

Original Article

Evaluation and Identification of Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Hospitalized Patients in Qom City, (Iran)

Seyed Soheil Aghaei^{1*}, Masoud Keikha², Morteza Karami Zarandi³, Hossein Ali Rahdar⁴, Ali Javadi⁵, Elahe Takei³, Razei Nazarei¹

¹Department of Microbiology, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran.

²Department of Microbiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

³Department of Microbiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁴Department of Microbiology, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran.

⁵Department of Microbiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Corresponding Author:**
Seyed Soheil Aghaei;
Department of Microbiology,
Qom Branch, Islamic Azad
University, Qom, Iran.

Email:
soheilaghaee@yahoo.com

Received: 22 Feb, 2019
Accepted: 12 May, 2019

Abstract

Background and Objectives: *Klebsiella pneumoniae* is a facultative anaerobe bacterium from enterobacteriaceae family, which causes a wide range of diseases, such as urinary tract infections, cystitis, pneumonia, surgical wounds infections, infectious endocarditis, and diffused infections, especially in patients with HIV infection and immunosuppression. The aim of this study was to identify carbapenem resistance genes in *K. pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients in Qom city.

Methods: In this cross-sectional study, using phenotypic methods, such as DDST and Modified Hodge Test, 79 carbapenem resistant isolates were identified and presence of resistance related genes, including *IMP*, *VIM*, *NDM*, *OXA-48* and *KPC*, was investigated by molecular methods, such as PCR. Relation between the results of phenotypic and PCR methods, was determined using Chi squared test.

Results: In this study, 69 isolates had *IMP*, *VIM*, *NDM*, *OXA-48*, and *KPC* genes, which the highest carbapenem resistant isolates were urinary strains and the lowest resistant was from cerebrospinal fluid samples. The most frequent isolated gene was *VIM* with 66.66% frequency, and *KPC* and *NDM* genes had lowest frequency with of 7.24%. One isolate contained all studied genes.

Conclusion: Considering drug-resistant infections cause failure of treatment, especially higher mortality rate in patients in the intensive care unit, thus, the need for a codified program for screening and reporting ESBL strains is necessary for the assessment and monitoring the treatment, as well as determining an effective guidelines for treatment of resistant infections.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; Enterobacteriaceae.

DOI: 10.29252/qums.13.4.39

ارزیابی و شناسایی ژن‌های مقاوم به کارباپنم در کلبسیلا پنومونیه‌های جدا شده از بیماران بستری در شهر قم

سید سهیل آقایی^{۱*}، مسعود کیخا^۲، مرتضی کرمی زرنندی^۳، حسینعلی راهدار^۴، علی جوادی^۵، الهه تاکی^۶،
راضیه نظری^۱

چکیده

زمینه و هدف: کلبسیلا پنومونیه، یک باکتری هوازی - اختیاری متعلق به خانواده انتروباکتریاسه بوده که طیف وسیعی از بیماری‌ها مانند عفونت‌های مجاری ادراری، سیستیت، پنومونی، عفونت‌های زخم‌های جراحی، اندوکاردیت عفونی و منتشره را در بیماران مستعد، به‌خصوص افراد آلوده به HIV و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی ایجاد می‌کند. این مطالعه با هدف شناسایی ژن‌های مقاوم به کارباپنم در کلبسیلا پنومونیه‌های جدا شده از بیماران بستری در شهر قم انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه Cross-sectional، با استفاده از روش‌های فنوتیپی DDST و Modified Hodge Test، ۷۹ ایزوله مقاوم به کارباپنم شناسایی شد که به کمک روش‌های مولکولی مانند PCR، به ارزیابی حضور ژن‌های مرتبط با ایجاد مقاومت در برابر کارباپنم‌ها مانند *IMP*، *VIM*، *NDM*، *OXA-48* و *KPC* پرداخته شد. تعیین ارتباط نتایج فنوتایپیک و PCR با استفاده از آزمون آماری مجذور کای (کای اسکوئر) صورت گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه، تعداد ۶۹ ایزوله دارای ژن‌های *IMP*، *VIM*، *NDM*، *OXA-48* و *KPC* بودند که بیشترین سویه‌های جدا شده مقاوم به کارباپنم مربوط به سویه‌های ادراری و کمترین مربوط به سویه‌های جدا شده از مایع مغزی نخاعی بود. فراوان‌ترین ژن جدا شده، *VIM* با ۶۶/۶۶٪ و کمترین آن *KPC* و *NDM* با ۷/۲۴٪ گزارش شد. یک ایزوله نیز حاوی تمامی ژن‌ها بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه عفونت‌های مقاوم به دارو موجب شکست درمان، به‌خصوص افزایش میزان مرگ‌ومیر در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه می‌شود؛ لذا لزوم برنامه مدون برای غربالگری و گزارش سویه‌های ESBL برای ارزیابی و پایش درمان، همچنین تعیین دستورالعمل مؤثر برای درمان عفونت‌های مقاوم به درمان ضروری است.

کلیدواژه‌ها: کلبسیلا پنومونیه؛ مقاومت به کارباپنم‌ها انتروباکتریاسه؛ انتروباکتریاسه.

^۱گروه میکروب‌شناسی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران.

^۲گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۳گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

^۴گروه میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

^۵گروه میکروب‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

سید سهیل آقایی؛ گروه میکروب‌شناسی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

soheilaghae@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۲/۳

تاریخ پذیرش: ۹۸/۲/۲۲

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Aghaei SS, Keikha M, Karami Zarandi M, Rahdar HA, Javadi A, Takei E, et al. Evaluation and identification of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from hospitalized patients in Qom City, (Iran). Qom Univ Med Sci J 2019;13(4):39-47. [Full Text in Persian]

مقدمه

۴۰

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم / دوره سیزدهم، شماره چهارم، تیر ۱۳۹۸ ه خاتواده



International License Creative Commons Attribution License 4.0

نمده ترین

عوامل پاتوژن فرصت طلب محسوب شده که طیف وسیعی از عفونت‌های مجاری ادراری، سیستمیت، پنومونی، عفونت‌های زخم‌های جراحی، اندوکاردیت عفونی و منتشره را در بیماران نقص سیستم ایمنی و بستری ایجاد می‌کند (۱). از بتالاکتام‌ها و کاربایتم‌هایی نظیر ایمی‌پنم، مروپنم و ارتاپنم به‌طور معمول برای درمان عفونت‌های اتروباکتریاسه، به‌ویژه کلبسیلا پنومونیه استفاده می‌شود، اما در حال حاضر، ظهور سویه‌های MDR و XDR اتروباکتریاسه تبدیل به یکی از مهم‌ترین نگرانی‌های روز سیستم‌های درمان شده که علاوه بر افزایش طول دوره درمان مشکلاتی از قبیل افزایش هزینه درمان و تعداد مرگ‌ومیر بیماران را نیز در پی خواهد داشت (۲،۳). براساس گزارش‌های EARSN

(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) در سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۰۵؛ تاکنون هیچ ایزوله بالینی کلبسیلا پنومونیه حساس به سفالوسپورین‌های نسل سوم، آمینوگلیکوزیدی، فلوروکینولون و کاربایتم شناسایی نشده است؛ طبق این گزارش‌ها، فراوانی ایزوله‌های مقاوم به کاربایتم کلبسیلا پنومونیه (CRKP) در این بازه زمانی، افزایش یافته است (۱،۴). CRPK به‌صورت سه فنوتیپ شامل: بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف (ESBLs)، متالوبتالاکتام‌ها و بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف AmpC ظهور می‌کند (۱،۳). در این میان، باکتری کلبسیلا پنومونیه به‌لحاظ منشأ و منبع انتشار ژن‌های مقاوم به بتالاکتام‌ها، از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است؛ به‌طوری‌که در سال ۱۹۶۰ نخستین سویه مقاوم به پنی‌سیلین، در این باکتری مشاهده شد. علاوه‌براین، اولین گزارش‌ها نیز مربوط به بتالاکتام‌های bla_{TEM-1}، bla_{SHV-1}، bla_{SHV-2}، bla_{IMP-1}، bla_{GES}، bla_{NDM-14}، bla_{OXA-48} و KPC در کلبسیلا پنومونیه می‌باشد (۲،۵). امروزه مشخص شده است ESBLs‌ها موجب مقاومت باکتری‌ها نسبت به سفالوسپورین‌های نسل اول، دوم، سوم و چهارم، آرترون‌ها و کاربایتم‌ها می‌شوند و عموماً ژن‌های کدکننده این آنزیم‌ها بر روی پلاسمیدها و

ترانسپوزون‌ها قرار دارند که بین جمعیت باکتری‌ها نیز به اشتراک گذاشته می‌شوند.

گسترش

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم / دوره سیزدهم، شماره چهارم، تیر ۱۳۹۸ است (۳،۱)

International License Creative Commons Attribution License 4.0

در حال >

IMP (class B)، CTX (class A)، OXA (class D)، NDM (class B) و KPC (class A)، ازجمله شایع‌ترین بتالاکتام‌های کلبسیلا پنومونیه در ایزوله‌های بالینی سراسر جهان محسوب می‌شوند. همچنین نظرهای متعددی درخصوص منشأ و گسترش ژن‌های دخیل در ایجاد مقاومت مطرح است؛ به‌عنوان مثال می‌توان به تماس مداوم با عوامل ضد میکروبی، تغییر پروتئین‌های هدف، فعالیت پمپ افلاکس، تغییرات پورین‌های غشایی، انتقال از کارکنان سیستم‌های بهداشتی و تغییرات ژنتیکی رخ داده در جریان کروم سنسینگ در جمعیت بیوفیلم اشاره کرد (۱،۲). براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۱۴، فراوانی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده ESBL در بسیاری از مناطق مختلف جهان به میزان بیش از ۵۰٪ رسید که زنگ خطری جدی به‌حساب می‌آید (۱،۴). امروزه، برای درمان عفونت با سویه‌های

ESBL-E (ESBL-producing Enterobacteriaceae) و CRE (Enterobacteriaceae carbapenem-resistant) از کلیستین پلی‌میکسین B و تایجی‌سایکلین استفاده می‌شود؛ اما این داروها عوارض جانبی و مشکلات جدی به همراه دارند که موجب محدودیت مصرف آن‌ها در بیماران شده است مانند کلیستین که باعث آسیب به توپول‌های کلیوی (۶) می‌شود.

تعیین پروفایل مقاومت دارویی، ارزیابی و شناسایی انواع ژن‌های دخیل در مقاومت، به‌خصوص ردیابی بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف می‌تواند در مطالعات اپیدمیولوژی بومی آن منطقه، مهم قلمداد شود. همچنین مقایسه نتایج با داده‌های سایر مناطق جهان موجب دید کلی نسبت به شناخت چگونگی انتقال و نحوه انتشار ژن‌های مقاومت در سویه‌های باکتریایی مناطق مختلف و نحوه مبارزه، کنترل و پیشگیری از گسترش جهانی این ژن‌های آنتی‌بیوتیکی جدید شده که درنهایت، در انتخاب رژیم دارویی استاندارد بسیار حایز اهمیت است (۷-۹).

این مطالعه با هدف شناسایی ژن‌های مقاوم به کاربایتم در کلبسیلا پنومونیه‌های جدا شده از بیماران بستری در قم انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه Cross-sectional، ابتدا ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه از نمونه بالینی قسمت میانی ادرار با کلنی کانت بیش از 10^4 CFU/ml (۷۰)، مایعات استریل شامل خون (۵۲)، مایع مغزی - نخاعی (۱۰)، آسیت (پریتون) (۱۰)، پریکارد (۳)، مایع مفصلی (۱۰)، نمونه‌های تنفسی (۳۵) و آسسه بیماران (۱۰) مراجعه کننده به چهار بیمارستان مرجع (بهشتی، کامکار، گلپایگانی و نکویی) شهر قم، جداسازی و بر روی محیط مک کانکی آگار، ژلوز خون دار و شکلات آگار تحت حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد و جو حاوی ۵٪ دی اکسید کربن کشت داده شدند؛ ایزوله‌های بالینی با استفاده از روش‌های مرسوم باکتریولوژیک؛ از قبیل رنگ آمیزی گرم، تست‌های بیوشیمیایی TSI، MR، VP، SIM، سیمون سترات، اوره آز، لیزین و اورنیتین دکربوکسیلاز، فنیل آلانین دامیناز و تست ONPG شناسایی و تأیید گونه شدند. در مرحله بعد، شناسایی سویه‌های

ESBL producing K. pneumoniae با استفاده از روش‌های فنوتایپیک، تست حساسیت آنتی بیوتیکی برای ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه (با دیسک‌های شرکت MAST و روش کری بلیر) بر روی محیط مولر - هیتون آگار، طبق دستورالعمل استاندارد CLSI انجام شد (۱۰). در این مطالعه از

Escherichia coli ATCC 25922 به عنوان سویه کنترل منفی و سویه‌های

P. aeruginosa AO8053 (blaKPC)، *K. pneumoniae* PO510 (blaVIM)، *E. coli* MH01 (blaNDM) و *K. pneumoniae* KP1514 (blaOXA-48) به عنوان کنترل مثبت استفاده شد.

سپس ایزوله‌های مشکوک به ESBL به وسیله روش دابل - دیسک سینرژیک تست با استفاده از دیسک‌های سفنازیدیم (۳۰ میکروگرم) و سفوتاکسیم (۳۰ میکروگرم) انجام شد (۱۱، ۱۲). روش DDST استفاده شده در این مطالعه برای شناسایی سویه‌های ESBL/شرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه بسیاری از مناطق جهان کاربرد دارد که از دقت بسیار بالایی نیز برخوردار بوده؛ گرچه هنوز مورد تأیید CLSI قرار نگرفته است (۳). علاوه بر این، جداسازی ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده آنزیم‌های کاربایتماز به کمک روش استاندارد Modified Hodge Test انجام شد (۱۲).

در ادامه، براساس نتایج تست‌های فنوتایپیک، تعداد ۷۹ ایزوله به عنوان ESBL شناسایی شد که در مرحله بعد این ایزوله‌ها جهت بررسی حضور بتالاکتامازهای *IMP*، *VIM*، *NDM*، *OXA-48* و *KPC* مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا ژنوم این ایزوله‌ها به وسیله روش لیز قلیایی استخراج شدند، سپس PCR برای هریک از بتالاکتامازهای اشاره شده به صورت مجزا با استفاده از پرایمرهای جدول شماره ۱:

حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۱۲ میکرولیتر مسترمیکس، یک میکرومول از هر پرایمر، یک میکرولیتر از DNA و ۱۰ میکرولیتر آب طبق برنامه دمایی (جدول شماره ۱) انجام گرفت؛ در نهایت به منظور تأیید مولکولی وجود و یا عدم حضور بتالاکتامازهای مدنظر، محصولات PCR با استفاده از الکتروفورز در ژل ۱/۵٪ بررسی شدند.

جدول شماره ۱: پرایمرهای مورد استفاده برای شناسایی ژن‌های مقاوم به کاربایتم

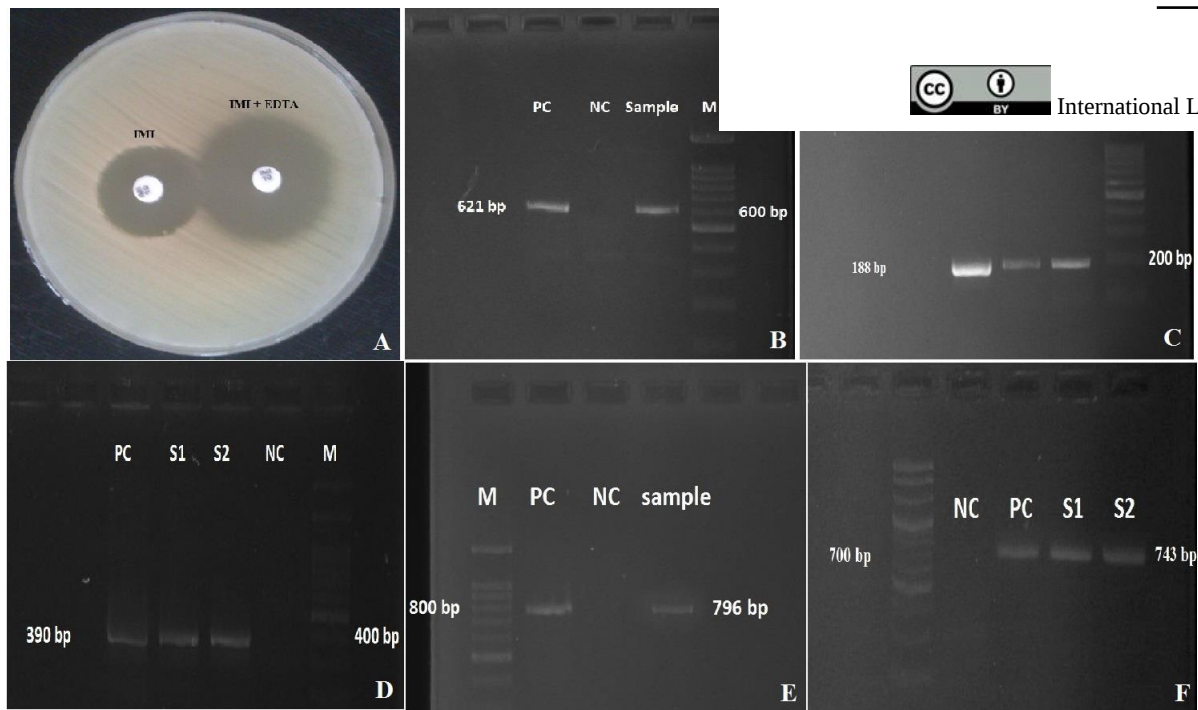
ESBLs	پرایمر	تولید PCR	رفرنس
<i>IMP</i>	Imp-F 5'-GGA ATA GAG TGG CTT AAY TCT C-3' Imp-R 5'-CCA AAC YAC TAS GTT ATC T-3'	۱۸۸	(۱۳)
<i>VIM</i>	Vim-F 5'-GAT GGT GTT TGG TCG CAT A-3' Vim-R 5'-CGA ATG CGC AGC ACC AG-3'	۳۹۰	(۳)
<i>NDM</i>	NDM-F, 5'-GGTTTGGCGATCTGGTTTTC-3' NDM-R 5'-CGGAATGGCTCATCAC GATC-3-3'	۶۲۱	(۵)
<i>OXA-48</i>	OXA-48F5'-TTGGTGGCATCGATTATCGG-3' OXA-48R5'-GAGCACTTCTTTTGTGATGGC-3'	۷۴۳	(۹)
<i>KPC</i>	KPC-1F5'-CGTTCTTGTCTCTCATGGCC-3' KPC-1R5'-CCTCGCTGTGCTTGTTCATCC-3'	۷۹۶	(۱)

۴۲ مجلد
مجله دانشگاه علوم پزشکی قم / دوره سیزدهم، شماره چهارم، تیر ۱۳۹۸
(PCR و ...)
CC BY International License Creative Commons
تحلیل سناد. سطح معنی داری، $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، ۷۹ ایزوله کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباپنم با استفاده از روش‌های فنوتیپی، از بیماران جداسازی شد. دامنه سنی بیماران بین ۸۱-۸ سال بود و ۶۳/۷٪ از جمعیت بیماران را زنان و ۳۶/۳٪ آنان را مردان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی زنان، ۳۹/۶ و میانگین سنی مردان، ۴۳/۲ سال برآورد شد.

تعداد کل ردیف مرکزی	شناسایی فنوتیپی تعداد (درصد)	شناسایی مولکولی تعداد (درصد)	ایزوله‌های ESBL
	[pvalue]	[pvalue]	
۱۴۸	۷۹ (۷۴/۴۷) [۰/۲۸]	۶۹ (۷۳/۵۳) [۰/۲۸]	مثبت
۱۱	۱ (۵/۵۳) [۳/۷۲]	۱۰ (۵/۴۷) [۳/۷۶]	منفی
۱۵۹	۸۰	۷۹	تعداد کل ستون مرکزی

علاوه براین طبق نتایج PCR، تعداد ۶۹ ایزوله (۸۷٪/۳۴) حاوی ژن‌های *IMP*، *VIM*، *NDM*، *OXA-48* و *KPC* بود که از این تعداد ۴۶ سویه (۶۶٪/۶۶) حاوی ژن *VIM*، ۳۶ سویه (۵۲٪/۱۷) واجد ژن *OXA-48*، ۵ سویه (۷٪/۲۴) حاوی ژن *NDM*، ۶ سویه (۸٪/۶۹) واجد ژن *IMP* و ۵ سویه (۷٪/۲۴) نیز حاوی ژن *KPC* بود. همچنین ۴۴ ایزوله (۶۳٪/۷۴) حداقل یکی از ژن‌های مدنظر را داشتند؛ ۲۱ ایزوله (۳۰٪/۴۳) نیز حاوی حداقل دو ژن از بتالاکتامازهای مدنظر بود که ۲۲ ایزوله (۳۱٪/۸۸) ژن‌های *VIM* و *OXA-48* را داشتند، ۲ ایزوله (۲٪/۸۹) حاوی سه ژن و تنها ۱ ایزوله (۱٪/۴۴) حاوی هر ۵ ژن *IMP*، *VIM*، *NDM*، *OXA-48* و *KPC* بود (شکل ۱).



شکل: تصاویر مربوط به بررسی فنوتیپی و ژنوتیپی کلبسیلا پنومونیه‌های دارای ژن‌های مقاوم به کاربایتم.

کلبسیلا پنومونیه AO 8053 (حمل کننده ژن KPC)، سودوموناس آئروژینوزا PO 510 (حمل کننده ژن IMP, VIM)، اشرشیا کلی MH 01 (حمل کننده ژن NDM)، کلبسیلا پنومونیه Kp 1514 (حمل کننده ژن OXA48) به عنوان کنترل مثبت.

بحث

McDanel و همکاران در مطالعه خود، سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL در ایالات متحده را از نمونه‌های حاوی عفونت ادراری جدا کردند (۱۵). همچنین در مطالعه‌ای دیگر در پاکستان، فراوانی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL، ۵۸٪/۷ گزارش شد (۱۶). به‌طور کلی، در حال حاضر افزایش غیرقابل کنترل عفونت‌های ادراری Multi-drug resistant، به‌خصوص ESBL را در عفونت‌های ادراری شاهد هستیم که به‌منظور عدم شکست درمان، انجام تست‌های حساسیت دارویی برای نمونه‌های حاوی این عفونت‌ها ضروری است، همچنین جهت درمان مؤثر، ارائه پروتکل‌های درمانی جدید نیز مورد نیاز است (۱۷). در یک مطالعه دیگر، با جداسازی تعداد فراوانی از سویه‌های مولد ESBL از نمونه‌های استریل مانند خون، مایع مغزی - نخاعی و...، مشخص گردید عفونت‌های منتشره مقاوم به درمان کلبسیلا پنومونیه می‌تواند منجر به مرگ بیماران شوند که امروزه این مسئله به یکی از مهم‌ترین نگرانی‌های سیستم‌های بهداشت و درمان در سراسر جهان تبدیل شده است (۱۸).

کلبسیلا پنومونیه به‌عنوان یکی از مهم‌ترین پاتوژن‌های انسانی، عامل ایجاد اغلب عفونت‌های نوزاد و کومپال در سراسر جهان است که با توجه به گسترش ژن‌های مقاومت و ظهور سویه‌های کلبسیلا پنومونیه Superbug، یکی از جدی‌ترین تهدیدها برای سلامتی بیماران بستری است، همچنین ردیابی و شناسایی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL، یکی از بهترین استراتژی‌ها جهت کنترل و پایش درمان به حساب می‌آید (۱۴، ۱۵). در مطالعه حاضر، هدف شناسایی و برآورد کلی از میزان سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL در بیماران شهر قم بود. همچنین در این مطالعه سعی گردید نوع ژن‌های دخیل در مقاومت ESBL نیز مشخص گردد تا به لحاظ گردش اپیدمیولوژیک سویه‌های مولد ESBL در بین بیماران بستری در شهر قم و مناطق جغرافیایی همجوار نیز اطلاعاتی کسب شود. در مطالعه حاضر، اکثر سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL در نمونه‌های ادراری و کمترین میزان از مقاومت نیز در نمونه‌های استریل شامل مایع مفصلی، خونی - مغزی و پری‌توئن مشاهده و گزارش شد.

DDST و MHT از روش‌های قابل قبول و کم هزینه برای غربالگری و شناسایی عفونت‌های ESBL در بیماران بود. براساس شواهد موجود، DDST به عنوان یکی از بهترین روش‌ها برای شناسایی متالوبتالاکتامازهای اعضای خانواده انتروباکتریاسه، با دقت و ویژگی بالا می‌تواند سویه‌های مولد متالوبتالاکتامازهای مختلف را شناسایی کند (۲۶، ۲۷). تست MHT نیز از جمله تست‌های با ارزش جهت شناسایی سویه‌های مولد کاربایتماز بوده که در ایالات متحده نیز از این تست به عنوان مارکر قابل اطمینان در تشخیص *KPC* استفاده می‌شود؛ اما امروزه مشخص شده است این تست برای متالوبتالاکتامازها و کاربایتمازهای گروه A و D نیز مثبت است که مثبت شدن این تست نشانگر تشخیص قطعی *KPC* نیست؛ با این حال هنوز هم از این تست‌های رایج در مطالعات استفاده می‌شود (۳، ۲۸).

نتیجه گیری

امروزه، شاهد افزایش عفونت‌های مقاوم به دارو در بین اعضای خانواده انتروباکتریاسه به خصوص کلبسیلا پنومونیه هستیم و باتوجه به اینکه عفونت‌های مقاوم به دارو موجب شکست درمان، به خصوص افزایش میزان مرگ و میر در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه می‌شود؛ لذا لزوم برنامه مدون برای غربالگری و گزارش سویه‌های ESBL برای ارزیابی و پایش درمان، همچنین تعیین دستورالعمل مؤثر برای درمان عفونت‌های مقاوم به درمان ضروری است. علاوه بر این، تشخیص آزمایشگاهی و بررسی‌های اپیدمیولوژیک جریان سویه‌های مولد ESBL در هر منطقه جغرافیایی خاص موجب بهبود برنامه منطقه‌ای، درک بهتر، ردیابی و کنترل انتشار سویه‌های مولد ESBL در منطقه می‌شود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی (به شماره ۱۵۴۹۶۱۱۲۹۰۰۱۱) می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم انجام شده است.



ویژه شهر تخراس ایالات متحده نشان دادند ۶۸٪ از ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از نمونه‌های خون، از نوع ESBL بوده‌اند؛ همچنین در این مطالعه مشخص گردید اغلب سویه‌های این مطالعه، آنزیم CTX-M-15 تولید می‌کنند (۱۹). همچنین ژن *VIM* از شایع‌ترین ژن‌های مرتبط با ESBL و *KPC* کمترین فراوانی را در بین سویه‌های مولد ESBL داشت. یکی از ایزوله‌های این مطالعه نیز هر پنج ژن بررسی شده (*OXA-48* و *IMP*, *VIM*, *NDM*, *KPC*) را به همراه داشت که ظهور چنین ایزوله‌هایی، بستر شکل‌گیری و گسترش سویه‌های Superbug را مساعد می‌کند (۲۰).

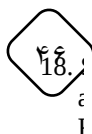
تمامی ژن‌های مورد بررسی (*IMP*, *VIM*, *NDM*, *KPC* و *OXA-48*) در پژوهش حاضر، طی مطالعات پیشین داخلی نیز جداسازی و گزارش شده‌اند که این بیانگر، جریان سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL در سراسر کشور است (۲۱). همچنین Jamal و همکاران در کویت نشان دادند ۷۸٪ از سویه‌های ESBL، واجد ژن *VIM* هستند (۲۲). در مطالعات پیشین نیز متالوبتالاکتامازهای *VIM* و *IMP* با فراوانی بالا در آسیا، به خصوص منطقه خاورمیانه، جداسازی و گزارش شده‌اند (۲۳). Ranjbarnia و همکاران در مطالعه‌ای بر روی عفونت‌های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کاربایتم‌ها در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، میزان فراوانی *bla-VIM* را حدود ۳۰٪ گزارش کردند (۲۴). همچنین Daikos و همکاران سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مولد *bla-VIM* را از ۳۷٪ بیماران با سابقه مصرف بیش از سه کلاس مختلف آنتی‌بیوتیکی جدا کردند که نشان می‌داد ضرورت تبیین یک دستورالعمل مشخص برای مصرف و تجویز آنتی‌بیوتیک برای بیماران و استراتژی جهت کنترل انتشار سویه‌های مقاوم به دارو در بین بیماران ضروری است (۲۵). در مطالعه حاضر، همبستگی نتایج مولکولی و روش‌های فنوتایپیک DDST و MHT برای شناسایی و تشخیص سویه‌های ESBL در حد مطلوب ارزیابی شد و طبق یافته‌ها، روش‌های



References.

1. Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol* 2014;22(12):686-96. PubMed
2. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiellapneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2017;41(3):252-75. PubMed
3. Kalantar Neyestanaki D, Mirsalehian A, Emameini M, Jabalameli F, Fatahi-Bafghi M, Mansouri S. The importance of extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative enteric bacilli and the phenotypic methods of detection. *J Kerman Univ Med Sci* 2016;23(3):380-405. [Full Text in Persian] Link
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. Link
5. Jin Y, Shao C, Li J, Fan H, Bai Y, Wang Y, et al. Outbreak of multidrug resistant NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* from a neonatal unit in Shandong Province, China. *PLoS One* 2015;10(3):e0119571. PubMed
6. Taneja N, Kaur H. Insights into newer antimicrobial agents against Gram-negative bacteria. *Microbiol Insights* 2016;9:9-19. PubMed
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Monnet DL, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2011;18:268-81. PubMed
8. Ghaffarian F, Hedayati M, Sedigh Ebrahim-Saraie H, Atrkar Roushan Z, Mojtahedi A. Molecular epidemiology of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in intensive care units of a tertiary care hospital, North Iran. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2018;64(7):75-9. PubMed
9. Gupta A, Ampofo K, Rubenstein D, Saiman L. Extended spectrum β lactamase-producing *Klebsiellapneumoniae* infections: a review of the literature. *J Perinatol* 2003;23(6):439. PubMed
10. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2244-7. PubMed
11. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. p. 100-121. (Vol 31) Link
12. Lutgring JD, Limbago BM. The problem of carbapenemase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae detection. *J Clin Microbiol* 2016;54(3):529-34. PubMed
13. Chouchani C, Marrakchi R, Ferchichi L, El Salabi A, Walsh TR. VIM and IMP metallo- β -lactamases and other extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiellapneumoniae* from environmental samples in a Tunisian hospital. *Apmis* 2011;119(10):725-32. PubMed
14. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific J Trop Biomed* 2017;7(5):478-82. Link
15. McDanel J, Schweizer M, Crabb V, Nelson R, Samore M, Khader K, et al. Incidence of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* infections in the United States: A systematic literature review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(10):1209-15. PubMed
16. Khodadadian R, Rahdar HA, Javadi A, Safari M, Khorshidi A. Detection of VIM-1 and IMP-1 genes in *Klebsiella pneumoniae* and relationship with biofilm formation. *Microb Pathog* 2018;115:25-30. PubMed

17. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(6):583-94. PubMed



مجله دانشگاه علوم پزشکی قم / دوره سیزدهم، شماره چهارم، تیر ۱۳۹۸

predictors
-producing



International License Creative Commons Attribution License 4.0

19. Abodakpi H, Chang KT, Sánchez Díaz AM, Cantón R, Lasco TM, Chan K, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing bloodstream isolates of *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital. *J Chemother* 2018;30(2):115-9. PubMed
20. Zowawi HM, Forde BM, Alfaresi M, Alzarouni A, Farahat Y, Chong TM, et al. Stepwise evolution of pandrug-resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep* 2015;5:15082. PubMed
21. Beigverdi R, Jabalameli L, Jabalameli F, Emaneini M. Prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: first systematic review and meta-analysis from Iran. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;pii: S2213-7165(19)30027-X. PubMed
22. Jamal W, Rotimi VO, Albert MJ, Khodakhast F, Nordmann P, Poirel L, et al. High prevalence of VIM-4 and NDM-1 metallo- β -lactamase among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Med Microbiol* 2013;62(8):1239-44. PubMed
23. Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(4):291-5. PubMed
24. Rajabnia R, Asgharpour F, Shahandashti EF, Moulana Z. Nosocomial emerging of (VIM1) carbapenemase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* in North of Iran. *Iran J Microbiol* 2015;7(2):88-93. PubMed
25. Daikos GL, Vryonis E, Psichogiou M, Tzouveleakis LS, Liatis S, Petrikos P, et al. Risk factors for bloodstream infection with *Klebsiella pneumoniae* producing VIM-1 metallo- β -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(4):784-8. PubMed
26. Kalantar-Neyestanaki D, Koshesh M, Hashemizadeh Z, Mansouri S, Bahador A, Savari M, et al. The β -Lactamase disk test: A Modified method to detect extended-spectrum- β -Lactamases in Multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates. *Arch Clin Infec Dis* 2016;12(1):e39070. Link
27. Singh RE, Raghukumar KG, Veena M, Vishwanath G, Sridhar PN, Murlimanju BV. ESBL production: Resistance pattern in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, a study by NCCLS method. *Res J Pharma Biol Chem Sci* 2012;3(1):559-65. Link
28. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, on Carbapenemases EN, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(5):432-8. PubMed