

## بررسی مقاومت دارویی ناشی از بتالاکتاماز وسیع الطیف

### (Extended Spectrum $\beta$ Lactamases=ESBLs) در اشریشیا کلی با مقاومت

#### چندگانه دارویی در بیماران بستری

#### چکیده

زمینه و هدف: اشریشیاکلی یکی از مهم‌ترین و بیش‌ترین باکتری‌هایی است که از عفونت‌های کلینیکی بخصوص در بیماران بستری در بیمارستان جدا می‌شود، اخیراً مقاومت دارویی آن بویژه به چندین آنتی‌بیوتیک از دسته‌های دارویی مختلف مورد توجه قرار گرفته است و از آنجائی که یکی از علل مقاومت دارویی، تولید بتالاکتاماز وسیع‌الطیف می‌باشد؛ لذا هدف از این مطالعه، بررسی مقاومت دارویی ناشی از بتالاکتاماز وسیع‌الطیف در اشریشیاکلی با مقاومت دارویی چندگانه بوده است.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی - تحلیلی، ابتدا حساسیت دارویی ۱۱۳ مورد اشریشیا کلی جدا شده از بیماران با روش انتشار از دیسک، مشخص گردید. سپس با روش E.test، کمترین غلظت بازدارندگی دارو (Minimal Inhibitory Concentration) موارد مقاوم تعیین گردید و با استفاده از دیسک‌های نیتروسفین جهت بررسی آنزیم بتالاکتاماز و بررسی به روش Double disc، وجود بتالاکتاماز وسیع‌الطیف در انواع مقاوم تعیین شد و در نهایت نتایج با استفاده از تستهای  $\chi^2$  و t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۱۱۳ مورد E.coli، ۴۷ مورد (۴۱/۵٪) دارای مقاومت دارویی چندگانه بودند و همگی در تست نیتروسفین مثبت بودند و نتایج مثبت به روش Double disc، وجود ESBLs (Extended Spectrum  $\beta$  lactamases) را در آنها مشخص ساخت.

نتیجه‌گیری: جداسازی ۴۱٪ مقاومت در اشریشیاکلی جدا شده و اثبات وجود بتالاکتاماز وسیع‌الطیف در انواع مقاوم، توجه ویژه به مصرف سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف و همچنین انجام یک بررسی ملی را خاطر نشان می‌سازد.

کلیدواژه‌ها: ۱- اشریشیاکلی ۲- بتالاکتاماز وسیع‌الطیف ۳- مقاومت چندگانه دارویی

\*دکتر نور امیرمظفری I

هما فروهش تهرانی II

زهره طواف لنگرودی III

عباس عبدالهی IV

#### مقدمه

اشریشیاکلی یکی از بیش‌ترین گونه‌های باکتریایی است که از عفونت‌های انسانی جدا شده و شایع‌ترین عامل عفونت دستگاه ادراری و همچنین سپسیس ناشی از باسیل‌های گرم منفی و دیگر عفونت‌ها از جمله عفونت زخم‌ها و پنومونی

اشریشیاکلی یکی از ۵ گونه موجود در جنس اشریشیا از تیره اشریشیه و از خانواده انتروباکتریاسه می‌باشد، این باکتری برای اولین بار در سال ۱۸۸۵ توسط Theodore Dr. van Escherich، شناسایی و نامگذاری گردید.

این مقاله خلاصه‌ای از پایان نامه خانم زهره طواف لنگرودی در مقطع کارشناسی ارشد میکروبیشناسی به راهنمایی آقای دکتر نورامیر مظفری و مشاوره خانم هما فروهش تهرانی می‌باشد.

(I) دانشیار و PhD میکروبیشناسی، دانشکده پزشکی، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (\*مؤلف مسؤول).

(II) مربی و کارشناس ارشد میکروبیشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

(III) کارشناس ارشد میکروبیشناسی، دانشگاه آزاد اسلامی.

(IV) کارشناس ارشد میکروبیشناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

اما در *Citrobacter diversus*، *E.coli* و *P. aeruginosa* نیز وجود دارد.<sup>(۵)</sup>

در سالهای اخیر، خانواده جدیدی از بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) پلاسمیدی تحت عنوان CTX-M که ترجیحاً سفوتاکسیم را هیدرولیز می نمایند، نیز شناسایی شده اند. این فرم از بتالاکتاماز اگر چه عمدتاً در *Salmonella enterica serovar typhimurium* و *E.coli* یافت می شود، اما در سایر جنس های خانواده Enterobacteriaceae نیز مشاهده شده است.<sup>(۶)</sup> CTX-M ارتباط نزدیکی با بتالاکتامازهای TEM و SHV ندارد و تنها حدود ۱۴٪ با این دو بتالاکتاماز همانندی دارد.

بتالاکتاماز نوع OXA نیز خانواده دیگری از ESBLs می باشد، هر چند اکثر ESBLs در *E.coli* و *K.pneumoniae* و سایر Enterobacteriaceae یافت می شوند، اما انواع OXA عمدتاً در *P.aeruginosa* مشاهده می گردد.<sup>(۵)</sup>

امروزه بیش از ۱۵۰ ESBL مختلف مشخص گردیده است، ولی اکثر انواع ESBLs، مشتقات آنزیم های TEM و SHV هستند و تاکنون بیش از ۹۰ بتالاکتاماز نوع TEM و بیش از ۲۵ بتالاکتاماز نوع SHV شناخته شده است. به دلیل انتقال پلاسمیدهای کد کننده ESBL در میان باکتری های خانواده انتروباکتریاسه، مقاومت دارویی در میان این گروه از باکتری ها مشاهده شده است، از این رو شناسایی سویه های مقاوم و تعیین الگوی مقاومت دارویی آنها جهت بررسی های اپیدمیولوژیکی، درمان مناسب، کنترل و پیشگیری عفونت حائز اهمیت می باشد.<sup>(۳، ۶)</sup>

از آنجا که *E.coli* یکی از بیشترین باکتریایی هایی است که از عفونت های کلینیکی جدا می شود، مقاومت دارویی این باکتری اهمیت زیادی بخصوص در بیماران بستری در بیمارستان خواهد داشت.<sup>(۱)</sup> از این رو هدف از این مطالعه، بررسی میزان شیوع اشیریشیاکلی دارای مقاومت دارویی چندگانه در بیماران بستری و تعیین وجود آنزیم ESBL در انواع مقاوم بوده است.

#### روش بررسی

در یک بررسی ۸ ماهه از فروردین ۱۳۸۵ لغایت آبان ۱۳۸۵، تعداد ۴۷۰۸ نمونه کلینیکی مورد آزمایش قرار گرفت.

محسوب می شود. این ارگانسیم بدلیل اکتساب پلاسمیدهایی که تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs= Extended Spectrum  $\beta$  lactamases) را کد می کنند، به تعدادی از آنتی بیوتیک ها از جمله سفالوسپورین های وسیع الطیف مقاوم شده است، از این رو درمان عفونت های ناشی از این باکتری علی رغم آسان بودن تشخیص آزمایشگاهی آن، با شکست روبرو می شود.<sup>(۱)</sup>

اولین بتالاکتاماز پلاسمیدی موجود در باکتری های گرم منفی یعنی TEM-1، در اوایل سالهای ۱۹۶۰ مشخص گردید. آنزیم TEM-1 ابتدا در اشیریشیاکلی جدا شده از کشت خون یک بیمار اهل یونان به نام Temoniera یافت گردید و از این رو TEM نامیده شد. TEM-1، رایج ترین بتالاکتاماز موجود در باکتری های گرم منفی است. این آنزیم سبب مقاومت به پنی سیلین و سفالوسپورین های اولیه نظیر سفالوتین و سفالوریدین می گردد.<sup>(۲)</sup>

TEM-2 نیز مشتق TEM-1 می باشد که در یک اسید آمینه با TEM-1 متفاوت است ولی از نظر عملکردی با TEM-1 تفاوتی ندارد.

TEM-3 که اولین بار در سال ۱۹۸۹ گزارش گردید، اولین بتالاکتاماز نوع TEM است که دارای فعالیت ESBL می باشد. هر چند اغلب بتالاکتامازهای نوع TEM در *E.coli* و *K.pneumoniae* یافت می شوند ولی این نوع بتالاکتاماز در سایر گونه های باکتری های گرم منفی نیز وجود دارد. ESBL نوع TEM در بسیاری از جنس های باکتری های خانواده Enterobacteriaceae نظیر *Enterobacter aerogenes*، *Morganella morgani*، *Providencia rettgeri* و *Salmonella spp* نیز گزارش شده است.<sup>(۳)</sup> علاوه بر این ESBL نوع TEM در باکتری های گرم منفی غیر از خانواده Enterobacteriaceae نیز یافت شده اند، برای مثال بتالاکتاماز TEM-42 در *P.aeruginosa* مشاهده شده است.

بتالاکتاماز پلاسمیدی رایج دیگری که در اشیریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه یافت می شود، SHV-1 می باشد. این بتالاکتاماز در کلبسیلا پنومونیه اغلب به صورت کروموزومی وجود دارد، اما معمولاً در اشیریشیاکلی به صورت پلاسمیدی است. برخلاف تنوع و گستردگی بتالاکتامازهای نوع TEM، SHV-1 در تعداد محدودی از باکتری ها وجود دارد.<sup>(۴)</sup> ESBLs نوع SHV اغلب در *K.pneumoniae* یافت می شود،

«سفتزیدیم و سفتریاکسون + کلوالانیک» و «سفتازیدیم و سفتازیدیم + کلوالانیک» تهیه شده از شرکت Mast که برای نشان دادن ESBL طراحی شده‌اند با روش Double disc و قرار دادن دیسک‌ها با فاصله ۳۰ میلی‌متر از یکدیگر بر روی محیط مولر هینتون آگار و مشاهده منطقه ممانعت از رشد ایجاد شده در حد فاصل دو دیسک در انواع اشریشیاکلی جدا شده، مقاومت چندگانه دارویی مورد بررسی قرار گرفت. (۸ و ۷، ۲)

#### یافته‌ها

از ۴۷۰۸ نمونه کلینیکی مورد بررسی، ۷۷۵ مورد (۱۶/۴٪) از نظر وجود باکتری‌های بیماری‌زا مثبت بودند که ۴۹۵ مورد (۶۳/۸٪) به خانواده انتروباکتریاسه تعلق داشتند؛ از این میان، ۱۱۳ مورد (۲۲/۸٪) اشریشیاکلی جدا گردید.

نتایج تست حساسیت دارویی با هر دو روش E-test و انتشار از دیسک نشان داد که ۴۷ مورد (۴۱/۵٪) دارای مقاومت دارویی ۱۰۰٪ به کلیه سفالوسپورین‌ها (سفالوتین، سفیکسیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم، سفتازیدیم و سفتی‌زوکسیم) بودند. مقاومت دارویی نسبت به سایر باکتری‌ها به ترتیب ۹۷/۸٪ به نالیدیکسیک اسید، ۹۳/۶٪ به کوتریموکسازول، ۹۰/۱٪ به آموکسی‌سیلین، ۸۷/۳٪ به ایمی‌پنم، ۸۲/۹٪ به سیپروفلوکساسین، ۸۰٪ به تتراسایکلین و ۷۳/۳٪ به نیتروفورانتوئین بود. نتایج آزمایش با دیسک‌های نیتروسفین در تمام موارد مثبت بود و وجود بتالاکتاماز را نشان داد. دیسک‌های «سفتزیدیم و سفتریاکسون + کلوالانیک» و «سفتازیدیم و سفتازیدیم + کلوالانیک»، وجود بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBL) را در تمامی انواع اشریشیاکلی با مقاومت دارویی چندگانه نشان دادند.

سپس نتایج بدست آمده توسط آزمون‌های آماری  $\chi^2$  و  $t$  square مورد ارزیابی قرار گرفتند که با مشاهده مقدار Pvalue کمتر از سطح آزمون یعنی  $P < 0.05$ ، وجود مقاومت چندگانه دارویی در موارد اشریشیاکلی بدست آمده، تأیید گشت.

۲۳ مورد (۴۸/۹٪) اشریشیاکلی دارای مقاومت دارویی چندگانه، از خانم‌ها و ۲۴ مورد (۵۱٪)، از آقایان بدست آمد.

این مطالعه از نوع مقطعی - تحلیلی بود و نتایج بدست آمده با استفاده از تست‌های  $t$  و  $\chi^2$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نمونه‌ها شامل ادرار، خون، مدفوع، زخم، ترشحات دستگاه تنفسی و سایر ترشحات چرکی و مایعات استریل بدن بود که براساس مکان جداسازی، بر روی محیط‌های بلاد آگار، شکلات آگار، تایوگلیکولات، SS (Salmonella-Shigella) و مک‌کانکی آگار کشت داده شده‌اند.

کلنی‌های رشد یافته که خصوصیات مشابه اشریشیاکلی داشتند، با انجام تست‌های بیوشیمیایی افتراقی شامل چگونگی تخمیر قندها در محیط TSI (Triple Sugar Iron Agar)، دکربوکسیلاسیون اسید آمینه لایزین در محیط لایزین آبیرون آگار LIA (Lysin Iron Agar)، تولید اندول و حرکت در محیط SIM (SH<sub>2</sub> Indole Motility)، واکنش در محیط MR (Methyl Red) و VP (Vogus Proskauer) و عدم رشد در محیط سیمون سترات و اوره آگار و در نهایت بررسی نتایج با استفاده از جداول استاندارد، شناسایی گردیدند.

مقاومت دارویی اشریشیاکلی بدست آمده، با انجام تست حساسیت دارویی با روش استاندارد شده انتشار از دیسک و با استفاده از دیسک‌های آنتی‌بیوتیک شامل: سفتازیدیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم، سفتی‌زوکسیم، سفیکسیم، سفالوتین، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول، سیپروفلوکساسین، ایمی‌پنم، نیتروفورانتوئین، نالیدیکسیک اسید، تتراسایکلین و آموکسی‌سیلین تهیه شده از شرکت پادتن طب، تعیین گردید و برای تمام موارد تست حساسیت دارویی، از سویه E.coli استاندارد با شماره ATCC 25922 تهیه شده از آزمایشگاه فرانس استفاده شد.

جهت تأیید نتایج تست حساسیت دارویی با روش انتشار از دیسک و تعیین حداقل غلظت بازدارندگی دارو (Minimal Inhibitory Concentration=MIC) از نوارهای E.test تهیه شده از شرکت زیست مند و ساخت کشور سوئد استفاده گردید. سپس باکتری‌های مقاوم جهت تولید بتالاکتاماز ابتدا با دیسک‌های نیتروسفین مورد آزمایش قرار گرفتند و پس از تأیید وجود بتالاکتاماز که با مشاهده رنگ قرمز بر روی دیسک مشخص می‌گردد، با استفاده از دیسک‌های «سفتزیدیم و سفوتاکسیم + کلوالانیک»،

از نظر توزیع سنی، بیماران در محدوده سنی ۱ روز تا ۷۵ سال قرار داشتند و بیش‌ترین موارد جدا شده در طیف ۷۵-۴۰ سال بودند. موارد اشریشیاکلی با مقاومت دارویی چندگانه به ترتیب ۴۳ مورد از ادار، ۲ مورد از آبسه و ۱ مورد از خلط و زخم جدا شده‌اند (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱- توزیع فراوانی اشریشیاکلی تولید کننده بتالاکتاماز وسیع‌الطیف برحسب نوع نمونه کلینیکی

#### بحث

بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف اغلب پلاسمیدی بوده و از آنجائی که این پلاسمیدها به راحتی در میان انواع مختلفی از باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه انتقال می‌یابند، تجمع ژن‌های مقاوم منجر به ایجاد سویه‌هایی با مقاومت دارویی چندگانه می‌گردد، یعنی در واقع پلاسمیدها به دلیل اینکه همانندسازی مستقل از کروموزوم دارند و همانندسازی آنها وابسته به تقسیم سلول و تقسیم کروموزوم نمی‌باشد، به تعداد زیاد در داخل سلول همانند سازی کرده و در صورت انتقال به سایر سویه‌ها، مقاومت آنتی‌بیوتیکی بوجود می‌آید. پدیده ESBL از اروپای غربی آغاز گردید، زیرا به احتمال زیاد از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وسیع‌الطیف به میزان زیادی جهت درمان بیماران استفاده می‌گردید، اما طولی نکشید که بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در ایالات متحده آمریکا و آسیا نیز شناسایی گردیدند، میزان شیوع ESBL در میان باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه از کشوری به کشور دیگر و از بیمارستانی به بیمارستان دیگر متفاوت است.<sup>(۹)</sup>

در بررسی بعمل آمده از آزمایشگاه بیمارستانی در هلند مشخص گردید که کمتر از ۱٪ از تمامی اشریشیاکلی بدست آمده از نمونه‌های کلینیکی مختلف، دارای ESBL می‌باشند.<sup>(۱۰)</sup> درصد مقاومت آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام بر اثر تولید ESBL در اشریشیاکلی در ژاپن بسیار پایین است و در بررسی بعمل آمده از ۱۹۶ مرکز درمانی واقع در این کشور، مشخص گردید که کمتر از ۱٪ از اشریشیاکلی‌ها دارای ESBL هستند، که این امر نظارت بر استفاده از سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف را در بیماران نشان می‌دهد.<sup>(۱۱)</sup> درصد تولید ESBL در اشریشیاکلی در بعضی از کشورهای آسیا از جمله کره، ۴/۸٪، در تایوان، ۸/۵٪ و در هنگ‌کنگ، ۱۲٪ گزارش شده است<sup>(۱۲)</sup> که مقایسه آمار بدست آمده از کشورهای در حال توسعه با نتایج کشورهای توسعه یافته، توجه کشورهای دسته اول را بر نظارت بر عدم گسترش مقاومت دارویی خاطر نشان می‌سازد.<sup>(۱۳، ۱۴)</sup>

در بررسی حاضر که در یک بیمارستان تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گردید، ۴۷۰۸ نمونه در بیماران بستری مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد، ۷۷۵ نمونه از نظر وجود باکتری، مثبت گزارش گردیدند و در واقع این تعداد کم موارد مثبت نسبت به کل نمونه‌ها می‌تواند به این علت باشد که در بسیاری از موارد فقط باکتری‌ها عامل بیماری نیستند، بلکه ویروس‌ها و قارچ‌ها نیز عامل بیماری بوده و یا سایر باکتری‌های سخت رشد و یا بی‌هوازی‌ها و حتی مایکوباکتریوم‌ها می‌توانند سبب عفونت گردند که با روش‌های تشخیصی آزمایشگاهی معمول شناسایی نمی‌گردند و باید درخواست اختصاصی آزمایش مربوطه را داشته باشند. از این ۷۷۵ مورد مثبت، ۱۱۳ مورد اشریشیاکلی جدا گردید که ۴۷ مورد (۴۱/۵٪) از ۱۱۳ مورد اشریشیاکلی جدا شده از بیماران بستری دارای مقاومت چندگانه دارویی بودند. وجود این میزان بالای مقاومت دارویی، با توجه به میزان شیوع عفونت ناشی از این باکتری که ۱۴/۵٪ از کل موارد مثبت را به خود اختصاص می‌دهد، توجه ویژه‌ای را به حضور باکتری‌های مقاوم در محیط بیمارستانی به خود معطوف می‌سازد، زیرا ارگانیزم‌های تولید کننده ESBL قادرند در محیط بیمارستان از طریق بیماران بستری و کارکنان و سایر عوامل محیطی، منتقل گشته و با توجه به اینکه E.coli یکی از عوامل عفونت‌های

## تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از جناب آقای دکتر سعید مهدوی، دکتر سعید صباغی و سیدمهدی میری ابیانه و سرکار خانم نغمه هرسینی، سمیه نامبخش و سپیده حبیبی به جهت همکاری و مساعدتشان، ابراز می‌دارند.

## فهرست منابع

1- Sanchez U M, Bello T H, Dominguez Y M, Mella M S, Zemelman Z R, Gonzalez RG. Transference of extended-spectrum beta-lactamases from nosocomial strains of *Klebsiella pneumoniae* to other species of Enterobacteriaceae. Rev Med Chil 2006 Apr; 134(4): 415-20.

2- Mlynarczyk G, Mlynarczyk A, Bilewska A, Dukaczewska A, Golawski C, Kicman A, et al. Effectiveness of the method with ceftiofime in detection of extended-spectrum beta-lactamases in different species of gram-negative bacilli. Med Dosw Mikrobiol 2006; 58(1): 59-65.

3- Duttaroy B, Mehta S. Extended spectrum beta lactamases (ESBL) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichiacoli*. Indian J Pathol Microbiol 2005 Jan; 48(1): 45-8.

4- Daoud Z, Moubareck C, Hakime N, Doucet-Populaire F. Extended spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae in Lebanese ICU patients: epidemiology and patterns of resistance. J Gen Appl Microbiol 2006; 52: 169-78.

5- Yan JJ, Tsai SH, Chuang CL, Wu JJ. OXA-type beta-lactamases among extended-spectrum cephalosporin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a university hospital in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2006 Apr; 39(2): 130-4.

6- Mugnaioli C, Luzzaro F, De Luca F, Brigante G, Perilli M, Amicosante G, et al. CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases in Italy: molecular epidemiology of an emerging countrywide problem. Antimicrob Agents Chemother 2006 Aug; 50(8): 2700-6.

7- Henshke-Bar-Meir R, Yinnon AM, Rudensky B, Attias D, Schlesinger Y, Raveh D. Assessment of the Clinical Significance of Production of Extended-spectrum beta-Lactamases (ESBL) by Enterobacteriaceae Infection. PubMed - in process 2006 Apr; 34(2): 66-74.

8- Koneman Elmer W, Allen Stephen D, Janda William M. Color Atlas and text Book of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia, New-York: Lippincott; 1997. p. 171-241.

بیمارستانی محسوب می‌گردد، وجود مقاومت دارویی در این باکتری بسیار با اهمیت می‌باشد، زیرا عوامل خطر ساز جهت کسب عفونت با اشریشیاکلی در بیماران بستری، اقامت طولانی مدت در بیمارستان و یا استفاده از تجهیزات پزشکی همچون سوند و یا لوله‌گذاری و غیره می‌باشد.<sup>(۱۴)</sup>

در این بررسی از ۴۷ مورد اشریشیاکلی مقاوم، ۴۳ مورد (۹۱/۴٪) از ادرار جدا شدند و از آنجایی که این باکتری بیشترین عامل عفونت ادراری می‌باشد، جداسازی انواع مقاوم، درمان عفونت ادراری را با مشکل مواجه ساخته و ممکن است برای بیمار خطری جدی محسوب گردد. بیمارانی که از آنها اشریشیاکلی دارای مقاومت چندگانه دارویی جدا گشت، در محدوده سنی ۱ روز تا ۷۵ سال قرار داشتند و بیشترین موارد جدا شده طیف سنی ۷۵-۴۰ سال را شامل می‌شد. جداسازی اشریشیاکلی دارای مقاومت چندگانه دارویی از نوزاد ۱ روزه اهمیت کلونیزاسیون و کسب عفونت بیمارستانی و حضور باکتری‌هایی که دارای مقاومت چندگانه دارویی می‌باشند را در بیمارستان خاطرنشان می‌سازد.<sup>(۱۳)</sup>

لازم به ذکر است که یکی از علل پیدایش انواع مقاوم تولید کننده ESBL، مصرف بیش از حد و طولانی مدت سفالوسپورین‌های وسیع الطیف می‌باشد که بر اساس بسیاری از گزارشات، شیوع این ارگانیزم‌ها از طریق بکارگیری روشهای کنترل عفونت و محدود کردن استفاده از اکسی‌مینوسفالوسپورین‌ها کاهش می‌یابد.<sup>(۳)</sup> امروزه وجود بتالاکتامازهای وسیع الطیف در باکتری‌های جدا شده از بیماران بستری که مقاومت دارویی چندگانه را بیان می‌کنند، یک مسأله مهم بهداشتی در اکثر کشورها محسوب می‌گردد.<sup>(۹، ۱۲ و ۱۳)</sup>

## نتیجه گیری

وجود ۴۷ مورد (۴۱/۵٪) اشریشیاکلی مقاوم از ۱۱۳ مورد جدا شده در یک بیمارستان اهمیت انجام یک بررسی ملی در سطح کشور جهت بررسی میزان شیوع مقاومت در این باکتری و یا سایر باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه از جمله کلبسیلا پنومونیه را خاطرنشان می‌سازد، زیرا نتایج آن می‌تواند به عنوان یک راه کار برای پزشکان جهت استفاده از سفالوسپورین‌های وسیع الطیف در درمان عفونت‌ها بکار رود.

9- Skippen I, Shenko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect* 2006 Oct; 64(2): 115-23.

10- Stobberingh EE, Arends JA, Korstanje AH, Ketel WHF, Ogtrop MLV, Sabbe LJM, et al. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in Dutch hospitals Infection 1999 27(5): 348-54.

11- Yagi T, Krukawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. Preliminary survey of extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. *FEMS Microbiol* 2000; 184: 53-6.

12- Yan JJ, Tsai SH, Chuang CL, Wu JJ. OXA-type beta-lactamases among extended-spectrum cephalosporin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a university hospital in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 Apr; 39(2): 130-4.

13- Yu WL, Chuang YC, Walther-Rasmussen J. Extended spectrum beta-lactamases in Taiwan: epidemiology, detection, treatment and infection control. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 Aug; 39(4): 264-77.

14- Martinez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, Lopez F, et al. Use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1082-5.

## *A Survey of Drug Resistance Due to Extended Spectrum Beta Lactamases (ESBLs) in Escherichia Coli Strains Isolated from Hospitalized Patients*

*\*N.Amir Mozaffari, PhD* <sup>I</sup>                      *H.Forouhesh Tehrani, MSc* <sup>II</sup>  
*Z.Tavaf Langeroodi, MSc* <sup>III</sup>                      *A.Abdollahi, MSc* <sup>IV</sup>

### *Abstract*

**Background & Aim:** *Escherichia coli* is one of the most important and prevalent bacteria isolated from clinical cases especially from hospitalized patients. Recently multiple drug resistant *E.coli* strains have been isolated from clinical cases. Resistances were seen against drugs belonging to different antibiotic families. In this survey, drug resistance in clinical isolates was studied with special reference to extended spectrum beta lactamases.

**Patients and Method:** A total of 113 *E. coli* strains isolated from hospitalized patients were initially surveyed for drug resistance by disc diffusion method. The minimal inhibitory concentration (MIC) of isolates resistant to different antibiotics was determined by E-test. Beta lactamases production was tested with nitrocephin disc and extended spectrum beta lactamases assays were performed with double disc synergy tests. Finally, Chi-square and t-tests were used to analyze the data.

**Results:** From the total of 113 *E.coli* isolates tested, 47 (41.5%) showed multi drug resistant trait. All of these MDR strains were positive in nitrocephin test, indicating beta lactamases production. Double disc synergy tests results showed production of extended spectrum beta lactamases in all MDR isolates.

**Conclusion:** Detection of 41.5% MDR trait, especially extended spectrum beta lactamases, in the clinical *E.coli* isolates points to the potential dangers posed by the widespread usage of extended spectrum cephalosporins. It also necessitates conduction of a wider study to determine the extent of MDR *E.coli* occurrence at national level.

**Key Words:** 1) *Escherichia Coli* 2) Extended Spectrum Beta Lactamases (ESBLs)  
3) Multiple Drug Resistant (MDR)

*This article is an abstract of Ms.Tavaf Langeroodi's thesis advised by Dr. Amir Mozaffari and read by Ms. Forouhesh Tehrani in partial fulfillment of an MS degree in Microbiology.*

**I)** Associate Professor of Microbiology. Faculty of Medicine. Shahid Hemmat Expressway. Shahid Chamran Crossroads. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\* Corresponding Author)

**II)** MSc in Microbiology. Instructor. Microbiology Department. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**III)** MSc in Microbiology. Islamic Azad University. Lahijan, Iran.

**IV)** MSc in Microbiology. Tarbiat Modarres University. Tehran, Iran.