مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره ششم ـ شماره چهارم ـ زمستان ۹۱
صفحه ۱۰۴ الی ۱۱۶

مقاله مروری
(Review Article)

ظهور بتالاکتامازهای پلاسمیدی جدید در *کلبسیلا پنومونیه*

فاطمه فلاح[۱]، مژده حاکمی والا[۲]، علی هاشمی[۳]، سعید شمس[۴]

چکیده

زمینه و هدف: مقاومت آنتی‌بیوتیکی همواره به‌عنوان یک مشکل جدی برای سلامت انسان مطرح بوده است، و بیماران را در بیمارستان‌های سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد، از این‌رو سازمان بهداشت جهانی سال ۲۰۱۱ را به‌عنوان سال مقاومت آنتی‌بیوتیکی نامید. *کلبسیلا پنومونیه* یک پاتوژن فرصت‌طلب گرم منفی و یکی از عوامل شایع عفونت‌های بیمارستانی است.

این باکتری، به‌ویژه در نوزادان باعث پنومونی، سپتی‌سمی، منتژیت، اسهال و باکتریمی می‌شود. افزایش ظهور مقاومت به چند دارو در بین ایزوله‌های بیمارستانی *کلبسیلا پنومونیه*؛ گزینه‌های درمانی را برای درمان عفونت‌های ایجادشده به‌وسیله این باکتری محدود کرده است. بتالاکتامازها به‌عنوان دفاع اصلی باکتری‌های گرم منفی در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها محسوب می‌شوند. اخیراً در برخی از باکتری‌ها، به‌ویژه *کلبسیلا پنومونیه* آنزیم‌های جدیدی از قبیل:

NDM-1 (New–Delhi–methallo-β-lactamase-1), OXA-48 (Oxacillinase-48), OXA-181 (Oxacillinase-181), KPC *(Klebsiella pneumoniae Carbapenemase)*, CTX-M-15 (Cefotaximase-M-15)

شناسایی شده است که باعث مقاومت باکتری به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مانند پنی‌سیلین‌ها، سفالسپورین‌ها، کارباپنم‌ها، آمینوگلیکوزیدها، ماکرولیدها، سولفامتوکسازول می‌شوند. ژن تولیدکننده این آنزیم‌ها بر روی پلاسمیدها با اندازه‌های مختلف قرار داشته و قادرند از یک باکتری به باکتری دیگر، از یک انسان به انسان دیگر و حتی از یک کشور به کشور دیگر منتقل شوند. اهمیت بعضی از این ژن‌ها مانند NDM-1 و KPC در سال ۲۰۱۱ به اندازه بیماری ایدز، سل و مالاریا ارزیابی شده است.

این آنزیم‌ها به‌عنوان یک تهدید مهم در بیماران بستری در بیمارستان‌ها ظهور یافته‌اند. بعضی پاتوژن‌های حاوی NDM-1 و KPC به اشتباه ممکن است در تست‌های معمول آزمایشگاهی حساس در نظر گرفته شده و تشخیص داده نشوند، و این خود می‌تواند منجر به این امر گردد که بیماران با دریافت آنتی‌بیوتیک‌های غیرمؤثر، باعث گسترش و به‌وجود آمدن پاتوژن‌های مقاوم‌تر شوند. تاکنون هیچ‌گونه واکسنی برای جلوگیری از عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مولد کارباپنم‌آز یافت نشده است. همچنین اطلاعاتی در مورد فراوانی این ژن‌های پلاسمیدی و الگوی ژنتیکی آنها در ایران وجود ندارد.

از این‌رو، تشخیص سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* حاوی آنزیم‌های مقاومت، به‌ویژه NDM-1 جهت درمان بهتر بیماران و جلوگیری از انتشار این ژن‌ها به دیگر باکتری‌ها با استفاده از روش‌های دقیق فنوتیپی و ژنوتیپی مهم می‌باشد.

کلید واژه‌ها: مقاومت باکتری به دارو؛ بتالاکتاماز؛ پلاسمید؛ *کلبسیلا*.

[۱]استاد میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[۲]استادیار میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[۳]دانشجوی دکتری تخصصی میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[۴]مربی میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

نویسنده مسئول مکاتبات:
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
hashemi1388@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۲۷

تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۱۷

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Fallah F, Hakemi Vala M, Hashemi A, Shams S. Emergence of Novel Plasmid-mediated Beta-lactamase in *klebsiella pneumonia*. Qom Univ Med Sci J 2013;6(4):104-116.

مقدمه

مقاومت ضد میکروبی همواره به‌عنوان یک مشکل جدی برای سلامت انسان مطرح بوده (۱)، و بیماران را در سرتاسر بیمارستان‌های جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳،۲). همچنین تغییر فلور میکروبی به‌وسیله آنتی‌بیوتیک‌ها باعث تهاجم باکتری‌های فرصت‌طلب و قارچ‌ها می‌شود (۴).

از این‌رو سازمان بهداشت جهانی سال ۲۰۱۱ را به‌عنوان سال مقاومت آنتی‌بیوتیکی نامید. همچنین این سازمان در نظر گرفتن موارد مهمی مانند ارزیابی مقاومت آنتی‌بیوتیکی، استفاده صحیح از آنتی‌بیوتیک‌ها، فروش آنتی‌بیوتیک‌ها فقط با نسخه پزشک و پیشگیری و کنترل عفونت‌ها را جهت کنترل و جلوگیری از مقاومت آنتی‌بیوتیکی به دولت‌ها توصیه نموده است (۵). *کلبسیلا پنومونیه* یک پاتوژن فرصت‌طلب گرم منفی و یکی از عوامل شایع عفونت‌های بیمارستانی است (۶).

افزایش ظهور مقاومت چند دارویی در بین ایزوله‌های بیمارستانی، گزینه‌های درمانی را برای درمان عفونت‌های ایجادشده به‌وسیله باکتری‌ها محدود ساخته است (۸،۷). امروزه، بیشتر ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به چندین دارو هستند (۱۲-۹). همچنین این باکتری‌ها از علل مهم عفونت‌های اکتسابی در جامعه و بیمارستان محسوب می‌شوند (۹).

کلبسیلا پنومونیه نیز یکی از شایع‌ترین پاتوژن‌های بیمارستانی است که میزان مرگ و میر ناشی از آن بالا است (۱۳).

خانواده انتروباکتریاسه، به‌ویژه باکتری *اشرشیاکلی* و *کلبسیلا پنومونیه* باعث ایجاد انواعی از عفونت‌ها در افراد مختلف، به‌ویژه نوزادان می‌شود (۱۴) که می‌توان به پنومونی (۱۵)، سپتی‌سمی(۱۰)، اسهال (۱۶)، ایجاد آبسه در کبد، اندوفتالمیت، مننژیت (۶) و عفونت‌های ادراری و باکتریمی (۱۳) اشاره نمود. در هر سال ۴ میلیون نوزاد در اثر عفونت‌های باکتریایی فوت می‌کنند (۱۷)، که بیشترین میزان مرگ و میر گزارش‌شده مربوط به عفونت‌های پنومونی، سپتی‌سمی، مننژیت و اسهال بوده و به‌نظر می‌رسد نوزادان به دلیل نداشتن سیستم ایمنی کامل آسیب‌پذیرترند (۱۸). همچنین امروزه درمان عفونت نوزادان آلوده به ارگانیسم‌های مقاوم به چندین دارو، به یک مشکل مهم جهانی تبدیل شده است (۱۰).

بتالاکتامازها

بتالاکتامازها به‌عنوان دفاع اصلی باکتری‌های گرم منفی در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها شناخته شده‌اند (۱۹). بتالاکتامازها برطبق نظر Ambler, Bush-Jacoby به چهار گروه تقسیم می‌شوند که به‌صورت کامل در جدول شماره ۱ ارائه شده است (۲۰).

جدول شماره ۱: طبقه‌بندی بتالاکتامازهای باکتریایی

Bush-Jacoby group (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros group (1995)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by		Defining characteristic(s)	Representative enzyme(s)
				CA or TZB[a]	EDTA		
1	1	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins	*E. coli* AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI[b]	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxyimino-β-lactams	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penicillins	Yes	No	Greater hydrolysis of benzylpenicillin than cephalosporins	PC1
2b	2b	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	No	Similar hydrolysis of benzylpenicillin and cephalosporins	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	No	Increased hydrolysis of oxyimino-β-lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penicillins	No	No	Resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	No	No	Increased hydrolysis of oxyimino-β-lactams combined with resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-50
2c	2c	A	Carbenicillin	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Carbenicillin, cefepime	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin, cefepime, and cefpirome	RTG-4
2d	2d	D	Cloxacillin	Variable	No	Increased hydrolysis of cloxacillin or oxacillin	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and oxyimino-β-lactams	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and carbapenems	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	Yes	No	Hydrolyzes cephalosporins. Inhibited by clavulanic acid but not aztreonam	CepA
2f	2f	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxyimino-β-lactams, cephamycins	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
		B (B3)					L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Carbapenems	No	Yes	Preferential hydrolysis of carbapenems	CphA, Sfh-1
NI	4	Unknown					

[a] CA, clavulanic acid; TZB, tazobactam.
[b] NI, not included.

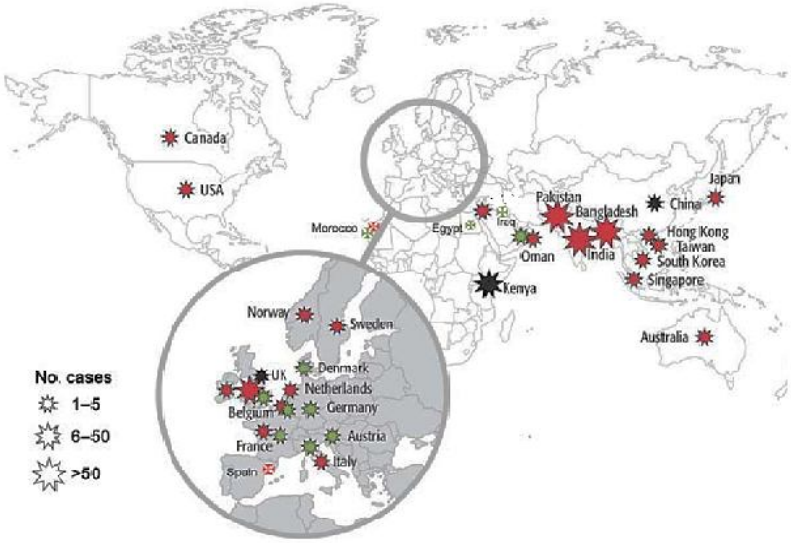
NDM-1(New-Delhi-methallo-B-lactamase-1)

NDM-1 آنزیم جدیدی است که باکتری‌ها را در برابر بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌کند. به‌همین علت، به‌عنوان یک تهدیدکننده و مشکل بهداشت جهانی (۲۳-۲۱)، موجب نگرانی‌های شدید در بیمارستان‌ها شده است (۲۴). نام دیگر این آنزیم PCM (Plasmid Encoding Carbapenem Resistant Metallo Beta-lactamase) است. باکتری‌های مختلفی که دارای این آنزیم هستند، می‌توانند به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شوند (۲۵). NDM-1 یک بتالاکتاماز با طیف وسیع است، که قادر به غیرفعال‌کردن همه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (۳۰-۲۶) مانند پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها (۳۲،۳۱،۲۹) و کارباپنم‌ها (۳۲،۲۷،۱۰) می‌باشد. ژن کدکننده NDM-1 بر روی پلاسمیدهای متحرک (۲۸،۲۴،۲۲،۲) شامل Incl/M, FII, A/C و دو پلاسمید دیگر که هنوز تیپ‌بندی نشده‌اند) قرار دارد (۳۴،۳۳)، این پلاسمید در *کلبسیلا پنومونیه* نیز مشاهده شده و قادر است به سویه‌های باکتریایی متفاوت دیگر نیز منتقل شود، و باعث انتشار مقاومت دارویی نیز در سرتاسر جهان گردد (۳۶،۳۵،۲۸،۲۶،۱). همچنین در مطالعات، این ژن به‌عنوان یک تهدید جدی برای بیماران بستری در بیمارستان مطرح شده است (۳۷).

پلاسمیدهای حاوی NDM-1، ژن‌های دیگری از مقاومت مانند (16S RNA Methylase، OXA-48، qnr و ESBL) را که باعث کاهش حساسیت باکتری نسبت به آمینوگلیکوزیدها، ماکرولیدها، فلوروکینولون‌ها، ریفامپین و سولفامتوکسازول می‌شود، با خود حمل می‌کنند. همچنین باکتری‌های حاوی آنزیم NDM-1 به کلیستین و تیگسیلین نیز حساس هستند. میزان مرگ و میر در ارتباط با عفونت‌های ایجادشده به‌وسیله باکتری‌های حاوی

آنزیم NDM-1 در حدود ۶۷-۱۸٪ گزارش شده است (۲۶،۱۲). در سال ۲۰۱۱ آنزیم‌های NDM-1 و KPC، به‌عنوان یک مشکل جهانی در حال گسترش معرفی شدند، و اهمیت آنها در حد بیماری ایدز، سل و مالاریا مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۱)، به‌همین منظور کشور هند در سال ۲۰۱۱ بودجه ویژه‌ای را جهت بررسی NDM-1 اختصاص داد. همچنین در دیگر نقاط جهان نیز به‌علت انتشار سریع مکانیسم‌های مقاومت جدید آنتی‌بیوتیکی، محققین بر روی مطالعه NDM-1، تأکید زیادی داشتند (۳۶). طبق نتایج مطالعات انجام‌شده در کشور هند (سال ۲۰۱۱)، ژن‌های OXA-48، KPC و NDM-1 در نوزادان مبتلا به سپتی‌سمی آلوده‌شده به *کلبسیلا پنومونیه* معرفی شدند (۱۰). از دیدگاه تشخیصی، روش فنوتیپی مناسبی برای شناسایی NDM-1 وجود ندارد و از این‌رو تشخیص این آنزیم مشکل است.

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها CDC (Centers for Disease Control and Preventio)، روش Real-Time, PCR را برای شناسایی ژن تولیدکننده این آنزیم پیشنهاد کرده است، که در سال ۲۰۱۱ بسیاری از محققین در برخی کشورها، از این روش جهت ارزیابی ژن‌های مورد نظر استفاده نمودند (۲۳)(۴۱-۳۸). همچنین در سال ۲۰۱۱، از روش جدید LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification) نیز برای تشخیص ژن NDM-1 استفاده شده است. باکتری‌های حاوی NDM-1 در سال ۲۰۱۲، به‌عنوان Superbugs معرفی شده‌اند (۴۲). به‌علت مرگ و میر بالای ناشی از باکتری‌های حاوی NDM-1، هشداری در سال ۲۰۱۱ در مورد بررسی NDM-1؛ حتی در ایالات متحده داده شد (۳۶،۱۱). پلاسمیدهای حاوی NDM-1 می‌توانند به سرعت به دیگر باکتری‌ها، حتی فلور نرمال بدن نیز منتقل شوند. ۱۰۰-۶۰ تریلیون باکتری به‌عنوان فلور نرمال در بدن انسان وجود دارد، که این امر می‌تواند باعث به‌وجود آمدن مشکلات درمانی زیادی در بیماران و افراد عادی شود (۳۶)، به‌طوری‌که CDC برای شناسایی NDM-1 تأکید زیادی کرده است (۴۱،۲۵). همچنین با استفاده از روش Shotgun Sequencing پلاسمید جدیدی به‌نام PNDM-1-DOK01 شناسایی شده است، که ژن NDM-1 را حمل می‌کند. این پلاسمید حاوی درصد بالایی از GC بوده که در سال ۲۰۱۲ نیز نظراتی مبنی بر اینکه بر روی این پلاسمید علاوه بر NDM-1، ممکن است ۱۹ ژن دیگر مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها یافت شود، ارائه شده است (۴۲). اخیراً بر اثر جهش در ژن NDM-1، نوع جدیدی از NDM به‌نام NDM-5 به‌وجود آمده، که باعث مقاومت باکتری به کاربانپم‌ها و سفالوسپورین‌ها می‌شود. NDM-1 در سال ۲۰۱۱ در باکتری *کلبسیلا پنومونیه* در کشورهای فرانسه (۴۳)، آمریکا (۴۴)، آلمان (۴۵)، کانادا (۴۶) و هند (۱۰) مورد بررسی قرار گرفت (۱۲) (شکل شماره ۱). همچنین تاکنون ۶ تیپ از NDMها در سراسر جهان شناسایی شده است (جدول شماره ۲).



شکل شماره ۱: توزیع جغرافیایی باکتری‌های تولیدکننده آنزیم NDM-1

***اندازه ستاره اشاره به تعداد موارد گزارش شده دارد.**

جدول شماره ۲: انواع بتالاکتامازهای تیپ NDM

آنزیم	نوکلئوتید	رفرنس
NDM-1	FN396876	AAC 53:5046-5054, 2009
NDM-2	JF703135	JAC 66:1260-1262, 2011
NDM-3	Assigned	
NDM-4	JQ348841	AAC 56:2184-2186, 2012
NDM-5	JN104597	
NDM-6	JN967644	

(Reprinted from www.lahey.org/studies/)

OXA-181(Oxacillinase-181)

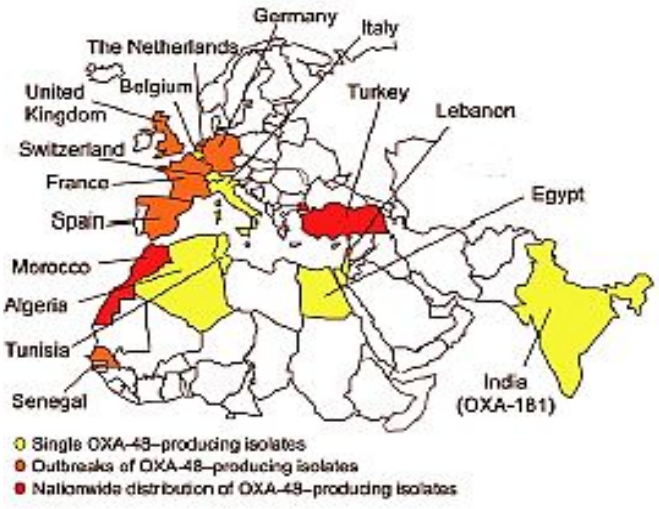
آنزیم جدید OXA-181 همراه با NDM-1 در نمونه‌های بالینی مشاهده شده است. این آنزیم باعث مقاومت باکتری به بسیاری از داروها می‌شود (۴۷). برای اولین بار در سال ۲۰۱۱، آنزیم OXA-181 در هند و استرالیا گزارش شد (۴۸).

همانند NDM، روش فنوتیپی برای شناسایی این آنزیم وجود ندارد (۱۲)، و از روش‌های مولکولی برای شناسایی ژن تولیدکننده آن استفاده می‌شود (۴۸). OXA-181 بر اثر موتاسیون نقطه‌ای در ژن OXA-48 به‌وجود آمده، و این ژن نیز مانند NDM-1 بر روی پلاسمید قرار دارد.

این آنزیم باعث هیدرولیز کاربا‌پنم‌ها، سفالوسپورین‌ها از قبیل سفتازیدیم و مونوباکتام‌ها (آزترونام) می‌شود (۱۲). OXA-48 و OXA-181 جزء گروه D بتالاکتامازها هستند (۴۹).

OXA-48(Oxacillinase-48)

ژن OXA-48 در پلاسمیدهای حاوی NDM-1 قرار دارد (۵۰،۲۴،۱۱،۱۰). اندازه این پلاسمید در حدود ۶۲/۵kb است. این آنزیم در کشورهای فرانسه،آلمان، اسپانیا و انگلستان از بیماران بستری در بیمارستان جدا شده و همان‌طورکه قبلاً نیز اشاره شد، از روش‌های مولکولی برای شناسایی این ژن استفاده می‌کنند (شکل شماره ۲) (۱۲).



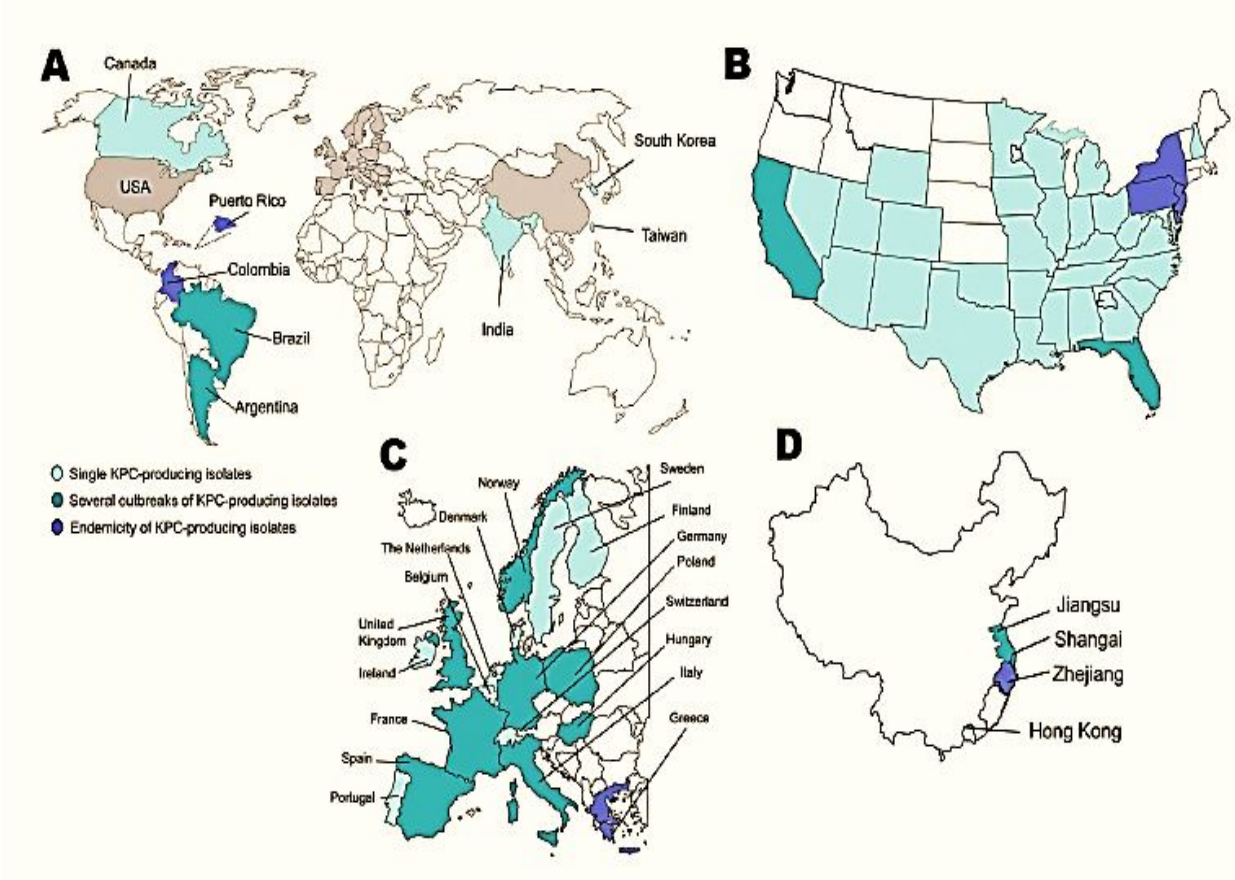
شکل شماره ۲:.توزیع جغرافیایی باکتری‌های تولیدکننده آنزیم‌های OXA-48, OXA-181

CTX-M-15 (Cefotaximase-M-15)

آنزیم CTX-M-15 جزء بتالاکتامازهای با طیف وسیع بوده، که شیوع جهانی آن می‌تواند نگران‌کننده باشد (۵۱). ژن تولیدکننده این آنزیم بر روی پلاسمید قرار داشته و در بین نوزادان شایع‌ترین بتالاکتاماز با طیف وسیع است، که باعث آلودگی آنها می‌شود (۵۲). این آنزیم باعث مقاومت باکتری‌ها، به‌ویژه *کلبسیلا پنومونیه* به سفالوسپورین‌های نسل سوم از قبیل سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم و مونوباکتام‌ها (آزترونام) می‌شود (۵۳،۲۰). ژن CTX-M-15 در پلاسمیدهای حاوی NDM-1 (۵۵،۴۴،۴۳،۲۶،۱۱) و KPC نیز دیده شده است (۵۶).

KPC(*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase)

آنزیم دیگری که در *کلبسیلا پنومونیه* مشاهده شده است، KPC نام دارد. این آنزیم باعث هیدرولیز داروهای بتالاکتام (۵۷) شامل: مونوباکتام‌ها، کاربا‌پنم‌ها و سفالوسپورین‌ها نسل سوم می‌شود (۵۸). ژن تولیدکننده آن نیز پلاسمیدی است و قادر به انتقال به بسیاری از باکتری‌ها است (۵۹). در شکل شماره ۳، پراکندگی آنزیم KPC در سراسر دنیا مشخص شده است (۱۲).



شکل شماره۳: توزیع جغرافیایی باکتری‌های تولیدکننده آنزیم KPC

A: نواحی خاکستری اشاره به کشورهایی دارد که آنزیم KPC در آنجا شناسایی شده است.
B: توزیع آنزیم KPC در ایالات متحده
C: توزیع آنزیم KPC در اروپا
D: توزیع آنزیم KPC در چین

KPC نیز همراه با NDM-1، OXA-48 (۱۲،۱۰) و CTX-M-15 (۲۶،۱۱) مشاهده شده است. آنزیم‌های KPC در کاربانم‌آزهای گروه A قرار دارند و آنزیم‌های دیگری از قبیل Sme، NmcA، SFC-1، GES و IMI نیز در این گروه می‌باشند. همچنین ژن KPC بر روی ترانسپوزون Tn4401 قرار داشته و کلون ST-258 (Sequence Type)، در بسیاری از نقاط جهان در *کلبسیلا پنومونیه* شناسایی شده است. میزان مرگ و میر در مورد عفونت‌های ایجادشده توسط باکتری‌های حاوی آنزیم KPC در حدود ۵۰٪ است (۱۲).

در سال ۲۰۱۱، روش فنوتیپی جهت شناسایی و غربالگری سویه‌های حامل KPC، به محققین معرفی شد. این روش به‌صورت استفاده از پلیت آگار حاوی ایمی‌پنم در غلظت 1mg/l می‌باشد (۶۰)، اما در همان سال (۲۰۱۱) CDC، استفاده از روش‌های مولکولی مانند PCR، Real-Time PCR و Sequencing را به میکروبیولوژیست‌ها پیشنهاد نمود (۵۹،۵۸،۵۷،۴۱). بعضی پاتوژن‌های حاوی NDM-1 و KPC به اشتباه ممکن است در تست‌های معمول آزمایشگاهی، حساس در نظر گرفته شوند، و این خود می‌تواند منجر به این امر شود که بیماران با دریافت آنتی‌بیوتیک‌های غیرمؤثر، باعث گسترش و به‌وجود آمدن پاتوژن‌های مقاوم‌تر شوند (۶۱،۳۶).

به‌علاوه، تاکنون ۱۲ تیپ از KPC در نقاط مختلف جهان تعیین شده است که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود.

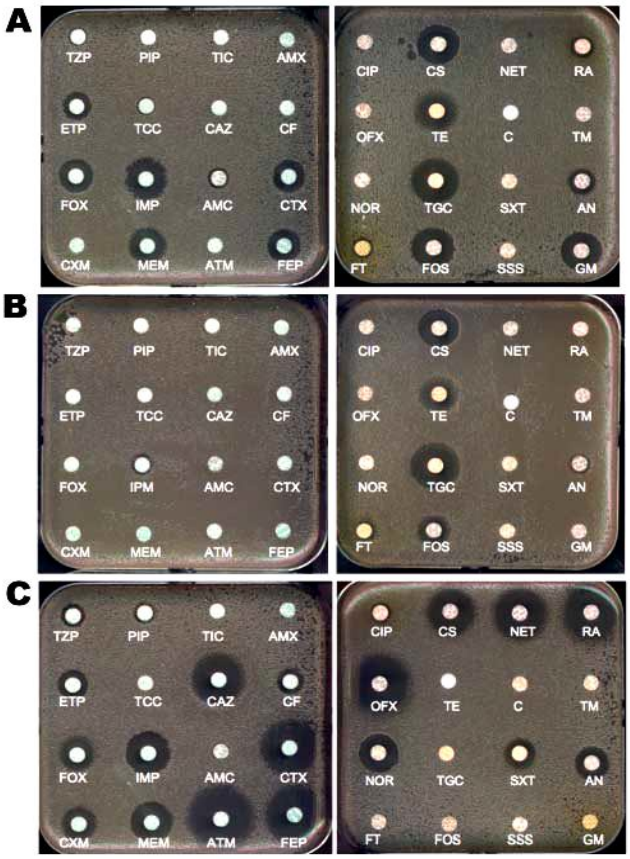
جدول شماره ۳: انواع بتالاکتامازهای نوع KPC

آنزیم	نوکلئوتید	رفرنس
KPC-1	AF297554	AAC 45:1151,2001
KPC-2	AY034847	JAC 51:711, 2003
KPC-3	AF395881	AAC 48:4793-4799, 2004
KPC-4	AY700571	AAC 53:557-562, 2009
KPC-5	EU400222	AAC 53:557-562, 2009
KPC-6	EU555534	
KPC-7	EU729727	
KPC-8	FJ234412	
KPC-9	FJ624872	
KPC-10	GQ140348	AAC 54: 1354-1357, 2010
KPC-11	HM066995	J. Clin. Microbiol. 50:1632-1639, 2012
KPC-12	HQ641421	

(Reprinted from www.lahey.org/studies/)

تشخیص ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی

در شکل شماره۴، الگوی مقاومت دارویی *کلبسیلا پنومونیه* حاوی آنزیم‌های KPC-2 ،NDM-1 و OXA-48 مشاهده می‌شود، و در جدول شماره ۴ نیز میزان MIC آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم‌ها برای خانواده آنتروباکتریاسه که مولد انواعی از کارباپنم‌آزها بوده‌اند، نشان داده شده است (۱۲).



شکل شماره ٤: تست دیسک دیفیوژن

A: *کلبسیلا پنومونیه* حاوی آنزیم KPC-2
B: *کلبسیلا پنومونیه* حاوی آنزیم NDM-1
C: *کلبسیلا پنومونیه* حاوی آنزیم OXA-48

TZP: پیپراسیلین/تازوباکتام. PIP: پیپراسیلین/کلاولانیک اسید. AMX: آموکسی‌سیلین. ETP: ارتاپنم. TCC: تیکارسیلین/ کلاولانیک اسید. CAZ: سفتازیدیم. CF: سفالوتین. FOX: سفوکسیتن. IMP: ایمی‌پنم. AMC: آموکسیسیلین/کلاولانیک اسید. CTX: سفوتاکسیم. CXM: سفیورکسیم. MEM: مروپنم. ATM: آزترونام. FEP: سفپیم. CIP: سیپروفلوکساسین. CS: کلیستین. NET: نتیلمیسین. RA: ریفامپین. OFX: افلوکساسین.TE: تتراسیکلین. C: کلرامفنیکل. TM: توبرامایسین. NOR: نوروفلوکساسین. TGC: تیگسیلین. SXT: سولفامتوکسازول/تری‌متوپریم. AN: آمیکاسین. FT: نیتروفورانتوئین. FOS: فسفومایسین. SSS: سولفامتاکسازول. GM: جنتامایسین.

جدول شماره ٤ . میزان MIC آنتی‌بیوتیک‌های گروه کارباپنم برای خانواده آنتروباکتریاسه

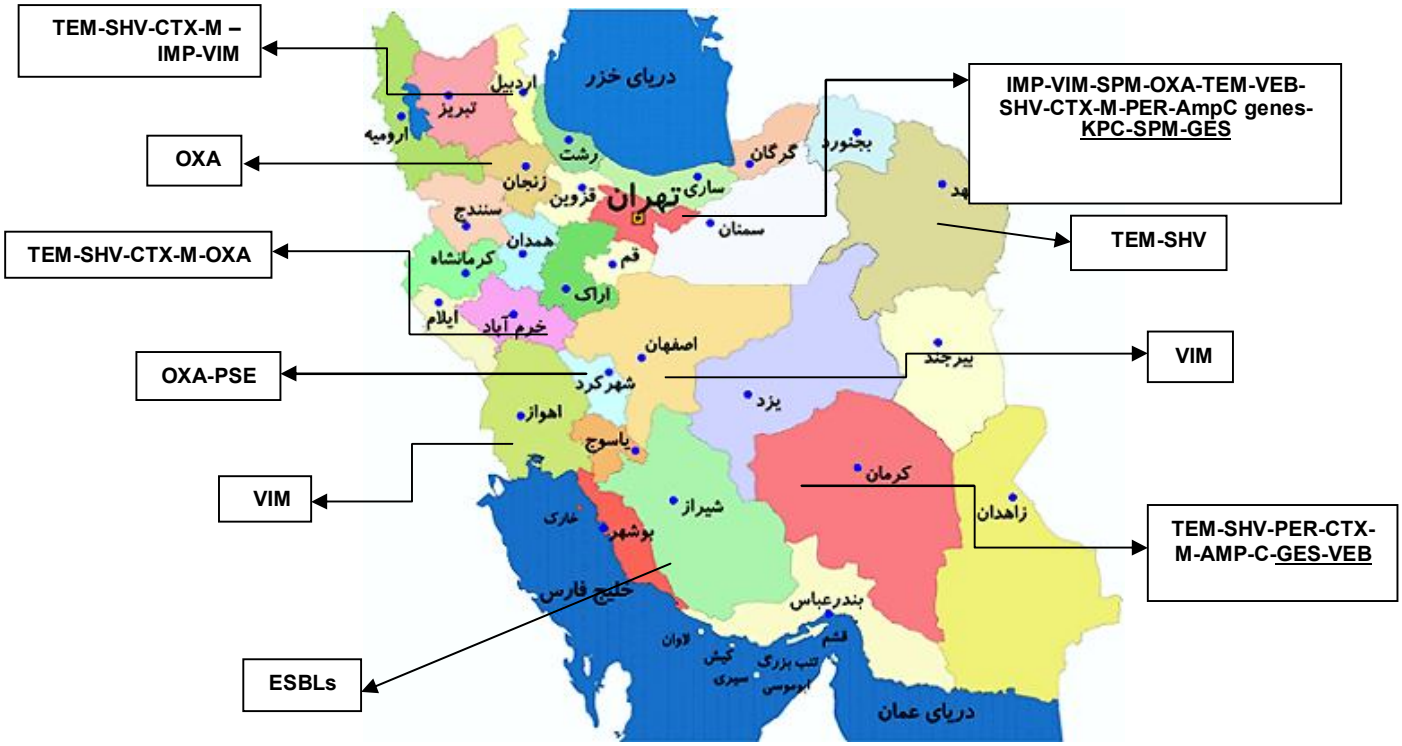
	MIC, mg/L		
Carbapenemase	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
KPC	0.5–>64	1–>64	0.5–>64
Metallo β-lactamases†	0.5–>64	0.25–>64	0.5–>64
OXA-48 type	1–>64	0.5–>64	0.25–>64

*KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; OXA-48, oxacillinase-48.
†Including New Delhi metallo-β-lactamase-1.

بـــرای تعیـــین هویـــت ایزولـــه‌هـــا و ژنوتایپینـــگ تمـــامی ژن‌هـای پلاسـمیدی KPC (۴۵،۲۴،۱۱) NDM-1 و CTX-M-15 (۵۳،۵۲)، و ژن‌های OXA-181, OXA-48 (۴۷) در سال ۲۰۱۱، از روش PFGE (Pulsed-Field Gel Electrophoresis) در برخـــی کشـــورها اســـتفاده شـــده اســـت. همچنـــین از روش MLST (Multilocus Sequence Typing) نیز مـی‌تـوان استفاده نمود (۵۹،۴۷،۴۶،۴۵). ژن‌های نامبرده بر روی پلاسمید قرار داشته و قادرند از یک باکتری به باکتری دیگـر، از یـک بیمـار بـه بیمـار دیگر و حتی از یک کشور بـه کشـور دیگـر انتقـال یابنـد و باعـث آمدن سـویه‌های مقـاوم بـه داروهـای متعـدد شـوند (۶۲). تـاکنون هـیچ‌گونـه واکسـنی بـرای جلـوگیری از عفونـت‌هـای ناشـی از باکتری‌های مولد کاربا‌پنم‌آز یافت نشده است.

بتالاکتامازهای شناسایی‌شده در ایران

در مطالعات پیشین انجام‌شده در ایران، آنزیم‌هـای TEM، SHV و PER (۶۳)، با روش‌هـای فنـوتیپی تشـخیص داده شـدند (۶۵،۶۴)، که بـا روش‌هـای مولکـولی نیـز مـی‌تـوان ژن تولیـدکننـده آنهـا را شناسایی نمود (۶۳)، شکل شماره ۵، توزیع ژن‌هـای بتالاکتامـازی در ایران را نشان می‌دهد (۸۱-۶۶).



شکل شماره۵: توزیع ژن‌های بتالاکتامازی در ایران

نتیجه‌گیری

با توجه به فقدان اطلاعات کافی در خصوص فراوانـــی و الگـوی ژنتیکی ژن‌های OXA-48، OXA-181، NDM-1 و CTX-M-15 در ایران (۷۸،۷۷،۱۲)، مطالعات تکمیلی مـی‌توانـد پزشـکان را در تجویز داروهای مناسب‌تـر و مـؤثرتر جهـت درمـان بیمـاری‌هـای عفونی ناشی از این گروه باکتری‌ها کمک نماید.

همچنین نتایج حاصل از ایـن مطالعـات در کـاهش زمـان بسـتری، هزینه‌های درمانی، به‌ویژه کاهش میزان مرگ و میر بیمـاران مـؤثر است. از نتـایج دیگـری کـه مـی‌تـوان بـه آن اشـاره نمـود، کنتـرل سرعت بروز مقاومت در میان این گـروه از باکتـری‌ها است، لـذا بررسی دقیق الگوی فنـوتیپی و ژنـوتیپی ایـن بـاکتری‌هـا ضـروری به‌نظر می‌رسد. همچنین برای تشخیص سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* حـاوی آنـزیم‌هـای مقـاوم، بـه‌ویـژه NDM-1 جهـت درمـان بهتـر بیماران و جلوگیری از انتشار این ژن‌ها به دیگر باکتری‌ها، نیـاز بـه بررسی دقیق الگوی مقاومت فنوتیپی و ژنوتیپی این بـاکتری‌هـا در نقاط مختلف جهان از جمله ایران است.

لذا از همکاران گرامی تقاضا مـی‌شـود در صـورت تمایـل جهـت هرچـه تکمیـل نمـودن آمـار فراوانـی ایـن ژن‌هـا در ایـران بـا نویسندگان مقاله مکاتبه نموده تـا در مقالـه بعـدی بـا نـام فرسـتنده منظور شود.

References:

1. Green VL, Verma A, Owens RJ, Phillips SE, Carr SB. Structure of New Delhi Metallo-β-Lactamase 1 (NDM-1). Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2011 Oct 1; 67(Pt 10):1160-4.

2. Jean SS, Hsueh PR. High Burden of Antimicrobial Resistance in Asia. Int J Antimicrob Agents 2011 Apr; 37(4):291-5.

3. Fernández A, Pereira MJ, Suárez JM, Poza M, Treviño M, Villalón P, Sáez-Nieto JA, et al. Emergence in Spain of a Multidrug-resistant Enterobacter Cloacae Clinical Isolate Producing SFO-1 Extended-spectrum Beta-lactamase. J Clin Microbiol 2011 Mar; 49(3):822-8.

4. Fallh F, Eslami G, Komali H, Houshmand A, et al. Grapefruit A Metabol 2010;2(3):56-59.

5. Lye DC, Kwa AL, Chlebicki P. World Health Day 2011: Antimicrobial Resistance and Practical Solutions. Ann Acad Med Singapore 2011 Apr; 40(4): 156-2.

6. Tsai YK, Fung CP, Lin JC, Chen JH, Chang FY, Chen TL, Siu LK. Klebsiella pneumoniae outer Membrane Porins OmpK35 and OmpK36 Play Roles in Both Antimicrobial Resistance and Virulence. Antimicrob Agents Chemother 2011 Apr; 55(4):1485-93.

7. García-Sureda L, Juan C, Doménech-Sánchez A, Albertí S. Role of Klebsiella pneumoniae LamB Porin in Antimicrobial Resistance. Antimicrob Agents Chemother 2011 Apr; 55(4):1803-5.

8. Maham S, Fallah F, Eslami G, et al. The Antimycobacterium Activity of Menthe Piperita and Menthe Spicata Ethanolic Extract Against Mycobacterium Bovis in Comparison with Isoniazid. Iran J Clin Infect Dis 2011;6(2):78-81.

9. Luo Y, Yang J, Zhang Y, Ye L, Wang L, Guo L. Prevalence of β-lactamases and 16S rRNA Methylase Genes Amongst Clinical Klebsiella pneumoniae Isolates Carrying Plasmid-mediated Quinolone Resistance Determinants. Int J Antimicrob Agents 2011 Apr; 37(4):352-5.

10. Roy S, Viswanathan R, Singh AK, Das P, Basu S. Sepsis in Neonates due to Imipenem-resistant Klebsiella pneumoniae Producing NDM-1 in India. J Antimicrob Chemother 2011 Jun; 66(6):1411-3.

11. Bonomo RA. New Delhi Metallo-β-lactamase and Multidrug Resistance: A Global SOS? Clin Infect Dis 2011 Feb 15;52(4):485-7.

12. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011 Oct; 17(10):1791-8.

13. Padilla E, Llobet E, Doménech-Sánchez A, Martínez-Martínez L, Bengoechea JA, Albertí S. Klebsiella pneumoniae AcrAB Efflux Pump Contributes to Antimicrobial Resistance and Virulence. Antimicrob Agents Chemother 2010 Jan; 54(1):177-83.

14. Yang J, Ye L, Wang W, Luo Y, Zhang Y, Han L. Diverse Prevalence of 16S rRNA Methylase Genes armA and rmtB Amongst Clinical Multidrug-resistant Escherichia Coli and Klebsiella pneumoniae Isolates. Int J Antimicrob Agents 2011 Oct; 38(4):348-51.

15. Navidinia M, Karimi A, Rahbar M, Fallah F, et al. Study Prevalence of Verotoxigenic E. coli Isolated from Urinary Tract Infections (UTIs) in an Iranian Children Hospital. Open Microbiol J 2012;6:1-4.

16. Zhou X, Gaol J, Huang Y, Fu S, Chen H. Antibiotic Resistance Pattern of Klebsiella Pneumonia and Enterobacter Sakazakii Isolates from Powdered Infant Formula. African J Microbiol Res 2011;5(19):3073-3077.

17. Maramba-Lazarte CC, Bunyi MAC, Gallardo EE, et al. Etiology of Neonatal Sepsis in Five Uran Hospitals in the Philippines. Pediatr Infect Dis Soc Philippines J 2011;12(2):75-85.

18. Lubell Y, Ashley EA, Turner C, Turner P, White NJ. Susceptibility of Community-acquired Pathogens to Antibiotics in Africa and Asia in Neonates-an Alarmingly Short Review. Trop Med Int Health 2011 Feb; 16(2):145-51.

19. Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of Beta-lactamase Inhibitors. Clin Microbiol Rev 2010;23(1):160-201.

20. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of Beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(3):969-76.

21. Roy S, Singh AK, Viswanathan R, Nandy RK, Basu S. Transmission of Imipenem Resistance Determinants During the Course of an Outbreak of NDM-1 Escherichia Coli in a Sick Newborn Care Unit. J Antimicrob Chemother. 2011;66(12):2773-80.

22. Thomas PW, Zheng M, Wu S, Guo H, Liu D, Xu D, Fast W. Characterization of Purified New Delhi Metallo-β-lactamase-1. Biochemistry 2011 22;50(46):10102-13.

23. Manchanda V, Rai S, Gupta S, Rautela RS, Chopra R, Rawat DS, Verma N, Singh NP, Kaur IR, Bhalla P. Development of TaqMan Real-time Polymerase Chain Reaction for the Detection of the Newly Emerging form of Carbapenem Resistance Gene in Clinical Isolates of Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Acinetobacter Baumannii. Indian J Med Microbiol 2011;29(3):249-53.

24. Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E, Wichelhaus TA, Göttig S, Hunfeld KP, Seifert H, Witte W, Higgins PG. Molecular Characterization of BlaNDM-1 in an Acinetobacter Baumannii Strain Isolated in Germany in 2007. J Antimicrob Chemother 2011;66(9):1998-2001.

25. Arya SC, Agarwal N. International Travel with Acquisition of Multi-Drug Resistant Gram Negative Bacteria Containing the New Delhi Metallo-Beta-lactamase Gene, Bla NDM-1. Travel Med Infect Dis 2011;9(1):47-8.

26. Nordmann P, Poirel L, Carrër A, Toleman MA, Walsh TR. How to Detect NDM-1 Producers. J Clin Microbiol 2011;49(2):718-21.

27. Kim Y, Tesar C, Mire J, Jedrzejczak R, Binkowski A, Babnigg G, Sacchettini J, Joachimiak A. New Delhi Metallo-beta-lactamase (NAM-1): Anupdate. J Chemother 2011;23(5):263-5.

28. Kim Y, Tesar C, Mire J, Jedrzejczak R, Binkowski A, Babnigg G, Sacchettini J, Joachimiak A. Structure of Apo- and Monometalated Forms of NDM-1-A Highly Potent Carbapenem-hydrolyzing Metallo-β-lactamase. PloS One 2011;6(9):e24621.

29. Kus JV, Tadros M, Simor A, Low DE, McGeer AJ, Willey BM, et al. New Delhi Metallo-β-lactamase-1: Local Acquisition in Ontario, Canada, and Challenges in Detection. CMAJ 2011 Aug 9;183(11):1257-61.

30. Wang JF, Chou KC. Insights from Modelling the 3D Structure of New Delhi Metallo-β-lactamse and Its Binding Interactions with Antibiotic Drugs. Plos One 2011;11;6(4):e18414.

31. Zhang H, Hao Q. Crystal Structure of NDM-1 Reveals a Common β-Lactam Hydrolysis Mechanism. FASEB J 2011 Aug; 25(8):2574-82.

32. Chan HL, Poon LM, Chan SG, Teo JW. The Perils of Medical Tourism: NDM-1-Positive Escherichia coli Causing Febrile Neutropenia in a Medical Tourist. Singapore Med J 2011;52(4):299-302.

33. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Plasmid-mediated Transfer of the Bla(NDM-1) Gene in Gram-negative Rods. FEMS Microbiol Lett 2011 Nov; 324(2):111-6.

34. Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA. New Delhi Metallo-β-lactamase in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli, Canada. Emerg Infect Dis 2011 Jan; 17(1):103-6.

35. Kalan L, Wright GD. Antibiotic Adjuvants: Multicomponent Anti-infective Strategies. Expert Rev Mol Med 2011 Feb 23;13:e5.

36. Walsh TR, Toleman MA. The Emergence of Pan-resistant Gram-negative Pathogens Merits a Rapid Global Political Response. J Antimicrob Chemother 2012 Jan; 67(1):1-3.

37.Stone NR, Woodford N, Livermore DM, Howard J, Pike R, Mushtaq S, Perry C, Hopkins S. Breakthrough Bacteraemia Due to Tigecycline-resistant Escherichia coli with New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM)-1 Successfully Treated with Colistin in a Patient with Calciphylaxis. J Antimicrob Chemother 2011;66(11):2677-8.

38. Krüttgen A, Razavi S, Imöhl M, Ritter K. Real-time PCR Assay and a Synthetic Positive Control for the Rapid and Sensitive Detection of the Emerging Resistance Gene New Delhi Metallo-β-lactamase-1 (bla(NDM-1)). Med Microbiol Immunol 2011 May; 200(2):137-41.

39. Diene SM, Bruder N, Raoult D, Rolain JM. Real-time PCR Assay Allows Detection of the New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM-1)-encoding Gene in France. Int J Antimicrob Agents 2011;37(6):544-6.

40. Ong DC, Koh TH, Syahidah N, Krishnan P, Tan TY. Rapid Detection of the BlaNDM-1 Gene by Real-time PCR. J Antimicrob Chemother 2011 Jul; 66(7):1647-9.

41. Centres for Disease Control and Prevention. Multiplex Real-Time PCR Detection of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) and New Delhi metallo-β-lactamase (NDM-1). Available From: www.cdc.gov/HAI/settings/Lab/kpc-ndm1-Lab-Protocol.html. Accessed Dec, 2011.

42. Chen Y, Cui Y, Pu F, Jiang G, Zhao X, Yuan Y, Zhao W, et al. Draft Genome Sequence of an Acinetobacter Genomic Species 3 Strain Harboring a bla(NDM-1) Gene. J Bacteriol 2012;194(1):204-5.

43. Poirel L, Fortineau N, Nordmann P. International Transfer of NDM-1-Producing Klebsiella Pneumoniae from Iraq to France. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(4):1821-2.

44. Lascols C, Hackel M, Marshall SH, Hujer AM, Bouchillon S, Badal R, Hoban D, Bonomo RA. Increasing Prevalence and Dissemination of NDM-1 Metallo-β-lactamase in India: Data from the Smart Study (2009). J Antimicrob Chemother 2011;66(9):1992-7.

45. Pfeifer Y, Witte W, Holfelder M, Busch J, Nordmann P, Poirel L. NDM-1-Producing Escherichia coli in Germany. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(3):1318-9.

46. Tijet N, Alexander DC, Richardson D, Lastovetska O, Low DE, Patel SN, Melano RG. New Delhi Metallo-beta-Lactamase, Ontario, Canada. Emerg Infect Dis 2011;17(2):306-7.

47. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mendes RE. Early Dissemination of NDM-1- and OXA-181-Producing Enterobacteriaceae in Indian Hospitals: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(3):1274-8.

48. Williamson DA, Heffernan H, Sidjabat H, Roberts SA, Paterson DL, Smith M, Freeman JT. Intercontinental Transfer of OXA-181-Producing Klebsiella pneumoniae Into New Zealand. J Antimicrob Chemother 2011;66(12):2888-90.

49. Naas T, Cuzon G, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA Microarray (Check-MDR CT102) for Rapid Detection of TEM, SHV, and CTX-M Extended-spectrum β-lactamases and of KPC, OXA-48, VIM, IMP, and NDM-1 Carbapenemases. J Clin Microbiol 2011 Apr; 49(4):1608-13.

50. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does Broad-spectrum Beta-lactam Resistance Due to NDM-1 Herald the end of the Antibiotic Era for Treatment of Infections Caused by Gram-negative Bacteria? J Antimicrob Chemother 2011;66(4):689-92.

51. Lee MY, Ko KS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH. High Prevalence of CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae Isolates in Asian Countries: Diverse Clones and Clonal Dissemination. Int J Antimicrob Agents 2011;38(2):160-3.

52. Ruiz de Alegría C, Rodríguez-Baño J, Cano ME, Hernández-Bello JR, Calvo J, Román E, Díaz MA, Pascual A, Martínez-Martínez L. Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Klebsiella pneumoniae Strains Producing Extended-spectrum Beta-lactamases in Spain: Microbiological and Clinical Features. J Clin Microbiol 2011 Mar; 49(3):1134-6.

53.Calbo E, Freixas N, Xercavins M, Riera M, Nicolás C, Monistrol O, SoléMdel M, Sala MR, Vila J, Garau J. Foodborne Nosocomial Outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae: Epidemiology and Control. Clin Infect Dis 2011 Mar 15;52(6):743-9.

54. Poirel L, Schrenzel J, Cherkaoui A, Bernabeu S, Renzi G, Nordmann P. Molecular Analysis of NDM-1-producing Enterobacterial Isolates from Geneva, Switzerland. J Antimicrob Chemother 2011 Aug; 66(8):1730-3.

55. Bogaerts P, Bouchahrouf W, de Castro RR, Deplano A, Berhin C, Piérard D, Denis O, Glupczynski Y. Emergence of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Belgium. Antimicrob Agents Chemother 2011 Jun; 55(6):3036-8.

56. Chen S, Hu F, Xu X, et al. High Prevalence of KPC-2-type Carbapenemase Coupled with CTX-M-Type Txtended-spectrum Beta-lactamases in Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a Teaching Hospital in China. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(5):2493-4.

57. Chen L, Mediavilla JR, Endimiani A, Rosenthal ME, Zhao Y, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Multiplex Real-time PCR Assay for Detection and Classification of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase Gene (bla KPC) Variants. J Clin Microbiol 2011;49(2):579-85.

58. Doern CD, Dunne WM Jr, Burnham CA. Detection of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) Production in Non-klebsiella pneumoniae Enterobacteriaceae Isolates by Use of the Phoenix, Vitek 2, and Disk Diffusion Methods. J Clin Microbiol 2011;49(3):1143-7.

59. Zacharczuk K, Piekarska K, Szych J, Zawidzka E, Sulikowska A, Wardak S, Jagielski M, Gierczynski R. Emergence of Klebsiella pneumoniae Coproducing KPC-2 and 16S rRNAmethylase ArmA in Poland. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(1):443-6.

60. Seah C, Low DE, Patel SN, Melano RG. Comparative Evaluation of a Chromogenic Agar Medium, the Modified Hodge Test, and a Battery of Meropenem-inhibitor Discs for Detection of Carbapenemase Activity in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2011;49(5):1965-9.

61. Landman D, Bratu S, Quale J. Contribution of OmpK36 to Carbapenem Susceptibility in KPC-producing Klebsiella pneumoniae. J Med Microbiol 2009;58(10):1303-8.

62. Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country Transfer of Patients and the Risk of Multi-resistant Bacterial Infection. Clin Infect Dis 2011;53(1):49-56.

63. Shakibaie MR, Shahcheraghi F, Hashemi A, Adeli NS. Detection of TEM, SHV and PER Type Extended-Spectrum ß-Lactamase Genes among Clinical Strains of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Burnt Patients at Shafa-Hospital, Kerman, Iran. Iran J Basic Med Sci 2008;2(11):104-111.

64. Hashemi A, Shams S, Barati M, Samedani A. Antibacterial Effects of Methanolic Extracts of Zatariamultiflora, Myrtuscommunis and Peganumharmala on Pseudomonas Aeruginosa Producing ESBL. Arak Med Univ Sci J 2011;14(4):104-112. [Full Text in Persian]

65. Hashemi A, Shams S, KalantarD, TaherpourA, Barati M. Antibacterial Effect of Methanolic Extract of Camellia Sinensis L. on Pseudomonas Aeruginosa Producing β-lactamases. J Gorgan Univ Med Sci 2012;14(1):136-142. [Full Text in Persian]

66. 11th Iranian Microbiology Congress & East Mediterranean Microbiology Congress. Guilan University of Medical Sciences May 10-13, 2010. Guilan: Guilan University of Medical Sciences; 2010.

67. Shahcheraghi F, Nikbin, VS, Shooraj F. PCR detection of PER, VEB, SHV and TEM β-lactamases in Multi Drug Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolated from Wound Infections in Two Hospitals of Tehran. Iran J Med Microbiol 2009;1(4):21-28. [Full Text in Persian]

68. Bahar MA, Houshmand SM. Detection of BLA_{VIM} Gene Among Imipenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolated from Burn Wounds from Tehran Shahid Motahari Hospital. J Microbiol Knowledge 2009;1(1):19-25. [Full Text in Persian]

69. Mihani F, Khosravi A. Isolation of Pseudomonas aeruginosa Strains Producing Metallobata Lactamase from Infection in Burned Patients and Identification of BLA_{IMP} and BLA_{VIM} Gene by PCR. Iran J Med Microbiol 2007;1(1):23-31. [Full Text in Persian]

70. Mirsalehian A, Feizabdi M, et al. Detection of VEB-1, OXA-10 and PER-1 Genotypes in Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Pseudomonas aeruginosa Strains Isolated from Burn Patients. Burns 2010;36(1):70-74.

71. Kalantar D, Mansouri S. Emergence of Multiple β-lactamases Produced by Escherichia coli Clinical Isolates from Hospitalized Patient in Kerman, Iran. Jundishapur J Microbiol 2010;3(4):137-145.

72. Hosseini-Mazinani SM, Eftekhar F, Milani M, Ghandili S. Characterization of β-Lactamases from Urinary Isolates of Escherichia coli in Tehran. Iran Biomed J 2007;11(2):95-99.

73. Mobayen MH, Nahaei MR, Mozafar NA, Sadeghi J, Rasouli M. Prevalence and Plasmid Profiles of Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Intensive Care Unit of Children Hospital in Tabrize. Med J Tabrize Univ Med Sci 2006;28(2):95-101. [Full Text in Persian]

74. Majid Pornour, Mohammad Reza Nahaei, Haiedeh Mobayen, Alireza Mobasher. Molecular Study of TEM Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes in Escherichia coli and Klebseilla pneumoniae Isolates. Med J Tabriz Univ Med Sci 2010 June-July; 32(2):30-33. [Full Text in Persian]

75. Fazeli H, Moslehi Tekantapeh Z, Irajian GR, Salehi M. Determination of Drug Resistance Patterns and Detection of BLA-VIM Gene in Pseudomonas aeruginosa Strains Isolated From Burned Patients in the Emam Mosa Kazem Hospital, Esfahan, IRAN (2008-9). Iran J Med Microbiol 2010;3(4):1-8.

76. Shahcheraghi F, Nikbin VS, Shooraj F, Shafiei M. The Study of blaSPM, blaVIM, blaIMP Metallo Beta Lactamase Genes among Pseudomonas aeruginosa Isolated from Imam Khomeini Hospital of Tehran. Journal of Shahid Beheshti University. Pejouhandeh 2009;14(2):68-72. [Full Text in Persian]

77. Fallah F, Taherpour A, Hakemi Vala M, Hashemi A. Global Spread of New DelhiMetallo-beta-lacta mase-1(NDM-1). Iran J Clin Infec Dis 2011;6(4):171-177.

78. Rastegar Lari A, Azimi L, Rahbar M, Fallah F, Alaghehbandan R. Phenotypic Detection of Klebsiella pneumonia Carbapenemase among Burns Patients: First Report from Iran. Burns 2012;37(21):1-3.

79. Fallah F, et al. Detection of Integrons Inantibiotic Resistance Bacteria (ESBL) from Urine Samples of Renal Transplant Recipients with UTI by PCR. Iran J Clin Infect Dis 2011;16(52):1-6.

80. Shahcheraghi F, Abbasalipour M, Feizabadi M, Ebrahimipour G, Akbari N. Isolation and Genetic Characterization of Metallo-β-lactamase and Carbapenamase Producing Strains of Acinetobacter baumannii from Patients at Tehran Hospitals. Iran J Microbiol 2011;3(2):68-74.

81. Shacheraghi F, Shakibaie MR, Noveiri H. Molecular Identification of ESBL Genes blaGES-1, blaVEB-1, blaCTX-M blaOXA-1, blaOXA-4,blaOXA-10 and blaPER-1 in Pseudomonas aeruginosa Strains Isolated from Burn Patients by PCR, RFLP and Sequencing Techniques. Int J Biologic Life Sci 2011;3(1):138-142.

Emergence of Novel Plasmid-mediated Beta-lactamase in Klebsiella pneumonia

Fallah F.[1]; Hakemi Vala M.[2]; Hashemi A.[3]; Shams S.[4]

[1]Professor of Microbiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[2]Assistant Professor of Microbiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[3]PhD Student of Microbiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[4]Instructor of Microbiology, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Corresponding Author:
Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email:
hashemi1388@yahoo.com

Received: 17 Jan, 2012

Accepted: 6 Jun, 2012

Abstract

Background and Objectives: Antibiotic resistance is a major threat for human health that affects hospitalized patients worldwide; Hence, The World Health Organization (WHO) has chosen antibacterial resistance as its theme in 2011. *Klebsiella pneumoniae* is a gram-negative opportunistic pathogen and a common cause of nosocomial infections. These bacteria -especially in infants- are the cause of pneumonia, sepsis, meningitis, diarrhea and bacteremia. Increasing emergence of multidrug resistance (MDR) among *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates has limited the appropriate therapeutic options for the treatment of infections caused by this pathogen. Beta-Lactamases are major defenses of gram-negative bacteria against antibiotics. Recently, the emergence of new β-lactamases such as NDM-1 (New Delhi metallo-β-lactamase-1), OXA-48 (Oxacillinase-48), OXA-181 (oxacillinase-181), KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), CTX-M-15 (Cefotaxime-M-15) confer resistance to the most antibiotics such as penicillins, carbapenems, cephalosporins, macrolides, aminoglycosides and sulfamethoxazole. Resistant genes are located on plasmids with different sizes and can be readily transferred between bacteria, from one human to another human, and even from one country to another. In 2011, it has been evaluated that the importance of some of these genes like NDM-1, KPCs is as AIDS, malaria and tuberculosis. These enzymes have emerged as an important threat for hospitalized patients. Some pathogens containing both KPC and NDM-1 may be mistakenly diagnosed as susceptible by conventional laboratory methods and hence they could have an important role in the emergence and spread of more resistant pathogens due to administration of ineffective drugs to patients. No vaccines have been found yet that prevent infections caused by carbapenemase-producing bacteria. Also, there is not enough information about frequency of these plasmid genes and their genetic profiles in Iran. Therefore, it is important to diagnose the *Klebsiella pneumoniae* strains producing resistant enzymes, especially NDM-1, for better treatment of patients and prevention of the spread of these genes to other bacteria via exact phenotypic and genotypic methods.

Keywords: Drug Resistant, Bacterial; Beta-lactamase; Plasmids, *Klebsiel*a.