



Original Article



## Effectiveness of Adding Vaginal Probiotics to Standard Treatment in Recurrent Urinary Tract Infections

Katayoun Kaveh Maryan<sup>1</sup> , Amir Afyouni<sup>1</sup>, Sasan Zandi Esfahani<sup>1\*</sup> , Niloufar Ramineh<sup>2</sup>

1. Clinical Research Development Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran
2. Department of Nursing, Islamic Azad University, Astara Branch, Astara, Gilan, Iran

### Article history:

Received: 28 June 2024

Revised: 12 September 2024

Accepted: 10 October 2024

\*Corresponding author: Sasan Zandi Esfahani, Clinical Research Development Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

Email:  
[sasanzandiesfahan@yahoo.com](mailto:sasanzandiesfahan@yahoo.com)

### Abstract

**Background and Objective:** Recurrent urinary tract infections are common in women, cause significant complications and costs, and can even be an annoying management problem for doctors. Therefore, it is essential to identify the most appropriate method to prevent it. The purpose of this study is to investigate the effectiveness of adding vaginal probiotics to standard antibiotic treatment in recurrent urinary tract infections.

**Materials and Methods:** The study included 128 participants, with 64 individuals receiving probiotics as the intervention group and 64 individuals not receiving probiotics as the control group. After registering the patients' information, the recurrence of infection in both groups was also recorded. The chi-square test and Independent Sample t-test were used to compare the data.

**Results:** The results of our study showed that the rate of recurrence of urinary tract infection was observed in 22 people (17.2%). Although the frequency of urinary infection recurrence in the intervention group was lower than that in the control group (15.6% vs. 28.1%), this difference was not statistically significant. Furthermore, no significant difference was found between the rate of recurrence and age, body mass index, occupation, and the type of antibiotic received.

**Conclusion:** Considering the high prevalence of recurrent urinary tract infections in women and the growing trend of this disease, it is difficult to arrive at conclusive results regarding the effectiveness of probiotics in preventing the recurrence of this infection. As a result, there is a need for more research involving larger sample sizes and various patient groups to obtain more precise outcomes.

**Keywords:** Antibiotic, Urinary tract infections, Vaginal probiotic

Please cite this article as follows: Kaveh Maryan K, Afyouni A, Zandi Esfahani S, Ramineh N. Effectiveness of Adding Vaginal Probiotics to Standard Treatment in Recurrent Urinary Tract Infections. J Res Urol. 2023; 7(2): 98-105. DOI: 10.32592/jru.7.2.98



## اثربخشی اضافه کردن پروبیوتیک واژینال به درمان استاندارد در عفونت‌های مجاری ادراری راجعه

کتایون کاوه مریان<sup>۱</sup> , امیر افیونی<sup>۱</sup>، ساسان زندی اصفهانی<sup>۱\*</sup> , نیلوفر رامینه<sup>۲</sup>

۱. مرکز توسعه پژوهش‌های بالینی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران  
۲. گروه پرستاری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد آستارا، گیلان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** عفونت‌های ادراری راجعه در زنان شایع است، عوارض و هزینه‌های قابل توجهی را به دنبال دارد و حتی می‌تواند یک مشکل مدیریتی آزاردهنده برای پزشکان باشد؛ از این رو، شناسایی بهترین روش پیشگیری از آن امری ضروری است. هدف از مطالعه حاضر اثربخشی اضافه کردن پروبیوتیک واژینال به درمان استاندارد آنتی‌بیوتیکی در عفونت‌های مجاری ادراری راجعه است.

**مواد و روش‌ها:** ۱۲۸ نفر وارد مطالعه شدند (۶۴ نفر دریافت‌کننده پروبیوتیک به عنوان گروه مداخله و ۶۴ نفر بدون دریافت پروبیوتیک به عنوان گروه کنترل). پس از ثبت اطلاعات بیماران، عود عفونت در دو گروه نیز ثبت شد. آزمون کای اسکور و تی مستقل جهت مقایسه داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد که میزان عود عفونت مجاری ادراری در کل افراد مورد مطالعه، در ۲۲ نفر (۱۷/۲٪) مشاهده شد. هرچند فراوانی عود عفونت ادراری در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کمتر از بیماران بدون دریافت پروبیوتیک بوده است (۱۵/۶٪ در مقابل ۲۸/۱٪)؛ اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نشد و همچنین با گروه‌بندی بر اساس سن، BMI، شغل و نوع آنتی‌بیوتیک دریافتی نیز اختلاف معنادار نبوده است.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع بالای UTI راجعه در زنان و روند رو به رشد این بیماری و ممکن نبودن نتیجه‌گیری قاطع درباره تاثیر پروبیوتیک بر پیشگیری از عود عفونت ادراری، باید مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌های بالاتر با ورود گروه‌های مختلف بیماران در این زمینه صورت گیرد تا بتوان به نتایج دقیق‌تری دست یافت.

**واژگان کلیدی:** پروبیوتیک واژینال، آنتی‌بیوتیکی، عفونت‌های مجاری ادراری

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۴/۰۸

تاریخ ویرایش مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۲۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۷/۱۹

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

\* نویسنده مسئول: ساسان زندی اصفهانی، مرکز توسعه پژوهش‌های بالینی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

ایمیل: Hnaderifar121@gmail.com

**استناد:** کاوه مریان، کتایون؛ افیونی، امیر؛ زندی اصفهانی، ساسان؛ رامینه، نیلوفر. اثربخشی اضافه کردن پروبیوتیک واژینال به درمان استاندارد در عفونت‌های مجاری ادراری راجعه. تحقیقات در ارولوژی، پاییز و زمستان ۱۴۰۲؛ ۷(۲): ۹۸-۱۰۵

### مقدمه

دلیل ساختار آناتومیک دستگاه ادراری‌شان بیشتر از مردان به آن مبتلا می‌شوند و ممکن است بیش از یک‌بار در طول زندگی خود عفونت ادراری را تجربه کنند [۱].

تعریف تشخیصی عفونت‌های دستگاه ادراری بر اساس کشت ادرار مثبت در حضور علائم مرتبط است. این عفونت‌ها اغلب علائمی مانند سوزش ادرار، تکرر ادرار، فوریت، هماچوری و بی‌اختیاری ادرار را ایجاد می‌کنند. برای برخی افراد، عفونت ادراری یک رخداد منفرد و خودمحدودشونده است که با آنتی‌بیوتیک کنترل می‌شود، اما برخی دیگر مستعد عفونت‌های مکرر و عود هستند. تخمین زده می‌شود که ۵۰-۶۰٪ از زنان در طول زندگی خود UTI را تجربه

عفونت‌های دستگاه ادراری (UTIs)، عفونت‌های باکتریایی حاد تعریف می‌شوند که وقتی پاتوژن‌های باکتریایی به مجرای ادرار حمله می‌کنند و به سیستم ادراری بالا می‌روند، منجر به پاسخ ایمنی التهابی می‌شوند [۱]. بین عفونت‌ها شامل طیف وسیعی از علائم بالینی هستند و می‌توانند بخش‌های مختلف سیستم ادراری از جمله کلیه‌ها، لگنچه، حالب، مثانه، پیشابراه یا ساختارهای مجاور مانند پروستات و اپیدیدیم را درگیر کنند [۲]. عفونت ادراری اغلب قسمت تحتانی دستگاه ادراری (مثانه و مجرای ادرار) را درگیر می‌کند و این بیماری در میان گروه‌های مختلف از جمله کودکان، سالمندان، بیماران دیابتی و به‌ویژه زنان رایج است؛ زیرا زنان به

می‌کنند و ۲۰-۳۰٪ از آن‌ها عود UTI را تجربه می‌کنند [۴].  
 این عفونت‌ها شیوع بالایی دارند و سالانه بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهند و در زنان جوان بیشتر از دیگران روی می‌دهند [۵،۶]. در چندین مطالعه انجام‌شده، کشت‌های مثبت ادراری بیشتر در زنان جوان و میانسال مشاهده شده است [۷]. در صورت درگیری مردان، این عفونت‌ها بیشتر در سن‌های بالاتر و به دلایلی مانند انسداد مجاری ادراری (مانند هایپرتروفی پروستات) روی می‌دهند [۵]. حدود ۲۵ درصد از زنان مبتلا به عفونت ادراری، عود را طی ۳ تا ۶ ماه و ۲۷ درصد طی ۶ تا ۱۲ ماه تجربه می‌کنند [۸]. عفونت‌های مجاری ادراری، عوارض و هزینه‌های قابل توجهی به همراه دارند و به مدت و هزینه بستری در بیمارستان اضافه می‌کنند؛ همچنین مخزن باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک ایجاد می‌کنند [۹]. عوارض UTI درمان‌نشده شامل آسیب کلیه در کودکان، پیلونفریت همراه با سپسیس و در زنان باردار زایمان پیش از موعد است [۱۰]. برای پیشگیری از این عوارض، تشخیص و درمان به‌موقع ضروری است [۱۱].

مقاومت آنتی‌بیوتیکی به مرور زمان و در هر منطقه جغرافیایی ممکن است الگوهای متفاوتی داشته باشد. برای نمونه، اگرچه مقاومت اشرشیا کلی نسبت به فلوروکینولون‌ها افزایش یافته است، اما در مطالعات مختلف این مقاومت با مقادیر متفاوتی گزارش شده است [۶، ۷، ۱۲]. در بیشتر موارد، درمان اولیه UTI به صورت تجربی با آنتی‌بیوتیک‌ها انجام می‌شود؛ بنابراین، آگاهی از شیوع و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در هر منطقه و در هر دوره زمانی لازم است [۶].

درمان عفونت‌های ادراری با آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به ایجاد مقاومت بین میکروارگانسیم‌های بیماری‌زا و همچنین سایر باکتری‌های بدن می‌شود. امروزه مقاومت ایجادشده با پاتوژن‌های ادراری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده می‌شود. درمان‌های مکرر در زنانی که عفونت‌های مکرر دارند، نقش مهمی در افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی دارند و بر میکروبیوتای طبیعی تاثیر منفی می‌گذارند. روش‌های محافظتی بدون آنتی‌بیوتیک، به‌ویژه برای عفونت‌های راجعه، در سال‌های اخیر به دلیل افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تمایل بیماران به درمان‌های جایگزین، محبوبیت یافته‌اند. در میان این روش‌های درمانی، کاربردهای پروبیوتیک از جمله جایگزین‌های امیدوارکننده هستند [۱۳-۱۶].

بیشتر عفونت‌های ادراری عودکننده در زنان با باکتری E. coli ایجاد می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده برای درمان این عفونت‌ها باعث کاهش لاکتوباسیل‌ها در سیستم ادراری می‌شوند و ممکن است در دوره‌های بعدی منجر به مقاومت آنتی‌بیوتیکی و از بین رفتن سد طبیعی دفاعی سیستم ادراری شوند. Zucotti و همکاران در مطالعه خود بیان کرده‌اند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند جایگزین خوبی برای آنتی‌بیوتیک‌ها باشند، زیرا توانایی اتصال به سلول‌های اوروپیتلیال و مهار رشد پاتوژن‌ها را دارند. همچنین، مصرف خوراکی لاکتوباسیلوس

می‌تواند با کلونیزه کردن دستگاه ادراری پس از رسیدن از روده، به پیشگیری از عفونت کمک کند [۱۷].

ایده کاربرد خوراکی پروبیوتیک‌ها بر این دانش استوار است که پاتوژن‌هایی که باعث بیشتر عفونت‌های ادراری می‌شوند از رکتوم به ناحیه پرینه و سپس به واژن منتقل می‌شوند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که مصرف خوراکی لاکتوباسیلوس می‌تواند آثار مثبت آن را در واژن نشان دهد [۲۰-۱۸]. اگرچه بیشتر موارد عفونت‌های مجاری ادراری با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف درمان می‌شوند، این آنتی‌بیوتیک‌ها حساسیت بیماران به عود را کاهش نمی‌دهند. بیماران از مصرف مکرر آنتی‌بیوتیک‌ها ناامید می‌شوند و اثربخشی این داروها نیز به دلیل افزایش مقاومت میکروبی کاهش می‌یابد [۲۱].

پروبیوتیک‌های طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیکی رایج‌ترین روش برای مدیریت عفونت‌های ادراری راجعه است، اما این رویکرد باعث افزایش حضور ارگانسیم‌های مقاوم به دارو می‌شود و بسیاری از بیماران از واژینیت باکتریایی رنج می‌برند [۲۲]. در چنین مواردی، پروبیوتیک‌ها که به عنوان میکروارگانسیم‌های زنده تعریف می‌شوند و برای ارتقای سلامت میزبان تجویز می‌شوند، می‌توانند به عنوان یک روش پیشگیرانه جایگزین استفاده شوند [۲۳]. روابط بین لاکتوباسیل‌ها و UTI در گذشته بررسی شده و شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پروبیوتیک‌ها می‌توانند از کلونیزاسیون باکتری‌های بیماری‌زا جلوگیری کنند و در پیشگیری از عفونت‌های مجاری ادراری که منجر به آسیب کلیوی می‌شوند، موثر باشند [۲۴]. با این حال، اثربخشی قطعی پروبیوتیک‌ها در این زمینه همچنان نیاز به مطالعات بیشتری دارد [۲۵]. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی تجویز پروبیوتیک علاوه بر آنتی‌بیوتیک برای بهبود اثربخشی درمان rUTI در زنان است.

## مواد و روش‌ها

در پژوهش پیش رو که پژوهشی کارآزمایی بالینی موازی و تصادفی دو سو کور است، ۱۲۸ بیمار ۱۸ تا ۴۵ ساله که از نظر جنسی فعال بوده‌اند و به کلینیک اورولوژی بیمارستان شریعتی اصفهان مراجعه کرده‌اند و متخصص اورولوژی، بیماری عفونت ادراری راجعه (حداقل دو بار یا بیشتر عفونت در یک سال گذشته بر طبق علائم شایع آن که عبارتند از: تکرر ادرار، فوریت ادرار، سوزش ادرار، هماچوری، ناکچوری) تشخیص داده است، به صورت نمونه‌گیری تصادفی ساده بررسی شدند.

کورسازی: در این مطالعه، برای بلایند کردن بیمار و محقق، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک واژینال و دارونما تقسیم شدند. دارونما از نظر ظاهری و نحوه استفاده مشابه با پروبیوتیک بود و بیماران از نوع درمان خود اطلاعی نداشتند. همچنین، داروها را یک تیم مستقل، کدگذاری و در بسته‌بندی‌های یکسان ارائه می‌کردند. محققان نیز به دلیل

تصادفی شده با نرم افزار آماری انجام می شود و بیماران و محققان از نوع دارو (پروبیوتیک یا دارونما) آگاه نخواهند بود. کدها تا پایان مطالعه و تحلیل نهایی مخفی باقی می ماند تا بلائیندینگ کامل حفظ شود. هر دو گروه بعد از سه ماه درمان، دوباره به لحاظ علائم بررسی شدند. علت بررسی علایم پس از سه ماه درمان این بود که درمان های پروبیوتیکی و آنتی بیوتیکی برای نشان دادن اثربخشی کامل و بهبود پایدار به زمان کافی نیاز دارند. بازه زمانی سه ماهه به عنوان مدت زمان استاندارد در مطالعات مشابه برای ارزیابی اثربخشی بلندمدت درمان و کاهش خطر عود بیماری انتخاب شده است. درباره انجام ندادن Interim analysis، به دلیل اینکه این مطالعه برای بررسی نتایج نهایی و قطعی پس از پایان دوره درمان طراحی شده است، آنالیز میانی در نظر گرفته نشده است. همچنین، انجام آنالیز میانی می توانست موجب توقف زودهنگام مطالعه یا اثر بر بلائیندینگ و نتایج نهایی شود؛ بنابراین از این آنالیز اجتناب شده است.

اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار IBM SPSS v.20 با استفاده از آزمون های آماری کای دو و تی مستقل تجزیه و تحلیل شد و سطح معناداری آزمون ها کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد. طی مطالعه با توجه به معیارهای خروج (دریافت پروفیلاکسی ضد میکروبی در زمان تشخیص برای مدت زمانی بیش از ۶ ماه، سیستمیت پیچیده فعلی یا پیلونفریت بدون عارضه، سابقه ناهنجاری اورولوژیک و اختلالات آناتومیک مانند تنگی مجرا، ناهنجاری های مادرزادی کلیه و مجاری ادراری، مثانه نوروژنیک، و سایر ناهنجاری هایی است که می توانند ریسک عفونت های مکرر ادراری را افزایش دهند؛ سابقه سنگ کلیه، ریفلاکس ادراری، مثانه نوروژنیک؛ عفونت مقاربتی اخیر، عوامل خطرزای STI و HIV، بارداری یا در فاصله دو ماه پس از بارداری؛ شیردهی؛ یائسگی؛ دیابت، عفونت اچ آی وی، یا سایر حالت های نقص ایمنی؛ سوء مصرف مواد مخدر؛ نتایج غیر طبیعی معاینه لگن؛ و علائم پایدار پس از درمان UTI) ۵ نمونه خارج و با نمونه های جدید جایگزین شدند.

همه مراحل مطالعه بر طبق قوانین هلسینکی و تحت نظر کمیته تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد (IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1402.166) انجام شد. افراد با رضایت کتبی و آگاهانه وارد مطالعه شدند. به بیماران اطمینان داده شد که اطلاعات شخصی آن ها در تمام مراحل مطالعه محفوظ خواهد ماند. هزینه داروی تجویزی برای بیمار بر عهده محقق بوده و هزینه اضافی بر بیمار تحمیل نشد.

### یافته ها

در این مطالعه ۱۲۸ نفر وارد مطالعه شدند (۶۴ نفر دریافت کننده پروبیوتیک به عنوان گروه مداخله و ۶۴ نفر بدون دریافت پروبیوتیک به عنوان گروه کنترل)، میانگین سن افراد مورد مطالعه برای گروه

کدگذاری داروها و دخالت نکردن در فرایند تصادفی سازی، از نوع مداخله آگاهی نداشتند. کدها تا پایان مطالعه مخفی باقی ماند. با در نظر گرفتن مقدار  $Z_{1-\alpha/2}$  برای سطح اطمینان ۹۵٪، برابر با ۱/۹۶، مقدار  $Z_{1-\beta/2}$  برای توان آزمون ۸۰٪، برابر با ۰/۸۴، مقدار P نسبت مورد انتظار وقوع عفونت ادراری دوباره، که بر اساس مطالعات مشابه برابر با ۳ درصد در نظر گرفته شد، مقدار d، اختلاف مورد انتظار بین دو گروه، که برابر با ۱/۵ در نظر گرفته شد.  $P_{-1}$  و  $P_{-2}$ : نسبت های مورد انتظار وقوع عفونت در گروه های پروبیوتیک و دارونما،  $P_{-1}$  معدل ۰/۰۳ و  $P_{-2}$  معدل ۰/۱۰ حجم نمونه برای هر گروه حداقل ۶۴ در نظر گرفته شد.

$$\frac{p(1-p) \times 2(\beta-1Z_{\alpha/2-1} + Z)^2}{2(2p-1-p)} = n$$

اطلاعات دموگرافیک شامل سن و شغل و اطلاعات آنترپومتریک شامل شاخص توده بدنی (BMI) در ویزیت اولیه بررسی شد. در این مطالعه، شرکت کنندگان به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تخصیص داده شدند. برای رندومایزیشن در این مطالعه از نرم افزار آماری SPSS جهت تولید اعداد تصادفی و تخصیص شرکت کنندگان به گروه های مداخله و کنترل استفاده شد. تخصیص تصادفی به گونه ای انجام شد که هر شرکت کننده با احتمال برابر به یکی از دو گروه دریافت کننده پروبیوتیک واژینال به همراه آنتی بیوتیک یا گروه کنترل (دریافت کننده دارونما و آنتی بیوتیک) وارد شود.

در گروه اول، به منظور حفظ بلائیندینگ در پژوهش، بیماران علاوه بر دریافت درمان استاندارد آنتی بیوتیکی (سیپروفلوکساسین یا کوتریموکسازول) یک پلاسبو واژینال به جای پروبیوتیک دریافت کردند. دلیل استفاده از پلاسبو این است که شکل و نحوه مصرف آن مشابه با پروبیوتیک واقعی باشد تا بیماران و محققان نتوانند تشخیص دهند که بیمار در حال دریافت پروبیوتیک واقعی یا پلاسبو است. این اقدام برای اطمینان از کنترل آثار روانی و کاهش تعصب در مطالعه انجام شده و بلائیندینگ کامل را در هر دو گروه مداخله و کنترل تضمین می کند. گروه دوم افزون بر آنتی بیوتیک، پروبیوتیک واژینال LactoVag نیز دریافت کردند. برای بررسی Carry over effect، در مطالعه ما از دوره پاکسازی (Washout Period) استفاده نشده است؛ چرا که طراحی مطالعه از نوع موازی است و نیازی به این مداخله نیست. اثر واقعی دارو بر اساس مقایسه نتایج دو گروه دریافت کننده پروبیوتیک و پلاسبو به همراه درمان استاندارد آنتی بیوتیکی ارزیابی خواهد شد. این مقایسه کمک می کند تا اثر واقعی پروبیوتیک به صورت دقیق مشخص شود. برای بلائیندینگ بیماران و محققان، داروها (پروبیوتیک و دارونما) به صورت کدگذاری شده و در بسته بندی های یکسان در داروخانه آماده می شوند. تخصیص دارو به بیماران بر اساس لیست

کنترل  $31/88 \pm 7/93$  و برای گروه پروبیوتیک  $27/06 \pm 5/54$  بود. در بررسی افراد مشخص شد که ۶۲ نفر (۴۸/۴٪) خانه‌دار و سایر بیماران (۶۶ نفر (۵۱/۶٪) شاغل بوده‌اند (جدول ۱). همچنین میزان عود عفونت مجاری ادراری در ۲۲ نفر (۱۷/۲٪) مشاهده شد. نتایج حاصل

از مطالعه حاضر در زیر آورده شده است (جدول ۲). همان طور که در جدول (۳) مشاهده می‌شود، هر چند فراوانی عود عفونت ادراری در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کمتر از بیماران بدون دریافت پروبیوتیک بوده (۱۵/۶٪ در مقابل ۲۸/۱٪)؛ اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نشده است ( $P=0.087$ ).

**جدول ۱.** میانگین و انحراف معیار سن، شاخص توده بدنی در بیماران دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه
۰/۶۶۶	۸/۴۲	۳۲/۵۰	۶۴	کنترل
	۷/۹۳	۳۱/۸۸	۶۴	پروبیوتیک
۰/۶۱۵	۵/۸۶	۲۷/۳۲	۶۴	کنترل
	۵/۲۲	۲۶/۸۲	۶۴	پروبیوتیک

سن (سال)

BMI (kg/m<sup>2</sup>)

**جدول ۲.** فراوانی شغل، نوع آنتی‌بیوتیک دریافتی در بیماران دو گروه مورد مطالعه

P-value	کل	پروبیوتیک	کنترل	گروه	نوع متغیر
۰/۲۸۹	۶۲	۲۸	۳۴	تعداد	خانه‌دار
	٪ ۴۸/۴	٪ ۴۳/۸	٪ ۵۳/۱	درصد	
	۶۶	۳۶	۳۰	تعداد	شاغل
	٪ ۵۱/۶	٪ ۵۶/۳	٪ ۴۶/۹	درصد	
۰/۴۷۹	۶۲	۳۳	۲۹	تعداد	کوتریموکسازول
	٪ ۴۸/۴	٪ ۵۱/۶	٪ ۴۵/۳	درصد	نوع آنتی‌بیوتیک
	۶۶	۳۳	۳۵	تعداد	
	٪ ۵۱/۶	٪ ۴۸/۴	٪ ۵۴/۷	درصد	

**جدول ۳.** فراوانی عود عفونت ادراری در بیماران دو گروه مورد مطالعه

P-value	کل	پروبیوتیک	کنترل	گروه	گروه عود
۰/۰۸۷	۱۰۰	۵۴	۴۶	تعداد	ندارد
	٪ ۷۸/۱	٪ ۸۴/۴	٪ ۷۱/۹	درصد	
	۲۸	۱۰	۱۸	تعداد	دارد
	٪ ۲۱/۹	٪ ۱۵/۶	٪ ۲۸/۱	درصد	
	۱۲۸	۶۴	۶۴	تعداد	کل
	٪ ۱۰۰/۰	٪ ۱۰۰/۰	٪ ۱۰۰/۰	درصد	

## نتایج

در این مطالعه که ۱۲۸ نفر وارد مطالعه شدند (۶۴ نفر دریافت‌کننده پروبیوتیک به عنوان گروه مداخله و ۶۴ نفر بدون دریافت پروبیوتیک به عنوان گروه کنترل). میزان عود عفونت مجاری ادراری در ۲۲ نفر (۱۷/۲٪) مشاهده شد. هر چند فراوانی عود عفونت ادراری در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کمتر از بیماران بدون دریافت پروبیوتیک بوده است (۱۵/۶٪ در مقابل ۲۸/۱٪)؛ اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نشده و همچنین با گروه‌بندی بر اساس سن، BMI، شغل و نوع آنتی‌بیوتیک دریافتی نیز اختلاف معنادار نبوده است.

عفونت دستگاه ادراری (UTI) شایع‌ترین عفونت باکتریایی در بیماران پلی‌کلینیک و خدماتی است. در ایالات متحده، ۱۱٪ از

زنان بالای ۱۸ سال یک بار در سال یک بار عفونت ادراری را تجربه می‌کنند. شیوع عفونت ادراری در سن‌های ۱۸ تا ۲۴ سالگی بیشتر است. بارزترین ویژگی UTI در زنان، تمایل به عود آن است. احتمال عود پس از اولین دوره عفونت ادراری در زنان ۱۸ تا ۲۹ ساله سالم ۲۴ درصد گزارش شده است [۲۶، ۲۷]. در ۵ درصد از زنانی که یک دوره UTI را تجربه کرده‌اند، چندین دوره در فاصله یک سال دیده می‌شود. مهم‌ترین عوامل خطر در زنان ۱۸ تا ۳۹ ساله که UTI را تجربه کرده‌اند، رابطه جنسی و سابقه عفونت ادراری است. UTI عودکننده به عنوان ۳ اپیزود در ۱۲ ماه گذشته یا ۲ اپیزود در ۶ ماه گذشته تعریف می‌شود [۲۸].

در مطالعات رید در سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۳ کپسول‌های پروبیوتیک حاوی *L. rhamnosus* و *L. fermentes* به صورت

شده برای ارزیابی درمان‌های خوراکی پروبیوتیک مورد نیاز است. هر چند نوع طراحی مطالعه مذکور مشابه با مطالعه حاضر نیست؛ اما یافته‌های به‌دست‌آمده درباره تاثیر پروبیوتیک‌ها در کاهش عود UTI همسو با یافته‌های مطالعه حاضر است، اما در مطالعه ما به علت پایین بودن حجم نمونه در گروه‌های مورد مطالعه، کاهش ۵۰٪ از لحاظ آماری معنادار نبوده که نیازمند انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است تا بتوان به نتایج دقیق‌تری دست یافت.

آباد و صفدر ۲۵ کارآزمایی بالینی را در یک مرور سیستماتیک که در سال ۲۰۰۹ منتشر و [۳۱] وجود پروبیوتیک‌های حاوی لاکتوباسیلوس را در پیشگیری و درمان عفونت‌های دستگاه تناسلی بررسی کرده‌اند. در مطالعات مختلف که از تجویز واژینال و خوراکی استفاده شده است، مشخص شده است که پروفیلاکسی پروبیوتیک به صورت معناداری با کاهش تعداد عود عفونت ادراری ارتباط دارد. عوارض جانبی ناشی از پروفیلاکسی لاکتوباسیلوس در ۷ مطالعه بررسی شد و در ۴ مطالعه هیچ عارضه‌ای مشاهده نشد و در ۳ مطالعه باقی‌مانده سردرد خفیف و افزایش اشتها یا تب مشاهده شد. در نتیجه، آن‌ها شواهدی پیدا کرده‌اند که نشان می‌دهد گونه‌های لاکتوباسیلوس (به ویژه *L. reuteri* و *L. rhamnosus GR-1*) ممکن است در پیشگیری و درمان عفونت‌های ادراری عودکننده مفید باشند. همچنین بیان شده است که مطالعات بیشتری برای تعیین دقیق دوز و مدت‌زمان مصرف بهینه مورد نیاز است [۳۱]؛ این در حالی است که در مطالعه پیش رو موردی از عوارض جانبی گزارش نشده است، اما باید مطالعات بیشتر درباره دوز و نوع پروبیوتیک صورت گیرد تا بتوان به نتایج دقیق‌تری دست یافت.

اخیراً دو کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده دوسوکور، کنترل‌شده با دارونما که آثار پروبیوتیک‌ها را در مهار عفونت‌های ادراری راجعه بررسی می‌کنند، منتشر شده است [۳۲]. در یک مطالعه دوسوکور، Beerepoot و همکاران [۳۲] نشان دادند که مکمل با ۴۸۰ میلی گرم *L. rhamnosus GR-1* و *L. reuteri RC-14* به طور قابل توجهی هر چند به طور ناقص میانگین تعداد عود را در بیماران مبتلا به UTI بدون عارضه نسبت به شاهد کاهش داده است. افزون بر این، مقاومت آنتی‌بیوتیکی در گروه پروبیوتیک در مقایسه با گروه شاهد کاهش معناداری داشته است. در یک مطالعه اخیر دوسوکور، فاز ۲ کنترل‌شده با دارونما، Stapleton و همکاران [۳۳]، ۱۰۰ زن یائسه را که حداقل یک بار در ۱۲ ماه گذشته تحت سیستمیت قرار گرفته بودند، بررسی کرد. این بیماران به دو گروه تقسیم شدند و به مدت ۱۰ هفته پس از یک دوره سیستمیت درمان پلاسبو به ۴۸ بیمار داده شد و ۴۸ بیمار دیگر پروبیوتیک داخل واژینال (*Lactin-V*) حاوی لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (۱۰۸ CFUs/ml) دریافت کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که بروز عفونت‌های ادراری راجعه در بیمارانی که تحت درمان با لاکتوباسیلوس داخل واژینال قرار گرفته‌اند، در مقایسه با گروه دارونما به‌طور معناداری کاهش یافته است [۳۳].

خوراکی با دز ۱۰۹ CFU یک یا دو بار در روز تجویز شد. در این مطالعات، نویسندگان گزارش کردند که کپسول‌های پروبیوتیکی که به صورت خوراکی تجویز می‌شوند، ممکن است فلور واژن را تنظیم کنند و ممکن است در عفونت‌های ادراری راجعه موثر باشند. همچنین تاکید شده است که پروبیوتیک‌های خوراکی ممکن است برای بیماران راحت‌تر از تجویز واژینال باشد و پیروی بیمار از درمان ممکن است بهتر باشد. یافته‌های مطالعه حاضر نیز نتایج مطالعات بیان‌شده را تایید می‌کند [۱۸-۲۰]. در این مطالعه مشخص شد که عود در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کمتر از گروه کنترل است و تقریباً ۵۰٪ کاهش عود دیده شد؛ اما به علت پایین بودن حجم نمونه در هر گروه، این اختلاف معنادار نشد و باید در مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر مطالعه صورت گیرد تا بتوان به نتایج دقیق‌تری دست یافت. همچنین به مطالعات بیشتری در ارتباط با میزان و دوز مصرفی پروبیوتیک نیاز است.

در مطالعه سیستماتیک که در سال ۲۰۱۵ با Schwenger و همکاران با هدف بررسی تاثیر پروبیوتیک بر پیشگیری از عفونت ادراری انجام شد، ۹ مطالعه بررسی شد که ۷۳۵ نفر را در این بررسی شرکت داشتند. چهار مطالعه پروبیوتیک را با دارونما مقایسه کردند، دو مطالعه پروبیوتیک‌ها را بدون درمان، دو مطالعه پروبیوتیک‌ها را با آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماران مبتلا به UTI، و یک مطالعه پروبیوتیک را با دارونما در زنان سالم مقایسه کردند. نتایج نشان داد که هیچ کاهش قابل توجهی در خطر عفونت ادراری باکتریایی علامت‌دار عودکننده بین بیماران تحت درمان با پروبیوتیک و دارونما پیدا نشد (۶ مطالعه، ۳۵۲ شرکت‌کننده: RR 0.82، ۹۵٪ فاصله اطمینان (CI): 0.60 تا ۱.۱۲، I<sup>2</sup> = 23٪) با فواصل اطمینان گسترده، و ناهمگنی آماری کم بوده است. هیچ کاهش قابل توجهی در خطر عفونت ادراری باکتریایی علامت‌دار عودکننده بین بیماران تحت درمان با پروبیوتیک و آنتی‌بیوتیک مشاهده نشد (۱ مطالعه، ۲۲۳ شرکت‌کننده: RR 1.12، ۹۵٪ فاصله اطمینان (CI): 0.95 تا ۱.۳۳) [۲۹]؛ بنابراین، مشابه با مطالعه مذکور که حجم نمونه پایین یکی از دلایل اصلی دست نیافتن به نتایج قطعی بوده است، در پژوهش پیش رو نیز کاهش عود عفونت در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک مشاهده شد؛ اما به دلیل حجم نمونه پایین، این اختلاف از نظر آماری معنادار نبوده است و نیاز به مطالعات بیشتری با حجم نمونه بزرگ‌تر برای تایید نتایج وجود دارد.

از طرفی یک متاآنالیز درباره کاربرد پروبیوتیک‌ها در UTI‌های مکرر منتشر شده است [۳۰]. در مجموع ۲۹۴ بیمار از ۵ مطالعه منتشرشده ارزیابی شدند و در نتیجه زنجیره پروبیوتیک لاکتوباسیلوس واژینال در پیشگیری از عفونت ادراری عودکننده در زنان بزرگسال ایمن و موثر نشان داده شد. در تجزیه و تحلیل، بیان شد که تخمک‌های حاوی ترکیبی از *L. crispatus CTV-05* یا *L. rhamnosus GR-1* و *L. fermentum B-54* موثرترین روش‌ها بوده‌اند و تعداد بیشتری کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی

## نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان داد که میزان عود عفونت مجاری ادراری در کل افراد مورد مطالعه، در ۲۲ نفر (۱۷/۲٪) مشاهده شد. هر چند فراوانی عود عفونت ادراری در گروه دریافت کننده پروبیوتیک کمتر از بیماران بدون دریافت پروبیوتیک بوده است (۱۵/۶٪ در مقابل ۲۸/۱٪)؛ اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نشده و همچنین با گروه بندی بر اساس سن، BMI، شغل و نوع آنتی بیوتیک دریافتی نیز اختلاف معنادار نبوده است؛ بنابراین با توجه به شیوع بالای UTI راجعه در زنان و روند رو به رشد این بیماری و ممکن نبودن نتیجه گیری قاطع درباره تاثیر پروبیوتیک بر پیشگیری از عود عفونت ادراری، باید مطالعات بیشتر با حجم نمونه های بالاتر با ورود گروه های مختلف بیماران در این زمینه صورت گیرد تا بتوان به نتایج دقیق تری دست یافت.

همچنین پیشنهاد می شود، مطالعات مشابه با حجم نمونه بیشتر و با ورود گروه های مختلف بیماران صورت گیرد و مطالعه ای مروری و سیستماتیک همسو با اهداف مطالعه انجام گیرد؛ همچنین با توجه به حساسیت موضوع درمان این بیماری و با توجه به محدودیت های موجود در این مطالعه از جمله کمبود حجم نمونه با جامعیت بیشتر، پیشنهاد می شود بر مبنای اطلاعات موجود و به کارگیری کاراترین روش های آماری، مطالعه آینده نگر طراحی شود تا با اطلاعات

جامع تری که جمع آوری می شود نتایج بهتری به دست آید.

## تشکر و قدردانی

محقق بر خود میداند از کلیه پرسنل محترم بیمارستان تحت مطالعه و همه اساتید و همکارانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، تشکر و قدردانی نمایند.

## تضاد منافع

نویسندگان هرگونه تضاد منفعی را نفی می کنند.

## ملاحظات اخلاقی

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه مقطع دکترای حرفه ای پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد اصفهان با کد اخلاقی IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1402.166 می باشد.

## سهم نویسندگان

جمع آوری داده ها: کاوه مریانی. مشاوره طرح و تجزیه و تحلیل آماری: ساسان زندی اصفهانی. نگارش اولیه مقاله: نیلوفر رامینه. سوپروایزر طرح: امیر آفیونی.

## حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد اصفهان انجام شد.

## REFERENCES

- Byron JK. Urinary tract infection. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019;**49**(2):211-21. PMID: 30591189 DOI: 10.1016/j.cvs.2018.11.005
- Kalantari Y, Khaledi A, Najafzade M, Mousavi GA. Prevalence and antibiotic resistance patterns of bacterial agents isolated from urinary tract infections in outpatients referred to Kashan Reference Laboratory in Iran during 2021-2022. *Feyz Med Sci J.* 2023;**27**(6):688-95. DOI: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.688
- Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol.* 2019;**11**:1756287218814382. PMID: 31105772 DOI: 10.1177/1756287218814382
- Abdullatif VA, Sur RL, Eshaghian E, Gaura KA, Goldman B, Panchatsharam PK, et al. Efficacy of Probiotics as Prophylaxis for Urinary Tract Infections in Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021;**13**(10):e18843. PMID: 34671514 DOI: 10.7759/cureus.18843
- Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol.* 2020;**38**:2669-79. DOI: 10.1007/s00345-019-03071-4
- Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;**29**(1):73-9. PMID: 26694621 DOI: 10.1097/QCO.0000000000000228
- Al Wutayd O, Al Nafeesah A, Adam I, Babikir I. The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens isolated in Qassim, Saudi Arabia. *J Infect Dev Ctries.* 2018;**12**(11):946-52. PMID: 32012123 DOI: 10.3855/jidc.10553
- Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Ann Intern Med.* 2017;**167**(7):ITC49-ITC64. PMID: 28973215 DOI: 10.7326/AITC201710030
- Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ.* 2004;**170**(4):469-73. Link
- Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;**7**(12):653-60. PMID: 21139641 DOI: 10.1038/nrurol.2010.190
- Ghod Elahi M, Hekmati M, Esmaeili D, Ziarati P, Yousefi M. Antibacterial activity of modified carvacrol against *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Preventive and Complementary Medicine.* 2022;**1**(4):192-6. DOI: 10.22034/NCM.2022.350997.1051
- Mohammadi S, Ramazanade R, Zandi S, Rouhi S, Mohammadi B. Determination of Prevalence of isolated bacteria from urinary tracts and antibiotic resistant pattern of them in Tohid hospital of Sanandaj (2013-2014). *Zanko J Med Sci.* 2015;**16**(50):55-62. Link
- Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;**34**(5):407-13. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012
- Moreira E, De Siqueira I, Alcantara A, Guereiro De Moura C, De Carvalho W, Riley L. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains causing community-acquired urinary tract infections among insured and uninsured populations in a large urban center. *J Chemother.* 2006;**18**(3):255-60. PMID: 17129835 DOI: 10.1179/joc.2006.18.3.255
- Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnick LP, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents.* 2005;**26**(5):380-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.08.003
- Alós J-I, Serrano M-G, Gómez-Garcés J-L, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic

- and clinical data. *Clin Microbiol Infect.* 2005;**11**(3):199-203. [PMID: 15715717](#) [DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.01057.x](#)
17. Zuccotti GV, Meneghin F, Raimondi C, Dilillo D, Agostoni C, Riva E, et al. Probiotics in clinical practice: an overview. *J Int Med Res.* 2008;**36** Suppl 1:1a-53a. [PMID: 18230282](#) [DOI: 10.1177/14732300080360S101](#)
  18. Reid G, Beuerman D, Heinemann C, Bruce AW. Probiotic Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;**32**(1):37-41. [PMID: 11750220](#) [DOI: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb00531.x](#)
  19. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;**30**(1):49-52. [PMID: 11172991](#) [DOI: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb01549.x](#)
  20. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, et al. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;**35**(2):131-4. [PMID: 12628548](#) [DOI: 10.1016/S0928-8244\(02\)00465-0](#)
  21. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2005;**118**(11):1196-207. [PMID: 16271900](#) [DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.005](#)
  22. Reid G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol.* 1999;**17**(6):359-63. [PMID: 10654366](#) [DOI: 10.1007/s003450050161](#)
  23. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;**17**(4):259-68. [PMID: 11295405](#) [DOI: 10.1016/S0924-8579\(00\)00350-2](#)
  24. Elmer GW. Probiotics: "living drugs". *Am J Health Syst Pharm.* 2001;**58**(12):1101-9. [PMID: 11449853](#) [DOI: 10.1093/ajhp/58.12.1101](#)
  25. Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;**28** Suppl 1:S30-4. [PMID: 16859900](#) [DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.05.008](#)
  26. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infectious Disease Clinics.* 2003;**17**(2):227-41. [PMID: 12848468](#) [DOI: 10.1016/S0891-5520\(03\)00005-9](#)
  27. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol.* 2000;**151**(12):1194-205. [PMID: 10905532](#) [DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010170](#)
  28. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanf elix J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3) :CD001209. [PMID: 15266443](#) [DOI: 10.1002/14651858.CD001209.pub2](#)
  29. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;**2015**(12):Cd008772. [PMID:26695595](#) [DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2](#)
  30. Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol.* 2013;**20**(1):6607-14. [PMID: 23433130](#)
  31. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *J Chemother.* 2009;**21**(3):243-52. [PMID: 19567343](#) [DOI: 10.1179/joc.2009.21.3.243](#)
  32. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2012;**172**(9):704-12. [PMID: 22782199](#) [DOI: 10.1001/archinternmed.2012.777](#)
  33. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;**52**(10):1212-7. [PMID: 21498386](#) [DOI: 10.1093/cid/cir183](#)