مقاله پژوهشی

تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی متقاطع *کلبسیلا پنومونیه* و شناسایی سویه‌های با حساسیت وابسته به دوز نسبت به سفپیم

غلامرضا پورعلی شش بلوکی[۱و۲]، جلال مردانه[۳*]، زهرا حسین‌زاده[۴]

۱- گروه میکروبیولوژی، پردیس علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۲- گروه میکروبیولوژی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۳- گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
۴-گروه میکروب‌شناسی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۶/۳۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۱/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: *کلبسیلا پنومونیه* باکتری گرم منفی روده‌ای است که سبب عفونت‌های بیمارستانی می‌شود. اهداف این مطالعه جداسازی *کلبسیلا پنومونیه* از بیماران بستری در بیمارستان، تعیین نمودن مقاومت متقاطع و الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها و شناسایی ایزوله‌های با حساسیت وابسته به دوز نسبت به سفپیم بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر در طی سال های ۱۳۹۴-۱۳۹۳ انجام شد. نمونه‌های مختلف بیماران بستری در بیمارستان‌های قطب‌الدین، فقیهی و نمازی شیراز (ایران) جمع‌آوری گردیدند. ایزوله‌ها بر اساس تست‌های بیوشیمیایی موجود در سیستم API20E به عنوان *کلبسیلا پنومونیه* شناسایی شدند. تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن و پروتکل سازمان استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI 2014) انجام شد. ایزوله‌های با حساسیت وابسته به دوز نسبت به سفپیم و سویه‌های تولیدکننده AmpC β-lactamase با استفاده از دیسک‌های سفوکسیتین و سفپیم شناخته شدند.

نتایج: ۱۱۱ جدایه *کلبسیلا پنومونیه* مورد بررسی قرار گرفتند. کم‌اثرترین دارو سفتازیدیم (۳۹٪ حساس بودند) بود. کلیستین (۹۶٪) و ایمی‌پنم (۸۸٪) موثرترین آنتی‌بیوتیک‌ها علیه ایزوله‌ها بودند. میزان مقاومت به جنتامایسین و آمیکاسین به ترتیب ۴۱٪ و ۳۵٪ بودند. همه سویه‌های مقاوم به کلیستین به ایمی‌پنم حساس بودند. تمام سویه‌های با حساسیت وابسته به دوز نسبت به سفپیم، حساس به ایمی‌پنم و کلیستین بودند.

نتیجه‌گیری: داروهای گروه کارباپنم هنوز علیه عفونت‌های *کلبسیلا پنومونیه* موثر هستند. این نتایج نشان داد که سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به چند دارو در حال افزایش است. از این‌رو بررسی روتین و گزارش پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* پیشنهاد می‌شود.

کلمات کلیدی: بیماران بستری در بیمارستان، عفونت باکتریایی، کلبسیلا پنومونیه، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی

مقدمه

کلبسیلا پنومونیه به خانواده انتروباکتریاسیه تعلق دارد. عفونت‌های ناشی از *کلبسیلا پنومونیه* تولیدکننده کارباپنمازها (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[KPCs]) یک مشکل مهم در حال افزایش در سراسر جهان هستند. به دلیل محدود بودن انتخاب‌های درمانی، علاوه بر چالش‌های کنترل عفونت که در حال افزایش هستند عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم پزشکان را با چالش‌های جدی در درمان روبرو کرده است (۱). باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسیه‌ها در بین عوامل ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی هستند. شناسایی سریع باکتری‌های تولیدکننده KPC به وسیله روش‌های آزمایشگاهی به منظور دست‌یابی به روش‌های کنترل عفونت بسیار حائز اهمیت هستند (۲ و ۳).

پیدایش مقاومت دارویی یک مشکل عمده در درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های عفونی در تمام جهان است. در بین عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان و عفونت‌های طولانی مدت مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی، انتروباکتریاسیه‌های مقاوم به کارباپنم (به ویژه کلبسیلا پنومونیه) از عوامل مهم مرگ و میر می‌باشند. به طور قابل توجهی مرگ و میر بسیار بالایی (۳۰ تا

*نویسنده مسئول: **جلال مردانه**، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.
Email: Jalalmardaneh@yahoo.com

۷۰ درصد) در بین بیماران مبتلا به باکتریمی یا عفونت‌های تنفسی ناشی از *کلبسیلا پنومونیه* تولیدکننده کارباپنمازها وجود دارد (۴ و ۵).

در ایالات متحده در سال ۲۰۱۳ شیوع عفونت‌های بالینی *کلبسیلا پنومونیه* در بیمارستان‌های با مراقبت‌های طولانی مدت در مقایسه با واحدهای مراقبت ویژه بیمارستانی کوتاه مدت، بالاتر بوده است (۶). اگر چه *کلبسیلا پنومونیه* دارای آنزیم‌های پنی‌سیلیناز کروموزمی است، این ارگانیسم نیز دارای پلاسمیدهای متعدد کدکننده مقاومت چنددارویی می‌باشد (۷). کسب پلاسمیدهای مقاومت و وقوع موتاسیون‌های کروموزومی که سبب بروز مقاومت به فلوروکینولون‌ها می‌شود باعث شده که اغلب درمان عفونت ناشی از *کلبسیلا پنومونیه* مرتبط با عفونت‌های مراقبت‌های بهداشتی فقط به وسیله استفاده از کارباپنم‌ها به عنوان آخرین خط درمانی آنتی‌بیوتیکی انجام شود (۸). آنتی‌بیوتیک‌ها معمولا کمتر بر روی *کلبسیلا پنومونیه* تولیدکننده آنزیم KPC موثر هستند. در حقیقت بسیاری از این سویه‌ها به کلیستین، تیگسیکلین و حداقل یکی از آمینوگلیکوزیدها حساس هستند اما برخی از آن‌ها حتی به این داروها نیز مقاوم هستند (۶).

عفونت‌های ناشی از *کلبسیلا پنومونیه* تولیدکننده کارباپنماز همراه با افزایش هزینه‌های درمانی و بستری شدن طولانی مدت در بیمارستان و شکست درمانی و مرگ و میر همراه خواهد بود. پیش‌آگهی ضعیفی از عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده کارباپنماز گزارش شده است. در گزارشی از ایالات متحده آمریکا که بر روی عفونت‌های گردش خون ناشی از باکتری‌های تولیدکننده کارباپنماز در سال ۲۰۱۱ انجام شده است بیماران میزان مرگ و میر ۴۷ تا ۶۶ درصد را نشان داده‌اند. در مطالعه‌ای نشان داده شده که ریسک خطر مرگ در بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از این سویه‌ها ۲ برابر افزایش دارد (۹).

با توجه به استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها در ایران و افزایش خطر مقاومت دارویی، اهداف این مطالعه شامل تعیین پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی *کلبسیلا پنومونیه* نسبت به متداول‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری، شناسایی ایزوله‌های با حساسیت وابسته به دوز (SDD) نسبت به سفپیم، مشخص نمودن مقاومت متقاطع در بین ایزوله‌ها و بررسی توانایی تولید آنزیم AmpC-beta-lactamase بود.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد مطالعه و نمونه‌گیری: در این مطالعه مقطعی که در طی یک سال از فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۳ انجام شد، نمونه‌های مختلف بیماران (خون، ادرار، زخم، تراشه، برونکوآلوئلار لاواژ) بستری در بیمارستان‌های فقیهی، قطب‌الدین و نمازی شیراز جمع‌آوری گشت و برای هر یک پرسشنامه (سن، جنس، ملیت، نوع نمونه) تنظیم‌شده و کدگذاری گردید. نمونه‌گیری از افراد پس از مشخص نمودن هدف مطالعه برای آن‌ها و کسب رضایت کتبی آگاهانه از هر یک از افراد تحت مطالعه صورت پذیرفت.

جداسازی و شناسایی باکتری: نمونه‌ها در طی ۱ تا ۲ ساعت بر روی محیط‌های معمول میکروب‌شناسی شامل محیط‌های بلاد آگار و مک‌کانکی آگار (شرکت سازنده: Merck Company, Germany) کشت (خطی یا شطرنجی) داده شدند و پس از انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک شبانه‌روز، از نظر رشد و تشکیل کلونی بر روی محیط‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. باکتری‌های گرم منفی جداشده به کمک تست‌های مورفولوژی و بیوشیمیایی اولیه شامل رنگ‌آمیزی گرم، تست اکسیداز، کاتالاز و حرکت (شرکت سازنده: Merck Company, Germany) شناسایی اولیه شدند. سپس با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی تعبیه شده در سیستم تشخیصی API 20E (Biomerieux Co., France) طراحی‌شده برای انتروباکتریاسیه‌ها و به دست آوردن کد ارگانیسم و وارد نمودن کد در نرم افزار API، مورد شناسایی نهایی قرار گرفتند (۸).

تعیین حساسیت باکتری‌های جداشده به آنتی‌بیوتیک‌ها: در این مطالعه به کمک روش استاندارد دیسک دیفیوژن و بر اساس پروتکل ارائه‌شده توسط سازمان استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI 2014) (۱۰، ۱۱) و استفاده از دیسک‌های ۸ آنتی‌بیوتیک (شرکت سازنده: Rosco, Danish) شامل سفوکسیتین (FOX، 30µg)، آمیکاسین (AMI، 30µg)، سیپروفلوکساسین (CIP، 5µg)، سفتازیدیم (CAZ، 30µg)، سفپیم (CPM، 30µg)، جنتامایسین (GM، 10µg)، ایمی‌پنم (IMP، 10µg)، کلیستین (CO، 10µg) حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های جداشده مورد مطالعه قرار گرفت. در این روش با استفاده از نرمال سالین (سرم فیزیولوژی) رقت با معادل ۰/۵ مک فارلند از باکتری تهیه گردید و کشت بر روی محیط مولرهینتون

آگار انجام شد. پس انکوباسیون محیط‌ها در دمای ۲ ± ۳۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۶ تا ۱۸ ساعت، نتایج خوانده شدند.

شناسایی سویه‌های با حساسیت وابسته به دوز (SDD): جهت شناسایی ایزوله‌های SDD بر اساس پروتکل CLSI(2014) از روش استاندارد دیسک دیفیوژن استفاده شد (۱۰). سویه‌هایی که دارای هاله عدم رشد با قطر ۲۴-۱۹ میلی‌متر در اطراف دیسک سفپیم داشتند به عنوان SDD در نظر گرفته شدند (۱۰).

شناسایی سویه‌های تولیدکننده AmpC-beta-lactamase با استفاده از تست فنوتیپی: در این روش از دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی سفوکسیتین (FOX، 30µg) و سفپیم (CPM، 30µg) استفاده شد. ایزوله‌هایی که مقاوم به سفوکسیتین و حساس به سفپیم بودند به عنوان AmpC-beta-lactamase مثبت در نظر گرفته شدند (۱۰).

آنالیز آماری: نتایج حاصل از مطالعه به کمک نرم‌افزار SPSS (USA، Il،Chicago،SPSS Inc) ویرایش ۱۹ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

بیماران در محدوده سنی ۲ تا ۶۰ سال قرار داشتند که اغلب آن‌ها در طیف سنی ۳۰ تا ۴۰ سال بودند. ۵۴ درصد بیماران مرد بودند. در این مطالعه ۱۱۱ سویه *کلبسیلا پنومونیه* مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز نتایج تست‌های تعیین حساسیت دارویی نشان داد که به ترتیب کلستین و ایمی‌پنم موثرترین آنتی‌بیوتیک‌ها بر علیه باکتری‌های جداشده بودند. در بین آنتی‌بیوتیک‌های کلاس بتالاکتام، ایزوله جدایه بهترین پاسخ را به نسل چهارم سفالوسپورین‌ها (۴۴٪/۱) نشان دادند. ایزوله جدایه در کلاس داروهای آمینوگلیکوزیدی مورد بررسی بهترین پاسخ را به آمیکاسین نشان دادند. چهار ایزوله (۳/۶ درصد ایزوله جدایه) به کلستین مقاومت نشان دادند (جدول ۱). در این مطالعه هیچ ایزوله جدایه مقاوم به همه داروها (PDR) مشاهده نشد.

در بررسی نتایج حساسیت دارویی نسبت به سفپیم بر اساس استانداردهای CLSI، ۶/۳ درصد ایزوله‌ها (۷ ایزوله جدایه) با حساسیت وابسته به دوز بودند که ۵ ایزوله جدایه به آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین مقاوم بودند و تنها یک ایزوله جدایه به همه داروهای مورد بررسی حساسیت نشان داد. ۶ سویه از ۷ ایزوله جدایه SDD به آنتی‌بیوتیک‌های کلاس آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین، آمیکاسین) حساسیت نشان دادند (جدول ۲). بررسی الگوی Cross-resistance نشان داد که ۳۳/۳ درصد ایزوله جدایه به داروهای کلاس آمینوگلیکوزیدهای مورد بررسی مقاوم بودند. ۷/۲ درصد ایزوله جدایه *کلبسیلا پنومونیه* مورد

جدول ۱. پروفایل حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه (n=111)

آنتی بیوتیک	Sensitive (%)	Resistant (%)	SDD (%)
Cefepime	44*	56	6.3
Ceftazidime	38	62	-
Cefoxitin	41	59	-
Gentamicin	59	41	-
Amikacin	65	35	-
Ciprofloxacin	67	33	-
Imipenem	88	12	-
Colistin	96	4	-

*Sensitive and SDD (%)

مطالعه Multidrug resistance بودند و در عین حال به ۳ کلاس آنتی‌بیوتیکی بزرگ مورد بررسی یعنی سفالوسپورین‌ها، آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین، آمیکاسین) و کینولون‌ها (سیپروفلوکساسین) مقاوم بودند. ۳۷ ایزوله جدایه همزمان به

جدول ۲- الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه SDD نسبت به سفپیم (n=7)

Strain No.	Sensitive (%)	Resistant (%)
1	Gentamicin, Amikacin, Imipenem, Colistin	Cefoxitin, Ciprofloxacin, Ceftazidime
2	Imipenem, Colistin, Cefoxitin, Ceftazidime	Gentamicin, Amikacin, Ciprofloxacin
3	Ciprofloxacin, Gentamicin, Amikacin, Imipenem, Colistin	Cefoxitin, Ceftazidime
4	Gentamicin, Amikacin, Imipenem, Colistin	Cefoxitin, Ceftazidime, Ciprofloxacin
5	Cefoxitin, Ceftazidime, Gentamicin, Amikacin, Imipenem, Colistin	Ciprofloxacin
6	Gentamicin, Amikacin, Imipenem, Colistin	Cefoxitin, Ciprofloxacin, Ceftazidime
7	Ciprofloxacin, Cefoxitin, Ceftazidime, Gentamicin, Amikacin, Imipenem, Colistin	-

جدول ۳- الگوهای Cross-resistance در ایزوله‌های بالینی کلبسیلا پنومونیه (n=111)

Pattern	Antibiotics	No.
1	Gentamicin, Amikacin	37
2	Cefoxitin, Ciprofloxacin	31
3	Gentamicin, Amikacin, Ciprofloxacin	16
4	Cefoxitin, Ceftazidime, Imipenem, Cefepime	10
5	Ciprofloxacin, Imipenem	10
6	Gentamicin, Amikacin, Imipenem	9
7	Gentamicin, Imipenem, Ciprofloxacin	8
8	Gentamicin, Imipenem, Ciprofloxacin, Cefepime	8
9	Gentamicin, Amikacin, Colistin	1
10	Gentamicin, Amikacin, Colistin, Ciprofloxacin	1

کارباپنم‌ها و کینولون‌ها (سیپروفلوکساسین) پاسخ نداده‌اند. ۱۶ ایزوله جدایه (۱۴/۴ درصد ایزوله جدایه) همزمان به جنتامایسین و آمیکاسین مقاوم بودند (جدول ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

اگرچه توجه بسیاری از محققین بر روی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های جدا شونده از بیماران در بیمارستان‌ها و نیز باکتری‌هایی که به طور مستقیم اثر مخرب بر روی سلامتی انسان دارند انجام شده است، اما گسترش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها یک پدیده اکولوژیکی طبیعی است که حاصل بیلیون‌ها سال تکامل است (۱۲). به دلیل استفاده وسیع از آنتی‌بیوتیک‌ها در جهان در بخش‌های مختلف از جمله پزشکی، در درمان حیوانات، کشاورزی، پرورش زنبور عسل و نیز صنایع نفت و دریایی و نیز استفاده در برخی از آزمایشگاه‌ها جهت مطالعات و دستکاری‌های ژنتیکی، فشار تکاملی برای ظهور مقاومت آنتی‌بیوتیکی بسیار بالا است (۱۱-۱۴).

در مطالعه حاضر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های روتین مورد استفاده در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی نسبتا بالا بود و بیشترین مقاومت‌ها به بتالاکتام‌ها (۶۲/۲ درصد مقاومت به سفتازیدیم، ۵۸/۶ درصد به سفوکسیتین، ۵۵/۹ درصد مقاومت به سفپیم) مشاهده شد، ۳۳/۳ درصد ایزوله‌ها به آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین و آمیکاسین) و ۳۳/۳ درصد نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. مطالعات انجام شده در نقاط مختلف جهان نتایج متفاوتی از مقاومت به سیپروفلوکساسین را نشان داده‌اند. به طوری که در مطالعه Paterson و همکاران در سال ۲۰۰۰ بر روی سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* ایزوله شده از بیماران مبتلا به باکتریمی، ۵/۵ درصد ایزوله‌ها مقاوم به سیپروفلوکساسین بوده‌اند (۱۵). در مطالعه‌ای در ترکیه ۴۲ درصد ایزوله‌ها مقاوم به سیپروفلوکساسین بوده‌اند. در آرژانتین، ایالات متحده آمریکا و تایوان به ترتیب ۱۵، ۹ و ۶ درصد ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به سیپروفلوکساسین بوده‌اند. در مقابل در ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* ایجادکننده باکتریمی در آفریقای جنوبی، استرالیا و بلژیک هیچ مورد مقاومت به سیپروفلوکساسین مشاهده نشده است (۱۵). در مطالعه Al-Marzooq و همکاران در سال ۲۰۱۴ در مالزی ۷۱ درصد ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به سیپروفلوکساسین گزارش شده‌اند (۱۶). در مقایسه میزان مقاومت دارویی به سیپروفلوکساسین در بین ایزوله‌های شایع در کشور ما در مقایسه با بسیاری از کشورها از جمله آمریکا، استرالیا، تایوان، آفریقای جنوبی، بلژیک، آرژانتین بسیار بالاتر است به طوری که استفاده از این آنتی‌بیوتیک باید با ملاحظات خاصی صورت گیرد اما نسبت به کشورهای مالزی و ترکیه مقاومت به سیپروفلوکساسین کمتر است (۱۶).

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که ۱۱/۷ درصد ایزوله‌ها به ایمی‌پنم مقاوم هستند که به عنوان دارویی که به عنوان آخرین خط درمانی جهت عفونت ناشی از باکتری‌های گرم منفی استفاده می‌شود مقاومت نسبتا بالایی است. از سوی دیگر ۳/۶ درصد ایزوله‌ها به داروی کلیستین مقاوم بودند که نشان از افزایش مقاومت به این آنتی‌بیوتیک دارد. Marchain و همکاران ۵ سویه *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به کلیستین و کارباپنم را شرح داده‌اند. افزایش استفاده از کلیستین جهت درمان عفونت‌های باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چنددارو منجر به ظهور مقاومت به کلیستین در *کلبسیلا پنومونیه* در سراسر جهان از جمله کشورهای اروپایی شده است و میزان آن در حال افزایش است (۱۷).

ایزوله‌های *کلبسیلا پنومونیه* تولید کننده کارباپنماز به بسیاری از عوامل ضدمیکروبی دیگر مورد استفاده در درمان باکتری‌های گرم منفی از جمله کینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند (۱۸). در مطالعه حاضر (۸ ایزوله) همزمان به آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین، آمیکاسین)، کینولون‌ها (سیپروفلوکساسین) و کارباپنم‌ها (ایمی‌پنم) مقاوم بودند. آنالیز نتایج Cross-resistance نشان داد که ۷/۲ درصد سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* مورد مطالعه دارای مقاومت چنددارویی (Multidrug resistance) بوده و به ۳ کلاس آنتی‌بیوتیکی بزرگ مورد بررسی یعنی سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها و کینولون‌ها مقاوم بودند. ۹ درصد ایزوله‌ها (۱۰ مورد) به هیچ یک از بتالاکتام‌های مورد بررسی پاسخ ندادند، همین طور ۸ سویه همزمان به جنتامایسین، ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین و سفپیم مقاومت نشان دادند. همچنین نزدیک به ۶۰ درصد سویه‌ها به نسل چهارم سفالوسپورین‌ها مقاوم بودند. در مطالعه Barakzahi و همکاران در زاهدان میزان حساسیت به ایمی‌پنم، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین به ترتیب ۵۲٪، ۳۶٪ و ۲۰٪ گزارش شده است. در مقایسه با نتایج مطالعه ما، میزان حساسیت به این داروها در زاهدان بسیار پایین‌تر است که می‌تواند نشان دهنده آن باشد سویه‌های مقاوم در آنجا ممکن است به دلیل رفت و آمد بسیار مهاجران از کشورهای همسایه وارد شده باشند (۱۹). در

مطالعه Mardaneh و همکاران پلی‌میکسین B، کلیستین و ایمی‌پنم موثرترین داروها بر علیه سویه‌های کلبسیلا تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتامار وسیع‌الطف (ESBL) بوده‌اند (۲۰).

سویه‌های SDD مقاومت بالایی به کینولون‌ها (سیپروفلوکساسین) نشان دادند به طوری که ۶ سویه از ۷ سویه SDD به این دارو مقاوم بودند و در نتیجه از کینولون‌ها نباید به عنوان جایگزین جهت درمان عفونت‌های ناشی از این سویه‌ها استفاده نمود. خوشبختانه تمام سویه‌های SDD به کارباپنم‌ها (ایمی‌پنم) حساس بودند و ایمی‌پنم جایگزین مناسبی برای درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های ایجادشونده توسط این سویه‌ها است. همچنین همه سویه‌های SDD به آنتی‌بیوتیک کلیستین حساسیت نشان دادند. از آنجایی که که الگوی مقاومت دارویی در کشورهای مختلف و حتی در مناطق مختلف یک کشور متفاوت است و نیز این پروفایل مقاومت با گذشت زمان و افزایش استفاده از داروها مداوم در حال تغییر است ضرورتا نیاز به بررسی‌های دوره‌ای و منظم الگوی مقاومت به منظور دست‌یابی به یک رژیم درمانی مناسب جهت درمان بیماران است. افراد دارای نقص و ضعف سیستم ایمنی مانند مبتلایان به بیماری HIV، دریافت‌کنندگان داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، دریافت‌کنندگان پیوند عضو، افراد دیالیزشونده، مبتلایان به سرطان، نوزادان و سالخوردگان از گروه‌های در خطر بالای عفونت ناشی از ارگانیسم‌های موجود در مواد غذایی و نیز محیط‌های بیمارستانی هستند. برخی از مقاومت‌ها در نتیجه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در صنایع دیگر از جمله کشاورزی، دامداری و پرورش ماهی اتفاق می‌افتد. زیرا در این صنایع از برخی داروهای ضدمیکروبی جهت افزایش تولید، باردهی و در نتیجه رسیدن به سود اقتصادی بالاتر استفاده می‌شوند (۲۱-۲۸).

همه نتایج حاصل از مطالعه حاضر نگران کننده و نشان از افزایش رو به رشد مقاومت‌های چنددارویی در بین باکتری‌های بیماری‌زای بیمارستانی دارد. انتقال این ایزوله‌های بیمارستانی به افراد جامعه ممکن است سبب گسترش مقاومت دارویی و بیماری‌زایی در جامعه به ویژه در افرادی که دارای ضعف سیستم ایمنی هستند، شود. نتایج حاصله نشان از آن دارد که آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام روتین عملا در درمان عفونت‌های بیش از ۵۵ درصد ایزوهای *کلبسیلا پنومونیه* موثر نیستند و استفاده از آن‌ها در درمان علاوه بر بالا رفتن هزینه‌های درمانی سبب بروز هر چه بیشتر مقاومت دارویی خواهد شد؛ در نتیجه ضرورتا پیشنهاد می‌شود که رژیم درمانی مورد استفاده توسط پزشکان حتما بر اساس نتایج آنتی‌بیوگرام انجام شده توسط آزمایشگاه میکروب‌شناسی بالینی باشد.

تشکر و قدردانی

از همکاری آزمایشگاه میکروب‌شناسی بیمارستان قطب‌الدین شیراز نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clinical Microbiology Reviews. 2005; 18 (4):657-686.
2. Adams-Sapper S, Nolen S, Donzelli GF, Lal M, Chen K, Justo da Silva LH, et al. Rapid induction of high-level carbapenem resistance in heteroresistant KPC-producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(6):3281-9.
3. Karabinis A, Paramythiotou E, Mylona-Petropoulou D, Kalogeromitros A, Katsarelis N, Kontopidou F, et al. Colistin for Klebsiella pneumoniae-associated sepsis. Clin Infect Dis. 2004; 38(1): 7-9.
4. Deleo FR, Chen L, Porcella SF, Martens CA, Kobayashi SD, Porter AR, et al. Molecular dissection of the evolution of carbapenem-resistant multilocus sequence type 258 Klebsiella pneumoniae. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111(13):4988-93.
5. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F, NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson DK, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae with wholegenome sequencing. Sci Transl Med. 2012; 4(148): 116.
6. Vuotto C, Longo F, Balice MP, Donelli G, Varaldo PE. Antibiotic Resistance Related to Biofilm Formation in Klebsiella pneumoniae. Pathogens. 2014; 3(3):743-58.
7. Varaldo PE, Nicoletti G, Schito GC, Maida A, Facinelli B, Stefani S, et al. Circulation in Italy of beta-lactamase-producing strains within the major groups of bacterial pathogens. Eur J Epidemiol. 1990; 6(3):287-92.

8. Traub WH, Schwarze I, Bauer D. Nosocomial outbreak of cross-infection due to multiple-antibiotic-resistant Klebsiella pneumoniae: Characterization of the strain and antibiotic susceptibility studies. Chemotherapy. 2000; 46 (1):1-14.
9. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. South Med J. 2011; 104(1):40-5.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2014; 31(1).
11. Rabani Z, Mardaneh J. Emergence of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa: Detection of Isolates harboring blaCTX gene causing infections in hospital and determination of their susceptibility to antibiotics. Armaghane danesh. 2015; 20 (8):689-705.
12. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. PLoS One. 2012; 7(4): 34953.
13. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. Nature. 2011; 477(7365):457-61.
14. Hernández J, Stedt J, Bonnedahl J, Molin Y, Drobni M, Calisto-Ulloa N, et al. Human-associated extended-spectrum β-lactamase in the Antarctic. Appl Environ Microbiol. 2012; 78(6):2056-8.
15. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in Klebsiella pneumoniae isolates causing bacteremia. Clin Infect Dis. 2000; 30(3):473-8.
16. Al-Marzooq F, Mohd Yusof MY, Tay ST, et al. Molecular analysis of ciprofloxacin resistance mechanisms in Malaysian ESBL-producing Klebsiella pneumoniae isolates and development of mismatch amplification mutation assays (MAMA) for rapid detection of gyrA and parC mutations. Biomed Res Int. 2014; 2014:601630.
17. Ah YM, Kim AJ, Lee JY. Colistin resistance in Klebsiella pneumoniae. Int J Antimicrob Agents. 2014; 44(1):8-15.
18. Poorabbas B, Mardaneh J, Rezaei Z, et al. Nosocomial infections: multicenter surveillance of antimicrobial resistance profile of Staphylococcus aureus and Gram negative rods isolated from blood and other sterile body fluids in Iran. Iranian Journal of Microbiology. 2015; 7(3):127-135.
19. Barakzahi M, Hormozi B, Rashki A, et al. Prevalence of Extended Spectrum β-Lactamase in Klebsiella pneumonia Isolates in a Teaching Hospital of Zahedan City, Iran. Avicenna Journal of Clinical Microbiology and Infection. 2014; 1(3): e22934.
20. Mardaneh J, Anvarinejad M, Abbasian A, Abbasi P, Rafaatpour N, Dehyadegari M, et al. Emergence of Multi-Drug Resistant ESBL Producing Strains among Enterobacteriaceae Members Isolated from Patients Blood Samples in South of Iran. ISMJ. 2015; 18 (5):970-981.
21. Anvarinejad M, Pouladfar Gh, Japoni A, et al. Isolation and Antibiotic Susceptibility of the Microorganisms Isolated from Diabetic Foot Infections in Nemazee Hospital, Southern Iran. Journal of Pathogens. 2015.
22. Mardaneh J, Soltan-Dallal MM. Isolation and Identification of E. cowanii from Powdered Infant Formula in NICU and Determination of Antimicrobial Susceptibility of Isolates. Iran J Pediatr. 2014; 24(3):261-6.
23. Abbasi P, Kargar M, Doosti A, et al. Characterization of Shiga-toxin producing E. coli (STEC) and enteropathogenic E. coli (EPEC) using multiplex Real-Time PCR assays for stx1, stx2, eaeA. Iran J Microbiol. 2014; 6(3):169-74.
24. Mardaneh J, Soltan Dallal MM, Taheripoor M, et al. Isolation, Identification and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Tatumella ptyseos Strains Isolated from Powdered Infant Formula Milk Consumed in Neonatal Intensive Care Unit: First Report from Iran. Jundishapur J Microbiol. 2014; 7(6): e10608.
25. Hassanzadeh P, Hassanzadeh Y, Mardaneh J, et al. Isolation of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from HIV Patients Referring to HIV Referral Center, Shiraz, Iran, 2011-2012. Iran J Med Sci. 2015; 40(6):526-30.
26. Mardaneh J, Dallal MM. Isolation, identification and antimicrobial susceptibility of Pantoea (Enterobacter) agglomerans isolated from consumed powdered infant formula milk (PIF) in NICU ward: First report from Iran. Iran J Microbiol. 2013; 5(3):263-7.
27. Shaghaghian S, Pourabbas B, Alborzi A, Askarian M, Mardaneh J. Vancomycin-Resistant Entrococci colonization in chronic hemodialysis patients and its risk factors in southern Iran (2005-2006). Iran Red Crescent Med J. 2012;14(10):686-91.
28. Abbaspour S, Mardaneh J, Ahmadi K. The survey of shigellosis frequency and determination of antibiotic resistance profile of isolated strains from infected children in Tehran. ISMJ. 2014; 17 (1):42-48

Original Article

Klebsiella pneumoniae Infections in Hospitalized Patients: Characterization of Antibiotic Cross-resistance and Detection of Cefepime Susceptible-dose Dependent (SDD) Strains

Pourali Sheshblouki GH [1, 2], Mardaneh J [3*], Hosseinzadeh Z[4]

1- Department of Microbiology, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
2- Department of Microbiology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
3- Department of Microbiology, School of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran
4- Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 26 Sep 2015 Accepted: 11 Feb 2016

Abstract

Background & Objective: *Klebsiella pneumonia* (*K. pneumoniae*) is a Gram-negative enteric bacterium that causes nosocomial infections. The aims of the present study were to identify *Klebsiella pneumoniae* infections in hospitalized patients: characterization of cross-resistance and antibiotic resistance patterns in isolates and detection of cefepime susceptible-dose dependent in strains.

Materials & Methods: In the present study (during 2014-2015), samples were collected from patients hospitalized in Ghotbadden, Faghihi and Nemazee hospitals (Shiraz, Iran). The isolates were identified as *K. pneumoniae*, based on the biochemical tests embedded in the API-20E system. The susceptibility testing (disc diffusion) was performed according to the clinical and laboratory standards institute guidelines (CLSI 2014). The dDetection of cefepime susceptible-dose dependent (SDD) was performed. The detection of *AmpC β-lactamases* producing strains was *done* based on the cefoxitin and cefepime disk tests.

Results: In this study 111 strains of Klebsiella pneumoniae were isolated. The less effective drug was ceftazidime (37.8% were sensitive). All SDD strains were susceptible to colistin and imipenem. Colistin (96.4%) and imipenem (88.3%) were the most effective antibiotics against isolates. Respectively, 41.4% and 35.1% isolates displayed resistance to gentamicin and amikacin. All colistin resistant isolates were imipenem sensitive.

Conclusion: Carbapenem drugs are effective against Klebsieella pneumoniae infections. These results indicate that multidrug-resistant strains of *K. pneumoniae* are rising. The routine investigation and reporting of antibiotics resistance profile in patients presenting with Klebsiella infections is suggested.

Keywords: Hospitalized patients, Bacterial infection, Klebsiella pneumoniae, Antibiotic resistance pattern, Susceptible-dose dependent

***Corresponding author: Jalal Mardaneh**, Department of Microbiology, School of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran.
Email: Jalalmardaneh@yahoo.com.