

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

رضوان منیری<sup>۱\*</sup>، زیبا مسیبی<sup>۲</sup>، سید غلامعباس موسوی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** وقوع ایزوله‌های تولیدکننده بتالاکتام‌های 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 خطر ساز است که منجر به این کولونیزاسیون می‌گردد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت توصیفی بر روی نمونه‌های مدفوع ۱۶۷ نوزاد بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۸۵ 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 ۱۲۰ نمونه مشاهده گردید. کلبسیلا پنومونیه در ۵۳ از ۱۲۰ نمونه (۴۴/۲ درصد) و اشریشیاکلی در ۳۴ از ۱۲۰ نمونه (۲۸/۳ درصد) مشاهده شد. میکروارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL در ۲۹/۲ درصد (۳۵ از ۱۲۰ نمونه) مشاهده شد. ۲۳ از ۳۵ نمونه (۶۵/۷ درصد) از میکروارگانسیم‌های تولیدکننده ESBLs، کلبسیلا پنومونیه بودند. مهم‌ترین عامل خطر سازی کولونیزاسیون با باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL وزن کمتر یا مساوی ۲۵۰۰ گرم ( $p < ۰/۰۰۰۰۸$ )، مصرف هر نوع آنتی‌بیوتیک در نوزادان ( $p < ۰/۰۰۰۱$ )، نوزادان پره ترم ( $p < ۰/۰۰۰۱۳$ )، تغذیه‌ی کامل به روش تزریقی ( $p < ۰/۰۰۰۰۷$ )، مصرف آمپی‌سیلین ( $p < ۰/۰۰۱۷$ )، بیماری تنفسی ( $p < ۰/۰۰۳۷$ )، درمان با اکسیژن ( $p < ۰/۰۰۷۶$ )، و طول مدت زمان بستری بیش از ۷ روز ( $p < ۰/۰۰۸۲$ )، مصرف سفوتاکسیم ( $p < ۰/۰۲۴۷$ )، و زایمان به طریق سزارین ( $p < ۰/۰۴۸$ ) 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، بتالاکتام‌ها، مدفوع نوزادان بستری، باسیل‌های گرم منفی

۱- دانشیار گروه میکروپزشناسی و ایمنولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- دانشیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

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

\* نویسنده مسوول: رضوان منیری

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشکده پزشکی، گروه میکروپزشناسی

پست الکترونیک: moniri\_re@yahoo.com

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۱

دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۱۱۱۲

تاریخ دریافت: ۸۶/۳/۱۶

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۶/۱۰/۱۰

**مقدمه**  
منفی متعلق به جنس باکترئیدیس و بیفیدوباکتریوم‌ها در عرض دو روز در روده جایگزین می‌شوند [۱]. عوامل متعددی بر کولونیزاسیون اولیه باکتری‌های بی‌هوازی موثر هستند. قبل از اتصال محکم میکروفلورای بی‌هوازی، به ویژه در طی هفته اول

کولونیزاسیون باکتریایی دستگاه گوارش نوزادان با عوامل باکتریایی در حین زایمان رخ می‌دهد [۱]. در دوران نوزادی باکتری‌های مختلفی در روده جایگزین می‌گردند. باکتری‌های گرم

زندگی، باکتری‌های بالقوه عوامل بیماری‌زا نظیر اترئوباکتریاسیه قادرند به میزان قابل توجهی در روده برسند، که این مساله می‌تواند خطر ساز 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 [۶-۴]. مقاومت آنتی-بیوتیک‌های 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 (سفتواکسیم، سفنازیدیم) و مونوباکتام‌ها (آزترونام) بوده و می‌توانند به عنوان عوامل بیماری‌زای غالب در بخش مراقبت‌های ویژه نوزدان (NICU) باشند [۴، ۵، ۹، ۱۰]. عوامل خطر ساز که منجر به کولونیزاسیون میکروارگانیزم‌های 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]. کولونیزاسیون 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 نوزدان آلوده شده و مرخص شده از بیمارستان ایجاد می‌کنند [۴، ۵، ۹-۱۱]. همچنین ناقلین طولانی مدت، احتمال مقاومت به سایر دسته‌های آنتی-بیوتیکی 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. ۱۶۷ 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 آنتی‌بیوتیک توسط نوزاد، نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی، نوع تغذیه، رسیپراتورتراپی، نوع بیماری و مدت زمان بستری در بیمارستان تکمیل گردید. نمونه مدفوع در عرض سه ساعت به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشکده پزشکی منتقل و بر پلیت حاوی آگار مکانیکی کشت داده شد. پلیت‌ها در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۲۴ ساعت انکوبه گردید. کلبه‌ی میکروارگانیزم‌های جدا شده با آزمون‌های بیوشیمیایی استاندارد نظیر آگار سیمون سترات، متیل رد - وژرسکوئر، 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)، سفنازیدیم (30µg)، سفنازیدیم - کلونیک اسید (30/10 µg)، سفتریاکسون (30µg)، سفنی‌پیم (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 [۱۴]. E. coli ATCC 25922 به عنوان سوش کنترل کیفیت استفاده شد. باسیل گرم منفی که حداقل به یکی از آنتی‌بیوتیک‌های اکسی‌ایمینو بتالاکتام‌ها (سفتواکسیم، سفنازیدیم) مقاوم بود به عنوان باسیل تولیدکننده ESBL تلقی گردید. سوش‌های مورد آزمون در آب‌گوشت عصاره قلبی - مغزی (BHIB) کشت داده شده تا به کدورت ۰/۵ مک فارلند رسیده سپس این سوپانسیون به وسیله سوآپ به محیط مولر هیتون آگار تلقیح گردید. دیسک‌های ۳۰ میکروگریمی سفنازیدیم، سفتریاکسون و سفوتاکسیم (لبه به لبه) به فاصله‌ی ۱۵ میلی‌متری از دیسک سفنازیدیم - کلونیک (30/10 µg) اسید گذاشته شد. پلیت‌ها در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت انکوبه گردید. افزایش هاله‌های بین دیسک کلونیک اسید و هر دیسک آنتی‌بیوتیکی بتالاکتام دیگر وجود ESBL را تایید نمود. نتایج با برنامه SPSS (version 11) 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 ۱۶۷ نمونه مدفوع کشت داده شده ۱۲۰ نمونه (۷۱/۹ درصد) باسیل گرم منفی جدا شد. گونه‌های Klebsiella با ۵۳ مورد (۴۴/۲ درصد) بیشترین باسیل گرم منفی جدا شده بودند. E.coli با ۳۴ مورد (۲۸/۳ درصد) و P.aeruginosa با ۱۷ مورد (۱۴/۲ درصد) در رتبه بعدی بودند.

جدول شماره ۲ مقاومت آنتی‌بیوتیکی باسیل‌های گرم منفی جدا شده از مدفوع نوزادان را به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام نشان می‌دهد. از ۱۲۰ باسیل گرم منفی ۳۵ مورد (۲۹/۲ درصد) دارای فنوتیپ تولیدکننده ESBL بودند. جدول شماره ۴ 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 شماره ۱ ویژگی‌های بالینی نوزادان مورد مطالعه بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان

| ویژگی‌های بالینی نوزادان مورد مطالعه بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان |                                       |
|--|---------------------------------------|
| ویژگی‌های کلینیکی نوزادان مورد بررسی                                     |                                       |
| سن به روز  | ۱۰/۵۳ ± ۸/۸۲<br>۷(۱-۳۹)               |
| وزن به گرم   | ۲۷۹۶/۱۶ ± ۸۴۷/۲۶*<br>۳۰۰۰(۶۰۰-۴۸۰۰)** |
| پسر  | ۹۱(۵۴/۵)                              |
| دختر   | ۷۶(۴۵/۵)                              |
| ترم  | ۱۱۳(۶۷/۷)                             |
| پره ترم  | ۵۴(۳۲/۳)                              |
| زایمان به روش  |                                       |
| طبیعی  | ۷۶(۴۵/۵)                              |
| سزارین   | ۹۱(۵۴/۵)                              |
| طول مدت بستری  |                                       |
| کمتر از ۱ هفته   | ۱۳۷(۸۲)                               |
| مساوی یا بیش از ۱ هفته   | ۳۰(۱۸)                                |
| تجویز قبلی هر نوع آنتی‌بیوتیکی   |                                       |
| دارد   | ۱۰۲(۶۱/۱)                             |
| ندارد  | ۶۵(۳۸/۹)                              |
| تجویز قبلی آمپی‌سیلین  |                                       |
| دارد   | ۶۴(۳۸/۳)                              |
| ندارد  | ۱۰۳(۶۱/۷)                             |
| تجویز قبلی سفوتاکسیم   |                                       |
| دارد   | ۳۴(۲۰/۴)                              |
| ندارد  | ۱۳۳(۷۹/۶)                             |
| درمان با اکسیژن  |                                       |
| داشته  | ۱۲(۷/۲)                               |
| نداشته   | ۱۵۵(۹۲/۸)                             |
| تغذیه کامل به روش وریدی  |                                       |
| داشته  | ۱۶(۹/۶)                               |
| نداشته   | ۱۵۱(۹۰/۴)                             |

\* میانگین و انحراف معیار می‌باشد.

\*\* میانه و (دامنه) می‌باشد.

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

| ردیف | آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و کاربپنم |             |                              |             |          |          |           |                   | باسیل‌های گرم منفی جدا شده |
|------|-------------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|----------|----------|-----------|-------------------|----------------------------|
|      | cefotaxime                          | ceftazidime | Ceftazidime /clavulanic acid | ceftriaxone | cefepime | Imipenem | Meropenem |                   |                            |
| ۳۴   | ۹                                   | ۶           | ۱۳                           | ۱۰          | ۶        | ۲        | ۸         | E. coli           |                            |
| ۵۳   | ۲۵                                  | ۲۳          | ۳۰                           | ۲۲          | ۲۰       | ۰        | ۳۹        | Klebsiella spp.   |                            |
| ۱۷   | ۴                                   | ۶           | ۹                            | ۶           | ۵        | ۴        | ۹         | P. aeruginosa     |                            |
| ۵    | ۳                                   | ۳           | ۳                            | ۱           | ۲        | ۰        | ۲         | Enterobacter spp. |                            |
| ۷    | ۲                                   | ۱           | ۴                            | ۲           | ۱        | ۰        | ۳         | Citrobacter spp.  |                            |
| ۳    | ۱                                   | ۱           | ۲                            | ۱           | ۰        | ۰        | ۱         | Serratia spp.     |                            |
| ۱    | ۰                                   | ۰           | ۰                            | ۰           | ۰        | ۰        | ۰         | Proteus spp.      |                            |
| ۱۲۰  | ۴۴                                  | ۴۰          | ۶۱                           | ۴۲          | ۳۴       | ۶        | ۶۲        | Total             |                            |

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

| تعداد ایزوله‌های با فنوتیپ ESBL (%) | جمع ایزوله‌های آنالیز شده | باسیل‌های گرم منفی جدا شده از مدفوع |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| ۴ (۱۱/۸)                            | ۳۴                        | E. coli                             |
| ۲۳ (۴۳/۴)                           | ۵۳                        | Klebsiella spp.                     |
| ۴ (۲۳/۵)                            | ۱۷                        | P. aeruginosa                       |
| ۳ (۶۰)                              | ۵                         | Enterobacter spp.                   |
| ۰ (۰)                               | ۷                         | Citrobacter spp.                    |
| ۱ (۳۳/۳)                            | ۳                         | Serratia spp.                       |
| ۰ (۰)                               | ۱                         | Proteus spp.                        |
| ۳۵ (۲۹/۲)                           | ۱۲۰                       | جمع                                 |

جدول ۴ - عوامل خطر در کولونیزاسیون باسیل‌های گرم منفی جدا شده تولیدکننده‌ی آنزیم‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع (ESBL)

| P       | 95% CI (Confidence interval) | OR     | عوامل خطر                               |
|---------|------------------------------|--------|---|
| 0.00013 | ۱/۹۸                         | ۱۴/۰۵  | نوزاد پره ترم                           |
| 0.00008 | ۲/۰۶                         | ۱۴/۲۳  | وزن تولد کمتر یا مساوی ۲۵۰۰ گرم         |
| 0.048   | ۰/۹۳                         | ۵/۵۷   | زایمان به روش سزارین                    |
| 0.0003  | ۱/۸                          | ۱۱/۸۷  | فقدان زردی در نوزاد                     |
| 0.0037  | ۱/۳۶                         | ۱۱/۴۱  | بیماری تنفسی                            |
| 0.0001  | ۲/۰۸                         | ۱۶/۲۹  | مصرف هر آنتی‌بیوتیکی در نوزاد           |
| 0.0017  | ۱/۴۷                         | ۹/۲۷   | مصرف آمپی‌سیلین در نوزاد                |
| 0.0247  | ۱/۰۱                         | ۸/۹۸   | مصرف سفوتاکسیم در نوزاد                 |
| 0.0007  | ۲/۲۱                         | ۱۲۲/۶۳ | تغذیه کامل به روش تزریقی TPF            |
| 0.0076  | ۱/۴۰                         | ۸۹/۶۶  | Ventilator therapy اکسیژن درمانی        |
| 0.0082  | ۱/۲۱                         | ۸/۹۲   | طول مدت بستری بیش از ۷ روز در بیمارستان |

### بحث

معمول جدا می‌شوند [۱]. به طور معمول غالب‌ترین ارگانیزم 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 (۶۵/۷)

در این مطالعه بیشترین باکتری گرم منفی جدا شده از مدفوع نوزادان به ترتیب گونه‌های کلبسیلا، اشریشیاکلی و پسودوموناس انروژینوزا و سیتروباکتر و انتروباکتر بود. در دوره نوزادی، علاوه بر باکتری‌های بی‌هوازی، میکروارگانیزم‌های مختلفی در روده یافت می‌شوند. اعضای خانواده انتروباکتریاسیه اولین باکتری‌هایی هستند که در هفته اول زندگی نوزاد به طور

سال ۲۰۰۱ و ۲۰۰۲ نشان داد که شیوع ناقلین مدفوعی ارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL ۳/۳ درصد بوده و همه‌ی سوش‌های تولیدکننده ESBL مدفوعی اشریشیاکلی بوده به استثنای یک نمونه *Enterobacter cloacae* و نمونه‌ی دیگر که *Proteus mirabilis* بود [۲۹]. در مطالعه ما وزن کم تولد (کمتر از ۲۵۰۰ 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 ۷ روز در بیمارستان از عوامل خطر کولونیزاسیون با ارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL در مدفوع نوزادان بستری بودند. عوامل خطر زیادی برای عفونت و کولونیزاسیون میکروارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL گزارش شده است که مهمترین آن‌ها بستری شدن در بخش‌های مراقبت ویژه می‌باشد [۲۰، ۲۵، ۲۶]. علاوه بر این طول مدت بستری، کاربرد روش‌های تهاجمی، استفاده از سوندهای ادراری، درمان تهویه‌ای، مصرف آنتی‌بیوتیک و شدت بیماری از عوامل خطر ساز برای کولونیزاسیون ارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL می‌باشد [۷، ۹، ۱۹]. رابطه بین عفونت‌های بیمارستانی و کولونیزاسیون روده‌ای نوزادان به خوبی شناخته شده است [۷]. در طی اپیدمی‌ها خطر کولونیزاسیون روده‌ای با این عوامل بیماری‌زا بالای ۹۰ درصد گزارش شده است [۹]. عفونت با چنین میکروارگانسیم‌های مقاومی ابتلا و مرگ و میر را افزایش داده و باعث افزایش طول مدت بستری در بیمارستان می‌گردد [۳، ۳۲]. در مطالعه ما سن و جنس نوزادان در کولونیزاسیون روده‌ای نقش نداشته که با مطالعات Desimoni هم‌خوانی دارد [۲۷]. 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 [۳۰، ۳۱]. 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 بیمارستان بستری را پیچیده می‌سازد. [۳۰، ۳۲].

#### نتیجه‌گیری

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

درصد) باسیل‌های گرم منفی دارای فنوتیپ ESBL گونه‌های کلبسیلا و ۱۱/۴ درصد اشریشیاکلی و ۸/۶ درصد آن پseudomonas aeruginosa و گونه‌های انتروباکتر بودند. کولونیزاسیون روده‌ای ارگانسیم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها از محلی تا مکان دیگر متفاوت می‌باشد. میزان مقاومت در کشورهای در حال توسعه بیشتر می‌باشد و علت آن مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک می‌باشد [۱۵]. میکروارگانسیم‌های تولیدکننده ESBL به مونوباکتام‌ها و سفالوسپورین‌ها به جز سفامایسین مقاوم هستند. از آن جایی که ژن کدکننده ESBL به وسیله پلاسمید و ترانسپوزن‌ها حمل شده این باکتری‌ها به راحتی در بین باسیل‌های گرم منفی منتشر می‌شوند [۲۲-۲۰]. ESBL در بین انتروباکتریاسیه و به ویژه گونه‌های کلبسیلا شایع هستند [۸]. مطالعات سایرین نشان داده که تولید ESBL در گونه‌های کلبسیلا ۴۰-۱۴ درصد بوده است [۷، ۲۳]. 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 [۲۴]. به طور کلی در این مطالعه میزان کولونیزاسیون باسیل‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL بالا بود. Duman و همکاران نشان دادند که ۴۴/۸ درصد از ایزوله‌های *K.pneumonia* و ۴۵/۱ درصد از ایزوله‌های اشریشیاکلی تولیدکننده ESBL بودند [۱]. در یک مطالعه در فرانسه میزان تولید ESBL در بیمارستان بستری در بیمارستان ۴۰-۳۰ درصد و در بیمارستان سرپایی ۶ درصد بوده است [۲۳]. مطالعه Desimoni و همکاران حاکی از آن است که در ۶۶ درصد نمونه‌ها *K.pneumoniae* رشد کرده و ۸۲/۵ درصد این سوش‌ها تولیدکننده‌ی ESBL بودند (ESBL-K. pneumoniae). در بین نوزادانی که با *K. pneumoniae* تولیدکننده ESBL کولونیزه شده بودند (۵۶ درصد بیمارستان) اختلاف قابل توجهی در میزان کولونیزاسیون بر اساس سن حاملگی مشاهده گردید ولی اختلاف معنی‌داری بر حسب نوع زایمان و جنس نوزادان دیده نشد [۲۷]. Valverde و همکاران نشان دادند که میزان ناقلین مدفوعی ایزوله‌های تولیدکننده ESBL به طور قابل توجهی در دو گروه بیمارستان بستری ۰/۳ درصد و بیمارستان سرپایی ۰/۷ درصد در سال ۱۹۹۱ به ۱۱/۸ درصد در بیمارستان بستری و ۵/۵ درصد در بیمارستان سرپایی در سال ۲۰۰۳ افزایش یافته است ( $p < 0.001$ ). میزان وقوع ایزوله‌های تولیدکننده ESBL در میان داوطلبین سالم ۳/۷ درصد بود. همه‌ی ایزوله‌های تولیدکننده ESBL جمع‌آوری شده در سال ۲۰۰۳ از کولون‌های غیر اپیدمی اشریشیاکلی بودند [۲۸]. مطالعه Miro و همکاران در

## تشریح و قدردانی

هزینه‌ی این مطالعه از محل طرح تحقیقاتی شماره ۸۵۰۷ به وسیله‌ی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان تامین شده است. از کارکنان محترم بخش نوزادان بیمارستان شهید بهشتی کاشان و کارکنان محترم گروه میکروبی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به دلیل مساعدت در انجام این تحقیق و از خانم‌ها سمیه صفری، اعظم اشرفی و آقای محمد شفیع‌ی به دلیل همکاری فعال ایشان سپاس‌گزاریم.

روده منجر به کولونیزه شدن عوامل بیماری‌زای گرم منفی بیمارستانی در روده نوزادان می‌گردد، لذا برای کاهش ابتلا و مرگ و میر ناشی از عفونت ایجاد شده به وسیله‌ی باسیل‌های گرم منفی مقاوم به بتالاکتام‌ها کولونیزه شده در مدفوع نوزادان بستری در بیمارستان، حفاظت از کولونیزاسیون باکتری‌های غیر بیماری‌زای طبیعی روده اهمیت زیادی دارد. این مساله از طریق کاربرد معیارهای دقیق کنترل عفونت در بیمارستان و محدود کردن استفاده بی‌رویه‌ی آنتی‌بیوتیک به جز در موارد عفونت‌های بالینی سخت مهیا می‌گردد.

## 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  $\beta$ -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino- $\beta$ -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. Králíková K. Krcmery V. Lisková A. Kubonová K. Transfer of resistance to oxyimino-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. Králíková K. Krcmery 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 Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard M2-A6, 6th edn. National Committee for Clinical Laboratory 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.

- [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.  $\beta$ -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  $\beta$ -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 AI. 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 Dis* 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.