مقاله پژوهشی

ارزیابی اثر فسفومایسین بر ایزوله‌های اشریشیاکلی مقاوم به چند دارو جداشده از نمونه‌های ادراری

آرش جمالزاده[1]، محدثه خاکپور[2]، فاطمه فرد صانعی[3]، فرهاد نیکخواهی[4]*

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۱۲/۲۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۴/۰۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: باسیل گرم منفی *اشریشیا کلی* یکی از شایع‌ترین عوامل اتیولوژیک عفونت‌های دستگاه ادراری است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که آنتی‌بیوتیک فسفومایسین، با مکانیسم اثر مهار ساخت پپتیدو گلیکان، اثر مهاری قابل‌توجهی بر روی پاتوژن‌های گرم منفی ازجمله *اشریشیا کلی* دارد. بنابراین این مطالعه، باهدف درک بهتر اثرات فسفومایسین در برابر *اشریشیا کلی* مقاوم به چند دارو ایجادکننده عفونت‌های ادراری انجام شده است.

مواد و روش کار: در این مطالعه اپیدمیولوژی -توصیفی، ۹۰ جدایه *اشریشیا کلی* در فاصله زمانی مهرماه ۱۴۰۱ تا مهرماه ۱۴۰۲ از نمونه‌های ادراری بیمارستان‌های آموزشی شهر قزوین، جمع‌آوری شد که پس از تعیین هویت، تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. شناسایی سویه‌های تولیدکننده ESBL و AmpC به روش فنوتایپی صورت گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰۲۲ با سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از میان ۹۰ ایزوله اشریشیا کلی، بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی به ترتیب برای آمپی‌سیلین (۹۶/۶درصد)، سفوتاکسیم (۹۰درصد) و سفتازیدیم (۸۴/۴درصد) و بیشترین حساسیت مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های فسفومایسین (۹۸/۹درصد)، مروپنم (۹۸/۸درصد)، جنتامیسین (۸۸/۸درصد) و نیتروفورانتوئین (۸۴/۴درصد) بود.

بحث و نتیجه‌گیری: با افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و همچنین گسترش سویه‌های تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز، درمان عفونت‌های ایجادشده توسط این سویه‌ها با مشکل جدی روبه‌رو شده است. در این مطالعه با بررسی حساسیت ایزوله‌های *اشریشیا کلی* تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف و مقاوم به چند دارو نسبت به فسفومایسین، مشاهده شد که ۸۹ (۹۸/۹درصد) جدایه، به فسفومایسین حساس بودند که نشان‌دهنده این است که فسفومایسین یک آنتی‌بیوتیک مؤثر برای ایزوله‌های ESBL در کشور ایران است.

کلیدواژه‌ها: *اشریشیا کلی*، فسفومایسین، بتالاکتاماز های وسیع الطیف

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره سوم، ص ۱۸۱-۱۷۴، خرداد ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین تلفن: ۰۹۱۲۰۴۷۳۲۶۴

Email: Farhadnikkhahi@gmail.com

مقدمه

طبق گزارش‌های ارائه‌شده توسط سازمان بهداشت جهانی، عفونت‌های ایجادشده توسط باسیل‌های گرم منفی در حال افزایش است و این ارگانیسم‌ها سبب میزان مرگ‌ومیر بین ۳۰ تا ۷۰ درصد در بین بیماران است(۱). به دلیل وجود مکانیسم‌های ذاتی و اکتسابی در بین این دسته از باکتری‌ها درمان آن‌ها مشکل و با چالش جدی مواجه شده است (۲). مطالعات انجام‌گرفته در جوامع مختلف نشان می‌دهد باسیل‌های گرم منفی شایع‌ترین عوامل اتیولوژیک عفونت دستگاه ادراری هستند که در بین آن‌ها اشریشیا کلی به‌عنوان یکی از اعضای راسته انتروباکتریالز بیش از نیمی از موارد عفونت‌های حاد دستگاه ادراری را تشکیل می‌دهد(۳). علاوه بر آن، *کلبسیلا پنومونیه*، *سودوموناس آئروژینوزا*، *پروتئوس ولگاریس*، *انتروباکتر* و *سیتروباکتر* در عفونت مجاری ادراری نقش

[1] دانشجوی پزشکی عمومی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

[2] دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

[3] استادیار باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

[4] استادیار باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران (نویسنده مسئول)

دارند(۴). میزان عفونت ادراری در کشورهای درحال‌توسعه حداقل ۴۸۴ میلیون نفر در سال تخمین زده شده است(۵).

در مرحله اولیه سنتز دیواره سلولی، آنزیم MurA (N-UDP استیل گلوکز آمین انول پیروات ترانسفراز) با انتقال انول پیروات به N-UDP استیل گلوکز آمین، تولید یکی از اجزای پپتیدوگلیکان به نام N-استیل گلوکز آمین را کاتالیز می‌کند. فسفومایسین به‌عنوان یک آنالوگ فسفوانول پیروات عمل کرده و باعث مهار عملکرد آنزیم MurA می‌شود. مهار این آنزیم، منجر به مرگ باکتری می‌شود. ساختار MurA در باکتری‌های گرم مثبت و منفی به شدت حفاظت شده است و عملکرد آن برای حیات سلول ضروری بوده و هیچ معادلی در سلول‌های یوکاریوتی ندارد(۶).

برای ورود به داخل باکتری، فسفومایسین از دو مسیر جذب مختلف (حداقل برای *E. coli* مشخص شده) استفاده می‌کند: L آلفاگلیسروفسفات و سیستم‌های انتقال دهنده هگزوز-۶-فسفات. اثر مهاری سیستم جذب دوم توسط گلوکز-۶-فسفات (G-6-P) القا می‌شود. علاوه بر این، بیان ژن‌های هر دو سیستم جذب فوق الذکر، نیازمند حضور AMP حلقوی (cAMP)، در امتداد پروتئین گیرنده آن می‌باشد. در نهایت، فسفومایسین چسبندگی باکتری به سلول‌های اپیتلیال ادرار را کاهش می‌دهد(۷). داده‌های حساسیت آزمایشگاهی نشان می‌دهد که فسفومایسین به‌طور قابل‌توجهی در برابر پاتوژن‌های گرم منفی و گرم مثبت فعال است. به‌طور خاص، فسفومایسین در برابر گونه‌های *Enterococcus* فعال در نظر گرفته می‌شود. (ازجمله *Enterococcus faecalis* و *E. faecium* صرف نظر از مقاومت به ونکومایسین)، *استافیلوکوکوس اورئوس* (بدون توجه به مقاومت متی سیلین) و *S. epidermidis* تأثیر می‌گذارد. فسفومایسین هم‌چنین اثر مهاری قابل‌توجهی در برابر پاتوژن‌های گرم منفی، ازجمله گونه‌های *سالمونلا*، *شیگلا*، *اشریشیا کلی*، *کلبسیلا*، *انتروباکتر*، *سراشیا*، *سیتروباکتر*، و *پروتئوس میرابیلیس* از خود نشان می‌دهد. هم‌چنین مشخص شده‌است که فسفومایسین در برابر *لیستریا مونوسیتوژنز*، *نایسریا گونوره*، *آئروکوکوس* ادراری و *هلیکوباکتر پیلوری* فعال است. فسفومایسین در برابر بی‌هوازی‌ها مانند *Bacteroides* spp فعال نیست، اما در برابر *Peptococcus* spp فعال است. این آنتی‌بیوتیک بر *Peptostreptococcus* spp، *Pseudomonas* spp.، *Acinetobacter* spp.، *Stenotrophomonas maltophilia*، *Burkholderia cepacia*، *Staphylococcus capitis*، *Staphylococcus saprophyticus* و *Mycobacterium tuberculosis* بی تأثیر است و این باکتری‌ها ذاتاً مقاوم هستند. *مورگانلا مورگانی* نیز به فسفومایسین مقاوم است(۸). بیش از چهار دهه است که فسفومایسین توانسته اثر مهاری خود را با میزان مقاومت نسبتاً پایین حفظ کند، به‌طوری که مطالعات انجام گرفته در کشورهای مختلفی همچون بلژیک، بریتانیا، ایتالیا، اسپانیا و روسیه اثر مهاری فسفومایسین را در برابر ۹۶.۴ درصد از ایزوله‌های *E. coli* در شرایط آزمایشگاهی تأیید کردند(۹–۱۱). همچنین مطالعات انجام شده در ایران به‌منظور ارزیابی اثر فسفومایسین بر پاتوژن‌های ادراری تولیدکننده ESBL و MDR ، نشان می‌دهد که این میکروارگانیسم‌ها حساسیت بالای ۹۰ درصد را از خودشان در برابر فسفومایسین نشان می‌دهد(۱۲،۱۳). این آنتی‌بیوتیک با مکانیسم اثر منحصر به فرد خود می‌تواند احتمال مقاومت متقاطع به سایر عوامل ضد باکتریایی کم کند و گزینه درمانی مناسبی برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری باشد(۱۴،۱۵). این مطالعه باهدف درک بهتر اثرات فسفومایسین در برابر *اشریشیا کلی* مقاوم به چند دارو ایجاد کننده عفونت‌های ادراری بررسی شده‌است. با توجه به اینکه استفاده از این داروی قدیمی تا کنون در کشور ما (ایران) زیاد رایج نبوده است لذا این مطالعه از این حیث دارای نوآوری و کاربرد عملی در حوضه بالینی خواهد بود.

مواد و روش کار

جمع اوری و جداسازی و تأیید ایزوله‌ها: این مطالعه، یک مطالعه اپیدمیولوژی-توصیفی بوده که به‌منظور انجام آن، ۹۰ جدایه *اشریشیا کلی* در فاصله زمانی مهرماه ۱۴۰۱ تا مهرماه ۱۴۰۲ از نمونه‌های ادراری ارسالی به آزمایشگاه‌های بالینی بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین جمع‌آوری و جهت تأیید نهایی به مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی قزوین ارسال گردید. تمام جدایه ها بعد از انتقال، توسط تست‌های بیوشیمیایی و اختصاصی استاندارد، تعیین هویت شدند.

تست تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن: بر اساس پروتکل ارائه شده توسط سازمان استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI 2022) برای آنتی‌بیوتیک‌های سفوکسیتین (FOX 30µg)، سفتازیدیم (CAZ 30µg)، سفتازیدیم-کلاوولانات (CZA)، سفوتاکسیم (CTX 30µg)، سفوتاکسیم-کلاوولانات (CTC)، سفوروکسیم (XM 30µg)، سفپیم (FEP 30µg)، مروپنم (MEN 10µg)، فسفومایسین (FOT 200µg)، جنتامیسین (GM 10µg)، سیپروفلوکساسین (CP 5µg)، کوتریموکسازول (SXT 1/25,23/75µg) و نیتروفورانتوئین (FM 300µg) در باکتری‌های اشریشیا کلی انجام شد. در ابتدا باکتری خالص بر روی محیط تریپتیک سوی آگار (TSA) کشت داده شد و ۲۴ ساعت بعد رقتی معادل نیم مک فارلند (۱.۵×۱۰^{۸} باکتری) درنرمال سالین (سرم فیزیولوژی) استریل تهیه شد و با استفاده از سواپ پنبه‌ای کاملاً استریل کشت چمنی بر روی محیط مولرهینتون آگار انجام شد. سپس در شرایط استریل دیسک آنتی‌بیوتیک‌های نامبرده شده که

قبلاً از فریزر و یخچال خارج شده و به دمای اتاق رسیده را با رعایت فاصله دو سانتی‌متر از یکدیگر و فاصله‌ی دو سانتی‌متر از لبه پلیت ۱۰ سانتی متری بر روی محیط نامبرده قرار گرفت. پس از انکوباسیون به مدت ۱۸ الی ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، قطر هاله عدم رشد اندازه گیری شد. نمونه‌ها، قطر هاله عدم رشد اطراف کلنی‌ها اندازه گیری و با استفاده از جداول استاندارد موردبررسی قرار گرفتند و نتایج به‌صورت حساس، نیمه حساس و یا مقاوم گزارش گردید. در این تست از کلبسیلا پنومونیه ATCC 700603 به‌عنوان کنترل کیفی دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی و از سویه استاندارد انتروکوکوس فکالیس ATCC 29212 به‌عنوان کنترل کیفی محیط کشت مولر هینتون آگار استفاده شد.

تعیین فنوتایپی سویه‌های ESBL و AmpC بتالاکتاماز: برای تعیین فنوتایپی سویه‌های تولیدکننده ESBL از روش غربالگری دیسک ترکیبی استفاده شد. با توجه به نتایج آنتی‌بیوگرام، ایزوله‌هایی که به آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم و سفوتاکسیم مقاوم بودند را به‌عنوان مظنون به تولیدکننده بتالاکتامازهای ESBL در نظر گرفتیم. بدین‌صورت که بعد از کشت باکتری روی محیط مولر هینتون آگار، پنج دیسک سفوکسیتین، سفوتاکسیم، سفوتاکسیم-کلاوولانات، سفتازیدیم و سفتازیدیم-کلاوولانات با فاصله ۲ سانتی‌متر از یکدیگر و لبه پلیت ۱۰ سانتی‌متری قرار داده‌شد. بعد از گذشت ۱۶-۱۸ ساعت در داخل انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد، نتایج بر اساس CLSI 2023 تفسیر شد. زمانی که اندازه قطر هاله بین یک آنتی‌بیوتیک و آنتی‌بیوتیک ترکیبی آن ۵ ≥ میلی‌متر باشد و به سفوکسیتین حساس باشد، آن سویه را به‌صورت فنوتایپی ESBL می‌نامیم و اگر اندازه قطر هاله بین یک آنتی‌بیوتیک و آنتی‌بیوتیک ترکیبی آن ۵ ≤ میلی‌متر باشد و به سفوکسیتین مقاوم باشد، آن سویه را تولیدکننده AmpC بتالاکتاماز می‌نامیم. مقاومت چند دارو (MDR) به‌عنوان عدم حساسیت به حداقل یک عامل در سه دسته یا بیشتر عامل ضد میکروبی تعریف می‌گردد. XDR سویه‌ای تعریف می‌شود که حداقل به یک عامل در همه دسته‌ها یا دو یا کمتر غیرحساس باشد. به‌عبارت‌دیگر ایزوله‌ای که حساس به تنها یک یا دو عامل در دسته‌های ضد میکروبی حساس باشد. هم‌چنین PDR به سویه‌ای تعریف می‌شود که به همه عوامل در دسته‌های ضد میکروبی غیرحساس باشد.

آنالیز آماری:

برای آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. برای توصیف متغیرهای کمی برحسب شرایط از میانگین، انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی از گزارش فراوانی درصد استفاده شد. در تمامی آزمون‌ها مقدار p، کمتر از ۰/۰۵ (p-value<0/05) ازنظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جمع‌آوری، جداسازی و تشخیص جدایه ها:

در این مطالعه، درمجموع تعداد ۹۰ ایزوله اشریشیا کلی از نمونه‌های ادراری بیمارستان‌های آموزشی شهر قزوین جمع‌آوری شد. طبق نتایج آنتی‌بیوگرام انجام شده بر روی ۹۰ ایزوله اشریشیا کلی، به ترتیب ۳۷ (۴۱/۱درصد)، ۴۱ (۴۵/۵درصد) بصورت فنوتایپی تولیدکننده‌ی ESBL، AmpC بودند و ۱ ایزوله به مروپنم مقاوم بود.

تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها:

بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی به ترتیب برای آمپی‌سیلین (۹۶/۶درصد)، سفوتاکسیم (۹۰درصد) و سفتازیدیم (۸۴/۴درصد) و بیشترین حساسیت مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های فسفومایسین (۹۸/۹درصد)، مروپنم (۹۸/۸درصد)، جنتامیسین (۸۸/۸درصد) و نیتروفورانتوئین (۸۴/۴درصد) می‌باشد. نتایج کامل تعیین حساسیت ضد میکروبی در جدول ۱ آمده‌است.

جدول (۱): الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های *اشریشیا کلی*

آنتی‌بیوتیک	کلاس	غلظت µg	حساس (S)	حد واسط (I)	مقاوم (R)
سفتازیدیم (CAZ)	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف 3th)	۳۰	۵ (۵.۵٪)	۹ (۱۰٪)	۷۶ (۸۴.۴٪)
سفوکسیتین (FOX)	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف 2th)	۳۰	۴۹ (۵۴.۴٪)	۰ (۰٪)	۴۱ (۴۵.۵٪)
سفوتاکسیم (CTX)	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف 3th)	۳۰	۹ (۱۰٪)	۰ (۰٪)	۸۱ (۹۰٪)
مروپنم (MER)	بتالاکتام (کارباپنم)	۱۰	۸۹ (۹۸.۸٪)	۰ (۰٪)	۱ (۱۱.۱٪)
سفوروکسیم (XM)	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف 2th)	۳۰	۶۶ (۷۳.۳٪)	۱۵ (۱۶.۶٪)	۹ (۱۰٪)
سفپیم (FEP)	بتالاکتام (سفالوسپورین وسیع الطیف 4th)	۳۰	۷۴ (۸۲.۲٪)	۲ (۲.۲٪)	۱۴ (۱۵.۵٪)
آمپی‌سیلین (AM)	بتالاکتام (پنی‌سیلین)	۱۰	۱ (۱.۱٪)	۲ (۲.۲٪)	۸۷ (۹۶.۶٪)
سولفامتوکسازول-تری‌متوپریم (SXT)	سولفونامید	۱.۲۵،۲۳.۷۵	۶۵ (۷۲.۲٪)	۹ (۱۰٪)	۱۶ (۱۷.۷٪)

آنتی‌بیوتیک	کلاس	غلظتµg	حساس (S)	حد واسط (I)	مقاوم (R)
جنتامیسین (GM)	آمینوگلیکوزید	۱۰	۸۰ (٪۸۸.۸)	۴ (٪۴.۴)	۶ (٪۶.۶)
نیتروفورانتوئین (FM)	ماکرولید	۳۰۰	۷۶ (٪۸۴.۴)	۱۰ (٪۱۱.۱)	۴ (٪۴.۴)
سیپروفلوکساسین (CP)	فلوروکینولون	۵	۷۵ (٪۸۳.۳)	۴ (٪۴.۵)	۱۱ (٪۱۲.۲)
فسفومایسین (FOT)		۲۰۰	۸۹ (٪۹۸.۹)	۰	۱ (٪۱.۱)

بحث و نتیجه‌گیری

زمانی که میکروب‌ها نسبت به دارو مقاوم می‌شوند، گزینه‌های درمانی کاهش می‌یابد. این مقاومت در برابر داروهای ضد میکروبی در سراسر جهان برای طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها با شیوع رو به افزایش که سلامت انسان و حیوانات را تهدید می‌کند، در حال رخ دادن است. وسعه مقاومت به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها مرتبط است. از آنجا که بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها متعلق به یک دسته از داروها هستند، مقاومت در برابر یک عامل آنتی‌بیوتیکی خاص می‌تواند منجر به مقاومت در برابر یک رده کامل مرتبط شود (۱۶). باکتری‌های راسته انتروباکتریالز به‌ویژه اشرشیا کلی، کلبسیلا پنومونیه، کلبسیلا اکسی‌توکا و انتروباکتر پاتوژن‌های فرصت‌طلب هستند که می‌توانند باعث انواع عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی مانند پنومونی، عفونت‌های جریان خون، عفونت‌های دستگاه ادراری، عفونت‌های زخم و عفونت‌های محل جراحی شوند. عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها به دلیل افزایش شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی، به‌طور فزاینده‌ای دشوار شده است (۱).

گسترش تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف یکی از خطرهای جدی در درمان عفونت‌های دارای مقاومت چندگانه است که از زمان کشف آن‌ها در سال ۱۹۸۰ به سرعت در سطح جهان گسترش یافته‌اند و به‌عنوان یکی از معضلات بهداشت عمومی خود را نمایان ساخته است. شیوع ESBL در بین گونه‌های بالینی از یک کشور به کشور دیگر و از یک مؤسسه تا مؤسسه دیگر متفاوت است. اخیراً، رژیم‌های درمانی مبتنی بر کلیستین معرفی شده است که به‌صورت موقت باعث درمان باکتری‌های Klebsiella pneumoniaeمولد آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف می‌شود، اما فاقد اثرات طولانی‌مدت است. علاوه بر این، اثرات طولانی این رژیم دارویی بر روی جمعیت فلور روده‌ای شانس مقاومت به کلیستین را افزایش می‌دهد (۱۷). همچنین، مصرف خودسرانه آنتی‌بیوتیک‌ها ازجمله داروهای خانواده بتالاکتام در کشورمان و همچنین طی نکردن کامل طول درمان موجب شده است که میزان شیوع این مقاومت در بین این جدایه‌ها بیشتر باشد. در این مطالعه، ما به بررسی کارایی فسفومایسین بر علیه ایزوله‌های اشریشیا کلی ادراری مقاوم به چند دارو که به جنتامایسین، نیتروفورانتوئین و سیپروفلوکساسین مقاوم در بیماران بستری در ICU بیمارستان بوعلی و ولایت شهر قزوین پرداختیم.

بر این اساس، نتایج مطالعه ما نشان داد که ۱۲/۲درصد از جدایه های اشریشیا کلی به فلوروکینولون ها حساس نبوده و تمامی آن‌ها تولیدکننده بتالاکتاماز هستند. این یافته‌ها حاکی از روند افزایشی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها است و لزوم استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های مؤثرتر مانند فسفومایسین، آمینوگلیکوزیدها، کارباپنم‌ها یا نیتروفورانتوئین در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری را تاکید می‌کند. علاوه بر این، اغلب بیماران مبتلا به این عفونت‌ها نیاز به بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه دارند. فسفومایسین، علی‌رغم اثربخشی ثابت‌شده بر سویه‌های باکتریایی، بیشتر در درمان عفونت‌های دامپزشکی به کار می‌رود. با توجه به محدود بودن خط درمانی و روند صعودی مقاومت، بازنگری در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های قدیمی ضروری است.

در مطالعه حاضر، حساسیت ایزوله‌های اشریشیا کلی تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف نسبت به فسفومایسین مورد بررسی و آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان داد که ۸۹ (۹/۹۸درصد) از جدایه‌ها به فسفومایسین حساس بودند، در حالی که از این تعداد، ۶ ایزوله (۶/۶درصد) به جنتامایسین، ۴ ایزوله (۴/۴درصد) به نیتروفورانتوئین و ۱۱ ایزوله (۱۲/۲درصد) به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. این نتایج حاکی از کارایی بسیار مؤثر فسفومایسین بر ایزوله‌های مقاوم به این سه دارو است. حساسیت سایر آنتی‌بیوتیک‌های آزمایش شده در این مطالعه، ازجمله سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوئین و جنتامایسین، کمتر از فسفومایسین مشاهده شد. نتیجه حساسیت به فسفومایسین مشابه با مروپنم بود که تنها یک ایزوله مقاوم داشتیم. مطالعه‌ای در آسیا (هند) توسط دکتر نیراج کومار تولارا نشان داد که حساسیت به فسفومایسین ۷/۸۷درصد بود، که این نتیجه با نتایج ما هم راستا بود (۱۸).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فسفومایسین یک آنتی‌بیوتیک مؤثر برای ایزوله‌های تولیدکننده ESBL در کشور ما است. مطالعات دیگری نیز مشابه این مطالعه، در کشورمان انجام شده است که نشان‌دهنده اثربخشی فسفومایسین بر روی سویه‌های مولد ESBL

است (۱۹). در برخی مطالعات انجام شده، افزایش مقاومت به فسفومایسین گزارش شده است، به‌طوری که این افزایش مقاومت در سویه‌های تولیدکننده ESBL به‌طور چشمگیری بیشتر از سویه‌های غیر تولیدکننده ESBL می‌باشد. در حالی که در مطالعه حاضر، اثر مهاری فسفومایسین بر علیه تمامی سویه‌های تولیدکننده ESBLقابل مشاهده است و می‌تواند انتخاب مناسبی برای درمان عفونت‌های ناشی از این سویه‌ها باشد (۲۰،۲۱). علت این امر می‌تواند این باشد که مصرف آنتی‌بیوتیک فسفومایسین در ایران رایج نیست، اما با مصرف خودسرانه و بدون کنترل و تجویز پزشک این تهدید وجود دارد که مقاومت به این آنتی‌بیوتیک مؤثر و کارآمد نیز ایجاد شود.

نتایج مطالعات انجام شده در سال ۲۰۱۸ در ایران و در سال ۲۰۲۱ در هند بر روی ایزوله‌های UTI نشان می‌دهد که میزان جدایه‌های MDR با نتایج مطالعه ما هم‌پوشانی دارد. میزان جدایه-های MDR اشریشیا کلی در مطالعه ایران ۸۸درصد می‌باشد. در مطالعات دیگر انجام شده در ایران و نپال، میزان ایزوله‌های MDR جدا شده با نتایج ما مطابقت نداشت. به‌طوری‌که در سال ۲۰۱۶ در ایران، سویه‌های MDR در اشریشیا کلی ۶۸درصد و در سال ۲۰۱۷ در نپال میزان این سویه‌ها ۶۴/۹درصد بود(22,23). از دلایل وجود این اختلاف نتیجه می‌توان به سال انجام مطالعات اشاره کرد. مطالعات ذکر شده نسبت به مطالعه ما قدیمی‌تر هستند و با توجه به اینکه میزان مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در بین باکتری‌ها سالیانه در حال تغییر هستند، این مطالعه الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی کمتری را نشان می‌دهند.

بر اساس نتایج مطالعه فعلی، فراوانی سویه‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBL و AmpC) در شهر قزوین بالاست و بررسی متون گذشته نشان داده که در حال افزایش است. گسترش مقاومت به مروپنم در بین سویه‌های بتالاکتامازهای وسیع-الطیف رو به افزایش است. بنابراین استفاده از آنتی‌بیوتیک فسفومایسین که توانست در این مطالعه اثرگذاری بالایی در برابر این سویه‌ها از خود نشان دهد، می‌تواند جایگزین مناسب و امیدوار کننده ایی برای استفاده و کاربرد در عفونت‌های بالینی باشد.

مشکلات و محدودیت‌های مطالعه:

یکی از مشکلات مطالعه‌ی حاضر محدودیت در انتخاب بیمارستان‌ها و جمع‌آوری نمونه بود، به‌طوری که فقط دو بیمارستان بوعلی و بیمارستان ولایت شهر قزوین مورد ارزیابی قرار گرفت، همین موضوع می‌تواند تعمیم پذیری نتایج را با مشکل روبه‌رو کند. با توجه به افزایش مقاومت به فسفومایسین که در برخی از مطالعات گزارش شده است، پیشنهاد می‌شود که این بررسی اثر بر روی سویه‌های مختلف جدا شده از نمونه‌های بالینی مختلف صورت بگیرد تا تصمیم‌گیری در ارتباط با استفاده از این آنتی‌بیوتیک در حوزه بالین به درستی انجام گیرد.

تشکر و قدردانی:

از کارکنان مرکز تحقیقات میکروب شناسی قزوین و همچنین از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه یاری دادند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

حمایت مالی:

ندارد.

تضاد منافع:

نویسندگان این مطالعه اعلام می‌دارند که هیچ تضاد منافع مرتبط با نگارش و یا انتشار این مقاله ندارند.

ملاحظات اخلاقی:

این مطالعه با کد اخلاق IR.QUMS.REC.1402.209 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین به تصویب رسیده است.

References:

1. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012 Jul;25(3):450-70. https://doi.org/10.1128/CMR.05041-11
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE An Update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 Jan;48(1):1-12. https://doi.org/10.1086/595011
3. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary Tract Infection. Ann Epidemiol 2000 Nov;10(8):509-15. https://doi.org/10.1016/S1047-2797(00)00072-7
4. Wilson ML, Gaido L. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. Clin Infect Dis 2004 Apr 15;38(8):1150-8. https://doi.org/10.1086/383029
5. Dash M, Padhi S, Mohanty I, Panda P, Parida B. Antimicrobial resistance in pathogens causing urinary tract infections in a rural community of

Odisha, India. J Fam Community Med 2013;20(1):20. https://doi.org/10.4103/2230-8229.108180

6. Darabi N, Yousefi S, Hosseini Jazani N. DETERMINATION OF THE EFFICACY OF PHOSPHOMYCIN ON IMIPENEM RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE CLINICAL ISOLATES. URMIAMJ 2016 Feb 1;26(11):960-8.
7. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev 2016 Apr;29(2):321-47. https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15
8. Dijkmans AC, Ortiz Zacarías NV, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. Antibiotics 2017 Oct 31;6(4):24. https://doi.org/10.3390/antibiotics6040024
9. Ong A, Mahobia N, Browning D, Schembri M, Somani BK. Trends in antibiotic resistance for over 700,000 Escherichia coli positive urinary tract infections over six years (2014-2019) from a university teaching hospital. Cent Eur J Urol 2021;74(2):249-54. https://doi.org/10.5173/ceju.2021.0053
10. Tutone M, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Mushtaq S, Livermore DM. SUsceptibility and Resistance to Fosfomycin and other antimicrobial agents among pathogens causing lower urinary tract infections: findings of the SURF study. Int J Antimicrob Agents 2022 May 1;59(5):106574. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106574
11. Baran C, Küçükcan A. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from urine cultures in Southern Turkey. Curr Urol 2022 Sep;16(3):180. https://doi.org/10.1097/CU9.0000000000000144
12. Yeganeh-Sefidan F, Ghotaslou R, Akhi MT, Sadeghi MR, Mohammadzadeh-Asl Y, Baghi HB. Fosfomycin, interesting alternative drug for treatment of urinary tract infections created by multiple drug resistant and extended spectrum β-lactamase producing strains. Iran J Microbiol 2016 May 14;8(2):125-31.
13. Ghanavati R, Ohadi E, Kazemian H, Yazdani F, Torki A, Kalani BS, et al. Evaluation of Fosfomycin Activity Against Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) Producing Enterobacteriaceae Isolated from Three Centers of Tehran, Iran. Recent Patents Anti-Infect Drug Disc 2018;13(2):180-6. https://doi.org/10.2174/1574891X13666180517075803
14. Marino A, Stracquadanio S, Bellanca CM, Augello E, Ceccarelli M, Cantarella G, et al. Oral Fosfomycin Formulation in Bacterial Prostatitis: New Role for an Old Molecule-Brief Literature Review and Clinical Considerations. Infect Dis Rep 2022 Aug;14(4):621-34. https://doi.org/10.3390/idr14040067
15. Novelli A, Rosi E. Pharmacological properties of oral antibiotics for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. J Chemother 2017 Dec 22;29(sup1):10-8. https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1380357
16. World Health Organization. (2022). Antimicrobial Resistance. Retrieved from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance
17. Borer A, Saidel Odes L, Riesenberg K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2009 Oct;30(10):972-6. https://doi.org/10.1086/605922
18. Livermore DM. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram Negative Pathogens. Korean J Intern Med 2012 Jun;27(2):128-42. https://doi.org/10.3904/kjim.2012.27.2.128
19. Tzouvelekis LS, Tzelepi E, Tassios PT, Legakis NJ. CTX M type beta lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes. Int J Antimicrob Agents 2000 Mar;14(2):137 42. https://doi.org/10.1016/S0924-8579(99)00165-X

20. Abdelraheem WM, Mahdi WKM, Abuelela IS, Hassuna NA. High incidence of fosfomycin-resistant uropathogenic E. coli among children. BMC Infect Dis 2023 Jul 17;23(1):475. https://doi.org/10.1186/s12879-023-08449-9
21. Ríos E, Del Carmen López Diaz M, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C. Resistance to fosfomycin is increasing and is significantly associated with extended-spectrum β-lactamase-production in urinary isolates of Escherichia coli. Med Microbiol Immunol (Berl) 2022 Dec;211(5-6):269-72. https://doi.org/10.1007/s00430-022-00749-2
22. Parajuli NP, Maharjan P, Parajuli H, Joshi G, Paudel D, Sayami S, et al. High rates of multidrug resistance among uropathogenic Escherichia coli in children and analyses of ESBL producers from Nepal. Antimicrob Resist Infect Control 2017;6:9. https://doi.org/10.1186/s13756-016-0168-6
23. Dehbanipour R, Rastaghi S, Sedighi M, Maleki N, Faghri J. High prevalence of multidrug-resistance uropathogenic Escherichia coli strains, Isfahan, Iran. J Nat Sci Biol Med 2016;7(1):22-6. https://doi.org/10.4103/0976-9668.175020

Original Article

EFFICACY OF FOSFOMYCIN AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT ESCHERICHIA COLI ISOLATED FROM CULTURES OF PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

*Arash Jamalzadeh [1], Mohadeseh Khakpour[2], Fatemeh Fardsanei[3], Farhad Nikkhahi[4]**

Received: 11 March, 2024; Accepted: 29 June, 2024

Abstract

Background & Aims: Escherichia coli, a gram-negative bacillus, is one of the most common pathogens causing urinary tract infections. Several studies have demonstrated that the antibiotic fosfomycin has a significant inhibitory effect on Gram-negative pathogens, including Escherichia coli, by inhibiting peptidoglycan production. This study aimed to better understand the effect of fosfomycin against multidrug-resistant Escherichia coli causing urinary tract infections.

Materials and Methods: In this epidemiologic-descriptive study, 90 Escherichia coli isolates were collected between October 1401 and October 1402 from urine samples of teaching hospitals in Qazvin city. ESBL- and AmpC-producing strains were identified using the phenotypic method. Data were evaluated and analyzed using SPSS software version 2022 with a significance level of less than 0.05.

Results: Among the 90 isolates of Escherichia coli, the highest antibiotic resistance was observed for ampicillin (96.6%), cefotaxime (90%), and ceftazidime (84.4%), while the highest susceptibility was related to the antibiotics fosfomycin (98.9%), meropenem (98.8%), gentamicin (88.8%), and nitrofurantoin (84.4%).

Conclusion: With the increase in antibiotic resistance and the spread of strains producing beta-lactamase enzymes, the treatment of infections caused by these strains has become a serious problem. In this study, the susceptibility of Escherichia coli isolates that produce broad-spectrum beta-lactamases and are resistant to multiple drugs to fosfomycin was investigated. It was found that 89 (98.9%) isolates were sensitive to fosfomycin, indicating that fosfomycin is an effective antibiotic against ESBL isolates in Iran.

Keywords: Escherichia coli, Fosfomycin, Broad-spectrum beta-lactamases

Address: Medical Microbiology Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
Tel: +989120473264
Email: Farhadnikkhahi@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 35(3): 181 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

[1] General Medicine Student, Medical Microbiology Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[2] Master's student in medical microbiology, Medical Microbiology Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[3] Assistant Professor of Medical Bacteriology, Medical Microbiology Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[4] Assistant Professor of Medical Bacteriology, Medical Microbiology Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran (Corresponding Author)