مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (31) العدد (3) 2009
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (31) No. (3) 2009

معدل انتشار الجراثيم المعوية المفرزة لأنزيمات البيتا لاكتاماز واسعة الطيف عند مرضى مشفى الأسد الجامعي باللاذقية و مقاومتها للصادات

الدكتور مازن كراوي*
الدكتور عمر بلاش**
ندى خير بك***

(تاريخ الإيداع 1 / 4 / 2009. قُبِل للنشر في 27 / 8 / 2009)

□ ملخّص □

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد معدل انتشار الجراثيم المعوية المفرزة لأنزيمات البيتالاكتاماز واسعة الطيف وتحديد نموذج مقاومتها للصادات، بالإضافة إلى كشف مدى ترافق مقاومة هذه الجراثيم للسيفالوسبورينات مع مقاومتها لمجموعات دوائية أخرى. أجريت هذه الدراسة في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية حيث تم جمع(350) عينة من الجراثيم من مختلف العينات ومن أقسام المشفى المختلفة. كان منها(189) عينة عصيات كولونية، (105) كليبسيلا، (21) بسودوموناس و(35) بروتيوس. تم إجراء اختبار التحسس بطريقة الانتشار لتحديد نماذج المقاومة للصادات كما تم استخدام اختبار الأقراص المضاعفة التآزري لتحديد الذراري المفرزة لأنزيمات البيتالاكتاماز واسعة الطيف.

كان معدل انتشار الجراثيم إيجابية أنزيمات البيتالاكتاماز واسعة الطيف 40.8%(143)، منها 52% (74) عصيات كولونية، 42% (60) كليبسيلا، 4% (6) بسودوموناس، و2% (3) بروتيوس، وكانت الحساسية للأميكاسين والإيميبينيم 100%، أبدت 26.5% من الذراري إيجابية أنزيمات البيتالاكتاماز واسعة الطيف مقاومة للجينتامايسن فيما أبدت61% منها المقاومة للسيبروفلوكساسين.كانت المقاومة للجينتامايسن و للسيبروفلوكساسين أعلى في الذراري إيجابية الـESBLs منها في الذراري السلبية، وكانت الفروق الإحصائية محققة بصورة جوهرية $P<0.001$، مما يدل على ترافق كبيرللمقاومة لهذه الصادات مع وجود أنزيمات الـESBLs .

الكلمـات المفتاحيـة: الجراثيم المفرزة لأنزيمات البيتالاكتاماز واسعة الطيف– العصيات الكولونية– كليبسيلا– بسودوموناس– بروتيوس– المقاومة للصادات.

*مدرس – قسم الطب المخبري . كلية الطب البشري . جامعة تشرين . اللاذقية . سورية.
** أستاذ – قسم الطب المخبري . كلية الطب البشري . جامعة حلب . حلب . سورية.
*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) – قسم الطب المخبري . كلية الطب البشري . جامعة تشرين . اللاذقية . سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (31) العدد (3) 2009
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (31) No. (3) 2009

Prevalence and Antimicrobial Resistance of Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae in Patients At Al-Assad University Hospital, Lattakia, Syria

Dr. Mazen Krawi [*]
Dr. Omar Balash**
Nada Kherbeck***

(Received 1 / 4 / 2009. Accepted 27 / 8 / 2009)

□ ABSTRACT □

This study was conducted to determine the prevalence and antimicrobial resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamases Enterobacteriaecae in patients at Al-Assad University Hospital to cephalosporins and other groups of antibiotics. A total of 350 isolates comprising (189) E.coli, (105) Klebsiella, (21) Pseudomonas, and (35) Proteus was studied. A disc diffusion susceptibility test was conducted to determine the antimicrobial resistance patterns; ESBL screening was performed by double disc synergy test. Of the 350 isolates, 40.8% (143) were ESBL positive; of these, 52% (74) were E.coli, 42% (60) Klebsiella, 4% (6) Pseudomonas, and 2% (3) Proteus. Amikacin and Imipenem susceptibility was 100%; 26.5% of the ESBL positive isolates showed resistance to Gentamycin, and 61% showed resistance to Ciprofloxacin. Resistance to Gentamycin and Ciprofloxacin was significantly higher in ESBL isolates $P<0.001$, combining the resistance to these antibiotics with the existence of ESBLs.

Keywords: ESBL, Extended-spectrum beta-lactamase, Enterobacteriaecae, E.coli, Klebsiella, Pseudomonas, Proteus, Antimicrobial susceptibility.

[*] **Assistant Professor, Department of Laboratory Medicine , Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
****Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Aleppo University, Aleppo, Syria.**
*****Postgraduate Student, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقدّمة:

تعرف أنزيمات البيتا لاكتاماز واسعة الطيف Extended-spectrum beta-lactamase بأنها أنزيمات بيتا لاكتاماز لها دور في المقاومة الجرثومية للبنسلين وللأجيال الثلاثة الأولى من السيفالوسبورينات (صادات البيتا لاكتام واسعة الطيف) والأزيتريونام ماعدا الكاربابينيم والسيفامايسين[1].

تم اكتشاف أول أنزيم بيتا لاكتاماز منقول بالبلازميدات وقادر على حل السيفالوسبورينات واسعة الطيف عام 1983[1،2]. ويتجاوز العدد الكلي لأنزيمات الESBLs المكتشفة حتى الآن 200 أنزيم [2].

ظهرت أنزيمات الـESBLs بوصفها نتيجة لطفرات موضعة في المتتاليات الأمينية للأنزيمات الكلاسيكية المنقولة بوساطة البلازميدات:TEM1,TEM2,OXA-1,SHV-1والتي تشاهد بكثرة في عائلة الأمعائيات [3].

أدت الطفرات لحدوث تبديل في الحموض الأمينية مما أدى لظهور أنزيمات قادرة على حل طيف واسع من صادات مجموعة البيتا لاكتام (بنسلين، سيفالوسبورين، مونوباكتام، أزيتريونام). ليس لهذه الأنزيمات تأثيراً مكتشفاً على الكاربابينيم، وإن قدرتها الحالة للصادات قابلة للتثبيط عن طريق مثبطات البيتا لاكتام clavuulanic acid [2،4].

توجد أنزيمات الـ ESBLs بصورة أساسية في جراثيم الـ Klebsiella و الـ E.Coli إلا أنه قد لوحظ وجودها أيضاً في أنواع أخرى من الجراثيم مثل: Citrobacter, Serratia, Proteus, Salmonella, Enteroobacter, Pseudomonas [2،5]. إذ إن حقيقة انتقال الـ ESBL بواسطة البلازميدات تزيد احتمال انتقالها إلى عائلات جرثومية أخرى [6].

توجد الجراثيم المفرزة لأنزيمات الـESBLs عادة في أقسام المشافي حيث المرضى المعرضون لتعاط متكرر للصادات كوحدات العناية المشددة وأجنحة الجراحة والحواضن وأقسام النسائية [6]، والمرضى المعتمدون على أجهزة طبية مساعدة مثل القثاطر البولية وأنابيب الرغامى والقثاطر الوريدية المركزية لمدة طويلة، إذ يبدأ ظهور هذه الجراثيم بعد مدة استشفاء تتراوح وسطياً بين 11 و67 يوم [7،8،9،10،11،12].

ويشكل الاستعمال المكثف للصادات عامل خطورة كبيراً لانتشار الجراثيم المفرزة لأنزيمات الـESBLs [12]. حيث وجدت دراسات كثيرة علاقة بين تعاطي الجيل الثالث من السيفالوسبورينات وظهورها[7].

لم يقتصر انتشار الجراثيم المعوية المفرزة لأنزيمات الـESBLs على عدوى المشافي إنما قد ثبت حالياً وجودها في المجتمع أيضاً، وخاصةE.Coli [13]. وأكثر التقارير عن هذا الانتشار من اسبانيا، فلسطين المحتلة، إنكلترا، كندا وتنزانيا، وأكثر الإنتانات المسببة بهذه الجراثيم هي إنتانات الطرق البولية [14].

أدى الازدياد المستمر في معدل انتشار الجراثيم المفرزة للـESBLs إلى ازدياد المخاوف من المخاطر السريرية المرافقة لها حيث لوحظ ترافق الإنتانات المسببة بهذه الجراثيم بمعدلات عالية من الإمراضية والوفاة والاستشفاء وتكاليف العناية الصحية [1،2،6] ويعود ذلك لزيادة معدلات الفشل في علاج الإنتانات الناجمة عنها حيث لا يمكن معالجة هذه الإنتانات بالسيفالوسبورينات وبما أن ESBLs صعبة الكشف بالاختبارات الروتينية ولاتقوم معظم المخابر بكشفها بعد فإنه يتم استعمال السيفالوسبورينات بكل الأحوال.

أظهرت الدراسات أن الكاربابينيم هي أفضل مجموعة دوائية لعلاج الإنتانات الناجمة عن هذه الجراثيم [15]،حيث تُعدُّ صادات ثابتة في وجه أنزيمات الـ ESBLs وهي غالية الثمن، كما أنه قد تم التبليغ مؤخراً عن ذراري

إيجابية الـESBLs تحمل إمكانية المقاومة للكاربابينيم عن طريق فقدان بروتينات البورين من غشائها الخارجي مما يستدعي الحد من استخدامها للمساعدة في الحد من انتشاري الذراري المقاومة [16].

تختلف معدلات انتشار الجراثيم المفرزة للـESBLs من بلد لآخر حيث نشاهد أخفض المعدلات في السويد واليابان وسنغفورة (3–8%)، ومعدلات أعلى في البرتغال 34%، و(30–6–%) في أمريكا اللاتينية، و 58% في تركيا [2,16,17,18].

تقدم هذه الدراسة أول معلومات محررة تصف معدل انتشار و نموذج المقاومة للصادات للجراثيم المعوية المفرزة للـESBLs عند المرضى في الجمهورية العربية السورية.

تبدي الجراثيم إيجابية الـESBLs عادة مقاومة متصالبة للصادات من مجموعات غير البيتا لاكتام، مثل الأمينوغليكوزيدات و الكينولونات، تظهر هذه المقاومة المترافقة غالباً لأن الأنزيمات المنتقلة بالبلازميدات قادرة على الانتقال بين الأنواع الجرثومية وقادرة على التداخل في المادة الوراثية الحاملة لصفة المقاومة لصادات أخرى[1].

تصنيف الـESBLs :

1. تصنيف Bush- Jacoby- Medeirus : يعتمد هذا التصنيف على الخصائص الوظيفية للأنزيمات، إذ تقسم إلى أربع مجموعات (1,2,3,4).
2. تصنيف Amblers : يعتمد على البنية الجزيئية للأنزيمات و تقسم أيضاً إلى أربع مجموعات (A,B,C,D).

أهمية البحث وأهدافه:

يخلق الانتشار المتزايد للجراثيم المنتجة لـ ESBLs والمخاطر السريرية المرافقة حاجة ماسة لتطبيق الاختبارات الكاشفة لوجود هذه الأنزيمات في الذراري الجرثومية المعزولة في المخابر العامة. كما أن حقيقة إمكانية اكتساب الجراثيم المفرزة لـ ESBL من المجتمع ومن المشافي تزيد الحاجة للتحري عن هذه الجراثيم، وللأسف لا تجري الكثير من المخابر السريرية في القطر فحوص التحري عن هذه الجراثيم على الرغم من أهمية المسح الاستقصائي للجراثيم المنتجة لـ ESBLs عند التعامل مع إنتانات شائعة مثل إنتانات السبيل البولي وهنا تأتي أهمية البحث في إلقاء الضوء على حقيقة إمكانية اكتساب هذه الجراثيم من المشافي وضرورة التحري عنها بوساطة الاختبارات السهلة والقليلة التكلفة.

ونظراً لقلة المعلومات عن انتشار هذه الذراري في القطر يلقي هذا البحث نظرة حول واقع انتشارها في المشفى وحول مقاومتها للصادات مما يساهم في وضع الاستراتيجية الأمثل لاستخدام الصادات لمكافحة العدوى بمثل هذه الذراري و تقليل نسبة الفشل في معالجة الإنتانات الناجمة عنها.

أما أهداف البحث فهي:

- تحديد معدل انتشار الذراري الإيجابية الـ ESBLs في العينات المرضية المعزولة في مخبر الأحياء الدقيقة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية .
- تحديد مدى ترافق مقاومة الجراثيم المفرزة لأنزيمات البيتالاكتاماز واسعة الطيف ESBLs للسيفالوسبورينات مع مقاومتها لمجموعات دوائية أخرى .
- تحديد مجموعة الصادات الأفضل لعلاج الذراري إيجابية الـ ESBLs المعزولة من عينة البحث.

طرائق البحث ومواده:

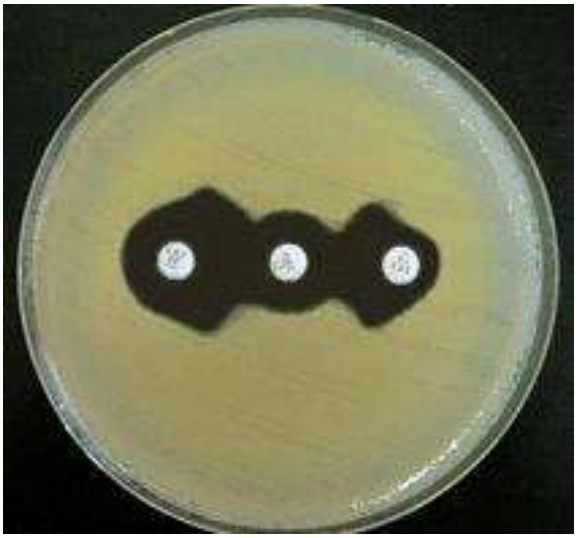
الذراري الجرثومية: تمت هذه الدراسة في مخبر الأحياء الدقيقة في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية خلال الفترة بين كانون الثاني وآب 2008 . حيث تم جمع العينات الجرثومية من المرضى المقيمين في المشفى . لم يسمح بتكرار العينات من نفس المريض.

تم جمع (350) عينة من الجراثيم كان منها(189) عينة عصيات كولونية، (105) كليبسيلا، (21) بسودوموناس و(35) بروتيوس. وكان 66% من الجراثيم المعزولة من البول أما الباقي فكان من مختلف أنواع العينات الموضحة في الجدول رقم (1).

تم تحديد الهوية الجرثومية اعتماداً على الصفات الزرعية واختبارات التفاعلات الكيمياحيوية للجراثيم باستخدام API.

اختبار الحساسية للصادات: تم إجراء اختبار الحساسية للصادات حسب طريقة الانتشار القرصي Agar Disk Diffusion Test (طريقة كيربي باور)، وذلك بتطبيق 8 صادات مختلفة من شركة Gokhan التركية بعد تطعيم أطباق بتري تحتوي على آغار مولر هنتون من شركة BioLab الهنغارية بمعلق عكارته تساوي 0.5 ماكفارلاند من المزارع النقية للجراثيم المراد دراستها، وتمت قراءة نتائج التحسس حسب تعليمات الشركة الصانعة التي اعتمدت الطريقة المرجعية NCCLS لقراءة التحسس،أما الصادات التي تم استخدامها فهي: Amikacin، Gentamycin، Ciprofloxacin، Imipenem، Ceftazidime، Cefotaxime، Ceftriaxon، Augmentin . أجري هذا الاختبار على جميع العينات المعزولة خلال فترة الدراسة.

تحري الجراثيم المفرزة لأنزيمات الـESBLs : بالرجوع لتوصيات Clinical and Laboratory Standads Institute (CLSI) [38]، تم مسح الجراثيم المفرزة للـESBLs عن طريق Double Disk Synergy Test (DDST) وباستخدام الـCeftazidime بوصفه مرجعاً في هذا الاختبار، وذلك بتطعيم أطباق بتري تحتوي على آغار مولر هنتون من شركة BioLab الهنغارية بمعلق عكارته تساوي 0.5 ماكفارلاند من المزارع النقية للجراثيم المراد دراستها ووضع أقراص الصادات بعد التطعيم بـ 15 دقيقة حيث يوضع قرصي الـCeftazidime(30mg) و Cefotaxime(30mg) على بعد 15mm من قرص الـ Augmentin(20/10mg) الذي يوضع في الوسط، تحضن الأطباق بدرجة حرارة 37 درجة مئوية، لمدة 16−20 ساعة. تدل زيادة منطقة التثبيط بين أحد السيفالوسبورينات والأوغمنتين على التأثير التآزري للأوغمنتين وعلى وجود أنزيمات الـESBLs [39]. أجري هذا الاختبار على الجراثيم المشكوك بكونها إيجابية ESBLs (مقاومة أو متوسطة المقاومة لأحد الصادات الآتية: Ceftazidime (30mg) ، Cefotaxime(30mg)، Ceftriaxon). الصورة رقم (1)



صورة رقم (1) توضح اختبار الأقراص المضاعفة التآزري

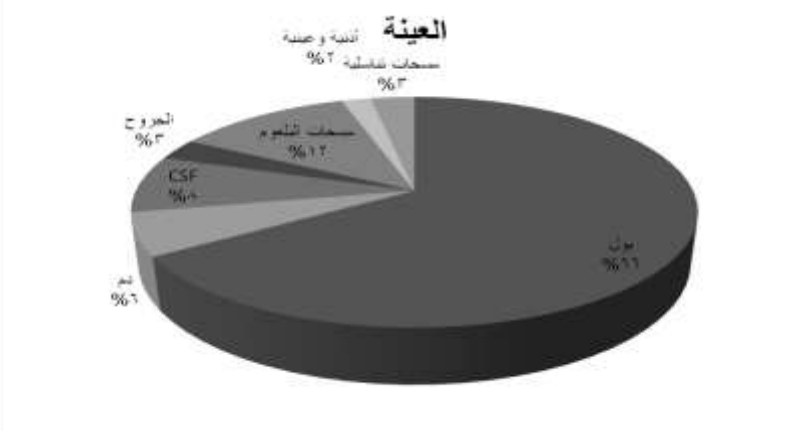
الاختبار الإحصائي المستخدم: تم استخدام اختبار كاي مربع لتحديد الفروق الإحصائية في هذا البحث.

النتائج والمناقشة:

تم دراسة (350) عينة من الجراثيم كان منها(189) عينة عصيات كولونية، (105) كليبسيلا، (21) بسودوموناس و(35) بروتيوس. وكان 66% من الجراثيم المعزولة من البول أما الباقي فكان من مختلف أنواع العينات، عزلت أعلى نسبة من الجراثيم إيجابية الـESBLs من الجروح (80%)، (61%) من مسحات بلعوم، (43%) و(36%) من الأمكنة الغقيمة دم و CSF على التوالي(الجدول رقم1).

الجدول رقم(1) يبين أنواع العينات التي تم عزل الجراثيم منها والنسب المئوية لتوزعها.

نوع العينة	العدد	الجراثيم+ESBL
بول	(231)%66	(90)%39
دم	(21)%6	(9)%43
CSF	(28)%8	(10)%36
الجروح	(8)%3	(6)%75
مسحات البلعوم	(42)12%	(26)%61
أذنية وعينية	(8)%2	–
مسحات تناسلية	(10)%3	(2)%20

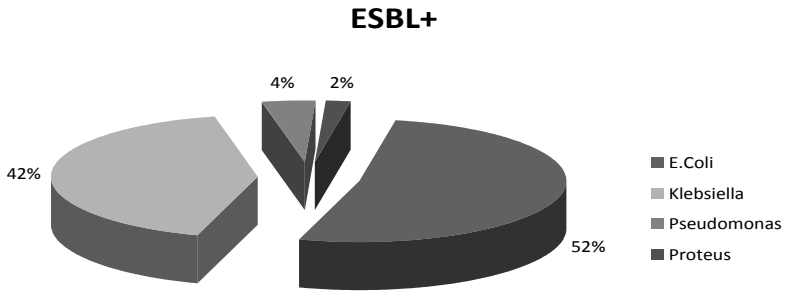


الشكل رقم (1) يبين النسب المئوية لتوزع العينات التي تم عزل الجراثيم منها.

كانت نسبة الجراثيم التي أظهرت إيجابية أنزيمات البيتالاكتاماز واسعة الطيف 40.8% (143)، شكلت العصيات كولونية 52% (74) منها، 42% (60) كليبسيلا، 4% (6) بسودوموناس، و2% (3) بروتيوس (الجدول رقم2).

الجدول رقم(2) يبين النسب المئوية للجراثيم إيجابية الـESBL

ESBL+	الجرثوم
%52	E.Coli
%42	Klebsiella
%4	Pseudomonas
%2	Proteus



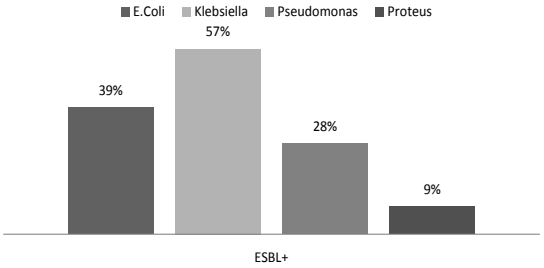
الشكل رقم(2) يبين النسب المئوية للجراثيم إيجابية الـESBL

كانت أعلى نسبة إيجابية الـESBLs في ذراري الكليبسييلا بنسبة 57% تتلوها العصيات الكولونية بنسبة 39% (الجدول رقم 3).

الجدول رقم (3) يبين نسب إيجابية الـESBL في كل نوع جرثومي

الجرثوم	عدد العينات	ESBL+
E.Coli	189	(74)%39
Klebsiella	105	(60)%57
Pseudomonas	21	(6)%28
Proteus	35	(3)%8.5
المجموع	350	143

نسب الجراثيم ESBL+ من كل نوع جرثومي



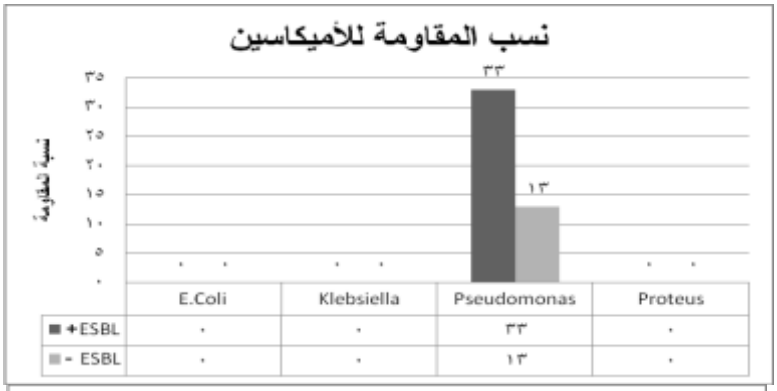
الشكل رقم (3) يبين نسب الجراثيم إيجابية الـ ESBL من كل نوع

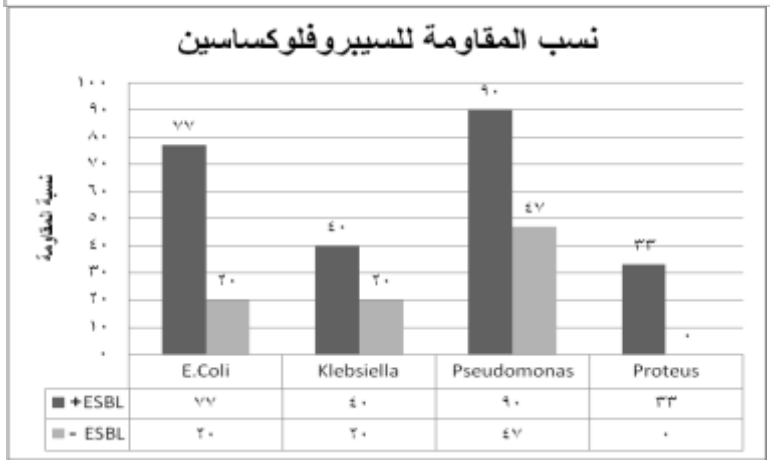
كانت حساسية الذراري المعزولة للأميكاسين والإيميبينيم (100%)، بينما أبدت (26.5%) من الذراري الإيجابية الـESBLs مقاومة للجينتامايسن فيما أبدت61% منها المقاومة للسيبروفلوكساسين(الجدول رقم4).

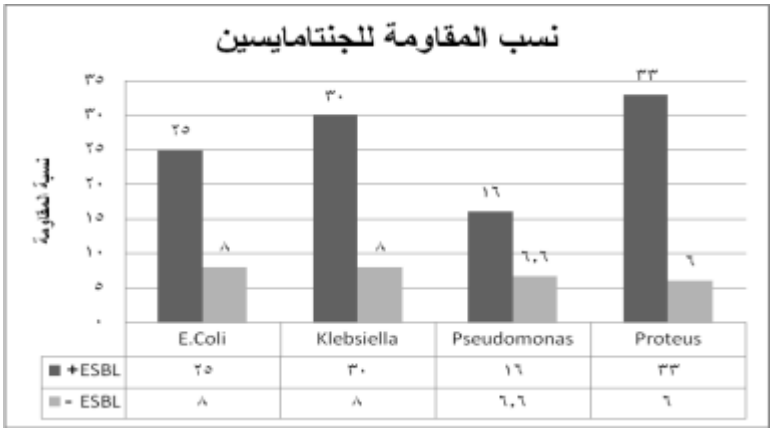
كانت المقاومة للجينتامايسن و للسيبروفلوكساسين أعلى في الذراري إيجابية أنزيمات البيتالاكتاماز واسعة الطيف منها في الذراري السلبية، وكانت الفروق الإحصائية محققة بشكل جوهري P<0.001، مما يدل على ترافق كبيرللمقاومة لهذه الصادات مع وجود أنزيمات الـESBLs .

الجدول رقم(4) يبين النسب المئوية لمقاومة الجراثيم إيجابية وسلبية الـESBLs للصادات.

	E.Coli		Klebsiella		Pseudomonas		Proteus	
	ESBL+	ESBL -	ESBL+	ESBL -	ESBL+	ESBL -	ESBL+	ESBL -
N=	74	115	60	45	6	15	3	32
Amikacin	0	0	0	0	33(2)	13 (2)	0	0
Gentamycin	%25 (18)	%8(9)	%30 (18)	%8(4)	%16(1)	%6.6(1)	%33(1)	%6(2)
Ciprofloxacin	%77(57)	%20(23)	%40(24)	%20(9)	%90 (5)	%47(7)	%33(1)	0
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0







الشكل رقم (4) يوضح نسب المقاومة الجرثومية للصادات

تشير النتائج السابقة إلى وجود معدل انتشار كبير للجراثيم المعوية المفرزة لـ ESBLs ضمن مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية . وهو نسبياً من المعدلات المرتفعة بالمقارنة مع معدلات انتشار هذه الجراثيم في مناطق مختلفة من العالم [2,17,18,19]. حيث سجلت معدلات انتشار تتراوح من (3–8%) في السويد واليابان وسنغافورة إلى 34% في البرتغال ، و(30–6–%) في أمريكا اللاتينية، و 58% في تركيا [2].

في منطقة الخليج العربي وجد أن 7.5% من الجراثيم المعوية المعزولة خلال عام في الكويت كانت إيجابية الـ ESBLs [20]. وفي الإمارات العربية المتحدة وصل معدل انتشار هذه الجراثم إلى 41%[1]. أما في المملكة العربية السعودية شكلت الجراثيم إيجابية الـ ESBLs 79% من الجراثيم ذات المقاومة المتعددة للصادات [21]. وفي الأراضي

الفلسطينية المحتلة كان معدل الانتشار 42% [22]. وبالمقارنة مع نتائج دراستنا يأتي تسجيل معدل انتشار 41.8% في مشفانا من المعدلات المرتفعة بين المناطق الجغرافية المحيطة. كانت السيطرة في مختلف الدراسات للكليبسييلا أو العصيات الكولونية بين الذراري إيجابية الـ ESBLs المعزولة، حيث كانت الكليبسييلا هي الغالبة في دراستنا كما في الإمارات العربية المتحدة [1]، وفي الأراضي الفلسطينية المحتلة أيضاً [22]. أما في إيطاليا كانت العصيات الكولونية هي الغالبة[1].

عزلت أغلب الجراثيم المعوية من البول، مما يشير إلى أهمية المسح الاستقصائي للـESBLs في عينات البول. في الواقع تم وصف اختبارات الكشف عن الـ ESBLs في زروعات البول بوصفها إجراءً هاماً في التقصي الوبائي و قطع حلقة انتقال الجراثيم إيجابية الـ ESBLs بين المرضى[2].

تبدي بعض أنزيمات الـESBLs (TEM3, SHV2) مقاومة شديدة للسيفالوسبورينات مما يسهل عملية كشفها ولكن بعض أنواع الـESBLs الأخرى مثل (TEM7,TEM12) تبدي مستويات مقاومة أقل ما يجعلها صعبة الكشف من خلال اختبار التحسس للصادات الروتيني، ولذلك تأتي توصيات الـ CLSI باعتماد طرق الكشف الخاصة عن هذه الجراثيم[2].

تظهر نتائج اختبار التحسس أن الأميكاسين والإيميبينبم هي الصادات الأكثر فعالية في القضاء على هذه الجراثيم. على الرغم من أنه قد تم وصف الإيميبينيم عالمياً بأنه أفضل علاج للـESBLs ، إلا أن بعض الحالات من المقاومة لهذا الصاد قد سجلت مؤخراً في جراثيم السيراتيا والإنتيروباكتر [23,24].

لم تظهر أي ذراري مقاومة للإيميبينيم في دراستنا.

تبدي الجراثيم إيجابية الـESBLs عادة مقاومة متصالبة للصادات من مجموعات غير البيتا لاكتام، مثل الأمينوغليكوزيدات و الكينولونات، وقد سجل في دراستنا فروق إحصائية هامة في نسب المقاومة لهذه المجموعات الدوائية بين الذراري إيجابية وسلبية الـESBLs ، ويمكن أن يعزى ذلك لوجود بلازميدات تحمل مورثات المقاومة لعدة أنواع من الصادات [1].

الاستنتاجات والتوصيات:

- أظهرت هذه الدراسة معدل انتشار مرتفع للجراثيم إيجابية الـESBLs عند مرضى مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية، وكانت النسبة الأكبر لإيجابية الـESBLs في ذراري الكليبسييلا.
- سجل ترافق المقاومة لصادات البيتا لاكتام واسعة الطيف مع المقاومة للأمينوغليكوزيدات (جينتامايسن) والكينولونات (سيبروفلوكساسين)، كان الإيميبينيم الصاد الأكثر فعالية في القضاء على الجراثيم الإيجابية الـESBLs المعزولة من عينة البحث.
- توصية لمخابر التشخيص السريري: التأكيد على ضرورة الكشف الروتيني عن هذه الجراثيم بوساطة الاختبارات السهلة والقليلة الكلفة.
- ربما كان للاستخدام المفرط للسيفالوسبورينات ولا سيما الجيل الثالث دور في انتشار هذه الذراري في المشفى ويستفاد من نتائج الدراسة في وضع أسس استراتيجية لاستخدام الصادات.
- ينصح بإجراء دراسات أخرى في مراكز طبية أخرى في القطر ودراسة عن العدوى المكتسبة في المجتمع.

المراجع:

1. AL-ZAROUNI, M.; SENOK, A.; RASHID, F.; AL-JESMI, M.; PANIGRAHI, D. *Prevalence and antimicrobial Susceptibility Pattern of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in the United Arab Emirates*. Med Princ Pract 17, 2008,32-36
2. PATERSON, D.L.; BONOMO, R.A. *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update*. Clin Microbiol Rev 18, 2005, 657–686.
3. SUPRYA, S.; TANKHIWALI, SURESH, V.JALGAONKAR: *Evaluation of Extended-spectrum beta-lactamases in urinary isolates.* Indian J Med Res 120, December 2004, 553-556.
4. AHMAD, M.; URBAN, C.; MARIANO, N.; BRADFORD, P. A.; CALCAGNI, E.; PROJAN, S. J.; BUSH, K. ; RAHAL, J. J. *Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem resistant Klebsiella pneumoniae*. Clin. Infect. Dis. 29, 1999, 352–355.
5. 2 BRADFORD, P.A. *Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat*. Clin Microbiol Rev 14, 2001,933–951.
6. ALI SHAH, A.; HASAN, F.; AHMED, S.; HAMEED, A. *Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of gram-negative bacilli producing Extended-Spectrum Beta-Lactamases*.ResearchinMicrobiology 155, 2004,409-421.
7. ASENSIO, A.; OLIVER, A.; GONZALEZ-DIEGO, P.; BAQUERO, F. ;PEREZ-DIAZ, J. C.; ROS, P.; COBO, J.; PALACIOS, M.; LASHERAS, D. ; CANTON, R. *Outbreak of a multiresistant Klebsiella pneumoniae strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection*. Clin. Infect. Dis. 30, 2000, 55–60.
8. BISSON, G.; FISHMAN, N. O.; PATEL, J. B.; EDELESTREIN, P. H.; LAUTENBACH, E. *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence*. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 23, 2002, 254–260.
9. D'AGATA, E.; VENKATARAMAN, L.; DEGIROLAMI, P.; WEIGEL, L.; SAMORE, M. ; TENOVER, F. *The molecular and clinical epidemiology of enterobacteriaceae-producing extended-spectrum beta-lactamase in a tertiary care hospital*. J. Infect. 36, 1998, 279–285.
10. DE CHAMPS, C.; ROUBY, D.; GUELON, D.; SIROT, J.; SIROT, D.; BEUTOUT, D.; GOURMAND, J. M.*A case-control study of an outbreak of infections caused by Klebsiella pneumoniae strains producing CTX-1 (TEM-3) betalactamase*. J. Hosp. Infect. 18, 1991, 5–13.
11. DE CHAMPS, C.; SAUVANT, M. P.; CHANAL, C.; SIROT, D.; GAZUY, N.; MAMHURET, R.; BAGUET, J. C. ; SIROT, J. *Prospective survey of colonization and infection caused by expanded-spectrum-beta-lactamase-producing members of the family Enterobacteriaceae in an intensive care unit*. J. Clin. Microbiol. 27, 1989, 2887–2890.
12. LAUTENBACH, E.; PATEL, J. B.; BIKLER, W. B.; EDELSTEIN, P. H. ; FISHMAN, N. O. *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes*. Clin. Infect. Dis. 32, 2001, 1162–1171.
13. BRIGANTE, G.; LUZZARO, F.; PERILLI, M.; LOMBRADI, G.; COLI, A.; ROSSOLINI, G. M.; AMICOSANTE, G.; TONIOLO, A. *Evolution of CTX-M-type*

betalactamases in isolates of Escherichia coli infecting hospital and community patients. Int. J. Antimicrob. Agents 25, 2005, 157–162.

14. PATERSON, D.L. *Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Association for Professionals in Infection control and Epidemiology From the Antibiotic Management Program*, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; M100-S16 2006
15. COLODNER, R. *Extended- Spectrum Beta-lactamases*: *A challenge for clinical microbiologists and infection control specialists*, From the Clinical Microbiology Laboratory, Ha´Emek Medical Center. 2005.
16. STURENBURG, E.; MACK, D. *Extended-Spectrum Beta-Lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control*. Journal of Infection 47, 2003,273-295.
17. HANBERGER, H.; GA-RODRIGUEZ, J.A.; GOMBEMADOM; GOOSSEN, H.; NILSSON, L.E.; STRULENS, M.J. *Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries*. French and Portuguese ICU Study Groups. JAMA 281, 1999, 67–71.
18. LEWIS, M.T.; YAMAGUCHI, K.; BIEDENBACH, D.J.; JONES, R.N. *In vitro evaluation of cefepime and other broad-spectrum beta-lactams in 22 medical centers in Japan: a phase II trial comparing two annual organism samples. The Japan Antimicrobial Resistance Study Group*. Diagn Microbiol Infect Dis 35, 1999, 307–315.
19. DIMITORY, T.S.; UDO, E.E.; EMARA, M.; AWNI, F.; PASSADILLA. R. *Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community-acquired urinary tract infections in a Kuwait hospital*. Med Princ Pract 13, 2004, 334–330.
20. NATIONAL COMMITEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS: *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*; 15th informational supplement (M100-S15). Wayne, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2005.
21. SUARD,L. *Evaluation of phenotypic and genotypic extended spectrum beta-lactamase detection methods*, School Of Biological Sciences, Dublin Institute Of Technology. BSC Biomedical science may 2007.
22. JIHAD BISHARA, GILAT LIVNE, SHAI ASHKINAZI.. *Antibacterial susceptibility of Extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia Coli*. IMAJ ,7 , 2005, 298-301.
23. JAMALW, ROTIMI, V.O.; KHODAKHAST, F.; SALEEM, R.; PAZHOOR, A.; Al HASHIM, G.; *Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and tenotrophomonas as determined by the VITEK 2 and E test systems in a Kuwait teaching hospital*. Med Princ Pract 14, 2005, 325–331.
24. ABDULRAHMAN A.KADER,ANGAMUTHUK.KUMAR. *Prevalence of extended spectrum beta-lactamases among multidrug resistant gram negative isolates from a general hospital in Saudi Arabia*, Saudi medical journal 25,5, 2004,570-574.