

Resistance to Ciprofloxacin and Levofloxacin fluoroquinolones in Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Sanandaj Health Centers

Hedayat Bozorgi Mohajer¹, Jalileh Ebn Abbas², Arian Azadnia³

1.Master of Medical Microbiology, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, (Corresponding Author), Tel: 08733664645, Email: hedayatbozorgy@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-6674-2635

2.Master of Medical Microbiology, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID:0000-0002-8315-4640

3.Master of Epidemiology, Research Center for Social Factors Affecting Health, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7951-077X

ABSTRACT

Background and Aim: One of the most important bacterial resistance mechanisms is production of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL). In addition, ESBL strains usually have resistance to several antibiotic classes, because multiple resistance genes are often carried by a plasmid. One of these multiple resistances is the simultaneous resistance to quinolones and ESBL production. The aim of this study was to determine the prevalence of resistance to fluoroquinolones in ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Sanandaj health centers in 2018.

Materials and Methods: Evaluation of antibiotic susceptibility in all isolates (phenotypically and at Minimum inhibitory concentration (MIC) and identification of ESBL strains were performed by VITEK2. We evaluated the relationship between ESBL production and resistance to fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin) by statistical tests.

Results: According to the antibiotic susceptibility results of 67 isolates, 35 isolates (52.23%) were resistant to ciprofloxacin and levofloxacin. 25 isolates (37.31%) were identified as ESBL, of which 19 isolates (76%) were resistant to levofloxacin and ciprofloxacin and only 6 isolates (24%) were sensitive to these antibiotics. Statistical analysis showed that resistance to ciprofloxacin and levofloxacin was significantly increased in ESBL isolates compared to that in non-ESBL isolates (P -value = 0.003).

Conclusions: In this study, simultaneous resistance to fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin) and ESBL production was observed in *Klebsiella pneumoniae* isolates, which can limit treatment options. Also, the results of this study showed that the treatment of the ESBL *Klebsiella pneumoniae* infection with levofloxacin and ciprofloxacin antibiotics will be a challenge in these medical centers.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, ESBL, Ciprofloxacin, Levofloxacin

Received: Nov 26, 2022

Accepted: Sep 5, 2023

How to cite the article: Hedayat Bozorgi Mohajer, Jalileh Ebn Abbas, Arian Azadnia. Resistance to Ciprofloxacin and Levofloxacin fluoroquinolones in Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Sanandaj health centers. SJKU 2024;29(2):47-55.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

مقاومت به فلوروکوئینولون‌های سپیروفلوکساسین و لووفلوکساسین در ایزوله‌های کلبسیلا

پنومونیة تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف در مراکز درمانی سنندج

هدایت بزرگی مهاجر^۱، جلیله ابن عباس^۲، آرین آزادنیا^۳

۱. کارشناسی ارشد میکروپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۰۸۷۳۳۶۶۶۶۴۵، ایمیل: hedayatbozorgy@gmail.com. کد ارکید: ۲۶۳۵-۶۶۷۴-۰۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. کارشناسی ارشد میکروپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۴۶۴۰-۸۳۱۵-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: X۰۷۷-۷۹۵۱-۰۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مقاومت باکتریایی تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع الطیف یا ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamase) است. علاوه بر این سویه‌های ESBL معمولاً به چندین کلاس آنتی‌بیوتیک مقاومت دارند، زیرا ژن‌های مقاومت چندگانه اغلب توسط یک پلاسمید حمل می‌شوند. یکی از این مقاومت‌های چندگانه مقاومت هم‌زمان به کوئینولون‌ها و تولید ESBL می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین شیوع مقاومت به فلوروکوئینولون‌ها در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیة تولیدکننده ESBL در مراکز درمانی سنندج در سال ۱۳۹۷ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: اندازه‌گیری حساسیت آنتی‌بیوتیکی تمام ایزوله‌ها (به صورت فنوتیپی و حداقل غلظت مهار (MIC)) و شناسایی سویه‌های ESBL توسط دستگاه VITEK2 انجام شد. رابطه بین تولید ESBL و مقاومت به فلوروکوئینولون‌ها (سپیروفلوکساسین و لووفلوکساسین) با آزمون‌های آماری بررسی شد.

یافته‌ها: براساس نتایج حساسیت آنتی‌بیوتیکی از ۶۷ ایزوله، ۳۵ ایزوله (۵۲/۲۳٪) به هر کدام از آنتی‌بیوتیک‌های سپیروفلوکساسین و لووفلوکساسین مقاوم بودند. ۲۵ ایزوله (۳۷/۳۱٪) به‌عنوان ESBL شناسایی شدند که ۱۹ ایزوله (۷۶٪) به آنتی‌بیوتیک‌های لووفلوکساسین و سپیروفلوکساسین مقاوم بودند و تنها ۶ ایزوله (۲۴٪) نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها حساس بودند. نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که مقاومت به سپیروفلوکساسین و لووفلوکساسین در ایزوله‌های ESBL در مقایسه با ایزوله‌های غیر ESBL به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. ($P\text{-value} = ۰/۰۰۳$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مقاومت هم‌زمان به فلوروکوئینولون‌ها (سپیروفلوکساسین و لووفلوکساسین) و تولید ESBL در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیة مشاهده شد که این امر می‌تواند گزینه‌های درمان را محدود سازد. همچنین نتایج این مطالعه نشان می‌دهد درمان عفونت‌های کلبسیلا پنومونیة ESBL با آنتی‌بیوتیک‌های لووفلوکساسین و سپیروفلوکساسین در این مراکز درمانی با چالش مواجه خواهد شد.

کلمات کلیدی: کلبسیلا پنومونیة، ESBL، سپیروفلوکساسین، لووفلوکساسین

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۹/۵ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۱/۱۱/۸ پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱۴

مقدمه

کلبسیلا پنومونیه باکتری گرم منفی از خانواده/انتروباکتریاسه می باشد. این پاتوژن های فرصت طلب معمولاً عامل مهم عفونت های ادراری، پنومونی، باکتری می و عفونت های داخل شکمی در افراد دارای بیماری های زمینه ای و همچنین بیماران بستری می باشد (۱).

فلوروکوئینولون ها آنتی بیوتیک های وسیع الطیفی هستند که بر روی باکتری های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر هستند. کوئینولون ها با جلوگیری از تکثیر DNA باکتری باعث مرگ آن ها می شوند. فلوروکوئینولون ها معمولاً برای عفونت های تناسلی ادراری استفاده می شوند.

سیپروفلوکساسین رایج ترین فلوروکوئینولونی است که تجویز می شود زیرا تأثیر بالایی علیه پاتوژن های ایجادکننده عفونت ادراری دارد. دیگر آنتی بیوتیک پرمصرف فلوروکوئینولون لووفلوکساسین می باشد که از آن برای درمان عفونت های باکتریایی پوست، سینوس ها، کلیه ها، مثانه یا پروستات استفاده می شود. موارد دیگر تجویز لووفلوکساسین در درمان برونشیت یا پنومونی و همچنین در درمان افرادی که در معرض سیاه زخم قرار دارند مورد استفاده قرار می گیرد (۲).

آنتی بیوتیک های بتا-لاکتام گروه گسترده ای از آنتی بیوتیک ها هستند که در ساختمان مولکولی شان حلقه بتالاکتام وجود دارد (۳). از آنتی بیوتیک هایی که دارای این ترکیب هستند می توان به پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، مونوباکتام ها و کارباپنم ها اشاره نمود که برای درمان عفونت های مرتبط با انتروباکتریاسه استفاده می شوند. مکانیسم های مقاومت باکتریایی در برابر آنتی بیوتیک ها، متفاوت بوده و یکی از مهم ترین آن ها تولید آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف یا ESBL است که عامل مقاومت در برابر آنتی بیوتیک های بتالاکتام می باشند (۴). علاوه بر این سویه های ESBL معمولاً دارای مقاومت به چند آنتی بیوتیک هستند، چراکه ژن های مقاومت چندگانه اغلب توسط یک پلاسمید حمل می شوند (۵). یکی از این مقاومت

های چندگانه مقاومت هم زمان به کوئینولون ها و تولید ESBL می باشد که در مطالعات مختلفی گزارش شده است (۶، ۷).

اگر چه این آنتی بیوتیک ها گزینه های درمانی مناسبی برای درمان عفونت های ناشی از باکتری های گرم منفی هستند اما امروزه مقاومت به فلوروکوئینولون ها و بتالاکتام ها به دلیل استفاده بی رویه از این آنتی بیوتیک ها در حال افزایش است (۸، ۹). همچنین مقاومت هم زمان فلوروکوئینولون های سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین با تولید ESBL در ایزوله های کلبسیلا پنومونیه به شدت گزینه های درمان را محدود می کند لذا شناسایی این سویه ها در انتخاب داروی مناسب جهت درمان حائز اهمیت می باشد (۱۰).

هدف مطالعه حاضر بررسی شیوع الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی فلوروکوئینولون ها در ایزوله های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده ESBL از مراکز درمانی سنندج با استفاده از دستگاه VITEK2 بود.

مواد و روش ها

جمع آوری نمونه

این مطالعه ی توصیفی - تحلیلی در بازه ی زمانی یک ساله از فروردین تا اسفند ۱۳۹۷ بر روی ۶۷ ایزوله کلبسیلا پنومونیه انجام شد. ایزوله ها از منابع مختلفی مانند ترشحات ریه (۱۰ ایزوله)، مایع مغزی نخاعی (۱ ایزوله)، خون (۸ ایزوله)، ادرار (۳۶ ایزوله)، لوله تراشه (۴ ایزوله)، زخم (۳ ایزوله)، ترالی (۱ ایزوله)، آمبویگ (۱ ایزوله)، گارد تخت (۲ ایزوله) و فشارسنج (۱ ایزوله) جداسازی شدند. همه ایزوله ها از بخش های بستری اخذ گردیده اند. پس از تشخیص باکتری در ویال های در پیچ دار حاوی محیط تریپتی کیس سوی براث حاوی ۱۸ درصد گلیسرول استوک شده و به فریزر منفی ۲۰ درجه منتقل شدند.

حساسیت آنتی بیوتیکی

حساسیت آنتی بیوتیکی تمام ایزوله ها به صورت فنوتیپی و اندازه گیری حداقل غلظت مهار (Minimal Inhibitory

میلی گرم در لیتر) بود. سپس رشد به صورت کمی با استفاده از دستگاه خواننده نوری ارزیابی شد. کاهش رشد در چاهک‌های حاوی ترکیب سفالوسپورین و کلاوولونات در مقایسه با سفالوسپورین به تنهایی، به عنوان ایزوله های تولید کننده ESBL در نظر گرفته شد (۱۱). در هر مرحله از کلبسیلا پنومونیه ATCC 700603 به عنوان سویه کنترل کیفی استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تعیین رابطه بین تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBL) و مقاومت به فلوروکوئینولون‌ها (سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین) با آزمون کای دو و فیشر در نرم افزار SPSS (Version 16.0) بررسی شد.

یافته‌ها

جمع‌آوری نمونه

تمام ایزوله‌ها ابتدا توسط مراکز درمانی با استفاده از خصوصیات کشت و تست‌های بیوشیمیایی مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس در آزمایشگاه تحقیقاتی مجدداً با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی بررسی شده و پس از آن هویت تمام نمونه‌ها با استفاده از دستگاه Vitek2 تایید شد. فراوانی نمونه‌ها در بخش‌های مختلف بیمارستان در جدول ۱ آورده شده که بخش ICU با ۴۳/۲۸٪ ایزوله دارای بیشترین فراوانی است.

(MIC) (Concentration) توسط دستگاه VITEK2 (bioMerieux, France) برای ۱۲ آنتی‌بیوتیک: آمیکاسین (Amikacin)، جنتامیسین (Gentamicin)، سفازولین (Cefazolin)، سفپیم (Cefepime)، سفوکسیتین (Cefoxitin)، سفتازیدیم (Ceftazidime)، سفتریاکسون (Ceftriaxone)، سیپروفلوکساسین (Ciprofloxacin)، لووفلوکساسین (Levofloxacin)، نیتروفورانتوین (Nitrofurantoin)، پیراسیلین تازوباکتام (Piperacilin/Tazobactam)، تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول

(Trimethoprim/Sulfamethoxazole) انجام شد. تست حساسیت ضد میکروبی بر روی ایزوله‌ها با استفاده از کیت AST-N240 20CARDS و مطابق دستور العمل شرکت سازنده انجام شد.

شناسایی سویه‌های ESBL

شناسایی ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL توسط دستگاه VITEK2 و با استفاده از کیت AST-N240 20CARDS انجام شد. این آزمایش شامل پانل شش چاهک حاوی سفتازیدیم نیم میلی گرم در لیتر، سفوتاکسیم نیم میلی گرم در لیتر و سفپیم ۱ میلی گرم در لیتر، به تنهایی و در ترکیب با اسید کلاوولانیک (به ترتیب ۴، ۴ و ۱۰

جدول ۱. فراوانی ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه جمع‌آوری شده در قسمت‌های مختلف مراکز درمانی

بخش‌های مراکز درمانی	تعداد (درصد)
جراحی داخلی	۱۲ (۱۷/۹۱)
ICU	۲۹ (۴۳/۲۸)
بخش عفونی	۳ (۴/۴۷)
بلوک زیمان	۶ (۸/۹۵)
بستری اورژانس	۱۱ (۱۶/۴۱)
دیالیز	۱ (۱/۴۹)
نورولوژی	۲ (۲/۹۸)
بخش ریه	۱ (۱/۴۹)
بخش گوارش	۱ (۱/۴۹)
CCU	۱ (۱/۴۹)

حساسیت آنتی بیوتیکی

میزان مقاومت در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه جمع‌آوری شده به ترتیب شامل: نیتروفرانتوئین ۷۴/۶۲٪، سفازولین ۷۱/۶۴٪، سفتریاکسون ۶۴/۱۷٪، کوتریموکسازول ۵۸/۲۰٪، سفنازیدیم ۵۳/۷۳٪، سیپروفلوکساسین ۵۲/۲۳٪، لووفلوکساسین ۵۲/۲۳٪، جنتامایسین ۳۸/۸۰٪، سفپیم ۳۸/۸۰٪، آمیکاسین ۳۵/۸۲٪، پیراسیلین تازوباکتام ۳۵/۸۲٪، سفوکسیتین ۳۲/۸۳٪ می‌باشد (جدول ۱). میزان MIC برای سیپروفلوکساسین در ایزوله‌های مقاوم برابر با $MIC \geq 4$ و در ایزوله‌های حساس برابر با $MIC \leq 0.25$ ، $MIC \leq 0.5$ و

$MIC = 1$ بود. همچنین میزان MIC برای لووفلوکساسین در ایزوله‌های مقاوم برابر با $MIC \geq 8$ و برای ایزوله‌های حساس $MIC \leq 0.12$ و $MIC = 1$ بود. MIC_{50} (حداقل غلظت آنتی بیوتیکی که می‌تواند ۵۰ درصد از تمامی سویه‌های باکتریایی تحت آزمایش را مهار نماید) و MIC_{90} (حداقل غلظت آنتی بیوتیک که می‌تواند ۹۰ درصد از تمامی سویه‌های باکتریایی تحت آزمایش را مهار نماید) (۱۲) تمام آنتی‌بیوتیک‌ها در جدول ۲ محاسبه شده است.

جدول ۲. حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه به همراه MIC_{50} و MIC_{90}

آنتی بیوتیک	مقاوم (%)	بینابینی (%)	حساس (%)	MIC_{50}	MIC_{90}
۱- آمیکاسین	۲۴ (۳۵/۸۲)	۵ (۷/۴۶)	۳۸ (۵۶/۷۱)	۲	۶۴
۲- جنتامایسین	۲۶ (۳۸/۸۰)	۱ (۱/۴۹)	۴۰ (۵۹/۷۰)	۱	۱۶
۳- سفازولین	۴۸ (۷۱/۶۴)	۰	۱۹ (۲۸/۳۵)	۶۴	۶۴
۴- سفپیم	۲۶ (۳۸/۸۰)	۱۶ (۲۳/۸۸)	۲۵ (۳۷/۳۱)	۸	۶۴
۵- سفوکسیتین	۲۲ (۳۲/۸۳)	۱۰ (۱۴/۹۲)	۳۵ (۵۲/۲۳)	۴	۶۴
۶- سفنازیدیم	۳۶ (۵۳/۷۳)	۹ (۱۳/۴۳)	۲۲ (۳۲/۸۳)	۱۶	۳۴
۷- سفتریاکسون	۴۳ (۶۴/۱۷)	۳ (۴/۴۷)	۲۱ (۳۱/۳۴)	۶۴	۶۴
۸- سیپروفلوکساسین	۳۵ (۵۲/۲۳)	۰	۳۲ (۴۷/۷۶)	۴	۴
۹- لووفلوکساسین	۳۵ (۵۲/۲۳)	۰	۳۲ (۴۷/۷۶)	۸	۸
۱۰- نیتروفرانتوئین	۵۰ (۷۴/۶۲)	۱۰ (۱۴/۹۲)	۷ (۱۰/۴۴)	۱۲۸	۵۱۲
۱۱- پیراسیلین - تازوباکتام	۲۴ (۳۵/۸۲)	۸ (۱۱/۹۴)	۳۵ (۵۲/۲۳)	۱۶	۱۲۸
۱۲- کوتریموکسازول	۳۹ (۵۸/۲۰)	۰	۲۸ (۴۱/۷۹)	۳۲۰	۳۲۰

شناسایی سویه‌های ESBL

۲۵ (۳۷/۳۱٪) ایزوله کلبسیلا پنومونیه با استفاده از دستگاه VITEK2 مولد ESBL بودند. از ۲۵ ایزوله ESBL ۱۹ ایزوله (۷۶٪) به آنتی‌بیوتیک‌های لووفلوکساسین و سیپروفلوکساسین مقاوم بودند و تنها ۶ ایزوله ESBL

(۸/۹۵٪) به این آنتی‌بیوتیک‌ها حساس بودند. به ترتیب ۱۶ (۳۸/۰۹٪) و ۲۶ (۶۱/۹۰٪) ایزوله غیر ESBL مقاوم و حساس به آنتی بیوتیک‌های لووفلوکساسین و سیپروفلوکساسین بودند. از ۶۷ ایزوله کلبسیلا پنومونیه جمع‌آوری شده ۴۲ ایزوله (۶۲/۶۸ درصد) به عنوان سویه‌های

در مقایسه با ایزوله‌های غیر ESBL به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده است ($P\text{-value} = 0/003$). همچنین نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که ایزوله‌های ESBL در مقایسه با ایزوله‌های غیر ESBL مقاومت بیشتری نسبت به آنتی‌بیوتیک تری متوپریم- سولفامتوکسازول دارند ($P\text{-value} = 0/001$).

مقاوم به چند دارو (Multi Drug Resistance (MDR)) شناسایی شدند (۱۳). میزان مقاومت چند دارویی (MDR) در ایزوله‌های ESBL مثبت و غیر ESBL به ترتیب ۲۳ (۹۲٪) و ۱۹ (۴۵/۲۳٪) ایزوله بود..

تجزیه و تحلیل آماری

نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که مقاومت به سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین در ایزوله‌های ESBL

جدول ۳. تعیین رابطه آماری و فراوانی مقاومت به آنتی بیوتیک‌های مختلف در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده ESBL و غیر ESBL

آنتی بیوتیک	ESBL (%)	غیر ESBL (%)	سطح معناداری
۱- سفپیم	۱۰۰	۴۰/۴۷	< ۰/۰۰۰۱
۲- سفتریاکسون	۱۰۰	۴۷/۶۱	< ۰/۰۰۰۱
۳- سفنازیدیم	۱۰۰	۴۵/۲۳	< ۰/۰۰۰۱
۴- سفازولین	۱۰۰	۵۴/۷۶	< ۰/۰۰۰۱
۵- سفوکسیتین	۴۴	۵۰	۰/۶۳۴
۶- پپراسیلین - تازوباکتام	۴۸	۴۷/۶۱	۰/۹۷۶
۷- آمیکاسین	۵۶	۳۵/۷۱	۰/۱۰۵
۸- جنتامایسین	۵۶	۳۰/۹۵	۰/۰۸۷
۹- سیپروفلوکساسین	۷۶	۳۸/۰۹	۰/۰۰۳
۱۰- لووفلوکساسین	۷۶	۳۸/۰۹	۰/۰۰۳
۱۱- کوتریموکسازول	۸۴	۴۲/۸۵	۰/۰۰۱
۱۲- نیتروfurانتوئین	۹۲	۸۸/۰۹	۰/۶۱۳

بحث

کلبسیلا پنومونیه یکی از شایع‌ترین باکتری‌های گرم منفی عامل عفونت‌های بیمارستانی است (۱). مقاومت باکتریایی در سویه‌های مولد بتالاکتام‌های وسیع الطیف تهدیدی جدی در درمان‌ها عفونت‌های ناشی از کلبسیلا پنومونیه است (۱۴). در این مطالعه ۲۵ ایزوله (۳۷/۳۱٪) کلبسیلا پنومونیه ESBL شناسایی شد همچنین در یک مطالعه مشابه در استان کردستان در سال ۱۳۹۷ تعداد ۳۶ (۶۹/۲۳٪) ایزوله کلبسیلا پنومونیه ESBL شناسایی شد که نشان‌دهنده شیوع این سویه‌ها در منطقه می‌باشد (۱۵).

سویه‌های ESBL معمولاً دارای مقاومت به چند کلاس آنتی‌بیوتیک هستند (MDR) زیرا ژن‌های مقاومت چندگانه اغلب توسط یک پلاسمید حمل می‌شوند (۱۶). یکی از این مقاومت‌های چندگانه مقاومت هم‌زمان به کوئینولون‌ها و تولید ESBL می‌باشد که در مطالعات مختلفی گزارش شده است. در مطالعه حاضر ۷۶٪ ایزوله‌های ESBL به‌طور هم‌زمان نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های لووفلوکساسین و سیپروفلوکساسین مقاوم بودند در مقایسه با ایزوله‌های غیر ESBL که ۳۶/۰۹٪ آن‌ها نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند ($P\text{-value} = 0/003$). همچنین ۹۲٪ تولیدکنندگان ESBL با مقاومت به بیش از سه کلاس آنتی‌بیوتیکی

نشد. در مطالعه Raei و همکاران به غیر از آموکسیسیلین کلاولونات و ایمپنم بین افزایش مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و تولید ESBL رابطه معنی‌داری وجود داشت (۶).

با توجه به اینکه ارتباط بین مقاومت به کوئینولون‌ها و تولید ESBL می‌تواند به دلیل مصرف بی‌رویه این آنتی‌بیوتیک‌ها باشد، برنامه‌های مناسب جهت استفاده درست از این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند مؤثر باشد. همچنین با توجه به انتقال شخص به شخص سویه‌های MDR در بیمارستان و جامعه رعایت نکات بهداشتی در کارکنان بهداشتی و افراد می‌تواند از انتشار سویه‌های مقاوم جلوگیری نماید (۷). یکی دیگر از دلایل ظهور باکتری‌های مقاوم عدم آگاهی از میزان مقاومت‌ها می‌باشد، بنابراین بررسی همه‌جانبه مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی همچنین شناسایی مولکولی عوامل مقاومت‌ها می‌تواند برای ایجاد راهکارهای مناسب جهت پیشگیری چنین ایزوله‌هایی مؤثر واقع شود.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مقاومت هم‌زمان به فلوروکوئینولون‌ها (سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین) و تولید ESBL در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه مشاهده شد که این امر به شدت گزینه‌های درمان را محدود می‌کند. همچنین نتایج این مطالعه نشان می‌دهد درمان عفونت‌های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL توسط آنتی‌بیوتیک‌های لووفلوکساسین و سیپروفلوکساسین در سنجش با چالش جدی رو به رو است که نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه می‌باشد. با توجه به مطالب گفته شده شناسایی و بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های جدا شده از مراکز درمانی می‌تواند به پزشکان در تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب‌تر کمک نموده و همچنین از انتشار سویه‌های مقاوم جلوگیری نماید. با توجه به زمان بر بودن روش‌های موجود در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی جهت شناسایی سویه‌های مقاوم استفاده از دستگاه‌های پیشرفته مانند VITEK2 در مراکز درمانی

به‌عنوان MDR شناخته شدند که با این مسئله که عوامل مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بر روی یک پلاسمید حمل می‌شوند مطابقت دارد (۵). نتایج مطالعات مختلف در ایران و خارج از ایران نیز نشان دهنده افزایش شیوع مقاومت هم‌زمان به کوئینولون‌ها در سویه‌های ESBL می‌باشد. در مطالعه Raei و همکاران در سال ۲۰۱۴ تولید ESBL در ۹۲ ایزوله (۴۶/۹٪) که ۶۱/۹٪ به اسید نالیدیکیسک و ۶۵/۲٪ به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند، شناسایی شد. مقاومت چند دارویی در ۹۶/۷٪ از تولیدکنندگان ESBL مشاهده شد (۶). در یک مطالعه در تایوان از ۲۱۱ ایزوله کلبسیلا پنومونیه ESBL تعداد ۳۹ ایزوله (۱۸/۵٪) به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند ($MIC \geq 4 \mu g/ml$) از این ۳۹ ایزوله ۳۷ ایزوله (۹۵٪) دارای مقاومت سطح بالا ($MIC \geq 16 \mu g/ml$) به فلوروکوئینولون‌های جدیدتر مانند لووفلوکساسین، گاتی‌فلوکساسین، جمی‌فلوکساسین و گارنوکساسین بودند (۱۷). همچنین در مطالعه Paterson و همکاران در سال ۲۰۰۰ تولید ESBL در ۱۵ ایزوله (۶۰ درصد) از ۲۵ ایزوله مقاوم به سیپروفلوکساسین در مقایسه با ۶۸ ایزوله (۱۶ درصد) از ۴۲۷ سویه حساس به سیپروفلوکساسین ($P\text{-value} = 0/0001$) تشخیص داده شد، در مجموع، ۱۸٪ از ایزوله‌های مولد ESBL مقاوم به سیپروفلوکساسین بودند (۷).

نتایج این مطالعه نشان داد که بین تولید ESBL و مقاومت سطح بالا به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیز رابطه معنی‌داری وجود دارد. در بین سفالوسپورین‌ها ۱۰۰٪ ایزوله‌های ESBL به سفپیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم و سفازولین مقاوم بودند ($P\text{-value} < 0/0001$) که با توجه به ماهیت آنزیم‌های ESBL این نتایج قابل انتظار بود. تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول آنتی‌بیوتیک دیگری بود که افزایش مقاومت به آن در تولیدکنندگان ESBL مشاهده شد ($P\text{-value} = 0/001$). برای آنتی‌بیوتیک‌های پپراسیلین - تازوباکتام، جنتامایسن، آمیکاسن و نیتروفورانتوین در ایزوله‌های ESBL و غیر ESBL رابطه معنی‌داری یافت

علاوه بر جلوگیری از اتلاف وقت میتواند از خطاهای انسانی در روش های دستی نیز پیشگیری نماید.

بدین وسیله اعلام می دارند که بین مشارکت کنندگان این طرح هیچ گونه تعارضی از نظر منافع مادی و معنوی وجود ندارد.

این طرح به شماره IR.MUK.REC.1397/372 مصوب دانشگاه علوم پزشکی کردستان، کمیته تحقیقات دانشجویی می باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران بخش آزمایشگاه که در جمع آوری نمونه ها به ما یاری رساندند، نهایت سپاسگزاری ابراز می گردد.

منابع

1. Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol Mol Biol Rev. 2016;80(3):629-61.
2. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. N Engl J Med. 1991;324(6):384-94.
3. Sykes JE, Papich MG. Chapter 8 - Antibacterial Drugs. In: Sykes JE, editor. Canine and Feline Infectious Diseases. Saint Louis: W.B. Saunders; 2014. p. 66-86.
4. Kong K-F, Schnepfer L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. APMIS. 2010;118(1):1-36.
5. Kim MH, Lee HJ, Park KS, Suh JT. Molecular characteristics of extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and the prevalence of qnr in Extended spectrum beta-lactamase isolates in a tertiary care hospital in Korea. Yonsei Med J. 2010;51(5):768-74.
6. Raei F, Eftekhari F, Feizabadi MM. Prevalence of Quinolone Resistance Among Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Uropathogenic *Klebsiella pneumoniae*. Jundishapur J Microbiol. 2014;7(6):e10887-e. Epub 2014/06/01.
7. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. Clin Infect Dis. 2000;30(3):473-8.
8. Bazzaz BS, Naderinasab M, Mohamadpoor AH, Farshadzadeh Z, Ahmadi S, Yousefi F. The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among clinical isolates from a general hospital in Iran. Acta Microbiol Immunol Hung. 2009;56(1):89-99.
9. Brisse S, Milatovic D, Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology of quinolone resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19(1):64-8.
10. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological Investigation of Fluoroquinolone Resistance in Infections Due to Extended-Spectrum β -Lactamase—Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Clinical Infectious Diseases. 2001;33(8):1288-94.
11. Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, D'Inzeo T, Fiori B, Posteraro B, et al. Evaluation of the new VITEK 2 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) test for rapid detection of ESBL production in *Enterobacteriaceae* isolates. J Clin Microbiol. 2006;44(9):3257-62.

12. Schwarz S, Silley P, Simjee S, Woodford N, van Duijkeren E, Johnson AP, et al. Editorial: Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals†. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(4):601-4.
13. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119-46.
14. Hu YJ, Ogyu A, Cowling BJ, Fukuda K, Pang HH. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in paediatric patients in 20 countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2019;97(7):14.
15. Shakib P, Ramazanzadeh R, Taherikalani M, Nouri B. Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) and Antibiotic Susceptibility Patterns in *Klebsiella pneumoniae* in Western, Iran. *Infect Disord Drug Targets*. 2018;18(2):156-63.
16. Shams E, Firoozeh F, Moniri R, Zibaei M. Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes among Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Human Isolates in Iran. *Journal of Pathogens*. 2015;2015:434391.
17. Yu WL, Jones RN, Hollis RJ, Messer SA, Biedenbach DJ, Deshpande LM, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing, fluoroquinolone-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(12):4666-9.