

شیوع کلاستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول در ایران: یک مطالعه‌ی متآنالیز

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۲۳ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۲/۰۱ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۲/۳۱

زمینه و هدف: کلاستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول یکی از هفت مقاومت میکروبی مهم و از اورژانس‌های مقاومت میکروبی اعلام شده از سوی سازمان جهانی بهداشت است که میزان شیوع مقاومت به آن در حال افزایش است. این مطالعه با هدف تعیین شیوع کلاستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول، به صورت متآنالیز در ایران انجام شد.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت متآنالیز می‌باشد که جستجوی مقالات در فاصله زمانی آبان ماه تا اسفندماه ۱۳۹۶ توسط پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد. جستجو در پایگاه‌های فارسی Magiran, Irandoc, SID, Barakat و پایگاه‌های انگلیسی PubMed, ScienceDirect, Scopus در طول سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ انجام شد. با توجه به هتروژنیته بالا ($I^2 > 50\%$) در این مطالعه، آنالیز داده‌ها با استفاده از مدل اثرات تصادفی (DerSimonian Laird method) صورت گرفت. تحلیل در زیرگروه‌ها براساس استان محل سکونت و سال انجام مطالعه انجام گرفت. در مطالعات برگزیده شده، متد آزمایشگاهی خاصی مدنظر نبوده و از تمامی متدهای موجود، Disk diffusion, E-test, MIC در انجام مطالعات استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار StatsDirect (StatsDirect Ltd, Cheshire, UK) انجام شد. مقاله حاضر با اعتبارات پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام گرفته است.

یافته‌ها: براساس جستجو در پایگاه‌های داده‌ی پزشکی در ابتدا ۶۸ مقاله انتخاب شد. پس از بررسی و اعمال معیارهای ورود مطالعات در پایان ۱۹ مطالعه باقی‌مانده، که وارد آنالیز برای متآنالیز شدند. در این مطالعه شیوع کلی کلاستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول ($44/30\%$)، $21/86\%$ ($32/57\%$) بوده است و میزان هتروژنیته بین مطالعات $98/8\%$ ($98/8\%$) - برآورد شد.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این پژوهش میزان شیوع کلاستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول در ایران بالا و روند آن رو به افزایش است.

کلمات کلیدی: کلاستریدیوم دیفیسیل، ایران، مترونیدازول، مقاومت میکروبی، شیوع.

قباد مرادی^۱، سیده مریم بچشک^{۱*}
 نادر اسماعیل‌نسب^۱، بهزاد محسن‌پور^۲
 رشید رمضان‌زاده^۳، دائم روشنی^۴
 ابراهیم قادری^۴

۱- گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۲- گروه بیماری‌های عفونی، بخش بیماری‌های عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۳- گروه میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۴- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

* نویسنده مسئول: سنندج، خیابان پاسداران، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت.

تلفن: ۰۸۷-۳۳۶۶۶۴۵

E-mail: bechashkm@gmail.com

مقدمه

آنتی‌بیوتیک‌ها یک مشکل عمده‌ی جهانی و از سوی سازمان جهانی بهداشت (WHO) World Health Organization یک تهدید نگران‌کننده اعلام گردیده است.^۱ یکی از میکروب‌های مهم مورد اشاره، کلاستریدیوم دیفیسیل می‌باشد. این باکتری گرم مثبت دارای اسپور، بی‌هوازی، تولیدکننده سم و یکی از علل مهم اسهال

مقاومت میکروبی Antimicrobial resistant (AMR)، مقاومت میکروارگانسیم‌ها به داروهای میکروبی بوده که نتیجه‌ی استفاده نادرست از آن‌ها می‌باشد.^۱ امروزه مقاومت میکروارگانسیم‌ها نسبت به

تمامی مطالعات مقطعی به زبان فارسی و انگلیسی که شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول را با هر سه روش آزمایشگاهی (Disk diffusion, E-Test, MIC) بین سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۸۶ در ایران بررسی کرده و منتشر شده باشند و مطالعاتی که بر روی نمونه‌های انسانی و براساس جمعیت بیمارستانی، غیربیمارستانی و جامعه انجام شده باشد، وارد مطالعه شدند. مقالاتی که شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول را برآورد نکرده و با موضوع و عنوان موردنظر مرتبط نبوده‌اند، مطالعاتی که مقطعی نبوده، بر روی نمونه‌های غیرانسانی انجام شده، مطالعات دارای داده‌های تکراری نیز حذف گردیدند و مقالاتی که نمره کیفیت لازم را کسب نکردند نیز از مطالعه خارج شدند. از بین مطالعات مقطعی منتخب که بر روی نمونه‌های انسانی انجام شده بود داده‌های مربوط به نام نویسنده، تاریخ انتشار، سال انجام، استان مورد مطالعه، نوع مطالعه، تعداد نمونه، جنس، میانگین سنی و شیوع کلستریدیوم دیفیسیل استخراج گردید. این داده‌ها در Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) و StatsDirect® statistical software, Version 3.0 (StatsDirect Ltd, Cheshire, United Kingdom) در این مطالعه به منظور ارزیابی تورش‌های احتمالی و ارزیابی کیفیت مطالعات از چک لیست استروب استفاده شد. تمامی مراحل ارزیابی کیفیت مقالات نیز توسط دو پژوهشگر به‌طور مستقل انجام شد. برای ارزیابی کیفیت گزارش‌دهی مطالعات مروری ساختاریافته و متاآنالیز از چک لیست (2009) PRISMA استفاده شد.^۹

شاخص مورد مطالعه در این بررسی، شیوع می‌باشد که به‌صورت P (نسبت) با دامنه اطمینان 95% (CI) محاسبه گردید. جهت بررسی عدم تجانس (Heterogeneity) از آزمون Q در سطح خطای کمتر از ۱۰٪ استفاده شد و کمیت آن با شاخص I² برآورده گردید. با توجه به هتروژنیسیته بالا ($P < 50\%$) در این مطالعه، جهت بررسی ناهمگنی مطالعات، آنالیز داده‌ها با استفاده از مدل اثرات تصادفی (DerSimonian Laird method) بررسی شد. تحلیل در زیرگروه‌ها براساس استان محل سکونت و سال انجام مطالعه صورت گرفت. همچنین در تست‌های آماری دوطرفه، سطح معناداری ($\alpha = 0.05$) در نظر گرفته شد.^{۱۰} پس از استخراج داده‌ها از مقالات مورد نظر، با استفاده از نرم‌افزار StatsDirect، متاآنالیز بر روی آن انجام گرفت.

آنتی‌بیوتیکی مرتبط با بیمارستان است. این میکروب علت ایجاد سالانه حدود ۲ میلیون اسهال در میان کودکان به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه و ۱/۹ میلیون اسهال در در بزرگسالان سراسر دنیا می‌باشد. بنا به اعلام WHO در کشورهای در حال توسعه، بار بیماری مقاومت میکروبی در بیمارستان‌ها و جمعیت عادی در حال افزایش است.^{۳-۵} آلودگی با کلستریدیوم دیفیسیل به میزان ۳٪ در جمعیت بزرگسالان دیده شده است.^۳

شیوع مقاومت میکروبی کلستریدیوم دیفیسیل در جهان در حال افزایش می‌باشد. اپیدمیولوژی اخیر نشان دهنده شیوع بالای مقاومت کلستریدیوم دیفیسیل به آنتی‌بیوتیک‌های شایع می‌باشد.^۴ براساس گزارشی از ایالت متحده، شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی کلستریدیوم دیفیسیل از شیوع استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) که شایع‌ترین علت عفونت مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی بوده پیشی گرفته است. در آسیا، بررسی میزان شیوع عفونت با این میکروارگانیسم به‌طور گسترده انجام نشده است.^{۶،۷}

در ایران نیز مطالعات زیادی صورت نگرفته و اطلاعات چندانی در خصوص شیوع عفونت با این میکروب وجود ندارد.^۸ این مطالعه با هدف برآورد شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول به‌صورت متاآنالیز بین سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ در ایران انجام شده است.

روش بررسی

در این مطالعه، پژوهش براساس جستجو در پایگاه‌های فارسی و انگلیسی انجام شد. پایگاه‌های فارسی مورد جستجو Magiran، Irandoc، Barakat و SID بوده و استراتژی جستجوی مقالات با ترکیبی از عبارات و کلمات کلیدی شامل (کلستریدیوم دیفیسیل، مقاومت میکروبی، مقاومت ضد میکروبی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی) استخراج گردیدند. پایگاه‌های انگلیسی مورد جستجو PubMed، ScienceDirect، Scopus بودند. در جستجوی بانک‌های الکترونیکی ابتدا تمام مقالات را استخراج کرده و سپس مقالات تکراری با استفاده از نرم‌افزار EndNote software, version X6 (Thomson Reuters™, New York, NY, USA) حذف شدند.

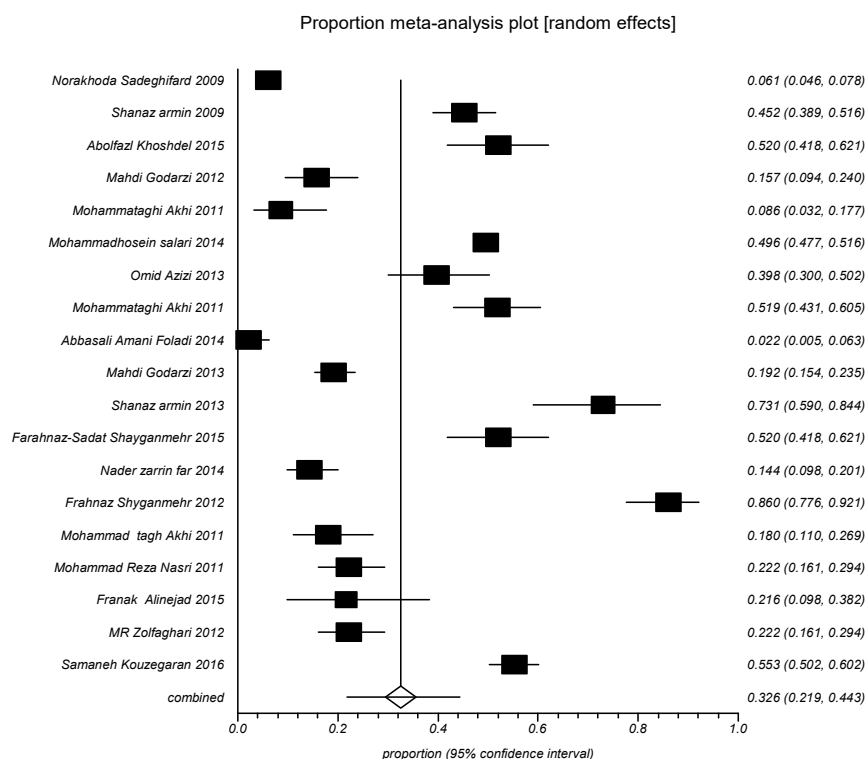
یافته‌ها

مربوط به استان‌های تهران، چهارمحال و بختیاری، آذربایجان شرقی، اراک، اصفهان بوده است (جدول ۱). حجم نمونه در این مطالعات از ۳۷ تا ۲۵۱۷ نفر متفاوت بوده است. نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل این مطالعات نشان داده است که شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به میزان (۳۰/۴۴-۲۱/۸۶) CI/۹۵: ۳۲/۵۷ بوده است. (نمودار ۱) میزان هتروژنیستی در اندازه‌های میزان شیوع، ۹۸/۷٪ بوده است که با توجه به تقسیم‌بندی Cochrane (۲۰۰۸)، این میزان در مطالعات به‌عنوان ناهمگنی زیاد طبقه‌بندی می‌شود.^{۱۱} جهت بررسی‌های آتی از مدل اثرات تصادفی استفاده شد. تجزیه و تحلیل براساس زیرگروه جمعیت براساس سال انتشار مقاله نشان داد که شیوع کلی (۱۱/۴۸-۲۳/۱۲) CI/۹۵: ۳۵/۵۰٪ محاسبه گردید. بیشترین شیوع در سال ۲۰۱۶ (۱۹/۶۰-۲۲/۵۰) CI/۹۵: ۵۰/۲۵٪ و کمترین شیوع در سال ۲۰۰۹

در این مطالعه براساس جستجو در پایگاه‌های داده‌ی پزشکی، ۶۸ مقاله یافت شد. ۱۱ مقاله به علت تکرار عناوین مشابه، از مطالعه خارج شدند. از ۵۷ مقاله باقیمانده ۶ مطالعه به علت نامرتب بودن عنوان مقاله‌ها با موضوع مورد نظر از مطالعه خارج شدند. سپس با بررسی اولیه‌ی عنوان و خلاصه مقالات، ۵۱ مقاله مرتبط با موضوع انتخاب شد که ۱۳ مطالعه به دلیل دارا نبودن داده‌های مورد نیاز، خارج شدند. در نهایت متن کامل ۳۸ مقاله مورد بررسی قرار گرفت و ۱۹ مقاله که معیارهای ورود نداشتند حذف و در پایان ۱۹ مطالعه باقی‌مانده وارد مرحله متاآنالیز شدند. همه‌ی این مطالعات در کشور ایران انجام شده و شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول،

جدول ۱: ویژگی‌های مطالعات شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول در ایران ۱۳۹۵-۱۳۸۶

شماره مقاله	استان	سال انجام	(CI/۹۵) (%) شیوع	حجم نمونه
۱	تهران	۲۰۰۶-۲۰۰۲	(۷-۶)	۹۴۲
۲	تهران	۲۰۰۷-۲۰۰۶	(۹۵/۵۱-۹۲/۳۸) ۴۵	۲۵۰
۳	چهارمحال و بختیاری	۲۰۱۴-۲۰۱۳	(۰۹/۶۲-۰۹/۷۷) ۵۲	۱۰۰
۴	تهران	۲۰۱۱-۲۰۱۰	(۲۴-۲۴) ۱۵	۱۰۸
۵	آذربایجان شرقی	۲۰۱۰-۲۰۰۹	(۷۲/۱۷-۳) ۸	۷۰
۶	تهران	-	(۵۹/۵۱-۶۵/۴۷) ۴۹	۲۵۱۷
۷	تهران	۲۰۱۰	(۱۸/۵۰-۰۴/۳۰) ۹۸	۹۸
۸	آذربایجان شرقی	۲۰۱۰-۲۰۰۹	(۰۵/۶۰-۰۹/۴۳) ۵۱	۱۳۵
۹	تهران	۲۰۱۲-۲۰۱۱	(۶-۲) ۲	۱۳۶
۱۰	تهران	۲۰۱۱-۲۰۱۰	(۴۹/۲۳-۴۳/۱۵) ۱۹	۳۹۰
۱۱	تهران	۲۰۰۹-۲۰۰۸	(۴۳/۸۴-۹۷/۵۸) ۷۳	۵۲
۱۲	تهران	۲۰۱۱	(۰۹/۶۲-۰۹/۷۷) ۵۲	۱۰۰
۱۳	مرکزی	۲۰۱۳	(۹-۰۷) ۱۴	۱۹۵
۱۴	تهران	-	(۱۲/۹۲-۱۲/۷۷) ۸۶	۱۰۰
۱۵	تبریز	۲۰۱۰-۲۰۰۹	(۹۴/۲۶-۹۳/۱۱) ۱۸	۱۰۰
۱۶	اصفهان	۲۰۰۹	(۴۱/۲۹-۴۱/۱۶) ۱۶	۱۶۲
۱۷	تهران	-	(۲۱/۳۸-۹) ۲۱	۳۷
۱۸	اصفهان	۲۰۱۰-۲۰۰۹	(۴۱/۲۹-۴۱/۱۶) ۲۲	۱۶۲
۱۹	تهران	۲۰۱۵	(۱۹/۶۰-۱۹/۸۶) ۵۵	۴۰۰
۶۰۵۴			(۳۰/۴۴-۲۱/۸۶) ۳۲	



نمودار ۱: انباشت شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول در ایران بین سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۹۵

دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول در دنیا، یکی از مهمترین نگرانی‌های سیستم بهداشتی-درمانی هر کشور، مقابله با پدیده‌ی مقاومت نسبت به عوامل میکروبی در جامعه است.^{۱۲} این مطالعه با هدف تعیین شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول در ایران انجام شد که نشان داد این میزان در ایران بسیار متغیر و از ۲ تا ۸۶٪ متفاوت بوده است.^{۱۳} در قاره آسیا مطالعات به نسبت کمی در ارتباط با شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول انجام شده است و در ایران مطالعه متآنالیزی که میزان این شیوع را نشان دهد صورت نگرفته است.^۸ شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول در مناطق مختلف دنیا متفاوت است. مطالعات مختلف در اروپا و آمریکا حاکی از افزایش شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول می‌باشد. در ایالات متحده آمریکا اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل به میزان ۲۶ تا ۵۳٪ می‌باشد. در کشورهای منطقه‌ی شرق و

۱۲/۳۲-۱۶/۳۷) و هتروژنیستی بین مطالعات ($P < 0.001$, $I^2 = 98.8$) گزارش گردید. در ارزیابی کمی سوگرایی انتشار از آزمون $Beg\ test = (Z = 0.1, P = 0)$ محاسبه گردید. براساس تجزیه و تحلیل استانی میزان شیوع کلی، (۳۵/۵۷-۱۴/۹۰: $CI/95$: ۲۴/۴۹) بوده محاسبه گردید. بیشترین شیوع، در استان چهارمحال و بختیاری، به میزان، (۶۲/۰۹-۴۱/۷۷: $CI/95$: ۵۲) بوده و کمترین شیوع، در استان تهران به میزان، (۱۴/۰۱-۱۲/۱۴: $CI/95$: ۱۳/۰۶) بوده و هتروژنیستی بین مطالعات ($I^2 = 96.8$, $P < 0.001$) گزارش گردید.

بحث

با توجه به اهمیت بیماری‌زایی و شیوع بالای کلستریدیوم

این مقاله مربوط به سویه و گروه خاصی نبوده است و در مطالعات متاآنالیز همیشه امکان از دست دادن تعدادی مقاله وجود دارد و بایستی آن را پیش‌بینی کرد. نتایج مطالعات نشان داد که میزان شیوع در سال ۲۰۱۶ به بیشترین میزان در این ۱۰ سال محاسبه گردید که حاکی از افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در دهه‌های اخیر می‌باشد. نتایج این پژوهش نشان داد که میزان شیوع کلستریدیوم دیفیسیل در ایران دارای سیر صعودی است.

سپاسگزار: این مقاله حاصل (بخشی از) پایان‌نامه تحت عنوان "شیوع مقاومت میکروبی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول، نایسریاگنوره مقاوم به پنی‌سیلین، پسودوموناس آئروژینوزا مقاوم به ای‌می‌پنم، شیگلا مقاوم به سیپروفلوکساسین، کلبسیلا پنومونی مقاوم به سیپروفلوکساسین، اشریشیاکلی مقاوم به سفپیم در ایران، یک مطالعه متاآنالیز (۲۰۱۶-۲۰۰۷) در مقطع کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی در سال ۹۷-۹۵ و کد ۱۳۹۵،۳۵۹ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سمنجان اجرا شده است.

جنوب آسیا میزان شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول متغیر (چین ۱۷/۱٪، کره جنوبی بین ۲/۷-۱/۷٪، تایوان ۰/۵٪، تایلند ۴/۸٪، سنگاپور ۳/۲٪، هند ۱۲/۶٪ و فیلیپین ۴۳/۶٪) است.^۸ ایران نسبت به کشورهای همجوار واقع در منطقه‌ی مدیترانه شرقی دارای شیوع بالاتری است (عربستان سعودی ۴/۶٪-۹/۵٪، کویت ۱۰/۵٪ و اردن ۱۳/۷٪ می‌باشد).^{۱۵}

مقایسه نتیجه مطالعه حاضر با نتایج مطالعات دیگر حاکی از شیوع بالای کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به دیفیسیل در کشور است. این افزایش در مناطق مختلف ایران می‌تواند به علت تجویز بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها، فقدان تجهیزات و امکانات تشخیصی مناسب باشد. این مطالعه مانند همه‌ی مطالعات دیگر نیز دارای محدودیت است. از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به ذکر سه نکته اشاره کرد. اول اینکه در همه‌ی سال‌های مورد نظر و تمامی استان‌های کشور مطالعه در خصوص میزان شیوع کلستریدیوم دیفیسیل مقاوم به مترونیدازول، انجام نشده است اما می‌توان از شیوع موجود در پنج استان مورد مطالعه، یک برآورد کلی در کشور به‌دست آورد. شیوع مورد اشاره در

References

- Ryu S, Head MG, Kim BI, Hwang J, Cho EH. Are we investing wisely? A systematic analysis of nationally funded antimicrobial resistance projects in Republic of Korea, 2003-2013. *J Glob Antimicrob Resist* 2016;6:90-94.
- Planta MB. The role of poverty in antimicrobial resistance. *J Am Board Fam Med* 2007;20(6):533-9.
- Lakhi N, Ahmad F, Woothipoom W. Clostridium Difficile associated diarrhoea and the relationship to antibiotic prescription practices and proton pump inhibitor use in elderly wards. *Iran Red Crescent Med J* 2010;12(1):12.
- Kouzegaran S, Ganjifard M, Tanha AS. Detection, ribotyping and antimicrobial resistance properties of clostridium difficile strains isolated from the cases of diarrhea. *Mater Sociomed* 2016;28(5):324-8.
- Wise R. Antimicrobial resistance: priorities for action. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(4):585-6.
- Goudarzi M, Goudarzi H, Alebouyeh M, Rad MA, Mehr FSS, Zali MR, et al. Antimicrobial susceptibility of Clostridium difficile clinical isolates in Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15(8):704.
- Alasmari F, Seiler SM, Hink T, Burnham CA, Dubberke ER. Prevalence and risk factors for asymptomatic Clostridium difficile carriage. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):216-22.
- Collins DA, Hawkey PM, Riley TV. Epidemiology of Clostridium difficile infection in Asia. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013;2(1):21.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12(12):1495-9.
- Sterne JA, Egger M, Rothstein H, Sutton A. Regression methods to detect publication and other bias in meta-analysis. In: Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M, editors. *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*. Chichester, England: John Wiley and Sons; 2005. P. 99-110.
- Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J Health Serv Res Policy* 2002;7(1):51-61.
- Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D; Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum. Ready for a world without antibiotics? The Pensions Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):11.
- Shayganmehr FS, Darbouyi M, Aslani MM, Alebouyeh M, Azimirad M, Zali MR. Frequency of resistance to common antibiotics in Iranian clostridium difficile clinical isolates. *J Isfahan Med Sch* 2013;30(217):2016-8.
- Imani Fooladi AA, Rahmati S, Falah Mehr Abadi J, Halabian R, Sedighian H, Soltanpour MJ, et al. Isolation of clostridium difficile and detection of A and B toxins encoding genes. *Int J Enteric Pathog* 2014;2(1):1-6.
- Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. *Gut Liver* 2014;8(1):1-6.

Prevalence of metronidazole-resistant clostridium difficile: a meta-analysis in Iran

Abstract

Received: 12 Feb. 2019 Revised: 20 Feb. 2019 Accepted: 13 May 2019 Available online: 21 May 2019

Ghobad Moradi Ph.D.¹
Seyyede Maryam Bechashk
M.Sc. Student^{1*}
Nader Esmailnasab Ph.D.¹
Behzad Mohsenpour M.D.²
Rashid Ramazanazadeh Ph.D.³
Daem Roshani Ph.D.⁴
Ebrahim Ghaderi Ph.D.⁴

1- Department of Epidemiology,
Social Determinants of Health
Research Center, Research Institute
for Health Development, Kurdistan
University of Medical Sciences,
Sanandaj, Iran.

2- Department of Infectious
Disease, Faculty of Medicine,
Kurdistan University of Medical
Sciences, Sanandaj, Iran.

3- Department of Microbiology,
Cellular & Molecular Research
Center, Faculty of Medicine,
Kurdistan University of Medical
Sciences, Sanandaj, Iran.

4- Department of Epidemiology and
Biostatistics, Faculty of Medicine,
Kurdistan University of Sciences,
Sanandaj, Iran.

* Corresponding author: Social
Determinants of Health Research Center,
Kurdistan University of Medical
Sciences, Pasdaran St., Sanandaj, Iran.
Tel: +98- 87- 33664645
E-mail: bechashkm@gmail.com

Background: Metronidazole resistant clostridium difficile is one of significant pathogens in Iran. It is one of the WHO-declared microbial resistance emergencies. Prevalence of metronidazole resistant clostridium difficile is rising. The aim of this study was to detect prevalence of metronidazole-resistant clostridium difficile using meta-analysis in Iran.

Methods: This study was conducted as a meta-analysis. Articles and derivatives were reviewed by two researchers. Initially, each of the researchers searched the databases separately and used all available Persian and English articles in Kurdistan University of Medical Sciences, Iran, from October 2017 to February 2018. Persian databases (including Magiran, Irandoc, Barakat and SID) and international databases (including PubMed, Scencedirect, and Scopus) were searched during this period (2007-2016) with a combination of phrases and keywords. The list of references to these studies has also been evaluated and relevant articles have been included in the study. First, all the articles were extracted and then duplicated articles were deleted using the EndNote software, version X6 (Thomson Reuters™, New York, NY, USA) through the search for electronic banks. Such that the high heterogeneity ($50\% < I^2$) data was analyzed using the DerSimonian Laird method. Data were categorized into subgroups based on province and year of study. In the selected studies, a specific laboratory method was not considered. All the methods used in the studies were used (Disk diffusion, E-test and MIC). Data analysis was performed using StatsDirect® software, Version 3.0 (StatsDirect Ltd, Cheshire, UK).

Results: From the search of medical databases at first, 68 articles were selected. In total, 19 remaining studies entered the meta-analysis phase. In this study, the overall prevalence of clostridium difficile is 32.57% (CI95%: 21.86-44.30); in 2016 it was 55.25% (CI95%: 50.22-60.19) and in 2009 was 14.26% (CI95%: 12.32-16.37). The heterogeneity was estimated to be 98.7% (CI95%: 98.5-98.8).

Conclusion: Based on the results of this study, the prevalence of metronidazole resistant clostridium difficile in Iran is high and increasing.

Keywords: clostridium difficile, Iran, metronidazole, microbial drug resistance, prevalence.