

## جداسازی و تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس جدا شده از پودر شیر خشک مصرفی نوزادان در بخش NICU

مهرانز طاهری پور<sup>1</sup>، جلال مردانه<sup>۲،۳</sup>، محمد مهدی سلطان دلال<sup>۲،۴</sup>

1. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات اراک
  2. بخش میکروب شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
  3. مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
  4. مرکز تحقیقات میکروب شناسی مواد غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- نویسنده مسوول: دکتر محمد مهدی سلطان دلال. گروه پاتوبیولوژی، بخش میکروب شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران.  
Soltanirad34@yahoo.com

دریافت: 90/10/5 پذیرش: 90/12/15

### چکیده

زمینه و هدف: کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس، کوکوباسیل گرم منفی و غیر متحرک در خانواده انتروباکتریاسیه می باشد که در محیط یافت می شود و به عنوان بخشی از فلور طبیعی پوست، مجراهای تنفسی و معدی روده ای انسان ها و حیوانات ایفای نقش می نماید. شیر و فرآورده های آن ممکن است منابع مهمی از گونه های بیماریزا کلبسیلا باشند. هدف از این مطالعه جداسازی و تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس جدا شده از پودر های شیرهای خشک مصرفی نوزادان در بخش NICU می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی تعداد 125 نمونه پودر شیر خشک که جهت تغذیه نوزادان در بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) بیمارستان ها مورد بررسی قرار گرفتند. جداسازی و شناسایی میکروارگانیسم بر اساس روش استاندارد FDA انجام شد. حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های جدا شده بر اساس پروتکل ارائه شده توسط سازمان استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI 2011) با روش استاندارد انتشار دیسک مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: در این مطالعه مقطعی از تعداد 125 نمونه پودر شیر خشک مورد بررسی 3 نمونه (2/4%) از نظر آلودگی به کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس مثبت بودند. نتایج حاصل از تست حساسیت ضد میکروبی نشان داد که همه جدایه ها به آنتی بیوتیک های آمیکاسین، سفوتاکسیم، نالیدیکسیک اسید، تیکارسلین، کلرامفنیکل، سپروفلوکساسین، و مینوسایکلین حساس (100 درصد) می باشند.

نتیجه گیری: آگاهی از گونه های کلبسیلا مقاوم به دارو در صنعت غذایی دارای اهمیت فراوانی می باشد، زیرا در صورت عدم کنترل ارگانیسم های مقاوم به دارو ممکن است این باکتری ها از طریق پودرهای شیر خشک، شیر و محصولات آن به جامعه انسانی منتقل می گردند.

واژه های کلیدی: شیر خشک، کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس، حساسیت آنتی بیوتیکی.

## مقدمه

بزرگ کف آلود به نام سلول های میکولیسز در نمونه ها یا بافت برداری های گرفته شده از بیماران می باشد که باسیل های گرم منفی پس از رنگ آمیزی نمونه ها با روش هماتوکسیلین آئوزین در این سلول ها مشاهده می شوند. امروزه تشخیص بیماری به کمک آزمایش های باکتریولوژی و بافت شناسی و شناسایی باکتری با کشت بافت، سواب های بینی یا کشت خون می باشد (9). از سوی دیگر، باکتری کلبسیلا رینواسکلروماتیس در 7 مورد (16 درصد) از نمونه های شیر و محصولات آن ایزوله شده است. شیر و فرآورده های آن ممکن است منابع مهمی از گونه های بیماریزای کلبسیلا باشند؛ باکتری کلبسیلا رینواسکلروماتیس از حشرات نیز جدا شده است (7,10). عوامل ضد میکروبی به فراوانی در غذای حیوانات جهت ترغیب و تحریک رشد استفاده می شود نگرانی عمده آن است که این عوامل ضد میکروبی مشابه بوده یا بسیار مرتبط با مواد ضد میکروبی که در انسان استفاده می شود، است. همچنین در نتیجه گسترش استفاده از این عوامل ضد میکروبی، باکتری ها روش هایی را برای فرار اثر آنتی بیوتیک از طریق سازگاری تکاملی به کار می گیرند. گونه های کلبسیلا رینواسکلروماتیس تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBL) در 35 درصد از سویه های جدا شده از شیر شناسایی شده اند. از این رو آلودگی غذا با باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک تهدیدی بزرگ برای سلامت ملی بوده و درمان عفونت های باکتریایی را در انسان با مشکل مواجه می نماید (7,11). به دلیل اهمیت گونه های باکتری کلبسیلا بعنوان عوامل بیماریزا در انسان به ویژه در نوزادان که از نظر سیستم دچار ضعف بوده و هنوز سیستم ایمنی آنها به تکامل نهای جهت مقابله با میکروارگانیسم ها نرسیده، نقش مهم آنها به عنوان ارگانیسم های ایجاد کننده عفونت های بیمارستانی، مقاومت به آنتی بیوتیک های مختلف و انتقال این ارگانیسم ها به ویژه سویه های مقاوم به چند دارو از طریق مواد غذایی به انسان، هدف از این مطالعه جداسازی باکتری کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس از پودرهای شیرهای خشک مصرفی نوزادان در بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) و تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های جدا شده می باشد.

کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس، کوکوباسیل گرم منفی، غیر متحرک، درون سلولی در خانواده انتروباکتریاسیه می باشد که به طور معمول در محیط یافت می شود و به عنوان بخشی از فلور طبیعی پوست، مجراهای تنفسی و معدی روده ای انسان ها و حیوانات ایفای نقش می نماید (1,2). اولین گونه کلبسیلا که شرح داده شده یک باسیل کپسول دار از بیماران مبتلا رینواسکلروما جدا شده و سپس توسط Trevisan (1887) به نام کلبسیلا رینواسکلروماتیس نامیده شد (3,4). اما پس از آن به دلیل مشاهده تشابه بالا براساس (پایه) هیبریداسیون DNA هم اکنون از نظر طبقه بندی به عنوان زیر گونه کلبسیلا پنومونیه طبقه بندی شده و تحت عنوان کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس نامیده می شود. گونه های کلبسیلا به طور طبیعی توسط کپسول پلی ساکاریدی ضخیم احاطه شده و این کپسول مسئول ظاهر موکوتیدی کلونی ها می باشد. در سروتایپینگ کپسول کلبسیلا (K typing) حداقل 77 تایپ شناسایی شده است. همه سویه های کلبسیلا رینواسکلروماتیس در تیپ 3 کپسولی (Capsular type 3) قرار دارند. ایزوله های کلبسیلا رینواسکلروماتیس از نظر ژنتیکی همگن بوده و می تواند بر اساس توالی ژن های خانه دار از دیگر اعضاء کلبسیلا پنومونیه افتراق داده شود (5,6). کلبسیلا رینواسکلروماتیس سبب ایجاد عفونت های تخریب کننده بافت بینی و فارنکس می شود. علاوه بر این بافت نرم مجرای ادراری را مورد تهاجم قرار می دهد. عوامل بیماریزایی مختلفی نظیر لیپوپلی ساکارید (LPS)، کپسول اگزوپلی ساکاریدی، مقاومت سرمی و تولید سیدروفور در بیماریزایی گونه های کلبسیلا نقش دارند (7). عفونت های ناشی از کلبسیلا رینواسکلروماتیس در انسان ها در مناطقی با سطح اقتصادی و اجتماعی پایین مشاهده می شود جایی که این باکتری مسئول رینواسکلروما و یا بیماری التهابی گرانولوماتوز مزمن موضعی است (1). کلبسیلا رینواسکلروماتیس عامل اتیولوژیک بیماری رینواسکلروما است. این بیماری گرانولوماتوز مزمن مجرای هوایی فوقانی می باشد و به صورت اندمیک در نواحی گرمسیری و تحت گرمسیری (شامل آفریقا، جنوب شرقی آسیا، مرکز و جنوب آمریکا) باقی مانده است. عوامل مستعد کننده از قبیل زندگی در شرایط بهداشتی پایین و اختلالات تغذیه ای در وقوع بیماری نقش دارند. (8). اختصاصی ترین نشانه بیماری مشاهده سلول های

## روش بررسی

جمع آوری نمونه: در این تحقیق که به صورت مقطعی در طی یک سال از شهریور ماه 1390 تا مردامه 1391 انجام پذیرفت، تعداد 125 نمونه پودر شیر خشک از محصولات مختلف تجاری که به صورت متداول در بخش NICU بیمارستان های کودکان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت تغذیه نوزادان بستری مورد مصرف قرار می گیرند، از داروخانه های موجود در سطح شهر تهران به صورت کاملا تصادفی تهیه شدند. نمونه های شیر خشک جهت بررسی از نظر آلودگی میکروبی به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انتقال داده شدند. در آزمایشگاه همه نمونه ها کدگذاری و اطلاعات مربوطه در پرسشنامه هایی که از قبل تنظیم شده بودند، وارد شدند. پس از ضدعفونی نمودن درب ظرف های نمونه های پودر شیر خشک با الکل 70 درصد، در شرایط کاملا استریل نمونه برداری صورت پذیرفت.

جداسازی و شناسایی ارگانیسم: جهت جداسازی کلبسیلا پنومونیه زیر گونه اسکروماتیس از روش استاندارد (۱۲،۱۳) متشکل از چهار مرحله استفاده شد. بر اساس این روش در مرحله اول یا مرحله غنی سازی اولیه، از هر نمونه پودر شیر خشک به میزان 1، 10، 100 گرم وزن نموده و به ترتیب به سه ارلن حاوی 9، 90، 900 میلی لیتر آب مقطر (DW) استریل با دمای 45 درجه سانتی گراد اضافه گردید و پس از همگن نمودن و حل شدن پودر شیر خشک، در دمای 37 درجه سانتی گراد به مدت 18 تا 24 ساعت گرما گذاری گردید. پس از گرما گذاری، در مرحله دوم یا مرحله غنی سازی کمک پیت استریل از هر ارلن 10 میلی لیتر نمونه برداشته و به سه ارلن حاوی 90 میلی لیتر محیط مایع غنی کننده انتروباکتریاسیه (Scharlau Co. Spain) اضافه گردید سپس نمونه ها در دمای 37 درجه سانتی گراد به مدت 18 تا 24 ساعت گرمخانه گذاری شد. در مرحله سوم یا مرحله انتخاب از هر نمونه بر روی محیط ویولت رد بایل گلوکز آگار و مک کانکی آگار (Scharlau Co. Spanish) بصورت خطی کشت دو تایی انجام شد و پلیت ها در دمای 37 درجه سانتی گراد به مدت 18 تا 24 ساعت گرمخانه گذاری شدند. در مرحله چهارم یا مرحله تایید کلونی های رشد نموده بر روی محیط VRBG Agar به کمک آزمون های تشخیصی میکروب شناسی شامل رنگ آمیزی گرم، تست اکسیداز، کاتالاز و تولید پیگمان بر روی محیط تریپتیک سوی آگار در دمای 25 درجه

سانتی گراد به مدت 72-48 ساعت و آزمون های بیوشیمیایی آگار آهن سه قندی (TSI)، اندول، حرکت، سیمون سترات، تولید گاز سولفید هیدروژن (H<sub>2</sub>S)، متیل رد (MR)، ووگس پروسکوئر (VP)، اوره، لیزین دکربوکسیلاز (LD)، اورنیتین دکربوکسیلاز (OD) و آرژنین دهیدروژناز (ADH) و در صورت نیاز API 20E System مورد تایید نهایی قرار گرفتند.

تعیین حساسیت ضد میکروبی: بررسی الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های ایزوله شده باکتری کلبسیلا زیر گونه رینواسکلروماتیس با روش استاندارد انتشار دیسکی بر اساس دستورالعمل ارائه شده توسط سازمان استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI 2011) (14) و استفاده از دیسک های آنتی بیوتیکی (MAST Co. UK) آمپی سیلین، آموکسی سیلین، سفنازیدیم، سفوتاکسیم، سفپیم، تیکارسیلین، کاربنی سیلین، مزلوسیلین، پی پراسیلین، پی پراسیلین-تازوباکتام، آزترونام، ایمی پنم، مروپنم، تتراسایکلین، مینوسایکلین، جنتامایسین، استرپتومایسین، توبرامایسین، آمیکاسین، نالیدیکسیک اسید، کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، موکسی فلوکساسین، تیگسیکلین، کلیستین و کلرامفنیکل که علیه باکتری های گرم منفی مورد استفاده قرار می گیرند؛ انجام شد. بر اساس معیارهای تعریف شده توسط CLSI جهت طبقه بندی باکتری های مختلف از نظر پاسخ به گروه های آنتی بیوتیکی مختلف بصورت حساس، مقاوم و نیمه حساس، حساسیت ضد میکروبی ارگانیسم های جدا شده بررسی شد.

آنالیز آماری: به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده های حاصل از این تحقیق از نرم افزار SPSS نسخه 19 استفاده و بصورت توصیفی انجام شد.

## یافته ها

در این مطالعه مقطعی از تعداد 125 نمونه پودر شیر خشک مورد مصرف نوزادان در بخش NICU که مورد بررسی قرار گرفت 3 نمونه (2/4%) از نظر آلودگی به کلبسیلا پنومونیه زیر گونه رینواسکلروماتیس مثبت بودند. نتایج حاصل از تست حساسیت ضد میکروبی نشان داد که همه ایزوله ها به آنتی بیوتیک های آمیکاسین، سفوتاکسیم، نالیدیکسیک اسید،

## بحث

باکتری کلبسیلا پنومونیه زیر گونه اسکروماتیس یک باکتری بیماریزای فرصت طلب است که در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی نیز سبب ایجاد بیماری می گردد (15). گونه های کلبسیلا به وسیله کپسول پلی ساکاریدی هیدروفیلیک ضخیم احاطه شده اند و مسئول ظاهر موکوئیدی درخشان کلونی ها بر روی پلیت های آگار می باشد. ساختار شیمیایی اغلب تیپ های آنتی ژن K بررسی شده و اسیدی هستند و از تکرار های واحدهای پایه ای از چهار تا شش قند تشکیل شده است. پلی ساکارید کپسولی در اتصال به سلول های اپیتلیال و سطوح مخاطی نقش دارند. کپسول پلی ساکاریدی ممکن است اتصال باکتری به سلول های تولید کننده موکوس را افزایش داده و به نظر می رسد برای کلونیزاسیون در روده بزرگ ضروری می باشد. هم چنین به نظر می رسد مواد شبه کپسولی مسئول اتصال تهاجمی به سلول های روده انسان باشد. کپسول ممکن است با بیان ادهسین ها به احتمال زیاد در سطح نسخه برداری تداخل نماید (۱۶،۱۷). کپسول موکوپلی ساکاریدی سبب محافظت باکتری از اویسونیزاسیون و فاگوسیتوز می گردد و بنابراین باکتری از سیستم ایمنی فرار می نماید (1). از سویی دیگر کپسول سبب محافظت باکتری در برابر شرایط نامساعد محیطی و همچنین اثر آنتی بیوتیک ها بر روی باکتری می گردد. شیوع کلبسیلا رینواسکروماتیس در شیرهای غیر پاستوریزه 4/4 درصد گزارش شده است. اگر پودر های شیر خشک از نظر آلودگی به میکروارگانیسم های بیماریزا مورد بررسی قرار می گیرند اما بسیاری از مواد پایه ای مورد استفاده جهت تولید این ماده غذایی ممکن است آلوده به ارگانیسم های فرصت طلب و محیطی از جمله باکتری کلبسیلا پنومونیه زیر گونه اسکروماتیس باشند. وجود سطوح بالای آلودگی در مواد غذایی از جمله شیرهای خشک سبب کاهش ارزش بیولوژیکی آن می گردد، زیرا مواد مغذی موجود در آن توسط میکروفلورهای موجود در شیر خشک مورد استفاده قرار می گیرد و از این کیفیت های ایمونولوژی محافظتی آن کاهش می یابد (18).

در مطالعه ما 2/4 درصد (3 مورد) از پودر های شیر خشک مصرفی نوزادان که مورد بررسی قرار گرفتند به باکتری کلبسیلا رینواسکروماتیس آلوده بودند. مطالعاتی در برخی از نقاط جهان در زمینه جداسازی کلبسیلا رینواسکروماتیس از مواد

استرپتومایسین، تیکارسیلین، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین، سفپیوم، لووفلوکساسین، کلیستین و مینوسایکلین حساس (100 درصد) می باشند. کوتریموکسازول تنها آنتی بیوتیکی بود که همه سویه های جدا شده به آن کاملا مقاوم (100 درصد) بودند (جدول 1).

جدول 1. پروفایل حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های کلبسیلا پنومونیه زیر گونه اسکروماتیس جدا شده از نمونه های شیر خشک مصرفی نوزادان بستری در NICU

N=3			
آنتی بیوتیک	حساس (%)	نیمه حساس (%)	مقاوم (%)
آمیکاسین (AK)	3 (100)	-	-
آمپی سیلین (AP)	1 (33/3)	-	2 (66/7)
آزترونام (ATM)	2 (66/7)	1 (33/3)	-
سفوتاکسیم (CTX)	3 (100)	-	-
جنتامایسین (GM)	1 (33/3)	1 (33/3)	1 (33/3)
مروپنم (MEM)	2 (66/7)	1 (33/3)	-
مزولسیلین (MEZ)	1 (33/3)	1 (33/3)	1 (33/3)
موکسی فلوکساسین (MFX)	1 (33/3)	1 (33/3)	1 (33/3)
نالیدیکسیک اسید (NA)	3 (100)	-	-
استرپتومایسین (S)	3 (100)	-	-
تتراسایکلین (T)	2 (66/7)	1 (33/3)	-
تیکارسیلین (TC)	3 (100)	-	-
کلرامفنیکل (C)	3 (100)	-	-
سفتازیدیم (CAZ)	2 (66/7)	1 (33/3)	-
سیپروفلوکساسین (CIP)	3 (100)	-	-
سفپیوم (CPM)	3 (100)	-	-
ایمی پنم (IMI)	2 (66/7)	1 (33/3)	-
لووفلوکساسین (LEV)	3 (100)	-	-
مینوسایکلین (MN)	3 (100)	-	-
پی پراسیلین (PRL)	2 (66/7)	-	1 (33/3)
پی پراسیلین-تازوباکتام (PTZ)	2 (66/7)	1 (33/3)	-
کاربنی سیلین (PY)	-	1 (33/3)	2 (66/7)
توبرامایسین (TN)	2 (66/7)	1 (33/3)	-
کوتریموکسازول (TS)	-	-	3 (100)
آموکسی سیلین (A)	1 (33/3)	-	2 (66/7)
کلیستین (CO)	4 (100)	-	-

پیچیده می‌گردد. یک مورد مهم آن تولید بتالاکتام‌های وسیع الطیف است که اغلب وابسته به پلاسمید هستند و می‌توانند بسیاری از آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام شامل انواع مختلف پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را هیدرولیز و غیر فعال نمایند. ایزوله‌هایی که تولید ESBL می‌نمایند معمولاً در عفونت‌های بیمارستانی غالب هستند در جایی که آنتی بیوتیک‌ها به فراوانی استفاده می‌شوند و شرایط بیمارستان بحرانی است. شیوع ESBL در انتروباکتریاسیه 37/5 درصد در ایزوله‌های بیمارستانی در مقابل ایزوله‌های اجتماع که 6 درصد است. گسترش پلاسمید‌های کد کننده آنزیم‌های بتالاکتاماز همزمان با انتقال سویه‌های اپیدمیک از بیماری‌ها به بیمار دیگر است (21). در مرحله بعد آنتی بیوتیک‌های گروه کاربامپنم عوامل درمانی مهم برای درمان عفونت‌های تهدید کننده ایجاد شونده به وسیله باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو هستند. اما با گسترش استفاده از کاربامپنم‌ها، مقاومت نسبت به آنها برور می‌نمایند. ژن‌های کد کننده کاربامپنماها بر روی عناصر ژنتیکی متحرک قرار گرفته‌اند که اجازه گسترش آنها را می‌دهد. دیگر مکانیسم‌های مقاومت به کاربامپنم‌ها شامل ترکیبی از تولید بتالاکتام‌های وسیع الطیف همراه با تغییرات پورین و یا فرانتزیمی بیان پمپ‌های خارج کننده می‌باشد. در بین انتروباکتریاسیه‌ها، سویه‌های کلبسیلا پنومونیه که کاربامپنماهای اکتسابی را حمل می‌نمایند به فراوانی گزارش شده‌اند. شایع‌ترین کاربامپنماها متالوبتالاکتام‌های (MBLs) کلاس B عمدتاً تیپ VIM و IMP و کلاس A یعنی کاربامپنماهای کلبسیلا پنومونیه (KPCs) می‌باشند. به ویژه اخیراً شیوع‌هایی از کلبسیلا پنومونیه حمل کننده کاربامپنماهای OXA-48 (Ambler class D) و متالوبتالاکتاماز دهلی نو (NDM-1) گزارش شده است (22). نتایج حاصل از مطالعه ما و مطالعات دیگر همه نشان از افزایش رو به رشد مقاومت میکروبی در بین سویه‌های منتقل شونده از طریق مواد غذایی می‌باشد و به منظور مقابله با این مشکل نیاز به بررسی مواد غذایی از جمله پودرهای شیر خشک مورد استفاده نوزادان از نظر آلودگی به ارگانسم‌های پاتوژن فرصت طلب و تعیین الگوی حساسیت ضد میکروبی سویه‌های جدا شده می‌باشد. نوزادان به عنوان گروه‌هایی که به دلیل کامل نبودن سیستم ایمنی در خطر عفونت‌های ناشی از باکتری‌های منتقل شونده از طریق مواد غذایی می‌باشند می‌باشند باید به طور ویژه مد نظر قرار گیرند. ضروری است که مواد غذایی مورد مصرف نوزادان بخصوص افراد بستری در زمستان 90، دوره سوم، شماره یازدهم

غذایی انجام شده است، به طوری که در بررسی که در اردن در زمینه جداسازی و شناسایی سویه‌های کلبسیلا از شیر و محصولات حاصل از شیر انجام شده، کلبسیلا رینواسکروماتیس در 28 (4/3 درصد) نمونه ایزوله شده است (19). در مطالعه دیگری گانداگان و همکاران باکتری کلبسیلا رینواسکروماتیس در 7 مورد (16 درصد) از نمونه‌های شیر و فرآورده‌های حاصل از آن جدا نموده‌اند (7). سویه‌های کلبسیلا رینواسکروماتیس جدا شده در طی مطالعه ما برخی از آنتی بیوتیک‌ها نظیر کوتریموکسازول کاملاً مقاوم بودند و نسبت به برخی از آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام نظیر حساسیت متوسطی نشان دادند و این می‌تواند به دلیل استفاده زیاد از این دارو درمان عفونت‌ها در انسان‌ها و حیوانات باشد. آگاهی از گونه‌های کلبسیلا تولید کننده ESBL صنعت لبنیات دارای اهمیت فراوانی می‌باشد زیرا در صورت عدم کنترل ارگانسیم‌های تولید کننده ESBL ممکن است این باکتری‌های مقاوم از طریق شیر و محصولات آن به جامعه انسانی منتقل گردند (۷،۱۱).

عوامل ضد میکروبی به فراوانی در غذای حیوانات جهت ترغیب و تحریک رشد استفاده می‌شوند زیرا آنتی بیوتیک‌ها از یک سو سبب کاهش حساسیت حیوانات به عفونت‌های باکتریایی و از سوی دیگر باعث افزایش جذب غذا در روده حیوانات می‌گردند. نگرانی بزرگ آن است که این عوامل ضد میکروبی مشابه یا بسیار مرتبط با مواد ضد میکروبی می‌باشند که در انسان استفاده می‌شود. همچنین در نتیجه گسترش استفاده از این عوامل ضد میکروبی، باکتری‌ها با توجه به سازگاری تکاملی، روش‌هایی را برای خنثی نمودن اثر آنتی بیوتیک بکار می‌بندند، از این رو آلودگی غذا با باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک تهدیدی بزرگ برای سلامت ملی بوده و باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک به طور قوی درمان عفونت‌های باکتریایی را در انسان با مشکل مواجه می‌نمایند (11). شواهد علمی زیادی وجود دارد که باکتری‌های مقاوم از جمله پاتوژن‌ها می‌توانند از طریق زنجیره غذایی به انسان‌ها منتقل گردند. شواهدی وجود دارد که استفاده روتین از آنتی بیوتیک‌ها در حیوانات منجر به مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری‌ها می‌گردد. این باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک می‌توانند انسان‌ها را آلوده نموده یا به انسان از طریق تماس مستقیم یا محصولات غذایی با منشاء حیوانی منتقل گردند (۱۱،۲۰). اپیدمیولوژی شیوع‌های بیمارستانی وقتی که مقاومت به وسیله چندین مکانیسم واسطه‌گری می‌شود،

## References

1. Ortega S. Klebsiellarhinoscleromatis-associated Pleuritis and Pneumonia in a California Sea Lion *Zalophus californianus*. 2010;1(3):1-7.
2. Farooqui AN, Merchant A, Ahmed L. *Klebsiellarhinoscleromatis--an innocent or a deadly organism*. J Pak Med Assoc. 2000; 50(11):395-397.
3. Trevisan V. *Sulmicrococcodellarabia e sull'apossibilità di riconoscereduranteilperiodod' incubazione, dall'esame delsanguedella persona morsicata, se ha contrattat'infezionerabbica*. R. C. Ist. Lombardo (Ser.II). 1887; 20:88-105.
4. Von Frisch A. *Zuraetiologie des rhinoskleroms*. Wien. Med. Wschr. Jahrg. 1882; 32:969-972.
5. Fevre C, Passet V, Deletoile A, Barbe V, Frangeul L, Almeida AS. *PCR-based identification of Klebsiellapneumoniae subsp. rhinoscleromatis, the agent of rhinoscleroma*. PLoSNegl Trop Dis. 2011; 5(5):1-7.
6. Ørskov I, Fife-Asbury MA. *New Klebsiella antigen K 82 and the deletion of five of those previously assigned*. Int. J. Syst. Bacteriol. 1977;27:386-387.
7. Gundogan NH, Yakar UA. *Siderophore Production, Serum Resistance, Hemolytic Activity And Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Klebsiella Species Isolated From Milk And Milk Products*. Journal of Food Safety. 2007; 27:251-264.
8. Botelho-Nevers E, Gouriet F, Lepidi H, Couvret A, Amphoux B, Dessi P. *Chronic nasal infection caused by Klebsiellarhinoscleromatis or Klebsiella ozaenae: two forgotten infectious diseases*. Int J Infect Dis. 2007; 11(5):423-429.
9. Fevre C, Passet V, Deletoile A, Barbe V, Frangeul L, Almeida AS. *PCR-based identification of Klebsiellapneumoniae subsp. rhinoscleromatis, the agent of rhinoscleroma*. PLoSNegl Trop Dis. 2011; 5(5):1-7.
10. Jeffery J, Sulaiman S, Oothuman P, Vellayan S, Zainol-Arifin P, Paramaswaran S. *Domiciliary cockroaches found in restaurants in five zones of Kuala Lumpur Federal Territory, peninsular Malaysia*. Trop Biomed. 2012 Mar; 29(1):180-6.
11. Fielding BC, Mnbisa A, Gouws PA, Morris T. *Antimicrobial-resistant Klebsiella species isolated from free-range chicken samples in an informal settlement*. Arch Med Sci. 2012; 8(1):39-42.
12. Anonymus: U.S. Food and Drug Administration, 2002a. *Isolation and enumeration of Enterobacter sakazakii from dehydrated powdered infant formula*. <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/mmesakaz.html>. Accessed: 19.09.2003.
13. Anonymus: U.S. Food and Drug Administration, 2002b. *Questions and answers on method for E. sakazakii in powdered infant formula*. <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/mmesakqa.html>. Accessed: 10.10.2003.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) . 2011, M100-S21. Vol.31 No. 1.
15. Paul C, Pialoux G, Dupont B, Fleury J, Gonzalez-Canali G, Eliazewicz M. *Infection due to Klebsiellarhinoscleromatis in two patients infected with human immunodeficiency virus*. Clin Infect Dis. 1993; 16(3):441-442.

بخش NICU که دارای فاکتورهای خطر بالایی از نظر ابتلا به بیماری های عفونی هستند، از نظر آلودگی به باکتری های فرصت طلب از جمله کلبسیلا رینواسکلروماتیس بررسی شوند.

## نتیجه گیری

اضافه نمودن عوامل ضد میکروبی به غذای حیوانات جهت ترغیب و تحریک رشد و افزایش فرآورده های حیوانی و سود های اقتصادی بالاتر، خطر بروز مقاومت دارویی را افزایش می دهد. آگاهی از گونه های کلبسیلا تولید کننده ESBL و مقاوم به چندین دارو در صنعت لبنیات دارای اهمیت فراوانی می باشد، زیرا در صورت عدم کنترل ارگانسیم های تولید کننده ESBL ممکن است این باکتری ها از طریق شیر پودرهای شکر خشک و محصولات آن به جامعه انسانی منتقل گردند. در نتیجه بررسی آلودگی مواد غذایی مصرفی انسان از جمله پودر های شیر خشک نوزادان از نظر آلودگی به این ارگانسیم هایبیماریزا و در مواقعی مقاوم به چند دارو باید در دستور کار سازمان های کنترل کننده آلودگی های شیر خشک قرار گیرد.

## تشکر و قدردانی

از پرسنل آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران به دلیل همکاری های بی دریغ شان نهایت سپاسگزاری را داریم.

16. Ørskov, I. *Klebsiella Trevisan 1885*. In: N.R. Kriegand J.G. Holt. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams and Wilkins. Baltimore, MD. 1984; 1:461-465.
17. Ørskov I, Ørskov F. *Serotyping of Klebsiella*. Meth. Microbiol. 1984; 14:143-164.
18. Serafini AB, André MC, Rodrigues MA, Kipnis A, Carvalho CO, Campos MR. *Microbiological quality of human milk from a Brazilian milk bank*. Rev Saude Publica. 2003; 37(6): 775-779.
19. El-Sukhon SN. *Identification and characterization of Klebsiella isolated from milk and milk products in Jordan*. Food microbiology. 2003; 20(2):225-230.
20. Wang HH, Manuzon M, Lehman M, Wan K, Luo H, Wittum TE. *Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes*. FEMS Microbiol Lett. 2006; 254(2):226-231.
21. Al-muhanna A Sh, Jasim M. *Detection of Plasmid Profile coding Antibiotic Resistance of Klebsiella spp. Isolated From Different Infection*. Biology Journal of Al-Kufa University. 2012;4(1): 275-281.
22. Zagorianou A, Sianou E, Iosifidis E, Dimou V, Protonotariou E, Miyakis S. *Microbiological and molecular characteristics of carbapenemase-producing Klebsiellapneumoniae and emic in a tertiary Greek hospital during 2004-2010*. Euro Surveill. 2012; 17(7):1-7.