

## مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ۱۸، خرداد ۱۳۹۸، ۳۰۴-۲۸۵

# ارزیابی مقاومت اشرشیا کلی جدا شده از عفونت ادراری به آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی در ایران (۱۳۹۱-۱۳۸۰): یک مرور سیستماتیک

علی‌شا اکیا<sup>۱</sup>، الهام سلیمی قلعه<sup>۲</sup>، ندا ایزدی<sup>۳</sup>

دریافت مقاله: ۹۶/۸/۹ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۷/۳/۲ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۷/۱۰/۸ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۰/۱۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** مقاومت به آمینوگلیکوزیدها به دلیل استفاده وسیع از این گروه آنتی‌بیوتیکی به یک مشکل بزرگ در درمان عفونت ادراری تبدیل شده است. نظر به میزان افزایش مقاومت اشرشیا کلی به آمینوگلیکوزیدها این مطالعه به بررسی سیستماتیک مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در اشرشیاکلی جدا شده از عفونت ادراری در طول ۱۲ سال اخیر در ایران پرداخت. **مواد و روش‌ها:** در این مرور سیستماتیک داده‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در جدایه‌های عفونت ادراری اشرشیا کلی در ایران از ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۱ با بررسی ۴۳ مطالعه (۱۴۱۲۹ مورد) از جمله مقالات انگلیسی و فارسی، سایت‌های معتبر داخلی و خارجی (بانک نشریات کشور، Science Direct, PubMed)، پایان‌نامه‌ها، خلاصه کتابچه کنفرانس‌های میکروبی شناسی انجام شد.

**یافته‌ها:** مقاومت به آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین به ترتیب در ۳۷، ۲۴ و ۵ مطالعه بررسی شد. در مجموع ۲۴ مطالعه بر روی بیماران سرپایی، ۱۱ مطالعه بستری و ۸ مطالعه روی هر دو سرپایی و بستری موجود بود. در ۳۹ مطالعه از دیسک دیفیوژن، ۲ مطالعه E test و ۲ مطالعه MIC (Minimum inhibitory concentration) استفاده کرده بودند. طبق آنالیز آماری، میزان مقاومت به آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین به ترتیب ۱۲/۳۰، ۲۰/۸۴ و ۴۳/۶۶ درصد برآورد شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به روش‌های مختلف سنجش مقاومت و شاخص‌های آماری، یک ناهمگنی و نوسان در میزان مقاومت به آمینوگلیکوزیدها از جمله روند صعودی مقاومت به جنتامایسین و توبرامایسین در ایران مشاهده می‌شود. استفاده مناسب از این گروه آنتی‌بیوتیکی همراه با سنجش مقاومت ایزوله‌ها در کنار نظارت بر اپیدمیولوژی مقاومت‌های منطقه‌ای ضرورت دارد.

**واژه‌های کلیدی:** مقاومت آمینوگلیکوزیدی، اشرشیا کلی، عفونت ادراری، مرور سیستماتیک، ایران

۱- دکتری میکروبی‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه،

۲- (نویسنده مسئول) کارشناسی ارشد میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

تلفن: ۰۸۳-۳۴۲۶۲۲۵۲، دورنگار: ۰۸۳-۳۴۲۶۲۲۵۲، پست الکترونیک: elhamsalimi19@gmail.com

۳- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

## مقدمه

عفونت ادراری از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی و عامل ۴۰-۵۰ درصد از عفونت‌های بیمارستانی بوده و از علل عمده مراجعات سرپایی بیماران به مراکز بهداشتی درمانی می‌باشد [۱-۲]. این عارضه نوعی پاسخ التهابی مجاری ادراری به تهاجم عوامل عفونی از جمله باکتری‌ها است. در میان همه عوامل باکتریایی عفونت ادراری در بیماران سرپایی و بستری، اشرشیا کلی شایع‌ترین ارگانسیم عامل عفونت بوده که با عوارض خطرناک اختلال در سیستم ادراری، اورمی و مرگ همراه است [۳-۵]. علی‌رغم دسترسی فراوان به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها، عفونت ادراری همچنان یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی در جمعیت‌های انسانی به خصوص در کشورهای در حال توسعه می‌باشد که به صورت تجربی درمان می‌گردد [۶].

آمینوگلیکوزیدها آنتی‌بیوتیک‌های کشنده باکتری با طیف گسترده که همراه با بتالاکتام‌ها جهت درمان عفونت مجاری ادراری (Urinary tract infection) به کار می‌روند [۷]. اهمیت بالینی آمینوگلیکوزیدها، مؤثر بودن بر طیف وسیعی از باکتری‌های گرم منفی و بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و نیز اثر هم‌افزایی در استفاده هم‌زمان با آنتی‌بیوتیک بتالاکتام مؤثر بر دیواره سلولی باکتری، بر روی جدایه‌های حساس در درمان عفونت‌های شدید می‌باشد [۸]. فعالیت کشندگی آمینوگلیکوزیدها به واسطه ایجاد اختلال در رونویسی نسخه mRNA است که باعث تولید پروتئین‌های ناقص می‌گردد [۹-۱۰]. کاهش نفوذپذیری، تغییر ساختارهای ریبوزومی، غیرفعال سازی آنزیماتیک به واسطه حضور

آنزیم‌های استیل ترانسفراز، نوکلئوتیدیل ترانسفراز و فسفوترانسفراز سه عامل مقاومت آنتی‌بیوتیکی در آمینوگلیکوزیدها است. در این میان معمول‌ترین مکانیسم مقاومت به این نوع آنتی‌بیوتیک‌ها در اشرشیاکلی، تغییر آنها به واسطه وجود آنزیم‌های تغییر دهنده آمینوگلیکوزیدها است [۱۱].

در عفونت مجاری ادراری درمان اولیه آنتی‌بیوتیکی معمولاً "به صورت تجربی انجام می‌شود و دسترسی کمتری به اطلاعات دقیق و به روز از الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های منطقه‌ای وجود دارد [۱]. نظر به میزان افزایش مقاومت اشرشیاکلی به آمینوگلیکوزیدها آگاهی و دانش کافی به منظور توسعه یک استراتژی کارآمد علیه مقاومت آنتی‌بیوتیکی، عامل کلیدی مهمی به شمار می‌رود. لذا جمع‌بندی داده‌های مطالعات مختلف در یک بازه زمانی دوازده ساله می‌تواند اطلاعات جامع‌تری از وضعیت مقاومت و نیز روند صعودی یا نزولی آن را نشان دهد. در این راستا مطالعه حاضر با هدف ایجاد دیدگاهی روشن و کاربردی در زمینه روند کلی مقاومت جدایه‌های عفونت ادراری اشرشیاکلی به آمینوگلیکوزیدهای رایج درمانی در ایران صورت گرفت.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مرور سیستماتیک مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در جدایه‌های عفونت ادراری اشرشیاکلی در ایران طی بازه زمانی ۱۳۹۱-۱۳۸۰ کلیه مقالات مرتبط و موجود در پایگاه‌های علمی معتبر خارجی (PubMed, Springer Link, Scopus, Embase, ScienceDirect, BioMed, Web of Knowledge (ISI), Contemporary

۳- مواردی که در آنها روش تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی در مطالعه مشخص نبود.

مواردی که منشاء نمونه‌ها و یا تاریخ نمونه‌گیری روشن نبود.

۴- انتشارات تکراری به دو زبان فارسی و انگلیسی (در این موارد اطلاعاتی که با تأخیر و یا با جزئیات بیشتری نشر یافتند، انتخاب و وارد این بررسی گردید).

از میان تمام منابع اطلاعاتی مرتبط (مقاله، چکیده، پایان نامه‌ها) تنها مواردی با ویژگی‌های زیر وارد مطالعه شدند:

۱- داشتن اطلاعات در مورد مقاومت اشرشیا کلی، حداقل به یکی از آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، جنتامایسین و توپرامایسین

۲- اشرشیا کلی جدا شده از نمونه‌های ادراری

۳- پژوهش‌هایی که در آنها الگوی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها با روش‌های استاندارد MIC، E test و دیسک دیفیوژن تعیین شده بود.

هشتاد منبع فارسی و انگلیسی توسط سه گروه میکروبیولوژیست، اپیدمیولوژیست و متخصص عفونی مورد مطالعه قرار گرفتند. تعداد ۳۷ مورد به دلایل اشاره شده در بالا از مطالعه خارج شدند. بنابراین داده‌های ۴۳ منبع استخراج و تجزیه و تحلیل گردید جدول (۱ و ۲). متغیرهای مرتبط با این بررسی، روش نمونه‌گیری، زمان و مکان مطالعه، نوع رسیدگی به بیمار (بستری یا سرپایی)، روش انجام تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی، نوع آنتی‌بیوتیک و هم‌چنین سن و جنس بیماران ثبت شدند. در نهایت تمام

Cochrane Library Directory ، BMJ Journals، Central Ebscohost، of Open Access Journals (DOAJ) Ovid ، Google Scholar MD Consult، Emerald Journals and Wiley Inter ، ProQuest ، Oxford Journals، SP Science Journals) و داخلی (بانک اطلاعات نشریات کشور، بانک اطلاعات علمی، پژوهش‌گاه علوم و فناوری اطلاعات ایران، بانک اطلاعاتی مقالات علوم پزشکی ایران، بانک تخصصی مقالات پزشکی، مرکز منطقه‌ای اطلاع‌رسانی علوم و فناوری) بررسی شدند. هم‌چنین چکیده کتابچه‌های میکروبیولوژی، باکتریولوژی، مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک و بیماری‌های عفونی کنگره‌های ایرانی طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۱ مورد جستجو قرار گرفت. وب سایت‌های دانشگاه‌های علوم پزشکی ایران نیز به منظور یافتن همایش‌ها، طرح‌های پژوهشی و پایان‌نامه‌های مرتبط بررسی شدند. برای فرآیند بررسی از توصیه‌های موارد ترجیحی در گزارش مقالات Preferred Reporting Items for Systematic Reviews پیروی شد.

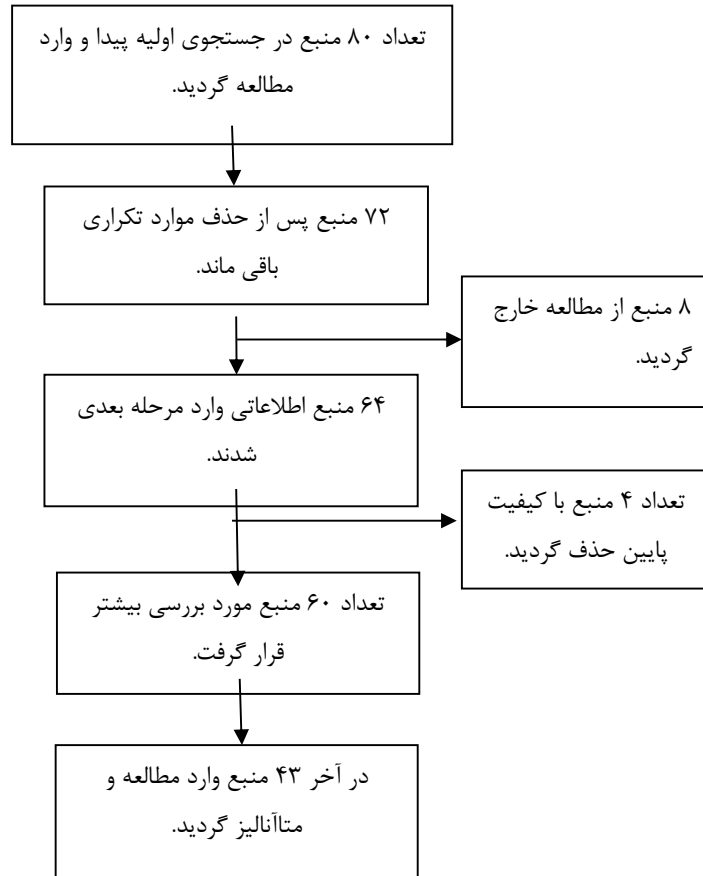
جهت جستجو از کلید واژه‌های موجود در پایگاه اطلاعاتی Medical Subject Headings MeSH (عنوان موضوع‌های پزشکی) شامل اشرشیا کلی یا E.coli و مقاومت به آمینوگلیکوزیدها، عفونت ادراری، مرور سیستماتیک، مقطع زمانی و ایران

مطالعاتی که شامل حداقل یکی از مواردی که در فلوجارت ذیل ذکر شده بودند، از بررسی خارج شدند:

۱- مطالعات گزارش موردی

۲- مطالعاتی با حجم نمونه کم (کمتر از ۲۰ مورد)

داده‌ها جمع‌آوری و وارد نرم افزار Excel نسخه ۲۰۰۷ گردید.



فلوجارت مراحل ورود به مطالعه متاآنالیز

نقطه ای و ۹۵ درصد فاصله اطمینان آنها نشان داده شد. در مرحله بعد برای بررسی اثر سال مطالعه، سن بیماران، نوع بیماران و روش نمونه‌گیری ادرار به عنوان منابع احتمالی استفاده شد. تمام داده‌ها در Excel ثبت شد. تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از نرم افزار STATA نسخه ۱۱ انجام شد و برای کلیه آزمون‌ها  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

داده‌های ۴۳ مطالعه مقطعی مقاومت جدایه‌های ادراری اشرشیا کلی به آمینوگلیکوزیدها از ۲۲ منطقه مختلف ایران استخراج گردید (جدول ۱ و ۲). مقاومت به آمیکاسین،

واریانس مقاومت آنتی بیوتیک در هر مطالعه بر اساس فرمول توزیع دو جمله ای محاسبه شد. برای ارزیابی هتروژنیته از آزمون Q کوکران استفاده شد. همچنین به علت محدودیت‌های این آزمون جهت تشخیص هتروژنیته، شاخص  $I^2$  Higgins & Thompson's مورد استفاده قرار گرفت. بر اساس معنی‌دار بودن یا نبودن آزمون هتروژنیته و همچنین بزرگ بودن شاخص  $I^2$ ، از مدل اثرات ثابت یا تصادفی استفاده گردید. برای به حداقل رساندن تغییرات تصادفی، برآورد نقطه‌ای همه مطالعات با استفاده از Bayesian محاسبه شد. نتایج به صورت نمودارهای برآورد

جنتامایسین و توبرامایسین به ترتیب در ۳۷، ۲۴ و ۵ مطالعه بررسی شد. که ۲۴ مطالعه روی بیماران سرپایی، ۱۱ مطالعه بستری و ۸ مطالعه سرپایی و بستری بود. ۳۹ مطالعه از دیسک دیفیوژن، ۲ مطالعه E test و ۲ مطالعه MIC (Minimum inhibitory concentration) استفاده کرده بودند.

جدول ۱- یافته‌های استنتاج شده از ۴۳ مطالعه مرور سیستماتیک (۱۳۸۰-۱۳۹۱)

متغیرها	زیر گروه‌های متغیرها	تعداد رفرنس
سال انجام مطالعه	۱۳۸۰-۱۳۸۲	۵
	۱۳۸۳-۱۳۸۵	۹
	۱۳۸۶-۱۳۸۸	۱۹
	۱۳۸۹-۱۳۹۱	۱۰
تعداد نمونه	بیش‌تر از ۵۰ و کم‌تر از ۲۰۰	۲۳
	۲۰۰-۵۰۰	۱۹
	۱۰۰۰-۲۰۰۰	۱
سن بیماران	تمام سنین	۲۸
	زیر ۶۵ سال	۱۵
روش سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی	دیسک دیفیوژن	۳۹
	MIC	۲
	E test	۲
بیماران	سرپایی	۳۳
	بستری	۱۸
درصد مقاومت به آمیکاسین	بیش‌تر از ۱ و کم‌تر از ۱۰	۱۹
	بیش‌تر از ۱۰ و کمتر از ۲۰	۴
	بیش‌تر از ۹۰ و کم‌تر از ۱۰۰	۱
درصد مقاومت به جنتامایسین	بیش‌تر از ۱۰ و کم‌تر از ۵۰	۹
	بیش‌تر از ۵۰ و کم‌تر از ۱۰۰	۲
درصد مقاومت به توبرامایسین	بیش‌تر از ۱۰ و کم‌تر از ۱۰۰	۴

شده است. داده‌ها به منظور یافتن میزان مقاومت آمینوگلیکوزیدها تجزیه و تحلیل گردید که نتایج آن در جدول‌های ۱ تا ۴ آمده است. همچنین توزیع میانگین مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های نامبرده در سطح کشوری در نقشه کشوری ارائه گردید (شکل ۱). در این مطالعات به ترتیب میزان مقاومت به آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین ۱۲/۲۰، ۳۰/۸۴ و ۴۳/۶۶ با فاصله اطمینان ۹۵

از ۴۳ مطالعه انجام شده، در ۳ مطالعه تنها مردان و ۲ مطالعه تنها زنان و اما در ۴۰ مطالعه هر دو جنس مورد بررسی قرار گرفته بودند. ناهمگنی بین این مطالعات با توجه به روش متارگرسیون (metaregression)، در جدول ۳ مورد ارزیابی قرار گرفت. توزیع و پراکندگی مقاومت به هر یک از آنتی‌بیوتیک‌های نام برده در مطالعات مورد بررسی به تفکیک سال در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ به صورت جداگانه ذکر

درصد، ۸۳/۹ درصد و ۹۶ درصد برآورد شد. درصد تجمعی مقاومت برای هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از مدل تصادفی ارائه گردید (جدول ۳)، و نتایج بیش‌تر مطالعات به طور معنی‌داری ناهمگون به دست آمد ( $p < 0.001$ ).

درصد برآورد گردید. پایین‌ترین درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی برای آمیکاسین، جنتامایسین و توپرامایسین به ترتیب ۱ درصد، ۲/۴ درصد و ۱۵ درصد و بالاترین درصد مقاومت برای آمیکاسین، جنتامایسین و توپرامایسین به ترتیب ۵۶/۷

جدول ۲- یافته‌های ۴۳ مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز

ردیف	نام نویسنده (رفرنس)	سال	تعداد نمونه	سن	جنس	روش	نوع	آمیکاسین	جنتامایسین	توپرامایسین
۱	Mohajeri [۴۴]	۲۰۰۸	۸۳۴	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۷/۴		
۲	Farshad [۴۹]	۲۰۰۹	۹۰	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۱/۳	۶/۱۵	
۳	Tashakori [۴۶]	۲۰۰۸	۱۴۶	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی		۶/۱۵	
۴	Soleimani [۱۵]	۲۰۰۹	۲۵۰	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی		۸۲	۹۶
۵	Mohajeri [۲۶]	۲۰۰۹	۲۰۰	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی		۱۵	
۶	Moulana [۵۱]	۲۰۰۵	۱۰۰	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۱۶	۲۷	
۷	Tarhani [۳۴]	۲۰۰۱-۲۰۰۲	۱۲۷	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۴/۲		
۸	Savadkouhi [۲۵]	۲۰۰۲-۲۰۰۵	۱۶۰	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	بستری	۶	۱۷	
۹	Kanani [۴۳]	۲۰۰۶	۸۲۲	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۳۲	۵/۴۳	
۱۰	Ghadiri [۱۷]	۲۰۰۶-۲۰۰۷	۸۷	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	E test	سرپایی	۸	۸/۱۴	
۱۱	Mohebi [۲۷]	۲۰۰۷	۱۰۰	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۱		۱۵
۱۲	Nateghian [۲۸]	۲۰۰۵-۲۰۰۸	۱۲۵	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	بستری		۲۴	
۱۳	Alaei [۵۸]	۲۰۰۵-۲۰۰۶	۱۹۰	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی		۸/۱۵	
۱۴	Siadati	۲۰۰۷	۲۰۰	تمام سنین	زن و مرد	دیسک	بستری		۴/۲	

				دیفیوژن					[۲۹]	
	۸/۲۷		سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۹۱	-۲۰۱۰ ۲۰۰۹	Jalalpoor [۳۰]	۱۵
	۱/۳۶	۸/۱۱	سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	زیر ۱۸ سال	۱	-۲۰۰۶ ۲۰۰۴	Ghorashi [۵۹]	۱۶
	۴/۱۵	۲/۳	سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	زیر ۱۸ سال	۹۶	-۲۰۰۵ ۲۰۰۴	Emamgho raishi [۳۱]	۱۷
	۷/۵۰		سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۵۷۸	-۲۰۰۹ ۲۰۰۶	Kashef [۳۸]	۱۸
	۹/۸۳		سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۶۳۱	-۲۰۰۷ ۲۰۰۶	Rostamza deh [۱۴]	۱۹
۲۲/۲	۸/۱۸	۱/۶	سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	زیر ۱۸ سال	۱۷۹	-۲۰۰۶ ۲۰۰۴	Mashouf [۳۷]	۲۰
	۳	۲/۲	سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۵۰۴	۲۰۰۶	Farajnia [۴۸]	۲۱
	۸/۲۴		سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۴۹۲	-۲۰۰۱ -۲۰۰۰	Nateghian [۲۸]	۲۲
		۷/۵۶	هر دو	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۵۲۰	۲۰۰۳	Nahaei [۱۳]	۲۳
		۹	سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۹۰	۲۰۰۴	Hossainza degan [۵۶]	۲۴
	۸/۱۳	۶/۶	سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۴۲۶	۲۰۰۲	Peyvandi [۵۷]	۲۵
۲۴/۷	۴/۲۱	۹/۹	بستری	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	زیر ۱۸ سال	۶۶۶	۲۰۰۷	Sharifian [۳۳]	۲۶
	۳/۵۲		سرپایی	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۳۰۰	-۲۰۰۷ ۲۰۰۶	Sefaddini [۵۵]	۲۷
	۳/۱۴		هر دو	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۱۷۴	۲۰۰۸	Nafisi [۵۴]	۲۸
	۳/۳۶	۱۶	هر دو	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۱۶۹	-۲۰۰۴ ۲۰۰۳	Ghotaslou [۴۰]	۲۹
	۲۴		بستری	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۱۱۸	-۲۰۰۵ ۲۰۰۴	Eghbalian [۴۲]	۳۰
	۲/۶۲		بستری	MIC	زن و مرد	تمام سنین	۲۵۰	۲۰۰۵	Erfani [۱۹]	۳۱
	۱/۶۳	۵/۱۵	بستری	دیسک دیفیوژن	زن و مرد	تمام سنین	۳۹۲	-۲۰۰۵ ۲۰۰۴	Mirsalehia n [۴۷]	۳۲

۳۳	Madani [۳۹]	۲۰۰۷	۸۲۴	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	هر دو	۳/۴۳	
۳۴	Barati [۳۵]	۲۰۰۹	۳۶۰	تمام سنین	زن	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۷/۵۹	
۳۵	Saraj [۴۵]	۲۰۰۲	۱۸۹۹	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۷۵	۵۹/۹۷
۳۶	Modanlo [۶۰]	۲۰۰۱-۲۰۰۳	۴۴۳	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	سرپایی	۵/۸	
۳۷	Sorkhi [۴۱]	۲۰۰۱-۲۰۰۲	۱۱۲	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	بستری	۱۷	۵/۷
۳۸	Khorvash [۱۶]	۲۰۰۵-۲۰۰۷	۶۴	تمام سنین	مرد	E-test	بستری	۶/۱۳	۹/۵
۳۹	Pourakbari [۱۸]	۲۰۰۹-۲۰۱۰	۱۰۰	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	MIC	هر دو	۱۸	۴
۴۰	Klantar [۵]	۲۰۰۶	۲۴۰	زیر ۱۸ سال	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	هر دو	۳۷	۱۴
۴۱	Amin [۶۱]	۲۰۰۹	۳۲۶	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	هر دو		۵/۹
۴۲	Saderi [۳۶]	۲۰۰۱-۲۰۰۳	۴۸۴	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	هر دو	۱/۱۵	
۴۳	Rafiee [۵۲]	۲۰۰۴	۷۰	تمام سنین	زن و مرد	دیسک دیفیوژن	بستری	۶/۳۲	

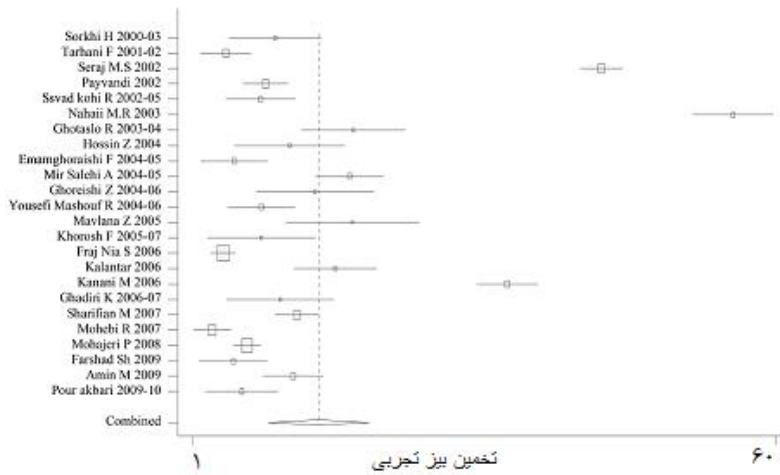
جدول ۳- درصد تجمعی مقاومت به آنتی بیوتیک های مورد مطالعه با استفاده از مدل تصادفی

مقدار p	درجه آزادی	آزمون عدم تجانس	بر آورد میزان مقاومت (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	آنتی بیوتیک
<۰/۰۰۱	۲۷	۱۸۲۸/۵۳	۱۲/۲۰ (۶/۹۱-۱۷/۴۹)	آمیکاسین
<۰/۰۰۱	۳۸	۷۲۱۳/۸۲	۳۰/۸۴ (۲۱/۵۰-۴۰/۱۱۸)	جنتامایسین
<۰/۰۰۱	۴	۱۵۹۱/۲۷	۴۳/۶۶ (۱۳/۸۶-۷۳/۴۶)	توبرامایسین

آزمون کای کوکران،  $P < .05$  معنی دار

جدول ۴- نتایج حاصل از مدل متاگرسیون آنتی بیوتیک های جنتامایسین و آمیکاسین

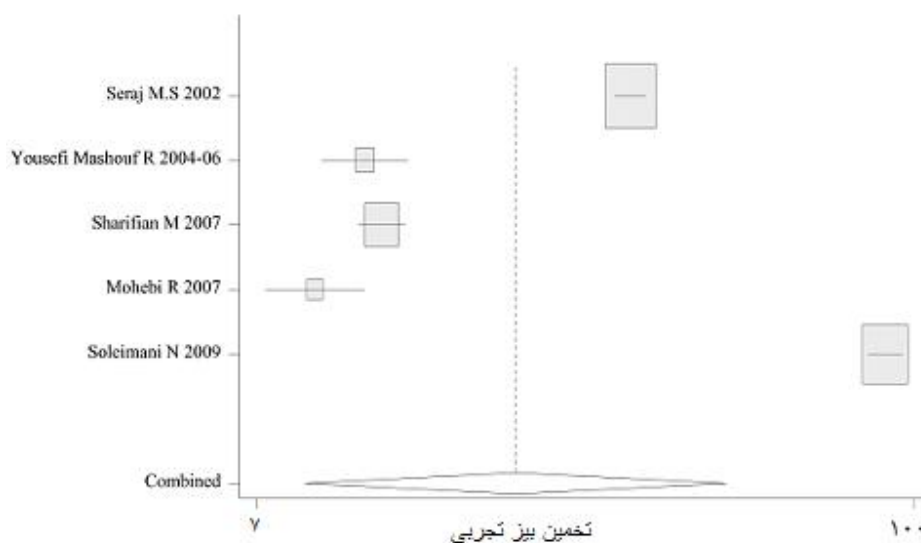
مقدار P	خطای استاندارد	ضریب	آنتی بیوتیک/متغیرها
۰/۴۷۹	۱/۴۹	۱/۷	سال مطالعه
۰/۱۶۸	۷/۳۴	۱۰/۳۶-	گروه سنی بیماران
۰/۴۱۳	۴/۷۳	۳/۹۲-	نوع بیماران
۰/۲۲۰	۲/۵۷	۳/۲۱-	روش نمونه گیری
۰/۰۶۸	۱/۰۷	۲/۰۸-	سال مطالعه
۰/۱۱۷	۴/۵۹	۷/۵۴-	گروه سنی بیماران
۰/۱۲۵	۳/۲۴	۵/۱۹	نوع بیماران
۰/۹۲۳	۱/۸۲	۰/۱۷-	روش نمونه گیری



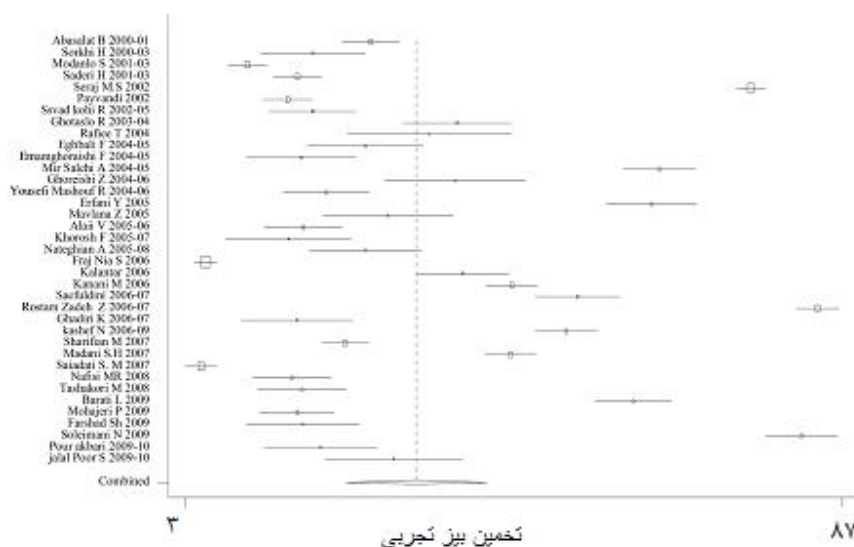
نمودار ۱- روند تغییرات سطح مقاومت به آمیکاسین در مطالعات مختلف و برآورد کلی آن در ایران (۱۳۸۰-۱۳۹۱)



شکل ۱- توزیع میاتکین مقاومت آمینوگلیکوزیدها در سطح کشوری در سال (۱۳۸۰-۱۳۹۱)



نمودار ۲- روند تغییرات سطح مقاومت به توپراما پسین در مطالعات مختلف و برآورد کلی آن در ایران (۱۳۹۱-۱۳۸۰)



نمودار ۳- روند تغییرات سطح مقاومت به جنتامایسین در مطالعات مختلف و برآورد کلی آن در ایران (۱۳۹۱-۱۳۸۰)

## بحث

به خصوص در کشورهای در حال توسعه در درمان بیماری‌های عفونی تبدیل شده است [۱۲]. امروزه به دلیل کسب ژن‌های مقاومت، تغییر الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی و افزایش جهانی مقاومت‌های دارویی در میان باکتری‌های

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل قبول در درمان انتخابی و تلاش برای کشف داروهای جدید، گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میکروارگانیسم‌ها به عنوان مشکلی اساسی

در ۴۳ مطالعه انجام شده، روش غربالگری و میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی قابل توجه است. به طوری که در ۲ مطالعه بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی به روش E test مقاومت به آمیکاسین و جنتامایسین به ترتیب ۵/۹ درصد و ۱۳/۶ درصد [۱۶]. و در مطالعه دیگر به ترتیب ۸ درصد و ۱۴/۸ درصد بود [۱۷]. در حالی که در مطالعه‌ای که به روش MIC انجام گرفته میزان مقاومت به این دو آنتی‌بیوتیک به ترتیب ۴ و ۱۸ درصد گزارش شده [۱۸]. که این میزان مقاومت برای جنتامایسین در مطالعه دیگری که به همین روش و بر روی ۲۵۰ بیمار بستری در شهر تهران صورت گرفته ۶۲/۲ درصد بوده است [۱۹]. این تفاوت در میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی ممکن است در نتیجه تفاوت در روش سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی، سطح جغرافیایی منطقه (سطح انتشار عفونت در منطقه، تفاوت دانش در نحوه استفاده از آنتی‌بیوتیک)، سویه باکتری و نوع بیماران باشد.

با توجه به یافته‌های حاصل از متاآنالیز داده‌ها، درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی به اشرشیا کلی‌های جدا شده از نمونه‌های ادراری در زمان‌های مورد مطالعه در بیشتر پژوهش‌های صورت گرفته، روندی هر چند نوسان ولی رو به افزایش داشته است که با نتایج مطالعات در کشورهای دیگر هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ای که بر روی شیوع مقاومت اشرشیا کلی در بیمارستانی در لندن طی سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۹۵ انجام شده مقاومت به جنتامایسین از ۴ درصد در سال ۱۹۹۵ به ۳/۲ درصد در سال ۲۰۰۰ رسیده است [۲۰]. در مطالعه دیگری در ترکیه درصد مقاومت به جنتامایسین از ۰/۷ درصد در سال ۱۹۹۸ به ۱۳/۸ درصد در سال ۲۰۰۳

مولد عفونت مجاری ادراری به خصوص اشرشیاکلی، نوع آنتی‌بیوتیک انتخابی برای درمان تجربی یک چالش است [۹-۳]. لذا بررسی سیستماتیک مقاومت آنتی‌بیوتیکی و کسب اطلاعات در این زمینه در سطح کشور ضروری به نظر می‌رسد.

در مطالعه حاضر مقاومت آنتی‌بیوتیکی اشرشیاکلی به آمینوگلیکوزیدها در بین مطالعات انجام شده به طور قابل ملاحظه‌ای هتروژنیک می‌باشد. با توجه به مطالعات انجام شده در طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۸۰ که در ۲۲ شهر مختلف کشور و بر روی نمونه‌های ادراری و بیماران مختلف صورت گرفته بیش‌ترین شیوع مقاومت به آمیکاسین (۵۶/۷ درصد) در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۳ در تبریز بر روی ۵۲۰ جدایه ادراری بیماران سرپایی و بستری بود [۱۳]. بالاترین مقاومت در مورد آنتی‌بیوتیک جنتامایسین (۸۳/۹ درصد) در بازه زمانی سال ۲۰۰۶-۲۰۰۷ بر روی ۶۳۱ نمونه ادرار بیماران سرپایی در شهر ارومیه بوده است [۱۴].

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ در تهران بر روی ۲۵۰ نمونه ادرار بیماران سرپایی انجام شده، بالاترین میزان مقاومت در مورد توبرامایسین (۹۶ درصد) گزارش شده است [۱۵]. ناهمگنی بین این ۳ مطالعه که بیش‌ترین شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی را نسبت به مطالعات دیگر داشته، با توجه به روش متارگرسیون انجام شده از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده و علت این ناهمگنی و تفاوت در مقاومت آنتی‌بیوتیکی ممکن است به واسطه وجود متغیرهایی از جمله تعداد جدایه‌های مورد آزمایش، سن، تفاوت در منطقه جغرافیایی، جنس، نوع بیماران (سرپایی و بستری) و روش سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی باشد.

افزایش یافته است [۲۱]. هم‌چنین در مطالعه‌ای که بر روی ۲۵/۵۷۷ سویه اشرشیا کلی جدا شده، در ترکیه انجام گرفته درصد مقاومت به آنتی‌بیوتیک جنتامایسین در بین بیماران از ۱۱/۶ درصد در سال ۲۰۰۱-۱۹۹۷ به ۱۶/۶ درصد در سال ۲۰۰۲-۲۰۰۷ افزایش یافته است [۲۲]. در مطالعه حاضر میزان روند مقاومت به آنتی‌بیوتیک جنتامایسین در ایران، از ۱۵/۱ درصد در سال ۲۰۰۱ به ۲۷/۸ درصد در سال ۲۰۰۹-۲۰۱۰ رسیده است. به طور کلی نوسان میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مطالعه حاضر نسبت به مطالعات صورت گرفته بالا به عوامل چندگانه و دلایل احتمالی از جمله تفاوت در روش‌های غربال‌گری، مصرف خودسرانه آنتی‌بیوتیک، نوع بیماران و حساسیت دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی بستگی دارد که در مطالعات مختلف تفاوت در نتایج را ایجاد می‌کنند.

در مطالعه‌ای در چین، درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی به ترتیب برای آمیکاسین، توبرامایسین و جنتامایسین ۱۸/۱۸ درصد، ۵۶/۸۲، ۶۱/۳۶ گزارش گردید [۲۳]. در مطالعه‌ای که بر روی ۶۰۷ جدایه اشرشیاکلی ایزوله شده در سال ۲۰۰۶ در ماداگاسکار انجام گرفت بیش‌ترین درصد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی برای جنتامایسین، آمیکاسین و توبرامایسین به ترتیب ۹/۱ درصد، ۱۶/۶ درصد گزارش شده است [۲۴]. که بسیار کم‌تر از درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی بررسی شده در مطالعه حاضر در ایران برای توبرامایسین، جنتامایسین و آمیکاسین بوده است.

اگرچه از لحاظ روند صعودی مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مشابهت‌هایی در نتایج مطالعات فوق با مطالعه حاضر

مشاهده گردید. اما قابل ذکر است که هیچ یک از مطالعات فوق به صورت مرور سیستماتیک نبوده و در گستره زمانی و مکانی محدودی اجرا شده‌اند. از طرفی تعداد نمونه‌های مورد بررسی در مطالعات فوق در مقایسه با مطالعه حاضر بسیار کم‌تر بوده است، لذا وجود این عوامل ممکن است از دلایل احتمالی اختلاف در نتایج مقاومت آنتی‌بیوتیکی باشد. در مطالعه حاضر درصد مقاومت به آمیکاسین کم‌تر از دو آنتی‌بیوتیک دیگر بود که ممکن است به دلیل مصرف کم‌تر این آنتی‌بیوتیک در ایران باشد. از طرفی مطالعات و بررسی‌های انجام شده در زمینه عوامل مؤثر بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی آمینوگلیکوزیدها نشان داده که وجود آنزیم‌های فسفو ترانسفراز، نوکلئوتیل ترانسفراز و استیل ترانسفراز تاثیر کمتری بر روی مقاومت آمیکاسین نسبت به دیگر آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی دارند که شاید توجیحی برای مقاومت کم‌تر به این آنتی‌بیوتیک در این مطالعه باشد [۸].

مقاومت بالای توبرامایسین در مقایسه با دو آنتی‌بیوتیک دیگر ممکن است به علت تعداد کم نمونه باشد که طبق بررسی‌های آماری هرچه تعداد نمونه کم، فاصله اطمینان وسیع‌تر بوده و به همان میزان نیز احتمال رسیدن به میزان واقعی کمتر است (جدول و نمودار ۲). لذا نمی‌توان در مورد درصد بالای مقاومت به این آنتی‌بیوتیک نظر مطمئنی ارائه نمود.

از محدودیت‌های این مطالعه نبود رویه یک‌سان در روش سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها می‌باشد به طوری که از سه روش بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی که در ۴۳ مقاله گردآوری استفاده شده نتایج این مطالعات عمدتاً بر

همگن و بر روی هر سه آنتی بیوتیک با روش‌های سنجش مقاومت یک‌سان صورت می‌گرفت می‌توانست به نتایج قابل قبول‌تری از لحاظ آماری دست یافت. بنابراین استفاده مناسب از این گروه آنتی بیوتیکی همراه با سنجش مقاومت ایزوله‌ها در کنار نظارت مداوم بر اپیدمیولوژی مقاومت‌های منطقه‌ای ضرورت دارد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی افرادی که در گردآوری و آنالیز داده‌های این مطالعه یاری کردند سپاس‌گزاری می‌گردد.

پایه روش دیسک دیفیوژن است و به دلیل کم بودن تعداد مقالات به روش E test (۲ مطالعه) و MIC (۲ مطالعه) این نتایج از نظر آماری قابل مقایسه با دو روش دیگر نیست.

### نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات انجام شده طی بازه زمانی مذکور مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در کشور ما روندی هر چند نوسان دار ولی رو به افزایش دارد. بیش‌ترین مقاومت به ترتیب به آنتی‌بیوتیک توبرامایسین، جنتامایسین و آمیکاسین بوده اما با توجه به بررسی‌های آماری روش متارگسیون برای توبرامایسین، به دلیل تعداد کم مطالعات قابل انجام نبوده و همین امر یکی از دلایل نوسان و ناهمگنی می‌باشد. بنابراین چنانچه مطالعات به صورت

## References

- [1] Khodadoost M, Akya A, Ale Taha S M, Adabagher S. The frequency of antibiotic resistance and ctx-m gene in Escherichia coli isolated. *J Urmia Univ Med Sci* 2013; 24 (5): 318-28.
- [2] Akya A, Gheisari H, Mohammadi GH, Khodadoost M. Study of the pattern of plasmid and antibiotic resistance of Escherichia coli isolated from outpatients with urinary tract infection. *SJKU* 2015; 20 (1): 89-96.
- [3] Khalili M, MK SY, Ebadi M, Sadeh M. Correlation between urine analysis and urine culture in the diagnosis of urinary tract infection in Yazd central laboratory. *TUMS Publications* 2007; 65 (9): 53-8.
- [4] Tuem KB, Gebre AK, Atey TM, Bitew H, Yimer EM, Berhe DF. Drug Resistance Patterns of Escherichia coli in Ethiopia: A meta-analysis. *BioMed Research International* 2018; 2018.

- [5] Aky A, Khodadoost M, Rashiditabar E. Prevalence of blaTEM Gene in Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infections of Outpatients in Kermanshah. *ZUMS Journal* 2013; 21 (88) :84-94.
- [6] Savas L, GuvelS, OnlenY, Savas N, Duran N. Nosocomial urinary tract infections: micro-organisms, antibiotic sensitivities and risk factors. *West Indian Medical Journal* 2006.
- [7] Mingeot-Leclercq M-P, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43 (4): 727-37.
- [8] Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *ClinMicrobiol Rev* 2003; 16 (3): 430-50.
- [9] Sutcliffe JA. Improving on nature: antibiotics that target the ribosome. *CurrOpinMicrobiol* 2005; 8 (5): 534-42.
- [10] Zembower TR, Noskin GA, Postelnick MJ, Nguyen C, Peterson LR. The utility of aminoglycoside in an era of emerging drug resistance. *Int J Antimicrob Agent* 1998; 10 (2): 95-105.
- [11] Bellaaj A, Bollet C, Ben-Mahrez K. Characterization of the 3-N-aminoglycoside acetyltransferase gene aac(3)-IIa of a clinical isolate of Escherichia coli. *Ann Microbiol* 2003; 53: 211-17.
- [12] Ganguly NK, Arora NK, Chandy SJ, et al. Rationalizing antibiotic use to limit antibiotic resistance in India. *Indian J Med Res* 2011; 134: 281-94.
- [13] Nahaei MR, Yousefi S, Sharifi Y, ZareiKar B. The sensitivity of E. coli strains isolated from urinary tract infections to common antibiotics, inpatient and outpatient. Seventh National Congress of Microbiology Iran, Semnan 2004.[Farsi]
- [14] Rostamzadehkhameh Z, TaghizadehAfshar A. Antimicrobial susceptibility Pattern of Urinary Tract Pathogens. *Saudi J Did Transpl* 2009; 20 (2): 251-53.[Farsi]
- [15] Soleimani N, Sattari M, Broumand MA, SepehriSeresh S. A molecular study of aac(3)-IIa (aacC2) gene in aminoglycoside resistant Escherichia coli isolated from urine 2010; 13 (3): 23-30.[Farsi]
- [16] Khorvash F, Zarefar S, Mobasherizadeh S, Mostafavizadeh k. Antibiotic Susceptibility Pattern of Organisms Causing Urinary Tract Infection in Spinal Cord Injured Patients with E test. *JRM S* 2007; 9 (4): 9-15.[Farsi]

- [17] Ghadiri K, Ahmadi P, Abiri R, Saidzade S, Babaei H, Salehi A et al . The MIC Study of Antibiotics Used in the Treatment of Children with Urinary Tract Infections caused by E.coli using E-test and ts Comparison with Disk Diffusion. *ZUMS Journal* 2009; 17 (67) : 89-98.[Farsi]
- [18] Pourakbari B, Mahmoudi Sh, Tymuri M, Sabouni F, Hydari H, HaghiAshtiaani M. Increase resistant rates and ESBL production between E.coli isolates causing urinary tract infection in young patients from Iran. *Braz. J. Microbiology* 2012: 766-69.
- [19] Erfani Y, Safdari R, Chobineh H, Mir Salehian A, Rasti A, Eynollahi N, et al . Comparison of E.test and Disk Diffusion Agar in Detection of Antibiotic Susceptibility of E.coli Isolated from Patients with Urinary Tract Infection in Tehran Shariati Hospital. *Sci J Hamadan Univ Med Sci* 2008; 15 (2): 27-31.[Farsi]
- [20] Kevin P. Shannon and Gary L. Frenc. Increasing resistance to antimicrobial agents of Gram-negative organisms isolated at a London teaching hospital, 1995–2000. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004 ; 53: 818–25.
- [21] Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, Gazi H, Gulay M, Ozbakkaloglu B. Increasing antimicrobial resistance in Escherichia coli isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58 (3): 159-61.
- [22] MTasbakan, H Pullukcu, OR Sipahi, TansuYamazhan, B Arda, S ulusoy. Pooled Analysis of Resistance Patterns of Escherichia coli Strains Isolated From Urine Cultures in Turkey: Comparison of 1997–2001 and 2002–2007 Periods. *urk J Med Sci* 2011; 41 (3): 557-64.
- [23] Kong HS, Li XF, Wang JF, Wu MJ, Chen X, Yang Q. Evaluation of aminoglycoside resistance phenotypes and genotyping of acetyltransferase in Escherichia coli. *ZhejiangDaXueXueBao Yi Xue Ban* 2006; 35 (1): 83-6.
- [24] Randrianirina F, Soares JL, Carod J, RatsimaE, Thonnier V, Combe P, Grosjean. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 59(2); 309–12.
- [25] Savadkouhi R, Sorkhi H, Pournasrollah M. Antibiotic resistance of bacteria causing urinary tract infections in hospitalized patients in the

- pediatric subspecialty Hospital of Amirkala, Babol, 2002-2005 Persian. *Iran J Infect Dis Trop Med* 2007; 39 (12): 25-8.[Farsi]
- [26] Mohajeri P, Izadi B, Rezai M, Falahi B, Khademi H, Ebrahimi R. Assessment of the frequency of Extended Spectrum Beta Lactamases Producing Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infections and its Antibiotic Resistance Pattern in Kermanshah. *J Ardabil Univ Med Sci* 2011; 11 (1): 86-94.[Farsi]
- [27] Mohebi R, Pakzad I, Sadeghifard N, Maleki A, Maleki H, Hematian A, Ghafoorian S. A Study of Antibiotic Resistance Pattern and Plasmid Profile of Uropathogenic Escherichia coli Isolated in Ilam (western Iran). *Scientific J Ilam Univ Med Sci* 2008; 17 (2): 44-9.[Farsi]
- [28] Nateghian A, Parvin M, Rohani P, Tabrizi M. Incidence and Risk Factors for Gentamicin and Ceftriaxone Resistant E.coli Causing Urinary Tract Infection in Children Admitted in Hazrat-e-Ali Asghar Hospital. *RJMS* 2009; 16 (66) :10-17.
- [29] Siadati SM, Ranjbar R, Badami N, Mohammadi Nasr E, Karami A. The prevalence of urinary tract infections in the disabled with spinal cord injury and drug susceptibility testing of isolated bacteria. *Infect Tropic dis* 2008; 13 (42): 49-52.
- [30] Jalalpoor Sh, Mobasherizadeh S. The prevalence of ESBLs and antibiotic resistance in Escherichia coli and Klebsiellapneumoniae strains isolated from the patients with urinary tract infections in Isfahan 2009-2010. *JWM* 2009; 2 (2): 105-11.
- [31] Emamghoraishi F, Farshad SH, Kalani M. and. The prevalence O serolgrroups of Escherichia coli strain causing Acut Urinary Tract Children in Iran. *Saudi J Did Transpl* 2011; 22 (3): 597-601.
- [32] Borji A, ShahrakiZahedani Sh, MoradiA. Drug resistant E.coli strains isolated from urinary tract infections in Zahedan 2000-2001. *J Zanjan Univ Med Sci* 2001; 9 (37): 28-32.
- [33] Sharifian M, Karimi A, Tabatabaei SR, Anvaripour N. Microbial sensitivity pattern in urinary tract infections in children: a single center experience of 1,177 urine cultures. *Japanese journal of infectious diseases* 2006; 59 (6): 380.
- [34] Tarhani F, KazemiMoghadami AH, Abedini MR, Shahidi R. Resistance to antibiotics in children with urinary tract infection hospitalized at ShahidMadani in Khorramabad 2001-2002. *Zanjan Quarterly Univ Med* 2003; 5(2): 39-44. [Farsi]

- [35] Barati L, Ghezelsofla F, Azarhoush R, Heidari F, Noora M. Antibiotic sensitivity of isolated E.coli from pregnant women urine. *J GorganUni Med Sci* 2011; 13 (3): 101-07.[Farsi]
- [36] Sadari H, Owlia P, JalaliNadoushan MR, Zaeri F, Zandieh E. A 3-Year Study Of Demographic Characteristics Of Patients With Urinary Tract Infection, Microbial Etiology, And Susceptibility Of Isolated Bacteria To Antibiotics In ShaheedMostafa Khomeini Hospital. *Iranian Journal of Pathology* 2006; 1 (3): 99-104.
- [37] Mashouf RY, Babalhavaeji H, Yousef J. Urinary tract infections: bacteriology and antibiotic resistance patterns. *Indian Pediatr* 2009; 46 (7): 617-20.
- [38] Kashef N, Esmaeeli D GH, Shahbazi S. Antimicrobial susceptibility patterns of community-acquired uropathogens in Tehran, Iran. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4 (4): 202-06.
- [39] Madani H, Khazaei S, Kanani M, Shahi M. Antibiotic Resistance Pattern of E.coli Isolated from Urine Culture in Imam Reza Hospital Kermanshah-2006. *Behbood Journal* 2008; 12 (3): 287-95.[Farsi]
- [40] Ghotaslou R, Abdoli Sh, Mesri A. The in vitro activity of ciprofloxacin on isolated organism from urinary tract infection in a pediatric hospital. *Journal of pharmacy* 2005; (2): 32-9.
- [41] Sorkhi H, Jabbarian Amiri A, Askarian A. Escherichia coli and drug sensitivity in children with urinary tract infection. *Jornal Med Faculty Guilan Univ Medical Sci* 2005; 14 (54): 28-23. [Farsi]
- [42] Eghbalian F, Yousefi Mashouf R. Determining the frequency of the bacterial agents urinary tract infection in hospitalized patients under 18 years old in Ekbatan Hospital. *J Amy univ med sci the I.r iran* 2005; 3 (11): 635-39.[Farsi]
- [43] Kanani M, Madani S H, Khazaei S, Shahi M. The survey antibiotic resistance in gram negative bacilli isolated from urine culture specimens, Imam Reza hospital Kermanshah. *Urmia Medical Journal* 2010; 21 (1): 75-81.[Farsi]
- [44] Mohajeri P, Izadi B, Naghshi N. Antibiotic sensitivity of escherichia coli isolated from urinary tract infection referred to Kermanshah central laboratory. *J Kermanshah Univ Med Sci* 2011; 15 (1).[Farsi]
- [45] Saraj M S, Mowla K, Ghorbani A, Etemadi A, Cheraghy M, Mahmoodlo A et al. Identification of Outpatient Urinary Pathogens and Antibiotic Susceptibility Pattern in Ahwaz, Iran 2002-2003. *Yafteh* 2005; 6 (4): 41-7.

- [46] Tashakori M, Farokhnia M, Sheikholeskami N Zia, Mirzaei T, Yosefi H, Mokhtari F, Mohyadini A. Evaluation of Producing Extended Spectrum  $\beta$ - lactamase among Isolated Escherchia Coli from Patient Suffering from Urinary Tract Infections. *J Rafsanjanuni MD* 2001; 10 (1): 1-8. [Farsi]
- [47] Mirsalehian A, Jabalameli F, Mirafshar S.M, Bazarjani F, Gorjipor A, Goli H.R. Determination of antimicrobial resistance patterns and extended spectrum  $\beta$  lactamases in clinical isolates of E. coli. *TehranUniv MD J* 2008; 66 (6): 373-78. [Farsi]
- [48] Farajnia S, Alikhani MY, Ghotaslou R, Naghili B, Nakhband A. Causative agents and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections in the northwest of Iran. *International Journal of Infectious Diseases* 2009; 13 (2): 140-4.
- [49] Farshad S, Anvarinejad M, Tavana AM, Japoni A, Hoseini M, Shahidi M. Molecular epidemiology of E. coli strains isolated from urinary tract infections in Children. *jjums* 2009; 7: 15-27.
- [50] Klantar D, Mansouri Sh, Razavi M. Emergence of Imipenem Resistance and Presence of Metallo- $\beta$ -Lactamases Enzymes in Multi Drug Resistant Gram Negative Bacilli Isolated from Clinical Samples in Kerman, 2007-2008. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2010; 17 (3): 208-214. [Farsi]
- [51] Moulana Z, Asgharpour F, Ramzani T, Abbaszadeh A. Antibiotic resistance and sensitivity of microorganisms isolated from urine culture. *J BabolUni Med Sci* 2006; 8 (4): 102-14.
- [52] Rafiee Tabatabaee R, Pourbakhsh SA. Different typing methods for the detection and differentiation of E. coli strains isolated from urinary tract infections. *J Basic sci Islamic Azad Univ* 2007; 19 (74): 25-32. [Farsi]
- [53] Yan RB, Yuan M, Wu Y, You X, Ye XS. Rational design and synthesis of potent aminoglycoside antibiotics against resistant bacterial strains. *Bioorg. Med Chem* 2011; 19: 30-40.
- [54] Nafisi M, Karimi A. Drug resistance patterns of escher chia coli isolated from urinary tract infection in shahrekord. Tenth National Congress of Microbiology Iran, 2006.
- [55] sefardini A. evaluation of medicinal resistance of ecoli from 6 kind common antibiotics. Tenth National Congress of Microbiology Iran, 2006.
- [56] Hossainzadegan H. retrospective study of Antibigram urinary tract infections in patients

- admitted to hospital Social Security Khorram / Abad in 83. Seventh National Congress of Microbiology Iran, Semnan, 2004.
- [57] Peyvandi S. The role of E. coli in urinary tract infection and drug resistance pattern. Fifth National Congress of Microbiology Iran, Ahvaz, 2002.
- [58] Alaei V, Salehzadeh F. The Clinical Manifestations and Antibigram Results in Children with UTI. *J Ardabil Univ Med Sci* 2008; 8 (3): 274-80. [Farsi]
- [59] Ghorashi Z, Ghorashi S, Soltani Ahari H, Nazemi N. Demographic features and antibiotic resistance among children hospitalized for urinary tract infection in northwest Iran. *Infect Drug Resist* 2011; 4: 25-8.
- [60] Modanlo S. Drug resistance patterns of Escherichia coli isolated from urinary tract infection. The 5th Iranian Congress of Microbiology, Ahvaz, Iran; 2003.
- [61] Amin M, Mehdinejad M, Pourdangchi Z. Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. *Jundishapur J Microbiol* 2011; 2 (3): 118-23.
- [62] Akya A, Najafi F, Sohrabi N, Vaziri S, Mansouri F, Azizi M, et al. The systematic Review of Quinolones Resistance of Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infections in Iran over the Last Ten Years (2001-2011). *Annual Research & Review in Biology* 2015; 081.

## Resistance to Aminoglycoside Antibiotics in Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infection in Iran in 2000-2012: A Systematic Review

A. Akya<sup>1</sup>, E. Salimi Ghale<sup>2</sup>, N. Izadi<sup>3</sup>

Received: 31/10/2017 Sent for Revision: 23/05/2018 Received Revised Manuscript: 29/12/2018 Accepted: 06/01/2019

**Background and Objectives:** Resistance to aminoglycosides has become a major problem in the treatment of urinary tract infection due to the extensive use of this antibiotic group. Due to the increased resistance of Escherichia coli to aminoglycosides, this study systematically evaluated the resistance to aminoglycosides by Escherichia coli isolated from urinary tract infection (UTI) in Iran over the past 12 years.

**Materials and Methods:** In this systematic review, data on resistance to aminoglycosides in UTI isolates of E. coli in Iran from 2000 to 2012 were studied by evaluation of 43 studies (14129 cases) including English and Persian articles, accredited domestic and international websites (magiran, PubMed, ScienceDirect), dissertations and microbiology conferences summaries.

**Results:** Resistance to amikacin, gentamicin and tobramycin was evaluated in 5, 24, 37 studies, respectively. Totally, 24 studies were done on outpatients, 11 on inpatients and 8 on both outpatient and inpatients. In 39 studies disc diffusion, 2 studies E test and 2 studies MIC (Minimum inhibitory concentration) were used. According to the statistical analysis, the resistance to amikacin, gentamicin and tobramycin was estimated 20.84, 12.30 and 43.66 percent, respectively.

**Conclusion:** According to different methods of resistance measurement and statistical indices, there is a heterogeneity and fluctuation in the level of resistance to aminoglycosides, including the increasing trend of resistance to gentamicin and tobramycin in Iran. The appropriate use of this antibiotic group with the evaluation of isolated resistance along with continuous monitoring on epidemiology of regional resistance is needed.

**Key words:** Aminoglycoside resistance, Escherichia coli, Urinary tract infection, Systematic review, Iran

**How to cite this article:** Akya A, Salimi Ghale E, Izadi N. Resistance to Aminoglycoside Antibiotics in Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infection in Iran in 2000-2012: A Systematic Review. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2019; 18 (3): 285-304. [Farsi]

1- PhD in Medical Microbiology, Nosocomial Infection Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, ORCID: 0000000156517824

2- MSc in Microbiology, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, ORCID: 0000000153878421 (Corresponding Author) Tel: (083) 34262252, Fax: (083) 34262252, E-mail: elhamsalimi19@gmail.com

3- MSc in Epidemiology, Faculty of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, ORCID: 0000-0002-6373-1113