

مجله میکروبی شناسی پزشکی ایران
سال ۱ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۶، صفحات ۱-۸

بررسی وجود ژن های بتالاکتامازی bla_{SHV} و bla_{TEM} در سویه های اشریشیا کلی مقاوم به آنتی بیوتیک جدا شده از نمونه های کلینیکی از بیمارستان های تهران

فرشته شاهچراغی*، سیاوش نصیری، هانیه نویری

بخش باکتری شناسی، انستیتو پاستور ایران

نویسنده رابط: فرشته شاهچراغی، بخش باکتری شناسی، انستیتو پاستور ایران تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۰۵۵۳۵ Feresh100@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۸/۲۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۲۲

چکیده:

زمینه و اهداف: پیدایش سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک امروزه بعنوان یکی از چالش های درمان بیماران مبتلا به عفونت های ناشی از این سویه ها مطرح است و تحقیقات زیادی در این رابطه از جمله در مورد آنتی بیوتیک های بتالاکتام انجام شده است. تولید آنزیم های بتالاکتامازی از جمله آنزیم های SHV و TEM در باکتری اشریشیاکلی باعث مقاوم شدن آن در برابر آنتی بیوتیک های بتالاکتام مختلف شده است. همچنین این باکتری قادر به تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) نیز هست. هدف از انجام این تحقیق بررسی الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی نسبت به آنتی بیوتیک های بتالاکتام و تحقیق پیرامون وجود ژن های بتالاکتامازی bla_{TEM} و bla_{SHV} در نمونه های بالینی *E. coli* می باشد.

روش بررسی: برای انجام این تحقیق ۲۰۰ سویه اشریشیاکلی از نمونه های مختلف شامل ادرار، خلط، زخم، مایع مغزی نخاعی، از ۵ بیمارستان تهران ایزوله و جمع آوری شد برای تعیین مقاومت نمونه ها، تست آنتی بیوگرام با روش Disk diffusion صورت گرفت آنتی بیوتیک های تحت بررسی عبارت بودند از: سفنازیدیم، سفوتاکسیم، سفتری آکسون، سیپروفلوکساسین، سفیزوکسیم، ایمی پنم، کربنی سیلین، آمیکاسین، جنتامایسین، پپراسیلین و پپراسیلین/تازوباکتام (BBL). سپس MIC سوش های جدا شده نسبت به آنتی بیوتیک های سفنازیدیم و ایمی پنم به روش Micro dilution تعیین شد (طبق پروتکل NCCLS). برای بررسی وجود ESBLs در سویه های ایزوله شده از روش Disk diffusion با استفاده از تست فنوتیپی تأییدی (Phenotypic Confirmatory Test=PCT) استفاده گردید و با استفاده از روش PCR ژن های bla_{TEM} و bla_{SHV} در سویه های ایزوله شده مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: در این تحقیق بخش اعظم نمونه ها مربوط به عفونت های ادراری بود $n=178$ (۸۹٪). همچنین بیشترین میزان مقاومت سوش ها در برابر کربنی سیلین $n=147$ (۷۳/۵٪) و بیشترین میزان حساسیت آنها در برابر ایمی پنم دیده شد $n=200$ (۱۰۰٪). همچنین $n=105$ (۵۲/۵٪) از نمونه های تحت بررسی، دارای ژن های ESBL بودند که بیشترین میزان مقاومت در این نمونه ها نیز در برابر کربنی سیلین دیده شد (۹۵٪). همچنین $n=48$ (۲۴٪) از سویه های مورد بررسی حاوی ژن bla_{TEM} و $n=12$ (۶٪) از سویه ها حاوی ژن bla_{SHV} بودند.

نتیجه گیری: با توجه به درصد بالای مقاومت به سفنازیدیم و میزان بالای تولید ESBLs باید در مصرف سفالوسپورین های نسل سوم دقت نمود. همچنین به منظور درمان و جلوگیری از گسترش عفونت های ناشی از ارگانیزم های $ESBL^+$ ، انجام دقیق تست های آنتی بیوگرام قبل از تجویز آنتی بیوتیک و پرهیز از مصرف بی رویه و خودسرانه دارو بویژه آنتی بیوتیک های سفالوسپورینی ضروری است.

کلید واژه ها: اشریشیاکلی، مقاومت آنتی بیوتیکی، bla_{SHV} ، bla_{TEM}

مقدمه:

با کشف آنتی بیوتیک ها (فلمنینگ، ۱۹۲۸) پیدایش آنتی بیوتیک های جدید و رواج استفاده از آنها در درمان بیماری های عفونی باکتریال، مقاومت های باکتریایی در برابر این مواد ضد باکتریایی بوجود آمد (۱). مکانیسم های مقاومت باکتریایی در برابر آنتی بیوتیک ها مختلف و متفاوت هستند، یکی از این مکانیسم ها تولید آنزیم های بتالاکتامازی در باکتری هاست. این آنزیم ها از طریق هیدرولیز هسته مرکزی در آنتی بیوتیک های بتالاکتام باعث غیر فعال شدن آنها می شوند. بتالاکتامازها انواع مختلفی دارند که از آن جمله می توان به آنزیم های نوع SHV و TEM اشاره نمود. ژن های تولید کننده این دو آنزیم به نام های *bla*_{SHV} و *bla*_{TEM} جزو ژن هایی هستند که بر روی پلاسمید قرار گرفته اند. با مصرف گسترده و روز افزون آنتی بیوتیک ها از جمله آنتی بیوتیک های سفالوسپورینی، دسته دیگری از ژن های بتالاکتامازی بوجود آمدند که در مقایسه با بتالاکتامازهای اولیه طیف فعالیت بیشتری داشتند. این آنزیم ها قادر بودند آنتی بیوتیک های گروه پنی سیلین، سفالوسپورین ها و نیز از ترئونام را هیدرولیز نمایند. در واقع بروز موتاسیون های نقطه ای در سکانس اسید آمینه ای بتالاکتامازهای اولیه نظیر SHV-1, TEM-1, TEM-2 باعث اشتقاق و پیدایش این آنزیم های جدید و وسیع الطیف گردید که امروزه آنها را تحت عنوان ESBLs (Extended Spectrum Beta-Lactamases) می شناسند (۳،۲). امروزه تعداد ارگانیزم هایی که قادر به تولید آنزیم های ESBL هستند در حال افزایش است و این مسئله بعنوان یکی از بحران های موجود در درمان عفونت های ناشی از این باکتری ها مطرح است. انتقال وانتشار سریع ارگانیزم هایی که قادر به تولید آنزیم های مذکور هستند، باعث بالا رفتن میزان عفونت های بیمارستانی مربوطه در سراسر دنیا شده است (۴).

E. coli یکی از باکتری هایی است که قادر به تولید آنزیم های ESBL می باشد (۵). این باکتری عضو اصلی خانواده انتروباکتریاسه و عامل بسیاری از عفونت های بیمارستانی از قبیل سپسیس، گاستروانتریت، مننژیت نوزادی و بالاخص عفونت های ادراری شناخته شده است. لذا بررسی الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی و تحقیق پیرامون وجود ژن های بتالاکتامازی در نمونه های بالینی *E. coli* بعنوان اهداف این تحقیق لحاظ شده است.

مواد و روش ها:

تعداد ۲۰۰ نمونه بالینی *E. coli* شامل نمونه های ادرار، مدفوع، زخم و آبنه از بیمارستان های تهران (طرفه، ولیعصر، هاشمی نژاد، خاتم الانبیاء و مطهری) جمع آوری شدند. در آزمایشگاه کلیه سوش ها بعد از شناسایی دقیق و انجام تست های بیوشیمیایی در ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. تعیین حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی به وسیله روش دیسک دیفیوژن (Kirby-Baur) صورت گرفت (۶). دیسک های مورد استفاده تهیه شده از شرکت BBL به شرح زیر بودند:

کربنی سیلین (۱۰۰ µg)، سفوتاکسیم (۳۰ µg)، سفتی زوکسیم (۳۰ µg)، پیراسیلین (۱۰۰ µg)، پیراسیلین / تازوباکتام (۱۱۰ µg)، آمیکاسین (۳۰ µg)، جنتامیسین (۱۰ µg)، سفنازیدیم (۳۰ µg)، ایمی پنم (۱۰ µg)، سیپروفلوکساسین (۵ µg) و سفتریاکسون (۳۰ µg). به منظور تعیین حداقل غلظت آنتی بیوتیک که مانع رشد باکتری شود تست MIC آنتی بیوتیک های سفنازیدیم و ایمی پنم به روش Micro dilution صورت گرفت (۷).

تست فنوتیپی تأییدی:

هدف از این آزمایش جداسازی سوش های تولیدکننده ESBLs بود. دیسک های مورد آزمایش سفنازیدیم/کلانولانیک اسید

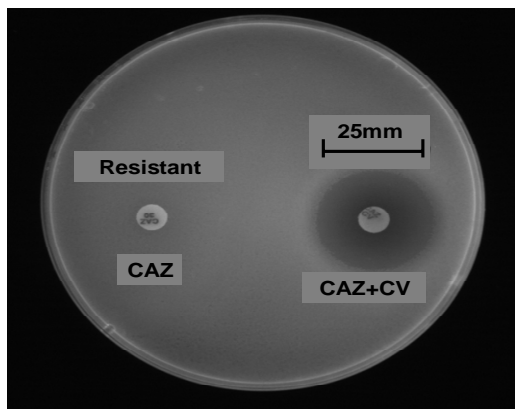
($\frac{CAZ : 30\mu g}{CA : 10\mu g}$) و سفوتاکسیم کلانولانیک اسید ($\frac{CAZ : 30\mu g}{CA : 10\mu g}$) و سفوتاکسیم و سفنازیدیم به تنهایی بود (تهیه

شده از شرکت Mast). بعد از انکوباسیون به مدت ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه، تولید ESBLs از طریق افزایش قطر هاله به اندازه ۵ میلیمتر یا بیشتر در اطراف دیسک سفنازیدیم- کلانولانیک اسید و یا سفوتاکسیم کلانولانیک اسید مشخص گشت (شکل ۱) (۸،۴).

شکل ۱: تست فنوتیپی تأییدی

(Phenotypic Confirmatory Test =PCT)

برای بررسی ژن های ESBL به روش Disk diffusion



استخراج DNA و انجام PCR:

ابتدا نمونه های باکتریایی ($MIC \geq 2 \mu g/ml$) در ۲/۵ سی سی محیط LB مایع (broth) بصورت شبانه (overnight) در ۳۷ درجه سانتیگراد کشت داده شدند. سپس مقدار $100 \mu g$ از کشت های باکتریایی در داخل ایندورف های استریل ریخته شدند

و DNA هر یک از ایزوله ها به روش جوشاندن (boiling) استخراج گردید (۹).
تست PCR برای شناسایی ژن های بتالاکتامازی bla_{SHV} (200bp) و bla_{TEM} (800bp) تحت شرایط مندرج در جدول ۱ انجام شد (۱۰ و ۱۱).
مشخصات پرایمرهایی که در انجام PCR مورد استفاده قرار گرفتند، به شرح جدول ۲ می باشد.

جدول ۱: شرایط مورد استفاده جهت انجام PCR

شماره	فاکتور ژن مراحل	درجه حرارت (°C)	
		SHV/ TEM	SHV/ TEM
۱	Initial denaturation	۹۴/ ۹۴	۳/ ۳ min
۲	Denaturation	۹۴/ ۹۴	۳۰/ ۳۰ s
۳	Annealing	۶۰/ ۴۵	۱/ ۱ min
۴	Extension	۷۲/ ۷۲	۱/ ۱ min
۵	Final extension	۷۲/ ۷۲	۱۰/ ۱۰ min
۶	Cycle number	۳۵	

جدول ۲: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در PCR

نام ژن شناسایی شده	توالی نوکلئوتیدی	مشخصات نام پرایمر
SHV-A	5'- AAGATCCACTATCGCCAGCAG -3'	bla_{SHV}
SHV-B	5'- ATTCAGTTCCGTTTCCCAGCGG -3'	bla_{SHV}
TEM-A	5'- GAGTATTCAACATTTCCGTGTC -3'	bla_{TEM}
TEM-B	5'- TAATCAGTGAGGCACCTATCTC -3'	bla_{TEM}

کربنی سیلین: ۸۹٪، پیپراسیلین: ۸۳٪، سیپروفلوکساسین: ۴۳٪، سفوتاکسیم: ۳۲٪، سفنازیدیم: ۳۰٪، سفتریاکسون: ۳۰٪، سفتی زوکسیم: ۲۶٪، جتتامیسین: ۲۶٪، پیپراسیلین/تازوباکتام: ۱۹٪ و آمیکاسین: ۱۶٪. لازم به ذکر است که هیچ سوش مقاومی نسبت به ایمی پنم دیده نشد، همچنین ۷۳٪ از نمونه های مقاوم به کربنی سیلین دارای مقاومت مطلق در برابر این آنتی بیوتیک بودند (قطر ناحیه عدم رشد در آنها برابر صفر است) (جدول ۳).

در بین ۵۹ نمونه ای که مقاوم به سفنازیدیم بودند، ۸۳/۰۵٪ از آنها (۴۹ نمونه) مربوط به نمونه های ادراری، ۱۰/۱۷٪ (۶ نمونه) نمونه زخم و ۶/۷۸٪ (۴ نمونه) مربوط به نمونه های مدفوع بود. همچنین $n=105$ (۵۲/۵٪) از سویه های مورد مطالعه دارای ژن های

لازم به ذکر است که کلبسیلا پنومونه ۷۸۱ حاوی ژن های bla_{SHV} و bla_{TEM} به عنوان سویه استاندارد از پروفیسور نوردمن، فرانسه، تهیه شد. همچنین ژل آگاروز ۱٪ برای الکتروفورز محصولات PCR و نیزاز مارکر 100bp Ladder Fermentase (Lithuania)، مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها:

از ۲۰۰ سویه *E. coli* جدا شده از نمونه های کلینیکی تحت بررسی، ۸۹٪ (۱۷۸) مربوط به نمونه های ادرار، ۶٪ (۱۲) نمونه های زخم، ۴/۵٪ (۹) نمونه های مدفوع و ۱۰/۵٪ (۱) مربوط به نمونه آبه بودند. میزان مقاومت سوش ها در برابر آنتی بیوتیک های مختلف به شرح ذیل بود:

ESBL بودند. میزان مقاومت این نمونه ها در برابر آنتی بیوتیک های مختلف به این قرار بود: کربنی سیلین: ۹۵٪، پیراسیلین: ۹۳/۵٪، سفوتاکسیم: ۶۵/۶٪، سیپروفلوکساسین: ۶۴٪، سفتازیدیم: ۶۴٪، سفتریاکسون: ۵۹٪، سفتری زوکسیم: ۵۴/۷٪، جنتامیسین: ۳۹٪، پیراسیلین/تازوباکتام: ۲۶/۶٪، آمیکاسین: ۱۸/۷٪، ایمی پنم: هیچ سوش مقاومی نسبت به ایمی پنم دیده نشد (جدول ۴).

از مجموع ۲۰۰ نمونه ای که MIC سفتازیدیم در آنها تعیین گردید، نتایجی به شرح جدول ۵ بدست آمد. همچنین نمونه های ESBL⁺ بر اساس نحوه توزیع در محدوده های مختلف MIC (سفتازیدیم) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جدول ۳: الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی در سوشهای بالینی *E. coli*

ردیف	مشخصات	درصد		
		مقاوم	حدواسط	حساس
۱	پیراسیلین	۸۳/۱	--	۱۶/۹
۲	کربنی سیلین	۸۹/۱	۰	۱۰/۹
۳	سیپروفلوکساسین	۴۲/۹	۱۵/۳	۴۱/۸
۴	سفوتاکسیم	۳۲/۱	۲۴/۵	۴۳/۴
۵	سفتازیدیم	۳۰/۱	۸/۲	۶۱/۷
۶	سفتری آکسون	۳۰/۱	۱۰/۲	۵۹/۷
۷	سفتری زوکسیم	۲۶/۴	۸/۱	۶۵/۵
۸	جنتامیسین	۲۶/۷	۷/۸	۶۵/۵
۹	پیراسیلین / تازوباکتام	۱۹/۴	--	۸۰/۶
۱۰	آمیکاسین	۱۶/۸	۲۴	۵۹/۲
۱۱	ایمی پنم	۰	۰	۱۰۰

جدول ۴: الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی در نمونه های تولید کننده ESBL

IMP	AK	P/T	GM	ZOX	CRO	CAZ	CIP	CTX	PIP	CB	آنتی بیوتیک	
											میزان مقاومت	فراوانی (درصد)
۰	۲۱/۹	۲۸/۶	۲۶/۷	۴۰	۵۱/۴۳	۵۲/۴	۵۵/۲۳	۵۵/۲۳	۸۸/۶	۸۰	۸۴	تعداد
۰	۲۳	۳۰	۲۸	۴۲	۵۴	۵۵	۵۸	۵۸	۹۳	۸۴	تعداد	

جدول ۵: MIC سفنازیدیم در نمونه های بالینی *E. coli*

درصد	تعداد	فراوانی نمونه ها MIC(μg/ml)	رتبه
۳۹/۲۵	۱۲۷	<۲	۱
۱/۸۷	۳	۲	۲
۰/۹۵	۱	۴	۳
۰	۰	۸	۴
۰	۰	۱۶	۵
۲/۸	۳	۳۲	۶
۴/۶۷	۵	۶۴	۷
۱۸/۶۹	۲۲	۱۲۸	۸
۲۲/۴۳	۲۵	۲۵۶	۹
۹/۳۵	۱۴	۵۱۲	۱۰

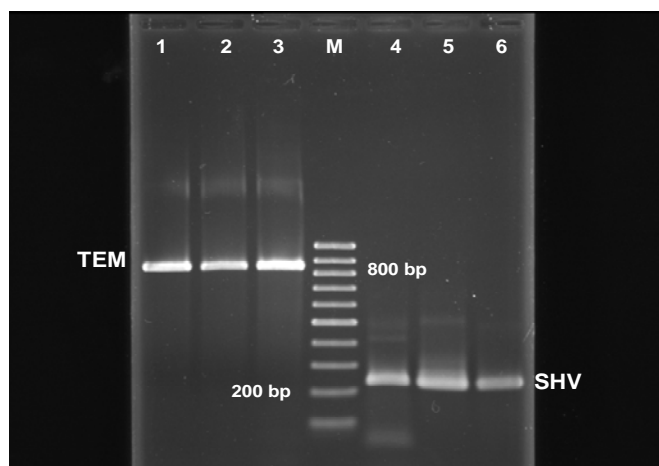
نتایج PCR: در این مطالعه ۶٪ (۱۲ نمونه) از سویه های مورد مطالعه دارای ژن *bla_{SHV}*، ۲۴٪ (۴۸ نمونه) دارای ژن *bla_{TEM}* و بالاخره ۳٪ (۶ نمونه) واجد هر دو ژن مذکور بودند (جدول ۶).

جدول ۶: فراوانی ژن های *bla_{TEM}* و *bla_{SHV}* در بین ایزوله ها

نام ژن نتیجه	SHV	TEM	هر دو ژن SHV و TEM
فراوانی (%)	۶	۲۴	۳
تعداد	۱۲	۴۸	۶

از ۹۲ نمونه ای که آزمایش PCR بر روی آنها انجام گردید ۳۹ سویه فاقد ژن های مورد مطالعه بودند. در این مطالعه ۴ سویه حاوی ژن TEM شناسایی گردید که آزمایش ESBL آنها منفی بود.

شکل ۱: الکتروفورز ژل آگاروز



۱،۲: نمونه های مثبت برای ژن *bla_{TEM}* (۸۰۰bp)، ۵،۴: نمونه های مثبت برای ژن *bla_{SHV}* (۲۰۰bp)، ۶،۳: به ترتیب کنترل مثبت برای ژن *bla_{TEM}* و *bla_{SHV}* (Klebsiella pneumoniae 7881) M: مارکر

بحث:

ژن های بتالاکتامازی در باکتری بویژه ژن های ESBLs، یکی از عوامل مؤثر در افزایش مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های بتالاکتام از جمله سفالوسپورین های وسیع الطیف است. ارگانسیم هایی که این ژن ها را در خود حمل میکنند، باعث افزایش بیمارزایی و مرگ و میر در بین افراد می شوند، چه بسا ادامه روند رو به رشد در ایجاد مقاومت هایی از این دسته، جامعه را با خطر جدی مواجه خواهد کرد. بنابراین تشخیص های درست آزمایشگاهی برای جلوگیری از شکست درمانی ناشی از انتخاب نامناسب آنتی بیوتیک بسیار حائز اهمیت است (۱۱ و ۱۲).

مقایسه میان نتایج بدست آمده از این تحقیق و نتایج حاصل از تحقیق دیگری که توسط محمد ناصر امیدی در سال ۱۳۸۱ در تهران انجام شده است، حاکی از افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در سوش های بالینی *E. coli* می باشد.

بر اساس نتایجی که Carole و همکاران در سال ۲۰۰۵ بدست آورده اند، میزان مقاومت به جنتامیسین در کشور ما پائینتر از لبنان (ایران: ۲۶/۷٪، لبنان: ۴۲٪) ولی میزان مقاومت به آمیکاسین در هر دو کشور تقریباً یکسان است (ایران: ۱۶/۸٪، لبنان: ۱۷٪) (۱۳).

همچنین، بررسی نتایج بدست آمده در تحقیقی که توسط Kader AA و Kumar A در سال ۲۰۰۵ انجام شد، میزان سوش های حساس به آمیکاسین و سوش های حساس به پپراسیلین/تازوباکتام در ایران به ترتیب پائینتر و بالاتر از آلمان است (ایران: میزان سوشهای حساس به آمیکاسین و پپراسیلین/تازوباکتام به ترتیب ۵۹/۲٪ و ۸۰/۶٪، آلمان: ۷۲/۸٪ و ۶۶٪) (۱۴). از طرف دیگر بررسی های Inna Chmelnitsky و همکاران در سال ۲۰۰۵ حاکی از بالاتر بودن فراوانی سوش های حساس به سفنازیدیم در مقایسه با فلسطین اشغالی است (ایران: ۶۱/۷٪، فلسطین اشغالی: ۴۵٪) (۱۵) ولی تحقیقات Seok Hoon Jeong و همکاران در سال ۲۰۰۴ نشان می دهد که میزان سوش های مقاوم به این آنتی بیوتیک در مقایسه با کره بالاتر است (ایران: ۳۰/۱٪، کره: ۱۱٪) سوش های مقاوم به سفوتاکسیم در کشور ما نیز فراوانی بیشتری در مقایسه با کره نشان می دهند (۱۶).

در این مطالعه ۳۳٪ سوش های ایزوله شده تولیدکننده ESBLs بودند. مدت زیاد بستری شدن، مصرف زیاد آنتی بیوتیک (خصوصاً سفنازیدیم)، بستری شدن در بخش ICU استفاده از سوندهای ادراری، جز فاکتورهای تولیدکننده ESBLs هستند (۱۷).

سوش های تولیدکننده ESBLs معمولاً سوش هایی با مقاومت چندگانه هستند. نتایج منتشره در تحقیقات علمی مختلف مربوط به ژن های ESBL نشان می دهند که درصد سویه های *E. coli* تولید کننده ESBL در کشورهای هندوستان (۲۰۰۴)، کانادا و ایالات متحده (۲۰۰۳)، اسپانیا (۲۰۰۵)، لبنان (۲۰۰۵)، کره (۲۰۰۴)، آلمان (۲۰۰۵)، فلسطین اشغالی (۲۰۰۵)، بنگلادش (۲۰۰۴)، ترکیه (۲۰۰۴)، فرانسه (۲۰۰۶) به ترتیب: ۲۷٪، ۶۳/۸٪، ۱۰-۲٪، ۵۱/۸٪، ۱۳/۳٪، ۹/۲٪، ۱۰/۳٪، ۲۲٪، ۴۳/۲٪، ۱۷٪، ۴٪ می باشد (۴). میزان ESBL در سویه های ایزوله شده از کشورهای مختلف و همچنین در یک کشور از یک بیمارستان با بیمارستان دیگر متفاوت می باشد که این مسئله بستگی به سیستم کنترل عفونت و رژیم درمانی دارد.

در تحقیق دیگری که Carole Moubareck و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام دادند، تمام نمونه های ESBL⁺ مقاوم به سفنازیدیم بودند در حالیکه در این تحقیق ۶۴ درصد از نمونه های ESBL⁺ مقاوم به این آنتی بیوتیک شناخته شده اند (۱۳). در این مطالعه ۴ سویه حاوی ژن *bla*_{TEM} فاقد آنزیم ESBL بودند که نشانه این است که این ژن ها جزء دسته TEM-1، یا TEM-2 و یا TEM می باشند.

نتایج بدست آمده از میزان MIC سفنازیدیم سویه های حاوی ژن *bla*_{TEM} یا *bla*_{SHV} نشان داد که تمام سویه های حاوی ژن *bla*_{TEM} میزان MIC آنها کمتر از ۳۲ μg/ml می باشد در حالیکه سویه های حاوی ژن *bla*_{SHV} میزان MIC سفنازیدیم آنها بیشتر از ۳۲ μg/ml بوده و مقاومت بیشتری در مقابل سفنازیدیم از خود نشان می دهند. تمام شش نمونه ای که حاوی هر دو ژن بودند میزان MIC آنها بیشتر از ۶۴ μg/ml و به سفوتاکسیم مقاوم و تمام آنها به جز یک مورد از ادرار جدا شده بودند.

در این مطالعه ۹۳/۶٪ از سویه های حاوی آنزیم ESBL مقاوم به پپراسیلین بوده در حالیکه مقاومت به پپراسیلین-تازوباکتام در این دسته ۲۶/۶٪ مشاهده شد با توجه به این نتایج بایستی جهت جلوگیری از افزایش مقاومت در مصرف این آنتی بیوتیک دقت نمود و در عین حال بعنوان جایگزین در سویه های مقاوم به سفالوسپورین های نسل سوم از آن استفاده نمود.

نتیجه گیری:

تولید ESBLs به عنوان یک تهدید بزرگ برای مصرف سفالوسپورین ها با طیف وسیع به شمار می رود بنابراین برای درمان عفونت هایی که مشکوک به ارگانسیم های تولید کننده بتالاکتاماز

تقدیر و تشکر:

بدین وسیله از سرکار خانم شوریج و خانم نیکببین که ما را در انجام این تحقیق یاری نموده‌اند تشکر می‌نمایم.

هستند، باید آنتی بیوتیک مناسب به دقت انتخاب شود (۱۸)، همچنین سوش‌هایی که حساسیت آنها در برابر سفتازیدیم و سفوتاکسیم کاهش پیدا کرده است، باید از نظر داشتن ژن‌های ESBL مورد بررسی قرار گیرند.

فهرست مراجع:

- Murray PR, Drew WL, Kobayashi GS, Thompson JH: Medical Microbiology. (International Student Edition). Pub. Wolfe Publishing; USA. 1990. pp.103-107.
- Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Janda WM, Sommers HM. Diagnostic Microbiology, 1990, 3rd Edition, Publisher: place of publication, pp.90-102, 473-484.
- Singh S. Extended-Spectrum beta-Lactamases: An overview. *Diagnostic Laboratory Services*. INC, 1999.
- Paterson DL, and Bonomo RA. Extended-Spectrum beta-Lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; **18** (4): 657-86.
- Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients, *J Clin Microbiol* 2004; **42**:1089-94.
- National Committee For Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 15th informational supplement (M100-s15). National Committee For Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 2005.
- National Committee For Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grow aerobically, 2000; M7-A5, ed. NCCLS, Villanova, Pa.
- Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the national committee for clinical laboratory standards Extended-Spectrum beta-Lactamase detection Methods, *J Clin Microbiol* 2001; **39**(8): 2864-72.
- Mndelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; **24**(1):17-22.
- Howard C, van Daal A, van Daal A, Kelly G, Schooneveldt J, Nimmo G, Giffard PM. Identification and minisequencing-based discrimination of SHV beta-lactamases in nosocomial infection-associated *Klebsiella pneumoniae* in Brisbane, Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**:659-64.
- Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, De Champs C, Dove MG12-, Nordmann P. GES-2, a class A beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**(9):2598-603.
- Branger C, Zamfir O, Geoffroy S, Laurans G, Arlet G, Thien H, et al. Genetic Background of *Escherichia coli* and Extended-Spectrum Beta-Lactamase type, *Emerg Infect Dis* 2005; **11**(1):54-61.
- Moubareck C, Daoud Z, Hakimé NI, Hamzé M, Mangeney N, Countrywide Spread of Community- and Hospital-Acquired Extended-Spectrum β -Lactamase (CTX-M-15)-Producing *Enterobacteriaceae* in Lebanon, *J Clin Microbiol* 2005; **43**(7): 3309-13.
- Kader AA, Kumar A, Prevalence and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital. *Ann Saudi Med* 2005; **25**(3):239-42.
- Chmelnsky I, Carmeli Y, Leavitt A, Schwaber MJ and Navon-Venezia S. CTX-M-2 and a New CTX-M-39 Enzyme Are the Major Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Multiple *Escherichia coli* Clones Isolated in Tel Aviv, Israel, *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**(11): 4745-50.
- Jeong SH, Bae II K, Lee JH, Sohn SG, Kang GH, Jeon GJ, Kim YH, Jeong BC and Lee SH. Molecular Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamases Produced by Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* and

- Escherichia coli* from a Korean Nationwide Survey. *J Clin Microbiol* 2004; **42**(7): 2902-6.
17. Lucet JC, Chevert S, Vanjak D, Decre D, Macrez A, and Wolff M. Outbreak of multiple resistance Enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factor acquisition. *Clin Infect Dis* 1996; **22**:430-6.
18. Thomson KS. Controversies about Extended-Spectrum and AmpC beta-Lactamases. *Emerg Infect Dis* 2001; **7**(2):1-9.