(مقالهٔ پژوهشی)

بررسی فراوانی انتروباکتریاسه واجد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها در نمونه‌های بالینی بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه جندی‌شاپور اهواز

سیدمجتبی موسویان[1]، نازنین احمد خسروی[2*]، سعید شجاع[3]

۱-دانشیار گروه میکروب‌شناسی پزشکی.
۲-دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب-شناسی پزشکی.
۳-دانشجوی دکتری میکروب‌شناسی پزشکی.

۱-گروه میکروب‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲- گروه میکروب‌شناسی، واحد بین‌الملل اروند، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳- دانشجوی دکتری میکروب‌شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسندهٔ مسؤول:
نازنین احمد خسروی؛ گروه میکروب-شناسی پزشکی، واحد بین‌الملل اروند، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
تلفن: ۰۰۹۸۶۱۱۳۳۶۷۵۴۳
Email:nazaninahmadkhosravy@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: تولید بتالاکتا مازهای وسیع‌الطیف توسط ایزوله‌های انتروباکتریاسه به عنوان یک مکانیسم مهم مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام محسوب می-شود. این مقاومت اکنون یکی از معضلات اصلی برای درمان عفونت‌های میکروبی می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در ایزوله-های انتروباکتریاسه و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی این ایزوله‌ها می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه، ۲۴۰ ایزوله انتروباکتریاسه از نمونه‌های کلینیکی بیمارستان‌های گلستان و امام‌خمینی اهواز جمع‌آوری شده و با تست‌های بیوشیمیایی استاندارد تعیین هویت شدند. در مرحله بعد حساسیت این ایزوله‌ها نسبت به ۹ آنتی‌بیوتیک به روش دیسک دیفیوژن تعیین گردید. سپس ایزوله‌های انتروباکتریاسه مولد بتالاکتامازها از طریق تست تأییدی دیسک ترکیبی و بر اساس معیار CLSI شناسایی گردیدند.

یافته‌ها: در این مطالعه تعداد ۲۴۰ ایزوله از باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه شناسایی گردیدند که از میان آنها *E.coli* با ۷۱/۳٪، *Enerobacter* با ۲۷/۱٪ و *Klebsiella* با ۱/۲٪، بیشترین ایزوله را تشکیل دادند. نتایج حاصل از تست‌های فنوتیپی نشان داد که از ۲۴۰ ایزوله انتروباکتریاسه ۱۰۸ ایزوله (۴۵ ٪) مولد بتالاکتاماز بودند. نتایج تست دیسک دیفیوژن نیز نشان‌دهندهٔ میزان مقاومت باکتری‌های اشریشیاکلی، انتروباکتر و کلبسیلا نسبت به سفتازیدیم و سفوتاکسیم به ترتیب ۴۳/۳ و ۵۵/۸ درصد بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می دهد که سویه های انتروباکتریاسه مولد آنزیم های ESBL در حال افزایش هستند. بنابراین بررسی مقاومت های ناشی از تولید آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف، قبل از تجویز داروی مناسب، می تواند از انتشار باکتریهای مقاوم جلوگیری نماید.

کلید واژگان: انتروباکتریاسه، بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف، Combination Disk method.

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۴/۱۴ **دریافت مقاله‌ی اصلاح‌شده: ۱۳۹۲/۷/۱۶** **اعلام قبولی: ۱۳۹۲/۱۱/۲۰**

مقدمه

در بین مقاومت‌های دارویی، مقاومت به داروهای ضد میکروبی بتالاکتام یکی از معضلات اصلی برای درمان عفونت‌های میکروبی می‌باشد (۱).

عمده‌ترین روش مقابله باسیل‌های گرم منفی در برابر آنتی‌بیوتیک‌های کلاس بتالاکتام، تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز می‌باشد. این آنزیم‌ها آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را قبل از رسیدن به pinicilin Binding Protein (PBP) در غشای سیتوپلاسمی در باکتری‌های گرم منفی یا در پیرامون باکتری در باکتری‌های گرم مثبت، هیدرولیز و غیرفعال نموده و باعث بروز مقاومت می‌گردند (۲).

در حال حاضر صدها نوع از بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف Extended spectrum Beta Lactamase (ESBL) مورد شناسایی قرار گرفته‌اند (۳و۴) بیشتر بتالاکتامازها، از نوع TEM و SHV هستند که در نتیجه جهش‌های نقطه‌ای از آنزیم‌های اصلی فاقد فعالیت وسیع‌الطیف ایجاد شده‌اند. در سال‌های اخیر بتالاکتامازهای غیر مشتق از نوع TEM و SHV نیز گزارش شده است که بیشتر آنها آنزیم‌های CTX-M می‌باشند (۷-۵).

بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف توانایی هیدرولیز کردن سفالوسپورین‌های نسل سوم و چهارم را دارا می‌باشند. ژن‌های مربوط به این بتالاکتامازها اغلب توسط پلاسمید رمزدهی شده و می‌توانند از گونه‌ای به گونهٔ دیگر و از سویه‌ای به سویه دیگر منتقل شوند. در حالی که بعضی از سویه‌های انتروباکتریاسه بتالاکتامازهایی را ایجاد می‌کنند که توسط کرومزوم رمزدهی می‌شوند و می‌توانند باعث مقاومت آنتی‌بیوتیکی گردند (۸).

میزان تولید بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در میان انتروباکتریاسه در سراسر جهان متفاوت می‌باشد. اگر چه بیشترین میزان تولید این آنزیم‌ها در گونه‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه مشاهده می‌شود امّا این آنزیم‌ها در جنس‌های دیگر انتروباکتریاسه مانند انترو باکتر، سیتروباکتر، سراشیا، پرتئوس و سالمونلا هم به دست آمده است (۹).

آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف که قادر به هیدرولیز آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم و سفوتاکسیم در گروه سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف هستند توسط مهارکننده‌های بتالاکتامازی مانند کلاولانیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام مهار می‌شوند(۱۰). امروزه گسترش تولید بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف تهدید بزرگی برای مصرف سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف شده است. با توجه به مقاومت روز افزون باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها که به نظر می‌رسد در هر منطقه الگوی خاص خود را دارد بر آن شدیم تا با بررسی میزان فراوانی انتروباکتریاسه واجد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها در تعدادی از بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان، از این طریق به پزشکان مربوطه در انتخاب آنتی‌بیوتیک مؤثر در درمان کمک نماییم.

روش بررسی

ایزوله‌های باکتری

در این مطالعه توصیفی با مراجعه به دو بیمارستان آموزشی گلستان و امام خمینی اهواز در فاصله زمانی فروردین تا تیرماه ۱۳۹۱ تعداد ۲۴۰ ایزوله انتروباکتریاسه جدا شده از نمونه‌های کلینیکی مختلف از جمله زخم، ادرار، خون، ترشحات، آبسه و غیره (به جز مدفوع) جمع‌آوری و به آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی انتقال داده شدند. در آزمایشگاه با تلقیح نمونه‌ها به محیط‌های بلادآگار و مک‌کانکی آگار، پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردیدند. سپس با استفاده از آزمایش‌های بیوشیمیایی و تست‌های افتراقی استاندارد نظیر TSI، سیترات، اوره، لیزین، MR-VP، SIM و تولید

گاز شناسایی و تعیین هویت شدند. سپس ایزوله‌های خالص شده جهت انجام تست‌های بعدی به یک محیط کشت مایع استریل تلقیح گردیده و در دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد ذخیره شدند (تمامی محیط‌های کشت از شرکت Merck آلمان تهیه گردیدند) (۱۱).

تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی

به منظور شناسایی باکتری‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در ابتدا آزمون غربالگری با استفاده از دیسک-های آنتی‌بیوتیکی سفوتاکیسم (CTX: 30 µg)، سفتازیدیم (CAZ :30 µg)، سفتریاکسون (CRO : 30 µg)، سفتیزوکسیم (CZX: 30 µg)، ایمی‌پنم (IMP : 10µg)، جنتامایسین (GM : 10 µg)، سیپروفلوکساسین (CP : 5 µg)، پیپراسیلین (PiP: 100 µg) و آمیکایسن(AN: 30 mg) تهیه شده از شرکت MAST انگلستان انجام شد.

ابتدا از ایزوله‌های مورد بررسی سوسپانسیونی برابر غلظت نیم مک‌فارلند تهیه شد و در محیط مولر هینتون آگار (Merck، آلمان) الگوی مقاومت میکروبی نسبت به دیسک‌های ذکر شده به روش Kirby – Bauer و بر اساس استانداردهای CLSI سنجیده شد (۱۲).

تأیید فنوتیپی ESBLs با روش دیسک ترکیبی (Combination Disk Method)

در این روش از دیسک‌های منفرد ۳۰ میکروگرمی سفوتاکسیم (CTX) و سفتازیدیم (CAZ) در مجاورت دیسک ترکیبی سفوتاکسیم– کلاولانیک اسید (CTX_{30} – CAZ1) و سفتازیدیم – کلاولانیک اسید (CAZ_{30} – CA_{10}) در محیط مولر هینتون آگار (Merck، آلمان) استفاده شد، به این ترتیب که ابتدا سوسپانسیون میکروبی برابر با غلظت نیم مک فارلند تهیه شد و به طور کامل در محیط مذکور پخش شد، سپس با استفاده از پنس استریل دیسک‌ها در فاصلهٔ ۲/۵ cm از یکدیگر روی پلیت قرار داده شدند، پس از ۱۸ – ۲۴ ساعت انکوباسیون پلیت‌ها در ۳۵ درجهٔ سانتی‌گراد، از نظر قطر هاله عدم رشد مورد بررسی قرار گرفتند. بر اساس معیار CLSI، در صورتی که قطر هاله عدم رشد باکتری اطراف دیسک‌های ترکیبی CAZ-CA و CTX -CA حداقل ۵ میلی‌متر بیشتر از قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک منفرد بود، به عنوان سویه مولد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف از نظر فنوتیپی قلمداد می‌گردید (۱۰)(شکل ۱).

در این تست از سویه اشریشیاکلی ATCC 25922 و سویه کلبسیلا پنومونیه ATCC 700603 به ترتیب به عنوان کنترل منفی و مثبت استفاده شدند.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر از ۲۴۰ نمونه (جدول۱) انتروباکتریاسه جدا شده از بیماران بستری و سرپایی بیمارستان‌های شهر اهواز، اشریشیاکلی با ۱۷۱ ایزوله (۷۱/۳٪)، انتروباکتر با ۶۵ ایزوله (۲۷ ٪) و کلبسیلا با ۳ ایزوله (۱/۳ ٪) بیشترین تعداد از باکتری‌های جدا شده را تشکیل می‌دادند (جدول ۲).

نتایج بررسی فنوتیپی ESBL در ۲۴۰ ایزوله انتروباکتریاسه نشان داد که ۱۰۸ ایزوله (۴۵٪) در این مطالعه مولد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف بودند که شامل ۷۹ ایزوله (۴۶/۱٪) اشریشیا و ۲۷ ایزوله (۴۱/۵٪) انتروباکتر و ۲ ایزوله (۶۶/۶ ٪) کلبسیلا می‌باشند. جنس سیتروباکتر از نظر حضور ESBLs منفی بود.

نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام به روش Kirby – Baur بر روی ۲۴۰ ایزوله انتروباکتریاسه جدا شده از نمونه‌های بالینی، برای دیسک‌های ایمیپنم (10 µg)، سفتریاکسون (30 µg)، سفتیزوکسیم (30 µg)، پیپراسیلین (100 µg)، سیپروفلوکساسین (5 µg) جنتامایسین (10 µg)، آمیکاسین (30 µ) و سفوتاکسیم (30 µg)، به قرار جدول ۳ است.

نمودار۱ الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های انتروباکتریاسه جدا شده از بیماران را نشان می‌دهد.

جدول ۱: فراوانی نمونه‌های بالینی مورد بررسی در این مطالعه

نوع نمونه بالینی	تعداد	فراوانی نسبی
ادرار	۲۱۰	۸۷/۵
خون	۱۰	۴/۲
زخم	۵	۲
تراشه	۱۰	۴/۲
ترشح	۳	۱/۳
مایعات	۲	۰/۸
تعداد کل	۲۴۰	۱۰۰

جدول ۲ : گونه‌های مختلف انتروباکتریاسه جدا شده از نمونه‌های بالینی

گونه باکتریایی	تعداد	درصد
اشریشیاکلی *E.coli*	۱۷۱	۷۱/۳
کلبسیلا پنومونیه *K.pneumoniae*	۲	۰/۸
کلبسیلا اکسی توکا *K.oxytoca*	۱	۰/۴
انتروباکتر آئروژنز *E.aerogenes*	۱۹	۸
انتروباکتر کلوآکه *E.cloacae*	۵	۲
انتروباکتر تایلور *E.taylore*	۲	۰/۸
انتروباکتر اینترمدیا *E.intermedilas*	۱	۰/۴
انتروباکتر ژرگویه *E.gergoviae*	۳۸	۱۵/۹
سیتروباکتر فروندی *C.freundii*	۱	۰/۴
تعداد کل	۲۴۰	۱۰۰

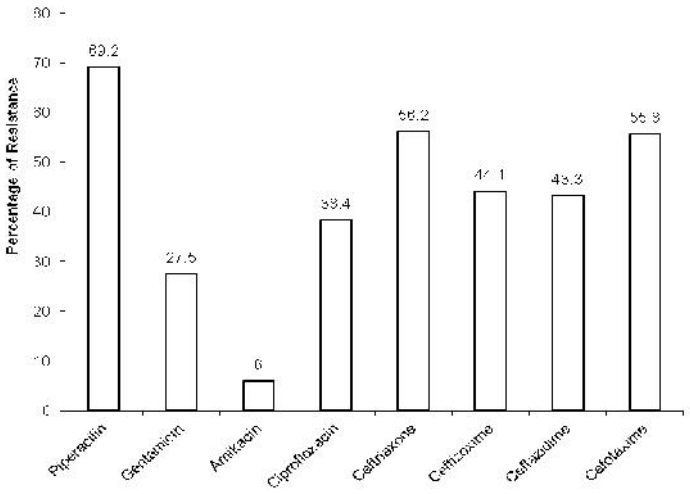
شکل۱: نتیجه آنتی‌بیوگرام با روش دیسک ترکیبی

در شکل فوق عدم وجود هاله در اطراف دیسک منفرد سفتازیدیم و سفوتاکسیم، نشان‌دهنده مقاومت باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ذکر شده بدون علت مشخص، می‌باشد، ولی استفاده از کلاولانیک اسید به عنوان ممانعت‌کننده بتا- لاکتاماز، در دیسک ترکیبی، نشان می‌دهد که عامل مقاومت، بتا- لاکتاماز وسیع‌الطیف است.

جدول ۳: الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بر اساس ایزوله‌های جدا شده از نمونه‌های کلینیکی

باکتری	تعداد	IMP	CRO	CZX	GM	CP	PIP	AN	CAZ	CTX
اشریشیا	۱۷۱	۰	۳۹/۵	۲۵/۸	۱۸/۳	۲۷/۵	۵۱/۷	۱/۲۵	۲۸/۳	۳۸/۳
انتروباکتر	۶۵	۰	۱۵/۸	۱۷/۵	۸/۳	۸/۷۵	۱۶/۶	۴/۱۶	۱۴/۱	۱۶/۶
کلبسیلا	۳	۰	۰/۹	۰/۸	۰/۹	۰/۹	۰/۹	۰/۴	۰/۹	۰/۹
سیتروباکتر	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
تعداد کل	۲۴۰	۰	۵۶/۲	۴۴/۱	۲۷/۵	۳۸/۴	۶۹/۲	۵/۸	۴۳/۳	۵۵/۸

CTX : Cefotaxime , CAZ : Ceftazidime ,AN : Amikacin , PIP : Piperacilin , CP: Ciprofloxacin , GM : Gentamicin , CZX : Ceftizoxime , CRO : Ceftriaxone , IMP: Imipenem



نمودار ۱: توزیع درصد فراوانی مقاومت ایزوله‌های انتروباکتریاسه در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه

بحث

در دهه‌ی اخیر باکتری های مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف خصوصاً گونه های مختلف انتروباکتریاسه حاوی این آنزیم ها رو به افزایش است که در نتیجه بروز مقاومت به آنتی بیوتیک های بتالاکتام را افزایش داده است. این امر باعث ایجاد مشکلاتی در درمان عفونت های به وجود آمده توسط این باکتری ها در بیماران شده است (۱۳). مکانیسم های مختلفی از مقاومت به آنتی بیوتیک‌های بتا-لاکتام شرح داده شده که شامل تغییردر پورین ها، تغییر در گیرنده ها ی Penicillin Binding Protein (PBPs) سیستم افلاکس یا دفع و تولید آنزیم هایی که قادرند بتا-لاکتام ها را هیدرولیز کنند می باشد(۸).

در خانواده انتروباکتریاسه مکانیسم اصلی مقاومت در برابر آنتی بیوتیک های کلاس بتا-لاکتام، تولید آنزیم بتا-لاکتاماز می باشد (۱۴). تست حساسیت ضد میکروبی در سویه های مورد مطالعه نشان داده است که بیشترین میزان مقاومت آنها نسبت به پیپراسیلین (۶۹/۲٪) بوده است. ایزوله

های اشریشیاکلی، انتروباکتر، کلبسیلا و سیتروباکتر نسبت به ایمیپنم حساس(۱۰۰٪) بوده و بعد از ایمیپنم کمترین میزان مقاومت آن ها نسبت به آمیکایسن بوده است. در مطالعه حاضر میزان مقاومت نسبت به سفتریاکسون و سفوتاکسیم به ترتیب ۵۶/۲٪ و ۵۵/۸٪ بود که در مقایسه با مطالعات Nijssen (۱۵) و Jones (۱۶) با میزان ۱۸/۷٪ و ۱۰٪، بالاتر می باشد. در مطالعه موسویان و همکاران بر روی ایزوله‌های انتروباکتریاسه، میزان مقاومت به سفتازیدیم و سفوتاکسیم به ترتیب(۴۲٪) و (۴۴٪) گزارش شد و همه ایزوله‌ها به ایمیپنم حساس بودند(۱۷).که این میزان مقاومت، به مطالعه ما در اهواز نزدیک بود.

مطالعه ناصحی و همکاران در تهران بر روی سویه های کلبسیلا پنومونیه نیز نشان داد که میزان مقاومت این سویه‌ها نسبت به سفتازیدیم و سفوتاکسیم به ترتیب (۳۴/۷٪) و (۳۳/۵٪) بوده و هیچ مقاومتی نسبت به ایمیپنم مشاهده نشده است (۱۸).

در مطالعه حاضر از مجموع ۲۴۰ ایزوله از نمونه های بالینی مختلف، میزان شیوع سویه های مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف در خانواده انتروباکتریاسه ۴۵ در صدبوده است. به نحوی که ایزوله های کلبسیلا (۶۶/۶ ٪) بیشترین فراوانی و پس از آن به ترتیب اشریشیاکلی با ۴۶/۱٪ و انتروباکتر با ۴۱/۵٪ قرار گرفته اند.

از میان ۱۰۴ ایزوله مقاوم به سفتازیدیم، ۷۷ ایزوله (۷۴٪) و از میان ۱۳۴ ایزوله مقاوم به سفوتاکسیم،۱۰۷ ایزوله(۷۹/۸٪) از نظر فنوتیپی مولد بتا-لاکتامازهای وسیع الطیف بودند. این مساله نشان می دهد که در مطالعهء ما نقش ESBLها در ایجاد مقاومت به سفالوسپورین‌ها مهمتر از مکانیسم های مقاومت دیگر مانند از دست دادن پورین ها و پمپ افلاکس می باشد(۲۰و۱۹). در اروپا میزان شیوع گونه های انتروباکتریاسه مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف از کشوری به کشور دیگر متفاوت گزارش شده است. در یک گزارش منتشر شده از ده کشور اروپایی نشان داده شده است که کمترین میزان تولید ESBLs در دو باکتری اشریشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه در آلمان (۱/۵٪) بوده، در حالیکه شیوع این آنزیم ها در روسیه، لهستان و ترکیه از ۳۹ تا ۴۷ درصد متغیر بوده است(۲۱). در ایران هم مطالعات مختلف، میزان شیوع بتالاکتامازهای وسیع الطیف را در انتروباکتریاسه‌ها به صورت متفاوت گزارش نموده اند. بطور مثال، در مطالعه موسویان و همکاران در دزفول، میزان ESBLs در ایزوله‌های انتروباکتریاسه۳۰/۵٪ تشخیص داده شد که شیوع آن در کلبسیلا پنومونیه و اشریشیاکلی به ترتیب ۴۵/۴٪ و ۲۸/۸٪ گزارش شده است(۱۷). همچنین در مطالعه‌ای که ترشیزی و همکاران در بیمارستان‌های شهرکرد بر روی ایزوله های انتروباکتریاسه انجام دادند، فراوانی ESBLs را ۲۸٪ نشان دادند، که در بین باکتری های مولد این آنزیم ها، ایزوله های انتروباکتر با ۳۴/۶٪ بیشترین فراوانی را دارا بودند(۲۲).

اگر چه نتایج مذکور نسبت به نتایج مطالعهء حاضر از فراوانی کمتری برخوردار بوده است ولی در بعضی از مطالعات از جمله در مطالعهء فیض آبادی و همکاران در تهران نشان داده شد که ۷۲٪ از ایزوله های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBLs بودند(۲۳). نتایج این مطالعه نسبت به نتایج مطالعهء حاضر از فراوانی بیشتری برخوردار بوده است.

میرصالحیان وهمکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی ایزوله های انتروباکتریاسه مطالعه ای را در تهران انجام دادند که به ترتیب کلبسیلا پنومونیه،اشریشیاکلی و انتروباکتر بیشترین موارد را شامل می‌شدند و از ۱۵۰ ایزوله انتروباکتریاسه ۸۹ (۵۹/۳٪) ایزوله به عنوان مولد ESBLs بوده است. کلبسیلا پنومونیه با ۷۶/۷٪ بیشترین ایزوله تولید کننده ESBLs بوده است (۲۴).

در مطالعه حاضر میزان شیوع ESBLها در خانواده انتروباکتریاسه ۴۵ درصد نشان داده شد که این تفاوت میان، نتایج حاصل از این مطالعه وسایر مطالعات انجام شده ممکن است بدلایل مختلفی باشد از جمله الگوی مصرف

آنتی بیوتیک ها به خصوص سفالوسپورین ها، میزان مصرف آنتی بیوتیک‌ها وتفاوت در زمان جمع آوری ایزوله های انتروباکتریاسه (۵).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهندهٔ بالا بودن شیوع آنزیم‌های ESBL و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وسیع‌الطیف در میان ایزوله‌های انتروباکتریاسه خصوصاً اشریشیاکلی و کلبسیلا می‌باشد و استفاده گسترده و غیر موثر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وسیع‌الطیف باعث گسترش روزافزون ایزوله‌های مولد ESBLs شده است. بنابراین شناسایی ایزوله‌های مولد ESBL و استفاده از داروهای ترکیبی مانند آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و آنتی-بیوتیک‌های مهارکننده بتالاکتامازها یا استفاده محدود از آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم مانند ایمیپنم در بیماران مبتلا به عفونت‌های جدی می‌تواند کارایی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را تا حدامکان حفظ نماید.

قدردانی

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب واحد بین‌الملل اروند دانشگاه جندی‌شاپور اهواز با شماره B-9101 می‌باشد، لذا بدینوسیله از معاونت پژوهشی واحد بین‌الملل اروند و دانشگاه جندی‌شاپور اهواز تشکر و سپاسگذاری می‌نماییم.

منابع

1-Escudero E, Vinue L ,Teshager T, Torres C, Moreno MA. Resistance mechanisms and farm-level distribution of fecal Escherichia coli isolates resistant to extended-spectrum cephalosporins in pigs in Spain. Res Vet Sci 2010;88(1):83-7.
2-Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. J Hospe Infect 2009;73(4):345-54.
3-Jacoby GA, Munoz-Price LS. Mechanisms of disease: the new β-Lactamases. N Engl J Med 2005;352:380-91.
4-Rawat D, Nair D. Extended-spectrum β-lactamase in Gram Negative Bacteria. J Glob Infect Dis 2010;2(3):263-74.
5-Al-Agamy MH, Shibl AM, Tawfik AF. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in Riyadh, Saudi Arabia. Ann Saudi Med 2009;29(4):253-7.
6-Mohamudha PR, Srinivas AN, Rahul D, Harish BN, Parija SC. Molecular epidemiology of multidrug resistant Extended-Spectrum β-Lactamase producing Klebsiella pneumoniae outbreak in a neonatal intensive care unit. Int J Collaborative Res Internal Med Public Health 2010;2(7):226-38.
7-Munier GK, Johnson CL, Snyder JW, Moland ES, Hanson ND, Thomson KS. Positive extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) screening results may be due to AmpC beta-lactamases more often than to ESBLs. J Clin Microbiol 2010;48(2):673-4.
8-Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2005;14(4):933-51.
9-Al-Zarouni M, Senok A, Rashid F, Al-Jesmi SM, Panigrahi D. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the United Arab Emirates. Med Princ Pract 2008;17(1):32-6.
10-Performance standard for antimicrobial susceptibility testing, 20th informational supplement. Clin Laboratory Standard Institue 2010;30(1):40-52.
11-Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Baily & Scott's diagostic microbiology. 12th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2007. P. 525-32.
12-Clinical and Laboratory Standards Institute. Performans Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:Informational Supplement M100-S18. Philadelphia: CLSI; 2008.
13-Quinteros M, Radice M, Gardella N, Rodriguez MM, Costa N, Korbenfeld D, et al. Extended-spectrum ß-Lactamases in Enterobacteriaceae in Buenos Aires, Argentina, Public Hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(9):2864-7.
14-Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8(4):557-84.

15-Nijssen S, Florijn A, Bonten MJM, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Beta- lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates amonge more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. Int J Antimicrob Agents 2004;24:585-90.
16-Jones RN, Biedenbach DJ, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum beta-lactams (carbapenems and cefepime) against Enterobacter spp. and ESBL-producing Klebsiella spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997-2000). Int J Antimicrob Agents 2003;21(1):1-7.
17-Moosavian M, Deiham B. Distribution of TEM, SHV and CTX-M Genes among ESBL-producing Enterobacteriaceae isolates in Iran. Afr J Microbiol Res 2012;6(26):5433-9.
18-Nasehi L, Shahcheraghi F, Sadat NV, Nematzadeh SH. PER,CTX-M,TEM and SHV Beta-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae isolated from Tehran. Iran J Basic Med Sci 2010;13(3):111-18. [In Persian]
19-Pages JM, Lavigne JP, Leflon-Guibout V, Marcon E, Bert F, Noussair L, et al. Efflux pump, the masked side of beta-Lactam resistance in Klebsiella pneumoniae clinical isolates. PLoS One 2009;4(3):e4817.
20-Ananthan S, Subha A. Cefoxitin resistance mediated by loss of a porin in clinical strains of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli. Indian J Med Microbiol 2005;23(1):20-3.
21-Goossens H. MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;41(4):183-9.
22-Torshizi R, Zamanzad B, Mokhatarian K, Karimi A. Survey of Beta-lactamase gene of CTXM in Extended Spectrum Beta-lactamase producing Enterobacteriaceae from clinical isolates in hospitalized patients in Shahrekord. Shahrekord Univ Med J 2011;13(3):9-17.
23-Feizabadi MM, Mohammadi-Yeganeh S, Mirsalehian A, MirAfshar SM, Mahboobi M, Nili F, et al. Genetic characterization of ESBL producing strains of Klebsiella from Tehran hospitals. J Infect Dev Ctries 2010;4(10):609-15.
24-MirSalehian A, Akbari Nakhjavani F, Peymani A, Kazami B, Jabal Ameli F, MirAfshar SM. Prevalence of extended spectrum β-lactamases– Producing Enterobacteriaceae by phenotypic and genotypic methods in intensive care units in Tehran, Iran. Daru 2008;16(3):169-73.

Survey of Frequency in Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae and Determination of the Antibiotic Resistant Pattern in Clinical Specimens in Teaching Hospitals of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences

Seyed Mojtaba Mousavian[1], Nazanin Ahmad Khosravi [2*], Saeid Shoja[3]

1-Assistant Professor of Medical Microbiology.
2-Graduate Student of Medical Microbiology.
3-PhD STudent of Medical Microbiology.

1-Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Infectious and Tropical Diseases Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2-Department of Microbiology, Faculty of Medicine, International Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3-Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

**Corresponding author:*
Nazanin Ahmad Khosravi;
Department of Microbiology, Faculty of Medicine, International Arvand, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel:+986113367543
Email: nazaninahmadkhosravy @yahoo.com

Abstract

Background and Objectives: Enterobacteriaceae produce the extended-spectrum beta-lactamases which is considered as an important resistant mechanism of beta-lactam antibiotics. The resistance to beta-lactam antibiotics is the main problem in the bacterial infections therapy. The present study aims to explore the frequency of the extended-spectrum beta-lactamase in isolated bacteria and to determine the isolates' resistant pattern to antibiotics.

Subjects and Methods: A total of 240 isolated Enterobacteriaceae were collected from the clinical samples of Golestan and Imam Khomeini hospitals which were identified by standard biochemical tests. Next, the sensitivity of the isolates to the nine antibiotics was determined with Disk diffusion method. Then, isolated generator Enterobacteriaceae were detected with the combination disk method on the basis of CLSI criteria.

Results: Among 240 isolated bacteria *E. coli*, *Entrobacter* and *Klebsiella* comprised 71.3,27.1 and 1.2% most of the isolates. According to the results of the phenotypic tests, 108 (45%) isolates out of 240 Enterobacteriaceae were beta-lactamase producers. Moreover, the results of diffusion disk showed that resistance of *E coli*, *Entrobacter* and *Klebsilla* isolates to ceftazidim and cefotaxim were 43.3 and 55.8 respectively.

Conclusion: The current study demonstrates that generator Enterobacteriaceae strains are increasing.Therefore, study of the extended-spectrum beta-lactamase enzymes would help in prescribing the suitable medicine and consequently could prevent the spread of resistant bacteria.

Keywords: Enterobacteriaceae, Extended-Spectrum Beta-Lactamases , Combination Disk.

►*Please cite this paper as:*
Mousavian SM, Ahmad Khosravi N, Shoja S.Survey of Frequency in Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae And Determination of The Antibiotic Resistant Pattern in Clinical Specimens in Teaching Hospitals of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Jundishapur Sci Med J 2013;13(2):191-199

Received: July 5, 2013 **Revised: Oct 8, 2013** **Accepted: Feb 9, 2014**