

## بررسی ملکولی عوامل میکروبی در عفونت مجاری ادراری بیماران پیوند کلیه‌ی تبادار

رویا شرکت<sup>۱</sup>، کامیار مصطفوی‌زاده<sup>۲</sup>، سارا مبارک<sup>۳</sup>، هانی اسماعیلیان<sup>۴</sup>، مجید یاران<sup>۵</sup>، سودابه رستمی<sup>۶</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** شایع‌ترین علت عفونت در بیماران تحت پیوند کلیه، عفونت مجاری ادراری است. عفونت ادراری در این گروه بحرانی، می‌تواند با عوارض متعددی همراه باشد. بنابراین، یافتن منشأ میکروبی اهمیت شایانی دارد. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تشخیص منشأ میکروبی عفونت ادراری در بیماران تحت پیوند کلیه با تب، با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR یا Polymerase chain reaction)، با توجه به دقت بیشتر و زمان کوتاه‌تر در قیاس با کشت، برای اولین بار در ایران بود.

**روش‌ها:** این مطالعه‌ی توصیفی با روش نمونه‌گیری سرشماری بر روی ۸۲ نفر از بیماران پیوند کلیه‌ی مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۳ انجام شد. تمامی بیماران تحت پیوند کلیه و تب وارد مطالعه شدند. ادرار صبحگاهی Midstream جهت Polymerase chain reaction و کشت ادراری از نظر پل *Escherichia coli*، *Klebsiella pneumoniae*، *Enterococcus faecalis* و *Staphylococcus aureus* ارسال گردید.

**یافته‌ها:** کشت ادراری بیماران در ۲۹/۳ درصد افراد مثبت بود. PCR ادراری در ۴۸/۸ درصد بیماران مثبت بود. ۳۵ درصد افراد PCR مثبت *Escherichia coli*، ۲۰ درصد افراد PCR مثبت *Klebsiella pneumoniae* و ۴۵ درصد افراد PCR مثبت *Enterococcus faecalis* داشتند. سابقه‌ی عفونت قبلی از لحاظ آماری به صورت معنی‌داری با نتیجه‌ی مثبت PCR برای *Enterococcus faecalis* مرتبط بود ( $P = ۰/۰۴۰$ ). میکروارگانیزم در PCR ارتباطی با سابقه‌ی بستری در ICU (Intensive care unit) و رژیم‌درمانی سرکوبگر ایمنی نداشت.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، استفاده از PCR برای ارزیابی عفونت ادراری در بیماران پیوند کلیه توصیه می‌گردد؛ چرا که نتایج مثبت در مقایسه با کشت ادراری بیشتر است و سرعت پاسخگویی بیشتری دارد. یافته‌های اپیدمیولوژیک این مطالعه حاکی از آن است که *Enterococcus faecalis* به عنوان یک عفونت نازوکومیال شایع‌ترین ارگانیزم یافت شده در پل Real-time PCR است.

**واژگان کلیدی:** واکنش زنجیره‌ای پلیمرز، کشت ادراری، پیوند کلیه، عفونت مجاری ادراری

**ارجاع:** شرکت رویا، مصطفوی‌زاده کامیار، مبارک سارا، اسماعیلیان هانی، یاران مجید، رستمی سودابه. **بررسی ملکولی عوامل میکروبی در عفونت مجاری ادراری بیماران پیوند کلیه‌ی تبادار.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۳): ۱۹۳۰-۱۹۳۳

از مطالعات مبنی بر استفاده از آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک جهت پیش‌گیری از عفونت ادراری (۳)، UTI در ۸۰-۳۶ درصد این بیماران اتفاق می‌افتد و سبب افزایش بستری در بیمارستان می‌گردد (۴-۵). ارگانیزم‌های ایجادکننده‌ی عفونت ادراری در این بیماران، ممکن است به داروهای متعدد مقاوم باشند و همچنین، این عفونت‌ها می‌تواند با ارگانیزم‌هایی ایجاد گردد که در افراد با سیستم ایمنی طبیعی اتفاق نمی‌افتد (۶).

### مقدمه

شایع‌ترین عضو پیوندی در جمعیت انسانی، کلیه است. از اولین پیوند موفق کلیه در دهه‌ی ۱۹۵۰ میلادی تاکنون، یکی از مهم‌ترین علل بیماری و مرگ و میر در بیماران پیوندی که از نقص ایمنی هم‌رنج می‌برند، بیماری‌های عفونی است (۱-۲).

شایع‌ترین منبع عفونت در این بیماران، عفونت‌های ادراری (Urinary tract infection یا UTI) است. با وجود توصیه‌ی برخی

۱- متخصص عفونی، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات علوم کامپیوتر، دانشگاه علوم کامپیوتر شاهین‌شهر، شاهین‌شهر، ایران

۴- متخصص عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: سارا مبارک

از تمامی بیماران نمونه‌ی ادراری صبحگاهی Midstream تهیه شد. بیماران پس از نظهیر کامل اکسترنال ژنیتالیا، نمونه‌ی ادراری Midstream صبحگاهی خود را داخل ظرف‌های مخصوص (ظرف‌های استریل جهت جمع‌آوری نمونه‌ی ادرار که به صورت مشابه توسط آزمایشگاه در اختیار بیماران قرار گرفتند)، جمع‌آوری نمودند. نمونه‌های ادراری ظرف دو ساعت به آزمایشگاه انتقال یافتند.

سپس، نمونه‌ها با روش Real time polymerase chain reaction (Real time PCR) جهت تشخیص DNA باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد ارزیابی قرار گرفتند. دستگاه Real time PCR مورد استفاده از نوع Rotorijen متعلق به شرکت آمریکایی Kiazen بود و کیت‌های High pure nucleic acid extraction جهت استخراج DNA میکروارگانیسم‌ها مورد استفاده قرار گرفت. این کیت‌ها از نوع Taq PCR Master Mix Kit متعلق به شرکت آمریکایی Qiagen می‌باشد. Real time PCR مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر حاوی کیت‌هایی با توانایی تشخیص DNA باکتری‌های *Escherichia coli* (E. coli)، *Klebsiella pneumoniae*، *Enterococcus faecalis* و *Staphylococcus aureus* بود.

جهت ارزیابی کشت ادراری، محیط‌های کشت Blood agar و Chocolate agar جهت تشخیص *E. coli*، *Klebsiella pneumoniae* و *Enterococcus faecalis* و *Staphylococcus aureus* مورد استفاده قرار گرفت.

چک لیستی شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران و عوامل خطر آن‌ها توسط دستیار بیماری‌های عفونی تکمیل گردید.

اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد آنالیز قرار گرفت. اطلاعات توصیفی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش گردید. جهت واکاوی اطلاعات، از آزمون‌های  $\chi^2$  و Logistic regression استفاده شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۸۲ نفر از بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه که با شکایت اصلی تب مراجعه کرده بودند، به این مطالعه وارد شدند. ۵۱/۲ درصد بیماران مرد و ۴۸/۸ درصد زن بودند. بیشتر بیماران مورد مطالعه (۲۶/۹ درصد) در دهه‌ی چهارم زندگی بودند. شایع‌ترین زمان بروز تب در بیماران، یک ماهه‌ی اول پس از پیوند (۵۳/۶ درصد) بود. ۶۰/۹ درصد بیماران پیوندی، سابقه‌ی بیش از یک سال دیالیز را داشتند. کشت ادراری بیماران در ۲۴ مورد (۲۹/۳ درصد) مثبت بود. اطلاعات دموگرافیک و نیز در اطلاعات مورد کشت ادراری بیماران در جدول ۱ آمده است.

ارگانیسم‌های ایجاد کننده‌ی عفونت ادراری بیماران پیوندی در مطالعات مختلف متفاوت می‌باشند و ارگانیسم‌های گرم مثبت، گرم منفی، قارچ‌ها و ویروس‌ها گزارش شده‌اند (۷-۹). همچنین، این نکته باید ذکر گردد که ارگانیسم‌های نازوکومیال مانند *Pseudomonas aeruginosa*، *Staphylococcus aureus* مقاوم به متیسیلین (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) یا MRSA) و قارچ‌ها نیز می‌توانند عامل ایجاد بیماری در این افراد باشند (۱۰).

بروز تب در بیماران پیوندی باید به دقت بررسی شود؛ چرا که می‌تواند نمایانگر تشخیص‌های افتراقی مهمی نظیر رد پیوند، یک عفونت ساده یا حتی یک عفونت مهم منجر به باکتری و نیز سپسیس باشد (۱۱).

عفونت ادراری در ۶۰ درصد بیماران پیوندی، باکتریی ایجاد می‌کند و این اتفاق با بروز بیماری و مرگ و میر بالایی همراه است (۱۲)؛ بنابراین، اهمیت تشخیص زودهنگام UTI و استفاده‌ی مناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها در حفظ جان افراد تحت پیوند کلیه مشخص می‌گردد.

Polymerase chain reaction (PCR) یک روش جدید جهت یافتن ارگانیسم‌ها می‌باشد که کیفیت و سرعتی بسیار بیشتر از کشت ادراری دارد (۱۳).

با توجه به تنوع میکروارگانیسم‌های یافته شده در مناطق مختلف، مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک حاضر با هدف بررسی منشأ میکروبی عفونت ادراری در میان بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه که به دنبال تب مراجعه کرده بودند، با استفاده از روش PCR، برای اولین بار در ایران انجام شد.

### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی توصیفی از نوع مقطعی با روش نمونه‌گیری سرشماری است که بر روی ۸۲ نفر از بیماران پیوندی مراجعه کننده به بخش‌های پیوند کلیه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بین سال‌های ۹۶-۱۳۹۳ انجام شده است.

تمامی بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه‌ی تبار که سایر علل تب همچون پنومونی، اندوکاردیت، سلولیت، فلبیت، آمبولی ریه و ... در آنان رد شده بود و بیمارانی که روی درمان پروفیلاکسی عفونت ادراری، پنوموسیستیس جیروسی بودند و در حین دریافت پروفیلاکسی دچار تب شده بودند، وارد مطالعه شدند. نمونه‌های ادراری می‌بایست ظرف دو ساعت به آزمایشگاه انتقال می‌یافت. بیمارانی که جهت حضور در مطالعه رضایت نداشتند و نیز بیمارانی که در نمونه‌های ادرار آنان از لحاظ انتقال به آزمایشگاه یا ایراد در نمونه‌گیری مشکلی وجود داشت، از مطالعه خارج شدند. فرم رضایت جهت شرکت در مطالعه و اطلاعات مورد نیاز در مورد مطالعه در اختیار تمامی بیماران قرار گرفت.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه و افراد با کشت ادراری مثبت

متغیر	تعداد (درصد)
جنس	مؤنث ۴۰ (۴۸/۸) مذکر ۴۲ (۵۱/۲)
سن	دهه‌ی اول ۰ (۰) دهه‌ی دوم ۸ (۹/۷) دهه‌ی سوم ۱۸ (۲۱/۹) دهه‌ی چهارم ۲۲ (۲۶/۹) دهه‌ی پنجم ۲۰ (۲۴/۴) دهه‌ی ششم ۱۴ (۱۷/۱) کمتراز ۱ ماه ۴۴ (۵۳/۶) ۱-۶ ماه ۱۶ (۱۹/۵) بیش از ۶ ماه ۲۲ (۲۶/۹)
وجود کاتتر	ادراری ۲۶ (۳۱/۷) عروقی ۷۸ (۹۵/۱)
سابقه‌ی مثبت عفونت قبلی	باکتریال ۲۰ (۲۴/۴) وایرال ۸ (۹/۷) قارچی ۱۶ (۱۹/۵)
مدت زمان دیالیز پیش از پیوند	بدون سابقه‌ی دیالیز ۱۲ (۱۴/۷) کمتراز ۱ سال ۲۰ (۲۴/۴) بیشتر از ۱ سال ۵۰ (۶۰/۹)
مدت زمان مصرف آنتی‌بیوتیک در هنگام بستری	بدون سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک ۳۴ (۴۱/۵) کمتراز ۷۲ ساعت ۸ (۹/۷) بیشتر از ۷۲ ساعت ۴۰ (۴۸/۸)
مدت زمان بستری در ICU	بدون سابقه‌ی پذیرش در ICU ۶۸ (۸۲/۹) کمتراز ۵ روز ۸ (۹/۷) بیشتر از ۵ روز ۶ (۷/۳)
نوع درمان سرکوبگر ایمنی	سیکلو‌سپورین ۱۴ (۱۷/۰) راپامایسین ۶ (۷/۳) تاکرولیموس ۵۰ (۶۰/۹) پردنیزولون ۷۰ (۸۵/۴) مایکوفنولات موفتیل ۴۸ (۵۸/۵)
آنتی‌بیوتیک مورد استفاده	کارباپنم ۲۴ (۲۹/۳) کینولون ۸ (۹/۷) سفالوسپورین ۲۸ (۳۴/۱) کو‌تریموکسازول ۶۰ (۷۳/۲) ماکروئید ۴ (۴/۹) مترونیدازول ۲ (۲/۴) وانکومایسین ۶ (۷/۳) تیکوپلانتین ۲ (۲/۴) کلیندامایسین ۴ (۴/۹)
جنس افراد با کشت مثبت	مؤنث ۱۴ (۵۸/۳) مذکر ۱۰ (۴۱/۷)
سن افراد با کشت مثبت	دهه‌ی اول ۰ (۰) دهه‌ی دوم ۲ (۸/۳) دهه‌ی سوم ۱۰ (۴۱/۷) دهه‌ی چهارم ۴ (۱۶/۷) دهه‌ی پنجم ۸ (۳۳/۳) دهه‌ی ششم ۰ (۰)
نتایج کشت ادراری مثبت	Escherichia coli ۲ (۸/۳) Klebsiella pneumoniae ۰ (۰) Enterococcus faecalis ۱۶ (۶۶/۷) Staphylococcus aureus ۰ (۰) Enterococcus faecalis و Klebsiella pneumonia ۴ (۱۶/۷) Enterococcus faecalis و Escherichia coli ۲ (۸/۳)

ICU: Intensive care unit

۴۸/۸ درصد بیماران (۴۰ نفر)، نتایج PCR مثبت داشتند. از این میان، ۳۵/۰ درصد (۱۴ نفر) موارد *E. coli*، ۲۰/۰ درصد بیماران *Enterococcus faecalis* مثبت داشتند (جدول ۲).

۸ نفر) *Klebsiella pneumoniae* و ۴۵/۰ درصد افراد نیز (۱۸ نفر) *Enterococcus faecalis* مثبت داشتند (جدول ۲).

جدول ۲. اطلاعات Polymerase chain reaction (PCR) مرتبط با نمونه‌ی ادراری بیماران مورد بررسی

متغیر	Enterococcus faecalis	مقدار P	Klebsiella pneumoniae	مقدار P	Escherichia coli	مقدار P
جنسیت	مؤنث	N/A	۴ (۵۰/۰)	N/A	۶ (۴۲/۹)	N/A
	مذکر	۸ (۴۴/۴)	۴ (۵۰/۰)	N/A	۸ (۵۷/۱)	N/A
سن	دهه‌ی اول	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	دهه‌ی دوم	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	دهه‌ی سوم	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A
	دهه‌ی چهارم	۶ (۳۳/۳)	۰ (۰)	N/A	۴ (۲۸/۶)	N/A
	دهه‌ی پنجم	۶ (۳۳/۳)	۰ (۰)	N/A	۸ (۵۷/۱)	N/A
	دهه‌ی ششم	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	دهه‌ی هفتم	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
زمان تب پس از پیوند	کمتر از ۱ ماه	۱۰ (۵۵/۴)	۶ (۷۵/۰)	۰/۴۱۰	۶ (۴۲/۹)	۰/۸۵۷
	۱-۶ ماه	۶ (۳۳/۳)	۲ (۲۵/۰)	۰/۴۱۰	۴ (۲۸/۶)	۰/۸۵۷
	بیشتر از ۶ ماه	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۰/۴۱۰	۴ (۲۸/۶)	۰/۸۵۷
وجود کاتتر	بدون کاتتر	۱۴ (۷۷/۸)	۶ (۷۵/۰)	۰/۷۲۹	۱۰ (۷۱/۴)	۰/۴۲۳
	ادراری	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۰/۷۲۹	۲ (۱۴/۳)	۰/۴۲۳
	عروقی	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۷۲۹	۲ (۱۴/۳)	۰/۴۲۳
	ادراری و عروقی	۲ (۱۱/۱)	۲ (۲۵/۰)	۰/۷۲۹	۰ (۰)	۰/۴۲۳
سابقه‌ی عفونت قبلی	قارچی	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۰۱۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
	وایرال	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۰/۰۱۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
	باکتریال	۸ (۴۴/۴)	۲ (۲۵/۰)	۰/۰۱۰	۶ (۴۲/۹)	۰/۴۹۸
	قارچی و باکتریال	۰ (۰)	۲ (۲۵/۰)	۰/۰۱۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
	وایرال و باکتریال	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۰۱۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
	بدون سابقه‌ی عفونت	۸ (۴۴/۴)	۴ (۵۰/۰)	۰/۰۱۰	۸ (۵۷/۱)	۰/۴۹۸
	بدون سابقه‌ی دیالیز	۶ (۳۳/۳)	۲ (۲۵/۰)	۰/۴۵۶	۲ (۱۴/۳)	۰/۶۶۰
مدت زمان دیالیز پیش از پیوند	کمتر از ۱ سال	۴ (۲۲/۲)	۴ (۵۰/۰)	۰/۴۵۶	۸ (۲۵/۰)	۰/۶۶۰
	بیشتر از ۱ سال	۸ (۴۴/۴)	۲ (۲۵/۰)	۰/۴۵۶	۴ (۲۸/۶)	۰/۶۶۰
	بدون سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک	۸ (۴۴/۴)	۸ (۱۰۰/۰)	۰/۰۴۲	۶ (۴۲/۹)	۰/۷۳۴
مدت زمان بستری در ICU	بدون سابقه‌ی بستری در ICU	۱۸ (۱۰۰/۰)	۸ (۱۰۰/۰)	۰/۳۷۸	۱۲ (۸۵/۷)	۰/۹۹۹
	کمتر از ۵ روز	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۳۷۸	۰ (۰)	۰/۹۹۹
	بیش از ۵ روز	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۳۷۸	۲ (۱۴/۳)	۰/۹۹۹
نوع درمان سرکوبگر ایمنی	سیکلواسپورین	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۶ (۴۲/۹)	N/A
	رایپاماسین	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A
	تاکرولیموس	۱۴ (۷۷/۸)	۶ (۷۵/۰)	N/A	۱۰ (۷۱/۴)	N/A
	پردنیزولون	۱۸ (۱۰۰/۰)	۸ (۱۰۰/۰)	N/A	۱۲ (۸۵/۷)	N/A
آنتی‌بیوتیک مورد استفاده	مایکوفنات موفتیل	۱۴ (۷۷/۸)	۶ (۷۵/۰)	N/A	۸ (۵۷/۱)	N/A
	بدون سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک	۱۶ (۸۸/۸)	۸ (۱۰۰/۰)	N/A	۱۰ (۷۱/۴)	N/A
	کارباپنم	۶ (۳۳/۳)	۰ (۰)	N/A	۴ (۲۸/۶)	N/A
	کینولون	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	سفالوسپورین	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A
	کوآتریموکسازول	۶ (۳۳/۳)	۸ (۱۰۰/۰)	N/A	۶ (۴۲/۹)	N/A
	ماکروئید	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	مترونیدازول	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	وانکومايسين	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A
	تیکوپلینین	۱ (۵/۵)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	کلینداماسین	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A

ICU: Intensive care unit; N/A: not applicable

## بحث

عفونت مجاری ادراری، به عنوان شایع‌ترین عفونت به دنبال پیوند کلیه شناخته می‌شود. تا ۸۰ درصد بیماران پیوندی به این عفونت دچار می‌گردند (۱۴). علایم می‌تواند از یک باکتریوی بی‌علامت ساده تا عفونت علامت‌دار متغیر باشد. عفونت مجاری ادراری در بیماران پیوندی به علت انجام جراحی بر روی مجاری ادراری باید کمپلیکس در نظر گرفته شود. به علاوه، این بیماران تحت درمان به داروهای سرکوبگر ایمنی هستند که بر سیستم ایمنی در مقابله با عفونت‌ها تأثیر منفی می‌گذارد (۱۴-۱۵).

عفونت ادراری، به طور شایعی در هفته‌های اول پس از پیوند روی می‌دهد. شایع‌ترین علامت بروز آن تب است، در حالی که پس از مدتی ممکن است همراه با تب نیز نباشد. UTI می‌تواند منجر به پیلونفریت، باکتری می و اختلال عملکرد کلیه پیوندی گردد (۱۲).

مطالعه‌ی حاضر بر روی بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه و تب انجام گرفته است. نتایج PCR در مدت زمان کوتاه‌تری آماده می‌گردد و همچنین، در مقایسه با نتایج کشت ادراری، کمتر تحت تأثیر مصرف آنتی‌بیوتیک قرار می‌گیرد (۱۳). از این رو، برای اولین بار در ایران مطالعه‌ی حاضر با هدف یافتن منشأ عفونت با استفاده از روش Real-time polymerase chain reaction انجام شد. E. coli، Klebsiella pneumonia و Enterococcus faecalis در آزمایش‌های PCR یافت گردید، اما نتیجه‌ای مبنی بر وجود Staphylococcus aureus گزارش نشد.

تب در افراد با سابقه‌ی پیوند کلیه، با توجه به شیوع بالای عفونت ادراری در این گروه از بیماران و عوارض آن نظیر اختلال عملکرد کلیه پیوندی و مرگ، مطلب مهمی است (۱۴).

در مطالعه‌ی Peterson و همکاران، شایع‌ترین علت تب، به ترتیب عفونت‌های سایتومگالوویروس (Cytomegalovirus)، باکتریال، رد پیوند و عفونت قارچی بودند. بیشتر تب‌ها در ۴ ماهه‌ی اول پس از پیوند اتفاق افتاد. همچنین، آن‌ها اعلام داشتند که بروز تب به صورت معنی‌داری پس از گذر ۳ سال از پیوند کلیه کاهش یافت (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۸۲ بیمار پیوندی با غلبه‌ی مختصر مردان مورد بررسی قرار گرفتند. عفونت ادراری در ۴۸/۸ درصد بیماران با روش Real time PCR تشخیص داده شد. در مقایسه با PCR، تنها ۲۴ نفر از بیماران نتیجه‌ی کشت ادراری مثبت داشتند. این نتایج، برتری PCR را در قیاس با کشت ادراری نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ی حاضر، ۵۰ درصد بیماران با UTI که نتیجه‌ی مثبت PCR داشتند، مذکر بودند؛ در حالی که کشت مثبت ادرار در ۵۸/۳ درصد خانم‌ها مثبت شد. مثبت شدن جواب PCR با توزیع جنسیتی بیماران رابطه‌ی معنی‌داری نداشت.

مطالعات گذشته، عفونت ادراری را در میان بیماران پیوند کلیه بدون در نظر گرفتن وجود تب بررسی کرده‌اند. Camargo و همکاران، غلبه‌ی جنسیت مؤنث را در شیوع عفونت ادراری گزارش نمودند (۱۶). مطالعه‌ی دیگر، عفونت مکرر ادراری را در ۲۵ درصد بیماران با غلبه‌ی نسبی در خانم‌ها گزارش کرد. عفونت‌ها از یک سیستم ساده با شیوع ۷۷ درصد تا پیلونفریت با شیوع ۲۳ درصد یافت شد (۷). مطالعه‌ای که توسط کاشف و همکاران انجام گردید، نتایجی مشابه مطالعات قبلی داشتند؛ چرا که ۵۶/۶ درصد بیماران آن‌ها مؤنث بودند (۱۷).

بیشتر بیماران با PCR مثبت در دهه‌ی چهارم زندگی‌شان بودند، اما نوع میکروارگانیسم یافت شده با گروه سنی افراد ارتباطی نداشت. مطالعه‌ی دیگری میانگین سنی بیماران را ۲۴ سال  $\pm$  ۱۷ ماه گزارش نمود (۷).

شایع‌ترین میکروارگانیسمی که در PCR یافت گردید، Enterococcus faecalis بود و بعد از آن، به ترتیب E. coli و Klebsiella pneumonia بودند. این نتایج، مشابه یافته‌های کشت ادراری بود و بیشترین میزان ارگانیسم یافت شده، Enterococcus faecalis بود. به علاوه، بیماران کشت ادراری پلی‌میکروبیال داشتند. نتایج منفی کشت ادراری E. coli و Klebsiella pneumonia می‌تواند به علت پاسخ بهتر این میکروارگانیسم‌ها به درمان آنتی‌بیوتیکی باشد. همچنین، این میزان پایین نتایج مثبت کشت ادراری و حتی PCR، ممکن است به علت مصرف آنتی‌بیوتیک توسط بیماران پیش از ارزیابی‌های انجام شده در مطالعه‌ی حاضر بوده باشد. نتایج این مطالعه، با یافته‌های کاشف و همکاران (۱۷) مطابقت ندارد؛ چرا که در مطالعه‌ی پیش‌گفته، بالاترین شیوع را عفونت با E. coli و سپس Klebsiella pneumonia داشتند. نکته‌ی جالب این است که کمترین شیوع را با ۲/۳ درصد گونه‌ی Enterococci داشت (۱۷).

Korth و همکاران، بالاترین شیوع را در مورد E. coli با شیوع ۳۷ درصد گزارش نمودند (۱۸) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. Golebiewska و همکاران نتایج متفاوت جالب توجه‌ی را گزارش نمودند (۱۸). طبق مطالعه‌ی آن‌ها، در اولین ماه پس از پیوند، بالاترین شیوع متعلق به Enterococcus faecalis با ۳۶ درصد بود، اما از ماه دوم به بعد، شیوع E. coli از بقیه‌ی گونه‌ها بالاتر بود (۹).

مطالعات به صورت هماهنگ به نتیجه‌ی ثابتی جهت زمان خروج کاتتر ادراری نرسیده‌اند، اما تعدادی از پژوهشگران برآنند که در ۴۸ ساعت اول بعد از پیوند کلیه، کاتتر ادراری باید خارج گردد (۱۹). علاوه بر این، نرخ عفونت ادراری در اثر کاتتر ادراری بیش از

۱۶ درصد نیست (۲۰). این یافته‌ها، مشابه مطالعه‌ی حاضر است که در آن، بروز عفونت ادراری با وجود کاتتر مرتبط نبوده است. عفونت ادراری، اغلب در سه سال ابتدایی پس از پیوند اتفاق می‌افتد و به صورت معمول، بارها رخ می‌دهد (۲۱، ۱۲). در مطالعه‌ی حاضر، بیشتر افراد با نتایج PCR مثبت، سابقه‌ی عفونت گذشته نداشتند، اما در افراد با سابقه‌ی عفونت ادراری، عفونت از نوع باکتریال بوده است. *Enterococcus faecalis* از لحاظ آماری به صورت معنی‌داری در افراد با سابقه‌ی عفونت گذشته بیشتر دیده شد. این یافته، نشانگر اهمیت عفونت‌های نازوکومیال در بیماران پیوندی است. نکته‌ی دیگر در این زمینه، این است که نرخ پایین سابقه‌ی عفونت گزارش شده توسط بیماران، می‌تواند به علت برداشت نادرستی است که آن‌ها از عفونت داشته‌اند و احتمال دارد بیماران فقط مواردی را که منجر به بستری در بیمارستان شده یا با آزمایش‌های پیرابالینی تشخیص داده شده‌اند، به عنوان سابقه‌ی عفونت گزارش نموده باشند. به نظر می‌رسد به سابقه‌ی عفونت در بیماران مورد بررسی توجه کافی نشده است.

در مطالعه‌ی حاضر، نتایج مثبت PCR از لحاظ آماری با سابقه‌ی دیالیز و مدت آن ارتباطی نداشت. این در حالی است که مطالعه‌ی دیگری دیالیز طولانی مدت پیش از پیوند را با عفونت مکرر ادراری مرتبط دانسته است (۲۲).

بیشتر بیماران مورد بررسی، سابقه‌ای از مصرف آنتی‌بیوتیک نداشتند و آن دسته از بیماران با جواب PCR مثبت نیز که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند، کمتر از ۳ روز سابقه‌ی استفاده از آنتی‌بیوتیک داشتند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که عفونت با *Enterococcus faecalis* به صورت معنی‌داری با سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک ارتباط داشته است. از طرف دیگر، بیشتر بیمارانی که جواب کشت ادراری مثبت داشتند، هیچ آنتی‌بیوتیکی استفاده نکرده بودند. این نتایج برتری PCR را در مقابل کشت جهت تشخیص عامل عفونی به دنبال مصرف آنتی‌بیوتیک نشان می‌دهد.

نکته‌ی مهم دیگر در مورد بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه، ارزیابی خطر عوارض است. این بیماران در معرض عوارض متفاوتی نظیر عوارض پیش از پیوند می‌باشند؛ چرا که این افراد، بیماری انتهایی کلیه (End stage renal disease یا ESRD) دارند و با عوارض مربوط با آن درگیر هستند. دسته‌ی دوم عوارض مرتبط به خود پیوند است و به ویژه در افراد مصرف‌کننده‌ی داروهای سرکوبگر ایمنی رخ می‌دهد. داروهای مورد استفاده، از طرفی سیستم ایمنی فرد را تضعیف می‌کنند و از طرف دیگر، عوارض جانبی بسیاری دارند. بیماران پیوندی در قیاس با جمعیت عادی، دو برابر بیشتر در شرف بستری در

ICU با نتیجه‌ی مثبت PCR ارتباط معنی‌داری نداشت. مورد تأثیرگذار احتمالی دیگر در رابطه با عفونت در بیماران پیوندی، نوع داروی سرکوبگر ایمنی مورد استفاده است. در یک مطالعه، بروز عفونت ادراری در افراد مصرف‌کننده‌ی تاکرولیموس در قیاس با افراد مصرف‌کننده‌ی سیکلوسپورین تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۳). از طرفی، شایع‌ترین داروهای سرکوبگر ایمنی مورد استفاده در این بیماران کورتیکواستروئید، تاکرولیموس و سیکلوسپورین است. مصرف طولانی مدت این داروها می‌تواند عفونت‌های متفاوت به خصوص با گونه‌های غیر معمول ایجاد نماید. در حال حاضر، تمایل به استفاده از تاکرولیموس به عنوان داروی پیوند بیشتر است. از این رو، نمی‌توان بر اساس داده‌های فعلی ارتباطی بین این داروها و شیوع عفونت ادراری پیدا کرد (۲۴). بر اساس اطلاعات پژوهشگران، تعداد محدودی از مطالعات در مورد تأثیر نوع داروی سرکوبگر ایمنی بر بروز عفونت ادراری موجود است. در مطالعه‌ی حاضر، رابطه‌ای میان نوع داروی سرکوبگر ایمنی و نوع عفونت دیده نشد.

شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک مصرفی بیماران کورتیکواستروئید بوده است. اگر چه این دارو می‌تواند جهت درمان عفونت ادراری به کار رود، بیشتر این دسته از بیماران به صورت پیش‌گیرانه استفاده می‌نمایند. نتایج سایر مطالعات نیز مشابه مطالعه‌ی حاضر است (۱۷، ۳).

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از روش PCR برای ارزیابی عفونت ادراری در بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه با توجه به نتایج مثبت بیشتر در مقایسه با کشت و نیز سرعت بالاتر جهت آماده شدن نتایج، توصیه می‌گردد. مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک حاضر نشان داد که *Enterococcus faecalis* به عنوان یک عامل نوزوکومیال، شایع‌ترین ارگانیزم یافت شده در بیماران پیوندی با عفونت ادراری و تب می‌باشد. نکته‌ی دیگر، عدم ارتباط میان نوع ارگانیزم یافت شده در PCR و رژیم سرکوبگر ایمنی مورد استفاده است. در مطالعه‌ی حاضر وجود استتت حالب پس از پیوند در افراد با PCR مثبت بررسی نشده است که این موضوع از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله، نهایت تقدیر و تشکر را از کارمندان و پرستاران بخش‌های عفونی و پیوند بیمارستان‌های الزهرا (س) و خورشید اعلام می‌دارند. این مطالعه بر اساس طرح پژوهشی به شماره‌ی ۳۹۵۴۴۸ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نگارش شده است.

## References

1. Tawab KA, Gheith O, Al Otaib T, Nampoory N, Mansour H, Halim MA, et al. Recurrent urinary tract infection among renal transplant recipients: Risk factors and long-term outcome. *Exp Clin Transplant* 2017; 15(2): 157-63.
2. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(2): 353-62.
3. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, Delvecchio A, Cosimi AB, Delmonico FL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials* 1992; Doc No 15: 4083.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2601-14.
5. Brakemeier S, Taxeidi SI, Zukunft B, Schmidt D, Gaedeke J, Durr M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae-related urinary tract infection in kidney transplant recipients: Risk factors, treatment, and long-term outcome. *Transplant Proc* 2017; 49(8): 1757-65.
6. Alaslawi H, Corkery J. A systematic review of a clinical intervention in the treatment of acute myocardial infarction in the Gulf region. *Proceedings of the 21<sup>st</sup> Health Sciences Centre Poster Conference; 2016 May 2-4; Kuwait, Kuwait.* p. 199.
7. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38(8): 2414-5.
8. Golebiewska J, Tarasewicz A, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Klebsiella spp urinary tract infections during first year after renal transplantation. *Transplant Proc* 2014; 46(8): 2748-51.
9. Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant* 2014; 28(11): 1263-70.
10. Nejad-Gashti H, Sanavi S, Afshar R. Recurrent septicemia in a renal transplant recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(3): 471-3.
11. Peterson PK, Balfour HH, Jr., Fryd DS, Ferguson RM, Simmons RL. Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital. *Am J Med* 1981; 71(3): 345-51.
12. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006; 8(3): 140-7.
13. Lehmann LE, Hauser S, Malinka T, Klaschik S, Stuber F, Book M. Real-time polymerase chain-reaction detection of pathogens is feasible to supplement the diagnostic sequence for urinary tract infections. *BJU Int* 2010; 106(1): 114-20.
14. Gandhi J, Dagur G, Warren K, Smith NL, Khan SA. Genitourinary Complications of Diabetes Mellitus: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. *Curr Diabetes Rev* 2017; 13(5): 498-518.
15. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Lobel B, et al. Guidelines on urological infections (Update 2009) [Online]. [cited 2009 Mar]; Available from: URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Pocket-Guidelines-Urological-Infections-2009.pdf>
16. Camargo LF, Esteves AB, Ulisses LR, Rivelli GG, Mazzali M. Urinary tract infection in renal transplant recipients: incidence, risk factors, and impact on graft function. *Transplant Proc* 2014; 46(6): 1757-9.
17. Kashef NM, Jazani NH, Sharifi Y. Urinary tract infections among kidney transplant patients due to extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *Microb Pathog* 2017; 107: 276-9.
18. Korth J, Kukalla J, Rath PM, Dolff S, Krull M, Guberina H, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 164.
19. Glazer ES, Akhavanheidari M, Benedict K, James S, Molmenti E. Cadaveric renal transplant recipients can safely tolerate removal of bladder catheters within 48 h of transplant. *Int J Angiol* 2009; 18(2): 69-70.
20. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, Richardson KA, Cohen D, Nowygrod R, et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30(8): 4314-6.
21. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(12): 2058-70.
22. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010; 78(8): 719-21.
23. Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant* 2017; 21(4): e12919.
24. Issa N, Braun WE. Immunosuppression for renal transplant patients and common medical problems in renal transplantation. In Carey WD, editor. *Current clinical medicine 2009: Expert consult premium edition, Cleveland clinic guides.* 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008. p. 897.



## Molecular Assessment of Microbial Etiology in Urinary Tract Infection in Renal Transplant Patients with Fever

Roya Sherkat<sup>1</sup>, Kamyar Mostafavizadeh<sup>2</sup>, Sara Mobarak<sup>1</sup>, Hani Esmaealian<sup>3</sup>,  
Majid Yaran<sup>4</sup>, Soodabeh Rostami<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The most common source of infection in renal transplant patients is urinary tract infection (UTI) that may cause wide ranges of complications in this critical group; thus, finding microbial etiology of urinary tract infection is important. The aim of current study was to define microbiological etiology of urinary tract infection in renal transplant patients with fever using polymerase chain reaction (PCR) technique, due to higher accuracy and less needed time in comparison to culture, for the first time in Iran.

**Methods:** This was census cross-sectional study on 82 renal transplant patients referred to the hospitals affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Iran, during the years 2015-2017. All patients who had undergone renal transplantation and had fever were included. Midstream morning urine was sent for real-time polymerase chain reaction and urine culture to identify *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, and *Staphylococcus aureus*.

**Findings:** Urine cultures were positive in 29.3% of patients. Urine polymerase chain reaction was positive in 48.8% of patients, 35% of them for *Escherichia coli*, 20% for *Klebsiella pneumoniae*, and 45% for *Enterococcus faecalis*. History of previous infection was statistically related to *Enterococcus faecalis* positive polymerase chain reaction ( $P = 0.040$ ). Microorganisms detected by polymerase chain reaction were not in significant association with history of intensive care unit (ICU) admission, or type of immunosuppressant remedy.

**Conclusion:** Based on findings of our study, using polymerase chain reaction for assessment of urinary tract infection in patients with history of renal transplantation is recommended, due to higher rate of positive results, and less needed time of preparation in comparison to urine culture. Our epidemiological findings showed *Enterococcus faecalis* as a nosocomial infection as the most prevalent organism detected through real-time polymerase chain reaction panel.

**Keywords:** Polymerase chain reaction, Urine culture, Renal transplantation, Urinary tract infection

**Citation:** Sherkat R, Mostafavizadeh K, Mobarak S, Esmaealian H, Yaran M, Rostami S. **Molecular Assessment of Microbial Etiology in Urinary Tract Infection in Renal Transplant Patients with Fever.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(463): 1923-30.

1- Infectious Disease Specialist, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Computer Scientific Research Center, Shahin Shahr University of Computer Sciences, Shahin Shahr, Iran

4- Infectious Disease Specialist, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Sara Mobarak, Email: dr.mobarak92@yahoo.com