



دانشگاه علوم پزشکی و  
خدمات بهداشتی درمانی استان اردبیل

دانشکده پزشکی

عنوان:

بررسی کارایی روش Broth Microdilution جهت ردیابی  
باکتری های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs)  
جدا شده از عفونتهای ادراری

استاد راهنما:

دکتر هادی پیری دوگانه

استاد مشاور:

دکتر محسن ارزنلو

نگارنده:

فاطمه رحیمی

شماره پایان نامه: ۴۲۷-

پاییز ۹۱

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

خداوندا، سپاست می گویم که مرا یاری نمودی تا این مسیر دشوار را بیایم، از این پس پیش از پیش به لطف و یاری  
ات نیازمندم، تا التیام بخش گوشه ای از آلام عزیزانی باشم، که به بهای رنج هایشان طبابت را آموختم.

تقدیم به دو نعمت الهی پدر و مادر عزیزم

تقدیم به پدر فداکارم که تمامی طلبش از زندگی در دو کلمه خلاصه شده است: آینده می فرزندانش

تقدیم به مادر مهربانم که دستان پر مهرش سبز بودن و سپید زیستن را به من آموخت.

آنان که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان برایم همه مهر بود،

آنان که راست قامتی ام در شگفتی قاتشان تجلی یافت...

تقدیم به خواهران عزیزتر از جانم آرزو و نذا و خانواده می کوچکشان،

همراهانی که وجودشان موجب دلگرمی من است.

تقدیم به خواهر کوچک و نازنینم زهرا که آرزویم سعادت و موفقیت اوست.

تقدیم به یگانه در دانه ام، خواهرزاده ام محمد علی، فرشته کوچکی که حضورش شیرینی سحرآمیز را کامل می سازد.

تقدیم به اساتید بزرگوار و ارجمندم جناب آقای دکتر هادی پیری دوگانه و جناب آقای دکتر محسن ارزنلو، که محبت ایشان فراتر از مرز اندازه و راهنمایی ایشان فراتر از مرز ارزش ما و مقامشان فراتر از مرز بیان ما است.

تقدیم به دوست عزیزم دکتر نگار فرمودی، همدل و همراز و همراه روزهای سخت و سهل دوران تحصیلم.

تقدیم به دوستان مهربانم خانمها معصومه اکبری، سیده خدیجه سگری، مهسا رنجبر و سولماز دیبانه و آقای ناصر جعفری که بسیاری از امی و مادران و همسران خوبی های دنیا را در وجودشان یافتیم و معنای واقعی دوست را حس کردیم.

و تقدیم به تمام عزیزانی که طبابت را بر بالین آنها آموختیم و تمام آنانی که چشم به آموخته هایم دارند...

با تشکر فراوان از سرکار خانم نصیحی

بر خود واجب می دانم از زحمات و تلاش های استاد محترم جناب آقای دکتر هادی پیری که به عنوان استاد راهنما، ساعتها وقت گرانهای خود را جهت راهنمایی و مطالعه این تحقیق صرف نموده و از نظرات و راهنمایی های سازنده و

منفید خویش بهره مند می شوم، صمیمانه تشکر نمایم.

## فهرست مطالب

عنوان..... صفحه

### فصل اول: کلیات

- ۱-۱ مقدمه و بیان مسأله..... ۲
- ۱-۲ تعریف واژه های کلیدی..... ۴
- ۱-۳ اهداف و فرضیات..... ۴
- ۱-۳-۱ هدف کلی..... ۴
- ۱-۳-۲ اهداف اختصاصی..... ۴
- ۱-۳-۳ اهداف کاربردی..... ۵
- ۱-۳-۴ فرضیات یا سؤالات تحقیق..... ۵

### فصل دوم: پیشینه تحقیق و بررسی متون

- ۲-۱ انتروباکتریاسه ها..... ۷
- ۲-۲ مقاومت آنتی بیوتیکی..... ۱۰
- ۲-۳ بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs)..... ۱۱
- ۲-۳-۱ طبقه بندی مولکولی..... ۱۳
- ۲-۳-۲ انواع بتالاکتامازها..... ۱۳
- ۲-۴ آناتومی دستگاه ادراری..... ۱۴
- ۲-۵ عفونت دستگاه ادراری..... ۱۵

- ۱۵..... ۲-۵-۱ اپیدمیولوژی
- ۱۶..... ۲-۵-۲ پاتوژنز
- ۱۹..... ۲-۵-۳ تشخیص
- ۲۱..... ۲-۵-۴ آنتی بیوتیک ها
- ۲۳..... ۲-۵-۵ پاسخ به درمان
- ۲۴..... ۲-۵-۶ عوارض
- ۲۵..... ۲-۵-۷ پیشگیری
- ۲۵..... ۲-۶ تظاهرات بالینی
- ۲۵..... ۲-۶-۱ پیلونفریت حاد
- ۲۶..... ۲-۶-۲ پیلونفریت آمفیزماتو
- ۲۷..... ۲-۶-۳ پیلونفریت مزمن
- ۲۷..... ۲-۶-۴ آبسه کلیه
- ۲۸..... ۲-۶-۵ سیستیت حاد
- ۲۸..... ۲-۷ عفونت ادراری در جریان حاملگی
- ۲۹..... ۲-۸ بررسی متون
- ۲۹..... ۲-۸-۱ بررسی متون در ایران
- ۳۶..... ۲-۸-۲ بررسی متون در جهان

فصل سوم: روش تحقیق و شیوه اجرای طرح

۴۲	۳-۱ نوع مطالعه.....
۴۲	۳-۲ جامعه آماری مورد مطالعه.....
۴۲	۳-۳ روش نمونه گیری و جمع آوری اطلاعات.....
۴۳	۳-۴ روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری.....
۴۳	۳-۵ ملاحظات اخلاقی.....
۴۳	۳-۶ روش کار.....
۴۳	۳-۶-۱ روش تهیه نمونه.....
۴۴	۳-۶-۲ تست های افتراقی انتروباکتریاسه.....
۴۸	۳-۶-۳ Initial screen test مرحله اول یا.....
۵۱	۳-۶-۴ تهیه لوله استاندارد نیم مک فارلند.....
۵۵	۳-۶-۵ Phenotypic Confirmatory Test مرحله دوم یا.....

#### فصل چهارم: نتایج

۶۳	نتایج.....
----	------------

#### فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۷۳	۵-۱ بحث و نتیجه گیری.....
۸۲	۵-۲ پیشنهادات.....
۸۲	۵-۳ محدودیت ها.....
۸۳	چکیده انگلیسی.....

منابع..... ۸۴

## فهرست جداول

- جدول ۱-۳: روش تهیه محلول های ضد میکروبی برای استفاده در تست تعیین حساسیت..... ۵۹
- جدول ۱-۴: توزیع جنسی بیماران..... ۶۴
- جدول ۲-۴: فراوانی سویه های باکتریایی مورد مطالعه..... ۶۴
- جدول ۳-۴: فراوانی سویه های ESBL مثبت در مرحله اول آزمایش..... ۶۵
- جدول ۴-۴: فراوانی سویه های مثبت با هر دو آنتی بیوتیک CTX و CAZ در مرحله اول..... ۶۶
- جدول ۵-۴: فراوانی سویه های ESBL مثبت در مرحله دوم آزمایش..... ۶۶
- جدول ۶-۴: توزیع جنسی در سویه های ESBL مثبت در تست فنوتیپی تأییدی..... ۶۷
- جدول ۷-۴: MIC سفتازیدیم در نمونه های بالینی ESBL مثبت در تست فنوتیپی تأییدی..... ۶۸
- جدول ۸-۴: MIC سفوتاکسیم در نمونه های بالینی ESBL مثبت در تست فنوتیپی تأییدی..... ۶۹
- جدول ۹-۴: MIC، CTX/C و CAZ/C در نمونه های بالینی ESBL مثبت..... ۷۰
- جدول ۱۰-۴: MIC<sub>50</sub> و MIC<sub>90</sub> باکتری های ESBL مثبت با آنتی بیوتیک های سفوتاکسیم و سفتازیدیم و ترکیب آن ها با کلاولانیک اسید..... ۷۲



## چکیده

**مقدمه:** عفونت های ادراری از شایعترین بیماریهای انسان می باشند و بیشتر موارد توسط انتروباکتریاسه ها ایجاد می شوند. تعدادی از انتروباکتریاسه ها بتالاکتامازهای وسیع الطیف تولید می کنند که مسئول مقاومت آنها به آنتی بیوتیک های بتالاکتام هستند و این مسأله درمان آن ها را مشکل می کند.

**هدف:** در این مطالعه هدف ما استفاده از روش Broth Microdilution برای ردیابی تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف در باکتری های ایجاد کننده عفونت ادراری بود.

**روش ها:** ۱۵۰ نمونه ادراری بیماران مبتلا به عفونت ادراری بستری در بیمارستان امام خمینی اردبیل وارد مطالعه شدند. با استفاده از روش Broth Microdilution در دو مرحله غربالگری و تست فنوتیپی تأییدی نمونه های تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف ردیابی شدند.

**نتایج:** این مطالعه شامل ۹۹ نفر زن (۶۶٪) و ۵۱ نفر مرد (۳۴٪) بود. از بین ۱۵۰ نمونه ی ادراری مورد آزمایش، ۷۱ مورد (۴۷/۳۳٪) در مرحله اول به عنوان ESBL مثبت شناخته شدند. در مرحله دوم یا تست فنوتیپی تأییدی از ۷۱ مورد مثبت مرحله اول، ۶۲ مورد (۸۷/۳۲٪) مثبت شدند. از بین ۶۲ مورد ESBL مثبت شناخته شده در مرحله دوم تأییدی، ۳۴ مورد (۵۴/۸۴٪) دارای MIC بیشتر از ۶۴ در مورد سفوتاکسیم شدند. سفتازیدیم دارای MIC، ۴ میکروگرم بر میلی لیتر بود. بیش از ۹۰٪ موارد نمونه ها در مقابل هر کدام از آنتی بیوتیک های سفوتاکسیم و سفتازیدیم در ترکیب با کلانولانیک اسید  $0/25 < MIC$  داشتند.

**بحث:** نتایج نشان می دهند روش Broth Microdilution می تواند ارگانیزم های تولید کننده ESBL را شناسایی کرده و همچنین میزان آنتی بیوتیک مؤثر را نیز نشان بدهد.

**کلمات کلیدی:** بتالاکتامازهای وسیع الطیف، انتروباکتریاسه، روش Broth Microdilution

ESBL: Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase  
PABLs: Plasmid-mediated Amp-C  $\beta$ -Lactamases  
UTI: Urinary Tract Infection  
MIC: Minimum Inhibitory Concentration  
PCR: Polymerase Chain Reaction  
CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute  
CA: Clavulanic Acid  
BA: Boronic Acid  
CAZ: Ceftazidime  
CTX: Cefotaxime  
CAZ/CA: Ceftazidime/ Clavulanic Acid  
CTX/CA: Cefotaxime / Clavulanic Acid  
ATM: Aztreonam  
FEP: Cefepime  
E.Coli: Esherichia Coli  
Spp: Species  
CFU/ml: Colony Forming Unit/ Millilitre  
WBC: Withe Blood Cell  
RBC: Red Blood Cell  
CT Scan: Computed Tomography Scan  
KUB: Kidney, Ureter and Bladder  
DMSA: 2,3-DiMercapto Succinic Acid

DNA: Deoxyribonucleic acid

RNA: Ribonucleic acid

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

CRP: C-reactive Protein

CAMHB: Cation-adjusted Mueller-Hinton Broth

KOH: Potassium Hydroxide

EMB: Eosinmethylene blue (agar)

TSI: Triple Sugar ( lactose, glucose, sucrose) , Iron (agar)

SIM: Sulphide, Indole, Motility (Medium)

VP: Voges- Proskauer (test)

µg: Micro-gram

mg: Milligram

ml: Milliliter