

# مقاومت داروئی ایزوله های کلبسیلا پنومونیه جدا شده و تعیین فراوانی سویه های تولید کننده بتا لاکتامازهای وسیع الطیف

۱۳۸۲-۸۳

دکتر گلاویژ اعتمادی (استادیار)\*، دکتر سیاوش صادقیان (استادیار)\*\*، دکتر عارف امیرخانی (دانشیار)\*\*\*، دکتر سرور اسدی (دانشیار)\*\*\*\*، اکرم شهربابی فراهانی (کارشناس ارشد)\*\*\*\*\*، مروه رحمتی (کارشناس ارشد)\*\*، دکتر محمدمهدی فیض آبادی (دانشیار)\*\*\*\*\*

\* بخش داخلی، بیمارستان شهید چمران، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* گروه میکروپوشناسی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\* بخش اپیدمیولوژی، انستیتو پاستور ایران

\*\*\*\* گروه بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\*\*\* سازمان ملی انتقال خون ایران

\*\*\*\*\* گروه میکروپوشناسی، دانشگاه الزهرا

## چکیده

**مقدمه:** هدف از این مطالعه بررسی مقاومت داروئی سویه های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران ایرانی و تعیین میزان فراوانی سویه های مقاوم به سفالوسپورین های نسل جدید بوده که دارای آنزیم های بتا لاکتاماز با طیف گسترده می باشند.

**مواد و روش ها:** تعداد ۱۰۰ سویه کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران بستری و سرپائی در ۶ بیمارستان مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. هویت سویه ها با روش های باکتریولوژی تائید و آزمایش تعیین حساسیت داروئی آنها نسبت به ۱۴ آنتی بیوتیک با استفاده از روش دیسک دیفیوژن انجام شد. حداقل غلظت ممانعت کننده (MIC) به روش رقتی (Macro broth dilution) برای سفنازیدیم، جتتامایسین و سیپروفلوکساسین بر روی ۴۰ سویه تعیین گردید. فعالیت آنزیم بتا لاکتاماز به روش پدومتریک مشخص و سویه های تولید کننده آنزیم های بتا لاکتاماز با طیف گسترده (Extended Spectrum Beta-Lactamases: ESBL) طبق پروتکل NCCLS با استفاده از دیسک های ترکیبی سفنازیدیم و سفنازیدیم/کلاولانیک اسید شناسائی شدند.

**یافته ها:** ایمی پنم موثرترین دارو بر علیه سویه های کلبسیلا بوده (۱۰۰٪) و بدنبال آن آمیکاسین (۸۰/۸٪)، پیپراسیلین/تازوباکتام (۷۴٪)، سیپروفلوکساسین (۷۳٪)، جتتامایسین (۶۹٪)، سفنازیدیم (۶۸٪) و نالیدیکسیک اسید (۶۷/۷٪) قرار داشتند. کلیه سویه های مقاوم به سفنازیدیم، جتتامایسین و سیپروفلوکساسین از نظر تولید آنزیم بتا لاکتاماز مثبت بودند. ۲۲ ایزوله (۲۲٪) از نظر تولید ESBL مثبت بوده و تمامی آنها به بیش از ۸ آنتی بیوتیک مقاوم بودند.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** با توجه به گزارش پیدایش مقاومت نسبت به ایمی پنم در سایر کشورها در تجویز این دارو باید احتیاط و دقت بیشتری نمود. حساسیت نسبت به سفتریاکسون و سفتی زوکسیم نیز بالا بوده ولی مقاومت حد واسط در آنها رو به رشد می باشد. فراوانی سویه های دارای ESBL در نمونه های مورد مطالعه در حد کشورهای اروپائی بوده ولی احتمال افزایش آنها بدلیل حضور پلاسمیدهای حامل ژن های کد کننده مقاومت وجود دارد. ارتباط معنی داری بین مقاومت نسبت به سفنازیدیم، جتتامایسین و سیپروفلوکساسین با تولید آنزیم بتا لاکتاماز وجود داشته و حاکی از پیوستگی ژن های مربوطه و احتمال انتقال همزمان آنها توسط پلاسمید می باشد.

**کلمات کلیدی:** کلبسیلا پنومونیه، مقاومت آنتی بیوتیکی، عفونت های بیمارستانی، بتا لاکتامازهای با طیف گسترده

## مقدمه

کلبسیلاها پاتوژن‌های فرصت‌طلبی از خانواده آنتروباکتریاسه هستند که موجب سپتی‌سمی، باکتری، آنتریت نوزادان، مننژیت، عفونت‌های دستگاه ادراری و بافت‌های نرم می‌شوند. اهمیت کلبسیلا بعنوان پاتوژن انسانی در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی بوده و بیماران بستری با نقص سیستم ایمنی و مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای از جمله دیابت ملیتوس، اختلالات ریوی مزمن، اهداف عمده این باکتری‌ها هستند (۱،۲).

از نظر بالینی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه و بدنبال آن کلبسیلا اکسی‌توکا حائز اهمیت بوده و بطور گسترده در بیماران بستری در بیمارستان‌ها کلونیزه می‌شوند. سویه‌های هر دو گونه دارای مقاومت چندگانه نسبت به سفالوسپورین‌ها و آمینوگلیکوزیدها می‌باشند.

طبق آمار گزارش شده در اروپا ۲۰-۱۰٪ سویه‌های کلبسیلا اکسی‌توکا نسبت به آزترنونام، نسل سوم سفالوسپورین‌ها (باستثای سفتازیدیم) و همچنین ترکیبات مهارکننده بتالاکتاماز مقاوم می‌باشند (۲-۴). عفونت دستگاه ادراری شایع‌ترین نوع عفونت بیمارستانی بوده و ۴۳-۲۳٪ کل عفونت‌های بیمارستانی را شامل می‌گردد. کلبسیلا در ۱۷-۶٪ عفونت‌های مجاری ادراری نقش داشته و در بین باکتری‌های گرم منفی دومین عامل عفونت‌های ادراری پس از اشریشیاکولای می‌باشد (۵،۵).

در سال ۲۰۰۴ نیز گزارشی از کشور ترکیه ارائه شده است مبنی بر اینکه از ۴۱۱ نمونه بررسی شده عفونت ادراری ۴۱٪ مربوط به اشریشیاکلی و ۴۰٪ مربوط به کلبسیلا پنومونیه بوده‌اند. این باکتری به عنوان دومین عامل باکتری بعد از سودوموناس اثروزینوزا در افراد دچار سوختگی نیز گزارش گردیده است (۵،۶).

از سال ۱۹۸۴، کلبسیلا پنومونیه به عنوان عامل عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی و حامل مقاومت‌های چندگانه شناخته شده است (۷). این باکتری‌ها به دلیل کسب پلاسمیدهای کدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف و آنزیم‌های تغییر دهنده آمینوگلیکوزیدها، به تعدادی از بتالاکتام‌ها از جمله

سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف و آمینوگلیکوزیدها مقاوم گردیده‌اند و بدین ترتیب احتمال درمان عفونت‌های کلبسیلائی توسط این آنتی‌بیوتیک‌ها ضعیف می‌باشد (۸-۱۰). مقاومت به آمینوگلیکوزیدها و تولید ESBL اغلب توسط ژن‌های پلاسمیدی کد گردیده و براحتی در میان انواع مختلف آنتروباکتریاسه انتقال می‌یابند. تجمع ژن‌های مقاومت منجر به ایجاد سویه‌های پلاسمیدی با مقاومت‌های چندگانه می‌شوند. اگرچه مکانیسم‌های مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف از جمله دسته داروهای حاوی بتالاکتام از جمله سفالوسپورین‌ها، آمینوگلیکوزیدها، سولفونامیدها و فلوروکینولون‌ها متفاوت می‌باشد، مع‌الوصف در صد قابل توجهی از سویه‌های تولیدکننده ESBL (۴۰٪) بطور همزمان نسبت به داروهای فوق مقاومت نشان داده و از این نظر مشکلات جدی در امر درمان بوجود آورده‌اند. در خصوص جداسازی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه از عفونت‌های ادراری و تنفسی بیماران در ایران گزارشات متعددی وجود داشته ولی اطلاعات اندکی در باره فراوانی سویه‌های مولد ESBL از کشور گزارش شده است.

هدف از مطالعه اخیر بررسی مقاومت دارویی سویه‌های کلبسیلا و فراوانی سویه‌های مقاوم به سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

## سویه‌های باکتریائی

در این تحقیق ۱۱۵ سویه از بیمارستان‌های مختلف شامل بیمارستان لبافی‌نژاد (۵۳)، شهید چمران (۲۶)، فیروزآبادی (۱۳)، فیروزگر (۲)، پاستور (۱)، طرفه (۱۳)، فیاض‌بخش (۴)، بقیه ا... (۳) در تهران از بیماران بستری و سرپائی مبتلا به عفونت‌های ادراری، ریوی، خون و... جمع‌آوری شدند. برای تشخیص این سویه‌ها آزمایش‌های بیوشیمیائی شامل رشد در محیط TSI، سیمون سیترات، MRVP، SIM، اوره پرات، لیزین دکربوکسیلاز و اورنیتین دکربوکسیلاز انجام گرفت (۷).

## آزمایشات حساسیت دارویی

حساسیت تمامی سویه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کربنی سیلین، پپراسیلین، پپیراسیلین/نازوباکتام، ایمپنم، آمیکاسین، جنتامایسین، سفنازیدیم، سفتری‌زوکسیم، سفتریکسون، سفالکسین، نیترو فورانتوئین، نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین (محصولات شرکت اکسونید انگلستان) با روش دیسک دیفیوژن بررسی گردید. از سویه‌های استاندارد *Klebsiella pneumoniae* و *E. coli* ATCC25922 برای کنترل کیفیت آنتی‌بیوگرام استفاده شد. حداقل غلظت ممانعت‌کنندگی برای سه سویه آنتی‌بیوتیک سفنازیدیم، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین (MIC) طبق پروتکل NCCLS تعیین گردید (۱۱).

## آزمایش‌های بتالاکتاماز

فعالیت آنزیم بتالاکتاماز با استفاده از روش یودومتریک سنجیده شد. آزمایش حضور آنزیم بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBL) با استفاده از پروتکل NCCLS انجام شد. در این روش قطر هاله عدم رشد مربوط به سفنازیدیم به تنهایی و در ترکیب با کلوالانیک اسید مورد بررسی قرار گرفت. در صورتیکه اختلاف قطر هاله عدم رشد مربوط به سفنازیدیم با هاله مربوط به ترکیب سفنازیدیم-کلوالانیک اسید  $\geq 5\text{mm}$  باشد دلیل بر تست مثبت ESBL می‌باشد (۱۱-۱۳).

## یافته‌ها

از تعداد ۱۱۵ نمونه جمع‌آوری شده ۱۰۰ سویه (۸۶/۹٪)

کلسیلا پنومونیه و ۱۵ سویه (۱۳/۱٪) کلسیلا اکی‌توکا تشخیص داده شدند. از ۱۰۰ سویه بررسی شده کلسیلا پنومونیه ۷۶ سویه (۷۶٪) از زنان و ۲۴٪ از مردان جدا شده بودند.

میزان عفونت‌های ادراری ناشی از کلسیلا پنومونیه با توجه به تعداد و درصد سویه‌هایی که در این جمعیت از نمونه‌های ادراری به دست آمده‌اند (۷۸٪) در مقایسه با عفونت‌های دیگر ناشی از این باکتری (۹٪ عفونت ریوی، ۴٪ خون، ۳٪ زخم، ۲٪ خلط و ۴٪ سایر موارد) از درصد بالاتری برخوردار می‌باشند (جدول شماره ۱).

در نتایج آنتی‌بیوگرام، تمام نمونه‌ها به کربنی‌سیلین مقاومت بوده و بدنبال آن بیشترین مقاومت را نسبت به پپراسیلین (۶۲/۲٪) نشان دادند (جدول ۲). از خانواده سفالوسپورین‌ها نیز بیشترین مقاومت نسبت به سفالکسین (۳۲٪) و بعد سفکسیم (حدود ۳۰٪)، سفنازیدیم (۲۸٪) و سفتری‌زوکسیم (۱۴٪) دیده شد.

کمترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی مربوط به پپراسیلین/نازوباکتام بود که ۲٪ ایزوله‌ها را شامل گردیده ولی ۲۴٪ سویه‌ها نسبت به این ترکیب مقاومت حد واسط نشان دادند. فراوانی مقاومت حد واسط در مورد نیتروفورانتوئین بیشتر بود (۳۱٪).

درصد مقاومت نسبت به نالیدیکسیک اسید، سفتریکسون، و سیپروفلوکساسین به ترتیب ۳۲٪، ۲۲٪ و ۲۰٪ بود. مقاومت حد واسط نسبت به اسید نالیدیکسیک در هیچکدام از سویه‌ها مشاهده نشد. تمام سویه‌ها نسبت به ایمپنم حساس بودند.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی سویه‌کلسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران بر حسب نوع نمونه و جنس

نمونه	جنس		موت		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
ادرار	۱۴	۱۷/۹	۶۴	۸۲/۱	۷۸	۱۰۰
تراشه	۵	۵۵/۶	۴	۲۴/۴	۹	۱۰۰
خون	۱	۲۵	۳	۷۵	۴	۱۰۰
زخم	۲	۶۶/۷	۱	۳۳/۳	۳	۱۰۰
خلط	۱	۵۰	۱	۵۰	۲	۱۰۰
سایر موارد	۱	۲۵	۳	۷۵	۴	۱۰۰
جمع	۲۴	۲۴	۷۶	۷۶	۱۰۰	۱۰۰

کلی که از آزمایشات آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن و MIC به دست آمده بیانگر این مطلب است که مقاومت آنتی‌بیوتیک نسبت به جتتامیسین در دو آزمایش یکسان بوده و در خصوص سفنازیدیم و سیپروفلوکساسین علی‌رغم اینکه اختلاف کمی در مقاومت با دو روش دیده می‌شود اما به لحاظ آماری و به کمک آزمون نسبت (Z test) معلوم گردید که این اختلاف با ۹۵٪ اطمینان اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. یعنی هر دو روش به صورت یکسان مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی مورد نظر را مشخص نموده‌اند (جدول ۳).

در آزمایش آنزیم بتالاکتاماز به روش یودومتریک ۷۵٪ سویه‌ها این آنزیم را تولید می‌کردند. ارتباط معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) بین تولید بتالاکتاماز و افزایش مقاومت نسبت به سفنازیدیم، سیپروفلوکساسین و جتتامیسین وجود داشت (جدول ۴). با توجه به نتایج حاصل می‌توان دریافت که تمام سویه‌های مقاوم به سفنازیدیم و جتتامیسین از نظر تولید بتالاکتاماز مثبت بوده‌اند. تفاوتی از این نظر بین نتایج حاصل از روش رقتی تعیین MIC با روش دیسک دیفیوژن نداشت. تعداد ۲۲ سویه در آزمایش تولید ESBL پاسخ مثبت دادند. تمام سویه‌های مولد ESBL از عفونت‌های بیمارستانی جدا گردیده و به بیش از ۸ آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند. الگوی مقاومت تقریباً مشابهی در بین سویه‌های تولید کننده ESBL مشاهده شد. این سویه‌ها به کرنی سیلین، سفنازیدیم، پپراسیلین، سفالکسین، جتتامیسین و سفکسیم مقاوم بوده و غالباً نسبت به سفتی زوکسیم، سفتریکسون، امیکاسین، نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین نیز مقاومت نشان دادند. کلیه سویه‌های مولد ESBL از عفونت‌های بیمارستانی جدا شده بودند.

## بحث

اهمیت کلبسیلا بعنوان پاتوژن انسانی، در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی بخصوص عفونت‌های دستگاه ادراری می‌باشد. این بررسی به منظور تعیین حساسیت سویه‌های کلبسیلا پتومونیه و فراوانی سویه‌های ESBL در تعدادی از نمونه‌های بیمارستان‌های مختلف تهران صورت گرفت. بین دوروش دیسک دیفیوژن و روش رقتی برای تعیین MIC

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی مطلق و نسبی نمونه‌های کلبسیلا پتومونیه جدا شده از بیماران بر حسب نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام

نوع باکتری	Klebsiella pneumoniae			آنتی‌بیوگرام
	R	I	S	
آنتی‌بیوتیک	جمع n	درصد	درصد	درصد
Carbenicillin	۱۰۰	۱۰۰	۰	۰
Piperacillin	۹۰	۵۶	۲۲	۱۲
Nitrofurantoin	۱۰۰	۶۲/۲	۲۴/۵	۱۳/۳
Nalidixic acid	۹۶	۳۱	۳۰	۳۵
Cephalexin	۱۰۰	۳۲/۳	۳۱/۲	۳۶/۵
Cefixime	۹۹	۳۲	۰	۶۷
Gentamicin	۱۰۰	۳۲/۳	۰	۶۷/۷
Ceftazidime	۱۰۰	۳۲	۲	۶۶
Ceftriaxone	۱۰۰	۳۲	۲	۶۶
Ciprofloxacin	۹۶	۲۹	۱	۶۶
Ceftizoxime	۱۰۰	۳۰/۲	۱	۶۸/۸
Amikacin	۱۰۰	۳۰	۱	۶۹
Piperacillin-Tazobactam	۱۰۰	۳۰	۱	۶۹
Imipenem	۱۰۰	۲۸	۴	۶۸
	۱۰۰	۲۸	۴	۶۸
	۹۰	۲۰	۱۲	۵۸
	۱۰۰	۲۲/۲	۱۳/۳	۶۴/۵
	۱۰۰	۲۰	۷	۷۳
	۱۰۰	۲۰	۷	۷۳
	۹۲	۱۳	۱۵	۶۴
	۱۰۰	۱۴/۱	۱۶/۳	۶۹/۶
	۹۹	۹	۱۰	۸۰
	۱۰۰	۹/۱	۱۰/۱	۸۰/۸
	۱۰۰	۲	۲۴	۷۴
	۱۰۰	۲	۲۴	۷۴
	۱۰۰	۰	۰	۱۰۰
	۱۰۰	۰	۰	۱۰۰

در بررسی MIC در ۴۰ نمونه، ۲۷ ایزوله به سفنازیدیم ( $MIC=32$ )، ۲۲ ایزوله به سیپروفلوکساسین ( $MIC=4$ ) و ۳۰ سویه به جتتامیسین ( $MIC=16$ ) مقاومت داشتند. نتایج

جدول شماره ۳- مقایسه نتایج مقاومت به آنتی بیوتیک های CAZ و CIP و GM به دو روش MIC و دیسک دیفیوژن

تعداد کل	نوع آزمایش	آنتی بیوتیک		Ceftazidime		Ciprofloxacin		Gentamicin	
		R	درصد	R	درصد	R	درصد	R	درصد
۴۰	MIC	۲۷	۶۷/۵	۲۲	۵۵	۳۰	۷۵		
۴۰	Disk Diffusion	۲۸	۷۰	۲۰	۵۰	۳۰	۷۵		

جدول شماره ۴- ارتباط الگوی مقاومت آنتی بیوتیک های CAZ و GM و CIP به روش دیسک دیفیوژن نسبت به تولید آنزیم بتا لاکتاماز

وضعیت تولید آنزیم بتالاکتاماز	آنتی بیوتیک												
	CAZ				GM				CIP				جمع
	n	R	I	S	n	R	I	S	n	R	I	S	
	%	n	n	n	%	n	n	n	%	n	n	n	
مثبت	۳	۴	۲۸	۲۵	۵	۰	۳۰	۲۵	۱۱	۵	۱۹	۲۵	
منفی	۵	۰	۰	۵	۴	۱	۰	۵	۲	۲	۱	۵	
جمع	۸	۴	۲۸	۴۰	۹	۱	۳۰	۴۰	۱۳	۷	۲۰	۴۰	
	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	

می باشند. خوشبختانه این دو سویه همانند بقیه سویه ها به ایمنی پنم حساس باقی مانده بودند.

در مورد نیتروفورانتوئین تقریباً ۳۲٪ از نمونه ها مقاوم و ۳۱٪ حد واسط بودند که حاکی از گرایش زیاد سویه های حساس به ایجاد مقاومت حد واسط (Intermediate) می باشد.

میزان مقاومت سویه ها نسبت به جتامایسین (۳۰٪) و سه داروی سفالکسین (۳۲٪)، سفکسیم (۳۰٪) و سفنازیدیم (۲۸٪) نزدیک به هم بوده و در تمامی سویه های مقاوم فعالیت آنزیم بتالاکتاماز وجود داشت. این مسئله می تواند دلیل بر احتمال قرار گرفتن ژن های مقاومت بر روی یک عامل متحرک ژنتیکی (پلاسمید) باشد. فعالیت بتالاکتامازی در تمام سویه های مقاوم به سیروفلوکساسین نیز مشاهده گردید. انتقال همزمان ژن های کد کننده مقاومت به سفالوسپورین ها، جتامایسین و سیروفلوکساسین توسط یک پلاسمید در گزارشات علمی وجود دارد (۱۸-۱۶). وجود پلاسمیدهای

در آنتی بیوگرام همخوانی وجود داشت که علت آن تهیه دیسک های حاوی آنتی بیوتیک از منبع معتبر می باشد.

نتایج حاکی از مقاومت ۱۰۰٪ سویه ها نسبت به کربنی سیلین بوده و بدنبال آن بیشترین مقاومت نسبت به پیراسیلین (۶۲٪) مشاهده گردید. مقاومت نسبت به کربنی سیلین از نوع مقاومت ذاتی (Intrinsic) و با واسطه کروموزوم بوده و لذا میزان فراوان آن قابل انتظار است (۱۴، ۱۵). ولی مقاومت به پیراسیلین بدلیل فعالیت آنزیم بتالاکتاماز بوده که در اغلب سویه های مورد مطالعه تولید می گردد. در این خصوص تازوباکتام بخوبی اثر آنزیم را خنثی نموده و لذا کاربرد دیسک ترکیبی پیراسیلین/ تازوباکتام، میزان مقاومت را به ۲٪ کاهش داد. این میزان از مقاومت اگرچه اندک به نظر می رسد ولی بلحاظ اپیدمیولوژی حائز اهمیت بوده و می تواند دلیلی بر پیدایش احتمالی فنوتیپ AmpC در جمعیت کلیسیلا باشد. سویه های با فنوتیپ AmpC نسبت به سفامایسین ها هم مقاوم

در این مطالعه ۱۰۰ نمونه کلبسیلا پتومونیه طبق استاندارد NCCLS و با استفاده از دیسک‌های ترکیبی از نظر وجود آنزیم ESBL غربال و در نتیجه ۲۲٪ مثبت بودند. این رقم بیشتر از میزانی است که ۱۳ کشور اروپایی، ۳ کشور در منطقه خاور دور و آفریقای جنوبی (۱۸/۲٪) گزارش شده است ولی از میزان گزارش شده برای استرالیا و کانادا بمراتب بیشتر است. بیشترین فراوانی گزارش شده از این سویه‌ها (۴۵٪) مربوط به آمریکای لاتین می‌باشد (۲۴-۲۲).

بر اساس نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام بنظر می‌رسد که ایمی‌پنم بهترین دارو برای درمان عفونت‌های حاد ناشی از سویه‌های تولید کننده ESBL در ایران باشد. اساساً کاربام‌ها در برابر قدرت هیدرولیز کنندگی بتالاکتام‌ها مقاومت نشان داده و بدلیل کوچکی مولکول قادر به نفوذ بداخل سلول باکتری از طریق پورین می‌باشند. نتایج درمانی خوبی بدنیاال استفاده از این آنتی‌بیوتیک در مقابله با سویه‌های مولد ESBL گزارش شده است (۲۴). با این وجود گزارشات متعددی از پیدایش مقاومت نسبت به ایمی‌پنم با مکانیسم‌های مختلف در سویه‌های کلبسیلا پتومونیه از کشورهای جهان وجود داشته که اهمیت خطرات ناشی از استفاده بی‌رویه از این آنتی‌بیوتیک را نمایان می‌سازد. بدلیل محدود بودن داروهای موجود بر علیه سویه‌های تولید کننده ESBL باید تدابیر لازم برای پیش‌گیری و کنترل این مقاومت به عمل آید. استفاده مناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها و جلوگیری از مصرف بی‌رویه سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف گامی در جهت کاهش مقاومت در جمعیت باشد.

خاص که مرتبط با مقاومت به هر سه دسته دارو فوق می‌باشد نیز در سویه‌های مورد مطالعه نیز یافت شده است که این مسئله نگران کننده است. مقاومت نسبت به آمیکاسین (۹٪) کمتر از جنتامایسین بوده و لذا در صورت لزوم می‌تواند همراه با سایر داروها مصرف نمود.

در تجویز دو آنتی‌بیوتیک سفتریکسون و سفتری‌زوکسیم با توجه مقاومت حد واسط سویه‌ها باید دقت و مطالعه بیشتری صورت بگیرد. میزان حساسیت بالا و عدم وجود مقاومت حد واسط نسبت به نالیدیکیک اسید نشان می‌دهد که این دارو همچنان از موقعیت نسبتاً خوبی برای درمان عفونت‌های ادراری کلبسیلانی برخوردار است. این مسئله می‌تواند بدلیل کاهش مصرف آن و گرایش زیاد به استفاده از سپروفلوکساسین در سال‌های اخیر روی داده باشد. نکته قابل توجه در این خصوص افزایش مقاومت حد واسط به آنتی‌بیوتیک اخیر (۲۸/۴٪) می‌باشد.

آنزیم‌های ESBL به تیره‌های مختلفی همچون TEM, SHV و OXA تعلق و حد اقل ۱۱۵ نوع آنزیم در این سه خانواده وجود دارد (۱۹). طبق توصیه کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه در آمریکا (NCCLS)، سویه‌های مقاوم به سفنازیدیم، سفتریکسون، سفوتاکسیم یا آزترونام می‌بایست از نظر وجود ESBL غربال شوند (۲۰). در صورت وجود سویه مولد ESBL از سفالوسپورین‌ها به تنهایی نمی‌توان برای درمان استفاده نمود و در صورت عدم تجویز داروهای موثر دیگر بر علیه آنها باید انتظار تلفات بالا را بویژه در بیماران باکتریمیک داشت (۲۱).

## منابع

1. Babypadmini. S, Appalaraju. B, Extended Spectrum  $\beta$ -lactamases in Urinary Isolates of *Esherishia coli* and *Klebsiella pneumoniae* – Prevalence and Susceptibility Pattern in a Territory Care Hospitals, Indian. J. Med. Microbe, 2004; 22(3):172-174.
2. Essack SY. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase-producers. FEMS Microbiol Lett. 2000 Sep 15;190(2):181-4.
3. Kovtunovych G, Lytvynenko T, Negrutska V, Lar O, Brisse S, Kozyrovskaya N. Identification of *Klebsiella oxytoca* using a specific PCR assay targeting the polygalacturonase *pehX* gene. Res Microbiol. 2003 Oct;154(8):587-92.
4. Gastmeier P. Nosocomial urinary tract infections: many unresolved questions. Clin Microbiol Infect. 2001 Oct;7(10):521-2.
5. Duggan JM, Oldfield GS, Ghosh HK. Septicemia as a hospital hazard. J Hosp Infect. 1985 Dec;6(4):406-12.
6. Montgomerie JZ. Epidemiology of *Klebsiella* and hospital-associated infections. Rev Infect Dis. 1979 Sep-Oct;1(5):736-53.
7. Podschun, R, and Ulimann, U. 1998. *Klebsiella* spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Clin. Microbiol. Rev. 11: 589-603.
8. French GL, Shannon KP, Simmons N. Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broad-spectrum cephalosporins and beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 beta-lactamase. J Clin Microbiol. 1996 Feb;34(2):358-63.
9. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med. 1993 Sep 1;119(5):353-8.
10. Sirot J, Chanal C, Petit A, Sirot D, Labia R, Gerbaud G. *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae producing novel plasmid-mediated beta-lactamases markedly active against third-generation cephalosporins: epidemiologic studies. Rev Infect Dis. 1988 Jul-Aug;10(4):850-9.
11. National committee on Clinical Laboratory Standards. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; NCCLS Document M7A5 Volume 20 No2 January 2000.
12. Bradford, P, A., 2001. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in the 21<sup>st</sup> Century: Characterization, Epidemiology and Detection of this Important Resistance Threat. Clin. Microbiol. Rev. 14:933-951.
13. Gheldre, Y, D., Aresani, V, Berhin, C., Delmee, M and Glupczynski, Y., 2003. Evaluation of Oxoid Combination Discs for Detection of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase. J. Antimicrobiol. Chemother. 52:591-597.
14. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 1985 Aug;28(2):302-7.
15. -Sykes RB, Matthew M. The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1976 Jun;2(2):115-57.
16. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet. 1998 Mar 14;351(9105):797-9.
17. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, Sader HS, Kugler K, Beach M. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 Clin Infect Dis. 1999 Sep;29(3):595-607.
18. Sader HS, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of important pathogens and the antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in the United States. II. Study of the intra- and interlaboratory dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-

- producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1994 Dec;20(4):203-8.
19. Jacoby G, Bush K. Amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended spectrum and inhibitor resistant betalactamases. Available at: <http://www.lahey.org/studies/webt.htm>.
20. National committee on Clinical Laboratory Standards. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eight International Supplement. NCCLS Document M 100-58, 1998
21. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med.* 1993 Sep 1;119(5):353-8.
22. Winokur PL, Canton R, Casellas JM and Legakis N. Variations in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clinical Infectious Disease* 2001 ;32 (Suppl 2) S:94-S 103.
23. Jan M. Bella, John D. Turnidgea, Ana C. Galesb, Michael A. Pfallerc, Ronald N. Jonesd, the SENTRY APAC Study Groupe . Prevalence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998 –99). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 42 (2002) 193–198.
24. Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, Johnson JL, Dowzicky MJ, Wu DH, Visalli MA, Bradford PA. determining incidence of extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant Enterococcus faecium and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Aug;24(2):119-24.