مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۵۸، شماره ٦
شهریور ۹٤ ، صفحه ۳۲۲-۳۲۹

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 58, No. 6, P: 322-329
Aug 2015

مقاله اصلی

فراوانی کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده کارباپنماز KPC درنمونه های بالینی مشهد

تاریخ دریافت: ۹٤/۳/۱۲- تاریخ پذیرش: ۹٤/۵/٦

[۱]فاطمه رودباری
[۲]کیارش قزوینی
[۳]سمیه حیدری فورک
[۴]مهدی کوهی نقندر
[۵]سعید عامل جامه دار
[۶]مسعود یوسفی*

۱- استادیار گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر ، ایران
۲- دانشیار گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، مرکز تحقیقات مقاومتهای میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد. ایران
۳- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر ، ایران
۴- کارشناس ارشد، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد. ایران
۵،۶- استادیار گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، مرکز تحقیقات مقاومتهای میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد. ایران
*مشهد- بیمارستان امام رضا، آزمایشگاه مرکزی، مشهد، ایران
تلفن: ۳۸۰۲۲۲۰۶-۵۱-۹۸+
email:youssefim@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه

امروزه تولید بتالاکتاماز توسط کلبسیلا پنومونیه، مشکلات زیادی در درمان این عفونت ها در دنیا ایجاد نموده است.هدف از این مطالعه شناسایی و تعیین شیوع کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده بتالاکتاماز های وسیع الطیف KPC در نمونه های بالینی شهر مشهد در سال ۱۳۹۳ می باشد.

روش کار

در این مطالعه مقطعی که در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان قائم و امام رضا مشهد انجام شد، ۲۸۰ ایزوله کلبسیلا پنومونیه جداشده از نمونه های بیماران پس از تعیین هویت بااستفاده از روش های معمول و تست های بیوشیمیایی مورد مطالعه قرار گرفت. حساسیت این سویه ها در برابر ۱۰ آنتی بیوتیک مختلف با استفاده از روش دیسک دیفیوژن ارزیابی شد و به منظور بررسی وجود آنزیم کارباپنمازKPC از آزمون هاج تغییریافته(MHT) به روش آگار دایلوشن برای مروپنم استفاده شد.

نتایج

بیشترین میزان مقاومت این باکتری در مقابل آنتی بیوتیک های سفازولین(۵۴,۴۴٪) ، سفپیم (۴۹,۴۶٪) ، سفتازیدیم(۴۵,۱۹) ، تری متوپریم سولفامتوکسازول (۴۶,۲۶٪) می باشد. در این بررسی ۱۳۶ نمونه کلبسیلا پنومونیه ESBL بود که ۲۰ عدد از آن ها دارای تست هاج مثبت بوده ، ۳ نمونه MIC آن مساوی ۴ می باشد. ۱۵ نمونه MIC آن ها بیشتر یا مساوی ۸ است.

نتیجه گیری

به طور کلی، نتایج این تحقیق نشان می دهد که مقاومت آنتی بیوتیکی به خصوص مقاومت به کارباپنم ها در این باکتری به دلیل ظهور بتالاکتاماز روبه افزایش می باشد. لذا توجه جدی و پایش مستمر مقاومت جهت کنترل مقاومت ها ضرورتی انکارناپذیر است.

کلمات کلیدی: تست هاج تغییر یافته، کلبسیلا پنومونیه، کارباپنماز

پی نوشت: نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاههای مازندران و علوم پزشکی مشهد که امکان این تحقیق را فراهم آوردند سپاسگزاری می نمایند.

مقدمه

مقاومت باکتری ها به آنتی بیوتیک ها جزء مهم ترین خطرات تهدید کننده ی سلامت انسانها توسط سازمان بهداشت جهانی معرفی شده است که درصد فراوانی از مرگ و میرهای سالانه ی در بیمارستان ها را به خود اختصاص می دهد. به نحوی که سازمان بهداشت جهانی سال ۲۰۱۱ را به عنوان سال مقاومت آنتی بیوتیکی نامید.(۱, ۲)

کلبسیلا پنومونیه یکی از شایع ترین پاتوژن های فرصت طلب گرم منفی است که دارای رابطه ژنتیکی نسبتا نزدیکی با سایر جنس های این خانواده نظیر اشریشیا، سالمونلا، شیگلا و یرسینیا است (۳, ۴). این ارگانیسم جزیی از میکروفلور طبیعی بدن انسان را تشکیل می دهد و حدود یک سوم افراد، ناقل روده ای این میکروب هستند، و یکی از عوامل شایع عفونت های بیمارستانی است(۵).کلبسیلا پنومونیه باعث ایجاد انواعی از عفونت ها در افراد مختلف به ویژه نوزادان می شود که می توان به پنومونی، سپتی سمی، اسهال، ایجاد آبسه در کبد، اندوفتالمیت، منتژیت، و عفونت های ادراری و باکتریمی اشاره نمود که میزان مرگ و میر ناشی از آن بالا است (۵-۹).

آنچه در مورد این باکتری بیشتر جلب توجه می کند، مقاومت بالای آن ها به آنتی بیوتیک های مختلف و گسترش سریع آن ها در بخش های مختلف به خصوص در بخش های مراقبت ویژه است که سبب سپتی سمی و مرگ ومیر بالایی می گردند(۱۰, ۱۱). آنتی بیوتیک های مختلفی جهت درمان عفونت های این باکتری مورد استفاده قرار می گیرد. امروزه، ایزوله های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چندین دارو از علل مهم عفونت های اکتسابی در جامعه و بیمارستان محسوب می شوند. افزایش ظهور مقاومت چند دارویی در بین ایزوله های بیمارستانی به خصوص کلبسیلا پنومونیه گزینه های درمانی را برای درمان عفونت های ایجاد شده به وسیله این باکتری ها محدود ساخته است(۱۰, ۱۱). بر این اساس کاربابنم ها شامل مروپنم و ایمی پنم تکیه گاه درمان عفونت های وخیم با این پاتوژن ها هستند. مطالعات مختلف نشان دادند که این باکتری ها به این آنتی بیوتیک ها نیز مقاوم شده اند، که این خود زنگ خطری در درمان عفونت های ناشی از این ارگانیسم است (۸). بتالاکتامازها ازمهمترین آنزیمهایی هستندکه درایجادمقاومت دخیلند.در سالهای اخیر در برخی از باکتری ها، به ویژه کلبسیلا پنومونیه آنزیم های بتالاکتاماز متعددی از جمله :NDM-1[1]، OXA-48[2] ، OXA-181[3] ، CTX-M-15[4] و KPC[5] با طیف وسیع عملکردی دیده شده است (۷, ۱۲, ۱۳). در این بین اهمیت آنزیم KPC بیشتر است زیرا این آنزیم باعث هیدرولیز طیف وسیعی از داروهای بتالاکتام شامل: مونوباکتامها، کاربابنم ها و سفالوسپورین ها نسل سوم می شود. ژن تولید کننده آن نیز پلاسمیدی است و قادر به انتقال به بسیاری از باکتری ها است(۷, ۱۳). درسال۲۰۱۱، روش فنوتیپی جهت شناسایی و غربالگری سویه های حامل KPC، به محققین معرفی شد. این روش به صورت استفاده از پلیت آگار حاوی ایمی پنم در غلظت یک میلی گرم در لیتر می باشد، اما در همان سال CDC[6]، استفاده از روش های مولکولی مانند Real-time PCR، PCR و تعیین توالی را به میکروبیولوژیست ها پیشنهاد کرد. از آنجا که گزارشات زیادی در مورد میزان شیوع مقاومت با مکانیسم آنزیم bla KPC در سویه های کلبسیلا پنومونیه در ایران وجود ندارد و در شمال شرق ایران نیز گزارشی در این مورد وجود ندارد. این مطالعه برای اولین بار در شمال شرق ایران با هدف تعیین فراوانی مقاومت دارویی و بررسی این مقاومت در سویه های کلبسیلا پنومونیه انجام شد (۱۴).

روش کار:

در این مطالعه مقطعی ۲۸۰ سویه کلبسیلا پنومونیه از بیماران بستری و سرپایی مبتلا به عفونت های ادراری، ریوی، خون و... در سال ۱۳۹۳ از بیمارستان های دانشگاهی قائم و امام رضا در

[1] New-Delhi-methallo-β -lactamase-1
[2] Oxacillinase-48
[3] Oxacillinase181
[4] Cefotaximase-M-15
[5] *Klebsiella Pneumoniae* Producing Carbapenemase
[6] Centre for Disease Control

مشهد جمع آوری شدند. برای شناسایی و تایید این سویه ها بررسی میکروسکوپی، ویژگی های کلنی و رشد در محیط کشت مک کانکی و همچنین آزمایش های بیوشیمیایی شامل توانایی تخمیر لاکتوز و گلوکز، توانایی مصرف سیترات در محیط سیمون سیترات، MRVP، حرکت، احیاء گوگرد، تولید اندول، آنزیم اوره آز، لیزین دکربوکسیلاز و اورنتین دکربوکسیلاز انجام گرفت. سپس همه ایزوله های کلبسیلا پنومونیه در (۷۰-) درجه سیلسیوس در محیط BHI با ۱۵٪ گلیسرول تا زمان انجام آزمایشات بعدی نگهداری شدند(۱۲, ۱۳).

الگوی مقاومت به آنتی بیوتیک در سویه های جداسازی شده نسبت به آنتی بیوتیک های جنتامایسین، آمیکاسین، نیتروفورانتوئین، سیپروفلوکساسین، تری متوپریم- سولفامتوکسازول، سفازولین، سفپیم، سفتازیدیم، سفتازیدیم +کلاوولانیک اسید و ایمی پنم به روش دیسک دیفیوژن (دیسک های خریداری شده ازشرکتRosco) بر روی محیط مولر هینتون آگار و با روش استاندارد Kirby-Bauerبر اساس راهنمای موسسه استاندارد آزمایشگاهی و کلینیکی (CLSI یا Clinical andLaboratory Standards Institute) تعیین شد. براساس پیشنهادCLSI، در سویه های جداسازی شده، عدم حساسیت به یکی یا بیشتری از آنتی بیوتیک های خانواده کاربانم از جمله ایمی پنم، ارتانم، مروپنم و یا مقاومت به یکی یا تعداد بیشتری از سفالوسپورین های نسل سوم از جمله سفوتاکسیم و سفتازیدیم برای شناسایی اولیه ی باکتری های احتمالی دارای مقاومت KPC مورد توجه قرار گرفت(۱۲, ۱۳).

آزمون تاییدی تولید آنزیم کاربانماز مورد نظر توسط آزمون هاج تغییر یافته انجام شد. دراین روش، ابتدا سوسپانسیونی از باکتری استاندارد E. coli ATCC 25922 که به غلظت معادل کدورت نیم مک فارلند رسیده بود، تهیه گشت و به کمک نرمال سالین به ۰/۱ رقیق شد. سپس با استفاده از سوآب در سطح محیط مولر هینتون آگار به صورت چمنی کشت داده شد و دیسک آنتی بیوتیکی مروپنم ۱۰ میکروگرم در مرکز محیط قرار داده شد(۴). در مرحله بعد؛ از باکتری های جدا شده مشکوک به وجود آنزیم کاربانماز(ESBL[۷]) ، به کمک سواب از لبه ی دیسک مروپنم (گذاشته شده در مرکز) تا لبه ی پلیت به صورت یک خط مستقیم کشیده شد و در نهایت، پلیت ها به مدت ۲۴ساعت در دمای ۳۵ درجه ی سانتی گراد انکوبه شدند. سویه های تولید کننده ی آنزیم کاربانماز باعث می شوند که هاله ی عدم رشد اطراف دیسک مرکزی به صورت شکل نمای برگ شبدری درآید در حالی که سویه های منفی تغییری در این هاله به وجود نمی آورند وهاله ی اطراف آن ها یکدست باقی می ماند(شکل شماره۱، ۲) (۴, ۷, ۱۲).

پس از انجام تست هاج تغییر یافته به منظور تایید سویه های تولیدکننده کاربانماز، حداقل غلظت مهاری(MIC)[۸]، به کمک روش رقت در آگار(Agar dilution) تعیین گردید. به این صورت که با آماده سازی سوسپانسیون باکتری مطابق با کدورت نیم مک فارلند، باکتری به محیط های مولر هینتون آگار حاوی غلظتهای مختلف مروپنم(۲ و۴ و۸ میکروگرم برمیلی لیتر) تلقیح شد. نتایج بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۵ درجه سانتی گراد بررسی و مطابق با استانداردCLSI[۹] تفسیر شد. سویه هایی که برروی ۲ میکروگرم بر میلی لیتر مروپنم رشد نکند، نسبت به مروپنم نسبتا مقاوم (Intermediate Resistant) می باشند. وسویه هایی که فقط در غلظت ۴میکروگرم بر میلی لیتر به بالا رشد کنند، مقاوم به مروپنم می باشند و مشکوک به تولید کاربانماز می باشند.

نتایج

در این تحقیق از۴۳۰ نمونه کلبسیلا ایزوله شده از هزار نمونه بیماران بستری، ۲۸۰ نمونه (۶۵/۱۱٪) به عنوان کلبسیلا پنومونیه و ۱۵۰ نمونه(۳۴/۸۸٪) به عنوان کلبسیلا اکسی توکا تعیین هویت شدند. در بررسی انجام شده از ۲۸۰ سویه کلبسیلا

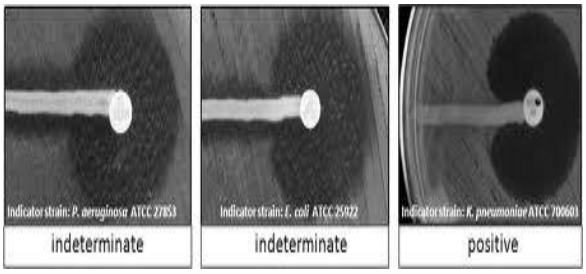
[7] Extended-spectrum beta-lactamase
[8] minimal inhibitory concentration
[9] Clinical and Laboratory Standards Institute

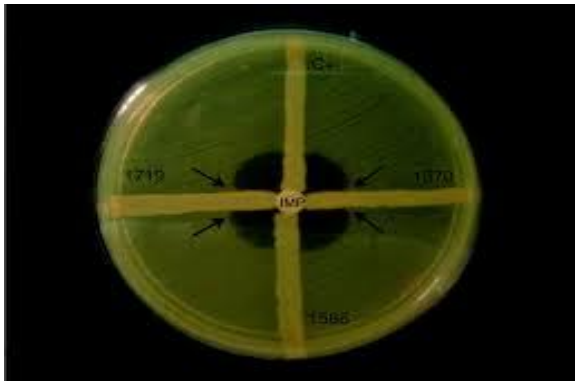
پنومونیه ایزوله شده، ۲۳۳ مورد(۸۰٪) مربوط به عفونت های بیمارستانی(بیماران بستری) و ۵۶ مورد(۲۰٪) مربوط به بیماران سرپایی بودند.

از میان ۱۰ آنتی بیوتیک مورد بررسی، کلبسیلا پنومونیه های ایزوله شده به آنتی بیوتیک های سفتازیدیم و جنتامایسین وتری متوپریم سولفامتوکسازول و سفازولین و سفپیم بالاترین مقاومت و به ایمی پنم و نیتروفورانتوئین کمترین مقاومت را نشان دادند. هم چنین در این مطالعه مشخص گردید که۲۰ نمونه (۷/۱۴٪) از کلبسیلا پنومونیه وجود دارند که به همه این ده آنتی بیوتیک مقاوم هستند.

جدول۱- حداقل غلظت مهاری مروپنم برای تعیین سویه‌های تولید کننده کارباپنماز

حداقل غلظت مهاری			آنتی‌بیوتیک
مقاوم	نامشخص	حساس	مروپنم
≥۴	۲	≤۱	





شکل۱-Modified Hodge test (MHT)

در مرحله بعد، الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله ها به روش دیسک دیفیوژن به انجام رسید. الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای این باکتری به صورت زیر می باشد: میزان مقاومت آنتی بیوتیکی به آنتی بیوتیک های سفتازیدیم، سفتازیدیم+کلاوولانیک،جنتامایسین،نیتروفورانتوئین،سیپروفلو کساسین، تری متوپریم سولفامتوکسازول، سفازولین، آمیکاسین، ایمی پنم، سفپیم به ترتیب ۴۵/۱۹٪، ۳۶/۶۵٪، ۴۱/۶۳٪، ۳۱/۶۷٪، ۳۵/۲۳٪، ۴۶/۲۶٪، ۵۴/۴۴٪، ۳۱/۳۱٪، ۲۴/۹۱٪، ۴۹/۴۶٪ می باشد.

در این مطالعه نشان داده شد که۱۳۶(۴۸/۵۷٪) مورد از نمونه ها ESBL بودند. این باکتری هایESBL برای انجام تست هاج انتخاب شدند، ۱۷ نمونه تست هاج آن ها مثبت شده، (شکل شماره۲) و۳ نمونه از نظر تست هاج نامشخص(Indeterminate) بوده است. در مرحله بعد نمونه هایی که تست هاج آن ها مثبت بوده را تست آگار دایلوشن ~~ز~~ انجام داده، کهMIC ۳ سویه مساوی ۲ بود.۲ سویه دارای MIC مساوی ۴ بود. ۱۵ سویه دارای MIC بیشتر یا مساوی ۸ بود (جدول شماره ۱).

بحث

درسال های اخیر،گزارش های زیادی از سویه های انتروباکتریاسه تولید کننده ی آنزیم های KPC در جهان گزارش شده است و هرچند که این آنزیم ها اغلب در کلبسیلا پنومونیه یافت شده اند، اما گزارش هایی از این آنزیم ها در سایر باکتری های خانواده انتروباکتریاسه از جمله در انتروباکتر، سالمونلا و سراشیا وجود دارد. با توجه به این که این دسته از آنزیم های مقاومت برروی پلاسمیدهای قابل انتقال وجود دارند واغلب با عفونت های بیمارستانی همراه می شوند، بنابراین می توانند به سرعت گسترده شوند و باعث ایجاد مقاومت وسیع گردند(۱۵, ۱۶). از طرف دیگر، با توجه به این که باکتری های خانواده انتروباکتریاسه هنوز به عنوان شایع ترین عفونت های انسانی در بین باکتری ها شناخته می شوند وایجاد مقاومت در

آن ها به خصوص اگر این مقاومت برروی پلاسمید حمل شود، می تواند به سرعت در بین جوامع گسترده گردد. بنابراین بررسی مقاومت آن ها از اهمیت ویژه ای در کنترل عفونت های بیمارستانی برخوردار است. هدف از این مطالعه بررسی الگوی مقاومت کلبسیلا پنومونیه به آنتی بیوتیک های معمول تجویز شده به بیماران بستری و سرپایی می باشد تا اطلاعات لازم جهت سیاست گذاری مناسب برای تجویز آنتی بیوتیک و پیشگیری از افزایش مقاومتهای آنتی بیوتیکی حاصل شود.بدیهی است تعیین حداقل غلظت مهاری و بررسی مقاومت های آنتی بیوتیکی، در تجویزآنتی بیوتیک صحیح موثر است و تجویز آنتی بیوتیک صحیح، اهمیت ویژه ای در کنترل مقاومت های آنتی بیوتیکی در عفونت های بیمارستانی دارد(۴, ۱۲, ۱۳).

مطالعات تایید می کنند که مقاومت کلبسیلا پنومونیه به آنتی بیوتیک های روتین یکی از مشکلات مهم در کشور ما نیز می باشد.

در مطالعه دیگر که توسط امیر مظفری و همکاران درتهران در سال۲۰۰۷ انجام شد، نرخ مقاومت چند دارویی در ۳۰۳ کلبسیلا پنومونیه، ۶۰,۲٪ بوده و ۱۰۰٪ سویه ها به سفالوسپورین ها(سفالوتین،سفیکسیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم، سفتازیدیم وسفتیزوکسیم) مقاوم بوده. مقاومت به تتراسایکلین، نالیدیکسیک اسید، کوتریموکسازول، ایمی پنم، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوئین به ترتیب۸۰٪، ۴۰/۳٪، ۵۳/۲٪، ۵۶/۴٪، ۲۴/۱٪، ۲۳/۳٪ بوده (۷).

در یک مطالعه مشابه دیگر توسط نسترن زاده در سال۲۰۱۰ در تهران، مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری کلبسیلا پنومونیه برای ۷۶۵۵ نمونه ادرار مورد آزمایش قرار گرفت. بالاترین نرخ مقاومت به آنتی بیوتیک به آموکسی سیلین(۹۸/۶٪)بود. مقاومت به کوتریموکسازول، نیتروفورانتوئین، سفتازیدیم، سفاوتین، جنتامایسین، تتراسایکلین، نالیدیکسیک اسید، کلرامفنیکل، نورفلوکساسین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و ایمی پنم به ترتیب ۹۵/۸٪، ۹۴/۴٪، ۸۰/۵٪، ۷۷/۷٪، ۶۷/۷٪، ۷۳/۶٪، ۷۲/۲٪، ۵۸/۳٪، ۴۸/۶٪، ۴۳٪، ۲۰/۸٪ بود(۷).

در مطالعه دیگر که توسط امینی‌زاده و همکارانش در سال در تهران۲۰۱۱ انجام شد، مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری کلبسیلاپنومونیه مورد بررسی قرار گرفت. که از ۵۶ نمونه کلبسیلاپنومونیه ۳۲ نمونه مقاوم به چند دارو می‌باشد، که مقاومت به سیپروفلوکساسین، سولفامتوکسازول، سفتازیدیم، ایمیپنم، آمیکاسین، جنتامایسین، نورفلوکساسین به ترتیب ۴۲٪، ۶۴٪، ۸۷٪، ۲٪، ۳۶٪، ۶۳/۵٪، ۴۲٪ بوده(۱۲).

در گزارشی از بیمارستان امام خمینی در تهران در سال ۲۰۱۲، شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در ۱۴۵ سویه کلبسیلا پنومونیه جداشده به شرح زیر است: کاربنی سیلین۹۴٪، پیپراسیلین ۵۵٪، سفوتاکسیم۳۳٪، سفتازیدیم۳۱٪، سفتریاکسون ۲۷٪، سفتیزوکسیم۲۲٪، سیپروفلوکساسین۱۸٪،جنتامایسین۱۷٪، آمیکاسین۱۴٪ و ایمی پنم پایین ترین نرخ مقاومت را در مقایسه با دیگر آنتی بیوتیک ها دارد (۷).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ توسط هاشمی‌زاده و همکارانش در شهرکرد انجام شد، مقاومت کلبسیلاپنومونیه به آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، نیتروفورانتوئین، سفازولین، تری‌متوپریم‌سولفامتوکسازول، سفتازیدیم، تتراسایکلین، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، آزترئونام، جنتامایسین، آمیکاسین، ایمیپنم، مروپنم، سیپروفلوکساسین به ترتیب ۸۱/۷٪، ۱۰/۹٪، ۴٪، ۵۳/۵٪، ۲/۵٪، ۴۳/۱٪، ۴۰/۱٪، ۴۰/۱٪، ۳۲/۲٪، ۴۰٪، ۴۶٪، ۴۱٪، ۳۱٪ بوده است (۲۲).

در مطالعه دیگری که در تهران درسال ۲۰۱۱ انجام شد، مقاومت به ایمیپنم ۹/۱٪ گزارش شده در صورتیکه مقاومت به

ایمیپنم در این مطالعه ۲۴/۹۱٪ گزارش شده است که این افزایش مقاومت به کاربا‌پنم‌ها را نشان می‌دهد (۲۳).

طبق داده‌های گذشته و بررسی که در این مطالعه انجام شده، مقاومت به سفالوسپورین‌ها و کاربا‌پنم‌ها ، تتراسایکلین‌ها، نیتروفورانتوئین و... در حال افزایش می‌باشد. که این خود زنگ خطری برای سلامت بشر می‌باشد.

هم چنین از این داده‌های گذشته و نتایج به دست آمده در این مطالعه به این نتیجه می‌رسیم که کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند دارو روز به روز در حال افزایش است،که بیشترین نرخ آن هم مربوط به عفونت های بیمارستانی است و مقاومت به سفالوسپورین ها و کاربا‌پنم ها که خط درمانی نهایی است، در حال افزایش است. که این برای عفونت های بیمارستانی بسیار نگران کننده می باشد (۴, ۱۳, ۱۷).

مقاومت در برابر کاربا‌پنم ها یکی از مشکلات مهم در درمان عفونت های ناشی از سویه های مقاوم به چند دارو است. اگرچه سویه های KPC حساس به کلستین هستند، اما تجویز آن رایج نیست چون به دلیل عوارض جانبی آن تجویز نمی شود. بنابراین تعیین سویه های KPC به روش فنوتیپی یا ژنوتیپی یکی از وظایف اصلی در آزمایشگاه تشخیص طبی می باشد. هرروش یک سری مزایا و محدودیت دارد (۴, ۷, ۱۳, ۱۸). در مطالعه ای توسط سمرا و همکارانش در سال۲۰۰۸ انجام شد، دو روش کروم آگار و MHT[10] را برای تشخیص سویه های KPC مقایسه کرد (۲۶,۲۵). که در این مطالعه ۴۳ سویه(۳۵/۲٪) از کلبسیلا پنومونیه های جداشده با تست کروم آگار مقاوم گزارش شده اند، در حالی که روشMHT (۳۱/۱٪) دارای نتایج مثبت بودند (۷). در مطالعه ای دیگر که توسط پاناگه آ و همکارانش در سال ۲۰۱۱ انجام شد به بررسی دو روش کروم آگارو پلیت مک کانگی آگار حاوی یک میلی گرم برلیتر ایمی پنم پرداختند که اختصاصیت وحساسیت روش کروم آگار را به ترتیب ۱۰۰ و ۹۸/۸ ٪ و برای پلیت مک کانگی حاوی ایمیپنم اختصاصیت و حساسیت روش ۹۴/۷ و۸۸/۶ ٪ گزارش شد (۷، ۱۹-۲۱، ۲۴).

نتیجه گیری

ما در این مطالعه به بررسی میزان مقاومت کلبسیلا پنومونیه به روشMHT و آگار دایلوشن پرداخته شد. در این مطالعه از ۲۰ سویه ای که تست هاج تغییر یافته آن ها مثبت بوده، ۱۷ سویه MICآن ها در محدوده مقاوم بوده، درنتیجه اختصاصیت و حساسیت این روش بسیار بالا می باشد. اما امروزه توجه زیادی به مطالعات مولکولی ژن مقاومتKPC در باکتری ها شده است.¬اگرچه روش های مولکولی حساسیت و اختصاصیت خیلی بالایی دارند، اما به دلیل اینکه این راهکارها در هر آزمایشگاهی در دسترس نیست و نیاز به مهارت خاص و استانداردهایی دارد، کاربرد آنها محدود است. پس علاوه برروش های مولکولی به عنوان روش های استاندارد جهانی، استفاده از روشMHT می تواند یک روش مناسب در تشخیص باکتری های مقاوم به کاربا‌پنم باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاههای مازندران و علوم پزشکی مشهد که امکان این تحقیق را فراهم آوردند سپاسگزاری می نمایند. همچنین از کارکنان بخش میکروب شناسی بیمارستان های پژوهشی- درمانی قائم (عج) و امام رضا(ع) مشهد نهایت تشکر و قدردانی می شود.

[10] Modified Hodge test

References:

1.Fernández A, Pereira MJ, Suárez JM, Poza M, Treviño M, Villalón P, et al. Emergence in Spain of a multidrug-resistant Enterobacter cloacae clinical isolate producing SFO-1 extended-spectrum β-lactamase. J Clin Microbiol 2011;49(3):822-828.

2.Jean S-S, Hsueh P-R. High burden of antimicrobial resistance in Asia. Intl J Antimicrob Agents 2011;37(4):291-295.

3..Al Sehlawi ZS, Almohana AM, AlThahab AA. Occurrence and Detection of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae Clinical Isolates in Najaf Hospitals. Al-Kufa J ِBiol 2013;5(2):44-50.

4.Amjad A, Mirza I, Abbasi S, Farwa U, Malik N, Zia F. Modified Hodge test: A simple and effective test for detection of carbapenemase production. Iranian J Microbiol 2011;3(4):189-211.

5.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;54(1):177-183.

6.Luo Y, Yang J, Zhang Y, Ye L, Wang L, Guo L. Prevalence of β-lactamases and 16S rRNA methylase genes amongst clinical< i> Klebsiella pneumoniae</i> isolates carrying plasmid-mediated quinolone resistance determinants. Int J Antimicrob Agents 2011;37(4):352-355.

7.Haji Hashemi B, Farzanehkhah M, Dolatyar A, Imani M, Farzami M, Rahbar M, et al. A study on prevalence of KPC producing from Klebsiella pneumoniae using Modified Hodge Test and CHROMagar in Iran. .J Annals Biological Res 2012; 3 (12):5659-5664.

8.Lye D, Kwa A, Chlebicki P. World health day 2011: antimicrobial resistance and practical solutions. Ann Acad Med Singapore 2011;40(4):156-152.

9.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 Antimicrobial Chemother 2011;66(6):1411-1413.

10.García-Sureda L, Juan C, Doménech-Sánchez A, Albertí S. Role of Klebsiella pneumoniae LamB porin in antimicrobial resistance. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(4):1803-1805.

11.Maham S, Fallah F, Eslami G, Shamsafar S, Radmanesh R, Pourkaveh B. The antimycobacterium activity of mentha piperita and mentha spicata ethanolic extract against mycobacterium Bovis in comparison with isoniazid. Arch Clin Infect Dis 2011;6(2):78-81.

12.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(3):90-95.

13.Azimi L, Lari AR, Alaghehbandan R, Alinejad F, Mohammadpoor M, Rahbar M. KPC-producer gram negative bacteria among burned infants in Motahari Hospital, Tehran: first report from Iran. Ann Burns fire Disast 2012;25(2):74-78.

14.Falah F,Hakemi M,Hashemi A. The emergence of new plasmid B-lactamase in Klebsiella pneumoniae. J Qoum Med Sci 2013;6(4):104-116.

15.Lu PL, Liu YC, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Ho CM, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009–2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Int J Antimicrob Agents 2012;40:S37-S43.

16.Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20(3):440-458.

17.Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of Klebsiellapneumoniae from South America. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(8):2880-2882.

18.Leavitt A, Chmelnitsky I, Ofek I, Carmeli Y, Navon-Venezia S. Plasmid pKpQIL encoding KPC-3 and TEM-1 confers carbapenem resistance in an extremely drug-resistantepidemic Klebsiella pneumoniae strain. J Antimicrob Chemother 2010;65(2):243-248.

19.Chen L, Mediavilla JR, Endimiani A, Rosenthal ME, Zhao Y, Bonomo RA, et al. Multiplex real-time PCR assay for detection and classification of Klebsiella pneumoniae carbapenemase gene (blaKPC) variants. J Clin Microbiol 2011;49(2):579-585.

20.Doern CD, Dunne WM, Burnham C-AD. 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):1143-1147.

21.Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z, Ram D, Davidson Y, Mileguir F, et al. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-timePCR. J Clin Microbiol 2008;46(9):2879-2883.

22.Hashemizade F, Zaman Zade B, Jahadideh S, Ansari N, Qolipour A, Mirnejad R. Frequency of Klebsiella Pneumoniae Producing Carbapenemase KPC in Clinical specimens in iran. Lorestan Med Sci J 2013;15(1).105-114.
23.Naseh Z,Eftekhari F. Detection of Carbapenemase Production in Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae. Ardabil Med Sci J 2011;13(2):144-157.
24. Pangea T, Galani I, Souli M, Adamou P, Antoniadou A, Giamarellou H. Int J Antimicrob Agents 2011; 37(2):124-128.
25. Samra Z, Ofir O, Lishtzinsky Y, Madar-Shapiro L, Bishara J. Int J Antimicrob Agents 2008;30:525-529.
26. Hajia M, Rahbar M, Zadeh MM. A novel method "CHROMagar" for screening vancomycin – resistant Enterococci (VRE) isolates. African J Biotech 2012;11(41):9865-9868.