Archive of SID

تحقیقی

اثر سیپروفلوکساسین، سفتی‌زوکسیم و کاربنی‌سیلین بر کلبسیلاهای جدا شده از نمونه بیماران

دکتر محمدمهدی سلطان دلال[1]، دکتر محمد کاظم شریفی یزدی*[2]، سوان آوادیس یانس[3]، هدروشا ملاآقامیرزایی[3]، آیلار صباغی[3]

۱- استاد مرکز تحقیقات میکروبیولوژی مواد غذایی،بخش میکروب شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۲- استاد مرکز تحقیقات بیماری‌های مشترک انسان و دام (زئونوز)، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۳- کارشناس ارشد میکروب شناسی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی موادغذایی، بخش میکروب شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

چکیده

زمینه و هدف : *کلبسیلاها باکتری گرم منفی VP (وژز پروسکوئر) مثبت هستند که به صورت همسفره در دستگاه گوارش و مجاری تنفسی افراد یافت شده و به عنوان عامل عفونت جدی در بیماران بستری در بیمارستان و مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مطرح هستند. این مطالعه به منظور تعیین اثر سیپروفلوکساسین، سفتی‌زوکسیم و کاربنی‌سیلین بر کلبسیلاهای جدا شده از نمونه بیماران انجام شد.*

روش بررسی : *در این مطالعه آزمایشگاهی ۱۲۰۰ نمونه بالینی مختلف از بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران جمع‌آوری و برای شناسایی کلبسیلا مورد بررسی قرار گرفتند. برای تعیین حداقل غلظت کشندگی (MIC) گونه‌های کلبسیلا شناسایی شده، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کاربنی‌سیلین، سفتی‌زوکسیم و سیپروفلوکساسین از روش تهیه رقت در لوله macrodilution broth test استفاده شد.*

یافته‌ها : *از ۱۲۰۰ نمونه جدا شده ۳۰۰ نمونه (۲۵درصد) کلبسیلا تشخیص داده شد. بیشترین کلبسیلای تشخیص داده شده از نمونه‌های ادرار (۷۳ درصد) بود و کلبسیلا پنومونیه (۹٤ درصد) فراوان‌ترین گونه جدا شده بود. نتایج MIC و حداقل غلظت مهارکنندگی (MBC) حاصله با استفاده از رقت‌های متوالی، محدوده غلظت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف کلبسیلا را متوقف ساخت؛ به ترتیب برای کاربنی‌سیلین µg/ml ۱۰۲٤-۱٦ ، سفتی‌زوکسیم µg/ml ۲٥٦-٤ و سیپروفلوکساسین µg/ml ۱٦-۰/۲٥ به دست آمد. ۹٤ درصد از کل گونه‌های کلبسیلا نسبت به کاربنی‌سیلین، ٦ درصد به سفتی‌زوکسیم و یک درصد به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند.*

نتیجه‌گیری : *دو داروی سیپروفلوکساسین و سفتی‌زوکسیم در درمان عفونت‌های ناشی از کلبسیلا مناسب هستند.*

کلید واژه‌ها : *کلبسیلا ، عفونت بیمارستانی ، حداقل غلظت کشنده ، حداقل غلظت مهار کننده ، سیپروفلوکساسین ، سفتی‌زوکسیم*

* نویسنده مسؤول : دکتر محمد کاظم شریفی یزدی ، پست الکترونیکی mksharifi@tums.ac.ir

نشانی : تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بیماری‌های مشترک انسان و دام (زئونوز)، تلفن ۸٦۷۰٤۷۷۷-۰۲۱، نمابر۸۸۹٥٤۹۱۳

وصول مقاله : ۹۰/۱/۱٤ ، اصلاح نهایی : ۹۱/۸/٦ ، پذیرش مقاله : ۹۲/۳/۲٥

مقدمه

عفونت دستگاه ادراری (UTI) به عنوان دومین عفونت شایع مطرح است. هر ساله، در سراسر جهان حدود ۱٥۰ میلیون نفر با عفونت ادراری تشخیص داده می‌شوند که از این تعداد ۷٥ تا ۹۰ درصد به سویه‌های جدا شده از اشریشیا کلی مرتبط است و ٥ تا ۱٥ درصد از موارد ابتلایی به سیستیت بدون عارضه مربوط به استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس است (۱و۲). ظهور مقاومت باکتریایی در جهان به عنوان یک معضل بزرگ در رابطه با سلامت عمومی مطرح شده است. نتایج حاکی از آن است که میزان شیوع و تلفات بیماری ناشی از عفونت‌ها از طریق باکتری‌های مقاوم نسبت به عفونت‌هایی که از طریق پاتوژن‌های حساس ایجاد می‌گردد؛ به مراتب بیشتر است (۳و۴). در این میان باکتری کلبسیلا پنومونیه یکی از مهم‌ترین عوامل شیوع بیماری و تلفات است. این باکتری عامل متداول عفونت‌های بیمارستانی بوده که منجر به عفونت‌های مجرای ادراری، پنومونی و عفونت‌های داخل شکمی می‌شود (۷-٥). بسیاری از مطالعات افزایشی در میزان مقاومت ضدمیکروبی در میان سویه‌های کلبسیلا پنومونیه را در چندین کشور که به‌طور گسترده از آنتی‌بیوتیک استفاده نمودند؛ نشان داد که توزیع این مقاومت حتی در یک منطقه مشابه به صورت یکنواخت نیست. بنابراین بررسی‌های مداوم به منظور کنترل تغییرات در حساسیت‌های ضدمیکروبی ضروری است. چنین اطلاعاتی برای پزشکان در جهت انتخاب یک روش درمانی مناسب بسیار مهم است (۱۰-۸).

معمولاً آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان عفونت‌های ادراری قادر به ایجاد ادرار با غلظت بالا می‌شوند که این امر به

www.SID.ir

Archive of SID

احتمال زیاد از نظر بالینی موثر است. استفاده از فلوروکینولون به عنوان عوامل اولیه دردرمان آزمایشی UTI در مناطقی که بروز مقاومت منجر به ایجاد نگرانی شده است؛ ارجحیت داده می‌شود (۱۱و۱۲). سیپروفلوکساسین در بیشتر مواقع به دلیل قابل دسترس بودن از لحاظ خوراکی و وریدی، تجویز می‌شود. در این راستا سیپروفلوکساسین فعالیت قابل توجهی را در رویارویی با پاتوژن‌هایی درگیر در عفونت‌های ادراری نشان داده است که از طریق دوز دهانی به خوبی جذب و در شرایط طبیعی به سرعت از بدن دفع می‌شود (۱۵-۱۱).

مقاومت به فلوروکینولون‌ها از زمان معرفی آنها برای درمان به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است و مطالعات زیادی در جهان انجام شده که گزارش روشنی از افزایش مقاومت به سیپروفلوکساسین را گزارش داده‌اند. به عنوان مثال در چین از سال ۱۹۹۸ تا سال ۲۰۰۲ روند پیوسته‌ای از افزایش مقاومت به سیپروفلوکساسین از ۴۶/۶ درصد به ۵۹/۴ درصد مشاهده شد (۱۵). در اسپانیا این روند ۱۴/۷ درصد (۱۶)و در بنگلادش ۲۶ درصد بوده است (۱۷). سیر تکاملی تغییرات مقاومت دارویی در جوامع مختلف ارزیابی مجدد نمونه‌های آزمایشی که به صورت ناحیه‌ای تهیه شده‌اند را به منظور کنترل عفونت دستگاه ادراری، ضروری ساخته است (۱۸).

با وجود مصرف گسترده آنتی‌بیوتیک‌ها در سراسر جهان، گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی بدون در نظر گرفتن منطقه جغرافیایی مشاهده می‌شود. بنابراین برای کاهش مقاومت نظارت مستمر لازم است. این اطلاعات می‌تواند پزشکان را در انتخاب درمان آنتی‌بیوتیکی کمک نماید. با این حال اطلاعات کمی در خصوص الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی گونه‌های کلبسیلا در ایران وجود دارد. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر سیپروفلوکساسین، سفتی‌زوکسیم و کاربنی‌سیلین بر کلبسیلاهای جدا شده از نمونه بیماران انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه آزمایشگاهی ۱۲۰۰ نمونه بالینی ازبیماران بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران جمع‌آوری و برای تأیید جنس و شناسایی گونه‌های کلبسیلا به آزمایشگاه بخش میکروب‌شناسی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل شد (۱۹و۲۰).

تعیین حداقل غلظت کشندگی (MIC)

برای تعیین MIC از روش تهیه رقت در لوله یا macrodilution broth test (۲۱) و پودر آنتی‌بیوتیک‌های کاربنی‌سیلین، سفتی‌زوکسیم و سیپروفلوکساسین تهیه شده از شرکت اکسیر استفاده شد.

تهیه محلول ذخیره (Stock)

برای تهیه استوک، نیاز به پودر دارویی و حلال رقیق کننده آن است. پودرهای آنتی‌بیوتیک مورد استفاده باید از لحاظ قدرت (potency) دقیق بوده و تاریخ انقضای آن نرسیده باشد. نحوه عمل بدین صورت است که ابتدا میزان پودر موردنظر را با یک ترازوی حساس و دقیق وزن و در یک میلی‌لیتر دی متیل سولفواکساید (DMSO) حل نمودیم. دامنه دارویی برای کاربنی‌سیلین از غلظت ۱۶میکروگرم در میلی‌لیتر در اولین لوله تا لوله آخر به میزان ۱۰۲۴ میکروگرم در میلی‌لیتر، برای سفتی‌زوکسیم اولین لوله از ۴ تا آخرین لوله ۲۵۶ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای سیپروفلوکساسین اولین لوله از ۰/۲۵ تا آخرین لوله ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر ادامه یافت.

تهیه اینوکولوم باکتریایی

برای تهیه سوسپانسیون میکروبی با آنس نوک تیز مقدار باکتری از ۵-۴ کلنی مشابه برداشته و در یک لوله حاوی ۱۰ میلی‌لیتر مولرهینتون براث وارد کردیم و سپس این سوسپانسیون را در گرمخانه در حرارت ۳۵ درجه سانتی‌گراد قرار دادیم تا کدورت ظاهر شد. سپس با لوله استاندارد ۱ مک فارلند که به نسبت یک به پانصد رقیق شده بود؛ مقایسه گردید (۲۲).

روش انجام آزمایش

برای هر سوش مورد آزمایش یکسری ۸ تایی لوله همولیز استریل در جا لوله‌ای قرار دادیم و یک میلی‌لیتر از هریک از رقت‌های سریال تهیه شده از آنتی‌بیوتیک در آنها ریخته شد. بدین‌ترتیب که به لوله شماره یک حداقل غلظت دارو و به لوله شماره ۷ حداکثر غلظت دارو وارد شد. لوله شماره ۸ به عنوان شاهد مثبت استفاده شد و در آن آنتی‌بیوتیک ریخته نشد و فقط حاوی یک میلی‌لیتر سوسپانسیون میکروبی و یک میلی‌لیتر آبگوشت استریل بود.

در این آزمایش لوله کنترل منفی نیز تهیه نمودیم. بدین ترتیب که از هر غلظت آنتی‌بیوتیک یک میلی‌لیتر در یک لوله آزمایش ریخته و به آن یک میلی‌لیتر آبگوشت استریل افزوده شد.

پس از اضافه کردن محلول‌های آنتی‌بیوتیک به لوله‌های هر سری، یک میلی‌لیتر از سوسپانسیون سوش موردنظر که دارای کدورت معین بود؛ به لوله‌های ۱ تا ۸ اضافه شد. به این ترتیب آنتی‌بیوتیک‌ها با هم حجم خود از اینوکولوم باکتریای رقیق شده و غلظت موردنظر حاصل شد. لازم به ذکر است که برای کنترل کیفی آزمایش، عیناً این مراحل برای سوش استاندارد کلبسیلا نیز انجام شد. سوش استاندارد (PTCC = ۱۲۹۰) از مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی تهیه شد. پس از انجام مراحل فوق، درب لوله‌ها را بسته و آنها را به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در درجه حرارت ۳۷

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱ : نتایج حداقل غلظت‌های کشندگی و مهارکنندگی گونه‌های مختلف کلبسیلا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کاربنی‌سیلین، سفتی‌زوکسیم و سیپروفلوکساسین

آنتی‌بیوتیک	غلظت (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	پنومونیه		اکسی توکا		اوزنه		رینواسکلروماتیس	
		MIC تعداد (درصد)	MBC تعداد (درصد)	MIC تعداد (درصد)	MBC تعداد (درصد)	MIC تعداد (درصد)	MBC تعداد (درصد)	MIC تعداد (درصد)	MBC تعداد (درصد)
کاربنی‌سیلین	۱۶	–	–	–	–	–	–	–	–
	۳۲	–	–	–	–	–	–	–	–
	۶۴	۲ (۲/۱۳)	–	–	–	–	–	–	–
	۱۲۸	۳ (۳/۱۹)	–	۱ (۲۵)	–	–	–	–	–
	۲۵۶	۹ (۹/۵۷)	۲ (۲/۱۳)	۱ (۲۵)	–	–	–	–	–
	۵۱۲	۴۴ (۴۶/۸۱)	۱ (۱/۰۶)	۲ (۵۰)	–	۱ (۱۰۰)	–	۱ (۱۰۰)	–
	۱۰۲۴	۳۶ (۳۸/۳)	۵ (۵/۳۱)	–	۱ (۲۵)	–	–	–	۱ (۱۰۰)
	بیش از ۱۰۲۴	–	۸۶ (۹۱/۴۹)	–	۳ (۷۵)	–	۱ (۱۰۰)	–	–
	جمع کل	۹۴ (۱۰۰)	۹۴ (۱۰۰)	۴ (۱۰۰)	۴ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)
سفتی‌زوکسیم	۴	۷۶ (۸۰/۸۵)	۳۵ (۳۷/۲۳)	۳ (۷۵)	۳ (۷۵)	۱ (۱۰۰)	–	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)
	۸	۶ (۶/۳۸)	۲۴ (۲۵/۵۳)	۱ (۲۵)	–	–	–	–	–
	۱۶	۳ (۳/۱۹)	۱۷ (۱۸/۰۸)	–	–	–	۱ (۱۰۰)	–	–
	۳۲	۳ (۳/۱۹)	۵ (۵/۳)	–	۱ (۲۵)	–	–	–	–
	۶۴	۵ (۵/۳۲)	۴ (۴/۳)	–	–	–	–	–	–
	۱۲۸	۱ (۱/۰۶)	۳ (۳/۱۹)	–	–	–	–	–	–
	۲۵۶	–	۱ (۱/۰۶)	–	–	–	–	–	–
	بیش از ۲۵۶	–	۵ (۵/۳)	–	–	–	–	–	–
	جمع کل	۹۴ (۱۰۰)	۹۴ (۱۰۰)	۴ (۱۰۰)	۴ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)
سیپروفلوکساسین	۰/۲۵	۷۴ (۷۸/۷۲)	۴۵ (۴۷/۸۷)	۱ (۲۵)	–	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	–
	۰/۵	۱۶ (۱۷/۰۲)	۲۵ (۲۶/۶)	۲ (۵۰)	۱ (۲۵)	–	–	–	۱ (۱۰۰)
	۱	۳ (۳/۱۹)	۱۸ (۱۹/۱۵)	–	۲ (۵۰)	–	–	–	–
	۲	۱ (۱/۰۶)	۳ (۳/۱۹)	–	–	–	–	–	–
	۴	–	۳ (۳/۱۹)	۱ (۲۵)	–	–	–	–	–
	۸	–	–	–	۱ (۲۵)	–	–	–	–
	۱۶	–	–	–	–	–	–	–	–
	بیش از ۱۶	–	–	–	–	–	–	–	–
	جمع کل	۹۴ (۱۰۰)	۹۴ (۱۰۰)	۴ (۱۰۰)	۴ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)

MIC : حداقل غلظت کشندگی، MBC : حداقل غلظت مهارکنندگی

درجه سانتی‌گراد انکوبه نمودیم.

تعیین حداقل غلظت مهار کنندگی (MBC)

برای تعیین MBC از لوله‌های شفاف MIC که در ظاهر کدورتی نداشتند؛ استفاده شد. پس از تکان دادن آنها، با لوپ استاندارد استریل ۰/۱ میلی‌لیتر از هریک بر روی پلیت مولر هینتون آگار فاقد آنتی‌بیوتیک کشت داده شدند. سپس پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند و روز بعد کمترین غلظت آنتی‌بیوتیک که در کشت مجدد از آن (بر روی محیط جامد مولر هینتون آگار) هیچ رشدی مشاهده نشد؛ به عنوان MBC آنتی‌بیوتیک برای سوش موردنظر تعیین شد. این غلظت از آنتی‌بیوتیک قادر به کشتن باکتری بوده و در کشت مجدد، در این غلظت (MBC) رشدی دیده نخواهد شد.

یافته‌ها

از ۱۲۰۰ نمونه جدا شده ۳۰۰ نمونه (۲۵درصد) کلبسیلا تشخیص داده شد. ۵۱ درصد از بیماران زن و ۴۹ درصد مرد بودند.

نمونه‌های بالینی که انواع کلبسیلاها از آنها جدا شدند؛ به ترتیب فراوانی شامل ادرار (۷۳ درصد)، خلط(۱۴ درصد)، واژن(۶ درصد)، زخم (۴ درصد)، مدفوع (۲ درصد)و خون (یک درصد)بود. پس از انجام تست‌های افتراقی، گونه‌های تشخیص داده شده به ترتیب فراوانی شامل پنومونیه (۹۴ درصد)، اکسی‌توکا (۴ درصد)، اوزنه (یک درصد) و رینواسکلروماتیس (یک درصد) بود.

با استفاده از رقت‌های متوالی ۱۰۲۴-۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر مقادیر MIC و MBC کاربنی‌سیلین برای هرگونه بررسی شد. طبق جدول یک محدوده غلظت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف را متوقف ساخت؛ از ۱۰۲۴-۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. همچنین غلظت ۲۵۶ تا بیش از ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر دارای اثر باکتری‌کش روی گونه‌های مختلف بود. در مجموع غلظت‌های ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر و بیش از ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر نسبت به سایر غلظت‌ها به ترتیب دارای اثر مهار کننده رشد و

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲ : توزیع فراوانی مطلق و نسبی انواع گونه‌های مقاوم، بینابینی و حساس کلبسیلا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کاربنی‌سیلین، سفتی‌زوکسیم و سیپروفلوکساسین

آنتی‌بیوتیک		پنومونیه تعداد (درصد)	اکسی توکا تعداد (درصد)	اوزنه تعداد (درصد)	رینواسکلروماتیس تعداد (درصد)
کاربنی‌سیلین	حساس	٦ (۲/۱۳)	–	–	–
	بینابینی	۹ (۳/۱۹)	۳ (۲۵)	–	–
	مقاوم	۲٦۷ (۹٤/٦۸)	۹ (۷۵)	۳ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)
سفتی‌زوکسیم	حساس	۲۷۹ (۹۸/۹٤)	۹ (۷۵)	۳ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)
	بینابینی	٦ (۱/۰٦)	–	–	–
	مقاوم	–	۳ (۲۵)	–	–
سیپروفلوکساسین	حساس	۲۵۵ (۹۰/٤۲)	۱۲ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)
	بینابینی	۹ (۳/۱۹)	–	–	–
	مقاوم	۱۸ (٦/۳۸)	–	–	–

باکتری‌کش بر روی اکثریت سویه‌ها از تعداد کل ۳۰۰ سویه مورد بررسی بودند. نتایج حاصله نشان داد که کاربنی‌سیلین داروی مناسبی نیست (جدول یک).

تعداد MICs و MBCs برابر با هر رقت از آنتی‌بیوتیک برای هرگونه؛ درصد MICs و MBCs برابر با هر رقت از آنتی‌بیوتیک برای هرگونه؛ تعداد کل MICs و MBCs برابر با هر رقت از آنتی‌بیوتیک و درصد کل MICs و MBCs برابر با هر رقت از آنتی‌بیوتیک در جدول یک آمده است.

با استفاده از رقت‌های متوالی μg/ml ۲۵۶-۴ مقادیر MIC و MBC سفتی‌زوکسیم برای هرگونه مشخص شد. طبق جدول ۲ محدوده غلظت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف را متوقف ساختند؛ از μg/ml ۱۲۸-۴ بود. همچنین غلظت ۴ تا بیش از ۲۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر دارای اثر باکتری‌کش روی گونه‌های مختلف بود. در مجموع غلظت μg/ml ۴ در مقایسه با سایر غلظت‌ها بیشترین اثر مهار کنندگی رشد و باکتری‌کش را بر روی کل سویه‌های مورد مطالعه نشان داد. این آنتی‌بیوتیک بسیار موثر بوده و اکثر سویه‌ها نسبت به آن حساس بودند (جدول یک).

با استفاده از رقت‌های متوالی ۰/۲۵ تا بیش از ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر سیپروفلوکساسین مقادیر MIC و MBC برای هرگونه مشخص شد. طبق جدول ۳ محدوده غلظت‌هایی که رشد گونه‌های مختلف را متوقف ساختند؛ از ۲-۰/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. همچنین غلظت ۴-۰/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر دارای اثر باکتری‌کش روی گونه‌های مختلف بود. در مجموع غلظت ۰/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر در مقایسه با سایر غلظت‌ها بیشترین اثر مهار کنندگی رشد و باکتری‌کش را بر روی کل سویه‌های مورد مطالعه نشان داد (جدول یک).

به‌طور کلی ۹۴ درصد از کل گونه‌ها نسبت به کاربنی‌سیلین، ۶ درصد به سفتی‌زوکسیم و یک درصد به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. ۲ درصد کل گونه‌ها به کاربنی‌سیلین، ۹۱ درصد به سفتی‌زوکسیم و ۹۸ درصد به سیپروفلوکساسین حساسیت نشان دادند. نتایج به‌دست آمده نشان داد که دو داروی سیپروفلوکساسین و سفتی‌زوکسیم علیه کلبسیلا مناسب هستند (جدول ۲).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که سیپروفلوکساسین و سفتی‌زوکسیم داروهای مناسبی برای درمان عفونت‌های ناشی از کلبسیلا هستند.

جنس کلبسیلا دارای گونه‌های مختلف است که براساس خصوصیات بیوشیمیایی طبقه‌بندی می‌شود. تشخیص دقیق گونه‌های کلبسیلا به منظور مطالعات اپیدمیولوژیکی و پیدا نمودن منبع و طریقه انتشار این میکروارگانیسم بسیار مهم است (۲۰). با این که گزارشات زیادی درمورد عفونت قسمت‌های مختلف بدن و همچنین عفونت‌های بیمارستانی، توسط بعضی از این گونه‌ها، ارایه گردیده؛ ولی با این وجود هنوز ارتباط بین گونه‌های مختلف کلبسیلا و خواص بالینی و پاتولوژیک آنها مشخص نیست (۹-۶).

در مطالعه Amin و همکاران در پاکستان، با سه روش دیسک دیفیوژن و MIC و MBC روی ۴۰ سویه کلبسیلا پنومونیه جداشده از ۲۰۰ نمونه بالینی مختلف، مشخص شد که گونه‌های مختلف کلبسیلا پنومونیه به هر سه نسل سفالوسپورین‌های اول تا سوم بسیار مقاومند (۲۳).

در مطالعه حاضر از ۳۰۰ سوش کلبسیلا، ۲۸۲ سوش کلبسیلا پنومونیه بود که از قسمت‌های مختلف بدن جدا شد. این سوش در اندام‌های مختلف، علایم بالینی متفاوت ایجاد می‌نماید و می‌توان گفت که این سوش تمایل خاصی نسبت به یک اندام ندارد و در شرایط متفاوت می‌تواند ایجاد عفونت‌های متغیر نماید.

جدا کردن ۱۲ مورد اکسی‌توکا، ۳ مورد اوزنه و ۳مورد رینواسکلروماتیس نشان‌دهنده قدرت بیماری‌زایی سایر گونه‌های کلبسیلا است. مقاومت دارویی کلبسیلاها با دو روش استاندارد تهیه رقت‌های سریال مایع در لوله و کربی باثر (۱۹) معلوم شد.

اولین آنتی‌بیوتیک کاربنی‌سیلین، آنتی‌بیوتیک دوم

www.SID.ir

Archive of SID

سفتی‌زوکسیم و آنتی‌بیوتیک سوم سیپروفلوکساسین بود. نتایج ما نشان داد که ۹۴ درصد کل سویه‌ها مقاوم، ۴ درصد بینابینی و ۲ درصد حساسند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱ بر روی کلبسیلاها انجام شد؛ ۱۰۰ درصد آنها نسبت به کاربنی‌سیلین مقاوم بودند و این نشان می‌دهد که مقاومت نسبت به این دارو طی سال‌های گذشته افزایش یافته است و کارآیی آن نسبت به گذشته از بین رفته است و در درمان عفونت‌های کلبسیلایی بایستی از آنتی‌بیوتیک‌های موثر استفاده نمود (۲۴).

در مطالعه ما ۹۱ درصد سویه‌ها به آنتی‌بیوتیک سفتی‌زوکسیم (نسل سوم سفالوسپورین‌ها) حساس بودند؛ ۶ درصد از سویه‌ها از خود مقاومت نشان دادند و۳درصد نیز حالت بینابینی داشتند. در یک بررسی که در سال ۱۹۹۳ بر روی ۱۰۸ کلبسیلا انجام شد؛ هیچیک از آنها نسبت به نسل سوم سفالوسپورین‌ها مقاوم نبودند (۲۵).

همچنین در مطالعه حاضر از کل سویه‌های جمع‌آوری شده نسبت به آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین (از خانواده فلوروکینولون‌ها) ۹۸ درصد حساس، ۱ درصد بینابینی و ۱ درصد مقاوم بودند. در مطالعه Khaneja و همکاران در آمریکا، کمتر از ۳درصد سویه‌های کلبسیلا نسبت به سیپروفلوکساسین از خود مقاومت نشان دادند (۲۶). این آنتی‌بیوتیک در مقایسه با آمینوگلیکوزیدها به علت نداشتن سمیت و در مقایسه با سفالوسپورین‌ها و پنی‌سیلین‌ها به‌دلیل نداشتن واکنش‌های آلرژیک ارجح است. از مزایای دیگر این دارو، طیف ضدمیکروبی گسترده، امکان مصرف از راه خوراکی و تزریقی و جذب گوارشی بالاست. نیمه عمر طولانی این دارو سبب کم‌شدن فرکانس تجویز این دارو می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست آمده نشان داد که دو داروی سیپروفلوکساسین و سفتی‌زوکسیم در درمان عفونت‌های ناشی از کلبسیلا مناسب هستند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۱۱۲۵۴) دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران بود و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه انجام شد. بدین‌وسیله از کارکنان محترم آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی (ره) تهران برای همکاری در اجرای مطالعه صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Gonzalez CM, Schaeffer AJ. Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new, and what works. World J Urol. 1999 Dec;17(6):372-82.

2. Gupta K. Addressing antibiotic resistance. Dis Mon. 2003 Feb; 49(2):99-110.

3. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. Clin Infect Dis. 2002 Jun; 34(Suppl 3): S131-4.

4. Byarugaba DK. A view on antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. Int J Antimicrob Agents. 2004 Aug;24(2):105-10.

5. Ghotaslou R, Ghorashi Z, Nahaei MR. Klebsiella pneumoniae in neonatal sepsis: a 3-year-study in the pediatric hospital of Tabriz, Iran. Jpn J Infect Dis. 2007 May;60(2-3):126-8.

6. Gupta P, Murali MV, Faridi MM, Kaul PB, Ramachandran VG, Talwar V. Clinical profile of klebsiella septicemia in neonates. Indian J Pediatr. 1993 Jul-Aug;60(4):565-72.

7. Sadeghi MR, Nahaei MR, Soltan Dallal MM. [Extended spectrum Beta-Lactamase resistance in clinical isolates of *Klebsiella* pneumonia and Escheriachia coli in inpatient and outpatient groups]. Med J Tabriz Univ Med Sci. 2008.30(2):79-86. [Article in Persian]

8. Yinnon AM, Butnaru A, Raveh D, Jerassy Z, Rudensky B. Klebsiella bacteraemia: community versus nosocomial infection. QJM. 1996 Dec;89(12):933-41.

9. Malik A, Hasani SE, Shahid M, Khan HM, Ahmad AJ. Nosocomial Klebsiella infection in neonates in a tertiary care hospital: protein profile by SDS-page and klebocin typing as epidemiological markers. Indian J Med Microbiol. 2003 Apr-Jun;21(2):82-6.

10. Karbasizaed V, Badami N, Emtiazi G. Antimicrobial, heavy metal resistance and plasmid profile of coliforms isolated from nosocomial infections in a hospital in Isfahan, Iran. Afr J Biotechnol. 2003 Oct;2(10): 379-383.

11. O'Donnell JA, Gelone SP. Fluoroquinolones. Infect Dis Clin North Am. 2000 Jun;14(2):489-513, xi.

12. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. Am J Med. 2002 Jul;113(Suppl 1A):45S-54S.

13. Kamberi M, Tsutsumi K, Kotegawa T, Kawano K, Nakamura K, Niki Y, Nakano S. Influences of urinary pH on ciprofloxacin pharmacokinetics in humans and antimicrobial activity in vitro versus those of sparfloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Mar; 43(3):525-9.

14. King DE, Malone R, Lilley SH. New Classification and Update on the Quinolone Antibiotics. Am Fam Physician. 2000 May; 61(9):2741-8.

15. Shao HF, Wang WP, Zhang XW, Li ZD. [Distribution and resistance trends of pathogens from urinary tract infections and impact on management]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2003 Dec; 9(9):690-2, 696. [Article in Chinese]

16. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother. 2003 Jan; 51(1):69-76.

17. Iqbal J, Rahman M, Kabir MS, Rahman M. Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in Bangladesh. Jpn J Med Sci Biol. 1997 Dec;50(6):241-50.

18. Miller K, O'Neill AJ, Chopra I. Response of Escherichia coli hypermutators to selection pressure with antimicrobial agents from different classes. J Antimicrob Chemother. 2002 Jun;49(6):925-34.

19. Soltan Dallal MM, Miremadi SA, Sharifi Yazdi MK, Rastegar Lari A, Rajabi Z, Avadis Yans S. [Antimicrobial resistance

www.SID.ir

Archive of SID

patterns among Klebsiella spp. isolated from nosocomial infection]. Payavarde salamat. 2012; 6(4):275-81. [Article in Persian]

20. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AC. Bailey & Scott's diagnostic microbiology. 12st. Philadelphia: Mosby. 2007; pp:323-33.

21. Parker MT. Hospital acquired infections: Guidelines to laboratory methods, WHO Regional publication European series. Copenhagen: WHO. 1978; 4:35.

22. Wikler MA, Cockerill FR, Craig WA, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hecht DW, et al. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A7. 7th. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006; 26(2): 1-49.

23. Amin A, Ghumro PB, Hussain S, Hameed. Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of Klebsiella pneumonia isolated from a Tertiary Care Hospital in Pakistan. Malays J Microbiol. 2009;5(2):81-6.

24. Singh Sikarwar A, Vardhan Batra H. Challenge to healthcare: Multidrug resistance in Klebsiella pneumonia. International Conference on Food Engineering and Biotechnology. Singapoore. 2011; 9:131-4.

25. Arstila T, Auvinen H, Huovinen P. Beta-lactam resistance among Escherichia coli and Klebsiella species blood culture isolates in Finnish hospitals. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994 Jun; 13(6):468-74.

26. Khaneja M, Naprawa J, Kumar A, Piecuch S. Successful treatment of late-onset infection due to resistant Klebsiella pneumoniae in an extremely low birth weight infant using ciprofloxacin. J Perinatol. 1999 Jun;19(4):311-4.

www.SID.ir

Archive of SID

Original Paper

Efficacy of Ciprofloxacin, Ceftizoxims and Carbenicillin on *Klebsiella* species isolated from hospital specimens

**Soltan Dallal MM (PhD)[1], Sharifi Yazdi MK (PhD)*[2], Avadisians S (MSc)[3]
Agha Mirazaei H (MSc)[3], Sabaghi A (MSc)[3]**

[1]Professor, Food Microbiology Research Center, Division of Microbiology, Department of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran. [2]Professor, Zoonotic Research Centre, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Para Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [3]MSc of Microbiology, Food Microbiology Research Center, Division of Microbiology, Department of Pathobiology, School of Public Health, ,Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: *Klebsiella* species are gram-negative bacteria with positive voges proskauer (VP) reaction. *Klebsiella* species are found as commensal in human digestive and respiratory system. This group of organisms can create a serious health hazards in hospitalized patients, and their ability to drug resistance is a major health problems. This study was done to evaluate the efficacy of Ciprofloxacin, Ceftizoxims and Carbenicillin on *Klebsiella* species isolated from hospital specimens.

Materials and Methods: In this laboratory study, 1200 clinical samples were isolated from patients in Imam Khomeini hospital, Tehran, Iran. The identification *Klebsiella* species were carried out according to conventional biochemical tests. The minimum inhibitory concentration (MIC) of carbenicillin, ceftizoxime, and ciprofloxacin antibiotics were determined using Macrodilution broth test.

Results: Out of 1200 isolated samples, 25% were identified as *Klebsiella* species. 73% of identified *Klebsiella* were obtained from urine samples. *Klebsiella.peumoniae* with rate of 94% was the most abundant among other species. The results of MIC and minimum bactericidal concentration by using standard microdilution method showed drug resistance range of 16-1024 µg/ml, 4-256 µg/ml and 0.25-16 µg/ml for carbenicillin, ceftizoxime, and ciprofloxacin, respectivley. In general, 94%, 6% and 1% of species were resistance to carbenicillin, ceftizoxime and ciprofloxacin, respectively.

Conclusion: Ciprofloxacin and Ceftizoxime are suitable for the treatment of infections due to *Klebsiella* species.

Keywords: *Klebsiella*, Nosocomial infection, MIC, MBC, Ciprofloxacin, Ceftizoxime

---

*** Corresponding Author: Sharifi Yazdi MK (PhD), E-mail: mksharifi@tums.ac.ir**

Received 3 April 2011 **Revised** 27 October 2012 **Accepted** 15 June 2013

This paper should be cited as: Soltan Dallal MM, Sharifi Yazdi MK, Avadisians S, Agha Mirazaei H, Sabaghi A. [Efficacy of Ciprofloxacin, Ceftizoxims and Carbenicillin on *Klebsiella* species isolated from hospital specimens]. J Gorgan Uni Med Sci. 2013; 15(3): 77-83. [Article in Persian]

www.SID.ir