مجله دنیای میکروب‌ها
سال هشتم شماره اول (پیاپی ۲۲) بهار ۱۳۹۴
صفحات ۷۵-۶۴

Original Article

# پایش بیمارستانی مقاومت باکتری های *انتروباکتر* و *اشریشیاکلی* نسبت به کاربا‌پنم ها در سویه های دارای مقاومت دارویی چندگانه در شهر اصفهان

**داریوش شکری*[1]، سینا مباشری زاده[2]، سید مسیح فاطمی[3]، رضا مویدنیا[4]، مهسا صادقی نایینی[5]**

[1]دانشجوی دکتری ، مرکز تحقیقات بیماری های گرمسیری و عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، [2]دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات عفونت های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، [3]کارشناس ارشد، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، [4]دانشجوی دوره تخصصی، گروه پاتولوژی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، [5]کارشناس، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## چکیده

*سابقه و هدف:* مقاومت باکتری های خانواده انتروباکتریاسه به داروهای کاربا‌پنم در حال افزایش می باشد. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی مقاومت به داروهای کاربا‌پنم در باکتری های *انتروباکتر* و *اشریشیاکلی* مقاوم به چند دارو (MDR)، تعیین الگوی استاندارد مقاومت آنتی بیوتیکی و بررسی فراوانی آنزیم کاربا‌پنماز (KPC) در این سویه ها انجام شد.

*مواد و روش ها:* این مطالعه به صورت مقطعی-توصیفی بر روی ۳۰۰ نمونه بالینی جمع آوری شده از سه بیمارستان شهر اصفهان انجام شد. الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری ها با روش انتشار دیسک تعیین گردید. در سویه های مقاوم به کاربا‌پنم ها کمترین غلظت ممانعت کننده رشد (MIC) با روش E-test برای ایمی پنم و مروپنم محاسبه شد. مقاومت نسبت به ۳۱ آنتی بیوتیک مختلف از ۱۷ کلاس آنتی بیوتیکی بررسی گردید. فراوانی سویه های MDR، مقاوم دارویی گسترده (EDR) و مقاوم دارویی همه جانبه (PDR) تعیین گردید. همچنین در این سویه ها میزان مقاومت آنزیم KPC با روش فنوتیپی بررسی شد.

*یافته ها:* در مجموع ۱۹۱ سویه *اشریشیاکلی* و ٤٣ سویه *انتروباکتر* جداسازی شدند که به ترتیب ۱۵۱ (۷۹ درصد) و ۳۵ (۸۱ درصد) مورد از آنها MDR بودند. مؤثرترین آنتی بیوتیک ها در هر دو باکتری شامل کاربا‌پنم ها، تازوسین، آمیکاسین، سفپیم و نیتروفورانتوئین بودند. ۵ سویه *اشریشیاکلی* (۳/۳ درصد) و ۳ سویه *انتروباکتر* (۸/٦ درصد) غیرحساس به کاربا‌پنم ها بودند و نتایج MIC تأییدکننده آن بود. از این ۸ سویه مقاوم، ۷ سویه MDR بودند و تنها یک سویه *اشریشیاکلی* به عنوان XDR شناخته شد. هیچ سویه PDR مقاوم به تمامی آنتی بیوتیک ها وجود نداشت. آنزیم KPC در ٤ سویه (۲/٦ درصد) *اشریشیاکلی* و ۲ سویه (۵/۷ درصد) *انتروباکتر* مثبت بود.

*نتیجه گیری:* مطالعه حاضر نشان دهنده فراوانی بسیار بالای سویه های MDR در میان بیماران بستری در بیمارستان های شهر اصفهان بود. این امر نیاز فوری به بازنگری و اصلاح الگوی مصرف آنتی بیوتیک ها در این بیمارستان ها را نشان می دهد.

*واژگان کلیدی:* *اشریشیاکلی* ، *انتروباکتر*، کاربا‌پنم ها، *کلبسیلا نمونیه* کاربا‌پنماز (KPC).

دریافت مقاله: شهریور ماه ۹۳ پذیرش برای چاپ: آذر ماه ۹۳

## مقدمه

بر اساس اعلام سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization = WHO) باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک از مهم ترین خطرات تهدیدکننده سلامت عمومی به شمار می روند. به طوری که هر ساله موجب درصد فراوانی از مرگ و میرهای بیمارستانی می گردند (۱). باکتری های موجود در خانواده انتروباکتریاسه به دلیل فراوانی بسیار بالا در

*) آدرس برای مکاتبه: اصفهان، مرکز تحقیقات بیماری های گرمسیری و عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. تلفن: ۰۹۳۵۸٤۲۰۱٤٤ پست الکترونیک: Dariush.shokri61@yahoo.com

Archive of SID
www.SID.ir

جوامع مختلف دارای اهمیت بیشتری می باشند. از این میان دو جنس *اشریشیاکلی* (*Escherichia coli*) و *انتروباکتر* (*Enterobacter*) به دلیل فراوانی بالا و ایجاد عفونت های مختلف دارای اهمیت ویژه ای هستند (۲). معرفی کاربانیم ها (ارتاپنم، ایمی پنم، دوری پنم و مروپنم) به دنیای پزشکی پیشرفت بزرگی در درمان بیماری های ناشی از باکتری های مقاوم به بتالاکتام بوده است (۵-۳).

به دلیل طیف وسیع فعالیت آنها و پایداری در مقابل هیدرولیز توسط اغلب بتالاکتامازها، کاربانیم ها داروهای انتخابی برای درمان عفونت های ناشی از باسیل های گرم منفی مقاوم به پنی سیلین یا سفالوسپورین می باشند (٤). کاربانیم ها با مهار سنتز دیواره سلولی در باکتری ها موجب افزایش نفوذپذیری غشای خارجی سلول ها و اثر بر روی سیستم پمپ ترشحی (Efflux) می گردند (٤ و ٥). با این وجود ظهور بتالاکتامازهای هیدرولیز کننده کاربانیم با واسطه پلاسمید و انتشار آنها در میان باکتری های گرم منفی به ویژه خانواده انتروباکتریاسه در حال افزایش می باشد (٥).

مکانیسم مقاومت به کاربانیم شامل کاهش بیان پروتئین های غشای خارجی، افزایش فعالیت سیستم پمپ ترشحی و تولید بتالاکتامازهای کاربانیماز (هیدرولیز کننده کاربانیم) می باشد (۳ و ٤). آنزیم KPC ( *کلبسیلا نمونیه* کاربانیماز) یکی از آنزیم های هیدرولیزکننده کاربانیم است که بر روی پلاسمیدهای قابل انتقال یافت شده اند. بنابراین می توانند به سرعت در بین باکتری های مختلف مبادله شوند و باعث ایجاد مقاومت شدید گردند (٤ و ٥).

تشخیص نوع این باکتری ها و بررسی نوع مکانیسم مقاومت در آنها به منظور دستیابی به بهترین راهکار برای حذف آنها قابل اهمیت می باشد. از طرف دیگر تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی این باکتری ها به منظور به دست آوردن آنتی بیوتیک های کارا و قابل استفاده بر علیه این باکتری ها امر اساسی در درمان آنها است.

دسته بندی های مختلفی برای ارگانیسم های مقاوم در مقالات پزشکی یافت می شود. مهم ترین آنها شامل سه دسته مقاومت دارویی چندگانه (MDR: Multidrug resistant), مقاومت دارویی گسترده (EDR: Extensively drug resistant) و مقاومت دارویی همه جانبه (PDR: Pandrug resistant) می باشد (۱ و ٦). تا سال ۲۰۱۱ تعریف استانداردی برای این مفاهیم وجود نداشت. تا اینکه در این سال یک الگوی استاندارد مقاومت در چند باکتری اصلی مقاوم از جمله در خانواده انتروباکتریاسه به وسیله مرکز کنترل بیماری ها (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) پیشنهاد گردید. به طوری که برای این خانواده باکتریایی به کمک ۳۱ آنتی بیوتیک مختلف از ۱۷ کلاس آنتی بیوتیکی استانداردسازی انجام پذیرفت (٦).

بر اساس این تعاریف در بین باکتری های یاد شده، با توجه به نوع باکتری و آنتی بیوتیک های پیشنهاد شده توسط موسسه استاندارد آزمایشگاهی و بالینی (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) برای هر باکتری، یک باکتری MDR به عنوان غیرحساس به حداقل یک عامل در ۳ یا تعداد بیشتری از دسته های ضدمیکروبی در نظر گرفته می شود. سویه های XDR غیرحساس به حداقل یک عامل در همه به جز ۲ یا یک دسته ضدمیکروبی (یعنی سویه باکتری حساس به یک یا دو دسته باقی می ماند). سویه PDR غیرحساس به همه عوامل در همه دسته های ضدمیکروبی (یعنی هیچ عامل به عنوان حساس برای آن ارگانیسم در نظر گرفته نمی شود). بنابراین یک سویه باکتریایی که به عنوان XDR در نظر گرفته می شود، MDR نیز می باشد (٦). تاکنون این استانداردسازی در ایران انجام نشده است و محققان ایرانی از تعاریف مختلفی در مقالات و تحقیقات خود بهره جسته اند.

استانداردسازی به دلایل زیر کاملاً لازم و ضروری به نظر می رسد: سازگاری با اصطلاحات بین المللی علمی استاندارد برای تعریف ارگانیسم هایی که به تعداد عمده ای از داروهای فعال درمانی مقاوم هستند، ارتقای مقایسه الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی، ارزیابی و مقایسه دقیق مطالعات اپیدمیولوژیکی بومی، منطقه ای و جهانی و نیز سهولت بخشی به تبادل

Archive of SID



www.SID.ir

اطلاعات مربوط به این باکتری ها (٦). از طرف دیگر شناسایی باکتری های دارای این مقاومت ها به منظور مقایسه آن با باکتری های مشابه دیگر در جهان یک دید کلی نسبت به نوع باکتری ها و نحوه برخورد با آنها را به منظور حذف و یا کنترل آنها را فراهم می کند. با توجه به اهمیت معرفی آنتی بیوتیک هایی که ممکن است بر روی باکتری های مقاوم دارویی بومی ایران اثرگذار باشند ضرورت انجام این استانداردسازی قوت می گیرد.

الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی و نیز فراوانی سویه های دارای الگوی مقاومت دارویی چندگانه در دو جنس *انتروباکتر* و *اشریشیاکلی* در مطالعات مختلفی در جهان و ایران بررسی شده است. این الگوها نشان دهنده میزان متغیر فراوانی آنها می باشد. برای مثال در مطالعات مختلف در ایران بین ٤٣ تا ٦٣/١ درصد از جدایه های *انتروباکتر* و نیز ۳۸ تا ٦٥/٥ درصد از *اشریشیاکلی های* جداسازی شده از بیماران دارای عفونت ادراری دارای مقاومت چندگانه به آنتی بیوتیک ها بودند.

داروهایی مانند نیتروفورانتوئین، ایمی پنم و آمیکاسین به عنوان بهترین داروهای موثر علیه باکتری های یاد شده شناخته شدند (۱۰-۷). میزان مقاومت این باکتری ها به آنتی بیوتیک های خانواده کارباپنم در مطالعات مختلف در ایران و جهان بین ۰/۵ تا ۵ درصد گزارش شده است (١٤-١١).

هدف از این پژوهش بررسی فراوانی مقاومت و تعیین کمترین غلظت مهاری نسبت به داروهای کارباپنم در سویه های با مقاومت دارویی چندگانه (MDR) در باکتری های *انتروباکتر* و *اشریشیاکلی*، تعیین الگوی جدید استاندارد مقاومت آنتی بیوتیکی بر اساس تعریف جدید CDC و بررسی فراوانی آنزیم کارباپنماز KPC در سویه های یاد شده در ۳ بیمارستان شهر اصفهان بود.

## مواد و روش ها

*الف) جداسازی و شناسایی باکتری ها:* این مطالعه به صورت مقطعی-توصیفی بر روی ۳۰۰ نمونه بالینی (شامل نمونه های ادرار میانی، تنفسی، مایعات استریل شامل مایع مغزی-نخاعی (CSF)، مایع شکمی (پریتوان)، مایع پریکاردیال و خون) جمع آوری شده از بیمارستان های الزهرا، امین و شهید بهشتی در شهر اصفهان از اردیبهشت ماه ۹۱ تا بهمن ماه ۹۲ انجام شد. به منظور شناسایی باکتری های *اشریشیاکلی* و *انتروباکتر* از آزمون های بیوشیمیایی مانند TSI، MR، VP، سیمون سیترات، اوره از، SIM، لیزین دکربوکسیلاز، اورنیتین دکربوکسیلاز، فنیل آلانین دآمیناز و ONPG استفاده گردید (۱۵).

*ب) ارزیابی حساسیت آنتی بیوتیکی و الگوهای مقاومت جدید* PDR، MDR و XDR: حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های مورد بررسی با روش انتشار دیسک مطابق با توصیه مؤسسه استاندارد آزمایشگاهی و بالینی (CLSI) (١٦) نسبت به ۱۳ آنتی بیوتیک شامل آمپی سیلین (µg ۳۰)، آمیکاسین (µg ۳۰)، ایمی پنم (µg ۱۰)، مروپنم (µg ۱۰)، ارتاپنم (µg ۱۰)، دوری پنم (µg ۱۰)، جنتامایسین (µg ۱۰)، سیپروفلوکساسین (µg ۵)، سفپیم (µg ۳۰)، نیتروفورانتوین (µg ۳۰)، سفوتاکسیم (µg ۳۰)، سفتازیدیم (µg ۳۰) و پیپراسیلین/تازوباکتام (µg ۱۰۰/۱۰) شرکت Mast انگلیس) مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین در سویه های مقاوم به کارباپنم ها (شامل ارتاپنم، مروپنم، ایمی پنم و دوری پنم) مقاومت نسبت به تمامی آنتی‌بیوتیک‌های معرفی شده توسط مرکز کنترل بیماری ها (CDC) در سال ۲۰۱۱ که شامل ۳۱ آنتی بیوتیک مختلف از ۱۷ کلاس آنتی بیوتیکی بود مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱). بر اساس این جدول الگوهای مقاومت جدید PDR، MDR و XDR به صورت زیر تعریف گردید. MDR: مقاوم به حداقل یک عامل در ۳ یا تعداد بیشتری از دسته های آنتی بیوتیکی در جدول ۱.

XDR: مقاوم به حداقل یک عامل در تمامی دسته های آنتی بیوتیک به جز یک یا دو دسته.

PDR: مقاوم به تمامی عوامل ضدمیکروبی در همه دسته های لیست شده.

*ج) بررسی فنوتیپی مقاومت KPC:* به منظور شناسایی اولیه باکتری های دارای مقاومت KPC مطابق با پیشنهاد CLSI در سویه های جداسازی شده عدم حساسیت (مقاومت و یا

Archive of SID



www.SID.ir

جدول ۱: گروه ها و عوامل ضد میکروبی مورد استفاده برای تعریف PDR، MDR و XDR در خانواده انتروباکتریاسه (٦).

| گروه آنتی بیوتیک | انواع |
|---|---|
| آمینوگلیکوزیدها | جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکاسین، نتیلو مایسین |
| سفالوسپورین های ضد MRSA | سفتارولین |
| | تیکارسیلین–کلاوونیک اسید |
| پنی سیلین های ضد سودوموناسی+ مهارکننده های بتالاکتاماز | پی پیراسیلین–تازوباکتام |
| کاربانپم ها | ارتانپم، ایمیپنم، مروپنم، دوری پنم |
| سفالوسپورین های غیر وسیع الطیف نسل اول و دوم | سفازولین، سفوروکسیم |
| سفالوسپورین های وسیع الطیف نسل سوم و چهارم | سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفپیم |
| سفامایسین ها | سفوکسیتین، سفوتتان |
| فلوروکینولون ها | سیپروفلوکساسین |
| مهارکننده های مسیر فولات | تری متوپریم– سولفامتوکسازول |
| گلی سیکلین ها | تیگ سیکلین |
| منوباکتام ها | آزترونام |
| پنی سیلین ها | آمپی سیلین |
| پنی سیلین ها+ مهارکننده های بتالاکتامازها | آموکسی سیلین–کلاوونیک اسید |
| | آمپی سیلین–سولباکتام |
| فنیکول ها | کلرامفینیکل |
| فسفونیک اسیدها | فسفومایسین |
| پلی میکسین ها | کلسیتین |
| تتراسیکلین ها | تتراسیکلین، داکسی سیکلین، مینوسیکلین |

نیمه حساس بودن) به یک یا تعداد بیشتری از آنتی بیوتیک های خانواده کاربانپم و یا مقاومت به یک یا تعداد بیشتری از سفالوسپورین های نسل سوم مانند سفوتاکسیم و سفتازیدیم مورد بررسی قرار گرفت (۱۷). آزمون تأییدی تولید آنزیم به وسیله روش تغییر یافته هاج (Modified Hodge Test) انجام شد (۱۵–۱۱).

در این روش ابتدا سوسپانسیونی از باکتری استاندارد *اشریشیا کلی* ATCC 25922 معادل غلظت نیم مک فارلند تهیه و به کمک نرمال سالین به غلظت یک دهم رسانده شد. سپس با استفاده از سوآب در سطح محیط مولر هینتون آگار به صورت چمنی کشت داده شد. دیسک آنتی بیوتیکی ارتاپنم (۱۰ µg) در مرکز محیط قرار داده شد. در مرحله بعد از باکتری های جدا شده مشکوک به وجود آنزیم کاربانپماز، به کمک سواپ از لبه دیسک ارتاپنم (گذاشته شده در مرکز) تا لبه پلیت به صورت یک خط مستقیم کشیده شد.

در نهایت پلیت ها به مدت ۲٤ ساعت در دمای ۳۵ درجه سیلیسیوس گرماگذاری شدند. سویه های تولیدکننده آنزیم کاربانپماز باعث می شوند که هاله عدم رشد اطراف دیسک مرکزی به شکل مضرس(نمای برگ شبدری) درآید. در حالی که سویه های منفی تغییری در این هاله به وجود نمی آورند و هاله اطراف آنها یک دست باقی می ماند.

*د) تعیین کمترین غلظت ممانعت کننده رشد (MIC):* به منظور تایید نهایی مقاومت نسبت به کاربانپم ها از روش تعیین کمترین غلظت ممانعت کنندگی رشد (MIC) با روش E-test برای آنتی بیوتیک های مروپنم و ایمی پنم استفاده شد.

ابتدا غلظتی برابر نیم مک فارلند از جدایه هایی که به یکی از آنتی بیوتیک های گروه کاربانپم مقاومت داشتند تهیه گردید. نمونه ها بر روی محیط مولر هینتون آگار به روش کشت چمنی به کمک سواب استریل کشت داده شدند. پس از چند دقیقه دو نوار E-test از ایمی پنم و مروپنم بر روی پلیت ها قرار گرفت. پلیت ها به مدت ۲٤ ساعت در انکوباتور ۳۵ درجه سیلیسیوس قرار داده شدند و در نهایت عدد مربوط به MIC آنها قرائت گردید.

## یافته ها

در این مطالعه در مجموع تعداد ۱۹۱ سویه مختلف باکتری

Archive of SID



www.SID.ir

جدول ۲: توزیع تعداد باکتری های جداسازی شده از هر نمونه در مورد سویه های دارای مقاومت حداقل به سه دارو و بیشتر (MDR).

| باکتری | تعداد باکتری جداسازی شده بر اساس نوع نمونه (٪) | | | | | | تعداد کل |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ادرار میانی | زخم یا آبسه | مایعات استریل بدن | نمونه خون | نمونه های تنفسی | سایر نمونه ها | |
| *اشریشیاکلی* | ۱۰۱ (٦٦/۸۹) | ۱۲ (۷/۹٥) | ۸ (٥/۳) | ۲۱ (۱۳/۹۱) | ٦ (۳/۹۷) | ۳ (۱/۹۹) | ۱٥۱ |
| *انتروباکتر* | ۱۸ (٥۱/٤۳) | ٤ (۱۱/٤۳) | ۲ (٥/۷۱) | ۸ (۲۲/۸٦) | ۲ (٥/۷۱) | ۱ (۲/۸٦) | ۳٥ |

*اشریشیاکلی* از نمونه های بالینی مختلف جداسازی و شناسایی شدند. از این میان ۱٥۱ مورد (۷۹ درصد) سویه MDR بودند. همچنین باکتری *انتروباکتر* در ٤۳ نمونه بالینی جداسازی گردید. از این میان ۳٥ مورد (۲۲ سویه *انتروباکتر ائروژنز* و ۱۳ سویه *انتروباکتر کلواکه*) (۸۱ درصد) به عنوان سویه های MDR شناخته شدند. تعداد باکتری های جداسازی شده بر اساس نوع نمونه بالینی در جدول ۲ آمده است.

الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های MDR *اشریشیاکلی* در جدول ۳ نشان داده شده است. همان طور که مشخص است مؤثرترین آنتی بیوتیک ها شامل خانواده های کاربانیم ها، تازوسین، آمیکاسین، سفپیم و نیتروفورانتوئین می باشند. در ٥ سویه این باکتری، مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های خانواده کاربانیم شامل ایمی پنم، مروپنم، دوری پنم و ارتاپنم مشاهده گردید. برای این سویه ها الگوی کامل آنتی بیوتیکی مطابق با الگوی جدید CDC به انجام رسید (جدول ۳).

کمترین غلظت مهار کنندگی رشد (MIC) در مورد این ٥ سویه برای آنتی بیوتیک های مروپنم و ایمیپنم با روش E-test بررسی گردید (شکل ۱ الف و ب). عدد مربوط به MIC نقطه ای است که دو طرف هاله عدم رشد همدیگر را قطع می نمایند. نتایج این روش در جدول ٤ آورده شده است. به جز سویه E2 که میزان MIC در آن معادل ۱/٥ میلی گرم در میلی لیتر بود (نشان دهنده نیمه حساس بودن آن به دو آنتی بیوتیک یاد شده)، در مورد بقیه سویه ها مقاومت کامل به هر دو آنتی بیوتیک مشاهده گردید.

الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های MDR *انتروباکتر* نیز در جدول ٥ نشان داده شده است. در مورد این باکتری موثرترین آنتی بیوتیک ها شامل خانواده کاربانیم ها، تازوسین، آمیکاسین، سفپیم و نیتروفورانتوئین بودند. همچنین این جدول نشان می دهد در ۳ سویه این باکتری مقاومت کامل نسبت به آنتی بیوتیک های خانواده کاربانیم شامل ایمی پنم، مروپنم، دوری پنم و ارتاپنم مشاهده شد. نتایج کمترین غلظت مهار کنندگی رشد (MIC) در مورد این ۳ سویه برای آنتی بیوتیک های مروپنم و ایمیپنم با روش E-test به انجام رسید (شکل ۱ج) (جدول ٤) . این سه سویه دارای مقاومت کامل به هر دو آنتی بیوتیک یاد شده بودند.

آزمون فنوتیپی آنزیم کاربانماز KPC برای ٤ سویه (۲/٦ درصد) *اشریشیاکلی* (سویه های E2، E3، E4 و E5) و ۲ سویه (٥/۷ درصد) *انتروباکتر* (سویه های En2 و En4) مثبت شناخته شد (شکل ۲ و جدول ٤).

برای سویه های *انتروباکتر* و *اشریشیاکلی* که دارای مقاومت به

جدول ۳: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای سویه های MDR باکتری *اشریشیا کلی* با روش انتشار دیسک.

| نام آنتی بیوتیک | تعداد حساس (درصد) | تعداد نیمه حساس (درصد) | تعداد مقاوم (درصد) |
|---|---|---|---|
| آمپی سیلین | ۲۲ (۱٤/٦) | ٥ (۳/۳) | ۱۲٤ (۸۲/۱) |
| تازوسین | ۱۳٦ (۹۰) | – | ۱٥ (۱۰) |
| سفتازیدیم | ٦۰ (۳۹/۷) | ۸ (٥/۳) | ۸۳ (٥٥) |
| سفوتاکسیم | ٥٥ (۳٦/۳) | ٥ (۳/٤) | ۹۱ (٦۰/۳) |
| ایمی پنم | ۱٤٦ (۹٦/۷) | ۱ (۰/۷) | ٤ (۲/٦) |
| مروپنم | ۱٤٦ (۹٦/۷) | – | ٥ (۳/۳) |
| ارتاپنم | ۱٤٦ (۹٦/۷) | – | ٥ (۳/۳) |
| دوری پنم | ۱٤٦ (۹٦/۷) | ۱ (۰/۷) | ٤ (۲/٦) |
| جنتامایسین | ٦۳ (٤۱/۷) | ٥ (۳/۳) | ۸۳ (٥٥) |
| آمیکاسین | ۱۳٦ (۹۰) | ۳ (۲) | ۱۲ (۸) |
| سیپروفلوکساسین | ۷۳ (٤۸/۳) | ۷ (٤/٦) | ۷۱ (٤۷) |
| نیتروفورانتوئین* | ۱۳۲ (۸۷/٤) | ۷ (٤/٦) | ۱۲ (۸) |
| سفپیم | ۱۰۹ (۷۲/۲) | ۳ (۲) | ۳۹ (۲٥/۸) |

*: تنها برای عفونت های ادراری استفاده شده است.

Archive of SID



www.SID.ir

جدول ٤: MIC مروپنم و ایمی پنم در مورد سویه های دارای مقاومت به گروه کارباپنم.

| باکتری / MIC | *انتروباکتر* | | | | *اشریشیاکلی* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | En4 | En2 | En1 | E5 | E4 | E3 | E2 | E1 |
| MIC مروپنم (میکروگرم در میلی لیتر) | ۸ | >۳۲ | ۱٦ | ٦ | ٤ | >۳۲ | ٥/۱ | ۸ |
| MIC ایمی پنم (میکروگرم در میلی لیتر) | >۳۲ | >۳۲ | ۸ | ۱٦ | ۸ | >۳۲ | ٥/۱ | ٦ |
| نتیجه آزمون تغییر یافته هاج (MHT) | مثبت | مثبت | منفی | مثبت | مثبت | مثبت | مثبت | منفی |

کارباپنم ها بودند (سویه های En1، En2، En4، E1، E2، E3، E4 و E5)، الگوی کامل آنتی بیوتیکی مطابق با الگوی جدید CDC به انجام رسید تا میزان فراوانی سویه های MDR، XDR و PDR مشخص گردد (جدول ٦). بر اساس این نتایج و با توجه به تعریف جدید ارائه شده توسط CDC، ۷ سویه به عنوان MDR شناخته شدند. تنها سویه E4 *اشریشیاکلی* که به دو دسته آنتی بیوتیکی (کلرامفینیکل و تیگسیکلین) حساس و به تمامی آنتی بیوتیک های دیگر مقاوم بود، در گروه XDR طبقه بندی شد. در این مطالعه هیچ سویه PDR مقاوم به تمامی دسته های آنتی بیوتیکی مشاهده نگردید.

جدول ٥: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای سویه های MDR باکتری *انتروباکتر* با روش انتشار دیسک.

| نام آنتی بیوتیک | تعداد حساس (درصد) | تعداد نیمه حساس (درصد) | تعداد مقاوم (درصد) |
|---|---|---|---|
| آمپی سیلین | ۱ (۲/۹) | ۱ (۲/۹) | ۳۳ (۹٤/۲) |
| تازوسین | ۲۸ (۸۰) | – | ۷ (۲۰) |
| سفتازیدیم | ۱۲ (۳٤/۳) | ۱ (۲/۹) | ۲۲ (٦۲/۸) |
| سفوتاکسیم | ۱۰ (۲۸/٦) | ۱ (۲/۹) | ۲٤ (٦۸/٥) |
| ایمی پنم | ۳۲ (۹۱/٤) | – | ۳ (۸/٦) |
| مروپنم | ۳۲ (۹۱/٤) | – | ۳ (۸/٦) |
| ارتاپنم | ۳۲ (۹۱/٤) | – | ۳ (۸/٦) |
| دوری پنم | ۳۲ (۹۱/٤) | – | ۳ (۸/٦) |
| جنتامایسین | ۱۲ (۳٤/۳) | ۱ (۲/۹) | ۲۲ (٦۲/۸) |
| آمیکاسین | ۲۳ (٦٥/۷) | ۲ (٥/۷) | ۱۰ (۲۸/٦) |
| سیپروفلوکساسین | ۱۲ (۳٤/۳) | ۲ (٥/۷) | ۲۱ (٦۰) |
| نیتروفورانتوئین* | ۲۷ (۷۷/۲) | ۲ (٥/۷) | ٦ (۱۷/۱) |
| سفپیم | ۲۲ (٦۲/۸) | ۱ (۲/۹) | ۱۲ (۳٤/۳) |

*: تنها برای عفونت های ادراری استفاده شده است.

## بحث

در خانواده انتروباکتریاسه به ویژه جنس های *اشریشیاکلی* و

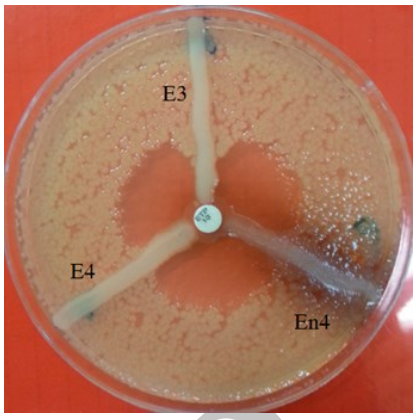
الف ب ج

شکل ۱: تعیین کمترین غلظت ممانعتی (MIC) با روش E-test برای آنتی بیوتیک های مروپنم و ایمی پنم. عدد MIC نقطه ای است که دو طرف هاله عدم رشد همدیگر را قطع کرده اند. الف) عدد MIC در سویه E4 *اشریشیاکلی* برای مروپنم برابر با ٤ و برای ایمی پنم برابر با ۸ می باشد. ب) عدد MIC در سویه E3 *اشریشیاکلی* برای هر دو آنتی بیوتیک مروپنم و ایمی پنم بیشتر از ۳۲ می باشد. ج) عدد MIC در سویه En4 *انتروباکتر* برای آنتی بیوتیک مروپنم برابر با ۸ و برای ایمی پنم برابر با بیشتر از ۳۲ می باشد.

Archive of SID



www.SID.ir




شکل ۲: نتیجه مثبت آزمون تغییریافته هاج به شکل مضرس یا برگ شبدری در سویه های E3، E4 *اشریشیا کلی* و En4/*انتروباکتر*.

*انتروباکتر* مقاومت دارویی بسیار مورد توجه می باشد. زیرا این باکتری ها به عنوان شایع ترین عوامل ایجاد کننده عفونت های انسانی شناخته می شوند (۱ و ۲). با توجه به افزایش روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی در بین این باکتری ها به خصوص در سویه هایی که آنتی بیوتیک های مؤثر گذشته بر آنها اثر درمانی ندارد، داروهای خانواده کاربابنم با توجه به طیف اثر وسیع مورد توجه قرار گرفته اند. با این وجود مقاومت به این داروها نیز چندی بعد گزارش شد (۳ و ۵).

در مطالعه حاضر میزان مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی و نیز مقاومت به خانواده داروهای کاربابنم و نیز الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در جنس های *اشریشیاکلی* و *انتروباکتر* مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعات وسیعی در ایران الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی در این دو جنس بررسی شده است. برای مثال پیمانی (Peymani) و همکاران گزارش کردند که از مجموع ٤۹ جدایه *انتروباکتر کلوآکه* جداسازی شده در چند بخش مراقبت های ویژه (ICU) شهرهای قزوین و تهران، ۲٦ عدد (۵۳/۱ درصد) از جدایه ها دارای الگوی مقاومت دارویی چندگانه بودند. بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی در این جدایه ها نسبت به آموکسی سیلین – کلاونیک اسید (۹۸ درصد) و آمپی سیلین (۹۵/۹) بود. همچنین ۱/٤ درصد از آنها نسبت به داروهای کاربابنم مقاومت نشان دادند (۷). در مطالعه بابایی (Babai) و همکاران در سال ۲۰۱۲ میزان ٤۵/۵۲ درصد از *اشریشیاکلی* های جداسازی شده از بیماران دارای عفونت ادراری دارای مقاومت چندگانه به آنتی بیوتیک ها بودند. آنتی بیوتیک های نیتروفورانتوئین، ایمی پنم و آمیکاسین به عنوان بهترین داروهای موثر علیه این باکتری شناخته شدند (۸).

مطالعه نوروزی (Nourouzi) و همکاران نیز نشان داد که *اشریشیاکلی* های جداسازی شده از بیماران دارای عفونت ادراری دارای بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک کوتری موکسازول بودند. مؤثرترین دارو نیز آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین با حساسیت ۸۲ درصد بود (۹).

در مطالعه امینی زاده (Aminizadeh) و همکاران در سال ۲۰۱۱ در تهران مشخص شد که از مجموع ۲٤۹ جدایه گرم منفی، بیشترین میزان مقاومت نسبت به سفتازیدیم (٦۸ درصد) و کمترین میزان نسبت به ایمی پنم (٦/۵) در *انتروباکتر* وجود دارد (۱۰). مطالعه ما نشان داد که ۷۹ درصد از سویه های *اشریشیاکلی* و ۸۱ درصد از سویه های *انتروباکتر* دارای مقاومت چندگانه دارویی بودند که نسبت به مطالعات یاد شده میزان بالاتری بود. همچنین مؤثرترین آنتی بیوتیک ها در مورد سویه های جداسازی شده هر دو باکتری شامل داروهای کاربابنم ها (ایمی پنم، مروپنم، دوری پنم و ارتاپنم)، تازوسین، آمیکاسین، سفپیم و نیتروفورانتوئین بودند.

در مطالعه حاضر میزان مقاومت به داروهای کاربابنم در باکتری های *اشریشیاکلی* و *انتروباکتر* به ترتیب برابر با ۳/۳ و ۸/٦ درصد بود. این میزان در مقایسه با مطالعه پیمانی (Peymani) و همکاران (۷) (مقاومت ٤/۱ درصد به کاربابنم ها در *انتروباکتر*)، مطالعه امینی زاده (Aminizadeh) و همکاران (۱۰) (مقاومت ٦/۵ درصد به کاربابنم ها در *انتروباکتر*) و نیز مطالعه بابایی (Babai) و همکاران (۸) (با مقاومت صفر درصد به کاربابنم ها در سویه های *اشریشیاکلی*) دارای میزان بالاتری بود.

در قسمت دیگری از مطالعه حاضر، در سویه های مقاوم به خانواده کاربابنم الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی بر اساس تعریف جدید ارائه شده توسط CDC در دسته های مختلف

Archive of SID



www.SID.ir

جدول ٦: نتایج مقاومت به آنتی بیوتیک های پیشنهادشده توسط CDC در سویه های مقاوم به کاربانم *انتروباکتر و اشریشیاکلی* به منظور تعیین سویه های PDR، MDR و XDR.

| آنتی بیوتیک ها | سویه های *انتروباکتر* | | | | سویه های *اشریشیاکلی* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | En4 | En2 | En1 | E5 | E4 | E3 | E2 | E1 |
| جنتامایسین | R | R | R | R | R | R | S | R |
| توبرامایسین | R | R | R | R | R | R | S | R |
| آمیکاسین | R | R | R | R | R | R | S | S |
| نتیل مایسین | R | R | R | R | R | R | S | R |
| سفتارولین | R | R | R | R | R | R | R | R |
| تیکارسیلین-کلاوونیک اسید | R | R | R | R | R | R | R | R |
| پی پیراسیلین-تازوباکتام | R | R | R | R | R | R | R | R |
| ارتاپنم | R | R | R | R | R | R | R | R |
| ایمی پنم | R | R | R | R | R | R | I | R |
| مروپنم | R | R | R | R | R | R | I | R |
| دوری پنم | R | R | R | R | R | R | R | R |
| سفازولین | R | R | R | R | R | R | R | R |
| سفوروکسیم | R | R | R | R | R | R | R | R |
| سفوتاکسیم | R | R | R | R | R | R | R | R |
| سفتازیدیم | R | R | R | R | R | R | R | R |
| سفپیم | R | R | R | R | R | R | R | R |
| سفوکسیتین | R | R | R | R | R | R | R | R |
| سفوتتان | R | R | R | R | R | R | S | R |
| سیپروفلوکساسین | R | R | R | R | R | R | R | R |
| تری متوپریم- سولفامتوکسازول | R | R | R | R | R | R | S | R |
| تیگ سیکلین | S | S | S | S | S | S | S | S |
| آزترونام | R | R | R | R | R | R | R | R |
| آمپی سیلین | R | R | R | R | R | R | R | R |
| آموکسی سیلین-کلاوونیک اسید | R | R | S | R | R | R | R | R |
| آمپی سیلین-سولباکتام | R | R | S | R | R | R | R | R |
| کلرامفینیکل | S | S | R | S | S | S | I | S |
| فسفومایسین | S | S | I | S | I | S | S | S |
| کلسیتین | S | S | S | S | R | S | S | S |
| تتراسیکلین | R | R | R | R | R | R | R | R |
| داکسی سیکلین | R | R | R | R | R | R | S | S |
| مینوسیکلین | R | R | S | R | R | I | S | S |

S: حساس، R: مقاوم، I: نیمه حساس

آنتی بیوتیکی تعیین گردید که تاکنون در ایران به انجام نرسیده بود. نتایج نشان داد که تنها یک سویه باکتری *اشریشیاکلی* به تمامی آنتی بیوتیک های مورد بررسی به جز دو دسته (کلرآمفینیکل و تیگ سیکلین) حساس بود و به عنوان سویه XDR معرفی گردید. همچنین هیچ سویه PDR که به تمامی دسته های آنتی بیوتیکی مقاومت داشته باشد در بین سویه های بررسی شده وجود نداشت. تمامی سویه های مقاوم به کاربانم باکتری های یاد شده، به دو آنتی بیوتیک کلرامفینیکل و تیگ سیکلین حساسیت کامل داشتند. بنابراین می توان از این دو دارو به عنوان جایگزین کاربانم ها در این باکتری های مقاوم نام برد.

در سال های اخیر گزارشات زیادی از سویه های انتروباکتریاسه

Archive of SID



www.SID.ir

تولیدکننده آنزیم های KPC که بر روی پلاسمید حمل می شوند در جهان گزارش شده است. با وجود آن که این آنزیم ها غالباً در *کلبسیلا نمونیه* یافت شده اند، اما گزارشاتی نیز از حضور این آنزیم ها در سایر باکتری های خانواده انتروباکتریاسه مانند انتروباکتر، *سالمونلا*، *اشریشیاکلی* و *سراشیا* وجود دارد (۲۲-۱٦). در مطالعه حاضر وجود آنزیم کاربانیماز KPC با روش فنوتیپی در باکتری ها مورد بررسی قرار گرفت. آربن (Urban) و همکاران در سال ۲۰۰۸ تعداد ۹ مورد از باکتری *اشریشیاکلی* تولیدکننده آنزیم KPC را در شهر نیویورک در بیمارستان کوئینز را با روش E-test و روش PCR گزارش نمودند (۱۳).

همچنین مطالعه قبلی ما در شهر اصفهان نشان داد که از میان ٤۷۵ سویه انتروباکتریاسه آزمون حضور آنزیم کاربانیماز KPC برای ۲ سویه (۷/۰ درصد) از سویه های *اشریشیاکلی*، ٦۵ سویه (۸۷ درصد) از سویه های *کلبسیلا نمونیه* و یک سویه *پروتئوس ولگاریس* (٦ درصد) از سویه های *پروتئوس* مثبت بود (۲۳). مطالعه حاضر نشان داد که ۲/٦ درصد سویه های *اشریشیاکلی* و ۵/۷ درصد سویه های *انتروباکتر* دارای آنزیم KPC بودند. هرچند تایید نهایی وجود این آنزیم باید با روش مولکولی PCR انجام شود.

در مورد سویه هایی که به آنتی بیوتیک های کاربانیم مقاومت داشتند اما آزمون KPC در آنها منفی شده بود (یک سویه *انتروباکتر* و یک سویه *اشریشیاکلی*) می توان گفت که احتمالاً مکانیسم های دیگر مقاومت به کاربانیم ها مانند وجود آنزیم های متالوبتالاکتاماز درگیر می باشند. برای این موارد باید از روش های شناسایی این مکانیسم ها استفاده نمود (۲۰).

نتایج این مطالعه همانند بررسی های دیگر محققین مانند کازون (Cuzon) و همکاران (۲٤) و پاستران (Pasteran) و همکاران (۲۵) نشان داد که سویه های واجد آنزیم KPC مقاومت بالایی نسبت به سایر آنتی بیوتیک ها مانند آمپی سیلین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، سفپیم، پیپراسیلین/تازوباکتام (تازوسین)، سفوتاکسیم و سفتازیدیم دارند. این امر می تواند به دلیل وجود هم زمان چندین ژن بتالاکتاماز در این جدایه ها باشد.

## نتیجه گیری

به طور کلی مطالعه حاضر نشان دهنده فراوانی بسیار بالای سویه های MDR در میان بیماران بستری در بیمارستان های شهر اصفهان است. این امر بیان گر نیاز فوری به بازنگری و اصلاح الگوی مصرف آنتی بیوتیک ها در این بیمارستان ها می باشد. اگرچه میزان مقاومت به داروهای خانواده کاربانیم در باکتری های مورد مطالعه به اندازه دیگر داروها بالا نبود، اما مصرف بسیار زیاد این داروها در بیمارستان های ایران که در بسیاری از مواقع بدون انجام تعیین حساسیت میکروبی و به عنوان خط اول درمان مورد استفاده قرار می گیرند هشدار دهنده افزایش روزافزون مقاومت به این گروه آنتی بیوتیکی در آینده نزدیک می باشد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل حمایت مالی و همکاری صمیمانه در اجرای این پژوهش کمال امتنان را دارند.

## References

1. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings in 2006. Am J Infect Control. 2007; 35(10): 165-193.
2. Johann DDP, Laupland KB. Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008; 8: 159-166.
3. Jesudason MV. Comparison of two methods to detect carbapenemase & metallo-betalactamase production in clinical isolates. Indian J Med Res. 2005; 121 (5): 780-783.

Archive of SID



www.SID.ir

**4.** Meletis G. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carrying *blaVIM* and *blaKPC* genes. HIPPOKRATIA. 2010; 14(2): 139-140.

**5.** Queenan AM. Carbapenemases: the Versatile β- Lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007; 20(3): 440-458.

**6.** Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2011; 18: 268-281.

**7.** Peymani A, Yeylagh Beigi M, Mohammadi Ghanbarlou M, Najafipour R, Samimi R. Multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* isolated from intensive care units of Qazvin and Tehran hospitals. J Clinic Res. 2014; 3(1): 16-24. [In Persian]

**8.** Babai Z, Mozafarinour A, Frohesh Tehrani H, Arashkia A, Mahdavi S, Bahrami A. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* with multiple drug resistance in outpatients with urinary tract infection in Tehran. Iran J Med Microbiol. 2012; 6(3): 16-24.

**9.** Nourouzi J, Kargar M, Pourshahian F, Kamali M. Study on the prevalence of urinary tract infection by *Escherichia coli*, antibiotic resistance and plasmid profile of isolated bacteria in Jahrom city. Ann Milit Health Sci Res. 2006; 4(13): 745-749.

**10.** Aminizadeh Z, Kashi MS. Prevalence of multi-drug resistance and pandrug resistance among multiple gram-negative species: experience in one teaching hospital, Tehran, Iran. Int Res J Microbiol 2011; 2: 90-95.

**11.** Bulik CC, Fauntleroy KA, Jenkins SG, Abuali M, LaBombardi VJ, Nicolau DP, Kuti JL. Comparison of meropenem MICs and susceptibilities for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates by various testing methods. J Clin Microbiol. 2010; 48: 2402-2406.

**12.** Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, Quale J, Mooty M, Nichani S, Landman D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of Polymyxin B and other agents. J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 128-132.

**13.** Urban C, Bradford PA, Tuckman M, Segal-Maurer S, Wehbeh W, Grenner L, Rahal JJ. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase β-lactamases associated with long-term care facilities. Clin Infec Dis. 2008; 46(11): 127-130.

**14.** Zhang R, Zhou HW, Cai JC, Chen GX. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing β-lactamase KPC-2 in carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolates from Hangzhou, China. J Antimicrob Chemother. 2007; 59(3): 574-576.

**15.** Forbes BA, Saham DF, Wesisfeld AS. Bailley and Scotte's. Diagnostic Microbiology. 3nd ed. USA. from Mosby. Chicago; 1998.

**16.** Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved standard M2–A9, Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013.

**17.** Modified Hodge test for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2007.

Archive of SID



www.SID.ir

**18.** Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, McDougal LK, Carey RB, Thompson A, Stocker S, Limbago B, Patel JB. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2007; 458: 2723-2725.

**19.** Carvalhaes CG, Picão RC, Nicoletti AG, Xavier DE, Gales AC. Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in *Klebsiella pneumoniae*: be aware of false positive results. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 249-251.

**20.** Tsakris A, Voulgari E, Poulou A, Kimouli M, Pournaras S, Ranellou K, Petropoulou D. In vivo acquisition of a plasmid-mediated blaKPC-2 gene among clonal isolates of *Serratia marcescens*. J Clinic Microbiol. 2010; 48(7); 2546-2549.

**21.** Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β-lactamase KPC-2 in intensive care units of Chinese hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 2014-2018.

**22.** Deshpande LM, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: Report from the MYSTIC Program (1999-2005). Diagn Microbiol Infect Dis. 2006; 56: 367-372.

**23.** Shokri D, Mobasherizadeh S, Norouzi M, Yaran M. Isolation and identification of carbapenemase KPC producing strains of Enterobacteriaceae and determination of their antibiotic susceptibility patterns. J Isf Med Sch. 2013; 31(248): 1247-1256. [In Persian]

**24.** Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y. Worldwide diversity of *Klebsiella pneumonia* that produces β-lactamase blaKPC-2 gene. Emerg Infect Dis. 2010; 16(9): 1349-1356.

**25.** Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A. Sensitive screening tests for suspected class a carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2009; 47: 1631-1639.

Archive of SID



www.SID.ir

Journal of Microbial World
Volume 8, No. 1, April 2015

Original Article

# Hospital based surveillance of carbapenem resistance in multidrug-resistant (MDR) strains of *Enterobacter* and *Escherichia coli* in Isfahan

**Dariush Shokri[1], Sina Mobasherizadeh[2], Seyed Masih Fatemi[3], Reza Moayednia[4], Mahsa Sadeghi Naeini[5]**

[1]PhD. Candidate, Tropical and Infection Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[2]PhD. Candidate, Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[3]MS.c., Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[4]Department of Pathology, Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[5]BS.c., Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Archive of SID

## Abstract

*Background & Objectives*: The antibiotic resistant of In Enterobacteriaceae bacteria family to carbapenem drugs is continuously increasing. The aims of this study were to determine the prevalence of carbapenems resistance in multidrug-resistant (MDR) strains of *E. coli* and *Enterobacter* and to determine their standard antibiotic resistance patterns and frequency of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) enzyme in Isfahan.

*Materials & Methods:* This cross-sectional study, was carried out on 300 clinical samples collected from three hospitals in Isfahan. Antibiotic susceptibility of bacteria was determined by disk diffusion method. In carbapenem resistant strains, the minimum inhibitory concentration (MIC) of imipenem and meropenem were calculated by E-test. The resistance rate to 31 antibiotics belonging to 17 classes were evaluated. The frequency of MDR, extended drug resistance (EDR) and pan drug resistant (PDR) strains were determined. The prevalence of the KPC enzyme in these strains was determined by phenotype method.

*Results:* Totally, 191 strains of *E. coli* and 43 *Enterobacter* strains were isolated, among them 151 (79%) and 35 (81%) were MDR respectively. In both bacteria, effective antibiotics were carbapenem, piperacillin/tazobactam, amikacin, cefepime and nitrofurantoin. Five strains of *E. coli* (3.3%) and three strains of *Enterobacter* (6.8%) were resistant to carbapenems and the MIC results confirmed these results. Overall 7 strains out of these 8 strains were MDR and only one strain of *E. coli* was XDR. No PDR strain was detected. KPC enzymes in four *E. coli* strains (6.2%) and two strains (7.5%) belonged to *Enterobacter* strains.

*Conclusion:* This study demonstrated the high prevalence of MDR among hospitalized patients in Isfahan. This results shows the emergent changes in the level of antibiotic utilization in hospitals.

*Keywords:* *Escherichia coli*, *Enterobacter*, Carbapenem, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC).

**Correspondence to**: Dariush Shokri

Tel: +989358420144

E-mail: Dariush.shokri61@yahoo.com

Journal of Microbial World 2015, 8(1): 64-75.



www.SID.ir