

## Antibiotic resistance pattern and identification of Extended -Spectrum Beta-Lactamase producing Gram-Negative Bacteria obtained from patients admitted in educational hospitals of Shohada Qaen

Zohre Barzegari Esfeden<sup>1</sup> , Ali Ghaderi<sup>2</sup> , Ali Dashtgard<sup>3</sup> , Marzie Moghanni<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Public Health Department, Birjand University of Medical Sciences, Qaen School of Nursing and Midwifery, Birjand, Iran.

<sup>2</sup> Expert Medical Laboratory of shohada Hospital of Qaen, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

<sup>3</sup> Nursing Department, Birjand University of Medical Sciences, Qaen School of Nursing and Midwifery, Birjand, Iran.

<sup>4</sup> Corresponding Author: Expert of Microbiology Laboratory, School of health, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.:



**Citation.** [Antibiotic Resistance Pattern and Determination of Extended-Spectrum Beta-lactamase Producing Gram Negative Bacteria Obtained from Patients Admitted in teaching hospitals of Shohada Qaen]. J Birjand Univ Med Sci. 2019; 26(4): 363-71. [Persian]

 <http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2019.26.4.108>

Received: 14 March , 2019

Accepted: 3 August , 2019

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Determination of antibiotic resistance pattern and awareness of current resistance in each region, it can help to take appropriate therapeutic measures. The purpose of this study to identification of bacterial agents causing infection, and was the determination of their antibiotic resistance in patients admitted to educational hospital of Shohada Qaen, through the years 2018-2019.

**Materials and Methods:** In this descriptive-analytic study, in the period of one year, 1980 samples were collected from patients admitted to educational hospitals of Shohada Qaen. The specimens were cultured in blood agar and EMB, and were incubated at 37 ° C for 24 hours, then the infection-causing bacteria were identified by differential biochemical tests, depending on gram positive or gram negative bacteria. The Disk diffusion method was applied to determine antibiotic resistance pattern, and the combined disk phenotypic method was applied to determine the strains producing e extended -spectrum beta-lactamase enzymes (ESBLs).

**Results:** of 1980 samples collected from patients admitted, 183 bacterial isolates were collected from which 151 gram negative and 32 gram-positive bacteria were identified. The most common isolated bacteria were Escherichia coli with a frequency of 60.1%, followed by Staphylococcus aureus and Klebsiella, with a frequency of 11.5% and 10.9% respectively. Generally, gram-positive bacteria had the least resistance to Ciprofloxacin and Imipenem and gram-negative bacteria had the least resistance to Amikacin. 44.7% of the gram-negative bacteria produced ESBL.

**Conclusion:** Antibiotic administration based on the antibiotic resistance pattern can be more effective and useful. The high prevalence of ESBL producing strains indicates the necessity of rapid monitoring and identification of these strains.

**Key Words:** Hospital-Acquired Infection; Antibiotic Resistance; Extended Spectrum Beta-Lactamas

# الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و شناسایی باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف جداشده از بیماران بستری در مرکز آموزشی و درمانی شهدای قاین

زهره برزگری اسفدن<sup>۱</sup>، علی قادری<sup>۲</sup>، علی دشتگرد<sup>۳</sup>، مرضیه مقنی<sup>۴</sup>

## چکیده

**زمینه و هدف:** تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و آگاهی از مقاومت‌های رایج در هر منطقه، می‌تواند به اتخاذ تدابیر درمانی مناسب کمک کند. هدف از این مطالعه، شناسایی عوامل باکتریایی ایجادکننده عفونت و تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی آنها در بیماران بستری در مرکز آموزشی-درمانی شهدای قاین در طی سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بود.

**روش تحقیق:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، در فاصله زمانی یکسال، از بیماران بستری در مرکز آموزشی-درمانی شهدای قاین تعداد ۱۹۸۰ نمونه جمع‌آوری شد. این نمونه‌ها در محیط‌های بلاد آگار و EMB کشت و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند؛ سپس باکتری‌های عامل عفونت با انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی افتراقی، بسته به گرم مثبت یا گرم منفی باکتری، تعیین هویت شدند. برای تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌ها از روش دیسک دیفیوژن و برای تعیین سویه‌های تولیدکننده آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBL) از روش فنوتیپی دیسک ترکیبی استفاده شد.

**یافته‌ها:** از ۱۹۸۰ نمونه جمع‌آوری شده از بیماران بستری، ۱۸۳ ایزوله باکتریایی جمع‌آوری شد که از این تعداد ۱۵۱ ایزوله باکتری گرم منفی و ۳۲ ایزوله باکتری گرم مثبت شناسایی شد. شایع‌ترین باکتری جداشده *شریشیاکلی* با فراوانی ۶۰/۱ درصد بود و بعد از آن *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلبسیلا* به ترتیب: ۱۱/۵ درصد و ۱۰/۹ درصد فراوانی داشتند. در مجموع باکتری‌های گرم مثبت کمترین مقاومت را به سیپروفلوکساسین و ایمپنم و باکتری‌های گرم منفی کمترین مقاومت را به آمیکاسین داشتند. تعداد ۴۴/۷ درصد از باکتری‌های گرم منفی، تولیدکننده ESBL بودند. **نتیجه‌گیری:** تجویز آنتی‌بیوتیک براساس الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند مؤثرتر و مفیدتر باشد. شیوع بالای سویه‌های تولیدکننده ESBL، نشان‌دهنده ضرورت پایش و شناسایی سریع این سویه‌هاست.

**واژه‌های کلیدی:** عفونت بیمارستانی؛ مقاومت آنتی‌بیوتیکی؛ بتالاکتاماز وسیع‌الطیف

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۸؛ ۲۶ (۴): ۳۶۳-۳۷۱.

دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۱۲

<sup>۱</sup> گروه بهداشت عمومی، دانشکده پرستاری و مامایی قاین، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

<sup>۲</sup> کارشناس آزمایشگاه، بیمارستان شهدای قاین، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

<sup>۳</sup> گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی قاین، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

<sup>۴</sup> نویسنده مسؤل؛ کارشناس آزمایشگاه میکروبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

آدرس: خراسان جنوبی- بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

تلفن: +۹۸۵۶۳۳۸۱۶۷۳ نامبر: +۹۸۵۶۳۱۶۳۱۶۵۱ پست الکترونیکی: marzie.moghanni@bums.ac.ir

## مقدمه

عفونت‌های بیمارستانی، یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر و صرف هزینه در بیمارستان‌ها محسوب می‌شوند. امروزه علی‌رغم پیشرفت‌های گسترده در علم پزشکی، همچنان آلودگی میکروبی بخش‌های مختلف بیمارستانی و عوارض ناشی از آن، از جمله معضلاتی است که خسارات و زیان‌های جبران‌ناپذیری را در سراسر دنیا به بار می‌آورد (۱).

اگر چه تلاش‌های صورت‌گرفته در زمینه کنترل عفونت‌های بیمارستانی با موفقیت‌هایی همراه بوده است، اما انجام برخی مداخلات پزشکی مکرر از جمله مصرف وسیع داروهای مهارکننده سیستم ایمنی و آنتی‌بیوتیک‌ها، موجب افزایش افراد آسیب‌پذیر و تشدید و توسعه مقاومت‌های قابل انتقال در عوامل بیماری‌زا شده است؛ این عفونت‌ها به سختی درمان شده، گاهی منجر به مرگ بیماران گشته و خطر در حال افزایش محسوب می‌شوند (۲).

همزمان با توسعه و گسترش داروهای ضد باکتریایی، باکتری‌ها نیز روش‌های مختلف مقاومت را بروز دادند. با وجود تلاش‌های بسیاری که برای ریشه‌کنی بیماری‌های عفونی صورت گرفته است، تغییر رفتار میکروارگانیسم‌ها از جنبه‌های مختلف موجب شده که ریشه‌کنی بسیاری از این عوامل میکروبی با موفقیت کافی همراه نباشد و حتی با ظهور و شیوع ایزوله‌های جدید، به دامنه این بیماری‌ها افزوده شود (۳).

پیدایش مقاومت در باکتری‌های پاتوژن نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، یکی از مشکلات درمانی در سراسر دنیا است. این مسئله به‌ویژه در کشورهایی که مصرف آنتی‌بیوتیک در آنها نابه‌جا و بی‌رویه است، بیشتر قابل توجه می‌باشد. گزارشات متعدد حاکی از آن است که روند مقاومت آنتی‌بیوتیکی در نقاط مختلف دنیا به‌صورت جدی بررسی می‌شود و متأسفانه در بین باکتری‌های بیماری‌زا رو به افزایش است (۴). یکی از مکانیسم‌های شایع مقاومت در باکتری‌های گرم منفی، استفاده از آنزیم‌های بتالاکتاماز می‌باشد.

بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف ( $\beta$ -Extended Spectrum lactamase; ESBL)، یکی از مهم‌ترین گروه‌های آنزیم‌های بتالاکتاماز هستند. در واقع ویژگی منحصر به فرد این آنزیم‌ها، توانایی آنها در هیدرولیز ساختار بتالاکتام در آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل: پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌های طیف محدود و طیف گسترده (سفوتاکسیم و سفتازیدیم)، سفالوسپورین‌های نسل چهارم (سلفپیم) و مونوباکتام‌ها می‌باشد (۵). درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از ارگانیزم‌های تولیدکننده ESBL غالباً به‌علت مقاومت متقاطع وسیعی که با سایر داروهای ضد میکروبی از جمله: آمینوگلیکوزیدها، کوتریموکسازول و فلوروکینولون‌ها دارند، همواره با مشکلات فراوانی همراه بوده است (۶).

زمانی که میکروارگانیسم‌های پاتوژن به داروی در حال مصرف مقاوم باشند و دارویی با تأثیر یکسان و قیمت کمتر قابلیت جایگزینی داشته باشد، در دسترس بودن نتایج آزمایش‌ها تعیین حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها به تنظیم یا تعدیل دوز اولیه دارو و اصلاح درمان موجود کمک می‌کند. تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های بیماری‌زای شایع برای هدایت درمان‌های تجربی و اختصاصی علیه پاتوژن‌های خاص حائز اهمیت است (۷).

با توجه به اینکه بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در میان باکتری‌های مختلف، به یک معضل بزرگ در امر درمان تبدیل شده است، تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیک می‌تواند به تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب کمک کند؛ به همین منظور این مطالعه با هدف تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های باکتریایی و تعیین فراوانی باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف جدا شده از بیماران بستری در مرکز آموزشی و درمانی شهدای قاین در طی سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ صورت گرفت.

## روش تحقیق

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، کلیه نمونه‌های

ترکیبی  $\leq 5\text{mm}$  از قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک منفرد باشد، به‌عنوان سویه مولد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در نظر گرفته می‌شود.

### تجزیه و تحلیل آماری:

برای تجزیه و تحلیل نتایج، از نرم‌افزار SPSS (ویرایش ۲۲) استفاده شد. میزان فراوانی و متغیرهای کمی بر اساس درصد محاسبه و بیان گردید. در خصوص متغیر کیفی از آزمون Fischer exact test و Chi Square استفاده شد.  $P < 0.05$  به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که این مطالعه دارای کد اخلاق به شماره IR.Bums.REC.1396.5 می‌باشد.

### یافته‌ها

از ۱۹۸۰ نمونه جمع‌آوری شده از بیماران بستری، ۱۸۳ ایزوله باکتریایی جمع‌آوری شد که از این تعداد ۷۶ ایزوله (۴۱/۵٪) متعلق به بیماران زن بود. میانگین سنی افراد  $34 \pm 0.5$  سال بود و ۴۷/۵٪ از جمعیت مورد مطالعه بالای ۴۰ سال سن داشتند. یافته‌ها نشان داد که بیشترین فراوانی آلودگی باکتریایی در بخش داخلی (۴۹٪) مشاهده شد. عامل عفونت در ۱۵۱ نفر (۸۲/۵٪) باکتری‌های گرم منفی و در ۳۲ نفر (۱۷/۵٪) باکتری‌های گرم مثبت بود. تعداد ۱۳۷ نمونه (۷۴/۹٪) از ادرار و بقیه نمونه‌ها از زخم، خون، آبسه، تراشه، پلور، مایع مغزی-نخاعی و مدفوع ایزوله شدند. شایع‌ترین نوع باکتری جدا شده، اشریشیاکلی با شیوع ۶۰/۱ درصد بود و بعد از آن به‌ترتیب: شیوع استافیلوکوکوس اورئوس ۱۱/۹ درصد، کلبسیلا ۱۰/۹ درصد، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس ۴/۹ درصد، گونه‌های سیتروباکتر ۳/۸ درصد، گونه‌های آسینتوباکتر ۳/۳ درصد و گونه‌های پseudomonas ۳/۳ درصد بود.

بر اساس یافته‌های به‌دست‌آمده از آنتی‌بیوگرام، باکتری‌های گرم مثبت بدون توجه به جنس باکتری بیشترین مقاومت را به پنی‌سیلین و اریترومايسين نشان دادند (جدول

کلینیکی (ادرار، خون، ترشحات، آبسه، زخم و ...) بیماران بستری در مرکز آموزشی-درمانی شهدای قاین، در فاصله زمانی اردیبهشت ۱۳۹۶ تا اردیبهشت ۱۳۹۷ مورد بررسی قرار گرفت. در این مدت، ۱۹۸۰ نمونه به آزمایشگاه ارسال گردید. در آزمایشگاه میکروبی‌شناسی، نمونه‌ها به محیط‌های کشت بلاد آگار و اتوزین متیلن بلو (Merck EMB، آلمان) تلقیح شده و سپس به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. نمونه‌های مثبت، با انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی افتراقی بسته به گرم مثبت یا گرم منفی بودن باکتری، تعیین هویت شدند.

### تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی:

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها، با استفاده از دیسک‌های تهیه‌شده از شرکت پادتن طب به روش Kirby-Bauer و بر اساس استانداردهای CLSI سنجیده شد. دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده برای باکتری‌های گرم منفی شامل: آمیکاسین، آمپی‌سیلین، نیتروفورانتوئین (فقط برای ایزوله‌های ادراری)، کوتریموکسازول، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون، سفنازیدیم، سفوتاکسیم و سفازولین و دیسک‌های مورد استفاده برای گرم مثبت‌ها شامل: آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، پنی‌سیلین، آزیترومایسین، سفوکسیتین و ای‌می‌پنم بود.

### شناسایی باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL:

برای تعیین تولید ESBL، در باکتری‌های گرم منفی مقاوم به هر یک از آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم، سفوتاکسیمیا سفتریاکسون، از روش فنوتیپی دیسک ترکیبی (Combination Disk Test; CDT) استفاده شد. در این روش، از دیسک‌های منفرد سفنازیدیم و سفوتاکسیم در مجاورت دیسک‌های ترکیبی سفنازیدیم کلاولانیک‌اسید و سفوتاکسیم کلاولانیک‌اسید (Rosco ایتالیا) در محیط مولر هینتون آگار استفاده شد. بر اساس معیارهای CLSI (۸)، در صورتی که قطر هاله عدم رشد باکتری اطراف دیسک‌های

۱. گونه‌های سیتروباکتر ۲۸/۶ درصد و در گونه‌های آسینتوباکتر ۱۰۰ درصد بود و گونه‌های پروتئوس و شیگلا فاقد ESBL بودند. بر اساس آزمون‌های دقیق فیشر، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی بین سویه‌های دارای ESBL و سویه‌های فاقد ESBL برای آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون، سفتازیدیم، سفوناکسیم و سفازولین معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ) که اندازه اثر آنها ۳۳ درصد بود ( $X^2 = 20.15$ )؛ در حالی که برای نیتروفوران‌توئین تفاوت معنی‌داری نشان نداد ( $X^2 = 3.62, P = 0.1$ ) (جدول ۳).

جدول ۱- الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های گرم مثبت جدا شده از نمونه‌های کلینیک

آنتی‌بیوتیک								باکتری‌ها
IPM	FOX	E	P	CC	CP	SXT	AM	
تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	
(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	
۴ (۱۹)	۴ (۱۹)	۱۰ (۴۷/۶)	۱۰ (۴۷/۶)	۹ (۴۲/۸)	۴ (۱۹)	۵ (۲۳/۸)	۱۲ (۵۷/۱)	استافیلوکوکوس اورئوس
۱ (۱۱/۱)	۴ (۴۴/۴)	۵ (۵۵/۶)	۴ (۴۴/۴)	۳ (۳۳/۳)	۲ (۲۲/۲)	۲ (۲۲/۲)	۴ (۴۴/۴)	استافیلوکوکوس ایپیدرمیدیس
۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس
۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	.	.	.	.	.	۱ (۱۰۰)	استرپتوکوکوس پنومونیه

AM: Ampicillin; SXT: Co-trimoxazole; CP: Ciprofloxacin; CC: Clindamycin; P: Penicillin; E: Erythromycin; FOX: Cefoxitin; IPM: Imipenem

جدول ۲- الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های گرم منفی جدا شده از نمونه‌های کلینیک

آنتی‌بیوتیک										باکتری‌ها
CZ	CTX	CAZ	CRO	CP	GM	SXT	FM	AM	AN	
تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	
(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	
۶۱ (۵۵/۴)	۴۴ (۴۰)	۲۲ (۲۰)	۴۶ (۴۱/۸)	۲۵ (۲۲/۷)	۲۶ (۲۳/۶)	۶۷ (۶۰/۹)	۸ (۸)	۵۴ (۴۹/۱)	۶ (۵/۵)	اشریشیاکلی
۱۵ (۷۵)	۱۳ (۶۵)	۱۱ (۵۵)	۱۳ (۶۵)	۹ (۴۵)	۹ (۴۵)	۹ (۴۵)	۵ (۳۵/۷)	۱۳ (۶۵)	۴ (۲۰)	گونه‌های کلبسیلا
۴ (۵۷/۱)	۲ (۲۸/۶)	۱ (۱۴/۳)	۲ (۲۸/۶)	۱ (۱۴/۳)	۲ (۲۸/۶)	۴ (۵۷/۱)	.	۳ (۴۲/۹)	۲ (۲۸/۶)	گونه‌های سیتروباکتر
۴ (۶۶/۷)	۲ (۳۳/۳)	.	۲ (۳۳/۳)	۱ (۱۶/۷)	.	۳ (۵۰)	.	۴ (۶۶/۷)	.	گونه‌های سودوموناس
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	پروتئوس
۱ (۱۰۰)	.	.	.	.	.	۱ (۱۰۰)	.	۱ (۱۰۰)	.	شیگلا
۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	گونه‌های آسینتوباکتر

AN: Amikacin; AM: Ampicillin; FM: Nitrofurantoin; SXT: Co-trimoxazole; GM: Gentamicin; CP: Ciprofloxacin; CRO: Ceftriaxone; CAZ: Ceftazidime; CTX: Cefotaxime. CZ: Cefazolin

جدول ۳- مقایسه الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های گرم منفی دارای ESBL و فاقد ESBL

P-Value	سویه‌های فاقد ESBL			سویه‌های دارای ESBL			آنتی‌بیوتیک
	مقاوم (درصد) تعداد	نیمه حساس (درصد) تعداد	حساس (درصد) تعداد	مقاوم (درصد) تعداد	نیمه حساس (درصد) تعداد	حساس (درصد) تعداد	
<0.001*	۱ (۱/۲)	۴ (۴/۸)	۷۹ (۹۴٪)	۱۷ (۲۵٪)	۲ (۲/۹)	۴۹ (۷۲/۱)	AN
<0.001**	۲۱ (۲۵/۳)	۱۳ (۱۵/۷)	۴۹ (۵۹٪)	۵۹ (۸۸/۱)	۱ (۱/۵)	۷ (۱۰/۴)	AM
0.1*	۵ (۶/۹)	۳ (۴/۲)	۶۴ (۸۸/۹)	۹ (۱۷/۶)	۳ (۵/۹)	۳۹ (۷۶/۵)	FM
<0.001*	۳۷ (۴۴٪)	۳ (۳/۶)	۴۴ (۵۲/۴)	۵۳ (۸۰/۳)	۲ (۳)	۱۱ (۱۶/۷)	SXT
<0.001*	۳ (۳/۶)	۵ (۶٪)	۷۵ (۹۰/۴)	۴۰ (۵۸/۸)	۰	۲۸ (۴۱/۲)	GM
<0.001*	۷ (۸/۳)	۷ (۸/۳)	۷۰ (۸۳/۳)	۳۶ (۵۳/۷)	۰	۳۱ (۴۶/۳)	CP
<0.001**	۲ (۲/۴)	۱۱ (۱۳/۳)	۷۰ (۸۴/۳)	۶۷ (۹۸/۵)	۰	۱ (۱/۵)	CRO
<0.001**	۰	۴ (۴/۸)	۷۹ (۹۵/۲)	۴۰ (۵۸/۵)	۱۲ (۱۷/۶)	۱۶ (۲۳/۵)	CAZ
<0.001**	۲ (۲/۴)	۹ (۱۰/۸)	۷۲ (۸۶/۷)	۶۵ (۹۵/۶)	۱ (۱/۵)	۲ (۲/۹)	CTX
<0.001*	۲۴ (۲۸/۶)	۴ (۴/۸)	۵۶ (۶۶/۷)	۶۷ (۱۰۰)	۰	۰	CZ

\* آزمون دقیق فیشر \*\* آزمون کای اسکوتر

AN: Amikacin; AM: Ampicillin; SXT: Co-trimoxazole; CP: Ciprofloxacin; CC: Clindamycin; P: Penicillin; E: Erythromycin; FOX: Cefoxitin; IPM: Imipenem

## بحث

مسئله، حضور باکتری‌های انتروباکتریاسیه در مدفوع و احتمال آلوده شدن دستگاه ادراری از این طریق می‌باشد. احتمالاً، شیوع بالاتر باکتری اش‌ریشیاکلی نسبت به دیگر عوامل باکتریال عفونت مجاری ادراری به‌علت توانایی بیشتر باکتری اش‌ریشیاکلی در اتصال به سلول‌های مجاری ادراری است (۱۵).

در این مطالعه، باکتری‌های گرم مثبت بیشترین مقاومت را به آمپی‌سیلین، پنی‌سیلین و اریترومايسین داشتند. در مطالعه رائفی بیشترین مقاومت به کوتریموکسازول و آمپی‌سیلین و کمترین مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مشاهده شد (۱۶).

باکتری‌های گرم منفی نیز در مطالعه حاضر، به‌صورت کلی بالاترین درصد مقاومت را به آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول و سفازولین و کمترین مقاومت را به آمیکاسین و نیتروفورانتوئین داشتند که با مطالعات برابری سوادکوهی و همکاران و محمدی و همکاران همخوانی دارد (۱۷، ۱۸). در ترکیه نیز نیتروفورانتوئین با ۸/۸ درصد مقاومت، به‌عنوان حساس‌ترین آنتی‌بیوتیک شناخته شد (۱۹). در برزیل

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اش‌ریشیاکلی با ۶۰/۱ درصد، استافیلوکوکوس اورئوس با ۱۱/۵ درصد و گونه‌های کلبسیلا با ۱۰/۹ درصد بیشترین فراوانی را داشتند. در مطالعه Sharma، شایع‌ترین باکتری‌های جدا شده اش‌ریشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس بود که با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد (۹). در بیشتر مطالعات انجام شده نیز اش‌ریشیاکلی بیشترین شیوع را دارد، اما ترتیب قرارگیری سایر پاتوژن‌ها بعد از آن در مقالات مختلف متفاوت ذکر شده است؛ به‌عنوان مثال، در مطالعاتی که توسط ملازاده و همکاران، امین و همکاران و عبداللهی و همکاران انجام شده، کلبسیلا به‌عنوان دومین عامل شایع بیان شده است (۱۰-۱۲). در مطالعه اسماعیلی و همکاران بعد از اش‌ریشیاکلی، انتروباکتر و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس بیشترین شیوع را داشتند (۱۳). Alos و همکاران در اسپانیا، انتروباکتریاسه را جزء اصلی‌ترین عوامل عفونت مجاری ادراری معرفی نمودند که اش‌ریشیاکلی به‌عنوان عامل اصلی و بعد از آن کلبسیلا پنومونیه و کوکسی‌های گرم مثبت بودند (۱۴). دلیل این

ESBL به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، کوتریموکسازول و نالیدیکسیک اسید، نسبت به باکتری‌های فاقد ESBL بالاتر است. مقاومت بالاتر باکتری‌های تولیدکننده ESBL نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های غیر بتالاکتام، احتمالاً به این علت باشد که ژن‌های کدکننده مقاومت در برابر این آنتی‌بیوتیک‌ها، می‌توانند همراه ژن‌های ESBL منتقل شوند (۲۸-۲۶).

همچنین در این مطالعه نمونه‌های ادراری با فراوانی ۷۵ درصد غالب‌ترین نوع نمونه بودند. با توجه به اینکه عفونت ادراری در زنان به دلیل کوتاهی پیش‌آبراه و نزدیکی دهانه خارجی آن به مهبل و مقعد شایع‌تر است (۱۷)، بیشتر بودن تعداد بیماران زن در این مطالعه قابل توجیه است. همان‌طور که در مطالعات انجام‌گرفته توسط عیسی‌پور و همکاران، حجازی و همکاران و رائفی و همکاران تعداد زنان مبتلا به عفونت نسبت به مردان بیشتر بود (۳۰، ۲۹، ۱۶).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه شایع‌ترین باکتری‌های ایجادکننده عفونت، اشریشیاکلی، استافیلوکوکوس اورئوس و گونه‌های کلبسیلا بودند. سیپروفلوکساسین و ایمپنم برای باکتری‌های گرم مثبت و آمیکاسین و نیتروفوراتوئین برای باکتری‌های گرم منفی، مؤثرترین آنتی‌بیوتیک‌ها بودند. در موارد عدم دسترسی به نتیجه کشت و یا زمانی که نمی‌توان منتظر جواب آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی شد، این آنتی‌بیوتیک‌ها در شهر قائن ممکن است بهترین انتخاب برای شروع درمان باشند. همچنین سوبه‌های تولیدکننده ESBL شیوع گسترده‌ای داشتند؛ بنابراین پایش مستمر و شناسایی سریع این سوبه‌ها می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از گسترش ژن‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف داشته باشد.

### تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی به شماره ۴۵۰۳

بیشترین مقاومت‌ها به آمپی‌سیلین (۵۵٪) و بعد از آن به کوتریموکسازول (۵۱٪) دیده شد (۲۰). مقاومت به آمیکاسین در برزیل ۲ درصد و در آمریکا ۰٪ بوده که مشابه نتایج مطالعه حاضر است (۲۱، ۲۰). ایزوله‌های کلبسیلا به اکثر آنتی‌بیوتیک‌های آزمایش‌شده مقاومت بالایی نشان دادند و مؤثرترین آنتی‌بیوتیک بر ضد آنها آمیکاسین بود؛ در حالی که در مطالعه انجام‌شده توسط رائفی بیشترین حساسیت را به سفوتاکسیم و سیپروفلوکساسین داشتند (۱۶). این تفاوت می‌تواند ناشی از سوش‌های میکروارگانیسم، مصرف خودسرانه دارو توسط بیماران، کامل‌نکردن دوره درمان، تجویز نابجای آنتی‌بیوتیک توسط پزشکان و اکتفا به درمان بدون توجه به نتیجه کشت و آنتی‌بیوگرام باشد.

در این مطالعه مشخص شد که ۴۴/۷ درصد از باکتری‌های گرم منفی دارای ESBL هستند. شیوع اشریشیاکلی تولیدکننده ESBL در مطالعه مقنی و همکاران ۵۲ درصد بود (۲۲). در مطالعه میرصالحیان، ۵۹/۳ درصد از گونه‌های انتروباکتریاسه دارای ESBL بودند (۲۳). شیوع اشریشیاکلی تولیدکننده ESBL در اردن و هند به ترتیب: ۲۶/۹ درصد و ۲۳ درصد بود (۲۴، ۲۵). به نظر می‌رسد که استفاده گسترده از داروهای بتالاکتام وسیع‌الطیف به‌ویژه سفالوسپورین‌های نسل سوم و عدم بهره‌گیری از راهکارها و ابزارهای مناسب کنترل عفونت، عامل عمده‌ی پیدایش و افزایش ارگانیسم‌های تولیدکننده ESBL باشد.

یکی از مسائل مهم در مورد باکتری‌های تولیدکننده ESBL، مقاومت چندگانه آنها می‌باشد؛ به طوری که در این مطالعه، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی بین سوبه‌های دارای ESBL و سوبه‌های فاقد ESBL، علاوه بر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، برای آنتی‌بیوتیک‌های غیر بتالاکتام (آمیکاسین، کوتریموکسازول، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین) نیز معنادار بود. همان‌طور که نتایج حاصل از مطالعات صورت گرفته توسط مشرفی و نخعی‌مقدم، فاضلی و همکاران و حقیقت‌پناه و همکاران نشان داد که مقاومت باکتری‌های تولیدکننده

می‌باشد. نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از همکاری و مساعدت پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز آموزشی و درمانی شهدای قاین و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند به خاطر تأمین هزینه‌ها و همکاری در اجرای این مطالعه، تشکر و قدردانی نمایند.

### منابع:

- 1- Taheri N, Abtahi H, Amozande-Nobaveh A, Zarinfar N, Ghaznavi-Rad E. The antibiotic resistant determinant of pathogenic bacteria isolated from medical equipment and hospital environment in Valiasr Hospital, Arak, 2013. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2014; 24(114): 60-73. [Persian]
- 2- Hosseini MJ, Ranjbar R. A case report of Septicemia due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* in a multiple trauma Patient. *J Ilam Univ Med Sci.* 2008; 16(2): 16-20. [Persian]
- 3- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74(3): 417-33. doi: 10.1128/MMBR.00016-10
- 4- Sharifian M, Karimi A, Tabatabaei SR, Anvaripour N. Microbial sensitivity pattern in urinary tract infections in children: a single center experience of 1,177 urine cultures. *Jpn J Infect Dis.* 2006; 59(6): 380-2.
- 5- Thirapanmethee K. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases: critical tools of bacterial resistance. *Mahidol Univ J Pharm Sci.* 2012; 39(1): 1-8.
- 6- Vatopoulos A, Philippon A, Tzouveleakis LS, Komninou Z, Legakis NJ. Prevalence of a transferable SHV-5 type  $\beta$ -lactamase in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 1990; 26(5): 635-48. DOI: 10.1093/jac/26.5.635
- 7- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Study Guide for Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 12<sup>th</sup> ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2007. pp: 842-55.
- 8- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- 9- Sharma I, Paul D. Prevalence of community acquired urinary tract infections in Silchar Medical College, Assam, India and its antimicrobial susceptibility profile. *Indian J Med Sci.* 2012; 66(11-12): 273-9. doi: 10.4103/0019-5359.115749.
- 10- Abd Elahi A, Mehrazma M. Evaluation of antibiotic susceptibility & resistancy in urinary infections Imam Khomeini hospital complex-Tehran. *Pars J Med Sci.* 2009; 7(3): 59-66. [Persian]
- 11- Amin M, Mehdinejad M, Pourdangchi Z. Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. *Jundishapur J Microbiol.* 2009; 2(3): 118-23. [Persian]
- 12- Molazade A, Gholami MS, Shahi A, Najafipour S, Mobasheri F, Ashraf Mansuri JA, et al. Evaluation of Antibiotic Resistance Pattern of Isolated Gram-Negative Bacteria from Urine Culture of Hospitalized patients in Different Wards of Vali-Asr Hospital in Fasa During the Years 2012 and 2013. *J Fasa Univ Med Sci.* 2014; 4(3): 275-83. [Persian]
- 13- Esmaili R, Hashemi H, Moghadam Shakib M, Alikhani M, Sohrabi Z. Bacterial Etiology of Urinary Tract Infections and Determining their Antibiotic Resistance in Adults Hospitalized in or Referred to the Farshchian Hospital in Hamadan. *J Ilam Univ Med Sci.* 2014; 21(7): 281-7. [Persian]
- 14- Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(3): 199-203. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.01057.x
- 15- Washington CW, Stephen A, Janda W. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. England: Williams & Wilkins, Ltd; 2006.



- 16- Raefi A, Amiri Kojouri S, Rjabi MH, Naghi Pour E, Mokarrari S, Arab Sarhadi N, et al. The study of prevalence and antimicrobial susceptibility of bacterial isolated from urinary tract in outpatients admitted to Shohada hospital of Gonbad city. *NavidNo*. 2016; 19(62): 41-8. doi: 10.22038/nnj.2016.7421 [Persian]
- 17- Mohammadi S, Ramazanzadeh R, Zandi S, Rouhi S, Mohammadi B. Isolation and antibiotic resistance pattern determination of bacteria causing urinary tract infections in patients to Sanandaj Tohid hospital 2013-2014. *Zanko J Med Sci*. 2015; 16(50): 55-62. [Persian]
- 18- Barari Sawadkouhi R, Sorkhi H, Pournasrollah M, Bijani A, Babazadeh N, Baleghi Damavandi S. Antibiotic resistance of bacteria causing urinary tract infections in children hospitalized in Amirkola Children Hospital during 2010-2011. *J Babol Univ Med Sci*. 2013; 15(5): 89-94. [Persian]
- 19- Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, Gazi H, Gulay M, Ozbakkaloglu B. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2005; 58(3): 159-61.
- 20- Guidoni EBM, Berezin EN, Nigro S, Santiago NA, Benini V, Toporovski J. Antibiotic resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infections. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12(4): 321-3. doi: 10.1590/S1413-86702008000400013
- 21- Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159(10): 924-8. doi: 10.1001/archpedi.159.10.924
- 22- Moghanni M, Ghazvini K, Farsiani H, Namaei MH, Derakhshan M, Yousefi M, et al. High prevalence of sequence type 131 isolates producing CTX-M-15 among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains in northeast Iran. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018; 15: 74-8. doi: 10.1016/j.jgar.2018.05.016.
- 23- Mirsalehian A, AkbariNakhjavani F, Peymani A, JabalAmeli F, Mirafshar SM, Hamidian M. Frequency of extended spectrum  $\beta$ -Lactamase producing Enterobacteriaceae in intensive care units. *Tehran Univ Med J*. 2008; 65(1): 33-8. [Persian]
- 24- Al-Agamy MH, Shibl AM, Hafez MM, Al-Ahdal MN, Memish ZA, Khubnani H. Molecular characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Riyadh: emergence of CTX-M-15-producing *E. coli* ST131. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014; 13: 4. doi: 10.1186/1476-0711-13-4
- 25- Hussain A, Ewers C, Nandanwar N, Guenther S, Jadhav S, Wieler LH, et al. Multiresistant uropathogenic *Escherichia coli* from a region in India where urinary tract infections are endemic: genotypic and phenotypic characteristics of sequence type 131 isolates of the CTX-M-15 extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing lineage. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(12): 6358-65. doi: 10.1128/AAC.01099-12.
- 26- Haghghat Panah M, Amirmozafari N, Faezi M, Shenagari M. Surveying of antibiotic resistance pattern and frequency rate of blaTEM in the ESBLs producing *E. coli* isolated in Rasht. *J Ilam Univ Med Sci*. 2014; 22(4): 180-9. [Persian]
- 27- Fazeli H, Hoseini MM, Mohammadi Ghalaei P. Frequency and resistance pattern of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* in clinical specimen of Alzahra hospital in Isfahan, Iran, 2007. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2009; 10(4): 58-64. [Persian]
- 28- Moshrefi Sh, Nakhaee Moghaddam M. Determining the antibiotic resistance pattern of urinary isolates of *Escherichia coli* and prevalence of extended spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBLs) among them. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2010; 16(4): 228-33. [Persian]
- 29- Hejazi F, Ahanjan M, Akha O, Salehiyan M. Phenotypic Study of Urinary Tract Infection Producing Bacteria and Antibiotic Resistance Pattern in Diabetic Patients. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2018; 28(163): 38-46. [Persian]
- 30- Isapour A, Asadian L, Ashbin F, Akha O. Prevalence of asymptomatic urinary tract infection in diabetic patients. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2015; 25(125): 95-101. [Persian]