

## شیوع بتلاکتامازهای وسیع الطیف در سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه ایزووله از بیماران بستری و سرپایی مبتلا به عفونت های ادراری در مراکز منتخب شهر اصفهان (۱۳۸۸-۱۳۸۹)

\*شیلا جلال پور: کارشناس ارشد میکروب شناسی، مدرس و عضو باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرضا، اصفهان، ایران (\*مؤلف مسئول).  
shilla.jalalpoor@yahoo.com  
سینا مباشریزاده: کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران sina.mobasherizadeh@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۴/۱۲/۸۹

تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۸۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** عفونت ادراری دومین عفونت شایع در انسان می باشد و عده ترین باکتری های عامل عفونت ادراری اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه می باشند؛ این باکتری ها از جمله پاتوژن های فرصت طلب و عامل عفونت بیمارستانی محسوب می گردند. شیوع  $\beta$ -لاتامازهای وسیع الطیف در باکتری های پاتوژن منجر به گسترش مقاومت های آنتی بیوتیکی و مرگ و میر در بیماران می گردد. مهم ترین راه کنترل سویه های  $\beta$ -ESBLs استفاده از روش های استاندارد شناسایی ESBLs می باشد. هدف از انجام این پژوهش بررسی و مقایسه شیوع  $\beta$ -ESBLs در سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه جداسازی شده از بیماران بستری و سرپایی مبتلا به عفونت های ادراری در مراکز منتخب اصفهان بوده است.

**روش کار:** این مطالعه آزمایشگاهی و توصیفی در سال های ۱۳۸۸-۸۹ در بیمارستان های الزهرا، شریعتی، کاشانی و آزمایشگاه های رفرانس و مهدیه در اصفهان انجام گرفت. برای این منظور بر اساس فرمول حجم نمونه به طور تصادفی ۳۷۸ نمونه از عفونت های ادراری بررسی گردید، شناسایی باکتری ها بر اساس روش های میکروبیولوژیک و بررسی تولید ESBLs با آزمون های غربال گری و تاییدی انجام گرفت. داده های مطالعه پس از جمع آوری وارد نرم افزار Whonet 5.4 شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آزمون Chi Square جهت بررسی ارتباط بین متغیر های کیفی استفاده گردید.

**یافته ها:** از ۳۷۸ نمونه، ۱۶۷ باکتری از عفونت های ادراری بستری و ۲۱۱ باکتری از عفونت های ادراری سرپایی، مورد بررسی قرار گرفت. فراوانی سویه های اشرشیاکلی در نمونه های بستری و سرپایی به ترتیب ۵۲٪ و ۶۴٪، فراوانی سویه های کلبسیلا پنومونیه در نمونه های بستری و سرپایی به ترتیب ۶۴٪ و ۲۲٪، فراوانی ESBLs در سویه های اشرشیاکلی در نمونه های بستری و سرپایی به ترتیب ۵۸٪ و ۱۷٪ و در سویه های کلبسیلا پنومونیه در نمونه های بستری و سرپایی به ترتیب ۶۴٪ و ۲۲٪ بوده است.

**نتیجه گیری:** نتایج حاکی از فراوانی عفونت های ادراری، همچنین شیوع گستره  $\beta$ -ESBL در باکتری های جداسازی شده از بیماران بستری در مقایسه با بیماران سرپایی بوده است که این امر بیان گر انتشار گستره سویه های مقاوم در برابر آنتی بیوتیک ها در بیمارستان ها می باشد.

**کلید واژه ها:** عفونت ادراری، بیماران بستری، بیماران سرپایی،  $\beta$ -لاتامازهای وسیع الطیف، اشرشیاکلی، کلبسیلا پنومونیه

ترخیص بیمار نیز ظاهر گردد و همچنین عفونت های شغلی که در میان پرسنل مراکز بهداشتی-درمانی اتفاق می افتد نیز عفونت بیمارستانی محسوب می گردد. طبق بررسی های سازمان بهداشت جهانی فراوانی عفونت بیمارستانی در میان بیماران بستری به طور متوسط ۰.۸٪ گزارش گردیده که این میزان در کشورهای اروپایی بین ۰.۹٪ الی ۷٪ و در کشورهای شرق مدیترانه و

**مقدمه**  
عفونت بیمارستانی عبارت است از عفونت کسب شده در بیمارستان توسط بیماری که به دلیلی به جزء مشکل عفونت بستری گردیده است، یا عفونت ایجاد شده در بیماری که در بیمارستان یا سایر مراکز بهداشتی-درمانی بستری گردیده که در زمان پذیرش مبتلا به عفونت نبوده یا در دوره کمون آن قرار نداشته است. البته ممکن است عفونت پس از

سویههای کلبسیلا پنومونیه، پسودوموناس آئروژینوزا و گونه‌های پرتوئوس نیز از جمله دیگر باکتری‌های عامل عفونت مجاری ادراری محسوب می‌گردند.<sup>(۵-۶)</sup>

برخی از ارگانیسم‌ها به طور ذاتی به تعدادی یا حتی تمامی عوامل ضدبیکروبی مقاوم هستند، اما برخی از ارگانیسم‌ها مقاومت به عوامل ضدبیکروبی را با مکانیسم‌های موتاسیون و انتشار ژن‌های مقاومت از ارگانیسم‌های مقاوم به سایر ارگانیسم‌ها اکتساب می‌نمایند. مهم ترین مکانیسم مقاومت باکتری‌ها عبارت است از تولید آنزیم‌های غیرفعال کننده آنتی‌بیوتیک‌ها و مهم ترین روش مقاومت باکتری‌ها دربرابر آنتی‌بیوتیک‌های خانواده  $\beta$ -لاکتام، تولید  $\beta$ -لاکتاماز می‌باشد.<sup>(۳)</sup>

$\beta$ -لاکتاماز آنزیم غیرفعال کننده آنتی‌بیوتیک‌های خانواده  $\beta$ -لاکتام است. پنی سیلینیاز اولین  $\beta$ -لاکتامازی است که شناسایی شد. این آنزیم اولین بار در سال ۱۹۴۰ از اشرشیاکلی جداسازی گردید.<sup>(۷)</sup>  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع‌الطیف به دنبال مصرف فراوان آنتی‌بیوتیک‌های گستردۀ طیف، در اوایل دهه ۱۹۸۰ در اروپا شناسایی شدند و اولین  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع‌الطیف در سال ۱۹۸۳ در آلمان شناسایی گردید.  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع‌الطیف  $\beta$ -لاکتامازهایی هستند که سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف را هیدرولیز می‌کنند؛ از جمله سفوتاکسیم، سفتیریاکسون و سفتازیدیم. این آنزیم‌ها قادر توانایی هیدرولیز سفامایسین‌ها و کارپانم‌ها هستند.<sup>(۸)</sup>

$\beta$ -لاکتامازهای وسیع‌الطیف در برخی از اعضاء خانواده انتروباكتریاسه و پسودوموناس آئروژینوزا یافت می‌شود. عده ترین باکتری‌های مولد  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع‌الطیف عبارتند از اشرشیاکلی، کلبسیلا پنومونیه و سایر گونه‌های کلبسیلا.<sup>(۹-۱۱)</sup> سایر باکتری‌های مولد  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع‌الطیف عبارتند از سراسیا مارسنسس، گونه‌های سالمونلا، انتروباكتر و موراگزلا، پرتوئوس میرابیلیس و پسودوموناس آئروژینوزا.<sup>(۹-۱۱)</sup>

شناسایی سویه‌های مولد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف با روش‌های گوناگونی انجام می‌گیرد؛ از جمله آزمون حساسیت میکروبی، MIC، E test

آسیای جنوب شرقی ۱۰ الی ۱۱٪ گزارش شده است.<sup>(۱۰-۱۱)</sup>

عفونت‌های بیمارستانی در تمام کشورهای دنیا اعم از فقیر و غنی تاثیرگذار بوده و یکی از مضلات اساسی مراکز بهداشتی درمانی می‌باشد. این عفونت‌ها از عوامل عمدۀ مرگ و میر بیماران در مراکز درمانی بوده و هزینه‌های قابل توجهی را بر بیمار و سیستم بهداشت و درمان تحمیل می‌نماید. با وجود پیشرفت در بهداشت عمومی و مراقبت‌های پزشکی، عفونت‌های بیمارستانی همچنان در بیماران بستری شده ایجاد می‌شوند و حتی ممکن است پرسنل بیمارستان‌ها را نیز گرفتار نمایند.<sup>(۲)</sup> فاکتورهای متعددی عفونت را در میان بیماران بستری شده ترویج می‌نمایند؛ برای مثال افزایش انواع روش‌های پزشکی و تکنیک‌های تهاجمی که خود بالقوه ایجاد کننده عفونت می‌باشند و همچنین انتشار باکتری‌های مقاوم به دارو در میان جمعیت ساکن در بیمارستان‌ها و عدم رعایت صحیح اصول بهداشتی را می‌توان از عوامل عمدۀ این موضوع دانست.<sup>(۳)</sup>

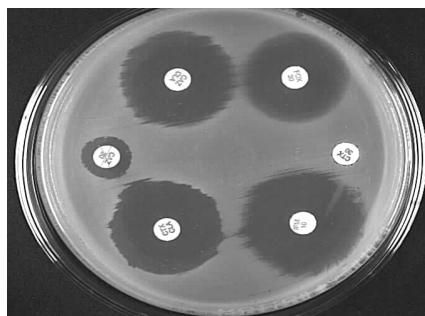
عفونت‌های ادراری شایع ترین نوع عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد و عفونت مجاری ادراری دومین عفونت شایع در انسان است. از عفونت‌ها در ارتباط با استفاده از کاتترهای ادراری می‌باشد. عفونت‌های ادراری نسبت به سایر عفونت‌های بیمارستانی عوارض کمتری ایجاد می‌نمایند، اما گه‌گاه می‌توانند باعث ایجاد باکتریمی و مرگ شوند. عفونت ادراری معمولاً توسط خصوصیات میکروبیولوژیک مشخص می‌شوند که عبارت است از کشت مثبت با بیش از  $10^5$  میکرووارگانیسم در هر میلی لیتر ادرار همراه با حداقل دو گونه باکتریال.<sup>(۴-۵)</sup>

از جمله باکتری‌های شایع عفونت‌های ادراری اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه می‌باشد. عمدتاً عفونت مجاری ادراری به وسیله باکتری‌هایی ایجاد می‌شوند که به طور طبیعی در کولون ساکن هستند. تقریباً ۹۰ تا ۸۰٪ عفونت مجاری ادراری کسب شده در اجتماع (عفونت‌های غیربیمارستانی) به وسیله اشرشیاکلی ایجاد می‌شوند و سایر ارگانیسم‌های گرم منفی از جمله

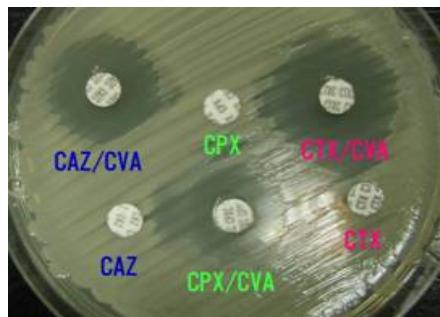
مثبتی که شامل موارد فوق نمی‌شدند از گروه حذف می‌شدند و در گروه بیمارستانی ملاک بستری شدن بیمار در یکی از بخش‌های بیمارستان و داشتن علائم مربوط به عفونت‌های ادراری بیمارستانی بوده است.

**کشت و شناسایی باکتری‌ها:** جهت کشت نمونه‌های ادراری از محیط‌های Sheep Blood و Agar EMB agar استفاده گردید. نمونه‌های کشت داده شده به مدت ۱۸ تا ۲۴ ساعت در دمای  $35^{\circ}\text{C}$  اینکوبه شدند. شناسایی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه و اشرشیاکلی بر اساس روش‌های میکروبیولوژیک از جمله رنگ آمیزی گرم، انجام آزمون‌های شیمیایی، استفاده از محیط‌های افتراکن و اختصاصی انجام گردید.<sup>(۱۳)</sup>

**شناسایی  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع الطیف:** برای شناسایی  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع الطیف در سویه‌های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه، از روش‌های پیشنهادی CLSI یعنی روش غربال‌گری و آزمون تاییدی استفاده گردید. در آزمون غربال‌گری



تصویر ۱- آزمون غربال‌گری و تاییدی برای بررسی سویه‌های مولد ESBL



تصویر ۲- آزمون تاییدی فنوتیپی برای تایید سویه‌های ESBL مولد

آزمون‌های مولکولی از جمله PCR و تعیین توالی ژن‌های  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع الطیف.<sup>(۱۴)</sup> روش‌های اختصاصی پیشنهاد شده توسط CLSI برای شناسایی باکتری‌های مولد  $\beta$ -لاکتامازهای وسیع الطیف، به ۲ دسته تقسیم می‌شوند: آزمون‌های غربال‌گری و آزمون‌های تاییدی.<sup>(۱۵)</sup>

شیوع سویه‌های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف در عفونت‌های ادراری در حال افزایش است و نگرانی جامعه پزشکی را در پی دارد؛ به همین دلیل این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه فراوانی نسبی سویه‌های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف در عفونت‌های ادراری بیمارستانی و غیر بیمارستانی در مراکز درمانی منتخب شهر اصفهان، انجام گردید.

### روش کار

مطالعه حاضر یک تحقیق توصیفی بوده و به مدت ۹ ماه در اصفهان به طول انجامید. جمعیت مورد مطالعه: در گروه غیر بیمارستانی باکتری‌های جدا شده از عفونت‌های ادراری متعلق به بیماران سرپایی مراجعه کننده به ۵ آزمایشگاه مرکز درمانی یا تشخیصی بودند که شامل مرکز آموزشی درمانی الزهرا، مرکز آموزشی درمانی کاشانی، بیمارستان شریعتی، آزمایشگاه مهدیه و آزمایشگاه رفرازنس دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌شدند که به دلیل علائم عفونت ادراری و جهت انجام کشت به مراکز مربوطه مراجعه کرده بودند.

در گروه بیمارستانی باکتری‌های جدا شده متعلق به بیماران بستری در بخش‌های مراکز آموزشی درمانی الزهرا، کاشانی و بیمارستان شریعتی بودند که غالباً به دلیل استفاده از سویه‌های ادراری یا یک عمل تهاجمی در دستگاه ادراری تناسلی، آن‌ها مبتلا به عفونت ادراری بیمارستانی شده بودند.

**معیارهای ورود و خروج داده‌ها:** ملاک انتخاب نمونه‌های مثبت در گروه غیر بیمارستانی نحوه صحیح جداسازی باکتری، خالص بودن باکتری جدا شده و داشتن حداقل ۵ گلbul سفید در گزارش کامل ادرار بیمار بوده. بدیهی است کشت‌های

Escherichia coli، به این ترتیب که برای سویه اشرشیاکلی هاله عدم رشد برای آنتی بیوتیک-کلاولانیک اسید  $\geq 2$  mm و برای سویه کلبسیلا پنومونیک، در مورد سفتازیدیم-کلاولانیک اسید mm  $\geq 5$ ، در مقایسه با سفتازیدیم و برای سفوتاکسیم-کلاولانیک اسید  $\geq 3$  mm در مقایسه با سفوتاکسیم در نظر گرفته می شود.<sup>(۱۴)</sup>

روش نمونه گیری در این پژوهش: از نوع نمونه گیری آسان بوده و این امر تا رسیدن به حجم نمونه مورد نظر ادامه یافت. حجم نمونه مورد نیاز این مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مطالعات شیوع که در زیر ذکر گردیده و با در نظر گرفتن سطح اطمینان  $1-a/2 = 0.95$ ،  $d = 0.1$  mm و میزان شیوع بتالاکتمازهای وسیع الطیف که بررسی های به عمل آمده در دیگر مطالعات از  $0.5\%$  تا  $3.5\%$  (میانگین  $2.0\%$ ) به دست آمده است، به تعداد ۶۲ نمونه محاسبه گردید. بدیهی است تعداد نمونه لازم شامل ۶۲ نمونه از بیماران بستری و ۶۲ نمونه از بیماران سرپایی خواهد بود.

از طرف دیگر با توجه به اینکه سویه باکتری نیز در این مطالعه مدنظر بوده است و جزء اهداف مطالعه می باشد، لازم است که از هر کدام از سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیک ۱۲۴ نمونه اخذ شود. بنابراین حجم کل نمونه مورد نیاز ۳۷۸ نمونه خواهد بود که در نهایت ۳۷۸ نمونه بررسی گردید. داده های مطالعه پس از جمع آوری وارد نرم افزار Whonet ۵.4 شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آزمون Chi Square جهت بررسی ارتباط بین متغیر های کیفی استفاده گردید.

$$N = Z^2 pq / d^2 : (1.96)^2 \times 0.2 \times 0.8 = 62 \times 2 = 124 \times 3 = 372$$

### یافته ها

در این مطالعه ۳۷۸ نمونه جدا شده از عفونت های ادراری مورد بررسی قرار گرفت؛ به این ترتیب که ۲۱۱ نمونه از عفونت های ادراری غیر بیمارستانی (افراد سرپایی) و ۱۶۷ نمونه از عفونت های ادراری بیمارستانی، بررسی گردید. ۰.۲۱٪ از باکتری های جدشده از گروه غیر

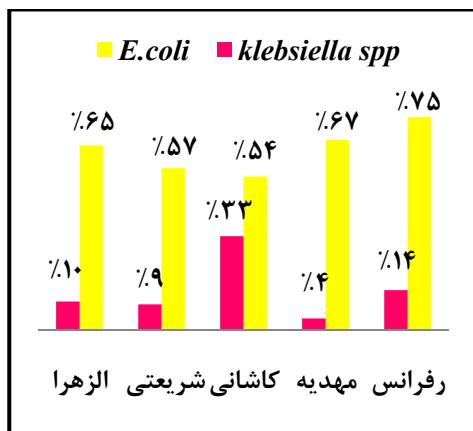
حضور بتالاکتمازهای وسیع الطیف در باکتری، بر اساس میزان هاله عدم رشد باکتری در اطراف دیسک های آنتی بیوتیکی شناسایی گردید. در این آزمون از محیط MHA (ساخت شرکت Merck) و برای تلقیح نمونه روی محیط از روش انتقال مستقیم کلندی باکتری استفاده گردید. زمان و دمای انکوباسیون به ترتیب  $18-16$  ساعت و  $35 \pm 2^\circ C$  در نظر گرفته شد (تصویر ۱).<sup>(۱۴)</sup>

به این ترتیب اگر هاله عدم رشد باکتری، اطراف دیسک های سفتازیدیم  $30\mu g$  (ساخت شرکت Mast)  $22$  mm کے سفتری آکسون  $30\mu g$  (ساخت شرکت Mast)  $25$  mm  $\leq$  و سفوتاکسیم  $30\mu g$  (ساخت شرکت Mast)  $27$  mm  $\leq$  باشد، باکتری به عنوان سویه بالقوه واجد بتالاکتمازهای وسیع الطیف گزارش داده می شود که در نهایت تایید نهایی تولید بتالاکتماز وسیع الطیف توسط آزمون های تاییدی مورد آزمایش قرار گرفت.<sup>(۱۴)</sup>

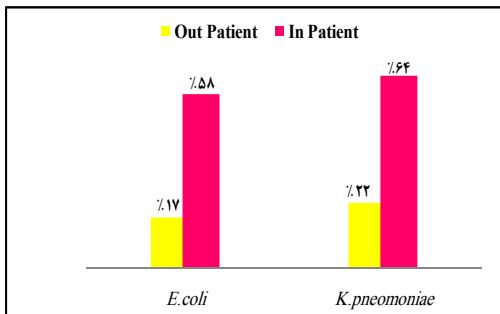
برای آزمون کنترل کیفی از سویه Klebsiella pneumoniae 700603 استفاده گردید؛ به این ترتیب هاله عدم رشد برای سفتازیدیم (ساخت شرکت Mast)  $10-18$  mm، برای سفتری آکسون (ساخت شرکت Mast)  $16-24$  mm و برای سفوتاکسیم (ساخت شرکت Mast)  $17-25$  mm می باشد.<sup>(۱۴)</sup>

برای انجام آزمون های تاییدی (آزمون فنوتیپی) از دیسک های سفتازیدیم  $30\mu g$  (ساخت شرکت Mast) و سفتازیدیم-کلاولانیک اسید  $30\mu g$  (ساخت شرکت Mast) و سفوتاکسیم  $30\mu g$  (ساخت شرکت Mast) استفاده گردید؛ برای انجام این آزمون فاصله مرکز- مرکز دو دیسک محیط MHA باید حداقل  $25$  mm در نظر گرفته شود (تصویر ۱ و ۲).<sup>(۱۴)</sup> در صورتی که هاله عدم رشد دیسک همراه با کلاولانیک اسید، حداقل  $5$  mm  $\geq$  بیشتر از قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک فاقد کلاولانیک اسید باشد، این امر موید حضور آنزیم بتالاکتمازهای وسیع الطیف در باکتری می باشد.<sup>(۱۴)</sup>

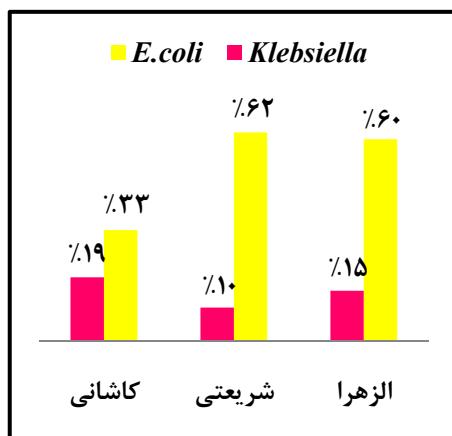
برای آزمون کنترل کیفی، هم زمان از دو سویه ATCC 700603 سویه ATCC 25922 Klebsiella pneumoniae استقاده می شود: سویه ATCC 25922 Klebsiella pneumoniae



نمودار ۱- فراوانی نسبی سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه در عفونت های اداری غیر بیمارستانی به تفکیک مراکز منتخب



نمودار ۲- مقایسه فراوانی نسبی ESBLs در سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا ایزووله از نمونه های بستری و سرپایی



نمودار ۳- فراوانی نسبی سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه در عفونت های اداری بیمارستانی به تفکیک مراکز درمانی منتخب

بیمارستانی متعلق به بیماران مرد و ۰٪۷۹ متعلق به بیماران زن بوده است. بیشترین کشت مثبت جدا شده در این گروه از بیمارستان شریعتی (۰٪۴۴) و کمترین آن از بیمارستان کاشانی (۰٪۲) بوده است؛ به این ترتیب که در بیمارستان شریعتی (۰٪۴۶)، بیمارستان الزهرا (۰٪۲۴)، آزمایشگاه مهدیه (۰٪۲۰)، آزمایشگاه رفرانس (۰٪۸) و بیمارستان کاشانی (۰٪۲) از کشت ها مثبت بوده است.

در گروه غیر بیمارستانی (۱۸۱ سویه اشرشیاکلی و ۳۰ سویه کلبسیلا پنومونیه) مورد بررسی قرار گرفت. فراوانی نسبی سویه های اشرشیاکلی در میان عوامل ایجاد کننده عفونت اداری غیر بیمارستانی در مراکز منتخب (۰٪۶۴) و فراوانی نسبی سویه های کلبسیلا پنومونیه (۰٪۱۴) بوده است. در گروه بیمارستانی (۱۳۱ سویه اشرشیاکلی و ۳۶ سویه کلبسیلا پنومونیه) مورد بررسی قرار گرفت. فراوانی نسبی سویه های اشرشیاکلی در میان عوامل ایجاد کننده عفونت اداری بیمارستانی در مراکز منتخب (۰٪۵۲) و فراوانی نسبی سویه های کلبسیلا پنومونیه (۰٪۱۵) بوده است.

در مطالعه حاضر بیشترین فراوانی نسبی سویه های اشرشیاکلی جدا شده از عفونت های اداری غیر بیمارستانی در آزمایشگاه رفرانس با (۰٪۷۵) و سویه های کلبسیلا پنومونیه با (۰٪۳۳) در بیمارستان کاشانی مشاهده گردید (نمودار ۱).

فراوانی نسبی سویه های تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف در سویه های اشرشیاکلی جدا شده از عفونت های اداری غیر بیمارستانی (۰٪۱۷) و در سویه های کلبسیلا پنومونیه (۰٪۲۲) تعیین گردید. فراوانی نسبی سویه های تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف در سویه های اشرشیاکلی جدا شده از عفونت های اداری بیمارستانی (۰٪۵۸) و در سویه های کلبسیلا پنومونیه (۰٪۶۴) تعیین گردید (نمودار ۲).

در مطالعه حاضر بیشترین فراوانی نسبی سویه های اشرشیاکلی جدا شده از عفونت های غیر بیمارستانی با (۰٪۲۸) در بیمارستان الزهرا مشاهده گردید و کمترین فراوانی نسبی در بیمارستان شریعتی با (۰٪۱۱) مشاهده گردید. همچنین بیشترین فراوانی نسبی سویه های کلبسیلا

گزارش گردیده است.<sup>(۲۰،۱۹)</sup> در یک مطالعه توصیفی بر روی ۴۰۰ خانم، ۱۱ نفر به طور واضح علامت عفونت ادراری داشتند و در آزمایش ادرار هم باکتریویری مثبت بودند و ۱۹ نفر بدون علامت اما باکتریویری مثبت بودند. بر اساس این مطالعه فراوانی باکتریویری علامت دار، ۰٪/۲۷۵ و باکتریویری بدون علامت ۰٪/۴۷۵ و در کل ۰٪/۷۵ خانم های مورد این مطالعه واجد باکتریویری بودند.<sup>(۲۱)</sup> براساس مطالعه مشابه دیگری از ۲۵۵ خانم، ۲۷ نفر (۰٪/۱۰) واجد عفونت ادراری بودند.<sup>(۲۲)</sup> نتایج این مطالعه و سایر مطالعات انجام گرفته در این راستا، بیانگر فراوانی بیشتر عفونت های ادراری در خانم ها در مقایسه با آقایان بوده است که این نتایج به وضعیت فیزیولوژیک دستگاه ادراری در خانم ها و آقایان ارتباط دارد.

فراوانی بالای عفونت های بیمارستانی نشان دهنده کیفیت ضعیف ارائه خدمات بهداشتی- درمانی می باشد. عوامل زیادی در فراوانی عفونت های بیمارستانی تاثیر گذار می باشند؛ بیماران بستری اغلب دارای ضعف سیستم ایمنی می باشند، آن ها اغلب تحت درمان ها و آزمایش های تهاجمی قرار می گیرند. نحوه کار پرسنل بیمارستان و همچنین محیط بیمارستان نیز در این امر دخیل می باشند.

در تحقیق حاضر، فراوانی نسبی سویه های اشرشیاکلی تولید کننده بتالاکتماز وسیع الطیف جدا شده از عفونت های ادراری بیمارستانی در مراکز درمانی منتخب ۰٪/۵۸ بوده که این میزان به طور قابل ملاحظه ای ( $p < 0.001$ ) بیشتر از فراوانی سویه های اشرشیاکلی جدا شده از عفونت های ادراری غیربیمارستانی (۰٪/۱۷) بوده است.

همچنین در این مطالعه فراوانی نسبی سویه های تولید کننده بتالاکتماز وسیع الطیف در سویه های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از عفونت های ادراری بیمارستانی در مراکز درمانی منتخب ۰٪/۶۴ بوده که این میزان به طور قابل ملاحظه ای ( $p < 0.001$ ) بیشتر از فراوانی سویه های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از عفونت های ادراری غیر بیمارستانی (۰٪/۲۲) بوده است.

در پژوهش حاضر بیشترین فراوانی نسبی

پنومونیه جدا شده از عفونت های ادراری غیر بیمارستانی ۰٪/۲۷ در بیمارستان الزهرا و کمترین آن در آزمایشگاه رفانس با ۰٪/۷ گزارش گردید. در گروه بیمارستانی ۰٪/۲۶ از باکتری های جدا شده متعلق بیماران مرد و ۰٪/۷۴ متعلق به زنان بوده است. بیشترین کشت مثبت جدا شده در این گروه از بیمارستان شریعتی (۰٪/۵۸) و کمترین آن از بیمارستان کاشانی (۰٪/۷) بوده است؛ به این ترتیب که در بیمارستان شریعتی (۰٪/۵۸)، بیمارستان الزهرا ۰٪/۳۵ و بیمارستان کاشانی ۰٪/۷ از کشت ها مثبت بوده اند. در گروه بیمارستانی فراوانی سویه های اشرشیاکلی در مرکز درمانی بیمارستانی میان عوامل ایجاد کننده عفونت ادراری بیمارستانی با ۰٪/۶۲ بیشتر از سایرین بوده است. همچنین بیشترین فراوانی نسبی سویه های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از عفونت ادراری بیمارستانی در بیمارستان کاشانی با ۰٪/۱۹ بیشتر از سایرین بوده است (نمودار ۳).

در این گروه فراوانی سویه های اشرشیاکلی تولید کننده بتا لاکتماز وسیع الطیف در مرکز آموزشی درمانی الزهرا ۰٪/۶۴ و شریعتی ۰٪/۵۶ و فراوانی نسبی سویه های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده بتالاکتماز وسیع الطیف در بیمارستان الزهرا ۰٪/۷۴ مشخص گردید.

## بحث و نتیجه گیری

بر اساس نتایج این پژوهش فراوانی عفونت ادراری ۰٪/۳۳.۴۶ برآورد گردید؛ به این ترتیب که شیوع عفونت های ادراری در بیماران بستری ۰٪/۳۲.۶ و در بیماران سرپایی ۰٪/۳۳.۳ بوده است. در دنیا سالانه ۱۵۰ میلیون نفر دچار عفونت ادراری می شوند و شیوع آن در خانم ها ۱۰ برابر آقایان می باشد. در ایالات متحده سالانه بیش از ۱۰ میلیون مورد عفونت ادراری بدون علامت و حدود ۱۰ میلیون مورد عفونت ادراری علامت دار گزارش می شود.<sup>(۱۵-۱۸)</sup>

در کشور ایران طبق نتایج تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مازندران در سال ۱۳۷۶ که روی ۹۰۹ نمونه انجام شده است، شیوع آلوودگی مجرای ادراری ۱۳٪/۳۲ (در خانم ها ۱۴٪/۹۲ و در آقایان ۱۱٪/۷۳)

در روسیه و ترکیه و یونان در رنج  $٪.۴۷$ - $٪.۴۹$  گزارش شده است.<sup>(۳۳)</sup> بیشترین شیوع ESBL در سویه های کلبسیلا پنومونیه جداسازی شده از آمریکای لاتین با شیوع  $٪.۴۵$  و کمترین میزان با شیوع  $٪.۵$  در کانادا گزارش شده است.<sup>(۹)</sup>

با توجه به این مطالعه و سایر مطالعات انجام گرفته در ایران و کشورهای دیگر و همچنین در این پژوهش مشخص گردید که سویه های کلبسیلا پنومونیه در مقایسه با اشرشیاکلی از توان بیشتری در تولید ESBL برخوردار می باشند.<sup>(۹)</sup> همچنین مشاهده گردید که تشابهات و اختلافاتی در فراوانی نسبی سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا تولید کننده بتا لاکتاماز وسیع الطیف وجود دارد که این مسئله بیشتر به شرایط منطقه ای و جغرافیایی مکان مورد مطالعه، همچنین سلایق انتخاب دارو، و مصرف بی رویه داروهای وسیع الطیف بستگی دارد. با توجه به نتایج این مطالعه که بیانگر انتشار قابل ملاحظه ESBL در سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه بوده است، بسیار مقتضی است آزمایشگاه ها برای نمونه های فوق الذکر قبل از انجام آزمون روتین آنتی بیوگرام، با انجام آزمون های غربالگری و تاییدی به بررسی توان تولید ESBL پرداخته و بر اساس نتایج حاصله، آزمون روتین آنتی بیوگرام با استفاده از آنتی بیوتیک های مناسب را انجام دهند.

کنترل تراکم باکتری ها در بیمارستان ها منجر به کنترل ایجاد سویه های مقاوم در برابر آنتی بیوتیک های گردد. حفظ بهداشت شخصی در میان پرسنل به عنوان مهم ترین عوامل انتقال و انتشار باکتری ها در بیمارستان و همچنین بهداشت عمومی بیمارستان ها در کنترل تراکم میکوار گانیسم ها نقش به سزایی دارد.

درمان تجربی عفونت های مقاوم در برابر دارو باعث افزایش هزینه ها، عوارض جانبی برای بیمار و به خطر افتادن جان بیمار می گردد. انتخاب آنتی بیوتیک باید براساس نوع پاتوژن، الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی، مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیک، مدل فارماکوکینتیک دارو، میزان تحمل به دارو و ایمنی بیمار انجام گردد. به همین دلیل تمامی مراکز درمانی باید دارای سیاست های

اشرشیاکلی تولید کننده بتا لاکتاماز وسیع الطیف در عفونت های ادراری بیمارستانی در مرکز آموزشی درمانی الزهرا با  $٪.۶۴$  و بعد از آن شریعتی  $٪.۵۶$  گزارش گردید. همچنین بیشترین فراوانی نسبی گونه های کلبسیلا تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف در بیمارستان الزهرا با  $٪.۷۴$  مشخص گردید.

بر اساس نتایج حاصل از پژوهش های قبلی انجام شده در این راستا در ایران مشخص گردید که به ترتیب  $٪.۷۶/٪.۷۴$  و  $٪.۶۰/٪.۶۰$  از گونه های کلبسیلا و اشرشیاکولی جداسازی شده از بخش های مراقبت ویژه، مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف بوده اند.<sup>(۲۳)</sup> بر اساس مطالعات انجام شده مشخص گردید  $٪.۳۰/٪.۸$  باکتری های عامل عفونت های بیمارستانی و  $٪.۴۳/٪.۴۳$  از باکتری های مولد عفونت در بخش های مراقبت ویژه، مولد ESBL بوده اند.<sup>(۲۴-۹)</sup>

در سال ۲۰۰۰ بر اساس گزارشی منتشره از SENTRY Antimicrobial Surveillance بتالاکتامازهای وسیع الطیف در گونه های کلبسیلا در مقایسه با اشرشیاکلی به ترتیب  $٪.۱۹$  و  $٪.۴$  گزارش شده است.<sup>(۲۵-۹)</sup>

در یک بررسی که در سال های ۱۹۹۳-۹۸ در بیمارستان های سئول انجام گرفت مشخص شد که به ترتیب  $٪.۱۷/٪.۹$  و  $٪.۵۲/٪.۹$  از سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه جداسازی شده از ESBL بوده اند.<sup>(۱۲)</sup> در یک بررسی در سال ۲۰۰۳ روی سویه های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه جداسازی شده از نمونه های ادراری بیماران بستری در بخش های مراقبت های ویژه بیمارستان،

مشخص گردید  $٪.۲۵/٪.۲۵$  سویه ها مولد ESBLs بوده اند.<sup>(۹)</sup> شیوع ESBLs در هندوستان از  $٪.۸۷$ - $٪.۸۵$  گزارش داده شده است.

در کشورهای اروپایی نیز شاهد تنوع شیوع آین آنژیم ها می باشیم، به طوری که در برخی از بیمارستان های کشور فرانسه شیوع این آنژیم ها بیش از  $٪.۴۰$  گزارش شده است.<sup>(۹)</sup> در سال های اخیر شیوع ESBL در آمریکا، کانادا، چین و ایتالیا افزایش چشم گیری داشته است.<sup>(۱۰-۳۲)</sup> در یکی از مطالعات اخیر شیوع این آنژیم ها در آلمان  $٪.۱/٪.۵$  و

- Filamentation by *Escherichia coli* subverts innate defenses during urinary tract infection. Proc Natl Acad Sci USA; 2006. 103(52): 19884-89.
6. Agrawal P, Ghosh AN, Kumar S, Basu B, Kapila K. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* in isolates in a tertiary care hospital. Indian J Path Microbiol; 2008. 51(1): 137-42.
  7. Paterson DL, Bonomo R. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev; 2005. 18(4): 657-86.
  8. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev; 1995. 8: 557-84.
  9. Mendelson GV, Hait J, Ben-Israel D, Gronich E, Granot R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* in an Israeli long-term care facility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 2005. 24: 17-22.
  10. Agraval P, Ghush A, Agrawal P, Ghosh AN, Kumar S, Basu B, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* in Isolates in a tertiary care hospital. Indian J Path Microbiol; 2008. 51(1): 137-42.
  11. Bush K. Is it important to identify extended spectrum beta-lactamase producing isolates? Eur J Clin Microb Infect Dis; 1996. 15: 361-64.
  12. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. Anti Microb Agent Chemother; 2002. 46(5): 1481-91.
  13. Washington C, Stephen A, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6 ed .USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p. 775-79.
  14. Wikler MA, Cockerill FR, Craig WA,

مدون و برنامه های مناسب جهت استفاده از آنتی بیوتیک ها باشد که هدف از این کار اطمینان از تجویز مناسب، موثر و اقتصادی آنتی بیوتیک ها جهت پیشگیری از ایجاد میکروارگانیسم های مقاوم و کاهش انتشار آن ها باشد.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله کمال تشکر و قدردانی خود را از مدیریت بیمارستان فوق تخصصی الزهراء، مدیریت بیمارستان شریعتی، مدیریت بیمارستان کاشانی، مدیریت آزمایشگاه رفرانس، مدیریت آزمایشگاه مهدیه، دکتر کامیار مصطفوی زاده، دکتر سیدامین ابن شهیدی، مهدی سجادی، دکتر ناصر الماسی، حسن قجاوند، عبدالرسول محمدی، نسرین احمدی، منیژه نباتی، پیام کبیری، زهرا بم زاده، زینا وزیرزاده و مریم خیرخواه اعلام می نمایم.

### فهرست منابع

1. Kim JM, Park ES, Teong TS, Kim KM, Kim TM, Ohir S. Multicentre surveillance study for nosocomial infections in major hospitals in Korea. Nosocomial Infection Surveillance Committee of the Corean Society for Nosocomial Infection Control. Am J Infect Control; 2000. 28(5): 454-58.
2. Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. The second national prevalence survey of infections in hospitals-overview of the results. J Hosp Infect; 1996. 32(3): 175-90.
3. Jalalpoor Sh, Kasra Kermanshahi R, Nouhi AS, Zarkesh Isfahani H. Comparing the frequency of  $\beta$ -lactamase enzyme in isolated nosocomial infectious bacteria. JRMS; 2009. 8(3): 203-14.
4. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Infect Control Hosp Epidemiol; 2010. 31(4): 319-26.
5. Justice S, Hunstad D, Seed P, Hultgren S.

- implications of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in nosocomial infections. Ann Intern Med; 2004. 140: 26-32.
25. Gordon KA, Jones RN, and the SENTRY Participant Groups (Europe, Latin America, North America). Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis; 2003. 45: 295-301.
  26. Tankhiwale SS. Evaluation of extended spectrum  $\beta$ -lactamase in urinary Isolates. Indian J Med Res; 2004. 120: 553-56.
  27. Manchanda V. Phenotypic characteristic of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* evaluation of available techniques for detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. Indian J Med Res; 2005. 122: 303-07.
  28. Mathur P. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing gram negative bacteria in a tertiary care hospital. Indian J Med Res; 2002. 115: 153-57.
  29. Luzzaro F,. Trends in production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase among Enterobacteria of medical interest. J Clin Microbiol; 2006. 44: 1659-64.
  30. Xiong Z. Extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates. Zhongguo Yi Xua Za Zhi; 2002. 82: 1476-79.
  31. Saurina G. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn New York. J Antimicrobial Chemother; 2000. 45: 895-98.
  32. Cordero L. Enteric gram negative bacilli blood stream infections. Am J Infect Control; 2004. 32: 189-95.
  33. Goosens H. MISTIC program. Summary of a European data from 1997-2000. Diag Microb Infect Dis; 2001. 41: 183-89.
  - Dudley MN, Eliopoulos GM, Hecht DW, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clin Lab St Inst; 2006. 26(3): 20-28.
  15. Stanton SL, Dwyer PL. Urinary tract infection in female. 1st ed. London: Marlin Duntize; 2000.p. 304.
  16. Kunin M. Urinary tract infections. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.p. 2.
  17. Habash MB, Vander M, Busscher HJ, Reid G. The effect of water, ascorbic acid and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogen adhesion to siliconoruber. Can J Microbiol; 1999. 45: 691-94.
  18. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations. United States. CDC. 2003-2005; July 20, 2007;56(28):701-705.
  19. Myrmobiny M, Haghshenas M. Comparison of bacterial pollution in ureteral men and women referred to health centers of Sari. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences; 1376. 7(15): 6-9. (Persian)
  20. Nikpour S, Tabrizian L, Masroor Roodsari D, Haghani H. Study of predisposing factors of urinary tract infections among married women referred to selected hospitals in Tehran city (2003). IUMSJ 1383. 11(41): 489-98. (Persian)
  21. Jain A. Prevalence of extended spectrum beta-lactamases producing gram negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. J Med Microbiol; 2003. 52: 421-25.
  22. Zeighami H. Etiology of UTI in pregnant women. The 9<sup>th</sup> National Congress of Microbiology. Iran-Kerman. 2007; 34.
  23. Mirsalehian A, Nakhjavani F. Prevalence of ESBLs producing Enterobacteria in intensive care units. The 8<sup>th</sup> National Congress of Microbiology.Iran-Isfahan. 2006; 15.
  24. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia:

## Frequency of ESBLs in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized and out-patients with urinary tract infection in selective centers in Esfahan (2009-2010)

\***Shila Jalalpoor, MSc** in Microbiology, Instructor of Microbiology, Islamic Azad University Shahreza Branch, Member of Young Researchers Club, Isfahan Iran (\*Corresponding author). shilla.jalalpoor@yahoo.com  
**Sina Mobasherizadeh, MSc** in Microbiology, Treatment Administration, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.sina.mobasherizadeh@yahoo.com

### Abstract

**Background:** Urinary Tract Infection (UTI) is the second most common infection in human. Most of UTIs are due to *Escherichia coli* (*E.coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*). These bacteria are relevant opportunistic pathogens that account for nosocomial infections. Prevalence of Extended-Spectrum Beta-lactamase (ESBLs) in pathogenic bacteria leads to antibiotic resistance and mortality and morbidity in patients. The best method for controlling strains that produce ESBLs is use of standard method for recognizing ESBLs producer strains. The objective of this study was to evaluate and compare the frequency of ESBLs in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized and out-patient with urinary tract infection in selective centers from Esfahan.

**Methods:** The research was of descriptive type and performed in Al-zahra, Shariaty, and Kashany hospitals and Reference and Mahdieh laboratories during 2009-2010 in Isfahan. According to statistical formula 378 UTI samples were randomly selected. Bacterial identification was performed with microbiological methods and ESBLs production was performed with screening and confirmatory test. For data analysis, Chi square test and Whonet 5.4 software was used.

**Results:** From 378 samples, 167 bacteria were from hospitalized cases and 211 bacteria were from out-patient samples. Frequency of *E.coli* in hospitalized and out-patients was respectively 52% and 64% and frequency of *K.pneumoniae* in hospitalized and out-patient was respectively 64% and 22%. Frequency of ESBLs in *E.coli* strains in hospitalized and out-patient was respectively 58% and 17% and frequency of ESBLs in *K.pneumoniae* strains in hospitalized and out-patient was respectively 64% and 22%.

**Conclusion:** The results showed high rate of nosocomial UTI and high frequency of ESBLs in isolated bacteria from hospitalized cases as compared to out-patients that represent high incidence of antibiotic resistant strains in hospitals.

**Keywords:** Urinary infection, Hospitalized patients, Out-patients, ESBLs, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

