مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۲۱۷/هفته سوم بهمن ماه ۱۳۹۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۷/۳۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۰/۲

فراوانی مقاومت جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل علیه آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی در ایران

فرحناز سادات شایگان مهر[۱]، دکتر مجتبی داربویی[۲]، دکتر محمد مهدی اصلانی[۳]، دکتر مسعود آله بویه[۴]، معصومه عظیمی‌راد[۵]، دکتر محمدرضا زالی[۶]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری‌های اسهالی به عنوان پنجمین علت مرگ و میر درسراسر جهان شناخته می‌شوند. باکتری کلستریدیوم دیفیسیل یکی از عوامل ایجاد بیماری‌های شدید روده‌ای مانند اسهال و کولیت کشنده در بزرگسالان و کودکان بستری شده در بیمارستان می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی مقاومت جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل علیه آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی مانند مترونیدازول، آمیکاسین، سفتازیدیم، ایمیپنم و سیپروفلوکساسین در ایران بود.

روش‌ها: هشتاد و شش جدایه‌ی بالینی کلستریدیوم دیفیسیل از نمونه‌ی مدفوع بیماران مشکوک به اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک، جداسازی و بر روی محیط‌های مناسب کشت داده شدند. سپس DNA ژنومی جدایه‌های فوق استخراج گردید و برای PCR (Polymerase chain reaction) ژن‌های cdd-3، tcdA و tcdB به کار گرفته شد و به تأیید مولکولی رسید. بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی این جدایه‌ها بر ضد پنج آنتی‌بیوتیک مترونیدازول، سیپروفلوکساسین، سفتازیدیم، ایمیپنم و آمیکاسین با روش انتشار دیسک انجام گرفت.

یافته‌ها: فراوانی مقاومت نسبت به سفتازیدیم، آمیکاسین، ایمیپنم و سیپروفلوکساسین به ترتیب برابر با ۸۲ جدایه (۹۶ درصد)، ۸۱ جدایه (۹۴ درصد)، ۷۶ جدایه (۸۸ درصد) و ۶۰ جدایه (۷۰ درصد) بود. هیچ جدایه‌ی مقاومی علیه مترونیدازول یافت نشد. به صورت کلی با توجه به اطلاعات به دست‌آمده از این مطالعه مشخص شد که میزان بالایی از مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های فوق در بین جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل در ایران وجود دارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به رژیم‌های تجویز دارو علیه اسهال‌های ایجاد شده در اثر مصرف آنتی‌بیوتیک در ایران و همچنین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی، به نظر می‌رسد که مترونیدازول هنوز یک داروی مؤثر در رفع عفونت‌های ناشی از باکتری کلستریدیوم دیفیسیل در ایران می‌باشد. اما به منظور جلوگیری از گسترش جدایه‌های مقاوم و جلوگیری از ایجاد عفونت‌های باکتریایی، نظارت مستمر بر چگونگی وضعیت مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها امری ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: کلستریدیوم دیفیسیل، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، روش انتشار دیسک

ارجاع: سادات شایگان مهر فرحناز، داربویی مجتبی، اصلانی محمد مهدی، آله بویه مسعود، عظیمی‌راد معصومه، زالی محمدرضا. **فراوانی مقاومت جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل علیه آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی در ایران.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۱؛ ۳۰ (۲۱۷): ۲۱۶۰-۲۱۶۸

۱- دانشجوی دکتری، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، شیراز، ایران
۲- استاد، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، شیراز، ایران
۳- استاد، بخش میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران و مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد و مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۵- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد و مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۶- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: فرحناز سادات شایگان مهر
Email: farahp2003@yahoo.com

مقدمه

کلستریدیوم دیفیسیل یک باکتری گرم مثبت اسپوردار، متعلق به خانواده‌ی باکتری‌های بی‌هوازی اجباری می‌باشد (۱). اسپورهای این باکتری به دلیل داشتن مقاومت بالا علیه عوامل محیطی قابلیت پایداری و زندگی در سطوح مختلف را دارا می‌باشند. برای مثال این اسپورها قادر هستند برای مدت طولانی در محیط‌هایی مانند کمدها، دماسنج‌های الکترونیکی، ریل تخت، پرده‌ها و روتختی‌های اتاق‌های بیمارستان و همچنین در پوست و دست پرستاران و مراقبین مراکز بهداشتی و درمانی پایدار بمانند (۲). این باکتری در مقایسه با سایر باکتری‌ها در زمره‌ی باکتری‌های کند رشد قرار می‌گیرد. نام این باکتری نیز مشتق از همین ویژگی و طبیعت پایدار آن می‌باشد که جداسازی این باکتری را کاری بس دشوار نموده است (۴-۳).

برای اولین بار در سال ۱۹۷۸، این باکتری به عنوان یک عامل در ایجاد اسهال شناخته شد (۵). مهم‌ترین راه انتقال این باکتری از طریق مدفوعی-دهانی است. در یک فرد سالم رشد این باکتری توسط فلور طبیعی روده کنترل می‌شود، اما زمانی که شخص تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار می‌گیرد و یا از داروهای پایین‌آورنده‌ی اسید معده مانند مهارکننده‌های پمپ پروتون استفاده می‌نماید، شرایط را برای رشد این باکتری فراهم می‌کند (۶). بیشتر عفونت‌های ناشی از باکتری کلستریدیوم دیفیسیل در بیمارستان‌ها و در طی درمان‌های طولانی مدت آنتی‌بیوتیکی رخ می‌دهد. اکتساب این باکتری در بیمارانی که به مدت دو هفته در بیمارستان بستری بوده‌اند، نزدیک به ۱۳ درصد و در بیمارانی که برای مدت بیش از چهار هفته در بیمارستان بستری بوده‌اند، نزدیک به ۵۰ درصد تخمین زده شده است (۷). هزینه‌ی درمان یک بیمار مبتلا به عفونت ناشی از باکتری کلستریدیوم دیفیسیل نیز ۵۴ درصد بیشتر از زمانی است که فرد به عفونت ناشی از این باکتری مبتلا نمی‌باشد (۸).

عفونت‌های ایجاد شده توسط این باکتری را می‌توان به دو دسته‌ی عفونت‌های کولونی و خارج کولونی تقسیم‌بندی نمود. عفونت‌های ایجاد شده در کولون از عفونت‌های بدون علامت تا ایجاد کولیت با غشای کاذب، کولیت کشنده با سوراخ‌شدگی کولون، التهاب صفاق و در نهایت مرگ متغیر می‌باشد (۹). از عفونت‌های خارج کولونی این باکتری می‌توان به بیماری‌های روده‌ی کوچک، باکتریمی و آرتریت واکنشی اشاره نمود (۱۰).

مهم‌ترین عاملی که در این باکتری باعث شروع بیماری در یک فرد می‌شود وجود دو سم قوی، یعنی سم A و B می‌باشد. هر دوی این سم‌ها باعث ایجاد آسیب مخاطی و کولیت و در نتیجه نفوذ نوتروفیل می‌گردند (۱۱). از مهم‌ترین عوامل خطر در ایجاد بیماری‌های ناشی از این باکتری می‌توان استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به ویژه فلوروکوینولون‌ها را نام برد (۱۲). بیمارانی که دچار بیماری‌های زمینه‌ای شدید می‌باشند، افراد سالخورده که به مدت طولانی در بیمارستان بستری بوده‌اند و یا از داروهای مهارکننده‌ی پمپ پروتون استفاده می‌نمایند، در معرض خطر شدید عفونت با این باکتری قرار دارند (۶).

رژیم درمانی مرسوم برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری شامل استفاده از مترونیدازول و ونکومایسین خوراکی برای مدت ۱۰ تا ۱۴ روز

می‌باشد (۱۳). هر چند که افزایش مقاومت علیه مترونیدازول در جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل مشاهده شده است، اما این دارو هنوز مؤثرترین عامل در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری به شمار می‌آید (۱۴، ۲). با وجود این که اطلاعات کافی در مورد میزان عفونت‌های ناشی از باکتری کلستریدیوم دیفیسیل در کشورهای خاورمیانه وجود ندارد، اما گزارش‌های به دست آمده از سایر نقاط جهان مانند مناطق اروپایی و شمال آمریکا نشان می‌دهد که عفونت‌های ایجاد شده توسط این باکتری در جهان به سرعت در حال افزایش هستند (۱۵). اطلاعات بسیار اندکی در مورد چگونگی وضعیت مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های بالینی این باکتری در ایران موجود می‌باشد (۱۶). به همین دلیل در این مطالعه فراوانی مقاومت جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل علیه آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی مانند مترونیدازول، آمیکاسین، سفتازیدیم، ایمیپنم و سیپروفلوکساسین در ایران مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش‌ها

جامعه‌ی مورد بررسی در این مطالعه بیماران مبتلا به اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک بودند که نمونه‌ی مدفوع آن‌ها به مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، به عنوان مرکز ارجاعی جهت تشخیص کلستریدیوم دیفیسیل، ارسال شده بود.

نمونه‌های مدفوع ارسالی از بیمارستان‌های مختلف شهر تهران باید در عرض کمتر از ۲ ساعت به آزمایشگاه منتقل می‌شدند. در غیر این صورت از کیفیت مناسب جهت شناسایی باکتری مذکور برخوردار نبودند. نمونه‌های واجد شرایط ارسالی به آزمایشگاه جهت انجام سایر مراحل مورد بررسی قرار گرفتند.

در این مطالعه برای تعیین فراوانی مقاومت جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل علیه آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی در ایران، با استفاده از فرمول:

$$n = \frac{z^2 p(1\text{-}p)}{d^2}$$

تعداد ۴۵ نمونه ارزیابی گردید؛ ولی با توجه به بالا بودن میزان نمونه‌ی ارسالی به مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان طالقانی، بررسی ما بر روی جامعه‌ی آماری با تعداد بیشتر یعنی ۸۶ نمونه صورت پذیرفت.

نمونه‌های مدفوع جهت انجام کشت به دو قسمت تقسیم شدند. تمامی نمونه‌های مدفوع با شوک الکل و محیط عصاره‌ی مخمر تیمار شدند. در روش شوک الکل ابتدا ۱ گرم از نمونه‌ی مدفوع با هم حجم آن اتانول ۹۵ درجه به آرامی مخلوط و سپس به مدت ۲ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. سپس از محیط فوق روی محیط اختصاصی کلستریدیوم دیفیسیل مدیوم غنی‌شده با ۷ درصد خون گوسفند و آنتی‌بیوتیک‌های سیکلوسرین (۲۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر)، سفوکسیتین (۸ میکروگرم در میلی‌لیتر) و لیزوزیم (۵ میلی‌گرم در لیتر) به روش خطی کشت داده شدند. در روش تیمار با عصاره‌ی مخمر ابتدا ۱ گرم مدفوع با هم حجم آن عصاره‌ی مخمر به آرامی مخلوط شد و سپس سوسپانسیون فوق روی محیط کلستریدیوم دیفیسیل مدیوم کشت داده شد. تمامی پلیت‌های تلقیح شده در شرایط بی‌هوازی (Anoxomat: MART Microbiology, the Netherlands - 0% O_2, (10%H_2, 10% CO_2, 80% N_2 به مدت ۴۸ ساعت در

دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. پلیت‌ها پس از گذشت ۴۸ ساعت مورد بررسی قرار گرفتند. جدایه‌ها با شکل کلنی مشخص شدند و با رنگ‌آمیزی گرم برای شناسایی بیشتر توسط روش‌های مولکولی پیگیری شدند. پس از شناسایی و تعیین هویت باکتری، کشت‌های مجددی از این جدایه‌ها در محیط Cooked Meat Broth و در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره شدند (۱۷).

برای بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های انتخاب شده علیه مترونیدازول، آمیکاسین، سفتازیدیم، ایمیپنم و سیپروفلوکساسین از روش انتشار دیسک استفاده گردید. برای انجام این آزمایش، ابتدا جدایه‌های ذخیره‌شده در محیط Cooked Meat Broth بر روی محیط کلستریدیوم دیفیسیل غنی‌شده با ۷ درصد خون گوسفند کشت داده شدند. پس از رشد این جدایه‌ها، تعداد مناسبی از کلنی باکتری در داخل لوله‌ی محتوی نرمال سالین انتقال داده شد. پس از حل کردن کلنی با ورتکس، سوسپانسیون معادل لوله‌ی ۱ MacFarland از باکتری ساخته شد. سپس با استفاده از سواب استریل، این سوسپانسیون میکروبی به صورت چمنی بر روی محیط بروسلا آگار (Merck Co, Germany) که با ۷ درصد خون گوسفند غنی شده بود، کشت داده شد.

سپس دیسک‌های استاندارد مترونیدازول (۵ میلی‌گرم، Mast، United Kingdom)، آمیکاسین (۳۰ میلی‌گرم، Padtanteb، Iran)، ایمیپنم (۱۰ میلی‌گرم، Padtanteb، Iran)، سفتازیدیم (۳۰ میلی‌گرم، Padtanteb، Iran) و سیپروفلوکساسین (۵ میلی‌گرم، Padtanteb، Iran)، با استفاده از یک پنس استریل بر روی محیط تلقیح شده، منتقل گردید. تمامی پلیت‌های تلقیح شده در شرایط بی‌هوازی به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. تفسیر نتایج به دست آمده از این مطالعه با توجه به نقاط شکستی که توسط سایر محققین مورد استفاده قرار گرفته بود، ارزیابی گردید (۱۸).

یافته‌ها

در این مطالعه ۸۶ جدایه‌ی بالینی کلستریدیوم دیفیسیل که از نمونه‌های انتقالی به بیمارستان طالقانی در تهران انتخاب شدند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. جمعیت مورد مطالعه شامل ۳۸ زن و ۴۸ مرد با محدوده‌ی سنی ۱ تا ۸۷ سال (میانگین سنی ۵۰ سال) بودند. در طی این مطالعه برای ارزیابی چگونگی وضعیت مقاومت این جدایه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد نظر از روش انتشار دیسک استفاده گردید. در مجموع هشتاد و شش جدایه با ظاهر میله‌ای شکل، کلنی با شکل مشخص گونه، گرم مثبت و تأییدشده با آزمون‌های مولکولی، برای انجام این ارزیابی مورد استفاده قرار گرفتند.

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که میزان بالایی از مقاومت علیه آنتی‌بیوتیک‌های یاد شده در بین جدایه‌های بالینی انتخاب شده در این مطالعه وجود داشت. این نتایج نشان دادند که نزدیک به ۹۶ درصد از این جدایه‌ها مقاوم به سفتازیدیم، ۹۴ درصد مقاوم به آمیکاسین، ۸۸ درصد مقاوم به ایمیپنم و ۷۰ درصد مقاوم به سیپروفلوکساسین بودند. در مورد مترونیدازول قطر هاله‌ی ایجاد شده‌ی اطراف دیسک، بین ۳۰ تا ۴۵ میلی‌متر متغیر بود که خود اولین نشانه از حساسیت این جدایه‌ها نسبت به مترونیدازول بود (جدول ۱).

جدول ۱. الگوی مقاومتی جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل علیه آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با روش انتشار دیسک

نوع مقاومت / جدایه‌ی مورد مطالعه	حساس	بین مقاوم و حساس	مقاوم
ایمیپنم	۶ (۷)	۴ (۵)	۷۶ (۸۸)
آمیکاسین	۵ (۶)	۰ (۰)	۸۱ (۹۴)
سفتازیدیم	۳ (۳)	۱ (۱)	۸۲ (۹۶)
مترونیدازول	۸۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
سیپروفلوکساسین	۷ (۸)	۱۹ (۲۲)	۶۰ (۷۰)

الگوی آنتی‌بیوگرام این جدایه‌ها درصد بالایی از مقاومت هم‌زمان علیه چندین آنتی‌بیوتیک را نشان داد؛ به طوری که ۹ درصد از این جدایه‌ها حداقل به دو دارو و ۲۳ درصد از این جدایه‌ها حداقل به سه دارو مقاوم بودند. الگوی غالب در بین این جدایه‌ها شامل مقاومت نسبت به سفتازیدیم، آمیکاسین، ایمیپنم و سیپرفلوکساسین بود که در ۵۴ جدایه (۶۶ درصد) تکرار شده بود.

در این مطالعه هیچ رابطه‌ی معنی‌داری بین مقاومت آنتی‌بیوتیکی و سن، جنس و میزان درامد بیماران یافت نگردید.

بحث

نشان داده شده است که مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر در ایجاد اسهال می‌باشد. این آنتی‌بیوتیک‌ها شامل بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف، سفالوسپورین‌ها، کلیندامایسین و فلوروکوییونولون‌های جدید می‌باشند. بهترین درمان اسهال‌های وابسته به آنتی‌بیوتیک، شامل قطع مصرف آنتی‌بیوتیک مورد نظر و شروع درمان با مترونیدازول یا ونکومایسین می‌باشد. ظهور جدایه‌های مقاوم کلستریدیوم دیفیسیل نسبت به مترونیدازول و ونکومایسین درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری را در سراسر دنیا دچار چالش کرده است. بر خلاف مصرف شدید و خودسرانه‌ی آنتی‌بیوتیک در ایران و وجود اسهال‌های ناشی از این مصرف بی‌رویه، اطلاعات بسیار اندکی در خصوص میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های این باکتری در ایران وجود دارد.

مترونیدازول یک آنتی‌بیوتیک از خانواده‌ی نیتروایمیدازول می‌باشد که به طور معمول برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های بی‌هوازی و پروتوزوآ مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۹). مترونیدازول یک داروی انتخابی در درمان عفونت‌های ابتدایی تا متوسط ناشی از باکتری کلستریدیوم دیفیسیل به شمار می‌آید (۲۰). مقاومت نسبت به مترونیدازول در کشورهای مختلف و در طی سال‌های مختلف، متفاوت بوده است. برای مثال در یک مطالعه کشور اسپانیا که بر روی ۴۱۴ سویه انجام شد، مشاهده گردید که تمام این سویه‌ها نسبت به مترونیدازول حساس بودند (۲۱).

طی مطالعه‌ای که در کانادا انجام گرفت، نشان داده شد که تمام جدایه‌ها نسبت به مترونیدازول حساس بودند (۲۲). نتایج مشابهی نیز از جنوب شرق اسکاتلند به دست آمد (۲۳). در یک مطالعه در سوئد بر روی ۶۰۶ جدایه، نشان داده شد که تمام این جدایه‌ها نسبت به مترونیدازول حساس بودند و توسط

۲ میلی‌گرم در لیتر از مترونیرازول مهار شدند (۲۴).

نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که رشد تمام جدایه‌ها توسط دیسک استاندارد مترونیدازول مهار گردید و هیچ جدایه‌ی مقاومی نسبت به مترونیدازول مشاهده نشد.

فلوروکوینولون‌ها به ویژه سیپروفلوکساسین یک خانواده‌ی بزرگ از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌باشند که به مقدار بسیار زیادی با عفونت‌های ناشی از باکتری کلستریدیوم دیفیسیل در ارتباط هستند. سیپروفلوکساسین یک آنتی‌بیوتیک مؤثر علیه بسیاری از پاتوژن‌های روده‌ای شامل گونه‌های کمپیلوباکتر، سالمونلا و شیگلا می‌باشد (۲۵). این آنتی‌بیوتیک همچنین در درمان عفونت‌های پوستی، ریه، استخوان و مفاصل به کار می‌رود. بیش از نیمی از تمام جدایه‌ها در مطالعه‌ی حاضر (۷۰ درصد)، نسبت به این آنتی‌بیوتیک مقام بودند. میزان مقاومت علیه سیپروفلوکساسین در ایران، مشابه این میزان در سایر کشورها می‌باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای در ایرلند نشان داده شد که تمام جدایه‌های مورد نظر نسبت به این آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند (۲۶). مطالعه‌ی دیگری که در هلند انجام گرفت نیز نشان داد که تمام جدایه‌ها نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند (۲۷). این میزان بالای مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین در ایران و همچنین در کشورهای دیگر ممکن است به دلیل استفاده‌ی نامناسب از این دارو برای انواع بیماری‌های گوناگون باشد.

تجربیات به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ۹۶ درصد از جدایه‌ها در ایران نسبت به سفتازیدیم که یک سفالوسپورین نسل سوم است، مقاوم بودند. نتایج حاصل از این مطالعه مشابه نتایج به دست آمده از یک مطالعه‌ی دیگر بود که در ایالات متحده‌ی آمریکا انجام گرفت (۲۸). ظهور جدایه‌های مقاوم نسبت به سفتازیدیم در ایران ممکن است به دلیل استفاده‌ی گسترده از این آنتی‌بیوتیک در عفونت‌های بسیار سخت که تهدیدی جدی برای سلامت انسان به شمار می‌آید، رخ داده باشد.

فراوانی مقاومت علیه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام در این مطالعه ۸۸ درصد بود. میزان مقاومت علیه ایمیپنم طبق نتایج حاصل از این مطالعه، مشابه نتایج به دست آمده از سایر کشورها بود. به عنوان مثال در یک مطالعه یک مقاومت بسیار بالا علیه ایمیپنم (۹۷ درصد از ۶۰۶ جدایه) طی سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۸ در کشور سوئد مشاهده گردید (۲۹).

پیدایش و کلونیزه شدن جدایه‌های مقاوم کلستریدیوم دیفیسیل علیه ایمیپنم ممکن است نتیجه‌ای از کلونیزه شدن روده‌ای سایر باکتری‌های مقاوم نسبت به این آنتی‌بیوتیک و انتقال ژن‌های مقاوم، با مکانیسم‌هایی مانند جابجایی (Transformaytion) و یا ترکیب شدن (Conjugation)، به باکتری کلستریدیوم دیفیسیل روی داده باشد (۳۰).

در مورد آمیکاسین، که یک آنتی‌بیوتیک از خانواده‌ی آمینوگلیکوزیدها می‌باشد و به طور معمول برای درمان انواع مختلف عفونت‌های باکتریایی به کار می‌رود، نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که میزان مقامت در جدایه‌های ارزیابی‌شده ۹۴ درصد بود که حاکی از مقاومت بسیار بالا علیه این آنتی‌بیوتیک در ایران می‌باشد.

نتیجه‌گیری

تجربیات به دست آمده از این مطالعه فراوانی بسیار

بالایی از مقاومت را علیه آنتی‌بیوتیک‌های مورد نظر در بین جدایه‌های بالینی باکتری کلستریدیوم دیفیسیل در ایران نشان داد. به دلیل این که جامعه‌ی پزشکی پیدایش و ظهور باکتری‌های مقاوم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها را یکی از علل بسیار مهم در ایجاد عفونت‌ها در انسان می‌داند، فراوانی بالای مقاومت علیه آنتی‌بیوتیک‌های معمولی و رایج در ایران در جدایه‌های بالینی کلستریدیوم دیفیسیل می‌تواند اخبار نگران کننده‌ای در این زمینه به شمار آید. هر چند این بررسی نشان داد که در سطح آزمایشگاهی، مترونیدازول هنوز به صورت بسیار مؤثری قادر به حذف عفونت‌های ناشی از باکتری کلستریدیوم دیفیسیل در ایران می‌باشد.

مطالعات بعدی می‌تواند ما را در کسب اطلاعات دقیق‌تر در مورد سطوح این مقاومت و تأثیر آن در پیش‌بینی و پیشگیری از شیوع بیماری‌های ناشی از این باکتری حمایت نماید.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه‌ی پرسنل مؤسسه‌ی تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی واقع در تهران، که با کمک مالی و علمی خود در به تحقق رسیدن این پژوهش سهم بسزایی داشتند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2005. p. 411-3.
2. Pelleschi ME. Clostridium difficile-associated disease: diagnosis, prevention, treatment, and nursing care. Crit Care Nurse 2008; 28(1): 27-35.
3. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. Am J Dis Child 1935; 49(2): 390-402.
4. Curry S. Clostridium difficile. Clin Lab Med 2010; 30(1): 329-42.
5. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med 1978; 298(10): 531-4.
6. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ 2004; 171(1): 33-8.
7. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of Clostridium difficile by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992; 166(3): 561-7.
8. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. Clin Infect Dis 2002; 34(3): 346-53.
9. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe Clostridium difficile colitis. Dis Colon Rectum 1995; 38(4): 350-4.
10. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases. Indian J Med Res 2010; 131: 487-99.
11. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994; 330(4): 257-62.
12. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41(9): 1254-60.
13. Yoo J, Lightner AL. Clostridium difficile Infections: What Every Clinician Should Know. Perm J 2010; 14(2): 35-40.
14. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359(18): 1932-40.
15. Calfee DP. Clostridium difficile: a reemerging pathogen. Geriatrics 2008; 63(9): 10-21.
16. Akhi MT, Pirzade T, Naghili B, Gojazade M. Antimicrobial susceptibility of Clostridium difficile isolated from different sources of Imam Reza Hospital, Tabriz. Afr J Microbiol Res 2011; 5(19): 2946-9.
17. Collee JG, Fraser AG, Marmion BP, Simmons

A. Mackie & McCartney practical medical microbiology. 14th ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1996.

18. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (Version 2.0, valid from 2012-01-01) [Online]. 2012. Available from: URL: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v_2.0_120101.pdf.

19. Drugs Information online. Metronidazole [Online]. 2012. Available from: URL: http://www.drugs.com/monograph/metronidazole.html.

20. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5): 431-55.

21. Pelaez T, Alcala L, Alonso R, Rodriguez-Creixems M, Garcia-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of Clostridium difficile susceptibility to metronidazole and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(6): 1647-50.

22. Bourgault AM, Lamothe F, Loo VG, Poirier L. In vitro susceptibility of Clostridium difficile clinical isolates from a multi-institutional outbreak in Southern Quebec, Canada. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(10): 3473-5.

23. Mutlu E, Wroe AJ, Sanchez-Hurtado K, Brazier JS, Poxton IR. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility patterns of Clostridium difficile strains isolated from hospitals in south-east Scotland. J Med Microbiol 2007; 56(Pt 7): 921-9.

24. Noren T, Alriksson I, Akerlund T, Burman LG, Unemo M. In vitro susceptibility to 17 antimicrobials of clinical Clostridium difficile isolates collected in 1993-2007 in Sweden. Clin Microbiol Infect 2010; 16(8): 1104-10.

25. Sayadi S, Darboue M, Dabiri H, Shokrzadeh L, Mirzaee T, Alebouyeh M, et al. Study of antibiotic resistant H. pylori isolated from Iranian patients during 2009-2010. Health Med 2011; 5(Suppl 1): 1970-6.

26. Drudy D, Kyne L, O'Mahony R, Fanning S. gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant Clostridium difficile PCR-027. Emerg Infect Dis 2007; 13(3): 504-5.

27. Wultanska D, Banaszkiewicz A, Radzikowski A, Obuch-Woszczatynski P, Mlynarczyk G, Brazier JS, et al. Clostridium difficile infection in Polish pediatric outpatients with inflammatory bowel disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29(10): 1265-70.

28. Nerandzic MM, Donskey CJ. Effect of ceftobiprole treatment on growth of and toxin production by clostridium difficile in cecal contents of mice. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(5): 2174-7.

29. Norén T, Alriksson I, Andersson J, Unemo M. Heteroresistance to imipenem observed for clinical Clostridium difficile isolates using Etest susceptibility testing. Proceedings of the 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2010 Apr 10-13; Vienna, Austria.

30. Shokrzadeh L, Jafari F, Dabiri H, Baghaei K, Zojaji H, Alizadeh AH, et al. Antibiotic susceptibility profile of Helicobacter pylori isolated from the dyspepsia patients in Tehran, Iran. Saudi J Gastroenterol 2011; 17(4): 261-4.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 21.10.2012
Vol. 30, No. 217, 3rd Week, February 2013
Accepted: 22.12.2012

Frequency of Resistance to Common Antibiotics in Iranian Clostridium Difficile Clinical Isolates

Farahnaz Sadat Shayganmehr MSc[1], Mojtaba Darbouyi PhD[2], Mohammad Mehdi Aslani PhD[3], Masoud Alebouyeh PhD[4], Masoumeh Azimirad[5], Mohammad Reza Zali MD[6]

Original Article

Abstract

Background: Every year, gastrointestinal infections cause significant morbidity and mortality throughout the world. According to the World Health Organization, more than four billion cases of diarrheal diseases occur annually. Hence, diarrheal diseases are known as the fifth leading cause of death in all ages around the world. Clostridium difficile is the causative agent of severe intestinal diseases in hospitalized patients. It causes severe diarrhea and colitis in both adults and children. The aim of this study was to determine the frequency of resistance to common antibiotics like metronidazole, ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem and amikacin in clinical isolates of C. difficile in Iran.

Methods: Eighty six C. difficile isolates from fecal samples of patients suspicious to antibiotic-associated diarrhea (AAD) were cultured on specific medium. Genomic DNA was then extracted and used for polymerase chain reaction (PCR) of C. difficile toxins (tcdA and tcdB) and cdd3 gene. Afterward, they were confirmed with molecular pathway. Susceptibility of the isolates to five different antibiotics was determined by disc diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines.

Findings: Resistance to ceftazidime, amikacin, imipenem and ciprofloxacin was observed in 82 (96%), 81 (94%), 76 (88%), and 60 (70%) samples, respectively. No metronidazole-resistant isolate was found. High levels of resistance to the studied antibiotics was seen among the clinical isolates of C. difficile in Iran.

Conclusion: Considering the medicines prescribed for AAD and the antibiotic resistance pattern in Iran, metronidazole seems to be effective for treating C. difficile infection among Iranian patients. Constant monitoring of antimicrobial susceptibility over different spectrums for common therapeutic regimens against bacterial infections is necessary to prevent the spread of resistant isolates.

Keywords: Clostridium difficile, Antibiotic resistance, Disc diffusion method

Citation: Shayganmehr FS, Darbouyi M, Aslani MM, Alebouyeh M, Azimirad M, Zali MR. **Frequency of Resistance to Common Antibiotics in Iranian Clostridium Difficile Clinical Isolates.** J Isfahan Med Sch 2013; 30(217): 2160-8

1- PhD Student, Department of Microbiology, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Shiraz, Iran
2- Professor, Department of Microbiology, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Shiraz, Iran
3- Professor, Department of Microbiology, Pasteur Institute AND Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Assistant Professor, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease AND Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- MSc Student, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease AND Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6- Professor, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Farahnaz Sadat Shayganmehr MSc, Email: farahp2003@yahoo.com