co-trimoxazole, 85% to Nalidixic Acid, 78% to Nitrofurantoin, 19% to Cephalexin, 96% to Ceftriaxon, and 96% to Ceftizoxime. Comparing antibiotic sensitivity in two periods (1996-1999 and 2000-2003), revealed that the sensitivity to Amikacin (100% to 90%), Cotrimoxazole (38% to 16%), and Nalidixic Acid (96% to 83%) were significantly decreased ($P<0.05$).

Conclusion: According to this data, the best empiric therapy in pediatric febrile UTI is intravenous Ceftriaxone and the best oral prophylactic antibiotics for recurrent UTI are Nalidixic Acid and Nitrofurantoin. However, Co-trimoxazole and Cephalexin are not appropriate.

Keywords: Urinary tract infection, Microorganism, antibiotic sensitivity, Iran

1- Assistant professor of pediatrics, Bahrami pediatric Hospital, Tehran University of Medical sciences. (*corresponding author)

2- Resident of pediatrics, Bahrami pediatric Hospital, Tehran University of Medical sciences.

3- Researcher, children's Medical center, Tehran University of Medical sciences.