

## بررسی فراوانی آنتروباکتریاسه تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف در بخشهای مراقبت ویژه

### چکیده

اکبر میرصالحیان\*

فرخ اکبری نخجوانی

امیر پیمانی

فرشته جبل عاملی

سید محمد میرافشار

محمد حمیدیان

گروه میکروب شناسی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** شیوع باکتریهای تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) در بخشهای ICU منجر به محدود شدن راههای کنترل عفونت و گزینههای درمانی صحیح شده است. هدف مطالعه تعیین فراوانی و ارزیابی اپیدمیولوژی گونه‌های آنتروباکتریاسه مولد ESBL در بیماران بخش‌های ICU می‌باشد.

**روش بررسی:** ابتدا به مدت هفت ماه تعداد ۱۵۰ نمونه از ادرار، خلط، خون، زخم و سایر منابع بالینی بیماران بستری در بخش ICU جمع‌آوری سپس باکتریها ایزوله و تعیین هویت شدند. سپس از نظر تولید ESBLs، با استفاده از روش (DAD) مطابق دستورالعمل NCCLS غربالگری شدند. گونه‌های که در معیارهای غربالی ESBL قرار گرفتند، با استفاده از آزمایشهای تاییدی در حضور کلانولانیک اسید بررسی شدند.

**یافته‌ها:** از مجموع ۱۵۰ ایزوله، ۱۳۳ (۸۹/۳٪) نمونه حداقل به یکی از نشانگرهای سفالوسپورین مورد آزمایش مقاوم بودند. ۱۲۱ (۸۰/۶٪) ایزوله به تمامی نشانگرهای مورد مطالعه مقاومت نشان دادند. ۸۹ (۵۹/۳٪) از ایزوله‌ها تولیدکننده ESBL بودند. شایع‌ترین گونه‌های آنتروباکتریاسه تولیدکننده ESBL عبارت بودند از: کلبسیلا پنومونیه ۳۳ (۷۶/۷۴٪)، اشرشیاکلی ۲۰ (۶۰/۶۰٪)، آنتروباکترکلوآکه ۸ (۴۷/۰۵٪) و ضمناً تمامی نمونه‌ها به ایمی پنم حساس بوده‌اند.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر حاکی از آن است که باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه مولد ESBLs در بیماران بخش ICU از شیوع بالایی برخوردارند. افزایش میزان این گونه‌ها غالباً ناشی از تجویز غیرمنطقی آنتی‌بیوتیک‌ها است که رفع این مشکل مستلزم به‌کارگیری عوامل ضد میکروبی جدید و محدود نمودن استفاده غیرضروری از عوامل ضد میکروبی و افزایش بهره‌گیری از ابزارهای کنترل عفونت می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** Extended Spectrum  $\beta$ - Lactamase (ESBL)، آنتروباکتریاسه، Intensive Care Unit (ICU)

\*نویسنده مسئول: تهران، خیابان پورسینا، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی، تلفن: ۸۹۵۵۸۱۰  
email: mirsaleh@sina.tums.ac.ir

### مقدمه

گرفته‌اند. باکتریهای تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف به‌واسطه توانایی هیدرولیز اکثر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به‌عنوان یک مشکل اساسی در جوامع پزشکی مطرح‌اند.<sup>۱</sup> از زمان شناسایی این آنزیم‌ها در سال ۱۹۸۳ به‌علت انتشار سریع آنها، شاهد شیوع فراوانی از آنها در سراسر جهان هستیم. تاکنون بیش از ۱۵۰ نوع ESBL از سراسر جهان

مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی به‌عنوان یک مشکل اساسی در درمان و کنترل عفونت‌ها محسوب می‌شوند. در سالهای اخیر باکتریهای تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف Extended Spectrum  $\beta$ - lactamases (ESBLs) در سراسر جهان شیوع فراوانی یافته‌اند به‌طوری که کاربرد داروهای ضد میکروبی با وجود این آنزیم‌ها مورد تحلیل زیادی قرار

تحقیق در این راستا می‌تواند به سیستم بهداشتی و درمانی کشور کمک شایان توجهی نماید.

### روش بررسی

نمونه مورد بررسی در این مطالعه، نمونه‌های بالینی بجز مدفوع بیماران بستری در بخش ICU بود. بدین منظور، بخش‌های ICU سه بیمارستان آموزشی دکتر شریعتی، سینا و مرکز طبی کودکان طی مدت هفت ماه (از اواسط اسفندماه ۱۳۸۳ تا اواسط مهرماه ۱۳۸۴) جهت نمونه‌گیری انتخاب گردید. در این مطالعه به‌شکل سرشماری کلیه نمونه‌های بیماران بستری در بخش ICU که برای اولین بار به آزمایشگاه میکروب‌شناسی بیمارستان ارسال می‌گردید، بر روی دو محیط بلاداگار و EMB کشت داده شده و به مرکز تحقیقاتی گروه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی انتقال داده شدند. سپس این نمونه‌ها با استفاده از ۱۲ آزمون بیوشیمیایی مربوط به شناسایی خانواده آنتروباکتریاسه تعیین هویت شده و در مجموع ۱۵۰ نمونه از باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه جمع‌آوری شدند. برای تجزیه و تحلیل نتایج از نرم افزار EXCEL استفاده شد.

غربالگری اولیه ارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL با استفاده از روش DAD انجام شد. در این روش ابتدا پس از تهیه محیط مولر هیتون آگار (۷/۴ تا ۷/۲ pH) (Oxoid)، سوسپانسیون میکربی استاندارد با غلظت نیم مک‌فارلند تهیه شد. ۱۵ دقیقه پس از پخش کردن کامل سوسپانسیون میکربی بر روی محیط مزبور پنج دیسک آنتی‌بیوتیک سفنازیدیم، سفوتاکسیم، آزترونام، سفتریاکسون و سفپودوکسیم به‌همراه ایمی‌پنم به فاصله حداقل ۲/۵ cm از یکدیگر قرار داده شدند. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۵°C با استفاده از خط‌کش هاله عدم رشد اطراف هر دیسک اندازه‌گیری و نتایج آن در فرم‌های تهیه شده ثبت شد. برای تایید تولید ESBL در ارگانسیم‌های غربالی مثبت از آزمون Combined Disk استفاده شد. در این آزمون همانند الگوی روش DAD غربالی، پس از تهیه محیط مولر هیتون آگار، سوسپانسیون میکربی با غلظت نیم مک‌فارلند به‌طور کامل بروی محیط مزبور پخش گردید. سپس دیسک‌های سفنازیدیم، سفنازیدیم-کلاولانیک اسید، سفوتاکسیم و سفوتاکسیم-کلاولانیک اسید به فاصله حداقل ۲/۵ cm از یکدیگر بروی محیط قرار داده شدند. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۵°C هاله عدم رشد اطراف دیسک حاوی

گزارش شده که غالباً از باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه جداسازی شده‌اند<sup>۲</sup> به دنبال رشد روز افزون ارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL. امروزه شاهد گزارشات متعددی مبنی بر شیوع گسترده آنها در بخش‌های مراقبت ویژه (ICU) هستیم که این امر غالباً به دلیل مصرف داروهای بتالاکتام وسیع‌الطیف در این بخش می‌باشد. از طرفی شرایط خاص بیماران، بستری طولانی مدت آنها و راهکارهای درمانی سریع و تهاجمی (مانند کاتترهای ادراری، کاتترهای داخل عروقی و لوله تراشه)، از دیگر عوامل افزایش این الگوی مقاومت دارویی در بخش ICU هستند.<sup>۳</sup>

بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف از کلاس ملکولی A یا D هستند که عمدتاً توسط مهارکننده‌های بتالاکتاماز از جمله کلاولانیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام مهار می‌شوند. این آنزیم‌ها غالباً توسط پلاسמידهای بزرگ (بالای ۱۰۰ kb و یا بیشتر) کد می‌شوند که از یک سویه باکتریایی به سویه دیگر و یا بین گونه‌های دیگر باکتریایی قابل انتقال هستند. ESBLها به‌واسطه ایجاد جهش و یا به دنبال آن جایگزینی اسیدهای آمینه به‌ویژه در جایگاه فعال بتالاکتامازهای SHV، TEM به‌وجود آمده‌اند که این تغییرات ساختمانی عمده، فعالیت بتالاکتامازی این موتانت‌ها را به سمت نسل سوم سفالوسپورین‌ها افزایش می‌دهد.<sup>۱</sup> بهترین روش برای شناسایی بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف، یک غربالگری اولیه برای حساسیت کاهش‌یافته نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پیشنهادی NCCLS است و سپس انجام آزمون‌های تائیدی Combined Disk برای اثبات اثر سینرژسم بین یک نشانگر سفالوسپورین و یک مهارکننده بتالاکتاماز است. روش پیشنهادی Natural Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) برای اهداف غربالی، آزمون دیسک آگار دیفیوژن (DAD) و برای اهداف تاییدی، آزمون Combined Disk است.<sup>۱</sup> ارگانسیم‌های تولیدکننده ESBLهای از لحاظ بالینی بسیار با اهمیت هستند، زیرا الگوی مقاومت دارویی گسترده‌ای از خود نشان می‌دهند و باعث افزایش مرگ و میر بیماران به‌ویژه در بخش ICU بیمارستان‌ها می‌شوند.<sup>۴</sup> لذا لزوم به‌کارگیری راهکارهای درمانی بهینه و ابزارهای مناسب کنترل عفونت جهت کاهش شیوع این ارگانسیم‌ها ضروری است. از آنجاکه شناسایی این باکتریها به‌صورت روتین در آزمایشگاه‌ها صورت نمی‌گیرد، آشنایی با این روش‌ها و چگونگی تفسیر نتایج حاصل از آنها از نیازهای فعلی آزمایشگاه‌های تشخیصی بوده و این

ترشحات جلدی بود. از سایر منابع بالینی نیز دو مورد کلبسیلا پنومونیه (یک مورد از مایع نخاع و یک مورد از مایع برونش) یک مورد پروتئوس ولگاریس از کشت ترشحات گوش جداسازی شد. (جدول شماره ۱)

### نتایج آزمون‌های غربالی

بر اساس نتایج حاصل از آزمون غربالی دیسک آگار دیفیوژن، ۱۳۳ (۸۹/۳۳٪) نمونه وارد مرحله تاییدی تولید ESBL شدند (نمودار شماره ۱)، یعنی حداقل به یکی از نشانگرهای سفالوسپورین مورد مطالعه مقاوم بودند. ۱۲۱ (۸۰/۶٪) نمونه به تمامی نشانگرهای مورد مطالعه مقاومت نشان دادند و تمامی نمونه‌ها نسبت به ایمی پنم حساس بودند.

### نتایج آزمون‌های تائیدی:

بر اساس نتایج حاصل از آزمون تائیدی Combined Disk، ۸۹ (۵۹/۳۳٪) از نمونه‌های غربالی، تولیدکننده نهایی ESBL بودند. سه نمونه مولد ESBL تنها اثر افزایشی سفنازیدیم-کلاولانیک اسید در مقابل سفنازیدیم را نشان دادند. همانطور که در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است خلط و تراشه به‌عنوان بیشترین منبع ارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL و کلبسیلا پنومونیه به‌عنوان شایع‌ترین گونه تولیدکننده این آنزیم‌ها شناسایی شدند.

کلاولانیک اسید نسبت به بدون کلاولانیک اسید سنجیده شد. به‌طوری که اگر هاله عدم رشد اطراف دیسک سفنازیدیم-کلاولانیک اسید  $\leq 5$  میلی‌متر بیشتر از سفنازیدیم و یا اینکه هاله عدم رشد اطراف دیسک سفنوتاکسیم-کلاولانیک اسید  $\leq 3$  میلی‌متر بیشتر از سفنوتاکسیم بود وجود ESBL در نظر گرفته شد. نتایج حاصل از این آزمون نیز در فرم‌های مربوطه ثبت شد.<sup>۵</sup> جهت کنترل کیفی، در این آزمون از کلبسیلا پنومونیه ATCC 700603 به‌عنوان کنترل مثبت و اشریشیاکلی ATCC 25922 به‌عنوان کنترل منفی استفاده شد.<sup>۵</sup>

### یافته‌ها

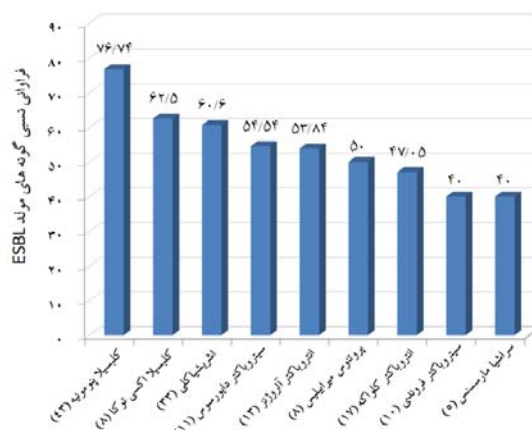
در این مطالعه از مجموع ۱۵۰ نمونه بالینی، ۶۱ نمونه از بخش ICU بیمارستان دکتر شریعتی، ۴۶ نمونه از بخش ICU بیمارستان سینا و ۴۳ نمونه از بخش ICU مرکز طبی کودکان جمع‌آوری گردید. ۶۰ (۴۰٪) نمونه از کشت ادرار و کاتتر ادراری، ۴۸ (۳۳٪) نمونه از کشت خلط و تراشه، ۲۸ (۱۸/۶۶٪) نمونه از خون، ۱۱ (۷/۳۳٪) نمونه از زخم و ترشحات جلدی و بالاخره ۳ (۲٪) نمونه از سایر نمونه‌های بالینی جمع‌آوری شدند. اشریشیاکلی شایع‌ترین باکتری جداسازی شده از کشت ادرار و کاتتر ادراری و کلبسیلا پنومونیه نیز شایع‌ترین باکتری جدا شده از کشت خلط و تراشه، خون، زخم و

جدول ۱: فراوانی باکتریهای خانواده آنتراباکتریاسه در نمونه‌های بالینی جمع‌آوری شده از بخش ICU

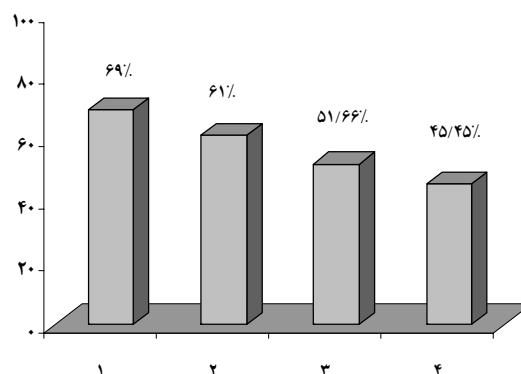
سایر منابع*	زخم و ترشحات جلدی	خون و کاتتر وریدی	خلط و تراشه	ادرار و کاتتر ادراری	مجموع تعداد (درصد)	فراوانی باکتری
۲(۰/۶۶/۶)	۳(۰/۲۷/۲)	۷(۰/۲۵)	۱۹(۰/۳۹/۵)	۱۲(۰/۲۰)	۴۳(۰/۲۸/۶)	<b>K. pneumoniae</b>
-	۳(۰/۲۷/۲)	۴(۰/۱۴/۲)	۴(۰/۸/۳)	۲۲(۰/۳۶/۶)	۳۳(۰/۲۲)	<b>E. coli</b>
-	۱(۰/۹)	۴(۰/۱۴/۲)	۸(۰/۱۶/۶)	۴(۰/۶/۶)	۱۷(۰/۱۱/۳)	<b>E. cloacae</b>
-	-	۳(۰/۱۰/۷)	۴(۰/۸/۳)	۶(۰/۱۰)	۱۳(۰/۸/۶)	<b>E. aerogenes</b>
-	۱(۰/۹)	۴(۰/۱۴/۲)	۴(۰/۸/۳)	۲(۰/۳/۳)	۱۱(۰/۷/۳)	<b>C. diversus</b>
-	-	۲(۰/۷/۱)	۴(۰/۸/۳)	۴(۰/۶/۶)	۱۰(۰/۶/۶)	<b>C. freundii</b>
-	-	۲(۰/۷/۱)	۵(۰/۱۰/۴)	۱(۰/۱/۶)	۸(۰/۵/۳)	<b>K. oxytoca</b>
-	۲(۰/۱۸/۱)	۱(۰/۳/۵)	-	۵(۰/۸/۳)	۸(۰/۵/۳)	<b>P. mirabilis</b>
-	-	۱(۰/۳/۵)	-	۴(۰/۶/۶)	۵(۰/۳/۳)	<b>S. marcescens</b>
۱(۰/۳۳/۳)	۱(۰/۹)	-	-	-	۲(۰/۱/۳)	<b>P. vulgaris</b>
۳(۰/۲)	۱۱(۰/۷/۳)	۲۸(۰/۱۸/۶)	۴۸(۰/۳۲)	۶۰(۰/۴۰)	۱۵۰	مجموع کل

\* سایر منابع بالینی جدا شده عبارتند از مایع CSF (یک مورد کلبسیلا پنومونیه) مایع برونش (یک مورد کلبسیلا پنومونیه) و ترشحات گوش (یک مورد پروتئوس ولگاریس)

هستند. بستری طولانی مدت بیماران نیز از دیگر عوامل زمینه‌ساز آلودگی با این ارگانسیم‌ها است. در این مطالعه کلبسیلا پنومونیه (۲۸/۲۶٪)، اشرشیاکلی (۲۲٪) و گونه‌های انتروباکتر (۲۰٪) به ترتیب فراوانترین باکتریهای جدا شده از بخش ICU بیمارستانهای مورد مطالعه بودند در مطالعه مشابهی که در سال ۲۰۰۰ توسط Mendes و همکارانش<sup>۶</sup> در برزیل انجام شد از مجموع ۷۶ نمونه کلبسیلا پنومونیه (۲۷/۸۴٪)، اشرشیا کلی (۲۷/۲۷٪) و گونه‌های انتروباکتر (۲۳/۲۹٪) از فراوانترین ایزوله‌های جمع‌آوری شده از بخش ICU بودند. با انجام آزمون غربالی دیسک آگار دیفیوژن ۸۹ (۸۸/۶۶٪) نمونه وارد مرحله نهایی تولید ESBL شدند. تمامی نمونه‌های مورد بررسی نسبت به ایمی‌پنم حساس بودند درحالیکه در مطالعه‌ای که Vanco و همکارانش<sup>۷</sup> در سال ۲۰۰۲ در ویتنام انجام دادند ۵/۶٪ از ایزوله‌ها به ایمی‌پنم حساس بودند که عامل اصلی مقاومت به ایمی‌پنم، استفاده بیش از حد این داروی موثر بر ESBL گزارش شد. با انجام آزمون‌های تأییدی بر روی ارگانسیم‌های غربالی مولد ESBL به روش Combined disk، ۸۹ (۵۹/۳۳٪) نمونه تولیدکننده نهایی ESBL بودند که سه ایزوله تنها با استفاده از سفتازیدیم اثر کلانولانیک اسید را نشان دادند که این امر به نظر می‌رسد به علت بروز انواع خاصی از ESBL در این مطالعه است که تنها نسبت به سفتازیدیم مقاومت نشان می‌دهند. در این ایزوله‌ها سفوتاکسیم در طیف حساس قرار داشت. از مجموع باکتریهای خانواده آنترو باکتریاسیه تولیدکننده ESBL، کلبسیلا پنومونیه ۷۶/۷۴٪، اشرشیاکلی ۶۰/۶۰٪ و انتروباکتر کلواکه ۴۷/۰۵٪ به ترتیب شایع‌ترین ارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL بودند. در بررسی مشابهی که توسط LIBR-Zhou YF<sup>۸</sup> در بین سالهای ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۰ از بیماران بستری در بخش ICU انجام شد، کلبسیلا پنومونیه ۶۶/۷٪ و اشرشیا کلی ۴۷/۴٪ تولیدکننده ESBL بودند. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۳ توسط Tsu-Lanwn<sup>۹</sup> و همکارانش از بخش ICU بیمارستان‌های تایوان انجام شد، پس از انجام آزمون‌های غربالی و تأییدی، از ۸۸ ایزوله مولد ESBL، کلبسیلا پنومونیه ۲۵/۵۶٪، انتروباکترکلواکه ۲۹/۵۴٪ و اشرشیا کلی ۱۸/۱۸٪ فراوانترین ایزوله‌های مولد ESBL بودند. همچنین در مطالعه‌ای که توسط H.Hakim و Z.Daoud<sup>۱۰</sup> در سال ۲۰۰۳ در لبنان انجام شد، بالاترین میزان تولید ESBL در کلبسیلا پنومونیه ۳۴/۸٪ و اشرشیا کلی ۲۸/۱٪ گزارش شد. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه در مقایسه با سایر مطالعات فوق‌الذکر، شیوع



نمودار-۱: فراوانی گونه‌های آنتروباکتریاسه تولیدکننده ESBL جدا شده از بخش ICU



نمودار-۲: فراوانی باکتریهای تولیدکننده ESBL به تفکیک محل نمونه‌های جمع‌آوری شده از بخش ICU ۱- خلط و تراشه ۲- خون و کاتر وریدی ۳- ادرار و کاتر ادراری ۴- زخم و ترشحات جلدی

## بحث

بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف در دو دهه اخیر افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته‌اند. این باکتریها به علت غیرفعال‌سازی طیف وسیعی از داروهای بتالاکتام به‌ویژه نسل سوم سفالوسپورین‌ها و مونوباکتام‌ها، مشکلات فراوانی را برای درمان ایجاد کرده‌اند. پیدایش و انتشار این باکتریها به نظر می‌رسد که غالباً ناشی از استفاده گسترده داروهای بتالاکتام وسیع‌الطیف در بخش‌های مختلف بیمارستان باشد به طوری که امروزه شاهد افزایش روزافزون باکتریهای تولیدکننده ESBL در بخش‌های مراقبت ویژه هستیم. بیماران بستری در بخش ICU غالباً به علت ضعف سیستم ایمنی و بیماریهای شدیدی که از آنها رنج می‌برند مستعد آلوده شدن با ارگانسیم تولیدکننده بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف

خانواده آنتروباکتریاسه تولیدکننده ESBL در این مطالعه هستیم که به نظر می‌رسد تنوع باکتریهای خانواده آنتروباکتریاسه جدا شده از ICU مراکز مورد مطالعه و انتشار سریع ژنهای پلاسمیدی کدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف از عوامل مهم آن باشند. در پایان امید آن است که با بهره‌گیری از الگوی صحیح مصرف آنتی‌بیوتیک و محدودسازی استفاده از داروهای بتالاکتام به ویژه سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف و به‌کارگیری برنامه‌های چرخشی آنتی‌بیوتیک‌ها، شاهد کاهش شیوع سویه‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف و سایر الگوهای مقاومت دارویی در بخش ICU باشیم.

ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL در بخش ICU مراکز انتخابی کشور ما، بیش از نتایج بدست آمده سایر مطالعات انجام شده است. به نظر می‌رسد که استفاده گسترده از داروهای بتالاکتام وسیع‌الطیف به ویژه نسل سوم سفالوسپورین‌ها و عدم بهره‌گیری از راهکارها و ابزارهای مناسب کنترل عفونت عامل عمده پیدایش و افزایش ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL باشند. هر چند که براساس نتایج حاصل از این مطالعه همانند اکثر مطالعات انجام یافته، کلبسیلا پنومونیه و کلبسیلا اکسی توکا و اشرشیا کلی عمده‌ترین ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL هستند ولی با این حال شاهد افزایش سایر گونه‌های

## References

1. Stunenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47: 273-95.
2. RUPP ME, FEY PD. Extended Spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) producing Enterobacteriaceae Review. *Drugs* 2003; 63: 353-65.
3. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134: 298-314.
4. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005; 33: 104-7.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria 2004; M100-S14.
6. Mendes C, Hsiung A, Kiffer C, Oplustil C, Sinto S, Zoccoli C, Mystic Study Group. Evaluation of the in vitro activity of 9 antimicrobials against bacterial strains isolated from patients in intensive care units in brazil: MYSTIC Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis* 2000; 4: 236-44.
7. Cao V, Lambert T, Nhu DQ, Loan HK, Hoang NK, Arlet G, et al. Distribution of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3739-43.
8. Zhou L. Pathogenes and associated factors of infections in PICU. shanghai second medical university affiliated shanghai childrens medical center: 2001.
9. Wu TL, Chia JH, Su LH, Kuo AJ, Chu C, Chiu CH. Dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in pediatric intensive care units. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4836-8.
10. Daoud Z, Hakime N. Prevalence and susceptibility patterns of extended-spectrum betalactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in a general university hospital in Beirut, Lebanon. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16: 233-8.

## Frequency of extended spectrum $\beta$ -Lactamase producing Enterobacteriaceae in intensive care units

Mirsalehian.A \*  
Nakhjavani.F  
Peymani.A  
JabalAmeli.F  
Mirafshar.S M  
Hamidian.M

Department of Microbiology,  
Tehran University Of Medical  
Science.

### Abstract

**Background:** The incidence of ESBL producing species have been steadily increased in recent years, resulting in limitation of infection control issues and therapeutic options. The purpose of this study was to evaluate prevalence of Enterobacteriaceae and also assess epidemiology ESBL producing strains isolated from patients admitted in ICUs.

**Methods:** A total of one hundred fifty isolates were collected from urine, sputum, blood, wound and other clinical samples from patient admitted in ICU and then were identified by biochemical tests. All of the samples were screened by DAD method according to The NCCLS Guideline. The species that met NCCLS screening criteria was further tested for Clavulanic Acid effect by confirmatory method.

**Results:** A total of one hundred fifty isolates, 133 (89.3%) were found to be resistant at least on of the indicators cephalosporin tested according to NCCLS Guideline. 121 (80.6%) of the isolates were resistant to all the indicators tested. 89 (59.3) isolates were confirmed as ESBL producers. The number of isolates ESBL producing was as follow: *Klebsiella pneumoniae* 33 (76.74%), *E.coli* 20 (60.60%), *Enterobacter cloacae* 8 (47.05%), *Citrobacter diversus* 6 (54.54%), *Enterobacter aerogenes* 7 (53.84%), *Citrobacter freundii* 4 (40%), *Klebsiella oxytoca* 6 (62.5%), *Proteus mirabilis* 4 (50%), *Serratia marcescens* 2 (40%), *Proteus Volgaris* 0%. All of the isolates sensitive to imipenem.

**Conclusion:** The present study shows high prevalence of ESBL producing Enterobacteriaceae from patients admitted in ICU. The increased rate of these species in most cases due to the administration of inadequate and irrational antimicrobial therapy. To overcome this problem, it needs to develop new antimicrobial agents, limiting the Unnecessary Use of antimicrobial and increasing compliance with infection control issues.

**Keywords:** ESBL, Enterobacteriaceae, ICU.

\* Corresponding author: School of  
Medicine, Poursina Ave., Tehran.  
Tel: +98-21-88955810  
email: mirsaleh@sina.tums.ac.ir