مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۱۲/هفته اول بهمن ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۸/۴
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۷

فراوانی متالوبتالاکتاماز و تعیین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های اسینتوباکتربومانی مقاوم به کارباپنم، ایزوله شده از بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان

ژینا وزیرزاده[۱]، پریسا بهشود[۲]، لیلا حیدری[۳]، حسن قجاوند[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اسینتوباکتر بومانی یک باکتری گرم منفی غیر تخمیری به صورت کوکسی یا کوکوباسیل بی‌حرکت است که اغلب در خاک، منابع آبی مختلف و بسیاری از محیط‌های بهداشتی- درمانی یافت می‌شود. این باکتری دارای مقاومت ذاتی به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها است. امروزه از کارباپنم‌ها به عنوان آخرین داروی درمانی مناسب برای درمان عفونت MDR (Multiple drug resistance) اسینتوباکتربومانی استفاده می‌شود. مقاومت به کارباپنم‌ها نیز در میان سویه‌های اسینتوباکتربومانی در حال گسترش می‌باشد که این امر، سبب بحران مقاومت دارویی در میان سویه‌های اسینتوباکتربومانی می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی متالوبتالاکتاماز و تعیین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های اسینتوباکتربومانی مقاوم به کارباپنم ایزوله شده از بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit) بود.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی در سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ جدایه‌های اسینتوباکتربومانی از نمونه‌های کلینیکی بیماران بستری بخش ICU به روش بیوشیمیایی و ژنتیکی تعیین هویت شدند. سپس الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها به روش کربی- بائر (Kirby-Bauer) تعیین گردید. سویه‌های تولید کننده‌ی متالوبتالاکتاماز، به روش DDST (Double disk synergy test) شناسایی شدند.

یافته‌ها: ۱۰۰ سویه‌ی اسینتوباکتربومانی با آزمایش‌های فنوتیپی و مولکولی از نمونه‌های کلینیکی به دست آمد. میزان فراوانی الگوهای ضد میکروبی جدایه‌ها نشان داد که ۶۲ درصد ایزوله‌ها به آمیکاسین، ۸۸ درصد به تتراسایکلین، ۹۲ درصد به سفتازیدیم، ۹۶ درصد به ایمی‌پنم و مروپنم، ۹۳ درصد به آمپی‌سیلین- سولباکتام و ۹۸ درصد به سیپروفلوکسازین و تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول و سفپیم مقاوم بودند. با آزمایش DDST از ۹۶ سویه‌ی اسینتوباکتربومانی غیر حساس به ایمی‌پنم، ۹۵ سویه (۹۷/۹ درصد) تولید کننده‌ی MBL (Metallo-β-lactamase) بودند.

نتیجه‌گیری: به منظور جلوگیری از گسترش عفونت‌های بیمارستانی بخش ICU ناشی از اسینتوباکتربومانی، گزارش سریع و دقیق آنزیم‌های متالوبتالاکتاماز جهت نظارت هر چه بهتر و دقیق‌تر و ردیابی مقاومت‌های چندگانه‌ی اسینتوباکتربومانی در آزمایشگاه‌های بیمارستان‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: اسینتوباکتربومانی، Mannose-binding lectin، مقاومت دارویی، Intensive care unit

ارجاع: وزیرزاده ژینا، بهشود پریسا، حیدری لیلا، قجاوند حسن. **فراوانی متالوبتالاکتاماز و تعیین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های اسینتوباکتربومانی مقاوم به کارباپنم، ایزوله شده از بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۲): ۲۱۰۳-۲۰۹۴

۱- کارشناس ارشد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- کارشناس ارشد، گروه میکروبیولوژی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
۳- کارشناس ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: حسن قجاوند
Email: hasan.ghajavand@yahoo.com

مقدمه

Acinetobacter دارای مقاومت ذاتی به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها است. از این رو، ابتلا به عفونت‌ها با مرگ و میر بالایی همراه است. علاوه بر مکانیسم‌های مقاومت دارویی رایج شناخته شده، به تازگی مشخص شده است که افلاکس پمپ‌های چند دارویی و رشد در بیوفیلم‌های هتروژنوس سبب تکثیر و مقاومت این باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مختلف گردیده است (۱). در پی درمان‌های تجربی نامناسب، ارگانیسم‌های حساس نیز مقاوم می‌شوند که این امر به وسیله‌ی القای تشکیل آنزیم‌های غیر فعال کننده‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها و یا موتاسیون در ژن‌های کد کننده، پورین‌های غشای خارجی و یا از طریق انتقال پلاسمیدی صورت می‌گیرد. تولید بتالاکتاماز یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مقاومت باکتری‌ها است. آنزیمی که با برقراری اتصال کووالان و هیدرولیز پیوند آمیدی در حلقه‌ی بتالاکتام، موجب تجزیه و غیر فعال‌سازی آنتی‌بیوتیک می‌شود. باکتری‌های مولد بتالاکتاماز با ایجاد موتان‌های جدید رو به افزایش می‌باشند (۳-۲).

از این رو، کاربابنم‌ها، ایمی‌پنم و مروپنم در درمان عفونت با باسیل‌های گرم منفی مقاوم به پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها مورد استفاده قرار گرفتند (۴). بیشتر سویه‌های اسینتوباکتربومانی به آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین- کلاولانیک اسید، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (به جز سفتازیدیم و سفپیم)، تتراسایکلین، ماکرولیدها، ریفامپین و کلرامفنیکل مقاوم می‌باشند. مقاومت به بتالاکتامازهای غیر کاربابنمی در این باکتری با تولید بیش از حد سفالوسپورینیاز همراه است (۶-۵).

کاربابنم‌ها از آنتی‌بیوتیک‌های خانواده‌ی بتالاکتام می‌باشند که نسبت به آنزیم‌های بتالاکتاماز تولید شده توسط باکتری‌ها از جمله اسینتوباکترها حساس می‌باشند (۷). در حال حاضر، کاربابنم‌ها به عنوان داروی انتخابی در درمان عفونت‌های اسینتوباکتر مقاوم به چند دارو، استفاده می‌گردند. هر چند مقاومت به کاربابنم نیز رو به افزایش می‌باشد (۹-۸).

امروزه در ایزوله‌هایی از اسینتوباکتربومانی، تولید متالوبتالاکتامازها منجر به شکست درمان‌های کاربابنمی شده است. آنزیم‌های متالوبتالاکتاماز اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰ میلادی شناسایی شدند (۱۰) که بر اساس ساختار مولکولی به ۶ نوع GIM (German imipenemase metallo-b-lactamase)، SPM (Sao Paulo metallo-b-lactamase)، AIM (Adelide imipenemase metallo-b-lactamase)، IMP (Inosine monophosphate metallo-b-lactamase)، SIM (Seoul imipenemase metallo-b-lactamase) و VIM (Verona imipenemase metallo-b-lactamase) تقسیم می‌شوند که متداول‌ترین آن‌ها IMP و VIM هستند (۱۲-۱۱).

در تقسیم‌بندی Ambler، متالوبتالاکتامازها در کلاس B بتالاکتامازها قرار دارند، یون‌های روی در جایگاه فعال کاتالیتیک آنزیم قرار دارند و به عنوان بتالاکتامازهای وابسته به روی نامیده می‌شوند، که در واکنش با گروه

کربونیل باندهای آمیدی پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها عمل می‌کنند و کلیه‌ی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به غیر از مونوباکتام‌ها (فقط دارای یک حلقه‌ی بتالاکتام) را تخریب می‌کنند و دارای فعالیت اختصاصی کارباپنمازی هستند. از همین رو، به ترکیبات درمانی مهار کننده‌ی بتالاکتامازها مانند کلاوولانیک اسید، تازوباکتام و سولباکتام نیز مقاومند (۱۳). متالوبتالاکتامازها به طور عموم توسط ترکیبات EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) و ترکیبات تیول‌دار مهار می‌شوند (۱۴). به طور خلاصه، می‌توان مشکلاتی را که متالوبتالاکتامازها برای باکتری‌ها به وجود می‌آورند، در ۵ گروه طبقه‌بندی کرد:

۱- متالوبتالاکتامازها نه تنها سبب مقاومت به کارباپنم‌ها می‌شوند، بلکه سبب ایجاد مقاومت به آمینوگلیکوزیدها نیز می‌گردند.

۲- ژن‌های کد کننده‌ی این آنزیم‌ها بر روی عناصر متحرک (پلاسمید) قرار دارند که به راحتی می‌توانند به سایر باکتری‌ها منتقل شوند.

۳- نبود مهار کننده‌ی دارویی مؤثر باعث محدودیت مصرف کارباپنم‌ها گردیده است.

۴- افزایش انتقال این ژن‌ها از گونه‌ی Acinetobacter baumannii به اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه سبب توسعه‌ی این گونه از مقاومت‌ها در سایر باکتری‌ها گردیده است (۱۶-۱۵).

هدف از این مطالعه، ردیابی فنوتیپی متالوبتالاکتاماز در سویه‌های اسینتوباکتربومانی مقاوم به کارباپنم‌ها و بررسی خصوصیات مقاومت دارویی آن‌ها بود.

روش‌ها

در سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ طی یک مطالعه‌ی توصیفی- مقطعی، جدایه‌های Acinetobacter baumannii از نمونه‌های بالینی شامل ادرار، خون، زخم پوست و کاتتر، از بیماران بستری در ICU (Intensive care unit) بیمارستان‌های شهر اصفهان جمع‌آوری شد. در آزمایشگاه، هر نمونه روی محیط‌های بلاد آگار (Merck) و مک کانکی آگار (Merck) کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت در ۳۷ ^{o}C انکوبه گردید. پس از ۲۴ ساعت، با آزمایش مستقیم (رنگ‌آمیزی گرم) وجود کوکو باسیل‌های گرم منفی اسینتوباکتر به طریقه‌ی میکروسکوپی تأیید شد. سپس جهت تشخیص گونه‌های مختلف اسینتوباکتر، آزمایش‌های بیوشیمیایی IMViC، اوره‌آز (Urease)، TSI (Triple sugar iron)، OF (Oxidative-fermentative)، کاتالاز (Catalase) و اکسیداز (Oxidase) و رشد در ۳۷ ^{o}C و ۴۲ ^{o}C انجام شد.

سپس ایزوله‌ها در محیط BHI (Brain-heart infusion) حاوی ۱۵ درصد گلیسرول در فریزر ۲۰ ^{o}C- نگهداری شدند. پس از خالص‌سازی سویه‌ها، به وسیله‌ی آزمایش‌های معمول، برای تأیید و اطمینان کامل سویه‌ی اسینتوباکتربومانی از تکثیر ژن OXA ۵۱ like که در تمام سویه‌های اسینتوباکتربومانی موجود است، استفاده شد. DNA ایزوله‌ها با استفاده از کیت استخراج DNA (Fermentas, Lithuania) بر اساس پروتکل شرکت سازنده جهت تکثیر ژن OXA ۵۱ like، استخراج گردید. غلظت DNA و خلوص آن با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مورد

تأییـد قـرار گرفـت. از سـویه‌ی ATCC ۱۹۶۰۶ اسینتوباکتربومانی به عنوان شاهد مثبت استفاده شد. جهـت تکثیـر ژن blaoxa۵۱ از جفـت پرایمـر F: ۵’ -TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG و R: ۵’ -CTT CG TGG ATT CGA CTT CAT استفاده گردید (۱۷). برنامه‌ی زمانی و میزان استفاده‌ی PCR (Polymerase chain reaction) نیز مطابق با پروتکل آزمایش Brown و همکاران مورد استفاده قرار گرفت (۱۸).

بعد از اطمینان از بومانی بودن اسینتوباکتر، بر روی تمامی سویه‌های اسینتوباکتربومانی آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش انتشار دیسک یا Kirby–Bauer طبق دستورالعمل CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام گرفت (۱۹). برای این منظور، از آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، تتراسایکلین، سفتازیدیم، کاربـاپنم‌ها (ایمی‌پنم و مروپنم)، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول (کوتریموکسازول)، سفی‌پیم، آمپی‌سیلین- سولباکتام و سیپروفلوکساسین (که همگی از شرکت Rosco دانمارک تهیه شده بودند) استفاده شد. از کشت ۲۴ ساعته‌ی باکتری کدورتی معادل ۰/۵ مک فارلند ($۱/۵ \times ۱۰^{۸}$ cfu/ml) تهیه شد و روی پلیت مولر- هینتون آگار (Mueller- Hinton agar) کشت داده شد. سپس دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی با رعایت شرایط آسپتیک در سطح پلیت قرار داده شدند. پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ ^{o}C قرار گرفتند. پس از انکوباسیون ۲۴ ساعته، قطر هاله‌ی عدم رشد باکتری‌ها اندازه‌گیری و پس از مقایسه با جداول ارایه شده توسط CLSI، مقاومت یا حساسیت باکتری‌ها نسبت به هر آنتی‌بیوتیک تعیین شد (۲۰).

از سویه‌ی ATCC ۱۹۶۰۶ اسینتوباکتربومانی به عنوان شاهد مثبت استفاده شد. آزمون‌های آماری به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۴ (version 14, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و با استفاده از آزمون $\chi^{۲}$ و ضریب کاپا (Kappa coefficient) تجزیه و تحلیل گردید و مقادیر $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان شاخص معنی‌داری در نظر گرفته شد.

آزمایش فنوتیپی بررسی مکانیسم‌های مقاومت به Carbapenems

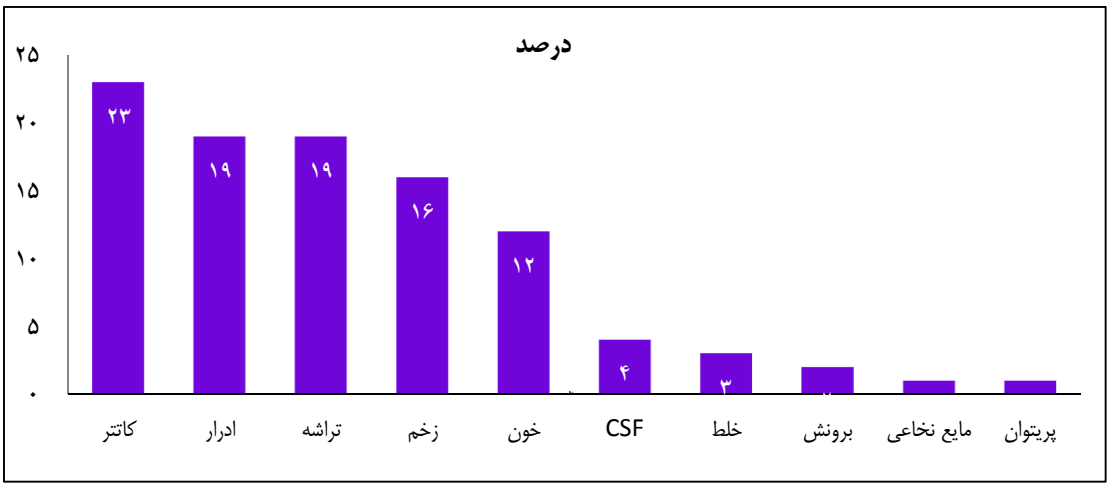
روش DDST (Double disk synergy test): در این آزمایش، EDTA به عنوان مهار کننده‌ی آنزیم‌های MBL به منظور بررسی تولید این آنزیم ها مورد بررسی قرار گرفت و از دو دیسک ارتاپنم و ارتاپنم حاوی ۹۳۰ gμ ۰/۵ M EDTA استفاده شد. از کشت ۲۴ ساعته‌ی باکتری، کدورتی معادل ۰/۵ مک فارلند ($۱/۵ \times ۱۰^{۸}$ cfu/ml) تهیه و در روی پلیت مولر هینتون آگار، کشت داده شد. سپس این دو دیسک آنتی‌بیوتیک با رعایت تکنیک‌های آسپتیک در سطح پلیت قرار داده شدند و پس از انکوباسیون در دمای ۳۷ ^{o}C قطر هاله‌ی عدم رشد اطراف دو دیسک اندازه گیری شد. تفاوت هاله‌ی عدم رشد در اطراف دو دیسک اگر برابر یا بیشتر از ۷ mm بود، باکتری مولد MBL گزارش می‌شد (۲۱).

یافته‌ها

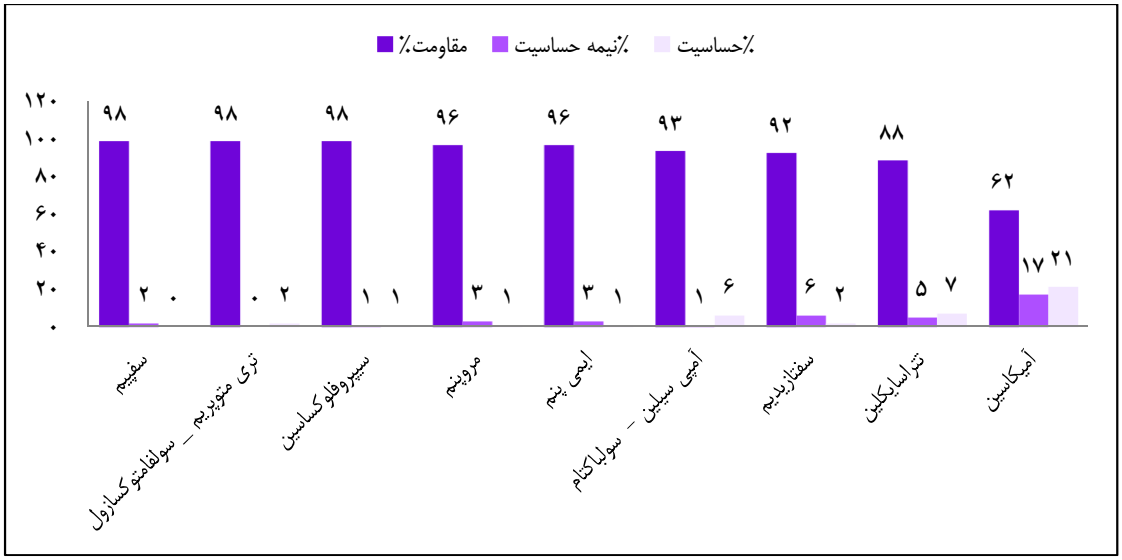
۱۰۰ جدایه‌ی اسینتوباکتربومانی از نمونه‌های کلینیکی شامل کاتتر، تراشه، خون، ادرار، زخم، CSF (Cerebrospinal fluid)، خلط و چشم از بیماران در بخش ICU جمع‌آوری گردید.

اطلاعات شکل ۱، درصد توزیع جدایه‌های اسینتوباکتربومانی در نمونه‌های بالینی در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان را نشان می‌دهد که بیشترین نمونه‌ی جمع‌آوری شده، مربوط به کاتتر (۲۳ درصد) بود. ۳۲ درصد نمونه‌ها از زنان و ۶۸ درصد نمونه‌ها از مردان جداسازی شد.

بررسی میزان فراوانی الگوهای ضد میکروبی جدایه‌ها نشان داد که ۶۲ درصد ایزوله‌ها به آمیکاسین، ۸۸ درصد به تتراسایکلین، ۹۲ درصد به سفتازیدیم، ۹۶ درصد به ایمی‌پنم و مروپنم، ۹۳ درصد به آمپی‌سیلین- سولباکتام و ۹۸ درصد به سیپروفلوکسازین و تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول و سفپیم مقاوم بودند. با آزمایش DDST از ۹۶ سویه‌ی اسینتوباکتربومانی غیر حساس به ایمی‌پنم (۹۵ سویه) ۹۷/۹ درصد تولید کننده‌ی MBL بودند.

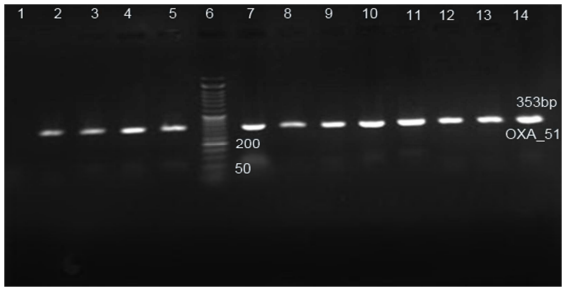


شکل ۱. درصد توزیع جدایه‌های اسینتوباکتربومانی در نمونه‌های بالینی در بخش مراقبت‌های ویژه

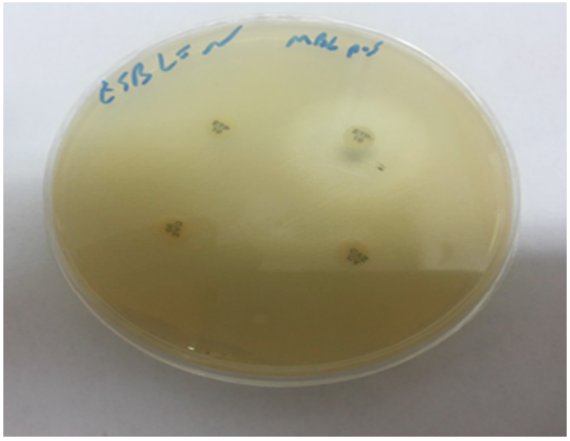


شکل ۲. توزیع فراوانی الگوی مقاومت دارویی ایزوله‌های اسینتوباکتربومانی

همه‌ی ایزوله‌ها با روش PCR تأیید شدند. شکل ۳ نتایج تکثیر ژن blaox151 را نشان می‌دهد. همه‌ی ایزوله‌ها دارای ژن blaoxa51 بودند.



شکل ۳. نتایج الکتروفورز تکثیر ژن blaoxa51: چاهک ۱: شاهد منفی P.aeruginosa ATCC ۲۷۸۵۳، چاهک ۲: شاهد مثبت A.baumannii ATCC ۱۹۶۰۶، چاهک ۶: ۵۰ bp (Fermentas, Lithuania) size marker، بقیه‌ی چاهک‌ها نمونه‌های بالینی هستند.



شکل ۴. آزمایش Double disk synergy test

بحث

متالوبتالاکتامازها یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های دخیل در ایجاد مقاومت به ترکیبات دارویی مانند کاربانپم‌ها از جمله ایمی‌پنم و مروپنم -که از آنتی‌بیوتیک‌های ضد میکروبی در درمان اسینتوباکتربومانی می‌باشند-، به شمار می‌آیند. با توجه به اهمیت بالینی ارگانیسم‌های تولید کننده‌ی متالوبتالاکتاماز و ایجاد مقاومت در درمان عفونت‌های ناشی از اسینتوباکتربومانی، کنترل انتشار آن ضروری است. در مطالعه و بررسی آماری حاضر، درصد بالایی از اسینتوباکتربومانی‌ها دارای مقاومت دارویی چندگانه بودند. همچنین ایزوله‌ی حساسی به سفی‌پیم یافت نشد و آمیکاسین با ۶۲ درصد مقاومت، کمترین مقاومت را در ایزوله‌ها نشان داد و ایمی‌پنم و مروپنم نیز مقاومت ۹۶ درصدی در این سویه‌ها داشتند. بر اساس مطالعات مختلف، شیوع سویه‌های مقاوم اسینتوباکتربومانی در بیشتر نقاط دنیا رو به افزایش می‌باشد (۲۱). این مطالعات، نشان می‌دهد مقاومت نه تنها در بتالاکتام‌ها و کاربانپم‌ها است، همچنین به دیگر خانواده‌های دارویی شامل آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون‌ها نیز گسترش پیدا کرده است که موجب محدودیت درمانی در این سویه‌ها شده است. در مطالعه‌ای در ترکیه، میزان مقاومت نسبت به پیپراسیلین، پیپراسیلین- تازوباکتام، سیپروفلوکساسین و سفتازیدیم به ترتیب ۱۰۰ درصد، ۹۲/۴ درصد، ۸۳/۳ درصد و ۷۴/۲ درصد بوده است و مقاومت سطح بالایی نیز نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها داشته‌اند (۲۲).

در مطالعه‌ی Cai و همکاران از مجموع ۱۷۶ ایزوله‌ی اسینتوباکتر، ۱۲۸ ایزوله MDR بوده‌اند که از میان آن‌ها ۹۰/۶۳ درصد به ایمی‌پنم و ۹۵/۳۱ درصد به مروپنم مقاوم بودند؛ اما در عین حال، تنها ۱۵/۶۳ درصد نسبت به سیپروفلوکساسین مقاومت داشتند که از لحاظ مقاومت به مروپنم با تحقیق حاضر به طور کامل همخوانی داشت (۲۳).

ارتاپنم از این نظر اهمیت دارد که این آنتی‌بیوتیک تا به حال در کشور ما برای تعیین MBL استفاده نشده است؛ در حالی که CLSI ۲۰۱۴ استفاده‌ی این

آنتی‌بیوتیک یا مروپنم را به جای ایمی‌پنم برای تعیین MBL توصیه می‌کند (۲۴). در پژوهش حاضر، با آزمایش DDST از ۹۶ سویه‌ی اسینتوباکتربومانی غیر حساس به ایمی‌پنم (۹۵ سویه) ۹۷/۹ درصد تولید کننده‌ی MBL بودند.

در مطالعه‌ی Lee و همکاران در کره، ۹ درصد از نمونه‌های جدا شده‌ی اسینتوباکتربومانی، متالوبتالاکتاماز تولید می‌کردند (۲۵). Altoparlak و همکاران گزارش دادند که ایزوله‌های اسینتوباکتربومانی مقاوم در برابر ایمی‌پنم ناشی از زخم در یک بیمارستان در ترکیه، ۳۳ درصد تولید MBL می‌کردند (۱۵). در مطالعه‌ی Yong و همکاران در کره، ۲۶/۵ درصد از نمونه‌های جدا شده‌ی اسینتوباکتربومانی تولید کننده‌ی متالوبتالاکتاماز بودند (۲۶). همچنین در یک مطالعه که توسط Anwar و همکاران در بنگلادش انجام شد، ۴۴/۸ درصد از نمونه‌های جدا شده‌ی اسینتوباکتربومانی، مقاوم به ایمی‌پنم، از نظر آزمون‌های فنوتیپی تولید کننده‌ی متالوبتالاکتاماز بودند (۲۷).

در مطالعه‌ی پیمانی و همکاران در تبریز، از بین ۱۰۰ نمونه‌ی جدا شده‌ی اسینتوباکتربومانی، ۶۳ نمونه به کاربایپنم مقاوم بودند که ۳۱ نمونه (۴۹ درصد) به واسطه‌ی متالوبتالاکتاماز مقاومت داشتند (۲۸). نیز Kumar و همکاران در هندوستان گزارش نمودند که ۲۱ درصد از اسینتوباکتربومانی مقاوم به ایمی‌پنم و مروپنم جدا شده از بخش مراقبت‌های ویژه، حامل متالوبتالاکتامازها بودند و ۹۵ درصد نمونه‌های متالوبتالاکتاماز مثبت، مقاومت چند دارویی داشتند (۲۹).

همچنین نوری و همکاران در تهران گزارش نمودند که میزان مقاومت اسینتوباکتربومانی در برابر آمپی‌سیلین- سولباکتام ۹۸/۱ درصد، تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول ۹۸/۱ درصد، سیپروفلوکساسین ۹۵/۷ درصد، آمیکاسین ۹۲/۶ درصد، مروپنم ۹۱/۷ درصد، ایمی‌پنم ۹۱/۷ درصد، سفتازیدیم ۹۱/۷ درصد، جنتامایسین ۸۰/۶ درصد، تتراسایکین ۸۰/۶ درصد و با استفاده از آزمون ترکیبی DDST، نشان دادند که از میان ۹۹ سویه‌ی اسینتوباکتربومانی غیر حساس به ایمی‌پنم، ۸۶ درصد (۸۶/۸۶ سویه) تولید کننده‌ی MBL بودند (۳۰). مقاومت دارویی آمپی‌سیلین- سولباکتام، تری‌متوپریوم- سولفومتاکسازول، سیپروفلوکساسین مروپنم، ایمی‌پنم، سفتازیدیم و تتراسایکلین، بر روی سویه‌ی اسینتوباکتربومانی در این تحقیق، با مطالعه‌ی حاضر تطابق داشت و از لحاظ تولید MBL نیز مطالعه‌ی ما به طور تقریبی شباهت نزدیکی با این مطالعه داشت، که نشان دهنده‌ی افزایش شیوع اسینتوباکترهای تولید کننده‌ی MBL از سال ۲۰۰۰ به بعد است.

نتیجه‌ی نهایی این که گزارش دقیق و سریع متالوبتالاکتامازها به منظور نظارت هر چه بهتر و دقیق‌تر در ردیابی مقاومت‌های چندگانه و همچنین انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب و جلوگیری از شیوع چنین آنزیم‌هایی، می‌تواند از گسترش عفونت‌های بیمارستانی جلوگیری نماید. در ضمن، لازم است اقدامات پیشگیرانه‌ای در جهت کاهش شیوع این مقاومت‌ها از طریق تغییر پروتکل‌های درمانی به عمل آید.

References

1. Delissalde F, Amabile-Cuevas CF. Comparison of antibiotic susceptibility and plasmid content, between biofilm producing and non-producing clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. Int J Antimicrob Agents 2004; 24(4): 405-8.
2. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev 2006; 19(2): 403-34.
3. Japoni A, Alborzi A, Kalani M, Nasiri J, Hayati M, Farshad S. Susceptibility patterns and cross-resistance of antibiotics against Pseudomonas aeruginosa isolated from burn patients in the South of Iran. Burns 2006; 32(3): 343-7.
4. Weinstein RA. Nosocomial infection update. Emerg Infect Dis 1998; 4(3): 416-20.
5. Landman D, Quale JM, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. Arch Intern Med 2002; 162(13): 1515-20.
6. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(6): 1379-82.
7. Golshani Z, Ahadi AM, Sharifzadeh A. Occurrence of ambler class B metallo-β-lactamase gene in imipenem-resistant pseudomonas aeruginosa strains isolated from clinical samples. Zahedan J Res Med Sci 2014; 16(2): 6-9.
8. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant acinetobacter in the UK: how big a threat? J Hosp Infect 2004; 58(3): 167-9.
9. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Di PA, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of Acinetobacter baumannii in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. J Clin Microbiol 2004; 42(3): 946-53.
10. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35(1): 147-51.
11. Cheng X, Wang P, Wang Y, Zhang H, Tao C, Yang W, et al. Identification and distribution of the clinical isolates of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa carrying metallo-beta-lactamase and/or class 1 integron genes. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2008; 28(3): 235-8.
12. Bahar MA, Jamali S, Samadikuchaksaraei A. Imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa strains carry metallo-beta-lactamase gene bla(VIM) in a level I Iranian burn hospital. Burns 2010; 36(6): 826-30.
13. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of {beta}-lactamases. J Antimicrob Chemother 2005; 55(6): 1050-1.
14. Kalantar D, Mansouri SH, Razavi M. Emergence of imipenem resistance and presence of metallo-b-lactamases enzymes in multi drug resistant gram negative bacilli isolated from clinical samples in Kerman, 2007-2008. J Kerman Univ Med Sci 2010; 17(3): 208-14. [In Persian].
15. Altoparlak U, Aktas F, Celebi D, Ozkurt Z, Akcay MN. Prevalence of metallo-beta-lactamase among Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolated from burn wounds and in vitro activities of antibiotic combinations against these isolates. Burns 2005; 31(6): 707-10.
16. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 2005; 18(2): 306-25.
17. Walsh TR. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect 2005; 11(Suppl 6): 2-9.
18. Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of Acinetobacter baumannii from Argentina. Clin Microbiol Infect 2005; 11(1): 15-23.
19. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement: M100-S20. Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2012.
20. Yong D, Lee K, Yum JH, Shin HB, Rossolini GM, Chong Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates of Pseudomonas spp. and Acinetobacter spp. J Clin Microbiol 2002; 40(10): 3798-801.
21. Shahcheraghi F, Abbasalipour M, Feizabadi M, Ebrahimipour G, Akbari N. Isolation and genetic characterization of metallo-beta-lactamase and carbapenamase producing strains of Acinetobacter baumannii from patients at Tehran hospitals. Iran J Microbiol 2011; 3(2): 68-74.
22. Baran G, Erbay A, Bodur H, Onguru P, Akinci E, Balaban N, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. Int J Infect Dis 2008; 12(1): 16-21.

23. Cai XF, Sun JM, Bao LS, Li WB. Risk factors and antibiotic resistance of pneumonia caused by multidrug resistant Acinetobacter baumannii in pediatric intensive care unit. World J Emerg Med 2012; 3(3): 202-7.
24. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-Fourth informational supplement: M100-S24. Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2014.
25. Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo-beta-lactamase-producing strains of Pseudomonas and Acinetobacter species. Clin Microbiol Infect 2001; 7(2): 88-91.
26. Yong D, Choi YS, Roh KH, Kim CK, Park YH, Yum JH, et al. Increasing prevalence and diversity of metallo-beta-lactamases in Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., and Enterobacteriaceae from Korea. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(5): 1884-6.
27. Anwar S, Amin R. Phenotype detection of metallo–beta–lactamase among the imipenem resistant psudomonas and asintobacter in the tertiary care hospitals of Dhaka city. BMC proc 2011; 5 (1): 92.
28. Peymani A, Nahaei MR, Farajnia S, Hasani A, Mirsalehian A, Sohrabi N, et al. High prevalence of metallo-beta-lactamase-producing acinetobacter baumannii in a teaching hospital in Tabriz, Iran. Jpn J Infect Dis 2011; 64(1): 69-71.
29. Kumar AV, Pillai VS, Dinesh KR. The phenotypic detection of carbapenemase in meropenem resistant Acinetobacter Calcoaceticus-Baumannii complex in a tertiary care hospital in south India. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2011; 5(2): 223-6.
30. Noori M, KarimiAB, Fallah F, Ali Hashemi A, Shadi Alimehr Sh, Goudarzi H Aghamohammad Sh. High prevalence of metallo-beta-lactamase producing acinetobacter baumannii isolated from two hospitals of Tehran, Iran. Archives of Pediatric Infectious Diseases, 2014; 2(1): 2(3): e15439.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 26.10.2014
Vol. 32, No. 312, 1st Week, February 2015
Accepted: 28.12.2014

Frequency of Metallo-β-Lactamase and Antimicrobial Resistance Patterns of Acinetobacter Baumannii in Carbapenem-Resistant Isolates from Intensive Care Units of the Hospitals in Isfahan City, Iran

Jina Vazirzadeh MSc[1], Parisa Behshood MSc[2], Leila Heidari MSc[3], Hasan Ghajavand MSc[1]

Original Article

Abstract

Background: Acinetobacter baumannii is a gram-negative non-fermenting cocobacill or cocci, which is mostly found in soil, different water sources, and many healthcare environments. It is intrinsically resistance to many antibiotics. Nowadays, carbapenem is the last drug to be used for the treatment of infection of multidrug-resistant (MDR) Acinetobacter baumannii. Carbapenem-resistance in Acinetobacter baumannii strains is also expanding and in turn. The present study aimed to assess the frequency of metallo-β-lactamase (MBL) and antimicrobial resistance patterns of Acinetobacter baumannii in carbapenem-resistant isolates from intensive care units (ICUs).

Methods: In a cross-sectional study during 2012-2013, Acinetobacter baumannii isolates from clinical specimens of patients hospitalized in the intensive care units (ICU) in hospitals of Isfahan city, Iran, were identified using genetic and biochemical methods. The susceptibility of isolates was determined via standard disk diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Metallo-β-lactamase-producing isolates were identified using Double Disc Synergy Test (DDST).

Findings: 100 isolates were determined as Acinetobacter baumannii. The antimicrobial patterns of isolates showed that 62% of isolates were resistant to amikacin, 88% to tetracycline, 92% to ceftazidime, 96% to imipenem and meropenem, 93% to ampicillin-sulbactam, and 98% to ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and cefepime. From 96 non-susceptible Acinetobacter baumannii strains imipenem, 95 (97.9%) were found to produce metallo-β-lactamase.

Conclusion: To prevent spreading of the nosocomial infections caused by Acinetobacter baumannii in intensive care units, the rapid and accurate report of metallo-β-lactamase seems to be necessary in order to better monitor and more accurate tracking of multidrug-resistant strains.

Keywords: Acinetobacter baumannii, Metallo-β-lactamase (MBL), Antibiotic resistance pattern, Intensive care unit

Citation: Vazirzadeh J, Behshood P, Heidari L, Ghajavand H. **Frequency of Metallo-β-Lactamase and Antimicrobial Resistance Patterns of Acinetobacter Baumannii in Carbapenem-Resistant Isolates in Intensive Care Units.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(312): 2094-103

1- Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Department of Microbiology, Young Researchers and Elite Club, Islamic Azad University, Falavarjan Branch, Isfahan, Iran
3- Department of Microbiology, Islamic Azad University, Falavarjan Branch, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Hasan Ghajavand MSc, Email: hasan.ghajavand@yahoo.com