Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 34, No. 2, Summer 2024 **ORIGINAL ARTICLE**

New Delhi metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from urine sample in Karaj

Sogol Neysari Tabrizi[1], Azam Haddadi [2], Ebrahim Babapour [2]

[1] MSc, Department of Microbiology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran
[2] Assistant professor, Department of Microbiology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Abstract

Background: Urinary tract infection is one of the most important infectious diseases. Beta-lactam antibiotics, especially the third and fourth generations of cephalosporins, are effective in treating this infection. The production of beta-lactamase enzyme by bacteria is the most important mechanism of resistance to various beta-lactam antibiotics, which poses a serious threat to the use of these drugs in the future. The aim of this study is to investigate the presence of new beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections.
Materials and methods: In this cross-sectional descriptive research, 100 isolates of Enterobacteriaceae were isolated from urine samples collected from the hospitals and laboratories of Alborz province. The isolates were identified by standard biochemical and microbial tests. The pattern of antibiotic resistance of the isolates to 11 different antibiotics was investigated by the Kirby Bauer method. The isolates were analyzed phenotypically in terms of β-lactamase production (NDM-1). In the case of isolates with β-lactamase $bla_{\mathbf{NDM\text{-}1}}$, PCR was done with the help of specific primers, and finally the PCR product was sequenced and analyzed.
Results: The pattern of antibiotic resistance was observed as follows: ampicillin (85%), imipenem (70%), kanamycin (66%), cefotaxime (51%), ceftriaxone (51%), tetracycline (50%), ceftazidime (% 49), ciprofloxacin (46%), neurofloxacin (36%), gentamicin (29%), meropenem (27%). The results of PCR showed that 2% of the isolates had $bla_{\mathbf{NDM\text{-}1}}$ gene.
Conclusion: The increase of antibiotic resistance in clinical isolates and the emergence of new beta-lactamases warn that the policy of using antibiotics to treat bacterial infections should be changed.
Keywords: *Urinary tract infection, Antibiotic resistance, NMD-1 ،PCR.*

Cited as: Khajavi SH, Heshmatipour Z, Tabatabaee Bafroee AS. Evaluating the presentation of $bla_{\text{CTX-M}}$ ،bla_{TEM} and bla_{SHV} resistance genes in *Escherichia coli* isolated from animal food source in Tonekabon and determination of their antibiotic resistance profile. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2024; 34(2): **163-169.**

Correspondence to: Azam Haddadi
Tel: *+98 9125604326*
E-mail: haddadia@kiau.ac.ir
ORCID ID: 0000-0002-0879-922X
Received: 20 Sep 2023; **Accepted:** 11 Nov 2023

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۴، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۳، صفحات ۱۶۳ تا ۱۶۹

Original Article

بررسی حضور متالوبتالاکتاماز دهلی نو (*NMD-1*) در انتروباکتریاسه‌های جدا شده از عفونت ادراری در شهر کرج

سوگل نیساری تبریزی[۱]، اعظم حدادی[۲]، ابراهیم باباپور[۲]

[۱] کارشناس ارشد، گروه میکروبیولوژی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران
[۲] استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *عفونت دستگاه ادراری یکی از مهم‌ترین بیماری‌های عفونی است. آنتی‌بیوتیک‌های‌بتالاکتام به ویژه نسل های سوم و چهارم سفالوسپورین‌ها در درمان این عفونت موثر هستند. تولید آنزیم بتالاکتاماز توسط باکتری ها مهم ترین مکانیسم ایجاد مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مختلف است که تهدیدی جدی برای استفاده از این داروها در آینده می‌شود. هدف از این پژوهش بررسی حضور بتالاکتاماز* bla_{NDM-1} *در انتروباکتریاسه‌های جدا شده از عفونت ادراری بود.*

روش بررسی: *در این تحقیق مقطعی- توصیفی، ۱۰۰ جدایه انتروباکتریاسه از نمونه های ادراری جمع‌آوری شده از بیمارستان‌ها و آزمایشگاه‌های استان البرز، جداسازی شد. جدایه‌ها توسط آزمایش‌های استاندارد بیوشیمیایی و میکروبی شناسایی شدند. الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌ها نسبت به ۱۱آنتی بیوتیک مختلف با روش کربی بائر بررسی شد. جدایه‌ها به صورت فنوتیپی از لحاظ تولید بتالاکتاماز (*bla_{NDM-1}*) مورد بررسی قرار گرفتند. در مورد جدایه های دارای بتالاکتاماز (*bla_{NDM-1}*) با کمک پرایمر اختصاصی PCR انجام گرفت و در آخر محصول PCR تعیین توالی و بررسی شد.*

یافته‌ها: *الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیک به صورت زیر مشاهده شد: آمپی سیلین (۸۵ ٪)، ایمی پنم (۷۰ ٪)، کانامایسین (۶۶ ٪)، سفوتاکسیم (۵۱ ٪)، سفتریاکسون (۵۱ ٪)، تتراسایکلین (۵۰ ٪)، سفتازیدیم (۴۹ ٪)، سیپروفلوکساسین (۴۶ ٪)، نوروفلوکساسین (۳۶ ٪)، جنتامایسین (۲۹ ٪) و مروپنم (۲۷ ٪). نتایج حاصل از PCR نشان داد ۲ ٪ از جدایه ها دارای ژن* bla_{NDM-1} *بودند.*

نتیجه‌گیری: *افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های بالینی و ظهور بتالاکتاماز های جدید این هشدار را می‌دهد که باید سیاست استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان عفونت‌های باکتریایی تغییر یابد.*

واژگان کلیدی: *عفونت ادراری، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، NMD-1، PCR.*

مقدمه

مقاومت روزافزون باکتری‌های بیماری‌زا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی تهدیدی جدی برای سلامت عمومی افراد در جوامع مختلف می باشد. تقریبا از آغاز مصرف آنتی‌بیوتیک، پدیده مقاومت باکتریایی مانعی بزرگ در درمان بیماران بوده است. از فراوان‌ترین عفونت‌های باکتریایی در انسان عفونت‌های مجاری ادراری است، که اغلب موارد عامل آن اشریشیاکلی است. وسیع‌ترین گروه آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده برای درمان این بیماری‌ها، خانواده بتالاکتام‌ها هستند. مکانیسم اصلی مقاومت باکتری‌ها به این آنتی‌بیوتیک‌ها ایجاد آنزیم‌های بتالاکتاماز است. مطالعه میکروارگانیسم‌های بیماریزا به خصوص عوامل ایجاد عفونت‌های دستگاه ادراری، از لحاظ تولید بتالاکتاماز اهمیت دارد (۱).

آدرس نویسنده مسئول: کرج ، مجتمع دانشگاهی امیرالمومنین (ع)، دانشکده علوم گروه میکروبیولوژی، اعظم حدادی (**email**: haddadia@kiau.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0002-0879-922X
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۶/۲۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۸/۲۰

بتالاکتامازهـای وسـیع‌الطیـف در واقـع نـوعی توانـایی بـالقوه ضدآنتی‌بیوتیکی است که توسط اعضاء خانواده انتروباکتریاسـه نظیر اشریشیاکلی و کلبسیلا تولید می‌شود. این آنـزیم وابسـته به پلاسمید بوده که توانایی مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های حاوی حلقه بتالاکتام نظیر پنی‌سیلین‌هـا، سفالوسـپورین‌هـا و مونوباکتام را ایجاد می‌کند (۲). تحقیقات گسـترده در زمینـه شناسایی بتالاکتامازهای وسیع‌الطیـف نخسـتین بـار در اروپـا صورت گرفت. شیوع آن در کشورهای مختلف جهـان متفـاوت بوده و این میزان طی سال های مختلف نیز متفاوت است؛ بـه طوری که شیوع آن در ایالات متحده ۰ تا ۲۵ درصد گزارش شده است. ولی به طور کل درصد جهانی آن حـدود ۳ درصـد برآورد شده است (۳).

بتالاکتامازهای وسیع الطیف باعث افزایش میزان مرگ و میـر در جمعیت، خصوصا در بیماران بستری در *ICU* و نیز بیماران با حال عمومی بد می‌گردد؛ که این موضوع، لزوم تشخیص بـه موقع و صحیح و درمـان فـوری ایزولـه‌هـای دارای بتالاکتامـاز وسـیع‌الطیـف را در بیمـاران بسـتری در بیمارسـتان مطـرح می‌کند. جهت مقابله با این ایزوله‌های مقاوم به آنتـی‌بیوتیـک، ترکیباتی نظیر کلاولانیک‌اسید که خاصیت مهارکنندگی آنزیم بتالاکتاماز را دارا می‌باشند استفاده می‌شود (۴).

متالوبتالاکتامـــاز دهلـــی نـــو (*NMD-1*) نـــوع جدیـــدی از متالوبتالاکتامازها هستند که اولین بار در سـال ۲۰۰۸ در یـک سویه بالینی کلبسیلا پنومونیه از یک بیمـار سـوئدی مراجعـه کننده به بیمارستان دهلی نو هند شناسایی شد. بـاکتری‌هـای تولید کننده ***bla***$_{NDM-1}$ تقریبا به همه گروه‌های آنتی بیـوتیکی از جمله آمینوگلیکوزیدها و بتالاکتام‌هـا بـه ویـژه کاربـاپنم‌هـا مقاوم هسـتند. ژن *bla* $_{NDM-1}$ بـر روی پلاسـمید هـای بـزرگ مختلفی شناسایی شده است که به راحتی بین باکتری‌ها قابـل انتقال است و باکتری‌های تولیـد کننـده ***bla***$_{NDM-1}$ بـه عنـوان یک تهدید جدید در بالین و سلامت عمومی شناخته شـده‌انـد (۵).

اســاس درمــان مناســب در عفونــت‌هــای ادراری، انتخــاب آنتی‌بیوتیک مناسب با کارایی و اثر بخشی بـالا اسـت. امـروزه مسئله مقاومت آنتی‌بیوتیکی درمیان باکتری هـای پـاتوژن بـه یک مشکل جدی تبدیل شده است و کماکان موضـوع بـروز و شیوع مقاومت های میکروبی به خصوص مقاومت باکتری های گرم منفی یکی از موانع اساسی بر سر راه درمان قطعی بیماری های عفونی محسوب می‌شود (۶).

در بین این باکتری‌ها، باکتری‌های تولیدکننده بتالاکتامازهـای وسیع‌الطیف به واسطه هیدرولیز بسیاری از آنتی‌بیوتیـک‌هـای گروه بتالاکتام مانند پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و آزترونـام مشکلات زیادی را در راه درمان عفونت های خطرناک ناشی از این باکتری‌ها به وجود آورده‌اند (۶).

از آنجـایی کـه هـیچ مطالعـه منتشـر شـده‌ای بـر روی بتالاکتامازهای جدید در سطح کـرج انجـام نشـده اسـت؛ لـذا هـدف از انجـام ایـن پـژوهش، بررسـی الگـوی حساسـیت آنتـی‌بیـوتیکی و فراوانـی بتالاکتامـاز کمتـر مطالعـه شـده‌ی ***bla***$_{NDM-1}$ در بین ایزوله‌های انتروباکتریاسه جداسـازی شـده از عفونت‌های ادراری در سطح استان البرز بود.

مواد و روشها

جمع آوری نمونه

در این مطالعه مقطعی- توصـیفی، ۱۰۰ نمونـه تصـادفی جـدا شده از بیمـاران سـرپایی و بسـتری مبـتلا بـه عفونـت ادراری مراجعـه‌کننـده بـه دو بیمارسـتان(قـائم و تخـت جمشـید)و آزمایشگاه تشخیص طبی(پـویش و بهسـتون) شـهر کـرج از اوایل اسفند ماه ۱۴۰۰ تا خرداد ۱۴۰۱جمع آوری شـدند. کـد اخـــلاق اخـــذ شـــده بـــرای ایـــن پـــژوهش عبـــارت از IR.IAU.K.REC..1400.67 است.

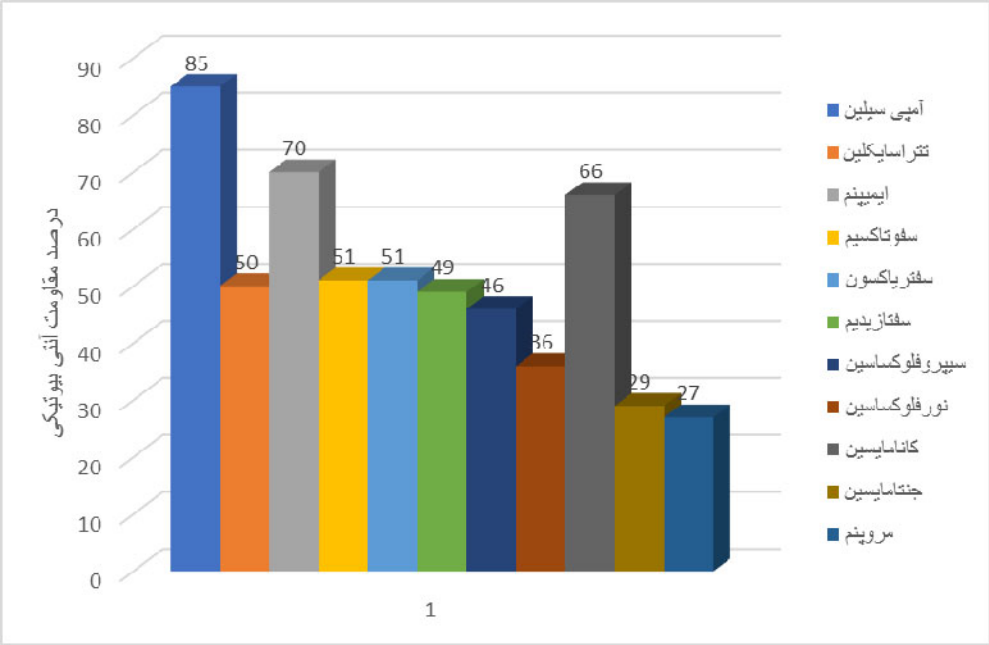
ردیابی فنوتیپی تولید آنزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف

برای تعیین حساسیت باکتری‌ها نسبت به آنتـی بیوتیـک‌هـای آمپـــی‌ســـیلین، ایمیپـــنم،کانامایســـین، سفتریاکســـون، سفوتاکسیم،تتراسـایکلین، سـفتازیدیم، سیپروفلوکساسـین، نورفلوکساسـین، جنتامایسـین ومـروپنم از روش کربـی- بـائر اصلاح شده بر اساس رهنمودهای کمیتـه ملـی اسـتانداردهای آزمایشگاه بالینی CLSI و محـیط کشـت مـولر هینتـون آگـار استفاده شد. آزمایش کنترل کیفی دیسـک هـا توسـط سـویه استاندارد اشریشیاکلی *ATCC 25922* انجام و نتایج بـا جـدول ارائه شده توسط پروتکل *CLSI* مطابقت داده شد (۷).

بر این اساس ایزوله های مقاوم به نماینده های سفالوسپورینی (سـفتازیدیم، سفوتاکسـیم و سفتریاکسـون سـاخت شـرکت پادتن)، برای مرحله بعد که به پیشنهاد CLSI تسـت تأییـدی می باشد، انتخـاب شـدند. بـا اسـتفاده از دیسـکهای ترکیبـی سـفتازیدیم، سـفتازیدیم-کلاولانیـک اسـید و سفوتاکسـیم، سفوتاکسیم-کلاولانیک اسـید (پـادتن طـب) مرحلـه تأییـدی انجام گرفت (۸).

جدول ۱. توالی پرایمر های مورد استفاده برای تکثیر ژن bla_{NDM-1}

Gene	Primer	Sequence 5'-3'	Size (bp)	Reference	T_m
bla NDM-1	NDM-F NDM-R	GGTTTGGCGATCTGGTTTTCG CGGAATGGCTCATCACGATCG	621	16	52 **°C**



نمودار ۱. فراوانی مقاومت آنتی بیوتیک در جدایه های انتروباکتریاسه

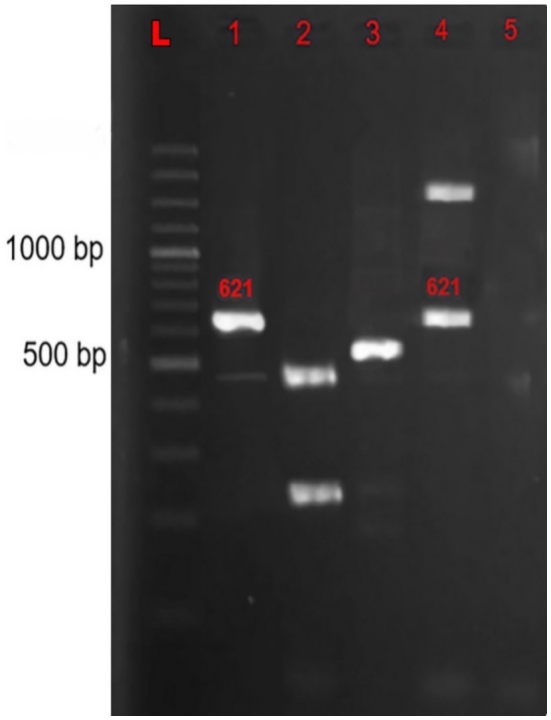
استخراج DNA و واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

استخراج DNA به روش جوشاندن انجام شد و جهت انجام واکنش PCR مورد استفاده قرار گرفت. توالی پرایمر های استفاده شده جهت شناساسیی ژن bla_{NDM-1} و دمای اتصال بهینه شده آن ها در جدول ۱ نمایش داده شده است. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۱۲/۵ میکرولیتر Master Mix، ۰/۵ میکرولیتر از پرایمر *Forward* و *Rivers* ، ۲ میکرولیتر از DNA استخراج شده و ۹/۵ میکرولیتر آب دیونیزه انجام گرفت. برنامه زمانی به کار رفته جهت واکنش PCR برای ژن bla_{NDM-1} و به صورت واسرشته سازی اولیه در ۹۵ درجه سلیسوس به مدت ۱۰دقیقه و سپس در ۳۰ دوره PCR به ترتیب واسرشته سازی ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمر ۶۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ثانیه و طویل سازی در ۷۲ درجه سانتی-گراد به مدت ۴۰ثانیه انجام گرفت، در نهایت یک مرحله طویل سازی نهایی به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد. محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱/۲٪ توسط دستگاه ژل داکیومنتیشن مورد بررسی قرار گرفت. محصول PCR برای تعیین توالی به شرکت ژنوم فان ارسال شد (۹).

یافته‌ها

در این پژوهش که بر روی ۱۰۰ نمونه انتروباکتریاسه جدا شده از عفونت ادراری انجام گرفته بود پس از انجام تست‌های بیوشیمیایی افتراقی و اختصاصی ۷۶ ٪ اشریشیاکلی، ۱۶ ٪ کلبسیلا پنومونیه، ۴ ٪ کلبسیلا اکسی توکا و ۳ ٪ سیتروباکتر فروندی و ۱ ٪ پروتئوس میرابیلیس تایید شدند. در بین ۱۰۰ جدایه طبق نمودار۱؛ ۸۵ ٪ آنها به آمپی‌سیلین مقاوم بودند و پس از آن به ترتیب ۷۰ ٪ به ایمیپنم، ۶۶ ٪ به کانامایسین، ۵۱ ٪ به سفتریاکسون و سفوتاکسیم، ۵۰ ٪ به تتراسایکلین، ۴۹ ٪ به سفتازیدیم، ۴۶ ٪ به سیپروفلوکساسین، ۳۶ ٪ به نورفلوکساسین و ۲۹ ٪ به جنتامایسین و ۲۷ ٪ مروپنم مقاوم بودند (نمودار ۱). از بین ۱۰۰ ایزوله ۳۸ ٪ از ایزوله‌ها به حداقل یک عامل در بیش از سه کلاس آنتی‌بیوتیکی مختلف مقاومت نشان دادند و به‌عنوان MDR شناسایی شدند. ۳۹ ٪ از ایزوله‌ها از جامعه آماری تحقیق به هیچ آنتی‌بیوتیکی مقاوم نبودند و ۹ ٪ از ایزوله‌ها از جامعه آماری تحقیق به همه آنتی بیوتیک-های بررسی شده مقاوم بودند.

میزان مقاومت ایزوله‌ها به سفالوسپورین‌های نسل سوم؛ سفتازیدیم، سفوتاکسیم و سفتریاکسون به ترتیب ۴۶ ٪، ۵۱ ٪ و ۵۱ ٪ بود. بر اساس نتایج حاصل از آزمون دیسک ترکیبی ۵۱ ٪ از جدایه‌ها کاندید تولید ESBLs شناخته شدند. پس از آزمایشات انجام شده در این پژوهش حاضر از ۱۰۰جدایه انترو باکتریاسه ۲ ٪ از جدایه‌ها دارای ژن bla_{NDM-1} بودند (شکل۱).



شکل ۱. نتیجه نهایی PCR ژن bla_{NDM-1}

چاهک L لدر، چاه ۱ تا ۴ جدایه های کاندید، چاهک ۵ آب مقطر به عنوان کنترل منفی. به علت در دسترس نبودن کنترل مثبت دو نمونه ۱ و ۴ تعین توالی شدند.

بحث

گزارش‌های متفاوتی از شیوع آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف در خانواده انتروباکتریاسه از ایران و جهان ارائه‌شده است. در مطالعات محققان ایرانی میزان شیوع این ژن‌های مقاومت متفاوت بوده است. در گزارش موجود از میزان فراوانی آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف در سویه های کلبسیلا جداسازی شده در سطح شهر کرج که توسط عسکری و همکارانش در سال ۲۰۱۵ منتشر شد، فراوانی بتالاکتامازهای وسیع الطیف نوع bla_{TEM} و bla_{SHV}، ۲۵ ٪ ذکر شد (۱۰). دهقانی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ گزارش دیگری از شهر کرج منتشر کردند که نشان می‌داد فراوانی جدایه‌های اشریشیاکلی دارای آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف در شهر کرج ۳۴ ٪ است (۱۱). حدادی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ میزان شیوع این آنزیم را در جدایه‌های اشریشیاکلی جدا شده از نمونه‌های ادراری شهر کرج ۴۲/۸ ٪ گزارش کردند (۳)، در حالی که در مطالعه فعلی از ۱۰۰ جدایه انتروباکتریاسه جداسازی شده از سطح شهر کرج، ۵۱ ٪ مولد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف بودند. مقایسه این نتایج با مطالعه حاضر که همگی به میزان فراوانی آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف در شهر کرج اشاره دارند، نشانه رو به افزایش بودن شیوع این آنزیم در این شهر مهاجر پذیر است.

در سال ۲۰۱۷، کوهساری و همکارانش در تهران تعداد ۲۶۵۵ نمونه بالینی اشریشیاکلای و کلبسیلا پنومونیه را از نظر تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف مورد آزمایش قرار دادند که ۲۶۸ مورد (۱۰ ٪) آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف تولید می‌کردند (۱۲) که در مقایسه با مطالعه فعلی کمتر است. بررسی شیوایی و همکارانش در سال ۲۰۱۹ در شهر تهران نشان داد از ۱۰۰ جدایه اشریشیاکلی ۲۳ ٪ مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف بودند (۱۳). گزارشات زیادی در مورد فراوانی آنزیم‌های بتالاکتامازهای وسیع الطیف از شهرهای مختلف کشور منتشر شده است که برخی حاکی از فراوانی بیشتر و برخی کمتر از مطالعه فعلی هستند، اما همه مطالعات نشان دهنده روند رو به افزایش فراوانی جدایه‌های مولد این آنزیم در سالهای اخیر هستند. این تفاوت‌های منطقه‌ای در فراوانی این آنزیم در نقاط مختلف دنیا، پاسخ‌های آنتی بیوتیکی متفاوتی را ایجاد می‌کند، همچنین ممکن است الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی از بیمارستانی تا بیمارستان دیگر در یک کشور متفاوت باشد. منشأ این تفاوت‌ها می‌تواند تفاوت‌های ژنتیکی سویه‌ها، تفاوت‌های ژنتیکی افراد و تفاوت‌های اقتصادی و حتی فرهنگی باشد (۳).

در آزمایشی که در سال ۲۰۱۵ توسط عسکری و همکارانش در شهر کرج انجام شد، نتایج حاصل نشان داد که میزان مقاومت ایزوله‌های مولد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم، سفوتاکسیم و سفتریاکسون به ترتیب ۹۶ ٪، ۹۶ ٪، ۸۸ ٪ بود (۱۰). الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های مولد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در این تحقیق نشان داد این جدایه‌ها بیشترین مقاومت را به آنتی‌بیوتیک‌های سفتریاکسون و سفوتاکسیم و آمپی سیلین ۱۰۰ ٪ نشان دادند که در مقایسه با نتایج به دست آمده توسط عسکری و همکاران مقدار مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های سفالوسپورینی بیشتر شده‌است که منشا این تفاوت‌ها می تواند به علت مصرف بیشتر این آنتی‌بیوتیک‌ها در بین بیماران و

بروز مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها باشد. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد میزان مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها در این ایزوله‌ها به ترتیب عبارت بودند از: ایمیپنم ۹۶ ٪، سفتازیدیم ۹۲ ٪، کانامایسین و سیپروفلوکساسین ۶۸ ٪، تتراسایکلین و نورفلوکساسین ۵۶ ٪، جنتامایسین۲۴ ٪ و مروپنم ۱۶ ٪. مقایسه الگوی مقاومت بین جدایه‌های مولد بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف و سایر جدایه‌ها نشان دهنده این است که تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف عمده‌ترین مشکل در استفاده از اکثر آنتی بیوتیک‌ها به خصوص نسل جدید سفالوسپورین‌ها است و این ایزوله‌ها مشکل عمده‌ای برای درمان‌های بالینی به شمار می‌روند.

بتالاکتاماز bla_{NDM-1} به دلیل مقاومت شدیدی که ایجاد می کند، حضورش در بسیاری از پاتوژن های رایج، گسترش سریع آن به چندین قاره و گسترش بیمارستانی در برخی مناطق مورد توجه گسترده قرار گرفته است. در سال ۲۰۰۹، مقاله‌ای یک متالوبتالاکتاماز جدید (bla_{NDM-1}) که توسط کلبسیلا پنومونیه حمل می‌شد را مشخص کرد. پس از آن گزارش‌هایی وجود bla_{NDM-1} را در بسیاری از گونه‌های باکتری و مناطق جغرافیایی دنبال کردند. در اواخر سال ۲۰۱۱، گزارش‌ها حضور آن را در همه مناطق به جز آمریکای مرکزی و جنوبی نشان دادند. ویلسون و چن در مقاله مهمی در کنار مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها به نقش سفرهای طولانی مدت و گسترش سفر در سراسر مرزهای بین المللی برای مراقبت‌های پزشکی، دندانپزشکی و جراحی (گردشگری پزشکی) در گسترش بتالاکتاماز bla_{NDM-1} اشاره کرده‌اند (۴).

پرویز افروغ و همکارانش در سال ۲۰۱۷ بر روی فراوانی مقاومت کارباپنمازی و متالوبتالاکتامازی bla_{NDM-1} تحقیق‌کردند و به این نتیجه رسیدند که همه ایزوله‌ها فاقد ژنbla_{NDM-1} بودند (۱۴). پژوهش محمدی و همکارانش در سال ۲۰۲۰ بر روی ۱۰۰ ایزوله اسینتوباکتر بومانی جداشده از بیماران بستری در بیمارستانهای اصفهان و شهرکرد نشان داد که فراوانی ایزوله‌های مولد ژن bla_{NDM-1} ۲۰ ٪ بود (۱۵). در پژوهش حاضر که برای اولین بار حضور این ژن را در سطح شهر کرج بررسی کرده است، از ۱۰۰ جدایه انترو باکتریاسه ۲ ٪ از جدایه ها دارای ژن bla_{NDM-1} بودند.

جهت کنترل گسترش این آنزیم‌ها نیاز به شناسایی آنها و تجویز داروهای مناسب است. ظهور و گسترش سویه‌های اشریشیاکلی مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف یک نگرانی جدی است، چراکه استفاده از سفالوسپورین‌ها علیه این ایزوله ها را کم تأثیر و بعضاً بی‌تأثیر می‌کند.

نتایج این پژوهش نشان داد هر دو جدایه مولد bla_{NDM-1} به همه‌ی خانواده‌های آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده در این تحقیق مقاوم بودند که زنگ خطری جدی است برای محققان تا تحقیقات بیشتری بر روی فراوانی جدایه های مولدbla_{NDM-1} انجام دهند و برای پزشکان تا از تجویز بی رویه آنتی بیوتیک پرهیز نمایند.

از آنجایی که شاهد از بین رفتن مرزهای جغرافیایی و گردشگری پزشکی بین کشورهای مختلف هستیم و این روال باعث گسترش باکتری‌های بسیار مقاوم از یک محیط به محیط‌های دیگر می‌شود، مشکل مقاومت آنتی بیوتیکی و ظهور بتالاکتامازهای جدید یک مشکل جهانی است و نیاز فوری به واکنش جهانی دارد.

به طور کلی هرگاه بتالاکتام جدیدی ساخته و عرضه می‌شود، بتالاکتاماز جدیدی نیز ظهور پیدا می‌کند. بنابراین با استفاده صحیح از داروهای بتالاکتام و همچنین تولید بازدارنده‌های غیر بتالاکتامی که از تجزیه شدن توسط بتالاکتامازها مصون بمانند، می‌توان از شیوع مقاومت جلوگیری کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مساعدت‌های بخش میکروب شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج و کارکنان آزمایشگاه تشخیص و بیمارستان در فراهم کردن امکانات انجام این پژوهش قدردانی می‌گردد.

REFERENCES

1. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. Curr Issues Mol Biol 2015;17:11-21.

2. Janredini A, Heydari F, Tagvi F, Shekouh M. Investigation of frequency and antibiotic resistance pattern of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infection in outpatients referred to Amiralmomenin Ali hospital in Gerash city. JRUMS 2018; 17;75-84. [In Persian]

3. Haddadi A, Yekefallah F. Frequency determination of bla_{TEM} & bla_{SHV} in the ExtendedSpectrum Beta-Lactamase producing Escherichia coli isolates from Karaj. Iran J Med Microbiol 2017; 11:75-80. [In Persian]

4. Wilson ME, Chen LH. NDM-1 and the Role of Travel in Its Dissemination. Curr Infect Dis Rep. 2012;14:213-26.

5. Lowman W, Sriruttan C, Nana T, Bosman N, Duse A, Venturas J, Clay C, Coetzee J. NDM-1 has arrived: first report of a carbapenem resistance mechanism in South Africa. S Afr Med J 2011;101:873-5.

6. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Med. 2006;119:S20-8.

7. Weinstein MP, Lewis JS 2nd. The Clinical and Laboratory Standards Institute Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Background, Organization, Functions, and Processes. J Clin Microbiol 2020;58:e01864-19.

8. Olivier A, Herbert B, Sava B, John D, John G, Tine H, et al. Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended□spectrum β□lactamases and/or AmpC β□lactamases in food and food□producing animals. EFSA J 2011; 9:2322.

9. Shahbazi B, Narenji H. Comparison of four DNA extraction methods from Gram-negative and Gram-positive bacteria. Zanko J Med Sci 2014; 15:9-16.

10. Askari Sh, Haddadi A, Harzandi N. Frequency of TEM and SHV in the extended-spectrum beta-lactamase producing Klebsiella isolates from Karaj city. J Med Sci IAU 2015; 25:277-282.

11. Dehghani M, Haddadi A, Shavandi M. Multiplex PCR Study of Plasmid-Mediated AmpC Beta-Lactamase Genes in Clinical Isolates of Escherichia coli. J Med Bacteriol 2016; 5: 21-28.

12. Kohsari E, Zahedi B, Abbasian S, Fakhriasri H, SamadiKafil H, Mohammadzadeh R, et al. A review of common laboratory methods for detection of carbapenemases in gram-negative bacilli. RJMS 2016; 24:165;47-65.

13. Shivaee A, Shahbazi SH, Soltani A, Ahadi E. Evaluation of the prevalence of broad -spectrum beta -lactamases (ESBLs) and carbapenemase genes in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from burn wounds in patients referred to Shahid Motahari Hospital in Tehran. Med Sci J IAU 2019; 29:232-239.

14. Afrugh P, Mardaneh J, Kaidani A, Serajian A, Abbasi P, Yahivi M. Distribution and antimicrobial susceptibility pattern of Gram negative bacteria causing urinary tract infection (UTI) and detection New Delhi Metallo -beta -lactamase - 1 (NDM -1) producing isolates in Ahwaz. ISMJ 2016; 19:15-26.

15. Mohammadi M, Bahrami N, Faghri J. The evaluation of antibiotic resistance pattern and frequency of bla_{VIM} and bla_{NDM} genes in isolated Acinetobacter baumannii from hospitalized patients in Isfahan and Shahrekord. RJMS 2020; 27: 143-156.

16. Aruhomukama D, Najjuka CF, Kajumbula H, Okee M, Mboowa G, Sserwadda I, et al. blaVIM-and blaOXA-mediated carbapenem resistance among *Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa* isolates from the Mulago hospital intensive care unit in Kampala, Uganda. BMC Infect Dis 2019; 19:1-8.