مجله دانشکده علوم پزشکی نیشابور

www.journalnums.ac.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و فراوانی بتالاکتامازهای وسیع الطیف در باکتری‌های گرم منفی جدا شده از نمونه‌های ادراری در شهرستان بندر ترکمن

آنیا آهنی آذری*[1]، آیدین خواجه[1]، احمد دانش[2]

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکدهٔ علوم زیستی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گلستان، گلستان، ایران

مقاله پژوهشی اصیل

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۲۸

***نویسنده مسئول:** آنیا آهنی آذری، گروه میکروبیولوژی، دانشکدعلوم پایه، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران.

تلفن: ۰۱۷۳۲۱۵۳۰۰۰

پست الکترونیک:

ania_783@yahoo.com

چکیده

مقدمه

مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری‌های گرم منفی ایجاد کننده عفونت‌های دستگاه ادراری رو به افزایش است. هدف از این مطالعه، ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) در باکتری‌های یوروپاتوژن گرم منفی جدا شده از نمونه‌های ادراری ارجاع شده به آزمایشگاه‌های بالینی شهرستان بندر ترکمن بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۱۳۸ نمونه ادرار از بیماران مشکوک به عفونت ادراری جمع‌آوری شد. در نمونه‌های مثبت، یوروپاتوژن‌های گرم منفی با استفاده از آزمون‌های میکروب‌شناسی و بیوشیمیایی استاندارد شناسایی شده و الگوی مقاومتی آنتی بیوتیکی آن‌ها به روش انتشار در دیسک تعیین شد. سپس تست تأیید فنوتیپی برای تشخیص تولید ESBL انجام شد.

یافته‌ها

از ۹۶ جدایه گرم منفی، بیشترین موارد جدا شده عبارت بودند از: *اشریشیاکلی* (۸۸/۵ درصد)، *کلبسیلا پنومونیه* (۵/۲ درصد)، *آنتروباکتر کلوآکه* (۴/۲ درصد) و *سودوموناس ائروژینوزا* (۲/۱ درصد). جدایه‌های *اشریشیاکلی* بیشترین میزان مقاومت را نسبت به آنتی-بیوتیک‌های آمپی سیلین، نیتروفورانتوئین و سفالوتین و کمترین میزان مقاومت را نسبت به آنتی بیوتیک نورفلوکساسین از خود نشان دادند. از ۳۵ جدایه مقاوم به سفوتاکسیم، ۲۹ جدایه ESBL مثبت بودند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، شایعترین علت عفونت ادراری، *اشریشیاکلی* بود. فراوانی ESBL ها در جدایه‌های *اشریشیاکلی* مشابه نتایج مطالعات دیگران بود اما در جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه* بسیار بالا بود. نتایج این مطالعه نشان دهنده روند افزایشی مقاومت نسبت به سفالوسپورین‌های وسیع الطیف است لذا انجام آزمایش آنتی‌بیوگرام قبل از تجویز آنتی-بیوتیک و پرهیز از مصرف خودسرانه آن امری اجتناب ناپذیر به نظر می‌رسد.

کلیدواژه‌ها

مقاومت آنتی‌بیوتیکی، باکتری‌های گرم منفی، عفونت‌های ادراری بتالاکتاماز

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

مقدمه

عفونت ادراری (UTI)[1] یکی از شایع‌ترین علل مراجعه بیماران سرپایی به مراکز پزشکی است که گاهی به دلیل وخامت حال عمومی و یا وجود یک عامل زمینه‌ای شخص نیاز به بستری پیدا می‌کند. عفونت ادراری همچنین یکی از مهمترین علل عفونت بیمارستانی و دومین علت مرگ و میر بر اثر عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد (۱).

تخمین زده می‌شود که سالیانه ۱۵۰ میلیون نفر به عفونت ادراری مبتلا می‌شوند (۲). طبق آمار تقریبا ۱ نفر از هر ۳ زن تا قبل از سن ۲۴ سالگی و حدود ۴۰-۵۰ درصد زنان در طول زندگی خود حداقل یک بار به عفونت ادراری مبتلا شده و تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار گرفته‌اند (۳). عدم تشخیص و درمان به موقع آن می‌تواند عوارض شدید مانند اختلالات دستگاه ادراری، نارسایی کلیه، اورمی و در زنان باردار زایمان زودرس و حتی سقط جنین ایجاد کند (۴-۶). عفونت‌های دستگاه ادراری معمولا با استفاده از آنتی-بیوتیک‌های رایج به طور تجربی درمان می‌شوند. مصرف بی-رویه آنتی‌بیوتیک‌ها سبب افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ظهور مقاومت چند دارویی (MDR)[2] در میان پاتوژن‌های دستگاه ادراری شده است (۷و۸). به طور کلی، یوروپاتوژن-های غالب باکتری‌های گرم منفی هستند که در اکثر موارد *اشرشیا کلی* بیشترین شیوع را در بین آن‌ها دارد (۲) و مقاومت آن به بتالاکتام‌ها (مثل آمپی سیلین و سفوتاکسیم)، و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مثل کوتریموکسازول و سولفونامیدها در بسیاری از مناطق دنیا گزارش شده است (۹). به طوری که ۲۰-۵۰ درصد از سویه‌های *اشریشیا کلی* حتی در کشورهای توسعه‌یافته به آنتی بیوتیک‌های خط اول درمان مقاوم شده‌اند (۱).

یکی از مهمترین مکانیزم‌های مقاومت باکتری‌های گرم‌منفی به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز است. این آنزیم حلقه بتالاکتام آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر سفالوسپورین‌ها و پنی سیلین‌ها را هیدرولیز کرده و موجب غیرفعال شدن آن‌ها می‌گردد. اگرچه در طول دو دهه گذشته آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام جدیدی تولید شده‌اند که به طور اختصاصی به عملکرد هیدرولیزکنندهٔ آنزیم‌های بتالاکتاماز مقاومت دارند اما باکتری‌های گرم‌منفی با تولید انبوهی از بتالاکتامازهای جدید توانسته‌اند به جدیدترین آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام نیز مقاومت پیدا کنند. بطوریکه با تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف[3]علاوه بر مقاومت در برابر پنی‌سیلین‌ها، در برابر طیف گسترده‌ای از سفالوسپورین‌های نسل سوم مانند سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون و مونوباکتام مانند آزترئونام نیز مقاومت پیدا کرده‌اند (۱۰-۱۲).

باکتری‌های مولد ESBLs در تمام جهان پراکنده‌اند اما فراوانی آن‌ها در نقاط مختلف متفاوت است. این باکتری‌ها علاوه بر ایجاد عفونت بیمارستانی، به راحتی در جامعه انتشار می‌یابند و یکی از مشکلات مهم دنیای امروز محسوب می‌شوند. در یک مطالعه که اخیرا توسط بانک اطلاعاتی منتشر شده است به ترتیب بیشترین میزان تولید ESBL توسط *کلبسیلا پنومونیه* و *اشریشیا کلی* صورت می‌گیرد و بروز عفونت‌های اداری ناشی از *اشریشیا کلی* تولیدکننده ESBL در سراسر جهان رو به افزایش است (۱۳).

[1] Urinary tract infection
[2] Multiple drug resistance
[3] Extended Spectrum Beta-Lactamases(ESBLs)

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های تولیدکننده ESBL دشوار است، زیرا مقاومت در برابر طیف گسترده‌ای از سفالوسپورین‌ها دیده می‌شود و از سوی دیگر، ژن‌های ESBL عمدتا پلاسمیدی هستند که ممکن است همزمان ژن مقاومت به سایر آنتی بیوتیک‌ها مانند آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکل، سولفونامید و تتراسیکلین را نیز داشته باشد که در این صورت داروهای مناسب برای درمان این باکتری‌ها بسیار محدود خواهد شد و این یکی از دلایل مهم نگرانی از گسترش سویه های ESBL می‌باشد (۱۴).

بنابراین تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی یورپاتوژن‌ها و فراوانی سویه‌های ESBL در بین آن‌ها بسیار ارزشمند است. لذا با توجه به این که الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی یورپاتوژن‌های گرم‌منفی در هر منطقه با منطقه دیگر متفاوت بوده و با گذشت زمان نیز تغییر می‌کند، نیاز به مطالعات جدید در این زمینه کمک شایانی به درمان تجربی عفونت‌های ادراری می‌کند (۱۵).

هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی یوروپاتوژن‌های گرم منفی و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها و همچنین فراوانی ESBLs در بین آن‌ها از نمونه‌های ادراری ارجاع شده به آزمایشگاه‌های شهرستان بندر ترکمن، استان گلستان بود.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه‌ها

در این مطالعه مقطعی توصیفی نمونه‌های ادراری ارجاع شده به آزمایشگاه‌های شهرستان بندر ترکمن استان گلستان طی سه ماه (اسفند ۱۳۹۵ تا اردیبهشت ۱۳۹۶) در ظروف استریل مخصوص کشت ادرار به روش Clean Catch Midstream (قسمت میانی جریان ادرار) جمع‌آوری شد و اطلاعات بیماران به صورت بی‌نام و کدگذاری شده شامل سن، جنس، وضعیت تاهل، سابقهٔ ابتلا به دیابت و سابقهٔ مصرف آنتی‌بیوتیک ثبت شدند.

کشت و شناسایی باکتری‌ها

نمونه‌ها با لوپ استاندارد به حجم ۰/۰۱ میلی لیتر روی محیط کشت‌های بلاد آگار و مک‌کانکی آگار (ساخت شرکت مرک آلمان) کشت شدند و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت گرمخانه گذاری شدند. نمونه‌هایی با 10^5 CFU/ml کلنی یا بیشتر به عنوان کشت مثبت تلقی می‌شدند. سپس کلنی‌ها از نظر مورفولوژی مورد بررسی قرار گرفته و شناسایی باکتری‌ها با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی معمول مثل رنگ آمیزی گرم، کاتالاز و اکسیداز و IMViC صورت گرفت (۱۶).

آنتی‌بیوگرام

برای انجام این تست از روش دیسک دیفیوژن استفاده گردید. ابتدا سوسپانسیونی از کشت خالص باکتری با کدورت لولهٔ ۰/۵ مک فارلند تهیه و با استفاده از سواپ استریل روی محیط کشت مولرهینتون آگار کشت داده شد. سپس با استفاده از پنس استریل دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی قرار داده شدند و پس از ۲۴ ساعت گرمخانه گذاری در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی گراد قطر هالهٔ عدم رشد با خط کش اندازه-گیری و نتایج مطابق با استانداردهای CLSI[۱] به صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم تفسیر شدند (۱۷). دیسک-های آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده در این پژوهش (خریداری شده از شرکت MAST) عبارت بودند از آمپی‌سیلین (۱۰میکروگرم)، سفالوتین (۳۰میکروگرم)، نیتروفورانتوئین (۳۰میکروگرم)، سفتی‌زوکسیم (۳۰میکروگرم)، نورفلوکساسین (۱۰میکروگرم)، جنتامایسین (۳۰میکروگرم)، نالیدیکسیک‌اسید (۳۰میکروگرم)، کوتریموکسازول (۱/۲۵میکروگرم)، آمیکاسین (۳۰میکروگرم)، سفوتاکسیم (۳۰میکروگرم) و سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم). طبق

[۱] Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

توصیه CLSI از *E. coli* ATCC 25922 به عنوان کنترل کیفیت استفاده شد.

تست تاییدی تولید ESBL به روش فنوتیپی

همهٔ جدایه‌هایی که به سفوتاکسیم مقاومت نشان دادند از نظر حضور ESBLs بررسی شدند. برای انجام این آزمایش از تست DDDT[1] استفاده گردید. پس از تهیه سوسپانسیونی از باکتری مورد نظر با کدورت لولهٔ ۰/۵ مک فارلند سواب استریل را آغشته به آن کرده و با سواب مرطوب تمام سطح محیط کشت مولرهینتون آگار به طور یکنواخت کشت داده شد. سپس با استفاده از پنس استریل دو دیسک سفوتاکسیم و سفوتاکسیم-کلاوولانیک اسید به فاصله ۲۰ میلی‌متر از هم (از مرکز به مرکز) بر روی محیط کشت مولر هینتون آگار قرار داده شد. پس از گرمخانه‌گذاری به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌سانتی‌گراد در صورتی که هاله عدم رشد به صورت سینرژی بین دو دیسک مشاهده می‌شد تست بتالاکتاماز مثبت در نظر گرفته می‌شد. یعنی اگر قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک‌های سفوتاکسیم (۳۰ میکروگرم) و سفوتاکسیم-کلاوولانیک اسید (۳۰ میکروگرم) ۵ میلی‌متر بیشتر از قطر هالهٔ عدم رشد اطراف دیسک سفوتاکسیم به تنهایی بود تولید ESBL توسط باکتری مورد نظر مثبت در نظر گرفته می‌شد (۱۷). اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS v.20 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

این مطالعه توصیفی از اسفندماه سال ۱۳۹۵ تا اردیبهشت ماه سال ۱۳۹۶ به مدت ۳ ماه در شهرستان بندرترکمن استان گلستان انجام شد. ۱۳۸ نمونهٔ ادرار از بیماران دارای علایم عفونت ادراری که طی ۶ ماه گذشته آنتی‌بیوتیکی دریافت نکرده بودند جمع‌آوری شد. ۹۶ نمونه ادرار با شمارش کلنی بیش از CFU/ml ۱۰^۵ از نظر عوامل یوروپاتوژن گرم منفی، مثبت در نظر گرفته شدند. محدوده سنی بیماران بین ۱۸-۷۲ سال متغیر بود و میانگین سنی بیماران ۵۸ سال بود. ۸۰ درصد بیماران متاهل بودند. ۶۵ درصد از بیماران زن بودند که ۴۵ درصد از ایشان باردار بودند. ۲۰ درصد بیماران سابقه عفونت و ۲۴ درصد طی یکسال گذشته آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند. ۴۰ درصد از بیماران دیابتیک و ۰/۱ درصد از بیماران مرد دارای علایم پروستاتیسم بودند.

در بین جدایه‌ها *اشرشیا کلی* بیشترین فراوانی و *سودوموناس ائروژینوزا* کمترین فراوانی را داشتند. فراوانی باکتری‌های گرم منفی جدا شده از ادرار در جدول ۱ آمده است. تعداد باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی جدا شده به ترتیب ۴۲ (۳۰/۴ درصد) و ۹۶ (۶۹/۵ درصد) بود. شایع‌ترین باکتری گرم منفی جدا شده در تمام گروه‌های سنی و هر دو جنس *اشرشیا کلی* بود. جدایه‌ها سطوح مقاومتی متفاوتی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش از خود نشان دادند.

جدول ۱- فراوانی باکتری‌های گرم منفی جدا شده از ادرار

جدایه‌ها	فراوانی	فراوانی (درصد)
اشریشیا کلی	۸۵	۸۸/۵
کلبسیلا پنومونیه	۵	۵/۲
آنتروباکتر کلوآکه	۴	۴/۲
سودوموناس ائروژینوزا	۲	۲/۱

در این مطالعه جدایه‌های با حساسیت نسبی به آنتی-بیوتیک‌ها، مقاوم در نظر گرفته شدند. فراوانی و میزان مقاومت ۹۶ جدایه نسبت به ۱۱ آنتی‌بیوتیک مورد آزمایش

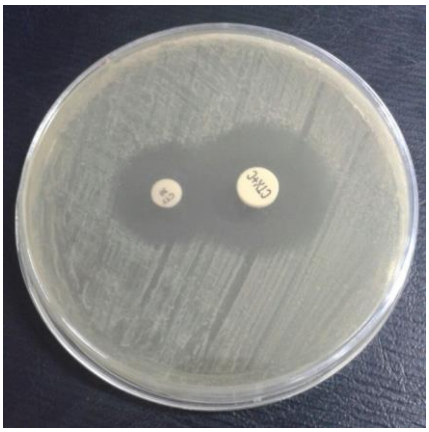
[2] Double disk-diffusion test

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

در جدول ۲ نشان داده شده است. جدایه‌های *اشرشیا کلی* مسئول ۸۸/۵ درصد موارد UTI بودند و بیشترین مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، سفالوتین و نیتروفورانتوئین از خود نشان دادند. بیشترین حساسیت را این جدایه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک نورفلوکساسین داشتند. از ۹۶ جدایه مورد آزمایش، ۱۷ مورد (۱۷/۷ درصد) مقاومت چندگانه داشتند یعنی به حداقل ۳ آنتی‌بیوتیک یا بیشتر مقاومت داشتند (۱۸). از ۳۵ جدایه مقاوم به سفوتاکسیم، ۲۹ جدایه ESBLs مثبت بودند (شکل ۱). در مجموع از ۸۵ *اشرشیا کلی*، ۲۲جدایه و از ۴ *سویه آنتروباکتر کلوآکه* ۲ جدایه ESBL تولید می‌کردند. همه جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه* ESBL مثبت بودند.

جدول ۲- تعداد و درصد فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری‌های گرم منفی جدا شده از ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری

نوع آنتی بیوتیک	*اشریشیا کلی*	*کلبسیلا پنومونیه*	*آنتروباکتر کلوآکه*	*سودوموناس ائروژینوزا*
آمپی سیلین	۸۹/۴	۸۰	۱۰۰	۱۰۰
سفالوتین	۷۶/۴	۶۰	۵۰	۱۰۰
نیتروفورانتوئین	۷۵/۲	۸۰	۲۵	۱۰۰
سفتی زوکسیم	۵۸/۸	۶۰	۲۵	۵۰
نورفلوکساسین	۳۰/۵	۴۰	۲۵	۰
جنتامایسین	۴۳/۵	۸۰	۰	۰
نالیدیکسیک اسید	۶۸/۲	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
کوتریموکسازول	۵۶/۴	۶۰	۵۰	۱۰۰
آمیکاسین	۶۸/۲	۶۰	۵۰	۰
سفوتاکسیم	۴۱/۱	۱۰۰	۵۰	۰
سیپروفلوکساسین	۵۲/۹	۶۰	۲۵	۰



شکل ۱-*اشریشیا کلی* تولید کننده ESBL

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

بحث

در این مطالعه، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی بتالاکتامازهای وسیع الطیف در باکتری‌های یوروپاتوژن گرم منفی جدا شده از نمونه‌های ادراری ارجاع شده به آزمایشگاه‌های شهرستان بندر ترکمن، استان گلستان واقع در شمال شرق ایران، مورد بررسی قرار گرفت.

بر اساس نتایج به دست آمده از این تحقیق UTI ناشی از یوروپاتوژن‌های گرم منفی در بیماران زن بیشتر از بیماران مرد بود که می‌توان آن را به آناتومی و میکروفلور دستگاه ادراری-تناسلی آن‌ها ارتباط داد. همچنین *اشریشیا کلی* رایج‌ترین باکتری جدا شده از نمونه‌های ادراری بود که با یافته‌های سایر محققان در این زمینه مطابقت داشت (۱۹و۲۰). نتایج این مطالعه شیوع بالای مقاومت را در جدایه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج در درمان نشان داد. به خصوص مقاومت زیادی در بین جدایه‌های *اشریشیا کلی* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی سیلین، نیتروفورانتوئین و سفالوتین دیده شد، بنابراین این نتایج نشان می‌دهد که از این آنتی بیوتیک‌ها نباید به عنوان داروهای خط اول درمان UTI استفاده کرد. نتیجه این مطالعه در خصوص مقاومت به آنتی بیوتیک‌های آمپی سیلین و سفالوتین مشابه چندین مطالعه صورت گرفته در این مورد می‌باشد (۲۱-۲۳) اما مقاومت به نیتروفورانتوئین می‌تواند به دلیل تجویز این آنتی‌بیوتیک توسط پزشکان منطقه برای درمان عفونت‌های ادراری باشد. در اکثر مطالعات مقاومت بالای جدایه‌های *اشریشیا کلی* به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، آموکسی-سیلین و کوتریموکسازول و مقاومت نسبتا کم آن‌ها به آنتی-بیوتیک نیتروفورانتوئین گزارش شده است (۱۳و۲۵و۲۴). در پژوهش حاضر میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفوتاکسیم و سفتی‌زوکسیم به ترتیب ۴۱/۱ و ۵۸/۸ درصد بود که نسبت به سایر مطالعات انجام شده در سطح متوسطی قرار داشت (۲۶و۲۷). با توجه به این که مقاومت به آنتی‌بیوتیک نورفلوکساسین در بین جدایه‌ها بسیار کم بود به نظر می‌رسد که نورفلوکساسین می‌تواند داروی موثری برای درمان UTI ناشی از باکتری‌های گرم منفی باشد.

در این مطالعه از ۸۵ جدایه *اشرشیا کلی*، ۲۲ جدایه (۲۵/۸ درصد) و از ۴ *سویه آنتروباکتر کلوآکه* ۲ جدایه ESBL تولید می‌کردند. همه جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه* ESBL مثبت بودند. نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان می‌دهد که فراوانی ESBLها در *اشریشیا کلی* مشابه گزارشات سایر محققین است (۱۴و۲۸-۳۰) اما در مورد *کلبسیلا پنومونیه* نتایج این تحقیق با نتایج سایر پژوهش‌ها متفاوت است. در اکثر مطالعات فراوانی ESBLها در *کلبسیلا*های جدا شده از نمونه‌های ادراری بین ۱۲-۲۵ درصد متغیر بود. این تفاوت می‌تواند مربوط به کم بودن تعداد نمونه‌های مثبت از نظر *کلبسیلا پنومونیه* باشد (۳۱-۳۴).

به طور کلی نتایج منتشر شده از تحقیقات علمی مختلف مربوط به تولید ESBL در ایران و سایر کشورها بسیار متنوع است و میزان تولید ESBL در جدایه‌های *اشریشیا کلی* بین ۹۰-۲۵ درصد و در جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه* بین ۷/۵-۸/۹ درصد گزارش شده است اما در این تحقیق میزان تولید ESBL در جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه* ۱۰۰ درصد بود که شاید بخشی از تفاوت نتایج مطالعه حاضر و تحقیقات پیشین به دلیل تعداد کم جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه*، تفاوت در منطقه نمونه‌گیری، بیماران ارجاع شده به آزمایشگاه و یا سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها توسط آن‌ها باشد. نکته حایز اهمیت بالا بودن درصد فراوانی *کلبسیلا پنومونیه* مولد

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

ESBL است که در مقایسه با مطالعات پیشین، می‌تواند مطرح کننده روند صعودی مقاومت این باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های گروه سفالوسپورین‌ها باشد. این مسئله می‌تواند تأثیر زیادی بر موارد بستری در بیمارستان و حتی مرگ و میر بیماران بستری داشته باشد.

برای بررسی دقیق‌تر این موضوع و قضاوت در مورد مقاومت آنتی‌بیوتیکی ناشی از بتالاکتامازها انجام تست‌های مولکولی و شناسایی ژن‌های مسئول از قبیل CTX-M و TEM پیشنهاد می‌گردد که از محدودیت‌های تحقیق حاضر بود.

نتیجه‌گیری

مقاومت زیاد باکتری‌های گرم منفی یوروپاتوژن استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های رایج در درمان را محدود می‌کند. لذا نظارت مداوم بر حضور و فراوانی سویه‌های مقاوم و دارای مقاومت آنتی‌بیوتیکی چندگانه برای جلوگیری از گسترش بیشتر جدایه‌های مقاوم و تولید کننده ESBL ضروری است. علاوه بر این، با توجه به مقاومت رو به رشد جدایه‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های رایج در درمان، انجام آزمایش دقیق آنتی-بیوگرام قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک توصیه شده و یک امری ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

از مساعدت و همکاری پرسنل محترم آزمایشگاه‌های شهرستان بندر ترکمن در جمع‌آوری نمونه‌ها قدردانی می-شود. شایان ذکر است که این مقاله حاصل کار پایان‌نامهٔ آقای آیدین خواجه در مقطع کارشناسی ارشد رشتهٔ میکروبیولوژی می‌باشد.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله ابراز می‌دارند که هیچ تضاد منـافعی وجـود ندارد.

References

1. Kumar Y, Sood S, Sharma A, Mani KR. Antibiogram and characterization of resistance markers among *Escherichia coli* Isolates from urinary tract infections. J Infect Dev Ctries 2013;7(7):513-9.
2. L. Flores-Mireles A, N. Walker J, Caparon M, and J. Hultgren S. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol 2015;13(5):269-84.
3. Amin M, Mehdinejad M, Pourdangchi Z. Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. Jundishapur J Microbiol 2009;2(3):118-23.
4. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, Decorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, *et al*. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American urinary tract infection collaborative alliance (NAUTICA). Int J Antimicrob Agents 2005;26:380-8.
5. Lorente-Garin JA, Placer SJ, Salvado CM, Segura AC, Gelabert-Mas A. Antibiotic resistance transformation in community acquired urinary infections. Revista Clinica Espanola 2005;205:259-64.
6. Gul N, Y, Mujahid T and Ahmad S. Isolation, Identification and antibiotic resistance profile of indigenous bacterial isolates from urinary tract infection patients. Pak J Biol Sci 2004;7(12):2051-4.
7. Wilson M. L. and Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clin Infect Dis 2004;38:1150-8.
8. Kripke C. Duration of therapy for women with uncomplicated UTI. Am Fam Physician 2005;72:2219.
9. Moshrefi SH and Nakhaei Moghaddam M. Determining the antibiotic resistance pattern of urinary isolates of *Escherichia coli* and prevalence of extended spectrum β-lactamases (ESBLs) among them. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences 2010;16(4):228-33. [Persian]
10. Bradford Patricia A. Extended-spectrum ß-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001;14(4):933-51.
11. Babic M, Hujer AM and Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resistance Updats 2006;9(3):142-56.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

12. Paterson D L. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control 2006;34(5):S20-S28.
13. Sultan Dallal MM, Shamkani F, Sharifi Yazdi MK, Fallah J, Soroush Barhaghi MH, Mulla Aghamirzai H, *et al*. [Investigation of the broad-spectrum beta-lactamases (ESBLS) of TEM in clinical isolates of *Escherichia coli* by phenotypic and genotypic methods]. J Tabriz Uni Medi Sci 2012:34(1):62-56. [Persian]
14. Mousavi SS, Davari K, Amini S. Mousavi SS, Davari K, Amini S. Prevalence of (CTX-M-2) beta lactamase gene in *E. coli* isolated from patients with urinary tract infections (UTI) in Sanandaj, Iran. SJKU 2016;20(6):107-15. [Persian]
15. Baghani Aval H, Ekrami Toroghi M, Haghighi F, Tabarraie Y. The study of common bacterial factors of urinary tract infections and determining their antibiotic resistance in hospitalized and out patients referred to the vase'ee hospital in Sabzevar in 2016. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences 2018;25(5):687-93. [Persian]
16. Wu AHB. Clinical guide to laboratory tests. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier 2006;8:1620-2.
17. Moayednia R, Shokri D, Mobasherizadeh S, Baradaran A, Fatemi SM, Merrikhi A. Frequency assessment of β-lactamase enzymes in *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates in patients with urinary tract infection. J Res Med Sci 2014;19(Suppl 1):S41-5.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
18. Beyene G and Tsegaye W. Bacterial uropathogens in urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern in Jimma University specialized hospital, southwest Ethiopia. Ethiop J Health Sci 2011;21:141-6.
19. Abejew AA, Denboba AA and Mekonnen AG. Prevalence and antibiotic resistance pattern of urinary tract bacterial infections in Dessie area, North East Ethiopia. BMC Res Notes 2014;7:687.
20. Idowu A.O and Odelola H.A. Prevalence of some uropathogenic bacterial isolates and their susceptibility to some quinolones. Afr J Biomed Res 2007;10: 269-73.
21. Doosti A, Daryousi M, Barza R, Pasand M. Antibiotic resistance and distribution of beta-lactamase resistance genes in Escherichia coli strains isolated from urinary tract infection in women and children in the city Farsan. J Shahrekord Univ Med Sci 2016;17(6):53-61. [Persian]
22. Amin M, Mehdinejad M, Pourdangchi Z. Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. Jundishapur J Microbiol 2009;2(3):118-23.
23. Asadpour Rahimabadi K, Hashemitabar Gh, Mojtahedi A. Antibiotic-resistance Patterns in *E. Coli* Isolated from Patients with Urinary Tract Infection in Rasht. J of Guilan University of Med Sci 2015;24(96):22-9. [Persian]
24. Mohajeri P, Izadi B, Rezai M, Falahi B, Khademi H, Ebrahimi R. Assessment of the frequency of Extended Spectrum Beta Lactamases Producing *Escherichia coli* Isolated from Urinary Tract Infections and its Antibiotic Resistance Pattern in Kermanshah. J Ardabil Uni Medi Sci 2011;11(1):86-94. [Persian]
25. Molaabaszadeh H, Hajisheikhzadeh B, Mollazadeh M, Eslami K, Mohammadzadeh Gheshlaghi N. Study of Sensibility and Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolated from Urinary Tract Infection in Tabriz City. J Fasa Uni Medil Sci 2013;3(2):149-54. [Persian]
26. Soltan Dalla M, Sabbaghi A, Molla Aghamirzaeie H, Rastegar Lari A, Eshraghian MH, Fallah Mehrabad J, *et al*. Prevalence of AmpC and SHV β-Lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* from Tehran hospitals. Jundishapur J Microbiol 2013:6(2):176-80.
27. Mobasher Kare Jeddi A, Nahaei M, Mobayyen H, Pornour M, Sadeghi J. Molecular study of extended-spectrum beta-lactamase (SHVtype) in *Esherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* isolated from Medical Centers of Tabriz. Iran J Med Microbiol 2009;2(3and4):9-17. [Persian]
28. Sharifi yazdi M, Azarsa M, Shirazi M, Rastegar Lari A, Owlia P, fallah Mehrabadi J, *et al*. The frequency of Extended Spectrum Beta Lactamase and CTX M-I of *Escherichia Coli* isolated from the urine tract infection of patients by phenotypic and PCR methods in the city of Khoy in Iran. ZUMSJ 2012;19(77):53-61. [Persian]
29. Asadpour Rahimabadi K, Hashemitabar G, Mojtahedi A. Antibiotic-resistance patterns in *E. coli* isolated from patients with urinary tract infection in Rasht. J Gilan Uni Medi Sci 2016;24(96): 22-9. [Persian]
30. Mohajeri P, Izadi B, Rezai M, Falahi B, Khademi H, Ebrahimi R. Assessment of the frequency of extended spectrum beta lactamases producing *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections and its antibiotic resistance pattern in Kermanshah. J Ardabil Univ Med Sci 2011;11(1):86-94.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

31. Kalaskar A, Venkataramana K. Determination of Antimicrobial Resistance Pattern and Production of Extended-Spectrum B-Lactamases amongst *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Clinical Isolates. J Med Bacteriol 2012;1(3-4):17-24.
32. Javad D, Sharaki Zahedani SH, Rokhbakhsh zamein F & Kheirhah B. Determining antibiotic resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* teaching hospitals in Zahedan. 2015; Proceeding of the First National Conference on New Findings of Microbiology. Iran. Lahijan Branch, Islamic Azad University, Lahijan, Iran.
33. Senbayrak S, Serkan Boz E, Cevan S, Inan A, Ozturk Engin D, Dosoglu N. Antibiotic resistance trends and the ESBL prevalence of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp* urinary isolates in in-and outpatients in a tertiary care hospital in Istanbul, 2004-2012. Jundishapur J Microbiol 2017;10(5):e13098.
34. Jalalpoor, S., Mobasherizadeh, S. Frequence of ESBLs and antibiotic resistant pattern in to *E.coli* and *K.pneumoniae* Strains isolated of hospitalized and out patients acquired urinary tract infection (Esfahan/2008-2009)]. J Microbial World 2009;2(2):105-11. [Persian]

Journal of Neyshabur University of Medical Sciences

www.journalnums.ac.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 22:44 IRDT on Thursday September 19th 2019

Assessment of antibiotic resistance pattern and frequency of extended spectrum β-lactamases (ESBLs) in gram negative bacteria isolated from urine samples in Bandar-e Torkaman

Ania Ahani Azari*[1], Aydin Khajeh[1], Ahmad Danesh[2]

1- Department of Microbiology, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran
2- Infectious Diseases Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Original Article

Received: Jan 12, 2019
Accepted: Feb 17, 2019

***Corresponding Author:**
Ania Ahani Azari,
Department of Microbiology,
Gorgan Branch, Islamic Azad
University, Gorgan, Iran
TEL: 0981732153000
Email: ania_783@yahoo.com

A B S T R A C T

Introduction
Antibiotic resistance is increasing in gram-negative bacteria that cause urinary tract infections. The aim of this study was to evaluate antibiotic resistance pattern and frequency of broad-spectrum β-lactamases (ESBLs) among gram-negative bacteria isolated from urine samples referred to clinical laboratories in Bandar Torkaman, Iran.

Materials and Methods
In this study, 138 positive urine samples were collected from patients with suspected urinary tract infection. In positive samples, gram-negative europathogens were identified using standard microbiological and biochemical tests and their antibiotic resistance patterns were determined by propagation in the disk method. Then, a phenotypic confirmatory test was performed for the detection of ESBLs producers.

Results
96 samples were positive for urinary infection due to gram-negative bacteria. The most isolated cases were: *Escherichia coli* (88.5%), *Klebsiella pneumonia* (5.2%), *Enterobacter cloace* (4.2%) and *pseudomonas aerouginosa* (2.1%). The *E. coli* isolates showed the highest resistance to ampicillin, nitrofurantoin and cefalotin and the lowest resistance to norfloxacin. Of the 35 isolates resistant to cefotaxime, 29 isolates were positive for ESBLs.

Conclusion
In this study, the most common cause of UTI was *E. coli* (88.5%). The frequency of ESBLs in *E. coli* isolates was similar to the results of other studies but it was very high in*K. pneumonia* isolates. The results of this study indicate an increasing trend of resistance to Extended-Spectrum cephalosporins. Therefore, antibiogram test before the antibiotic prescription could be a retional strategy to avoid further antibiotic resistance.

Keywords
antibiotic resistance, betalactamase, gram negative bacteria, urinary tract infections

► ***Please cite this article as:*** Ahani Azari A, Khajeh A, Danesh A. Assessment of antibiotic resistance pattern and frequency of extended spectrum β-lactamases (ESBLs) in gram negative bacteria isolated from urine samples in Bandar-e Torkaman. J Neyshabur Univ Med Sci 2019;7(1):134-43.