**Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 29, No.2, Summer 2019** **ORIGINAL ARTICLE**

# Evaluation of antibiotic resistance associated with ophthalmic oqxAB pumps in *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infection

***Atousa Zomorrodi[1], Mohsen Zargar[2], Jamileh Noroozi[3]***
*[1] MSc Student in Microbiology, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran*
*[2] Assistant Professor, Department of Microbiology, Qom Azad University, Qom, Iran*
*[3] Professor, Department of Microbiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

## Abstract

**Background**: The urinary tract infection is the secondary most common human infection. Colon bacteria, including *Klebsiella pneumonia*, are the main cause of urinary tract infections. The occurrence of the antibiotic resistance is a major problem in the treatment of infections. Beta- lactamases and efflux pumps constitute the major defense mechanisms of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. The aim of present study was to detect oqxA and oqxB genes that encoding oqxAB efflux pumps, in the resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*.
**Materials and methods**: Among 430 urine samples gathered from Mofoid and Modares Hospitals and Farabi Tajrish Laboratory, 100 strains of *Klebsiella pneumoniae* has been isolated. Antibiotic sensitivity tests have been accomplished by disc diffusion method based on CLSI standard. The ESBL strains have been identified by Roscoe's compound discs. Finally, the presences of oqxAB efflux pumps have been detected by PCR method through finding the genes encoding these pumps.
**Results**: Among 100 *Klebsiella pneumoniae* strains, 43% were ESBL positive. Imipenem, piperacillin tazobactam and morphenem were identified more effective than other antibiotics. The prevalence of oqxA and oqxB genes among resistant isolates was 69.76% and 72.1%, respectively.
**Conclusion**: Regarding our findings, the urinary tract infections caused by *Klebsiella pneumoniae* were more prevalent in hospitalized patients. As well as, it was shown a higher percentage of resistance in compare with strains isolated from outpatients. Since the high resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains is very worrying, antibiotics prescribing especially carbapenems need to be strongly supervised.
**Keywords**: *Klebsiella pneumonia, Antibiotic resistance, Efflux pump, Urinary tract infection.*

**Cited as:** Zomorrodi A, Zargar M, Noroozi J. Evaluation of antibiotic resistance associated with ophthalmic oqxAB pumps in *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infection. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2019; 29(2): **163-170.**

**Correspondence to:** Mohsen Zargar
***Tel:*** *+98 9121539288*
***E-mail:*** zmohsen2002@yahoo.com
**ORCID ID:** 0000-0002-3108-5655
**Received:** 17 Sep 2018; **Accepted:** 20 Jan 2019

**Original Article**

**مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی**
دوره ۲۹، شماره ۲، تابستان ۹۸، صفحات ۱۶۳ تا ۱۷۰

# بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی مرتبط با پمپ های افلاکس oqxAB در سویه های کلبسیلا پنومونیه عامل عفونت ادراری

**آتوسا زمردی[۱]، محسن زرگر[۲]، جمیله نوروزی[۳]**

[۱]دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات
[۲]استادیار، عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم
[۳]استاد، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

## چکیده

**سابقه و هدف**: *سابقه و هدف: عفونت ادراری دومین عفونت شایع در انسان است و باکتری‌های ساکن روده بزرگ، مانند کلبسیلا پنومونیه عوامل مهم ایجاد این عفونت به شمار می‌روند. بروز مقاومت آنتی بیوتیکی، درمان این عفونت‌ها را با مشکل مواجه کرده است. مهم‌ترین عوامل ایجاد مقاومت، بتالاکتاماز ها و پمپ های ترشحی هستند. در این تحقیق الگوی ژنتیکی سویه های مقاوم ایجاد کننده عفونت ادراری از نظر وجود ژنهای کد کننده پمپ های افلاکس oqxAB، بررسی شد.*

**روش بررسی**: *از بین ۴۳۰ نمونه عفونت ادراری بررسی شده از دو بیمارستان مدرس، مفید و آزمایشگاه فارابی تجریش، ۱۰۰ سویه کلبسیلا پنومنونیه به روش های بیوشیمیایی شناسایی و تست های حساسیت آنتی بیوتیکی و شناسایی سویه های مولد بتالاکتاماز وسیع الطیف انجام شد و حضور پمپ های افلاکس oqxAB با روش PCR از طریق ردیابی ژن های کد کننده این پمپ ها تشخیص داده شد.*

**یافته‌ها:** *در این بررسی ۴۳ درصد از سویه های کلبسیلا پنومونیه، تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف شناسایی شدند و آنتی بیوتیک‌های ایمی پنم، پیپراسیلین تازوباکتام و مروپنم، بهترین اثر را نشان دادند. شیوع ژن‌های oqxA و oqxB در بین سویه‌های مقاوم به ترتیب ۶۹/۷۶ ٪ و ۷۲/۱ ٪ ارزیابی شد.*

**نتیجه‌گیری**: بر اساس یافته‌های این مطالعه، *شیوع عفونت‌های ادراری ناشی از کلبسیلا پنومونیه در بیماران بستری بالاتر است؛ همچنین این سویه‌ها درصد بالاتری از مقاومت را نسبت به سویه های جدا شده از بیماران سرپایی نشان دادند. این امر لزوم مدیریت جدی در تجویز آنتی بیوتیک‌ها را گوشزد می‌کند.*

***واژگان کلیدی***: *کلبسیلا پنومونیه، مقاومت آنتی بیوتیکی، پمپ افلاکس، عفونت ادراری.*

## مقدمه

*کلبسیلا پنومونیه* از شایع‌ترین پاتوژن‌های بیمارستانی است که آمار مرگ و میر ناشی از آن قابل توجه است و به عنوان عامل ایجاد انواع گوناگونی از عفونت‌ها شناخته می‌شود (۱). *کلبسیلا پنومونیه* عامل پنومونی به ویژه در نوزادان، سپتی‌سمی، اسهال، آبسه کبدی، مننژیت، باکتریمی و عفونت مجاری ادراری است (۲, ۳). عفونت ادراری از مهم‌ترین عفونت‌های کلبسیلایی به شمار می‌رود، به طوری که این باکتری پس از *E.coli* دومین عامل عفونت ادراری محسوب می‌شود (۴).

**آدرس نویسنده مسئول**: قم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم ، محسن زرگر
(**email**: zmohsen2002@yahoo.com)
**ORCID ID:** 0000-0002-3108-5655
**تاریخ دریافت مقاله**: ۹۷/۶/۲۶
**تاریخ پذیرش مقاله**: ۹۷/۱۰/۳۰

عفونت ادراری به عنوان دومین عفونت شایع در انسان شناخته شده است و اغلب توسط باکتری های ساکن کولون ایجاد می‌شود. در جهان سالانه ۱۵۰ ملیون نفر به عفونت ادراری مبتلا می‌شوند و زنان ده برابر بیش از مردان به این عارضه مبتلا می‌شوند (۵). عفونت ادراری درمان نشده می‌تواند منجر به عوارضی همچون ضایعات و اختلالات کلیوی و نیز پیلونفریت و سپتی‌سمی شود (۶).

بهترین درمان برای عفونت دستگاه ادراری استفاده از آنتی بیوتیک‌هایی است که به شکل موثری باکتری‌های موجود در مجاری ادراری را از بین برده و کمترین عوارض را در بدن ایجاد کنند (۷).

افزایش شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در بین ایزوله‌های بالینی *کلبسیلا پنومونیه*، درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری را محدود کرده است. بتالاکتامازهای وسیع الطیف و پمپ‌های ترشحی از عمده‌ترین عوامل مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری هستند (۸).

بتالاکتامازها از عوامل اصلی مقاومت باکتری‌های گرم منفی به ویژه *کلبسیلا پنومونیه* در برابر آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام به شمار می‌روند. باکتری‌های دارای بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs: Extended Spectrum Beta Lactamase) نسبت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین های نسل اول، دوم و سوم و آزترونام (به استثنای سفامایسین ها و کارباپنم ها) مقاوم هستند. این آنزیم‌ها را می‌توان توسط اسید کلاولانیک مهار کرد (۹).

پمپ‌های افلاکس، از دیگر عوامل اصلی مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری‌ها و عامل مقاومت در برابر فلوروکینولون‌ها هستند که به طور موثری در هنگام درمان عفونت‌های باکتریایی فعالیت می‌کنند (۱۰). پمپ‌های افلاکس پمپ‌های پروتئینی هستند که مواد سمی تقریبا تمام کلاس‌های آنتی بیوتیکی را از درون سلول به فضای خارج سلولی منتقل می‌کنند (۱۱).

پمپ‌های افلاکس oqxAB در ارتباط با ژن‌های oqxA و oqxB هستند که بر روی پلاسمید PolA52 با وزن مولکولی ۵۲ کیلودالتون قرار دارند. این پلاسمید می‌تواند به سایر باکتری‌ها منتقل شود (۱۰).

معمولا بر روی پلاسمیدهای حمل کننده ژن‌های oqxA وoqxB، ژن های کد کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف نیز وجود دارند؛ از این رو معمولا سویه‌های واجد پمپ افلاکس، ESBL نیز هستند (۱۲).

هدف از این مطالعه، بررسی وجود پمپ های افلاکس و رابطه آن با مقاومت آنتی بیوتیکی در سویه‌های مقاوم *کلبسیلا پنومونیه* جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری مراجعه کننده به دو بیمارستان و یک آزمایشگاه خصوصی در تهران بود.

## مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی مقطعی، ۱۰۰ نمونه *کلبسیلا پنومونیه* جدا شده از ۴۳۰ نمونه کشت ادرار مشکوک به عفونت ادراری از دو بیمارستان دولتی و یک آزمایشگاه خصوصی طی ۵ ماه (بهار و تابستان ۱۳۹۵) بررسی شدند. ۲۳۰ نمونه کشت ادرار از دو بیمارستان و ۲۰۰ نمونه کشت ادرار از یک آزمایشگاه خصوصی جمع آوری شدند. نمونه گیری در این پژوهش تا رسیدن به حجم مورد نظر از باکتری *کلبسیلا پنومونیه* ادامه یافت.

پس از کشت نمونه‌ها بر روی محیط کشت مکانکی آگار و EMB آگار و انجام تست های افتراقی بر روی ایزوله‌ها، مانند TSI، SIM، TSA، MR/VP، سیمون سیترات و اوره آز، و با استفاده از جداول استاندارد، سویه های *کلبسیلا پنومونیه* شناسایی شدند. مقاومت آنتی بیوتیکی با انجام آنتی بیوگرام به روش انتشار از دیسک و با استفاده از ۱۲ دیسک آنتی بیوگرام خریداری شده از شرکت پادتن طب شامل ایمی پنم، مروپنم ،نیتروفورانتوئین، اسید نالیدیکسیک، سیپروفلوکساسین، آمیکاسین، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، پیپراسیلین تازوباکتام، سفالوتین، سفتریاکسون، سولفومتوکساسول-تری متوپریم بررسی شد. برای تایید تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف از روش دیسک ترکیبی بر اساس خاصیت مهاری اسید کلاوولانیک بر روی بتالاکتامازها و با استفاده از دیسک‌های سفتازیدیم، سفتازیدیم- اسید کلاوولانیک و سفوتاکسیم و سفوتاکسیم- اسید کلاوولانیک ساخت شرکت روسکو، استفاده شد. بدین منظور سوسپانسون معادل نیم مک فارلند از باکتری بر روی محیط مولر هینتون آگار پخش و دیسک‌های حاوی سفالوسپورین در برابر دیسک‌های حاوی سفالوسپورین- اسید کلاوولانیک قرار داده شدند. تولید ESBL از طریق مقایسه قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک فاقد اسید کلاوولانیک با دیسک دارای اسید کلاوولانیک ارزیابی شد. در سویه‌های ESBL مثبت قطر هاله عدم رشد در اطراف دیسک دارای اسید کلاوولانیک حداقل ۵ میلی‌متر نسبت به دیسک فاقد اسید کلاوولانیک بزرگ‌تر است.

برای انجام واکنش PCR، ابتدا با روش جوشاندن (Boiling) ژنوم باکتری استخراج شد. بدین منظور یک کلنی از کشت تازه هر باکتری، در ۱/۵ میلی لیتر آب مقطر استریل حل شده و ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰ سانتریفوژ شد، سپس مایع رویی خارج شده و ۱ میلی لیتر آب مقطر استریل به رسوب اضافه و هموژن شد.

محلول به دست آمده به مدت ۱۵ دقیقه در بن ماری آب جوش قرار داده شد، سپس لوله‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ سانتریفوژ شدند. در پایان، ۲۰۰ میکرولیتر از مایع رویی که حاوی ژنوم باکتری است، برداشته شد.

پرایمر اختصاصی برای ژن‌های oqxA و oqxB توسط شرکت آرمان پژوه، طراحی و جهت سنتز به شرکت سیناکلون سفارش داده شد. جهت اطمینان از اختصاصی بودن پرایمرها، توالی آنها در برنامه blast چک و تایید شد. جدول ۱، توالی مربوط به پرایمرهایی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته است را نشان می‌دهد.

**جدول ۱.** توالی‌های مربوط به پرایمرها

| نام پرایمر | توالی پرایمر | طول باند |
|---|---|---|
| OqXA-F | 5′- AGCCTGCAAAAAACCTGGGG -3′ | 699 Bp |
| OqXA-R | 5′- GCGGGCGAGGTTTTGATAGTG -3′ | |
| OqXB-F | 5′- ATCGTCGAGTTTGCCCGC -3′ | 201 Bp |
| OqXB-R | 5′- CAGCATCCCGGAGAACACC -3′ | |

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر، شامل ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس ساخت شرکت امپلیکون، ۷/۵ میکرولیتر آب مقطر استریل، ۱ میکرولیتر پرایمر Forward و ۱ میکرولیتر پرایمر Reverse و ۳ میکرولیتر DNA و بر اساس شرایط مندرج در جدول ۲ انجام گرفت. به جهت دقت در نتایج از کنترل مثبت و منفی در هر بار PCR استفاده شد. از آب مقطر استریل بعنوان کنترل منفی و از سویه *کلبسیلا پنومونیه* ATCC700603 بعنوان کنترل مثبت استفاده شد.

**جدول ۲.** شرایط استفاده شده برای انجام PCR

| Factor | Temperature (oC) | | Time | |
|---|---|---|---|---|
| مرحله | OqxA | OqxB | OqxA | OqxB |
| Initia-l denaturation | ۹۵ | ۹۵ | ۴ min | ۳ min |
| Denaturation | ۹۵ | ۹۵ | ۳۰ sec | ۳۰ sec |
| Annealing | ۵۹ | ۵۵ | ۴۰ sec | ۳۰ sec |
| Extension | ۷۲ | ۷۲ | ۴۰ sec | ۳۰ sec |
| Final-Extension | ۷۲ | ۷۲ | ۵ min | ۵ min |
| Cycles | ۳۳ | ۳۳ | | |

پس از پایان PCR، محصولات تکثیر شده هر ژن بر روی آگارز ۱٪ الکتروفورز شده وسپس توسط دستگاه Gel doc مورد بررسی قرار گرفت.

## یافته‌ها

از میان ۴۳۰ نمونه عفونت ادراری بررسی شده ۱۰۰ نمونه (۲۳ ٪) آلوده به باکتری *کلبسیلا پنومونیه* شناسایی شدند. از بین ۱۰۰ سویه ایزوله شده، ۷۶ سویه از دو مرکز بیمارستانی و ۲۴ سویه از یک آزمایشگاه خصوصی جدا سازی شدند.

۳۳ ٪ از ایزوله‌های بیمارستانی و ۱۲ ٪ از ایزوله‌های آزمایشگاه خصوصی را *کلبسیلا پنومونیه* تشکیل می‌داد. نمودار ۱ نسبت سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* جدا شده از مجموع ایزوله‌های بیمارستانی و آزمایشگاه خصوصی را نشان می دهد.

**نمودار ۱.** مقایسه نسبت سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از مجموع ایزوله‌های بیمارستانی و آزمایشگاه خصوصی

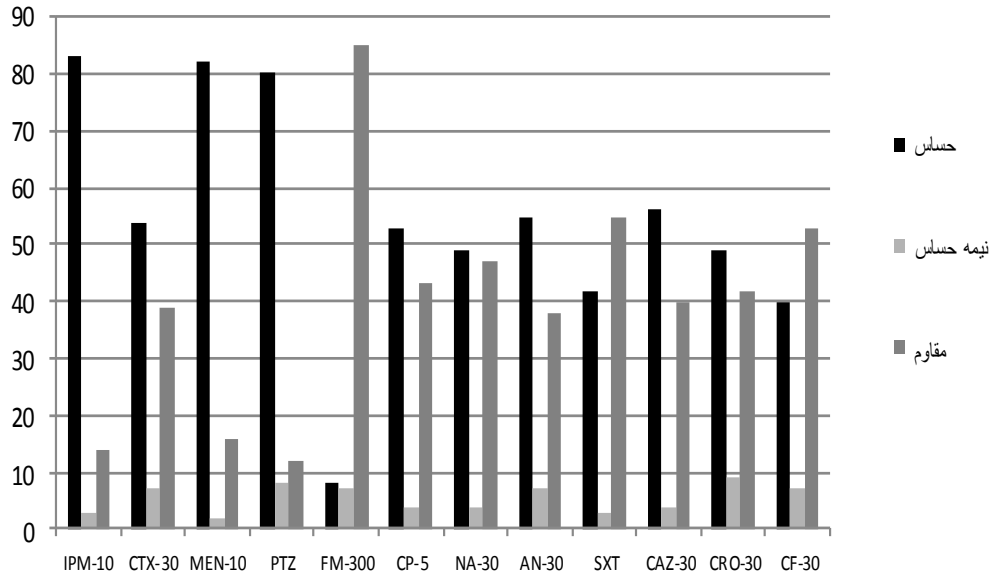
از ۱۰۰ نمونه آلوده به *کلبسیلا پنومونیه* ۵۴ (۵۴ ٪) مورد مربوط به زنان و ۴۶ (۴۶ ٪) مورد مربوط به مردان ارزیابی شد.

بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی نشان داد، ایمی‌پنم بالاترین میزان حساسیت (۸۳ ٪) و نیتروفورانتوئین کمترین میزان حساسیت (۸٪) را در بین سویه‌ها ایجاد کرده است. در مجموع، آنتی بیوتیک‌های ایمی پنم، مروپنم و پیپراسیلین تازوباکتام بیشترین اثربخشی را نشان دادند. جدول ۳ حساسیت، حساسیت نسبی و مقاومت سویه‌ها به دیسک‌های آنتی بیوتیکی استفاده شده را نشان می‌دهد. همچنین نمودار ۲ فراوانی سویه‌های حساس، مقاوم و نیمه حساس نسبت به دیسک‌های آنتی بیوگرام استفاده شده در این مقاله را مقایسه می‌کند.

نتایج حاصل از شناسایی آنزیم بتالاکتاماز وسیع- الطیف نشان داد از ۱۰۰ سویه مورد بررسی، ۴۳ درصد تولید کننده این آنزیم بودند، به این صورت که ۲۷ نمونه از ۴۸ نمونه بیمارستان مدرس (۵۶/۲۵ ٪)، ۱۱ نمونه از ۲۸ نمونه

**جدول ۳.** حساسیت ، حساسیت نسبی و مقاومت سویه ها به دیسک های آنتی بیوتیکی

| آنتی بیوتیک | مقاومت (درصد) | حساسیت نسبی (درصد) | حساسیت (درصد) |
|---|---|---|---|
| ایمی پنم | ۱۴ | ۳ | ۸۳ |
| سفوتاکسیم | ۳۹ | ۷ | ۵۴ |
| مروپنم | ۱۶ | ۲ | ۸۲ |
| پیپراسیلین تازوباکتام | ۱۲ | ۸ | ۸۰ |
| نیتروفورانتوین | ۸۵ | ۷ | ۸ |
| سیپروفلوکساسین | ۴۳ | ۴ | ۵۳ |
| نالیدیکسیک اسید | ۴۷ | ۴ | ۴۹ |
| آمیکاسین | ۳۸ | ۷ | ۵۵ |
| سولفومتوکسازول- تریمتوپریم | ۵۵ | ۳ | ۴۲ |
| سفتازیدیم | ۴۰ | ۴ | ۵۶ |
| سفتریاکسون | ۴۲ | ۹ | ۴۹ |
| سفالوتین | ۵۳ | ۷ | ۴۰ |

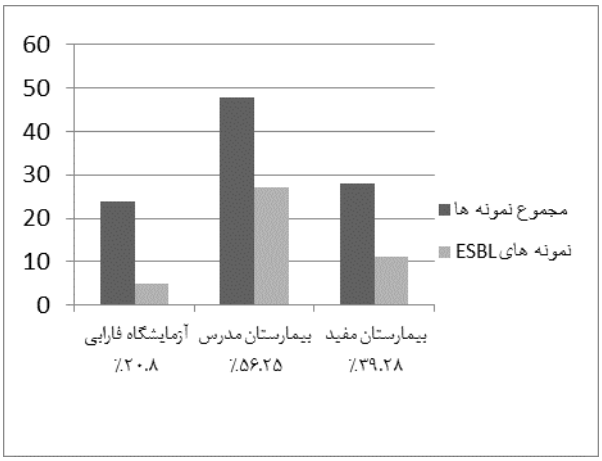



**نمودار ۲.** فراوانی سویه های حساس، مقاوم و نیمه حساس نسبت به دیسک های آنتی بیوگرام استفاده شده در این بررسی

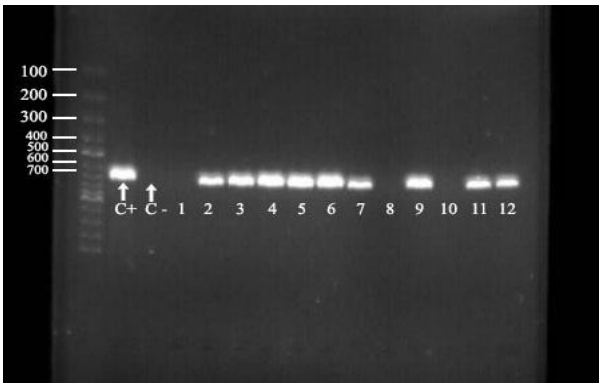
بیمارستان مفید (۳۹/۲۸ ٪) و ۵ نمونه از ۲۴ نمونه آزمایشگاه خصوصی فارابی (۲۰/۸ ٪) به عنوان ESBL شناسایی شدند.

نمودار ۳ مقایسه تعداد کل نمونه‌ها و تعداد سویه‌های ESBL در سه مرکز درمانی را نمایش می‌دهد.

نتایج PCR، حاکی از شیوع ژن oqxA به میزان ۶۹/۷۶ ٪ و شیوع ژن oqxB به میزان۷۲/۱ ٪ بود. شکل‌های ۱ و ۲ تصاویر ژل آگارز حاوی ژن‌های مذکور را نشان می‌دهد.




**نمودار ۳.** مقایسه نسبت تعداد نمونه‌های جمع آوری شده از ۳ مرکز درمانی و سویه‌های ESBL جدا شده از این مراکز




**شکل ۱.** تصویر ژل آگارز حاوی نمونه‌های PCR حاصل از تکثیر ژن oqxA، چاهک اول مارکر 100bp، چاهک دوم حاوی کنترل مثبت و چاهک سوم حاوی کنترل منفی. سایز باند ژن oqxA، 699bp است.

**شکل ۲.** تصویر ژل آگارز حاوی نمونه‌های PCR حاصل از تکثیر ژن oqxB، چاهک اول مارکر 100bp، چاهک دوم حاوی کنترل مثبت و چاهک سوم حاوی کنترل منفی. سایز باند ژن oqxB؛ 201bp است.

## بحث

امروزه مقاومت باکتری‌های گرم منفی نسبت به آنتی بیوتیک‌ها بسیار مخاطره آمیز شده و توجه بسیاری از محققان را در سطح جهانی به خود جلب کرده است. یکی از باکتری‌هایی که سویه مقاوم آن روبه افزایش است،کلبسیلا پنومونیه است (۱۳).

*کلبسیلا پنومونیه* از عوامل شایع ایجاد عفونت ادراری بیمارستانی است و ۲۳ تا ۴۹ درصد از کل عفونت‌های بیمارستانی را تشکیل می‌دهد. اگرچه *E coli* بیشترین عامل باکتریایی است که از عفونت ادراری جدا می‌شود، ولی کمتر از کلبسیلا و سودوموناس در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی نقش دارد (۱۴).

تجربه در آزمایشگاه‌های میکروب شناسی، برای تشخیص صحیح باکتری‌های مقاوم اهمیت بسیار بالایی دارد. بسیاری از باکتری‌ها ممکن است به درستی شناسایی نشده و به اشتباه مقاوم و یا حساس گزارش شوند؛ این امر باعث دریافت داروی نامناسب و عدم کنترل عفونت و انتقال آن به سایر افراد می‌شود؛ لذا شناسایی دقیق باکتری‌ها و مقاومت مخفی آنها ضروری است (۱۵، ۱۶).

در این مطالعه، خانواده سفالوسپورین‌های نسل سوم آنتی بیوتیک‌های سفتازیدیم، سفوتاکسیم و سفتریاکسون مورد بررسی قرار گرفتند ومشاهده شد شیوع مقاومت بین آنها تقریبا مشابه است.

۸۰ ٪ سویه‌ها نسبت به آنتی بیوتیک پیپراسیلین تازوباکتام (بتالاکتام+مهارکننده بتالاکتاماز) حساس بودند. این امر نشان می‌دهد این آنتی بیوتیک، مهارکننده مناسبی برای سویه‌های مقاوم است. اما وجود ۸ ٪ سویه نیمه حساس، هشداری برای شیوع مقاومت و تبدیل سویه‌های نیمه حساس به مقاوم است.

دو عضو از خانواده کارباپنم در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفتند که ایمی پنم با ۸۳ ٪ و مروپنم با ۸۲ ٪ حساسیت، نشان دادند کارباپنم‌ها همچنان گزینه‌های مناسبی جهت درمان موارد خاص و مقاوم عفونت کلبسیلا محسوب می‌شوند. اما بروز همین میزان مقاومت نیز نگران کننده است و لزوم توجه به تجویز مناسب این آنتی بیوتیک‌ها را مشخص می‌کند.

در این مطالعه از خانواده کینولون‌ها که وجود پمپ‌های افلاکس رابطه مستقیم با مقاومت در برابر آنها دارد، اسید نالیدیکسیک و از فلوروکینولون‌ها، سیپروفلوکساسین مورد بررسی قرار گرفتند و به ترتیب ۴۷ ٪ و ۴۳ ٪ از سویه‌ها در برابر آنها مقاومت نشان دادند.

اهمیت فراوانی عفونت ادراری در زنان همواره مورد توجه بوده است (۵). میزان این عفونت‌ها در زنان بیش از مردان است. در این مطالعه نیز زنان ۵۴ ٪ از مبتلایان به عفونت ادراری با *کلبسیلا پنومونیه* را تشکیل دادند.

*کلبسیلا پنومونیه* در محیط بیمارستان به طور چشم گیری رشد می‌کند و استقرار آن با طول مدت بستری شدن در بیمارستان رابطه مستقیم دارد (۱۷). انتشار سریع این

ارگانیسم اغلب منجر به شیوع عفونت‌های بیمارستانی به ویژه در افراد بستری در بخش ICU و افراد دارای نقص سیستم ایمنی می‌شود (۱۸). در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد درصد ابتلای به عفونت ناشی از *کلبسیلا پنومونیه* در بیماران بستری بالاتر از بیماران سرپایی است. همچنین درصد سویه‌های ESBL در بین ایزوله‌های بیمارستانی به طور چشم گیری بالاتر از ایزوله‌های سرپایی است.

در مطالعه شیلا جلال‌پور در سال ۱۳۹۰، از بین ۳۷۸ نمونه *کلبسیلا پنومونیه* جدا شده از بیماران بستری و سرپایی، فراوانی ESBLها به ترتیب ۶۴ ٪ و ۲۲ ٪ بود (۱۹). این نتایج با کمی اختلاف با تحقیق حاضر همخوانی دارد، به ترتیبی که فراوانی سویه‌های ESBL در بین بیماران بستری به طور میانگین ۵۰ ٪ و در بیماران سرپایی ۲۰/۸ ٪ ارزیابی شد.

در تحقیق هاشمی و همکارانش در سال ۱۳۹۳، از بین ۱۰۰ ایزوله *کلبسیلا پنومونیه*، ۴۸ ٪ تولید کننده ESBL بودند. همچنین در این تحقیق، شیوع ژن‌های oqxA وoqxB ۵۰ ٪ گزارش شد (۱). نتایج این تحقیق با تحقیق حاضر از نظر فراوانی سویه‌های ESBL برابر با ۴۳ ٪ همخوانی دارد. اما از نظر فراوانی ژن‌های oqxA (۶۹/۷ ٪) و oqxB (۷۲/۱ ٪) نتایج مطابقت زیادی ندارد، این امر می‌تواند نشانگر افزایش شیوع ژن‌های کدکننده پمپ افلاکس در بین سویه‌های بیمارستانی طی دو سال گذشته باشد.

Rodriguez-Martinez و همکارانش در سال ۲۰۱۳ با بررسی شیوع ژن‌های oqxA و oqxB در سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* مولد ESBL، شیوع این دو ژن را به ترتیب ۷۵ ٪ و ۷۶ ٪ گزارش کردند؛ نتایج آنها با نتایج تحقیق حاضر (۷۰ ٪ و ۷۲ ٪) همخوانی دارد (۲۰).

در تحقیق فیض آبادی و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در شهر تهران، تنها ۱ ایزوله *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به ایمی پنم، ۴۴/۲ ٪ مقاوم به آمیکاسین و ۲۵ ٪ مقاوم به سیپروفلوکساسین گزارش شدند (۲۱).

کارباپنم‌ها از جمله آنتی بیوتیک‌های موثر بر روی سویه های مقاوم هستند. در تحقیق حاضر نیز تاثیر کارباپنم‌ها در درمان عفونت ناشی از *کلبسیلا پنومونیه* مولد ESBL بارز بود. درصد سویه‌های مقاوم به ایمی پنم درتحقیق حاضر ۱۴ ٪ بود، و سویه‌ها بالاترین حساسیت را به این آنتی بیوتیک نشان دادند، اما افزایش درصد سویه‌های مقاوم به این آنتی بیوتیک زنگ خطری برای شیوع مقاومت نسبت به کارباپنم‌هاست.

نتایج این مطالعه حاکی از شیوع بالای باکتری‌های مقاوم در سطح جامعه، به ویژه در میان بیماران بستری در بیمارستان هاست و مقابله با این سویه‌ها با نجات جان بیماران در ارتباط است. لذا به نظر می‌رسد شناخت میکروارگانیسم‌های شایع در هر بیمارستان و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آنها به افزایش سرعت در آغاز درمان و در نتیجه به بهبود بیماران کمک می‌کند. تشخیص روتین سویه‌های ESBL در آزمایشگاه‌ها، جهت تجویز آنتی بیوتیک‌های مناسب، همچنین محدود کردن تجویز آنتی بیوتیک‌هایی مانند سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها در جلوگیری از انتشار سویه‌های مقاوم ضروری است.

## *REFERENCES*


1. Hashemi A, Fallah F, Taherpour A, Goudarzi H, Erfanimanesh S, Taki E. Evaluation of genetic pattern and determination of oqxA gene expression levels among clinical isolates of *Klebsiella Pneumoniae* strains. J Mazandaran Univ Med Sci 2014;24:48-61. [In Persian]

2. 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 Antimicrob Chemother 2011;66:1411-3.

3. Tsai YK, Fung CP, Lin JC, Chen JH, Chang FY, Chen TL, et al. Klebsiella pneumoniae outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:1485-93.

4. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:537-43.

5. Bergus G, Urinary tract infections in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl JR, editors. Drug therapy in pregnancy. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P.63-72.

6. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 2005;18:306-25.

7. Kunin CM, editor. Urinary tract infections. Detection, prevention, and management. Baltimore: Williams & Wilkins, USA; 1997.

8. Fallah F, Hakemi Vala MH, Hashemi A, Fallah F, Rahmati Roodsari R, Taherpour A, et al. Global spread of new delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1). Arch Clin Infect Dis 2012;6:171-7.

9. Rahmati Roodsari R, Taherpour A, Hakemi M, Hashemi A. Carbapenem-resistant bacteria and laboratory detection methods. Arch Pediatr Infect Dis 2013;1:188-91.

10. Ruiz E, Sáenz Y, Zarazaga M, Rocha-Gracia R, Martínez-Martínez L, Arlet G, et al. qnr, aac (6')-Ib-cr and qepA genes in *Escherichia coli* and Klebsiella spp.: genetic environments and plasmid and chromosomal location. J Antimicrob Chemother 2012;4:886-89.

11. Sanath K, Varela MF. Biochemistry of bacterial multidrug efflux pumps. Int J Mol Sci 2012;13:4484-95.

12. Hansen, LH, Jensen LB, Sørensen HI, Sørensen SJ. Substrate specificity of the OqxAB multidrug resistance pump in Escherichia coli and selected enteric bacteria. J Antimicrob Chemother 2007;60:145-7.

13. Pitout JD, Hamilton N, Church DL, Nordmann P, Poirel L. Development and clinical validation of a molecular diagnostic assay to detect CTX-M-type B-lactamases in Enterobacteriaceae. Clin Microb Infect 2007;13:291-7.

14. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Carlos A, Daza C, Perez-Prado MC, et al. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamases producing klebsiella pneumoniae with plasmid carrying bith SHV-5 and TLA-1 genes . Clin Infect Dis 2004;38:1067-74.

15. Pages JM, Lavigne JP, Leflon-Guibout V, Marcon E, Bert F, Noussair L, et al. Efflux pump, the masked side of ß-Lactam resistance in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. PLoS One 2009;4:e4817-8.

16. Kumar V, Sun P, Vamathevan J, Li Y, Ingraham K, Palmer L, et al. Comparative genomics of *Klebsiella pneumoniae* strains with different antibiotic resistance profiles. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4267-76.

17. Doménech-Sánchez A, Hernández-Allés S, Martínez-Martínez L, Benedí VJ, Albertí S. Identification and characterization of a new porin gene of *Klebsiella pneumoniae*: its role in b-lactam antibiotic resistance. J Bacteriol 1999;181:2726-32.

18. Umeh EU, Hassan M, Onekutu A. Host- related risk factors associated with asymptomatic bacteriuria in a rural community in Benue State, Nigeria. Nig J Microbiol 2006;20:873-79.

19. Jalalpoor S. Antibiotic resistant pattern in ESBLs producer Klebsiella pneumoniae strains isolated of hospitalized and out patients acquired urinary tract infection. Journal of Isfahan Medical School 2011;142:695-706. [In Persian]

20. Rodríguez-Martínez JM, Díaz de Alba P, Briales A, Machuca J, Lossa M, Fernández-Cuenca F, et al. Contibution of oqxAB efflux pumps, to quinolone resistance in extended-spectrum- B-Lactamase-producing Klebsiella pneumonia. J Antimicrob chemother 2013;68:68-73.

21. Feizabadi MM, Delfani S, Raji N, Majnooni A, Aligholi M, Shahcheraghi F, et al. Distribution of bla(TEM), bla(SHV), bla(CTX-M) genes among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* at Labbafinejad Hospital, Tehran, Iran. Microb Drug Resist 2010;16:49-53.