

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، دانشکده 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 آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون سبب بروز روز افزون مقاومت به این داروها شده است و بنابراین، پایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها اهمیت زیادی دارد. هدف از این مطالعه ارزیابی حساسیت سویه‌های اشریشیا کلی جدا شده از عفونت‌های ادراری بیماران بستری در بخش‌های ICU و بیماران سرپائی مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی تبریز در برابر فلوروکینولون‌های معمول در درمان بود.

روش بررسی: نمونه‌های ادراری از افرادی که دارای علائم عفونت ادراری بودند جمع‌آوری شد. تمام سویه‌ها با روش روتین آزمایشگاهی تعیین هویت شده سپس تعیین حساسیت سویه‌های 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) ایزوله‌های آزمایشی در مقابل سپیروفلوکسازین با روش تهیه رقت در محیط کشت مایع (Macrodilution broth) انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۰۰ سویه اشریشیاکلی جدا شده از عفونت‌های 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 سرپائی بود. براساس نتایج بدست آمده از روش دیسک آگار دیفیوژن ۵۷ سویه (۵۷٪) نسبت به نالیدیکسیک اسید، ۳۴ سویه (۳۴٪) در برابر نورفلوکسازین، ۳۳ سویه (۳۳٪) نسبت به سپیروفلوکسازین و ۳۰ سویه (۳۰٪) در مقابل افلوکسازین مقاوم بودند. تعداد ۲ سویه (۲٪) نیز نسبت به افلوکسازین مقاومت حدوسط (intermediate) نشان دادند. در روش MIC از میان ۱۰۰ ایزوله آزمایشی، ۴۱ ایزوله $MIC \geq 4 \mu g/ml$ ، ۶ ایزوله $MIC = 2 \mu g/ml$ و ۵۳ ایزوله $MIC \leq 1 \mu g/ml$ را نشان دادند.

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

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

مقدمه

(۱-۴). 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 می‌شود (۲). این داروها تأثیر بسیار خوبی

امروزه باکتری‌های مقاوم به فلوروکینولون‌ها در اکثر نقاط دنیا گزارش شده‌اند 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

پایی بود. از این تعداد ۲۵ ایزوله مربوط به زنان بستری، ۲۵ ایزوله مربوط به مردان بستری، ۲۶ ایزوله مربوط به زنان سرپائی و ۲۴ ایزوله مربوط به مردان سرپائی بود.

جهت انجام آزمون، ابتدا محیط کشت مولر هیتون آگار تهیه گردید، سپس این پلیت‌ها برای کنترل آلودگی به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷°C انکوبه شدند. ظروف حاوی دیسک‌های آنتی‌بیوتیک نالیدیکسیک اسید، افلوکساسین، نورفلوکساسین و سپیروفلوکساسین 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 آنتی‌بیوتیک 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، نمونه‌ها 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 ۲ ml 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 سوپاپ پنبه ای استریل سوسپانسیون میکروبی برداشته شده و بعد از گرفتن مایع اضافی در دیواره لوله، بر روی محیط کشت مولر هیتون آگار پخش شد (۸). پنج دقیقه پس از تلقیح سوسپانسیون باکتریایی ۴ دیسک آنتی‌بیوتیک آزمایشی (نالیدیکسیک اسید، نورفلوکساسین، افلوکساسین و سپیروفلوکساسین) 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 آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده ذکر شده در آزمون DAD طبق جدول ۱ می‌باشد. پس از دیسک گذاری، پلیت‌ها 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 میلی‌متر برای انتخاب سویه های حساس و مقاوم به آنتی‌بیوتیک (۸)

آنتی‌بیوتیک (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	≥۱۶
سپیروفلوکساسین (۱۰ µg)	≤۱۵	۱۶-۲۰	≥۲۱

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

بر باکتریهای مختلف از جمله باکتریهای خانواده اتریباکتریاسه، 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، اسیتوباکتر 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 می‌داد (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 ۶ 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 می‌شود. بویژه در نواحی که مقاومت دارویی مطرح است و این به خاطر تأثیر ضد باکتریایی بالای این داروهاست. سپیروفلوکساسین 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. سپیروفلوکساسین به خوبی از راه خوراکی جذب و به آسانی از بدن دفع می‌شود و نیز فعالیت بسیار خوبی علیه پاتوژنهای ادراری دارد (۴). لذا این مطالعه جهت بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی 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 آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی در این منطقه مشخص شده و از نتایج آن در درمان‌های ضد میکروبی استفاده گردد.

مواد و روش‌ها

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

در بیماران بستری ۵۴٪ و در بیماران سرپایی ۱۲٪، نسبت به آنتی بیوتیک نورفلوکساسین در بیماران بستری ۴۶٪ و در بیماران سرپایی ۲۲٪ و در برابر آنتی بیوتیک افلوکساسین در بیماران بستری ۴۰٪ و در بیماران سرپایی ۲۰٪ بدست آمد.

نتایج تعیین حداقل غلظت مهاری آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین در مقابل ایزوله های اشریشیاکلی جدا شده در نمودار ۲ و مقایسه نتایج MIC و DAD در جدول ۳ نمایش داده شده است. در این روش از میان ۱۰۰ ایزوله تحت آزمایش ۴۱ ایزوله دارای MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ، ۶ ایزوله دارای MIC = ۲ $\mu\text{g/ml}$ و ۵۳ ایزوله دارای MIC $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ بودند. لازم به ذکر است که نتایج آزمونهای DAD و MIC با استفاده از آزمون کاپا در نرم افزار SPSS-۱۳ مورد ارزیابی قرار گرفتند و همخوانی معنی داری را با $p < 0.001$ نشان دادند.

محاسبه ضریب کاپا ($\kappa = 0.83$) نشان داد که همخوانی بالایی بین این دو روش وجود دارد که این همخوانی در آزمون آماری χ^2 معنی دار می باشد ($p < 0.001$). نتایج این آزمون در جدول ۲ 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	۴۱٪
Comparison of MIC and DAD	Kappa value > 0.830
P-value	< 0.001

بر اساس آزمون MIC، میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین در بیماران بستری ۶۱/۵٪ و در بیماران سرپایی ۳۸/۵٪ بدست آمد.

بحث

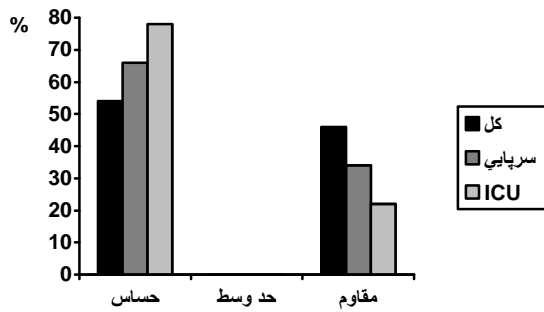
در حال حاضر مقاومت به فلوروکینولونها به مشکلی بزرگی در بسیاری از کشورهای دنیا تبدیل شده است (۱). در این مطالعه نیز میزان بالایی از مقاومت به این عوامل ضد باکتریال مشاهده گردید. این در حالی است که در اوایل استفاده از فلوروکینولونها (دهه ۱۹۸۰) تصور می شد که این داروها با مشکلات مقاومت دارویی کمتری مواجه 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).

برای تعیین میزان MIC کلیه ایزوله های تحت مطالعه در مقابل سیپروفلوکساسین از روش ماکرودایلوشن برات استفاده گردید. برای این منظور ۱۳ عدد لوله استریل انتخاب و یک میلی لیتر از محیط کشت مولر هیتون برات در هر کدام 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 در نظر گرفته شد. سپس یک میلی لیتر از محلول سیپروفلوکساسین در لوله های شماره ۱، ۲ و 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 ۵/۰ تا ۱۲۸ میکروگرم در میلی لیتر از آنتی بیوتیک تهیه گردید. آنگاه یک میلی لیتر از سوسپانسیون باکتری تحت آزمایش که ابتدا با کدورت استاندارد مک فارلند ۵/۰ تنظیم شده و از آن رقت ۲۰۰:۱ تهیه شده بود (غلظت نهایی باکتری مورد آزمایش معادل $10^6 - 10^5$ باکتری در میلی لیتر) به هر کدام 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 37°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.

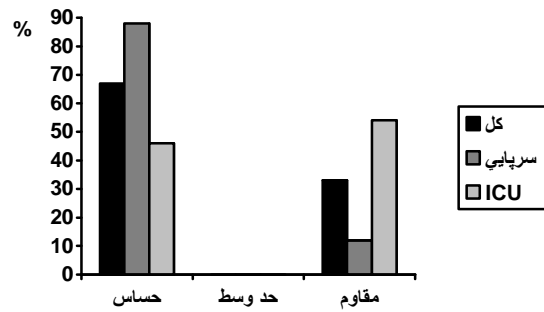
جهت کنترل کیفی از سویه اشریشیاکلی ATCC 25922 استفاده شد. این سویه براساس استانداردهای CLSI دارای MIC کمتر از $0.125 \mu\text{g/ml}$ می باشد. محدوده پیشنهادی CLSI برای انتخاب سویه های حساس ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$)، مقاوم ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) و سویه های با مقاومت بینابینی ($2 \mu\text{g/ml}$) می باشد (۹).

یافته ها

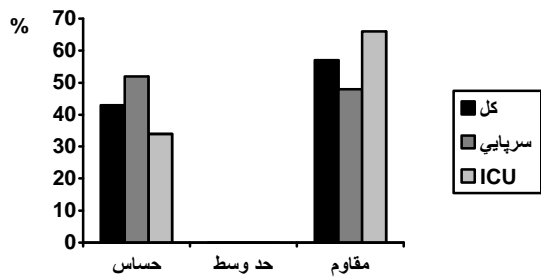
در مورد یافته های روش انتشار دیسک در آگار بنحوی که در قسمت مواد و روشها ذکر گردید این روش با استفاده از ۱۰۰ ایزوله اشریشیاکلی جدا شده از موارد UTI طبق روشهای پیشنهادی CLSI برای ارزیابی آنتی بیوتیک های نالیدیکسیک اسید، افلوکساسین، نورفلوکساسین و سیپروفلوکساسین انجام گردید. ۴۳ ایزوله (۴۳٪) به نالیدیکسیک اسید، ۶۶ ایزوله (۶۶٪) به نورفلوکساسین، ۶۷ ایزوله (۶۷٪) به سیپروفلوکساسین و ۶۸ ایزوله (۶۸٪) 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 به 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



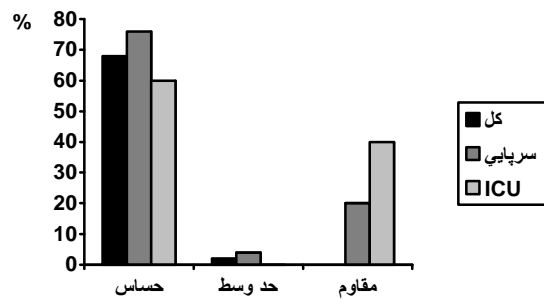
نورفلوکساسین



سیپروفلوکساسین

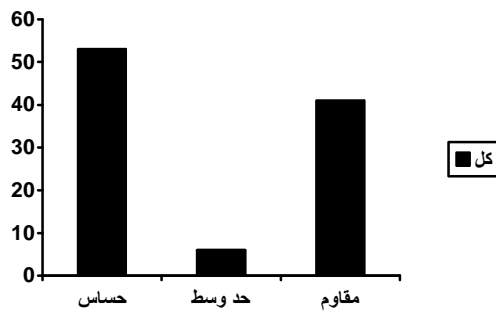


نالیدیکسیک اسید



اوفلوکساسین

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



نمودار ۲: درصد مقاومت اشریشیاکلی های مطالعه شده در برابر سیپروفلوکساسین با آزمون تعیین MIC (حد اقل غلظت مهاری)

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 عفونت‌های دستگاه ادراری می‌گردد. آناتومی دستگاه تناسلی در

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 نگرانی‌های بسیاری در این مورد گشته است. مسلماً در پی وجود این مقاومت‌ها و کم اثر بودن و ناکارآمدی درمان‌های آنتی بیوتیکی دور از انتظار نخواهد بود. از طرفی عفونت‌های دستگاه ادراری یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین عفونت‌ها در میان جوامع

عفونتهای ادراری (۵۶٪) معرفی گردید. در این مطالعه هدف اصلی تعیین میزان حساسیت و مقاومت مهم ترین عامل ایجاد کننده عفونتهای ادراری (*E. coli*) نسبت به پرمصرفترین داروهای مورد استفاده (فلوروکینولونها) در درمان و تعیین 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 برابر آنتی بیوتیک نورفلوکساسین در بیماران بستری ۴۶٪ و در بیماران سرپایی ۲۲٪ و نسبت به آنتی 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 بستری ۶۱/۵٪ 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 می باشد. از مهمترین دلایل مقاومت بیشتر باکتریها در بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه در مقایسه با بیماران سرپایی می توان استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف مخصوصاً در موارد عفونت های ادراری و نیز تجویز آنتی بیوتیک بدون انجام تست های تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی یا تجویز آنتی بیوتیک با دوز بالا می باشد. از طرفی بکار بردن آنتی بیوتیک اشتباه نیز می تواند یکی از دلایل افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی باشد. هر کدام از این عوامل به تنهایی می تواند عامل ایجاد کننده مقاومت باشد. چنین آمار و ارقام بالایی از مقاومت می تواند زنگ خطری محسوب شود و نیاز به رعایت پروتکل های درمانی را گوشزد می کند.

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 و قدردانی می شود.

خانمها و نزدیک بودن رکتوم به راههای ادراری نیز علاوه بر دلایل بالا باعث افزایش عفونت های ادراری در خانمها می شود، در مجموع می توان عفونت های 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 می شود. طبعاً مقاومت عوامل ایجاد کننده این عفونت ها می تواند مشکلات و نگرانیهای بسیاری را برای پزشکان و بیماران فراهم آورد. متأسفانه در سالهای اخیر روند صعودی افزایش مقاومت در اکثر مطالعات دیده شده است. دیگر اینکه در افراد مبتلا به عفونت های ادراری درمانهای آنتی بیوتیکی عموماً با داروهای وسیع الطیف و به شکل Blind آغاز می گردد (اغلب شامل فلوروکینولونها بخصوص سیپرو فلوکساسین). این گونه درمان ها بخصوص قبل از اطلاع از نتیجه ی تست های حساسیت آنتی بیوتیکی و نتایج کشت ادرار نتیجه ای بجز افزایش مقاومت و افزایش سویه های مقاوم نخواهد داشت و موجب افزایش فشار انتخابی آنتی بیوتیکی 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 جدا شده از عفونت های ادراری نسبت به فلوروکینولونها 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 $MIC \geq 4 \mu g/ml$ ، ۶ ایزوله $MIC = 2$ و ۵۳ ایزوله $MIC \leq 1 \mu g/ml$. در مطالعه ای 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 یورپاتوزنها صورت گرفت طی این تحقیقات اشریشیاکلی به عنوان شایعترین عامل ایجاد کننده

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* 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 Microbiol Infect* 2005; **11**: 256-280.

4. EL Astal Z. Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in Gaza Stripe, Palestine. *J Biomed and Biotechnol* 2005; **3**: 238-241.
5. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: *Principles and Practice of Infectious Disease*. New York, Churchill Livingstone, 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 tests 1994; **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 *parC* 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. Fluoroquinolones: 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 mutagenicity 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 piperidic 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.