مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۳، شماره ۷، صفحات ۵۴۳ تا ۵۵۰، (۱۳۸۴)

# مقاومت داروئی ایزوله های کلبسیلا پنومونیه جدا شده و تعیین فراوانی سویه‌های تولید کننده بتا لاکتامازهای وسیع‌الطیف ۸۳-۱۳۸۲

دکتر گلاویژ اعتمادی (استادیار)*، دکتر سیاوش صادقیان (استادیار)**، دکتر عارف امیرخانی (دانشیار)***، دکتر سرور اسدی (دانشیار)****، اکرم شهرابی‌فراهانی (کارشناس ارشد)*****، مروه رحمتی (کارشناس ارشد)**، دکتر محمدمهدی فیض‌آبادی (دانشیار)******

* بخش داخلی، بیمارستان شهید چمران، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** گروه میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
*** بخش اپیدمیولوژی، انستیتو پاستور ایران
**** گروه بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
***** سازمان ملی انتقال خون ایران
****** گروه میکروب‌شناسی، دانشگاه الزهرا

## چکیده

**مقدمه:** هدف از این مطالعه بررسی مقاومت داروئی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران ایرانی و تعیین میزان فراوانی سویه‌های مقاوم به سفالوسپورین‌های نسل جدید بوده که دارای آنزیم‌های بتا لاکتاماز با طیف گسترد می‌باشند.

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

**یافته‌ها:** ایمی‌پنم موثرترین دارو بر علیه سویه‌های کلبسیلا بوده (۱۰۰٪) و بدنبال آن آمیکاسین (۸۰/۸٪)، پیپراسیلین/تازوباکتام (۷۴٪)، سیپروفلوکساسین (۷۳٪)، جنتامایسین (۶۹٪)، سفتازیدیم (۶۸٪) و نالیدیکسیک اسید (۶۷/۷٪) قرار داشتند. کلیه سویه‌های مقاوم به سفتازیدیم، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین از نظر تولید آنزیم بتالاکتاماز مثبت بودند. ۲۲ ایزوله (۲۲٪) از نظر تولید ESBL مثبت بوده و تمامی آنها به بیش از ۸ آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** با توجه به گزارش پیدایش مقاومت نسبت به ایمی‌پنم 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 می‌باشد. فراوانی سویه‌های دارای ESBL در نمونه‌های مورد مطالعه در حد کشورهای اروپائی بوده ولی احتمال افزایش آنها بدلیل حضور پلاسمیدهای حامل ژن‌های کد کننده مقاومت وجود دارد. ارتباط معنی‌داری بین مقاومت نسبت به سفتازیدیم، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین با تولید آنزیم بتالاکتاماز وجو د داشته و حاکی از پیوستگی ژن‌های مربوطه و احتمال انتقال همزمان آنها توسط پلاسمید می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** کلبسیلا پنومونیه، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، عفونت‌های بیمارستانی، بتالاکتامازهای با طیف گسترده

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29 ]

# مقدمه

کلبسیلاها پاتوژن‌های فرصت‌طلبی از خانواده آنترو باکتریاسه هستند که موجب سپتی‌سمی، باکتریمی، آنتریت نوزادان، منتژیت، 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 آزترئونام، نسل سوم سفالوسپورین‌ها (باستثنای سفتازیدیم) و همچنین ترکیبات مهار کننده 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 می باشد (۱،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 باکتریمی بعد از سودو موناس ائروژینوزا 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 (۱۰-۸). 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 تولید کننده 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 دارونی سویه‌های کلبسیلا و فراوانی سویه‌های مقاوم به سفالوسپورین های 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 براث، لیزین دکربوکسیلاز و اورنیتین دکربوکسیلاز انجام گرفت (۷).

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29 ]

## آزمایشات حساسیت داروئی

حساسیت تمامی سویه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کربنی سیلین، پیپراسیلین، پیپراسیلین/ تازوباکتام، ایمیپنم، آمیکاسین ، جنتامایسین، سفتازیدیم، سفتی‌زوکسیم، سفتریکسون، سفالکسین، نیترو فورانتوئین، نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین (محصولات شرکت اکسوئید انگلستان) با روش دیسک دیفیوژن بررسی گردید. از سویه‌های استاندارد *E. coli* ATCC25922 و *Klebsiella pnumoniae* ATTC 13583 برای کنترل کیفیت آنتی‌بیوگرام استفاده شد. حداقل غلظت ممانعت کنندگی برای سه سویه آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین (MIC) طبق پروتوکل 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 پروتوکل NCCLS انجام شد. در این روش قطر هاله عدم رشد مربوط به سفتازیدیم به تنهائی و در ترکیب با کلاولانیک اسید مورد بررسی قرار گرفت. در صورتیکه اختلاف قطر هاله عدم رشد مربوط به سفتازیدیم با هاله مربوط به ترکیب سفتازیدیم-کلاولانیک اسید 5mm ≤ باشد دلیل بر تست مثبت ESBL می‌باشد (۱۳-۱۱).

# یافته ها

از تعداد ۱۱۵ نمونه جمع‌آوری شده ۱۰۰ سویه (۸۶/۹٪) کلبسیلا پنومونیه و ۱۵ سویه (۱۳/۱٪) کلبسیلا اکسی‌توکا تشخیص داده شدند. از ۱۰۰ سویه بررسی شده کلبسیلا پنومونیه ۷۶ سویه (۷۶٪) از زنان و ۲۴٪ از مردان جدا شده بودند.

میزان عفونت‌های ادراری ناشی از کلبسیلا پنومونیه با توجه به تعداد و در صد سویه‌هائی 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 پیپراسیلین (۶۲/۲٪) نشان دادند (جدول ۲). از خانواده سفالوسپورین‌ها نیز بیشترین مقاومت نسبت به سفالکسین (۳۲٪) و بعد سفکسیم (حدود ۳۰٪)، سفتازیدیم (۲۸٪) و سفتی‌زوکسیم (۱۴٪) دیده شد.

کمترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی مربوط به پیپراسیلین/تازوباکتام 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 ترتیب۳۲٪، ۲۲٪ و ۲۰٪ بود. مقاومت حد واسط نسبت به اسید نالیدیکسیک در هیچکدام از سویه‌ها مشاهده نشد. تمام سویه‌ها نسبت به ایمیپنم حساس بودند.

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

| جنس / نمونه | مذکر | | مونث | | جمع | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| ادرار | ۱۴ | ۱۷/۹ | ۶۴ | ۸۲/۱ | ۷۸ | ۱۰۰ |
| تراشه | ۵ | ۵۵/۶ | ۴ | ۴۴/۴ | 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 |

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29 ]

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی مطلق و نسبی نمونه‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران برحسب نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام

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

در بررسی MIC در ۴۰ نمونه، ۲۷ ایزوله به سفتازیدیم (MIC=32)، ۲۲ ایزوله به سیپرو فلوکساسین (MIC=4) و ۳۰ سویه به جنتامایسین (MIC=16) مقاومت داشتند. نتایج کلی که از آزمایشات آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن و MIC به دست آمده بیانگر این مطلب است که مقاومت آنتی‌بیوتیک نسبت به جنتامیسین در دو آزمایش یکسان بوده و در خصوص سفتازیدیم 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 سفتازیدیم، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین وجود داشت (جدول۴). با توجه به نتایج حاصل می‌توان دریافت که تمام سویه‌های مقاوم به سفتازیدیم و جنتامایسین 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 تولیدESBL پاسخ مثبت دادند. تمام سویه‌های مولد ESBL از عفونت‌های بیمارستانی جدا گردیده و به بیش از ۸ آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند. الگوی مقاومت تقریباً مشابهی بر بین سویه‌های تولید کننده ESBL مشاهده شد. این سویه‌ها به کربنی سیلین، سفتازیدیم، پیپراسیلین، سفالکسین، جنتامایسین 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 پنومونیه و فراوانی سویه‌های ESBL در تعدادی از نمونه‌های بیمارستان‌های مختلف تهران صورت گرفت. بین دوروش دیسک دیفیوژن و روش رقتی برای تعیین MIC

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29 ]

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

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

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

| آنتی بیوتیک / وضعیت تولید آنزیم بتالاکتاز | CAZ | | | جمع | GM | | | جمع | CIP | | | جمع |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | S | I | R | n | S | I | R | n | S | I | R | n |
| | n | n | n | ٪ | n | n | n | ٪ | n | n | n | ٪ |
| | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ | ٪ |
| مثبت | ۳ | ۴ | ۲۸ | ۳۵ | ۵ | ۰ | ۳۰ | ۳۵ | ۱۱ | ۵ | ۱۹ | ۳۵ |
| | ۳۷/۵ | ۱۰۰ | ۱۰۰ | ۸۷/۵ | ۵۵/۶ | ۰ | ۱۰۰ | ۸۷/۵ | ۸۴/۶ | ۷۱/۴ | ۹۵ | ۸۷/۵ |
| منفی | ۵ | ۰ | ۰ | ۵ | ۴ | ۱ | ۰ | ۵ | ۲ | ۲ | ۱ | ۵ |
| | ۶۲/۵ | ۰ | ۰ | ۱۲/۵ | ۴۴/۴ | ۱۰۰ | ۰ | ۱۲/۵ | ۱۵/۴ | ۲۸/۶ | ۵ | ۱۲/۵ |
| 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 |

در آنتی‌بیوگرام همخوانی وجود داشت که علت آن تهیه دیسک‌های حاوی آنتی‌بیوتیک از منبع معتبر می‌باشد.

نتایج حاکی از مقاومت ۱۰۰ ٪سویه‌ها نسبت به کربنی سیلین بوده و بدنبال آن بیشترین مقاومت نسبت پیپراسیلین (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 پیپراسیلین بدلیل فعالیت آنزیم بتالاکتاماز بوده که در اغلب سویه‌های مورد مطالعه تولید می‌گردد. در این خصوص تازوباکتام بخوبی اثر آنزیم را خنثی نموده و لذا کاربرد دیسک ترکیبی پیپراسیلین/ تازوباکتام، میزان مقاومت را به ۲٪ کاهش داد. این میزان از مقاومت اگرچه اندک به نظر می‌رسد ولی بلحاظ اپیدمیولوژی حائز اهمیت بوده و می‌تواند دلیلی بر پیدایش احتمالی فنوتیپ AmpC در جمعیت کلبسیلا باشد. سویه‌های با فنوتیپ AmpC نسبت به سفامایسین‌ها هم مقاوم می‌باشند. خوشبختانه این دو سویه همانند بقیه سویه‌ها به ایمی‌پنم حساس باقی مانده بودند.

درمورد نیتروفورانتوئین تقریباً ۳۲٪ از نمونه‌ها مقاوم و ۳۱٪ حد واسط بودند که حاکی از گرایش زیاد سویه‌های حساس به ایجاد مقاومت حد واسط (Intermediate) می‌باشد.

میزان مقاومت سویه‌ها نسبت به جنتامایسین (۳۰٪) و سه داروی سفالکسین (۳۲٪) ، سفکسیم (۳۰٪) و سفتازیدیم (۲۸٪) نزدیک به هم بوده و در تمامی سویه‌های مقاوم فعالیت آنزیم بتالاکتاماز وجود داشت. این مسئله می‌تواند دلیل بر احتمال قرار گرفتن ژن‌های مقاومت بر روی یک عامل متحرک ژنتیکی (پلاسمید) باشد. فعالیت بتالاکتامازی در تمام سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین نیز مشاهده گردید. انتقال همزمان ژن‌های کد کننده مقاومت به سفالوسپورین‌ها، جنتامایسین و سیپرو فلوکساسین توسط یک پلاسمید در گزارشات علمی وجود دارد (۱۸-۱۶). وجود پلاسمیدهای

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29 ]

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 سفتی‌زوکسیم با توجه مقاومت حد واسط سویه‌ها باید دقت و مطالعه بیشتری صورت بگیرد. میزان حساسیت بالا و عدم وجود مقاومت حد واسط نسبت به نالیدیکسیک اسید نشان می‌دهد که این دارو همچنان از موقعیت نسبتاً خوبی برای درمان عفونت‌های ادراری کلبسیلائی برخوردار است. این مسئله می‌تواند بدلیل کاهش مصرف آن و گرایش زیاد به استفاده از سیپروفلوکساسین در سال‌های اخیر روی داده باشد. نکته قابل توجه در این خصوص افزایش مقاومت حد واسط به آنتی‌بیوتیک اخیر (۲۸/۶٪) 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 سفتازیدیم، سفتریکسون، سفوتاکسیم یا آزترونام می بایست از نظر وجود ESBL غربال شوند (۲۰). در صورت وجود سویه مولد ESBL از سفالوسپورین‌ها به تنهائی 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).

در این مطالعه ۱۰۰ نمونه کلبسیلا پنومونیه 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).

براساس نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام بنظر می‌رسد که ایمی‌پنم بهترین دارو برای درمان عفونت‌های حاد ناشی از سویه‌های تولید کننده ESBL در ایران باشد. اساساً کارباپنم‌ها در برابر قدرت هیدرولیز کنندگی بتالاکتامازها مقاومت نشان داده و بدلیل کوچکی مولکول قادر به نفوذ بداخل سلول باکتری از طریق پورین می‌باشند. نتایج درمانی خوبی بدنبال 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 پنومونیه 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.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29 ]

# منابع


1. Babypadmini. S, Appalaraju. B, Extended Spectrum β-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, Kozyrovska 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 β-Lactamases in the 21st 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 β-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-


[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29 ]

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 β-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 β-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 aurous in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. Int J Antimicrob Agents. 2004 Aug;24(2):119-24.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29 ]