دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۵، صفحه ۹۸۱ – ۹۷۰ (آذر و دی ۱۳۹۴)
ISMJ 2015;18(5): 970-981

گسترش سویه‌های مقاوم به چند دارو تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBLs) در انتروباکتریاسیه‌های جدا شده از خون بیماران در جنوب ایران

جلال مردانه[۱]، مجتبی انوری‌نژاد[۲]، امین عباسیان[۲]، پژمان عباسی[۲]، نورالدین رفعت‌پور[۲]، محمدعلی دهیادگاری[۲]، بهمن پورعباس[۲]، غلامرضا پولادفر[۲]، مانلی امین‌شهیدی[۲*]

[۱] گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

[۲] مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی بالینی استاد البرزی، بیمارستان نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

(دریافت مقاله: ۹۳/۵/۱۵- پذیرش مقاله: ۹۳/۷/۷)

چکیده

زمینه: ظهور سویه‌هایی که تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBLs) می‌کنند در خانواده انتروباکتریاسیه هم‌اکنون به عنوان یک مشکل عمده در بیماران بستری مطرح است. هدف این مطالعه بررسی گسترش سویه‌های مقاوم به چنددارو تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBLs) در انتروباکتریاسیه‌های جداشده از خون بیماران با استفاده از سیستم اتوماتیک BACTEC 9240 در جنوب ایران است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی ۴۸۲۵ نمونه خون بیماران مشکوک به باکتریمی بستری در بیمارستان‌های شهر شیراز گرفته شد و وارد شیشه‌های محیط کشت خون سیستم اتوماتیک BACTEC گردید. نمونه‌های کشت خون مثبت از دستگاه خارج و بر روی محیط‌های معمول میکروب‌شناسی شامل محیط‌های بلاد آگار، شکلات آگار و مک‌کانکی آگار کشت انجام شد. با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی تعیین شده در سیستم API 20E اختصاصی انتروباکتریاسیه‌ها مورد شناسایی نهایی قرار گرفتند. پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی با استفاده از روش استاندارد دیسک دیفیوژن بر اساس استانداردهای CLSI انجام شد. شناسایی سویه‌های تولیدکننده ESBL با استفاده از تست فنوتیپی DDST بر اساس استاندارد ارائه شده توسط CLSI (۲۰۱۳) انجام پذیرفت.

یافته‌ها: از کل ۴۸۲۵ نمونه خون ارسال شده ۱۱۴۵ کشت خون (۲۴ درصد) از نظر رشد میکروارگانیسم مثبت بودند که از بین موارد مثبت ۲۴۸ ارگانیسم (۲۱/۵ درصد) متعلق به خانواده انتروباکتریاسیه بودند. در خانواده انتروباکتریاسیه به ترتیب اشریشیاکلی (۴۶/۵ درصد)، کلبسیلا (۲۸ درصد) و انتروباکتر (۱۳/۵ درصد) شایع‌ترین جنس‌های ایزوله‌شده بودند. در بین انتروباکتریاسیه‌های جداشده بهترین پاسخ به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین در سالمونلا مشاهده شد. باکتری اشریشیاکلی شایع‌ترین ارگانیسم تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف در این خانواده بود به طوری‌که ۵۸ درصد ایزوله‌های این باکتری ESBL مثبت بودند. به ترتیب داروهای پلی‌میکسین B، کلیستین و ایمی‌پنم آنتی‌بیوتیک‌هایی بودند که بیشترین کارآیی را بر علیه سویه‌های ESBL مثبت کلبسیلا داشتند. ایزوله‌های ESBL مثبت انتروباکتر کمترین مقاومت را به ایمی‌پنم (۷/۷ درصد) نشان دادند. همه ایزوله‌های ESBL مثبت سراشیا به کلرامفنیکل، کوتریموکسازول و ایمی‌پنم حساس بودند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد متأسفانه داروهای بتالاکتام جهت درمان بیش از ۴۰ درصد باکتریمی‌های ناشی از اشریشیاکلی و کلبسیلا و ۳۹ درصد باکتریمی‌های ناشی از انتروباکتر که جزء شایع‌ترین ارگانیسم‌های ایجادکننده عفونت در بیمارستان می‌باشند کارآیی ندارند. خطر گسترش مقاومت‌های چنددارویی روز به روز در حال افزایش است و هشدار جدی در درمان بیماران در ایران است.

واژگان کلیدی: باکتریمی، کشت خون، سیستم BACTEC 9240، انتروباکتریاسیه، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ESBL

* شیراز، مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی بالینی استاد البرزی، بیمارستان نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

Email :maneli1969@yahoo.com

مقدمه

آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBLs) توسط باکتری‌ها به ویژه باکتری‌های گرم منفی موجود در خانواده انتروباکتریاسیه تولید می‌شوند و طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از جمله پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و مونوباکتام‌ها را هیدرولیز می‌کنند و به‌عنوان یک مکانیسم مهم مقاومت به داروهای بتالاکتام که تقریباً ۵۰ درصد آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی را تشکیل می‌دهند ظهور پیدا کرده است (۱).

ظهور سویه‌های تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBLs) در خانواده انتروباکتریاسیه هم‌اکنون به عنوان یک مشکل عمده در بیماران بستری مطرح هستند. این ارگانیسم‌ها مسئول بیماری‌های عفونی همراه سطوح بالایی از مرگ ومیر و عوارض و انتخاب‌های درمانی موجود برای افراد مسن، افراد دارای ضعف سیستم ایمنی و افراد ناتوان را پیچیده کرده است. این باکتری‌های تولیدکننده ESBLs مسئول طیفی از عفونت‌ها از قبیل سپتی‌سمی، عفونت مجرای ادراری، پنومونی اکتسابی از بیمارستان، آبسه‌های شکمی، آبسه‌های مغزی و عفونت‌های مرتبط با وسایل پزشکی هستند (۲). در بین انواع عفونت‌های بیمارستانی عفونت‌های گردش خون یک مشکل بهداشت بسیار جدی در بخش‌های مختلف بیمارستانی در تمام جهان می‌باشند (۳).

شیوع ESBLها در بین ایزوله‌های بالینی بر اساس شهرها و کشورها متفاوت است. در ایالات متحده آمریکا وجود این آنزیم‌ها در بین انتروباکتریاسیه از صفر تا ۲۵ درصد افزایش یافته است. فراوانی باکتری‌های تولیدکننده ESBL در سایر کشورها از قبیل سوئد ۳ تا ۸ درصد، پرتغال ۳۴ درصد، کره ۴/۸ درصد، تایوان ۸/۵ درصد، هنگ کنگ ۱۲ درصد و ترکیه ۵۸ درصد گزارش شده است. در آمریکای لاتین مطالعات فراوانی را ۳۰ تا ۶۰ درصد گزارش کرده‌اند (۴ و ۵). در گزارشی از کشور هند شیوع ایزوله‌های ESBL مثبت اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه را به‌ترتیب ۴۱/۷ درصد و ۷۰/۷ درصد گزارش نموده‌اند.

در مطالعات مختلف در کشور هند شیوع ESBL را ۴۱ تا ۶۳/۶ درصد در اشریشیاکلی و ۴۰ تا ۶۶/۷ درصد در کلبسیلا پنومونیه گزارش نموده‌اند (۳). گسترش این مکانیسم مقاومت یک مشکل در حال رشد است. عدم شناسایی و گزارش به موقع ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL به وسیله باکتری‌های گرم منفی ممکن است منجر به تاخیر در درمان صحیح بیماران گردد که نتیجه آن افزایش مرگ ومیر، بروز عوارض و افزایش هزینه‌های مراقبتی خواهد بود (۶).

در بین اعضاء انتروباکتریاسیه ESBLها عمدتاً در گونه‌های کلبسیلا و اشریشیاکلی مشاهده شده‌اند اما در دیگر جنس‌ها از قبیل سیتروباکتر، انتروباکتر، پروتئوس، پرووِدنشیا، سالمونلا، سراشیا و باکتری‌های غیرتخمیرکننده نظیر پسودوموناس نیز مشاهده شده است. عفونت‌های ناشی از باکتری‌های تولیدکننده ESBL اغلب بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی را درگیر می‌کنند و ریشه‌کنی آن‌ها در بسیاری از بخش‌های بیمارستان را غیرممکن می‌سازد.

آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی نقش مهمی را در شناسایی و گزارش باکتری‌های ESBL مثبت ایفا می‌کنند. اطلاعات مربوط به حساسیت دارویی برای

مدیریت بالینی بیماران آلوده به این ارگانیسم‌ها دارای اهمیت فراوانی است (۷).

متأسفانه ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL اغلب دارای عوامل مقاومت به دیگر کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی مهم از قبیل آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون‌ها هستند که عملاً طیف آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر علیه این ارگانیسم‌ها را محدود می‌کند. تأخیر در درمان مناسب عفونت‌های ایجادشده توسط تولیدکننده‌های ESBL نه تنها باعث طولانی شدن مدت بستری در بیمارستان می‌گردد بلکه همراه با مرگ ومیر بالا نیز هست. شناسایی سریع ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL از کشت خون می‌تواند سبب بکارگیری درمان انتخابی مناسب در اولین فرصت و بهبود نتایج درمان شود (۸).

هنگامی که سویه‌ای به عنوان ESBL مثبت شناسایی می‌شود آزمایشگاه میکروب‌شناسی باید به پزشک در انتخاب آنتی‌بیوتیک به منظور درمان موفقیت‌آمیز بیماران آلوده کمک نماید. توزیع ارگانیسم‌های ESBL مثبت در بین کشورهای مختلف متفاوت است. از این رو بررسی شیوع آنزیم‌های ESBL ممکن است در مشخص نمودن میزان مشکل در نواحی جغرافیایی خاص و اتخاذ یک استاندارد درمانی مناسب کمک نماید. قبل از ظهور و گسترش باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده آنزیم‌های ESBL اغلب عفونت‌ها به شکل مؤثری با نسل دوم و سوم سفالوسپورین‌ها درمان می‌شدند ولی با گسترش این آنزیم‌ها درمان با شکست مواجه شده و عفونت‌های ناشی از آن‌ها را در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی، نوزادان، افراد مسن، افراد ناتوان پیچیده‌تر می‌گردد و سبب بروز طغیان‌ها در بخش‌های بیمارستانی می‌گردد (۷ و ۹).

این مطالعه بیمارستان‌های اصلی شهر شیراز در جنوب ایران را پوشش می‌دهد که به منظور دست‌یابی به شیوع و گسترش گونه‌های ESBL مثبت در بین انتروباکتریاسیه‌های جداشده از نمونه‌های خون بیماران و شناسایی آنتی‌بیوتیک‌های مؤثرتر در درمان سویه‌های ESBL مثبت است. هدف این مطالعه بررسی گسترش سویه‌های مقاوم به چنددارو تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBLs) در انتروباکتریاسیه‌های جداشده از خون بیماران با استفاده از سیستم اتوماتیک BACTEC 9240 در جنوب ایران است.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد مطالعه: در این مطالعه مقطعی که در طی یک سال از فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۲ انجام شد، ۴۸۲۵ نمونه خون بیماران مشکوک به باکتریمی بستری در بیمارستان‌های شهر شیراز گرفته شد و برای هر یک پرسشنامه تنظیم شده و کدگذاری گردید. نمونه‌گیری از افراد پس از مشخص نمودن هدف مطالعه برای آن‌ها و کسب رضایت کتبی آگاهانه از هر یک از افراد تحت مطالعه صورت پذیرفت.

نمونه‌گیری: نمونه‌های خون بیماران بستری در بیمارستان توسط فرد کارآزموده پس از شستشو محل خونگیری با بتادین و سپس با الکل ۷۰ درصد از خون محیطی گرفته می‌شد و وارد شیشه‌های محیط کشت خون رزین‌دار سیستم اتوماتیک BACTEC می‌گردید و به آزمایشگاه میکروب‌شناسی ارسال می‌گشت. در آزمایشگاه شیشه محیط کشت سریعاً وارد دستگاه اتوماتیک

BACTEC 940 می‌شد. موارد مثبت پس از رشد اولیه ارگانیسم و شناسایی توسط دستگاه، از آن خارج و پس از ثبت TTD بر روی محیط‌های کشت میکروب‌شناسی کشت مجدد انجام می‌شد.

جداسازی و شناسایی باکتری: نمونه‌های کشت خون مثبت از دستگاه خارج و بر روی محیط‌های معمول میکروب‌شناسی شامل محیط‌های بلاد آگار، شکلات آگار و مک‌کانکی آگار (Merck Co. Germany) کشت انجام شد و پس از انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک شبانه‌روز، از نظر رشد باکتری و تشکیل کلونی بر روی محیط‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. باکتری‌های گرم منفی ایزوله‌شده از نمونه‌های ارسالی به کمک تست‌های مورفولوژی و بیوشیمیایی اولیه شامل رنگ‌آمیزی گرم، اکسیداز، کاتالاز و حرکت و به دنبال آن با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی تعبیه شده در سیستم API 20E اختصاصی انتروباکتریاسیه‌ها و نیز غیرتخمیرکننده‌ها و به دست آوردن کد ارگانیسم و وارد نمودن کد در نرم‌افزار API مورد شناسایی نهایی قرار گرفتند.

تعیین پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی: با استفاده از روش استاندارد دیسک دیفیوژن بر اساس استاندارد سازمان استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI 2013) (۱۰) و استفاده از دیسک‌های ۲۵ آنتی‌بیوتیک (MAST, UK) شامل آمپی‌سیلین (AP، ۱۰ میکروگرم)، آزترونام (ATM، ۳۰ میکروگرم)، آگمنتین (AUG، ۳۰ میکروگرم)، آمیکاسین (AN،۳۰ میکروگرم)، سفالکسین (CFX،۳۰ میکروگرم)، سفوتاکسیم (CTX،۳۰ میکروگرم)، سفتی‌زوکسیم (CZX، میکروگرم)، سفکسیم (CFM، ۵ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (CIP،۵ میکروگرم)، سفوروکسیم (CXM، ۳۰ میکروگرم)، سفتازیدیم (CAZ،۳۰ میکروگرم)، سفتریاکسون (CRO،۳۰ میکروگرم)، سفپیم (CPM، ۳۰ میکروگرم)، کلرامفنیکل (C، ۳۰ میکروگرم)، کوتریموکسازول (TS، ۲۳/۷۵-۱/۲۵ میکروگرم)، جنتامایسین (GM، ۱۰ میکروگرم)، ایمی‌پنم (IMP، ۱۰ میکروگرم)، مروپنم (MEM، ۱۰ میکروگرم)، پیپراسیلین (PRL، ۱۰۰ میکروگرم)، پیپراسیلین-تازوباکتام (PTZ، ۱۰-۱۰۰ میکروگرم)، تتراسایکلین (T، ۳۰ میکروگرم)، تیکارسیلین (TC، ۷۵ میکروگرم)، توبرامایسین (TN، ۱۰ میکروگرم)، کلیستین (CO، ۱۰ میکروگرم) و پلی‌میکسین B (PB، ۳۰۰ میکروگرم) حساسیت آنتی‌بیوتیکی گونه‌های جداشده به داروهای متداول مؤثر علیه باکتری‌های گرم منفی مورد مطالعه قرار گرفت. در این روش با استفاده از نرمال سالین رقت ۰/۵ مک فارلند از باکتری تهیه گردید و کشت بر روی محیط مولر هینتون آگار انجام و پس از انکوباسیون محیط‌ها در دمای ۳۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۸ ساعت، نتایج خوانده شدند.

شناسایی سویه‌های تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتامار وسیع‌الطیف (ESBLs) با استفاده از تست فنوتیپی Double Disk Synergy Test: شناسایی سویه‌های تولیدکننده ESBL با استفاده از تست فنوتیپی DDST بر اساس پروتکل ارائه شده توسط CLSI(۲۰۱۳) انجام پذیرفت. در روش DDST از دیسک سفوتاکسیم (۳۰ میکروگرم) به همراه دیسک ترکیبی سفوتاکسیم+ کلاوولانیک اسید (۳۰+۱۰ میکروگرم) و همچنین دیسک سفتازیدیم

(۳۰ میکروگرم) به همراه دیسک ترکیبی سفتازیدیم+ کلاوولانیک اسید (۳۰+ ۱۰ میکروگرم) (MAST ،UK) استفاده شد. به منظور انجام این تست از ارگانیسم مورد آزمایش با استفاده از نرمال سالین غلظت ۰/۵ مک فارلند تهیه و بر روی محیط مولر هینتون آگار کشت شطرنجی صورت پذیرفت سپس دیسک‌های ذکر شده با فاصله حداقل ۲۵ میلی‌لیتر قرار داده شدند و پلیت‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک شبانه‌روز انکوبه شدند. سپس هاله عدم رشد در اطراف هر یک ار دیسک‌ها اندازه‌گیری شدند. اگر قطر هاله عدم رشد باکتری اطراف دیسک ترکیبی حداقل ۵ میلی‌متر یا بیشتر از قطر هاله عدم رشد دیسک منفرد همان آنتی‌بیوتیک بود به‌عنوان سویه تولیدکننده آنزیم بتالاکتاماز وسیع‌الطیف در نظر گرفته شد. از سویه‌های استاندارد *K. pneumoniae* ATCC 700603 به عنوان سویه کنترل-ESBL positiveو از *E. coli* 25922 به عنوان کنترل منفی استفاده شدند.

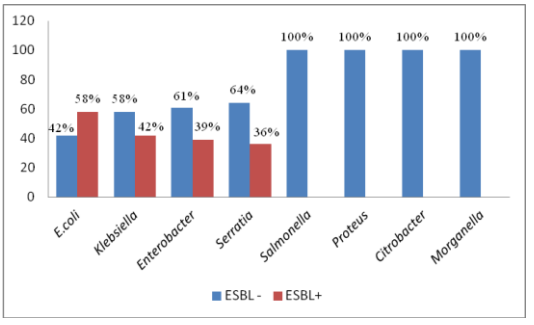
آنالیز آماری

نتایج حاصل از مطالعه به کمک نرم‌افزار SPSS(USA، Il،Chicago،SPSS Inc) ویرایش ۱۹ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

از کل ۴۸۲۵ نمونه خون ارسال شده ۱۱۴۵ کشت خون (۲۴ درصد) از نظر رشد میکروارگانیسم مثبت بودند که از بین موارد مثبت ۲۴۸ ارگانیسم (۲۱/۵ درصد) متعلق به خانواده انتروباکتریاسیه بودند. در خانواده انتروباکتریاسیه به ترتیب اشریشیاکلی (۴۶/۵ درصد)، کلبسیلا (۲۸ درصد)، انتروباکتر (۱۳/۵ درصد) و سراشیا (۵/۶ درصد) شایع‌ترین جنس‌های جداشده در بین اعضاء این خانواده بودند. در بین انتروباکتریاسیه‌های جداشده بهترین پاسخ به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین در سالمونلا مشاهده شد و پس از آن پروتئوس قرار داشت در صورتی‌که بیش از ۹۰ درصد دیگر جنس‌های انتروباکتریاسیه به این دارو مقاوم بودند.

باکتری اشریشیاکلی شایع‌ترین ارگانیسم تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف در این خانواده بود به طوری‌که ۵۸ درصد ایزوله‌های این باکتری ESBL مثبت بودند. در مقابل تمام ایزوله‌های سالمونلا، پروتئوس و مورگانلا ESBL منفی بودند (شکل ۱). به ترتیب کلیستین، پلی‌میکسین B، ایمی‌پنم، مروپنم، آمیکاسین و پیپراسیلین-تازوباکتام مؤثرترین آنتی‌بیوتیک‌ها بر علیه سویه‌های ESBL مثبت بودند (جدول ۱). در حدود ۴۱/۴ درصد ایزوله‌های ESBL مثبت کلبسیلا به مروپنم مقاومت نشان دادند در صورتی‌که تنها ۲۰/۷ درصد این ایزوله‌ها به ایمی‌پنم مقاوم بودند. به ترتیب داروهای پلی‌میکسین B، کلیستین، ایمی‌پنم آنتی‌بیوتیک‌هایی بودند که بیشترین کارآیی را بر علیه این سویه‌ها داشتند. ایزوله‌های ESBL مثبت انتروباکتر کمترین مقاومت را به ایمی‌پنم (۷/۷ درصد) نشان دادند. همه ایزوله‌های ESBL مثبت سراشیا به کلرامفنیکل، کوتریموکسازول و ایمی‌پنم حساس بودند و ۲۰ درصد این سویه‌ها به کلیستین و پلی‌میکسین B مقاوم بودند. همه ایزوله‌های ESBL منفی کلبسیلا به جنتامیسن، سفپیم، سفتازیدیم و سفتی‌زوکسیم حساس بودند (جدول ۲).



شکل ۱) فراوانی سویه‌های ESBL negative و ESBL positive در بین هر یک از اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه جداشده از کشت خون بیماران با استفاده از سیستم BACTEC 9240.

جدول ۱) پروفایل مقاومت سویه‌های ESBL positive اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه جداشده از کشت خون بیماران

Serratia (n=۵)	*Enterobacter* (n=۱۳)	*Klebsiella* (n=۲۹)	*E. coli* (n=۶۷)	آنتی‌بیوتیک
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۹(۱۰۰)	۶۶(۹۸/۵)	AP
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۴(۸۲/۸)	۶۰(۸۹/۶)	ATM
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۹(۱۰۰)	۶۲(۹۲/۵)	AUG
۵(۱۰۰)	۵(۳۸/۵)	۱۹(۶۵/۵)	۸(۱۱/۹)	AN
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۹(۱۰۰)	۶۷(۱۰۰)	CFX
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۹(۱۰۰)	۶۷(۱۰۰)	CTX
۵(۱۰۰)	۱۰(۷۶/۹)	۲۵(۸۶/۲)	۴۷(۷۰/۱)	CZX
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۹(۱۰۰)	۶۷(۱۰۰)	CFM
۵(۱۰۰)	۴(۳۰/۸)	۱۸(۶۲/۱)	۵۲(۷۷/۶)	CIP
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۹(۱۰۰)	۶۷(۱۰۰)	CXM
۵(۱۰۰)	۱۲(۹۲/۳)	۲۹(۱۰۰)	۶۲(۹۲/۵)	CAZ
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۹(۱۰۰)	۶۷(۱۰۰)	CRO
۵(۱۰۰)	۱۱(۸۴/۶)	۲۷(۹۳/۱)	۵۲(۷۷/۶)	CPM
۰(۰)	۶(۴۶/۲)	۱۲(۴۱/۴)	۲۸(۴۱/۸)	C
۰(۰)	۷(۵۳/۸)	۲۶(۸۹/۷)	۵۵(۸۲/۱)	TS
۴(۸۰)	۱۰(۷۶/۹)	۱۸(۶۲/۱)	۴۰(۶۰)	GM
۰(۰)	۱(۷/۷)	۶(۲۰/۷)	۰(۰)	IMI
۱(۲۰)	۳(۲۳/۱)	۱۲(۴۱/۴)	۴(۶)	MEM
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۸(۹۶/۶)	۶۶(۹۸/۵)	PRL
۱(۲۰)	۶(۴۶/۲)	۱۴(۴۸/۳)	۱۰(۱۴/۹)	PTZ
۴(۸۰)	۱۲(۹۲/۳)	۲۵(۸۶/۲)	۵۶(۸۳/۶)	T
۵(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۲۹(۱۰۰)	۶۷(۱۰۰)	TC
۵(۱۰۰)	۱۲(۹۲/۳)	۲۵(۸۶/۲)	۴۶(۶۹)	TN
۱(۲۰)	۴(۳۰/۸)	۲(۶/۹)	۰(۰)	CO
۱(۲۰)	۴(۳۰/۸)	۱(۳/۴)	۰(۰)	PB

جدول ۲) پروفایل مقاومت سویه‌های **ESBL negative** اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه جداشده از کشت خون بیماران

آنتی‌بیوتیک	*E. coli* (n=۴۸)	*Klebsiella* (n=۴۰)	*Enterobacter* (n=۲۰)	*Serratia* (n=۹)	*Salmonella* (n=۷)	*Proteus* (n=۶)	*Citrobacter* (n=۳)	*Morganella* (n=۱)
AP	۴۰(۸۳/۳)	۳۷(۹۲/۵)	۲۰(۱۰۰)	۹(۱۰۰)	۱(۱۴/۳)	۲(۳۳/۳)	۳(۱۰۰)	۱(۱۰۰)
ATM	۱(۲/۱)	۲(۵)	۱(۵)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۳۳/۳)	۱(۱۰۰)
AUG	۳۳(۶۸/۸)	۳۲(۸۰)	۱۸(۹۰)	۷(۷۷/۸)	۱(۱۴/۳)	۲(۳۳/۳)	۳(۱۰۰)	۱(۱۰۰)
AN	۵(۱۰/۴)	۱(۲/۵)	۲(۱۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
CFX	۳۰(۶۲/۵)	۱۷(۴۲/۵)	۱۷(۸۵)	۸(۸۸/۹)	۰(۰)	۴(۶۶/۷)	۳(۱۰۰)	۱(۱۰۰)
CTX	۶(۱۲/۵)	۱(۲/۵)	۲(۱۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۳۳/۳)	۰(۰)
CZX	۱(۲/۱)	۰(۰)	۱(۵)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۳(۱۰۰)	۰(۰)
CFM	۱۱(۲۲/۹)	۴(۱۰)	۶(۳۰)	۱(۱۱/۱)	۰(۰)	۰(۰)	۲(۶۶/۷)	۰(۰)
CIP	۱۹(۳۹/۶)	۶(۱۵)	۱(۵)	۱(۱۱/۱)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
CXM	۱۴(۲۹/۲)	۱۰(۲۵)	۵(۲۵)	۵(۵۵/۶)	۰(۰)	۱(۱۶/۷)	۱(۳۳/۳)	۱(۱۰۰)
CAZ	۰(۰)	۰(۰)	۱(۵)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
CRO	۶(۱۲/۵)	۱(۲/۵)	۱(۵)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
CPM	۱(۲/۱)	۰(۰)	۲(۱۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
C	۱۶(۳۳/۳)	۱۱(۲۷/۵)	۲(۱۰)	۲(۲۲/۲)	۱(۱۴/۳)	۳(۵۰)	۰(۰)	۰(۰)
TS	۳۲(۶۶/۷)	۱۴(۳۵)	۲(۱۰)	۱(۱۱/۱)	۰(۰)	۲(۳۳/۳)	۰(۰)	۰(۰)
GM	۸(۱۶/۷)	۰(۰)	۱(۵)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
IMI	۱(۲/۱)	۱(۲/۵)	۱(۵)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۳۳/۳)	۰(۰)
MEM	۲(۴/۲)	۱(۲/۵)	۴(۲۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۲(۶۶/۷)	۰(۰)
PRL	۲۲(۴۵/۸)	۹(۲۲/۵)	۲(۱۰)	۱(۱۱/۱)	۱(۱۴/۳)	۰(۰)	۱(۳۳/۳)	۰(۰)
PTZ	۳(۶/۳)	۱(۲/۵)	۱(۵)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
T	۳۵(۷۲/۹)	۱۴(۳۵)	۱۲(۶۰)	۸(۸۸/۹)	۱(۱۴/۳)	۵(۸۳/۳)	۱(۳۳/۳)	۰(۰)
TC	۳۴(۷۰/۸)	۳۳(۸۲/۵)	۵(۲۵)	۲(۲۲/۲)	۱(۱۴/۳)	۰(۰)	۲(۶۶/۷)	۰(۰)
TN	۱۷(۳۵/۴)	۳(۷/۵)	۲(۱۰)	۴ (۴۴/۴)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
CO	۱(۲/۱)	۰(۰)	۲(۱۰)	۳(۳۳/۳)	۰(۰)	۴(۶۶/۷)	۰(۰)	۱(۱۰۰)
PB	۱(۲/۱)	۰(۰)	۲(۱۰)	۳(۳۳/۳)	۰(۰)	۴(۶۶/۷)	۰(۰)	۱(۱۰۰)

بحث

باکتریمی یکی از عوامل منجر به مرگ در بین بیماران است و شایع‌ترین ارگانیسم‌های مسئول باکتریمی در بیمارستان‌ها باسیل گرم منفی مقاوم به دارو به ویژه اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه بوده و عفونت‌های ناشی از آن‌ها همراه با مرگ ومیر بالایی است. در آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی بیمارستان‌ها در ایران از سیستم‌های کشت خون سیستماتیک BACTEC استفاده نمی‌شود و کشت خون به طور سنتی انجام می‌شود و این سبب می‌شود که موفق به جداسازی بسیاری از ارگانیسم‌های سخت‌رشد نباشند و ارگانیسم‌های معمول نیز با چندروز تأخیر به پزشک گزارش شوند. در صورتی‌که شیشه‌های کشت خون سیستم اتوماتیک BACTEC در هر لحظه که سطح رشد به اندازه‌ای برسد که قابل شناسایی توسط دستگاه باشد میکروبیولوژیست را مطلع می‌سازد و در

تصمیم‌گیری سریع برای بیمار خیلی اهمیت دارد از سوی دیگر با TTD که این دستگاه به ما می‌دهد که در افتراق عفونت‌های واقعی از آلودگی مؤثر است.

از بین تمام ارگانیسم‌های جداشده از کشت‌های خون مثبت تعداد ۲۴۸ ایزوله متعلق به خانواده انتروباکتریاسیه بودند. که از این بین شایع‌ترین انتروباکتریاسیه‌های جدا شده به ترتیب اشریشیاکلی (۴۶/۵ درصد)، کلبسیلا (۲۸ درصد)، انتروباکتر (۱۳/۵ درصد) و سراشیا (۵/۵ درصد) بودند. در مطالعه ما اشرشیاکلی اولین و کلبسیلا دومین باکتری شایع تولید کننده ESBL بود و پس از آن به ترتیب انتروباکتر و سراشیا قرار داشتند. در مطالعه ناوون–ونیزیا (Navon-Venezia) و همکاران اعضاء انتروباکتریاسیه ۷۶ درصد کل کشت‌های خون مثبت را به خود اختصاص می‌داده‌اند و شایع‌ترین ایزوله‌ها اشریشیاکلی (۳۵ درصد) و کلبسیلا پنومونیه (۲۱ درصد) بوده‌اند (۱۱) که با نتایج ما همخوانی دارد اما نتایج مطالعه ما با گزارشی از کشور هند که کلبسیلا پنومونیه شایع‌ترین ارگانیسم جداشده گزارش شده همخوانی ندارد (۱۲).

یکی از یافته‌های هشداردهنده در خصوص تولید ESBLها در این مطالعه تولید ESBL توسط ۳۶ درصد ایزوله‌های جنس سراشیا است. این درصد بالا ممکن است نشان دهنده وجود عفونت‌های بیمارستانی از قبل تشخیص داده نشده باشد. یکی از مهم‌ترین ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL باکتری اشریشیاکلی بود که ۵۹ درصد (۶۷ سویه از ۱۱۴ سویه ESBL مثبت) ایزوله‌های ESBL مثبت انتروباکتریاسیه را به خود اختصاص می‌داد. در ایزوله‌های اشریشیاکلی تولید ESBL در ۶۷ ایزوله (۵۸ درصد) از ۱۱۵ سویه جداشده این باکتری شناسایی شد. این نتایج با مطالعات محققان در کشورهایی ایتالیا و عربستان که میزان تولید ESBL را در ایزوله‌های خود را به ترتیب ۱/۲ و ۹/۶ درصد گزارش کرده‌اند همخوانی ندارد و بسیار بالاتر از آنچه است که از این کشورها گزارش شده است (۱۳ و ۱۴).

انتروباکتریاسیه‌های تولید کننده ESBL ۴۶ درصد همه ایزوله‌های جداشده انتروباکتریاسیه (۱۱۴ سویه از ۲۴۸ ایزوله) را تشکیل می‌دادند به طوری‌که اشریشیاکلی ۵۹ درصد، کلبسیلا پنومونیه ۲۵/۵ درصد، انتروباکتر ۱۱/۵ درصد و سراشیا ۴/۵ درصد موارد ESBL مثبت انتروباکتریاسیه را به خود اختصاص داده بودند. یکی از یافته‌های مهم این مطالعه تولید ESBL در ۴۲ درصد ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه است که این درصد در مقایسه با شیوع تولید ESBL در بسیاری از نقاط جهان بسیار بالا است به طوریکه در ایتالیا ۲۰ درصد، در عربستان سعودی ۱۱/۳درصد و در کویت ۱۳/۳درصد گزارش شده است (۱۳، ۱۵ و ۱۶). با این وجود یافته‌های ما با مطالعات قبلی در چین که ۳۹/۵ درصد گزارش کرده‌اند شباهت دارد (۱۴). در مطالعه‌ای دیگر ۴۴ درصد سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جداشده از خون تولیدکننده ESBL بوده‌اند (۱۱) در صورتی‌که در مطالعه ما شیوع سویه‌های کلبسیلا ESBL مثبت پایین‌تر (۴۲ درصد) بود.

درصد بالای ایزوله‌های تولیدکننده ESBL ممکن است به دلیل فشار انتخابی ایجاد شده در نتیجه استفاده وسیع از داروهای ضدمیکروبی در بیمارستان‌ها باشد. برخی از مطالعات پیشین شیوع پایین‌تری از ایزوله‌های تولیدکننده ESBL را در مقایسه با مطالعه ما گزارش کرده‌اند (۱۵ و ۱۶).

تغییرات منطقه‌ای مشخصی در شیوع ایزوله‌های تولیدکننده ESBL مشاهده شده است و اغلب مشکل

منطقه‌ای است. در مطالعه حاضر ۳۹ درصد ایزوله‌های انتروباکتر و ۳۶ درصد سویه‌های سراشیا تولیدکننده ESBL بودند در صورتیکه برخی محققان شیوع ESBL را برای باکتری انتروباکتر ۲۳/۵ درصد و برای باکتری سراشیا صفر درصد گزارش کرده‌اند (۱۱). این سویه‌ها EBL مثبت از بیمارستان‌ها در کشورهای دیگر نظیر کره، تایوان و بلژیک نیز گزارش شده‌اند (۱۹-۱۷). تولید ESBL در بین ایزوله‌های انتروباکتر و سراشیا ممکن است بیان کننده این واقعیت باشد که ژن‌های کدکننده تولید ESBL به ارگانیسم‌های دیگر گسترش یافته‌اند.

اطمینان کامل از اینکه سویه‌هایی که در تست فنوتیپی ESBL منفی هستند واقعاً تولیدکننده این آنزیم نباشند مشکل است و ممکن است درصد ایزوله‌های انتروباکتریاسیه تولیدکننده ESBL بیش از این میزان باشد زیرا برخی از آنزیم‌های بتالاکتاماز توسط کلاوولانیک اسید مهار نمی‌شوند و هم‌اکنون بیش از ۱۵۰ نوع آنزیم بتالاکتاماز شناسایی شده است. در برخی موارد ممکن است که در محیط آزمایشگاه ارگانیسم به داروهای بتالاکتام حساسیت نشان دهد اما هنگامی که جهت درمان بیمار مورد استفاده قرار می‌گیرند در بدن بیمار تحت فشار آنتی‌بیوتیکی ژن‌های کدکننده بتالاکتامازها فعال شده و به داروها مقاومت نشان می‌دهد و در نتیجه درمان بیماران با شکست مواجه می‌شود. در نتیجه نتایج منفی در مقایسه با نتایج مثبت بیشتر مورد توجه قرار گیرد زیرا در مواقعی که نتیجه مثبت است احتیاط‌های لازم به کار برده می‌شود اما در صورتی‌که که نتیجه منفی بود ممکن است شناسایی برخی از سویه‌های ESBL درست انجام نشده و یا با تست‌های فنوتیپی قابل تشخیص نباشد و در نتیجه درمان غیرمؤثر انجام شود. هنگامی‌که الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بررسی گردید مشاهده شد که در بین ایزوله‌های اشریشیاکلی تولیدکننده ESBL بیش از ۸۰ درصد آن‌ها مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های غیربتالاکتام یعنی تتراسایکلین، کوتریموکسازول بودند و میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسین ۶۰ درصد و توبرامایسین ۶۹ درصد بود.

تقریباً همه ایزوله‌های ESBL مثبت به آمپی‌سیلین مقاوم بودند، بیش از ۶۸ درصد آن‌ها به آنتی‌بیوتیک توبرامایسین، بیش از ۵۹ درصد به داروی جنتامایسن و بیش از ۸۰ درصد با تتراسایکلین مقاوم بودند این طیف وسیع مقاومت تولیدکننده‌های ESBL به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، جنتامایسین، تتراسایکلین در مطالعات دیگر نیز مشاهده شده است (۲۰). در مطالعه‌ای گزارش شده است که بین مقاومت به سیپروفلوکساسین و تولید ESBL در ایزوله‌ها ارتباط وجود دارد به طوری‌که آن‌ها یافته‌اند که ۸۲ درصد از تولیدکننده‌های ESBL حساس به سیپروفلوکساسین بوده‌اند (۲۱) در صورتی‌که در مطالعه ما مشاهده شد که تنها ۳۸ درصد سویه‌های ESBL مثبت کلبسیلا به سیپروفلوکساسین حساس هستند در مقابل ۸۵ درصد ایزوله‌های ESBL منفی کلبسیلا به این آنتی‌بیوتیک حساسیت نشان دادند و این نتایج بیانگر این است که از این دارو می‌توان جهت درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های تولیدکننده ESBL ایجادکننده عفونت به عنوان داروی جایگزین استفاده نمود.

در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت به ایمی‌پنم، مروپنم، کلیستین و پلی‌میکسین B در بین سویه‌های تولیدکننده ESBL کمتر مشاهده شد. در کشور ما بررسی تولید ESBL به طور روتین در آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی انجام نمی‌شود. این موضوع ممکن است سبب گسترش سویه‌های تولیدکننده ESBL در

بخش‌های مختلف یک بیمارستان و نیز بین بیمارستان‌های مختلف و عدم شناسایی آن‌ها می‌تواند منجر به شیوع سویه‌های MDR به ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه گردد (۲۰).

از نکات جالب توجه در مطالعه ما این بود که پاسخ ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم بهتر از مروپنم بود به‌طوری‌که ۴۱/۴ درصد ایزوله‌های کلبسیلا به مروپنم مقاومت نشان دادند در صورتی‌که تنها ۲۰/۷ درصد این ایزوله‌ها به ایمی‌پنم مقاوم بودند. برخی مطالعات مقاومت سویه‌های تولیدکننده ESBL انتروباکتریاسیه به آنتی‌بیوتیک‌های گروه کاربا‌پنم ۶-۳ درصد گزارش کرده‌اند (۲۲) نتایج تحقیق ما در این خصوص بسیار نگران کننده است زیرا کاربا‌پنم‌ها به عنوان یکی از آخرین حربه‌های دفاعی جهت از بین بردن عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسیه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز در بیمارستان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند و افزایش مقاومت نسبت به آن‌ها خطر گسترش عفونت‌های ناشی از آن‌ها و نیز بالا رفتن مرگ ومیر و عوارض در بیماران را به همراه خواهد داشت.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان می‌دهد متأسفانه گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در کشور ما به شکلی پیش می‌رود که عملاً داروهای بتالاکتام (پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها) که جزء پرمصرف‌ترین و از نظر اقتصادی به‌صرفه در کشور ما می‌باشند عملاً جهت درمان بیش از ۴۰ درصد عفونت‌های ناشی از اشریشیاکلی و کلبسیلا و ۳۹ درصد عفونت‌های ناشی از انتروباکتر که جزء شایع‌ترین ارگانیسم‌های ایجادکننده عفونت در بیمارستان می‌باشند کارآیی ندارند و استفاده از آن‌ها همراه با شکست درمانی خواهد بود. خطر گسترش مقاومت‌های چنددارویی روز به روز در حال افزایش است و هشدار جدی در درمان بیماران در کشور ما است.

References:

1.Rawat D, Nair D. Extended-spectrum β-lactamases in Gram Negative Bacteria. J Glob Infect Dis 2010; 2: 263-74.
2.Behera B, Mathur P, Das A, et al. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care centre in India. Singapore Med J 2009; 50: 628-32.
3.Taneja J, Mishra B, Thakur A, et al. Nosocomial blood-stream infections from extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia from GB Pant Hospital, New Delhi. J Infect Dev Ctries 2010; 4: 517-20.
4.Bradford PA. Extended-spectrum-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.
5.Ferreira CM, Ferreira WA, Almeida NC, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria isolated from hematologic patients in Manaus, State of Amazonas, Brazil. Braz J Microbiol 2011; 42: 1076-84.
6.Abbas Poor S, Mardaneh J, Dehbashi S, Jasemi S. Profile of antimicrobial susceptibility isolated microorganisms from hospitalized patients in PICU ward and detection of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ESBL-producing bacteria by phenotypic methods. ISMJ 2014; 17:647-57.
7.Batchoun RG, Swedan SF, Shurman AM. Extended Spectrum beta-Lactamases among Gram-Negative Bacterial Isolates from Clinical Specimens in Three Major Hospitals in Northern Jordan. Int J Microbiol 2009; 2009: 513874.
8.Vodovar D, Marcadé G, Rousseau H, et al. Predictive factors for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae causing infection among intensive care unit patients with prior colonization. Infection 2014; 42: 743-8.
9.Kassakian SZ, Mermel LA. Changing epidemiology of infections due to extended

spectrum beta-lactamase producing bacteria. Antimicrob Resist Infect Control 2014; 3: 9.
10.Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2013, M100-S21. Vol. 31 No. 1.
11.Navon-Venezia S, Leavitt A, Ben-Ami R, et al. Evaluation of an accelerated protocol for detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli from positive blood cultures. J Clin Microbiol 2005; 43: 439-41.
12.Mardaneh J, Soltan Dallal M, Taheri Poor M. Isolation and determination antimicrobial susceptibility pattern of *Enterobacter cloacae* strains isolated from consumed powdered infant formula milk in NICU ward. ISMJ 2014; 17:907-915.
13.Kader AA, Angamuthu K. Extended-spectrum beta-lactamases in urinary isolates of Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and other gram-negative bacteria in a hospital in Eastern Province, Saudi Arabia. Saudi Med J 2005; 26: 956-9.
14.Wang H, Kelkar S, Wu W, Chen M, et al. Clinical isolates of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: prevalence of CTX-M-3 at a hospital in China. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 790-3.
15.Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, et al. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 196-202.
16.Mokaddas EM, Abdulla AA, Shati S, et al. The technical aspects and clinical significance of detecting extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary-care hospital in Kuwait. J Chemother 2008; 20: 445-51.
17.Choi SH, Lee JE, Park SJ, et al. Prevalence, microbiology, and clinical characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacter spp., Serratia marcescens, Citrobacter freundii, and Morganella morganii in Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 557-61.
18.Ivanova D, Markovska R, Hadjieva N, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Serratia marcescens outbreak in a Bulgarian hospital. J Hosp Infect 2008; 70: 60-5.
19.Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in intensive care units in Taiwan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 215-20.
20.Jain A, Roy I, Gupta MK, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria in septicaemic neonates in a tertiary care hospital. J Med Microbiol 2003; 52: 421-5.
21.Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in Klebsiella pneumoniae isolates causing bacteremia. Clin Infect Dis 2000; 30: 473-8.
22.Gupta E, Mohanty S, Sood S, et al. Emerging resistance to carbapenems in a tertiary care hospital in north India. Indian J Med Res 2006; 124: 95-8.

Original Article

Emergence of Multi-drug Resistant ESBL Producing Strains among Enterobacteriaceae Members Isolated from Patients Blood Samples in South of Iran.

J. Mardaneh [1], M. Anvarinejad [2], A. Abbasian [2], P. Abbasi [2], N. Rafaatpour [2], MA. Dehyadegari [2], B. Pourabbas [2], Gh.R. Pouladfar [2], M. Amin Shahidi [2*]

[1] Department of Microbiology, School of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran.

[2] Professor Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Nemazee Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

(Received 6 Aug, 2014 Accepted 29 Sep, 2014)

Abstract

Background: Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) have emerged as important mechanism of resistance among enterobacteriaceae family. These ESBL positive strains are major problem in hospitalized patients. The goal of this study was the survey emergence of multi-drug resistant ESBL producing strains among enterobacteriaceae members isolated from patients blood samples using BACTEC 9240 automatic system in south of Iran.

Materials & Methods: In this cross-sectional study, 4825 blood samples were collected from hospitalized patients, and positive samples were detected by BACTEC automatic system. Positive blood cultures removed from BACTEC and subculture was performed on microbiological media including blood agar, chocolate agar and MacConkey agar. The isolates were identified based on biochemical tests embedded in the API-20E system. Susceptibility testing (disc diffusion) was performed according clinical and laboratory standards institute (CLSI, 2013) guidelines. Phenotypic detection of extended spectrum beta-lactamase producing isolates was performed by double disk synergy test (DDST).

Results: Total 1145 (24%) blood cultures were positive that among them 248 (21.5%) belonged to the enterobacteriaceae family. The most common isolates in this family were *Escherichia coli* (46.5%), *Klebsiella* spp. (28%), *Enterobacter* spp. (13.5%). Among enterobacteriaceae family, ampicillin was most effective drug against *Salmonella* isolates. *Escherichia coli* was the most common ESBL-producing isolate (58% of isolates were ESBL positive). Respectively, polymyxin B, colistin, imipenem were the most effective drugs against ESBL-positive *Klebsiella* strains. The ESBL-positive *Enterobacter* strains showed lowest resistance to imipenem (7.7%). All ESBL positive *Serratia* isolates were sensitive to chloramphenicol, co-trimoxazole and imipenem.

Conclusion: Results showed unfortunately betalactam antibiotics are not effective against more than 40% of bacteremia caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella* and 39% bacteremia caused by *Enterobacter*. Multi drug resistance strains are increasing and treatment of infections causing by this isolates are major problem in Iran.

Key words: Bacteremia, Blood culture, BACTEC 9240 system, Enterobacteriaceae, Antibiotic resistance, ESBL.

***Address for correspondence**: Professor Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Nemazee Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Email: maneli1969@yahoo.com.