بررسی میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی به بتا لاکتام‌های با طیف وسیع و تعیین عوامل خطرساز در باسیل‌های گرم منفی جدا شده از مدفوع نوزادان بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان

رضوان منیری[1*]، زیبا مسیبی[2]، سید غلامعباس موسوی[3]

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 6:08 +0430 on Monday April 22nd 2019

خلاصه

سابقه و هدف: وقوع ایزوله‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای با طیف وسیع (ESBL) در سراسر دنیا رو به افزایش است. باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL مسوول مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های اکسی‌ایمینو بتالاکتام‌ها و مونوباکتام‌ها بوده و می‌توانند به عنوان عامل بیماری‌زا غالب در بخش مراقبت‌های ویژه نوزدان (NICU) باشند. هدف از این مطالعه آینده‌نگر تعیین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در فلور مدفوعی نوزادان و تعیین عوامل خطرساز است که منجر به این کولونیزاسیون می‌گردد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت توصیفی بر روی نمونه‌های مدفوع ١٦٧ نوزاد بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ١٣٨٥ انجام پذیرفت. باسیل‌های گرم منفی جدا شده از مدفوع طبق روش استاندارد تعیین هویت گردید. الگوی حساسیت و تولید ESBL بر اساس معیارهای پیشنهادی استانداردهای آزمایشگاه‌های بالینی (CLSI) تعیین گردید. از آزمون دقیق فیشر و آزمون آماری کای دو برای تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

نتایج: کولونیزاسیون فلور مدفوعی با باسیل‌های گرم منفی در ١٢٠ نمونه مشاهده گردید. کلبسیلا پنومونیه در ٥٣ از ١٢٠ نمونه (٤٤/٢ درصد) و اشریشیاکلی در ٣٤ از ١٢٠ نمونه (٢٨/٣ درصد) مشاهده شد. میکروارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL در ٢٩/٢ درصد (٣٥ از ١٢٠ نمونه) مشاهده شد. ٢٣ از ٣٥ نمونه (٦٥/٧ درصد) از میکروارگانیسم‌های تولیدکننده ESBLs، کلبسیلا پنومونیه بودند. مهم‌ترین عامل خطرسازی کولونیزاسیون با باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL وزن کمتر یا مساوی ٢٥٠٠ گرم ($p<0/00008$)، مصرف هر نوع آنتی‌بیوتیک در نوزادان ($p<0/0001$)، نوزادان پره ترم ($p<0/00013$)، تغذیه‌ی کامل به روش تزریقی ($p<0/0007$)، مصرف آمپی‌سیلین ($p<0/0017$)، بیماری تنفسی ($p<0/0037$)، درمان با اکسیژن ($p<0/0076$)، و طول مدت زمان بستری بیش از ٧ روز ($p<0/0082$)، مصرف سفوتاکسیم ($p<0/0247$)، و زایمان به طریق سزارین ($p<0/048$) بود.

نتیجه‌گیری: حفظ و استقرار باکتری‌های غیر بیماری‌زای فلور طبیعی روده‌ای در کاهش میزان ابتلا و مرگ و میر به دنبال بروز عفونت ایجاد شده با باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL در روده نوزادان اهمیت زیادی دارد. به کارگیری موثر معیارهای کنترل عفونت و محدود نمودن مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها به جز در موارد اندیکاسیون بالینی محض، این مهم را مهیا می‌سازد.

واژگان کلیدی: مقاومت آنتی‌بیوتیکی، بتالاکتامازها، مدفوع نوزادان بستری، باسیل‌های گرم منفی

١- دانشیار گروه میکروب‌شناسی و ایمنولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

٢- دانشیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

٣- مربی گروه آمار و بهداشت عمومی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی کاشان ـ مرکز تحقیقات تروما

* **نویسنده مسوول:** رضوان منیری

آدرس: کاشان، کیلومتر ٥ بلوار قطب راوندی، دانشکده پزشکی، گروه میکروب‌شناسی

پست الکترونیک: moniri_re@yahoo.com

تلفن: ٠٣٦١ ٥٥٥٠٠٢١

دورنویس: ٠٣٦١ ٥٥٥١١١٢

تاریخ دریافت: ٨٦/٣/١٦

تاریخ پذیرش نهایی: ٨٦/١٠/١٠

مقدمه

کولونیزاسیون باکتریایی دستگاه گوارش نوزادان با عوامل باکتریایی در حین زایمان رخ می‌دهد [١]. در دوران نوزادی باکتری‌های مختلفی در روده جایگزین می‌گردند. باکتری‌های گرم منفی متعلق به جنس باکتروئیدیس و بیفیدوباکتریوم‌ها در عرض دو روز در روده جایگزین می‌شوند [١]. عوامل متعددی بر کولونیزاسیون اولیه باکتری‌های بی‌هوازی موثر هستند. قبل از اتصال محکم میکروفلورای بی‌هوازی، به ویژه در طی هفته اول

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 6:08 +0430 on Monday April 22nd 2019

زندگی، باکتری‌های بالقوه عوامل بیماری‌زا نظیر انتروباکتریاسیه قادرند به میزان قابل توجهی در روده برسند، که این مساله می‌تواند خطرساز باشد و منتهی به مشکلات بالینی مهمی شود [۲، ۳]. عفونت ناشی از باسیل‌های گرم منفی یکی از دلایل مهم ابتلا و مرگ و میر در بخش‌های نوزدان می‌باشد [٦-٤]. مقاومت آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام رو به افزایش بوده و مهم‌ترین مشکل بالینی در عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی می‌باشد [۷، ۸]. باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده‌ی آنزیم‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع (ESBL) که به وسیله پلاسمید کد می‌شوند مسوول مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های اکسی‌ایمینو بتالاکتام‌ها (سفوتاکسیم، سفتازیدیم) و مونوباکتام‌ها (آزترونام) بوده و می‌توانند به عنوان عوامل بیماری‌زای غالب در بخش مراقبت‌های ویژه نوزدان (NICU) باشند [٤، ٥، ۹، ۱۰]. عوامل خطرساز که منجر به کولونیزاسیون میکروارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL شده شامل بستری شدن در بخش‌های مراقبت ویژه، طول مدت بستری، کاربرد روش‌های تهاجمی، استفاده از سوندهای ادراری، درمان تهویه‌ای، مصرف آنتی‌بیوتیک و شدت بیماری می‌باشد [۷، ۹]. کونیزاسیون روده‌ای با باکتری‌های تولیدکننده ESBL در بیش از ۹۰ درصد بیماران با عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان مشاهده شده است [۷]. ناقلین چنین مقاومتی، مشکلات درمانی در نوزادان آلوده شده و مرخص شده از بیمارستان ایجاد می‌کنند [٤، ٥، ۱۱-۹]. همچنین ناقلین طولانی مدت، احتمال مقاومت به سایر دسته‌های آنتی‌بیوتیکی را فراهم نموده و احتمال انتقال مقاومت آنتی‌بیوتیکی را به باکتری‌های عوامل بیماری‌زای بیشتری را افزایش می‌دهند [۹، ۱۲، ۱۳]. با توجه به اهمیت باسیل‌های گرم منفی مقاوم به بتالاکتام‌ها در عفونت‌های بیمارستانی و ابتلا و مرگ و میر ناشی از آن در نوزادان بستری در بیمارستان و عدم دسترسی به فراوانی این باکتری‌ها در فلور روده‌ای نوزادان این مطالعه طراحی گردید. هدف این مطالعه تعیین میزان کولونیزاسیون باکتری‌های مقاوم به بتالاکتام در فلور روده‌ای نوزدان بستری در بخش نوزادان بیمارستان شهید بهشتی کاشان و تعیین عوامل خطر که منتهی به این کولونیزاسیون می‌گردند، می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی و از نوع تعیین عوامل مرتبط می‌باشد. ۱٦۷ نوزادی که در سال ۱۳۸۵ به علل مختلف در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بستری شده بودند به طور سرشماری در این مطالعه شرکت داده شدند. پس از کسب اجازه از مادر نوزاد، نمونه مدفوع نوزاد جمع‌آوری گردید. سپس برای هر نوزاد پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات سن، جنس، وزن نوزاد، سن حاملگی، روش زایمان، مصرف آنتی بیوتیک توسط نوزاد، نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی، نوع تغذیه، رسپیراتورتراپی، نوع بیماری و مدت زمان بستری در بیمارستان تکمیل گردید. نمونه مدفوع در عرض سه ساعت به آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی منتقل و بر پلیت حاوی آگار مکانکی کشت داده شد. پلیت‌ها در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۲٤ ساعت انکوبه گردید. کلیه‌ی میکروارگانیسم‌های جدا شده با آزمون‌های بیوشیمیایی استاندارد نظیر آگار سیمون سیترات، متیل رد ـ وژپرسکوئر، محیط SIM، آگار TSI و آگار اوره تعیین هویت شدند. باسیل‌های گرم منفی توسط روش دیسک دیفیوژن آنتی‌بیوگرام گردید. آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده شامل سفوتاکسیم (30µg)، سفتازیدیم (30µg)، سفتازیدیم ـ کلاونیک اسید (30/10 µg)، سفتریاکسون (30µg)، سفی‌پیم (30 µg)، ایمی‌پنم، (10 µg) و مروپنم (10 µg) از شرکت Himedia هند تهیه شد. حساسیت و مقاومت بر اساس معیارهای پیشنهادی استانداردهای انستیتو آزمایشگاه‌های بالینی (CLSI) تعیین گردید [١٤].E. coli ATCC 25922 به عنوان سوش کنترل کیفیت استفاده شد. باسیل گرم منفی که حداقل به یکی از آنتی‌بیوتیک‌های اکسی‌ایمینوبتالاکتام‌ها (سفوتاکسیم، سفتازیدیم) مقاوم بود به عنوان باسیل تولیدکننده ESBL تلقی گردید. سوش‌های مورد آزمون در آب‌گوشت عصاره قلبی ـ مغزی (BHIB) کشت داده شده تا به کدورت ۰/۵ مک فارلند رسیده سپس این سوسپانسیون به وسیله سواپ به محیط مولر هینتون آگار تلقیح گردید. دیسک‌های۳۰ میکروگرمی سفتازیدیم، سفتریاکسون و سفوتاکسیم (لبه به لبه) به فاصله‌ی ۱۵ میلی‌متری از دیسک سفتازیدیم ـ کلاونیک (30/10 µg) اسید گذاشته شد. پلیت‌ها در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲٤ ساعت انکوبه گردید. افزایش هاله مهاری بین دیسک کلاونیک اسید و هر دیسک آنتی‌بیوتیکی بتالاکتام دیگر وجود ESBL را تایید نمود. نتایج با برنامه SPSS (version11) آنالیز گردید. از آزمون دقیق فیشر و آزمون آماری کای دو برای تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

نتایج

اطلاعات بالینی نوزادان مورد بررسی در جدول شماره‌ی ۱ ارایه شده است. از ۱٦۷ نمونه مدفوع کشت داده شده ۱۲۰ نمونه (۷۱/۹ درصد) باسیل گرم منفی جدا شد. گونه‌های Klebsiella با ۵۳ مورد (٤٤/۲ درصد) بیشترین باسیل گرم منفی جدا شده بودند. E.coli با ۳٤ مورد (۲۸/۳ درصد) و P.aeroginosa با ۱۷ مورد (۱٤/۲ درصد) در رتبه بعدی بودند.

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 6:08 +0430 on Monday April 22nd 2019

جدول شماره‌ی ۲ مقاومت آنتی‌بیوتیکی باسیل‌های گرم منفی جدا شده از مدفوع نوزادان را به آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام نشان می‌دهد. از ۱۲۰ باسیل گرم منفی ۳۵ مورد (۲۹/۲ درصد) دارای فنوتیپ تولیدکننده ESBL بودند. جدول شماره‌ی ۳ فنوتیپ‌های تولیدکننده ESBL را در بین باسیل‌های گرم منفی جداشده از مدفوع نوزادان نشان می‌دهد. از ۵ گونه انتروباکتر ۳ نمونه (٦٠ درصد) دارای فنوتیپ تولیدکننده ESBL بودند. از ۵۳ نمونه گونه‌های Klebsiella ۲۳ مورد (٤٣/٤ درصد) دارای فنوتیپ تولیدکننده ESBL بودند. جدول شماره ٤ عوامل خطر برای کولونیزاسیون روده‌ای با باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL را نشان می‌دهد. جنس و سن نوزادان در کولونیزاسیون روده‌ای با باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL تاثیری نداشت.

جدول ١- ویژگی‌های بالینی نوزادان مورد مطالعه بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان

ویژگی‌های کلینیکی نوزادان مورد بررسی		
سن به روز		١٠/٥٣ ± ٨/٨٢
		٧(١-٣٩)
وزن به گرم		٢٧٩٦/١٦± ٨٤٧/٢٦*
		٣٠٠٠(٦٠٠-٤٨٠٠) **
پسر		٩١(٥٤/٥)
دختر		٧٦(٤٥/٥)
ترم		١١٣(٦٧/٧)
پره ترم		٥٤(٣٢/٣)
زایمان به روش		
	طبیعی	٧٦(٤٥/٥)
	سزارین	٩١(٥٤/٥)
طول مدت بستری		
	کمتر از ١ هفته	١٣٧(٨٢)
	مساوی یا بیش از ١ هفته	٣٠(١٨)
تجویز قبلی هر نوع آنتی بیوتیکی		
	دارد	١٠٢(٦١/١)
	ندارد	٦٥(٣٨/٩)
تجویز قبلی آمپی سیلین		
	دارد	٦٤(٣٨/٣)
	ندارد	١٠٣(٦١/٧)
تجویز قبلی سفوتاکسیم		
	دارد	٣٤(٢٠/٤)
	ندارد	١٣٣(٧٩/٦)
درمان با اکسیژن		
	داشته	١٢(٧/٢)
	نداشته	١٥٥(٩٢/٨)
تغذیه کامل به روش وریدی		
	داشته	١٦(٩/٦)
	نداشته	١٥١(٩٠/٤)

* میانگین و انحراف معیار می باشد.

** میانه و (دامنه) می باشد.

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 6:08 +0430 on Monday April 22nd 2019

جدول ۲ – توزیع فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی به بتالاکتام‌ها و کارباپنم در باسیل‌های گرم منفی جدا شده از مدفوع نوزادان بستری

باسیل‌های گرم منفی جدا شده	آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام و کارباپنم							
	Meropenem	Imipenem	cefepieme	ceftriaxone	Ceftazidime /clavulanic acid	ceftazidime	cefotaxime	جمع
E. coli	۸	۲	٦	۱۰	۱۳	٦	۹	۳٤
Klebsiella spp.	۳۹	۰	۲۰	۲۲	۳۰	۲۳	۲۵	۵۳
P. aeroginosa	۹	٤	۵	٦	۹	٦	٤	۱۷
Enterobacter spp.	۲	۰	۲	۱	۳	۳	۳	۵
Citrobacter spp.	۳	۰	۱	۲	٤	۱	۲	۷
Serratia spp.	۱	۰	۰	۱	۲	۱	۱	۳
Proteus spp.	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱
Total	٦۲	٦	۳٤	٤۲	٦۱	٤۰	٤٤	۱۲۰

جدول ۳ – توزیع فراوانی باسیل‌های گرم منفی جدا شده از مدفوع نوزادان بستری بر حسب فنوتیپ تولیدکننده ESBL

باسیل‌های گرم منفی جدا شده از مدفوع	جمع ایزوله‌های آنالیز شده	تعداد ایزوله‌های با فنوتیپ ESBL (٪)
E. coli	۳٤	٤ (۱۱/۸)
Klebsiella spp.	۵۳	۲۳ (٤۳/٤)
P.aeroginosa	۱۷	٤ (۲۳/۵)
Enterobacter spp.	۵	۳ (٦۰)
Citrobacter spp.	۷	۰ (۰)
Serratia spp.	۳	۱ (۳۳/۳)
Proteus spp.	۱	۰ (۰)
جمع	۱۲۰	۳۵ (۲۹/۲)

جدول ٤ – عوامل خطر در کولونیزاسیون باسیل‌های گرم منفی جدا شده تولیدکننده‌ی آنزیم‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع (ESBL)

عوامل خطر	OR	95% CI (Confidence interval)		P
نوزاد پره ترم	۵/۲۳	۱٤/۰۵	۱/۹۸	0.00013
وزن تولد کمتر یا مساوی ۲۵۰۰ گرم	۵/۳۷	۱٤/۲۳	۲/۰٦	0.00008
زایمان به روش سزارین	۲/۲٦	۵/۵۷	۰/۹۳	0.048
فقدان زردی در نوزاد	٤/۵۸	۱۱/۸۷	۱/۸	0.0003
بیماری تنفسی	۳/۹۱	۱۱/٤۱	۱/۳٦	0.0037
مصرف هر آنتی بیوتیکی در نوزاد	۵/۷۱	۱٦/۲۹	۲/۰۸	0.0001
مصرف آمپی سیلین در نوزاد	۳/٦۸	۹/۲۷	۱/٤۷	0.0017
مصرف سفوتاکسیم در نوزاد	۳	۸/۹۸	۱/۰۱	0.0247
تغذیه کامل به روش تزریقی TPF	۱۲/۳	۱۲۲ /٦۳	۲/۲۱	0.0007
Ventilator therapy اکسیژن درمانی	۸/۵۹	۸۹/٦٦	۱/٤۰	0.0076
طول مدت بستری بیش از ۷ روز در بیمارستان	۳/۲۷	۸/۹۲	۱/۲۱	0.0082

بحث

در این مطالعه بیشترین باکتری گرم منفی جدا شده از مدفوع نوزادان به ترتیب گونه‌های کلبسیلا، اشریشیاکلی و پسودوموناس ائروژینوزا و سیتروباکتر و انتروباکتر بود. در دوره نوزادی، علاوه بر باکتری‌های بی‌هوازی، میکروارگانیسم‌های مختلفی در روده یافت می‌شوند. اعضای خانواده انترو باکتریاسیه اولین باکتری‌هایی هستند که در هفته اول زندگی نوزاد به طور معمول جدا می‌شوند [۱]. به طور معمول غالب‌ترین ارگانیسم جدا شده از مدفوع نوزاد اشریشیاکلی و بعد گونه‌های کلبسیلا و انتروباکتر می‌باشند. منبع کولونیزاسیون اشریشیاکلی فلور مادری بوده ولی محیط بیمارستان نیز می‌تواند نقش مهمی در کولونیزاسیون داشته باشد. منشا گونه‌های کلبسیلا و انتروباکتر به ندرت از فلور مادر می‌باشد [۱]. از باسیل‌های گرم منفی جدا شده ۲۹/۲ درصد دارای فنوتیپ ESBL بودند. ۲۳ از ۳۵ نمونه (٦۵/۷

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 6:08 +0430 on Monday April 22nd 2019

درصد) باسیل‌های گرم منفی دارای فنوتیپ ESBL گونه‌های کلبسیلا و ١١/٤ درصد اشریشیاکلی و ٨/٦ درصد آن پسودوموناس ائروژینوزا و گونه‌های انتروباکتر بودند. کولونیزاسیون روده‌ای ارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها از محلی تا مکان دیگر متفاوت می‌باشد. میزان مقاومت در کشورهای در حال توسعه بیشتر می‌باشد و علت آن مصرف بیش ار حد آنتی‌بیوتیک می‌باشد [١٥]. میکروارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL به مونوباکتام‌ها و سفالوسپورین‌ها به جز سفامایسین مقاوم هستند. از آن جایی که ژن کدکننده ESBL به وسیله پلاسمید و ترانسپوژن‌ها حمل شده این باکتری‌ها به راحتی در بین باسیل‌های گرم منفی منتشر می‌شوند [٢٢-٢٠]. ESBL در بین انترو‌باکتریاسیه و به ویژه گونه‌های کلبسیلا شایع هستند [٨]. مطالعات سایرین نشان داده که تولید ESBL در گونه‌های کلبسیلا ٤٠-١٤ درصد بوده است [٧، ٢٣]. سوش‌های تولیدکننده ESBL از کشوری به کشور دیگر مختلف بوده و ممکن است اختلافاتی را در همان بیمارستان نشان دهند و این اختلافات ناشی از عوامل اپیدمیولوژیکی، معیارهای کنترل عفونت در بیمارستان و مصرف آنتی‌بیوتیک می‌باشد [٢٤]. به طور کلی در این مطالعه میزان کولونیزاسیون باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL بالا بود. Duman و همکاران نشان دادند که ٤٤/٨ درصد از ایزوله‌های K.pneumonia و ٤٥/١ درصد از ایزوله‌های اشریشیاکلی تولیدکننده ESBL بودند [١]. در یک مطالعه در فرانسه میزان تولید ESBL در بیماران بستری در بیمارستان ٤٠-٣٠ درصد و در بیماران سرپایی ٦ درصد بوده است [٢٣]. مطالعه Desimoni و همکاران حاکی از آن است که در ٦٦ درصد نمونه‌ها K.pneumoniae رشد کرده و٨٢/٥ درصد این سوش‌ها تولیدکننده‌ی ESBL بودند (ESBL-K. pneumoniae). در بین نوزادانی که با K. pneumonia تولیدکننده ESBL کولونیزه شده بودند (٥٦ درصد بیماران) اختلاف قابل توجهی در میزان کولونیزاسیون بر اساس سن حاملگی مشاهده گردید ولی اختلاف معنی‌داری بر حسب نوع زایمان و جنس نوزادان دیده نشد [٢٧]. Valverde و همکاران نشان دادند که میزان ناقلین مدفوعی ایزوله‌های تولیدکننده ESBL به طور قابل توجهی در دو گروه بیماران بستری ٠/٣ درصد و بیماران سرپایی ٠/٧ درصد در سال ١٩٩١ به ١١/٨ درصد در بیماران بستری و ٥/٥ درصد در بیماران سرپایی در سال ٢٠٠٣ افزایش یافته است ($p<0/001$). میزان وقوع ایزوله‌های تولیدکننده ESBL در میان داوطلبین سالم ٣/٧ درصد بود. همه‌ی ایزوله‌های تولیدکننده ESBL جمع‌آوری شده در سال ٢٠٠٣ از کولون‌های غیراپیدمی اشریشیاکلی بودند [٢٨]. مطالعه Miro و همکاران در سال ٢٠٠١ و ٢٠٠٢ نشان داد که شیوع ناقلین مدفوعی ارگانیسم-های تولیدکننده ESBL ٣/٣ درصد بوده و همه‌ی سوش‌های تولیدکننده ESBL مدفوعی اشریشیاکلی بوده به استثنای یک نمونه Enterobacter cloacae و نمونه‌ی دیگر که Proteus mirabilis بود [٢٩]. در مطالعه ما وزن کم تولد (کمتر از ٢٥٠٠ گرم)، زایمان به روش سزارین، سن حاملگی پره‌ترم، بیماری تنفسی نوزاد، مصرف هر نوع آنتی‌بیوتیک، مصرف آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین و سفوتاکسیم در نوزاد، تغذیه‌ی کامل نوزاد به روش تزریقی، اکسیژن‌درمانی و طول مدت بستری بیش از ٧ روز در بیمارستان از عوامل خطر کولونیزاسیون با ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL در مدفوع نوزادان بستری بودند. عوامل خطر زیادی برای عفونت و کولونیزاسیون میکروارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL گزارش شده است که مهمترین آن‌ها بستری شدن در بخش‌های مراقبت ویژه می‌باشد [٢٠، ٢٥، ٢٦]. علاوه بر این طول مدت بستری، کاربرد روش‌های تهاجمی، استفاده از سوندهای ادراری، درمان تهویه‌ای، مصرف آنتی‌بیوتیک و شدت بیماری از عوامل خطرساز برای کولونیزاسیون ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL می-باشد [٧، ٩، ١٩]. رابطه بین عفونت‌های بیمارستانی و کولونیزاسیون روده‌ای نوزادان به خوبی شناخته شده است [٧]. در طی اپیدمی‌ها خطر کولونیزاسیون روده‌ای با این عوامل بیماری‌زا بالای ٩٠ درصد گزارش شده است [٩]. عفونت با چنین میکروارگانیسم‌های مقاومی ابتلا و مرگ و میر را افزایش داده و باعث افزایش طول مدت بستری در بیمارستان می‌گردد [٣، ٣٢]. در مطالعه ما سن و جنس نوزادان در کولونیزاسیون روده‌ای نقش نداشته که با مطالعات Desimoni هم‌خوانی دارد [٢٧]. یکی از مهم‌ترین عوامل خطر استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های با طیف وسیع می‌باشد. درمان آنتی‌بیوتیکی کولونیزاسیون با عوامل بیماری‌زای بیمارستانی نظیر باکتری‌های گرم منفی عوامل بیماری‌زا را به وسیله‌ی مهار فلور بی‌هوازی دستگاه گوارش افزایش می‌دهد. عفونت‌های بیمارستانی ایجاد شده به وسیله‌ی باسیل‌های گرم منفی مقاوم به بتالاکتام‌ها درمان را پیچیده و انتخاب داروهای مناسب را مشکل می‌سازد [٣٠، ٣١]. از آن جایی که باکتری‌های تولیدکننده ESBL به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده مقاوم هستند تکثیر آنها مورد توجه بهداشت جهانی بوده و استراتژی‌های درمانی در بیماران بستری را پیچده می‌سازد. [٣٠، ٣٢].

نتیجه‌گیری

از مهمترین عوامل خطرساز استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های با طیف وسیع در بیمارستان بوده که با مهار نمودن فلور بی‌هوازی

روده منجر بـه کولـونیزه شـدن عوامـل بیمـاری‌زای گـرم منفـی بیمارستانی در روده نوزادان می‌گردد، لذا برای کاهش ابتلا و مرگ و میر ناشی از عفونت ایجاد شده به وسیله‌ی باسیل‌های گرم منفـی مقاوم به بتالاکتام‌ها کولونیزه شده در مـدفوع نـوزادان بسـتری در بیمارستان، حفاظت از کولونیزاسیون باکتری‌های غیـر بیمـاری‌زای طبیعی روده اهمیـت زیـادی دارد. ایـن مسـاله از طریـق کـاربرد معیارهای دقیق کنترل عفونت در بیمارستان و محدود کردن استفاده بی‌رویه‌ی آنتی‌بیوتیک به جز در موارد عفونت‌های بـالینی سـخت مهیا می‌گردد.

تشکر و قدردانی

هزینه‌ی این مطالعه از محل طرح تحقیقاتی شـماره ۸۵۰۷ به وسیله‌ی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشـان تـامین شده است. از کارکنان محتـرم بخـش نـوزادان بیمارسـتان شـهید بهشتی کاشان و کارکنان محترم گروه میکـروب‌شناسـی دانشـگاه علوم پزشکی کاشان به دلیل مساعدت در انجام ایـن تحقیـق و از خانم‌ها سمیه صفری، اعظم اشرفی و آقای محمد شفیعی بـه دلیـل همکاری فعال ایشان سپاس‌گزاریم.

References:

[1] Duman M. Abacioglu H. Karaman M. Duman N. Ozkan H. Beta-lactam antibiotic resistance in aerobic commensal fecal flora of newborns. ***Pediatr Int*** 2005; 47: 267-273.

[2] Adlerberth I. Carlsson B. de Man P. Jalil F. Khan SR. Larsson P. et al. Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. ***Acta Paediatr Scand*** 1991; 80: 602-610.

[3] Zetterstrom R. Bennet R. Nord KE. Intestinal faecal microflora during infancy, influence of nutrition and other environmental factors. In: Graf R, Falkner R, Kleinman R, Koletzko B, Moran J eds, (1994). New Perspectives in Infant Nutrition. Second International Symposium. 1993 October 6–8; La Manga Club, Murcia (Spain). Ediciones Ergon, Madrid: 411-420.

[4] Toltzis P. Yamashita T. Vilt L. Blumer JL. Colonization with antibiotic-resistant gram-negative organisms in a pediatric intensive care unit. ***Crit Care Med*** 1997; 25: 538-544.

[5] Jarvis WR. Edwards JR. Culver DH. Hughes JM. Horan T. Emori TG. et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. ***Am J Med*** 1991; 16: 185-191.

[6] Drejewicz H. Toczynska B. Multiresistant bacterial strains in infections of children treated at the National Research Institute of Mother and Child in 1999. ***Med Wieku Rozwoj*** 2000; 4: 431-439.

[7] Jacoby AG. Extended-spectrum β-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyiimino-β-lactams. ***Infect Dis Clin North Am*** 1997; 11: 875-887.

[8] Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. ***Clin Infect Dis*** 1997; 24 suppl; 1: 19-45.

[9] Venezia RA. Scarano FJ. Preston KE. Steele LM. Root TP. Limberger R. et al. Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in enterobacteriaceae isolated from infants in a neonatal intensive care unit. ***Clin Infect Dis*** 1995; 21: 915-923.

[10] Reish O. Ashkenazi S. Naor N. Samra Z. Merlob P. An outbreak of multiresistant Klebsiella in a neonatal intensive care unit. ***J Hosp Infect*** 1993; 25: 287-291.

[11] Jacobson KL. Cohen SH. Inciardi JF. King JH. Lippert WE. Iglesias T. et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. ***Clin Infect Dis*** 1995; 21: 1107-1113.

[12] Blahová J. Hupková M. Králiková K. Krcméry V. Lísková A. Kubonová K. Transfer of resistance to oxy-imino-cephalosporins and of extended-spectrum beta-lactamase productions in Klebsiella pneumoniae strains from infected neonates. ***Zentralbl Bakteriol*** 1998; 288: 75-86.

[13] Babálová M. Blahová J. Králiková K. Krcméry V. Hanzen J. Balogová O. et al. Transfer of resistance to 3rd generation cephalosporins and aztreonam in strains of Klebsiella pneumoniae producing extended spectrum beta-lactamases. ***Epidemiol Mikrobiol Imunol*** 1999; 48: 21-27.

[14] National Committee for Clinical Labaratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard M2-A6, 6th edn. National Committee for Clinical Labaratory Standards, Villanova PA, 1997.

[15] Shlaes DM. Gerding DN. John JF Jr. Craig WA. Bornstein DL. Duncan RA. et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. ***Clin Infect Dis*** 1997; 25: 584-599.

[16] Amyes SG. Tait S. Thomson CJ. Payne DJ. Nandivada LS. Jesudason MV. et al. The incidence of antibiotic resistance in aerobic faecal flora in south India. ***J Antimicrob Chemother*** 1992; 29: 415-425.

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 6:08 +0430 on Monday April 22nd 2019

[17] Shanahan PM. Wylie BA. Adrian PV. Koornhof HJ. Thompson CJ. Amyes SG. The prevalence of antimicrobial resistance in human faecal flora in South Africa. ***Epidemiol Infect*** 1993; 111: 221-228.
[18] Shanahan PMA. Thomson CJ. Amyes SGB. β-lactam resistance in aerobic commensal faecal flora. ***Int J Antimicrob Agents*** 1994; 3: 259-266.
[19] Peña C. Pujol M. Ricart A. Ardanuy C. Ayats J. Liñares J. et al. Risk factors for faecal carriage of Klebsiella pneumoniae producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. ***J Hosp Infect*** 1997; 35: 9-16.
[20] Toltzis P. Blumer JL. Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in the critical care setting. ***Pediatr Clin North Am*** 1997; 42: 687-702.
[21] Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. ***Science*** 1992; 257: 1064-1073.
[22] Gold HS. Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. ***N Engl J Med*** 1992; 335: 1445-1453.
[23] Sirot DL. Goldstein FW. Soussy CJ. Courtieu AL. Husson MO. Lemozy J. et al. Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. ***Antimicrob Agents Chemother*** 1992; 36: 1677-1681.
[24] Sirot DL. Extended spectrum plasmid mediated β-lactamases. ***J Antimicrob Chemother*** 1995; 36: 19-25.
[25] Coovadia YM. Johnson AP. Bhana RH. Hutchinson GR. George RC. Hafferjee IE. Multiresistant Klebsiella pneumoniae in a neonatal nursery: the importance of maintenance of infection control policies and procedures in the prevention of outbreaks. ***J Hosp Infect*** 1992; 22: 197-205.
[26] Chetchotisak P. Phelps CL. Hartsein Al. Assessment of bacterial cross-transmission as a cause of infections in patients in intensive care units. ***Clin Infect Dis*** 1994; 18: 929-932.
[27] Desimoni MC. Esquivel GP. Merino LA. Fecal colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit ***Enferm Infecc Microbiol Clin*** 2004; 22: 507-511.
[28] Valverde A. Coque TM. Sanchez-Moreno MP. Rollan A. Baquero F. Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. ***J Clin Microbiol*** 2004; 42: 4769-4775.
[29] Miro E. Mirelis B. Navarro F. Rivera A. Mesa RJ. Roig MC. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain. ***J Antimicrob Chemother*** 2005; 56: 1152-1155.
[30] Ramphal R. Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. ***Clin Infect Dic*** 2006; 42 suppl; 4: 164-172.
[31] Pfaller MA. Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. ***Clin Infect Dis*** 2006; 42 Suppl; 4: 153-163.
[32] Acar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. ***Clin Infect Dis*** 1997; 24 Suppl; 1: 17-18.

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 6:08 +0430 on Monday April 22nd 2019