



## پایش بیمارستانی مقاومت باکتری های انتروباکتر و اشریشیاکلی نسبت به کاربایم ها در سویه های دارای مقاومت دارویی چندگانه در شهر اصفهان

داریوش شکری<sup>۱\*</sup>، سینا مباشری زاده<sup>۲</sup>، سید مسیح فاطمی<sup>۳</sup>، رضا مویدنیا<sup>۴</sup>، مهسا صادقی ناینی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات عفونت های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، <sup>۲</sup> کارشناس ارشد، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، <sup>۳</sup> دانشجوی دوره تخصصی، گروه پاتولوژی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، <sup>۴</sup> کارشناس، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

### چکیده

**سابقه و هدف:** مقاومت باکتری های خانواده انتروباکتریاسه به داروهای کاربایم در حال افزایش می باشد. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی مقاومت به داروهای کاربایم در باکتری های انتروباکتر و اشریشیاکلی مقاوم به چند دارو (MDR)، تعیین الگوی استاندارد مقاومت آنتی بیوتیکی و بررسی فراوانی آنزیم کاربایمناز (KPC) در این سویه ها انجام شد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به صورت مقطعی-توصیفی بر روی ۳۰۰ نمونه بالینی جمع آوری شده از سه بیمارستان شهر اصفهان انجام شد. الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری ها با روش انتشار دیسک تعیین گردید. در سویه های مقاوم به کاربایم ها کمترین غلظت ممانعت کننده رشد (MIC) با روش E-test برای ایمی پنم و مروپنم محاسبه شد. مقاومت نسبت به ۳۱ آنتی بیوتیک مختلف از ۱۷ کلاس آنتی بیوتیکی بررسی گردید. فراوانی سویه های MDR، مقاوم دارویی گسترده (EDR) و مقاوم دارویی همه جانبه (PDR) تعیین گردید. همچنین در این سویه ها میزان مقاومت آنزیم KPC با روش فنوتیپی بررسی شد.

**یافته ها:** در مجموع ۱۹۱ سویه اشریشیاکلی و ۴۳ سویه انتروباکتر جداسازی شدند که به ترتیب ۱۵۱ (۷۹ درصد) و ۳۵ (۸۱ درصد) مورد از آنها MDR بودند. مؤثرترین آنتی بیوتیک ها در هر دو باکتری شامل کاربایم ها، تازوسین، آمیکاسین، سفپیم و نیتروفورانئوئین بودند. ۵ سویه اشریشیاکلی (۳/۳ درصد) و ۳ سویه انتروباکتر (۸/۶ درصد) غیرحساس به کاربایم ها بودند و نتایج MIC تأییدکننده آن بود. از این ۸ سویه مقاوم، ۷ سویه MDR بودند و تنها یک سویه اشریشیاکلی به عنوان XDR شناخته شد. هیچ سویه PDR مقاوم به تمامی آنتی بیوتیک ها وجود نداشت. آنزیم KPC در ۴ سویه (۲/۶ درصد) اشریشیاکلی و ۲ سویه (۵/۷ درصد) انتروباکتر مثبت بود.

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان دهنده فراوانی بسیار بالای سویه های MDR در میان بیماران بستری در بیمارستان های شهر اصفهان بود. این امر نیاز فوری به بازنگری و اصلاح الگوی مصرف آنتی بیوتیک ها در این بیمارستان ها را نشان می دهد.

**واژگان کلیدی:** اشریشیاکلی، انتروباکتر، کاربایم ها، کلبسیلا نمونیه کاربایمناز (KPC).

پذیرش برای چاپ: آذر ماه ۹۳

دریافت مقاله: شهریور ماه ۹۳

### مقدمه

آنتی بیوتیک از مهم ترین خطرات تهدیدکننده سلامت عمومی به شمار می روند. به طوری که هر ساله موجب درصد فراوانی از مرگ و میرهای بیمارستانی می گردند (۱). باکتری های موجود در خانواده انتروباکتریاسه به دلیل فراوانی بسیار بالا در

بر اساس اعلام سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization = WHO) باکتری های مقاوم به

\* آدرس برای مکاتبه: اصفهان، مرکز تحقیقات بیماری های گرمسیری و عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. تلفن: ۰۹۳۵۸۴۲۰۱۴۴ پست الکترونیک: Dariush.shokri61@yahoo.com

دارویی چندگانه (MDR: Multidrug resistant)، مقاومت دارویی گسترده (EDR: Extensively drug resistant) و مقاومت دارویی همه‌جانبه (PDR: Pandrug resistant) می‌باشد (۱ و ۶). تا سال ۲۰۱۱ تعریف استاندارد برای این مفاهیم وجود نداشت. تا اینکه در این سال یک الگوی استاندارد مقاومت در چند باکتری اصلی مقاوم از جمله در خانواده انتروباکتریاسه به وسیله مرکز کنترل بیماری‌ها (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) پیشنهاد گردید. به طوری که برای این خانواده باکتریایی به کمک ۳۱ آنتی‌بیوتیک مختلف از ۱۷ کلاس آنتی‌بیوتیکی استانداردسازی انجام پذیرفت (۶).

بر اساس این تعاریف در بین باکتری‌های یاد شده، با توجه به نوع باکتری و آنتی‌بیوتیک‌های پیشنهاد شده توسط موسسه استاندارد آزمایشگاهی و بالینی (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) برای هر باکتری، یک باکتری MDR به عنوان غیرحساس به حداقل یک عامل در ۳ یا تعداد بیشتری از دسته‌های ضد میکروبی در نظر گرفته می‌شود. سویه‌های XDR غیرحساس به حداقل یک عامل در همه به جز ۲ یا یک دسته ضد میکروبی (یعنی سویه باکتری حساس به یک یا دو دسته باقی می‌ماند). سویه PDR غیرحساس به همه عوامل در همه دسته‌های ضد میکروبی (یعنی هیچ عامل به عنوان حساس برای آن ارگانیزم در نظر گرفته نمی‌شود). بنابراین یک سویه باکتریایی که به عنوان XDR در نظر گرفته می‌شود، MDR نیز می‌باشد (۶). تاکنون این استانداردسازی در ایران انجام نشده است و محققان ایرانی از تعاریف مختلفی در مقالات و تحقیقات خود بهره‌جسته‌اند.

استانداردسازی به دلایل زیر کاملاً لازم و ضروری به نظر می‌رسد: سازگاری با اصطلاحات بین‌المللی علمی استاندارد برای تعریف ارگانیزم‌هایی که به تعداد عمده‌ای از داروهای فعال درمانی مقاوم هستند، ارتقای مقایسه‌الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ارزیابی و مقایسه دقیق مطالعات اپیدمیولوژیکی بومی، منطقه‌ای و جهانی و نیز سهولت بخشی به تبادل

جوامع مختلف دارای اهمیت بیشتری می‌باشند. از این میان دو جنس اشریشیاکلی (*Escherichia coli*) و انتروباکتر (*Enterobacter*) به دلیل فراوانی بالا و ایجاد عفونت‌های مختلف دارای اهمیت ویژه‌ای هستند (۲). معرفی کاربامپنم‌ها (ارتاپنم، ایمپنم، دوری‌پنم و مروپنم) به دنیای پزشکی پیشرفت بزرگی در درمان بیماری‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به بتالاکتام بوده است (۳-۵).

به دلیل طیف وسیع فعالیت آنها و پایداری در مقابل هیدرولیز توسط اغلب بتالاکتامازها، کاربامپنم‌ها داروهای انتخابی برای درمان عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی مقاوم به پنی‌سیلین یا سفالوسپورین می‌باشند (۴). کاربامپنم‌ها با مهار سنتز دیواره سلولی در باکتری‌ها موجب افزایش نفوذپذیری غشای خارجی سلول‌ها و اثر بر روی سیستم پمپ ترشحی (Efflux) می‌گردند (۴ و ۵). با این وجود ظهور بتالاکتامازهای هیدرولیزکننده کاربامپنم با واسطه پلاسمید و انتشار آنها در میان باکتری‌های گرم منفی به ویژه خانواده انتروباکتریاسه در حال افزایش می‌باشد (۵).

مکانیسم مقاومت به کاربامپنم شامل کاهش بیان پروتئین‌های غشای خارجی، افزایش فعالیت سیستم پمپ ترشحی و تولید بتالاکتامازهای کاربامپنماز (هیدرولیزکننده کاربامپنم) می‌باشد (۳ و ۴). آنزیم KPC (کلبسیلا نمونیه کاربامپنماز) یکی از آنزیم‌های هیدرولیزکننده کاربامپنم است که بر روی پلاسمیدهای قابل انتقال یافت شده‌اند. بنابراین می‌تواند به سرعت در بین باکتری‌های مختلف مبادله شوند و باعث ایجاد مقاومت شدید گردند (۴ و ۵).

تشخیص نوع این باکتری‌ها و بررسی نوع مکانیسم مقاومت در آنها به منظور دستیابی به بهترین راهکار برای حذف آنها قابل اهمیت می‌باشد. از طرف دیگر تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی این باکتری‌ها به منظور به دست آوردن آنتی‌بیوتیک‌های کارا و قابل استفاده بر علیه این باکتری‌ها امر اساسی در درمان آنها است.

دسته‌بندی‌های مختلفی برای ارگانیزم‌های مقاوم در مقالات پزشکی یافت می‌شود. مهم‌ترین آنها شامل سه دسته مقاومت

(CSF)، مایع شکمی (پریتوان)، مایع پریکاردیال و خون) جمع آوری شده از بیمارستان‌های الزهرا، امین و شهید بهشتی در شهر اصفهان از اردیبهشت ماه ۹۱ تا بهمن ماه ۹۲ انجام شد. به منظور شناسایی باکتری‌های اشریشیاکلی و انتروباکتر از آزمون‌های بیوشیمیایی مانند TSI، MR، VP، سیمون سیترات، اوره‌از، SIM، لیزین دکربوکسیلاز، اورنیتین دکربوکسیلاز، فنیل آلانین دامیناز و ONPG استفاده گردید (۱۵).

ب) ارزیابی حساسیت آنتی‌بیوتیکی و الگوهای مقاومت جدید PDR، MDR و XDR: حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های مورد بررسی با روش انتشار دیسک مطابق با توصیه مؤسسه استاندارد آزمایشگاهی و بالینی (CLSI) (۱۶) نسبت به ۱۳ آنتی‌بیوتیک شامل آمپی‌سیلین (۳۰ µg)، آمیکاسین (۳۰ µg)، ایمپنم (۱۰ µg)، مروپنم (۱۰ µg)، ارتاپنم (۱۰ µg)، دوری پنم (۱۰ µg)، جتتامایسین (۱۰ µg)، سیپروفلوکساسین (۵ µg)، سفپیم (۳۰ µg)، نیتروفورانتوین (۳۰ µg)، سفوتاکسیم (۳۰ µg)، سفنازیدیم (۳۰ µg) و پیراسیلین/تازوباکتام (۱۰۰/۱۰ µg) شرکت Mast (انگلیس) مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین در سویه‌های مقاوم به کاربپنم‌ها (شامل ارتاپنم، مروپنم، ایمپنم و دوری پنم) مقاومت نسبت به تمامی آنتی‌بیوتیک‌های معرفی شده توسط مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) در سال ۲۰۱۱ که شامل ۳۱ آنتی‌بیوتیک مختلف از ۱۷ کلاس آنتی‌بیوتیکی بود مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱). بر اساس این جدول الگوهای مقاومت جدید PDR، MDR و XDR به صورت زیر تعریف گردید. MDR: مقاوم به حداقل یک عامل در ۳ یا تعداد بیشتری از دسته‌های آنتی‌بیوتیکی در جدول ۱.

XDR: مقاوم به حداقل یک عامل در تمامی دسته‌های آنتی‌بیوتیک به جز یک یا دو دسته.

PDR: مقاوم به تمامی عوامل ضد میکروبی در همه دسته‌های لیست شده.

ج) بررسی فنوتیپی مقاومت KPC: به منظور شناسایی اولیه باکتری‌های دارای مقاومت KPC مطابق با پیشنهاد CLSI در سویه‌های جداسازی شده عدم حساسیت (مقاومت و یا

اطلاعات مربوط به این باکتری‌ها (۶). از طرف دیگر شناسایی باکتری‌های دارای این مقاومت‌ها به منظور مقایسه آن با باکتری‌های مشابه دیگر در جهان یک دید کلی نسبت به نوع باکتری‌ها و نحوه برخورد با آنها را به منظور حذف و یا کنترل آنها را فراهم می‌کند. با توجه به اهمیت معرفی آنتی‌بیوتیک‌هایی که ممکن است بر روی باکتری‌های مقاوم دارویی بومی ایران اثرگذار باشند ضرورت انجام این استانداردسازی قوت می‌گیرد.

الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی و نیز فراوانی سویه‌های دارای الگوی مقاومت دارویی چندگانه در دو جنس انتروباکتر و اشریشیاکلی در مطالعات مختلفی در جهان و ایران بررسی شده است. این الگوها نشان دهنده میزان متغیر فراوانی آنها می‌باشد. برای مثال در مطالعات مختلف در ایران بین ۴۳ تا ۶۳/۱ درصد از جدایه‌های انتروباکتر و نیز ۳۸ تا ۶۵/۵ درصد از اشریشیاکلی‌های جداسازی شده از بیماران دارای عفونت ادراری دارای مقاومت چندگانه به آنتی‌بیوتیک‌ها بودند. داروهایی مانند نیتروفورانتوین، ایمپنم و آمیکاسین به عنوان بهترین داروهای موثر علیه باکتری‌های یاد شده شناخته شدند (۱۰-۷). میزان مقاومت این باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کاربپنم در مطالعات مختلف در ایران و جهان بین ۰/۵ تا ۵ درصد گزارش شده است (۱۴-۱۱).

هدف از این پژوهش بررسی فراوانی مقاومت و تعیین کمترین غلظت مهارتی نسبت به داروهای کاربپنم در سویه‌های با مقاومت دارویی چندگانه (MDR) در باکتری‌های انتروباکتر و اشریشیاکلی، تعیین الگوی جدید استاندارد مقاومت آنتی‌بیوتیکی بر اساس تعریف جدید CDC و بررسی فراوانی آنزیم کاربپنماز KPC در سویه‌های یاد شده در ۳ بیمارستان شهر اصفهان بود.

## مواد و روش‌ها

الف) جداسازی و شناسایی باکتری‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی-توصیفی بر روی ۳۰۰ نمونه بالینی (شامل نمونه‌های ادرار میانی، تنفسی، مایعات استریل شامل مایع مغزی-نخاعی

جدول ۱: گروه ها و عوامل ضد میکروبی مورد استفاده برای تعریف PDR, MDR و XDR در خانواده انتروباکتریاسه (۶).

انواع	گروه آنتی بیوتیک
جتامایسین، تورامایسین، آمیکاسین، نتیلو مایسین	آمینوگلیکوزیدها
سفتارولین	سفالوسپورین های ضد MRSA
تیکارسیلین-کلاوونیک اسید	پنی سیلین های ضد سودوموناسی + مهارکننده های بتالاکتاماز
پی پیراسیلین-تازوباکتام	کارباینم ها
ارتاپنم، ایمینم، مروپنم، دوری پنم	سفالوسپورین های غیر وسیع الطیف نسل اول و دوم
سفتازولین، سفوروکسیم	سفالوسپورین های وسیع الطیف نسل سوم و چهارم
سفتوکسیم، سفنازیدیم، سفیم	سفامایسین ها
سفوکسیتین، سفوتان	فلوروکینولون ها
سپروفلوکساسین	مهارکننده های مسیر فولات
تری متوپریم- سولفامتوکسازول	گلی سیکلین ها
تیگ سیکلین	منوباکتام ها
آزترونام	پنی سیلین ها
آمی سیلین	پنی سیلین ها + مهارکننده های بتالاکتامازها
آموکسی سیلین-کلاوونیک اسید	فنیکول ها
آمی سیلین-سولباکتام	فسفونیک اسیدها
کلرامفنیکل	پلی میکسین ها
فسفومایسین	تتراسیکلین ها
کلستین	
تتراسیکلین، داکسی سیکلین، مینوسیکلین	

مرکزی به شکل مضرس (نمای برگ شبدری) درآید. در حالی که سویه های منفی تغییری در این هاله به وجود نمی آورند و هاله اطراف آنها یک دست باقی می ماند. (د) تعیین کمترین غلظت ممانعت کننده رشد (MIC): به منظور تایید نهایی مقاومت نسبت به کارباینم ها از روش تعیین کمترین غلظت ممانعت کنندگی رشد (MIC) با روش E-test برای آنتی بیوتیک های مروپنم و ایمی پنم استفاده شد. ابتدا غلظتی برابر نیم مک فارلند از جدایه هایی که به یکی از آنتی بیوتیک های گروه کارباینم مقاومت داشتند تهیه گردید. نمونه ها بر روی محیط مولر هیتتون آگار به روش کشت چمنی به کمک سواب استریل کشت داده شدند. پس از چند دقیقه دو نوار E-test از ایمی پنم و مروپنم بر روی پلیت ها قرار گرفت. پلیت ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۵ درجه سلیسیوس قرار داده شدند و در نهایت عدد مربوط به MIC آنها قرائت گردید.

#### یافته ها

در این مطالعه در مجموع تعداد ۱۹۱ سویه مختلف باکتری

نیمه حساس بودن) به یک یا تعداد بیشتری از آنتی بیوتیک های خانواده کارباینم و یا مقاومت به یک یا تعداد بیشتری از سفالوسپورین های نسل سوم مانند سفوتاکسیم و سفنازیدیم مورد بررسی قرار گرفت (۱۷). آزمون تأییدی تولید آنزیم به وسیله روش تغییر یافته هاج (Modified Hodge Test) انجام شد (۱۵-۱۱).

در این روش ابتدا سوسپانسیونی از باکتری استاندارد /اشریشیا کلی ATCC 25922 معادل غلظت نیم مک فارلند تهیه و به کمک نرمال سالین به غلظت یک دهم رسانده شد. سپس با استفاده از سواب در سطح محیط مولر هیتتون آگار به صورت چمنی کشت داده شد. دیسک آنتی بیوتیکی ارتاپنم (۱۰ µg) در مرکز محیط قرار داده شد. در مرحله بعد از باکتری های جدا شده مشکوک به وجود آنزیم کارباینماز، به کمک سواب از لبه دیسک ارتاپنم (گذاشته شده در مرکز) تا لبه پلیت به صورت یک خط مستقیم کشیده شد.

در نهایت پلیت ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه سلیسیوس گرماگذاری شدند. سویه های تولیدکننده آنزیم کارباینماز باعث می شوند که هاله عدم رشد اطراف دیسک

جدول ۲: توزیع تعداد باکتری های جداسازی شده از هر نمونه در مورد سویه های دارای مقاومت حداقل به سه دارو و بیشتر (MDR).

تعداد کل	تعداد باکتری جداسازی شده بر اساس نوع نمونه (%)						باکتری
	سایر نمونه ها	نمونه های تنفسی	نمونه خون	مایعات استریل بدن	زخم یا آپسه	ادرار میانی	
۱۵۱	۳ (۱/۹۹)	۶ (۳/۹۷)	۲۱ (۱۳/۹۱)	۸ (۵/۳)	۱۲ (۷/۹۵)	۱۰۱ (۶۶/۸۹)	اشریشیاکلی
۳۵	۱ (۲/۸۶)	۲ (۵/۷۱)	۸ (۲۲/۸۶)	۲ (۵/۷۱)	۴ (۱۱/۴۳)	۱۸ (۵۱/۴۳)	اتروباکتر

اشریشیاکلی از نمونه های بالینی مختلف جداسازی و شناسایی شدند. از این میان ۱۵۱ مورد (۷۹ درصد) سویه MDR بودند. همچنین باکتری اتروباکتر در ۴۳ نمونه بالینی جداسازی گردید. از این میان ۳۵ مورد (۲۲ سویه اتروباکتر اتروژنز و ۱۳ سویه اتروباکتر کلوک) (۸۱ درصد) به عنوان سویه های MDR شناخته شدند. تعداد باکتری های جداسازی شده بر اساس نوع نمونه بالینی در جدول ۲ آمده است.

الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های MDR/اشریشیاکلی در جدول ۳ نشان داده شده است. همان طور که مشخص است مؤثرترین آنتی بیوتیک ها شامل خانواده های کاربایتم ها، تازوسین، آمیکاسین، سفپیم و نیتروفورانئوئین می باشند. در ۵ سویه این باکتری، مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های خانواده کاربایتم شامل ایمپنم، مروپنم، دوری پنم و ارتاپنم مشاهده گردید. برای این سویه ها الگوی کامل آنتی بیوتیکی مطابق با الگوی جدید CDC به انجام رسید (جدول ۳).

آزمون فنوتیپی آنزیم کاربایتماز KPC برای ۴ سویه (۲/۶ درصد) اشریشیاکلی (سویه های E2، E3، E4 و E5) و ۲ سویه (۵/۷ درصد) اتروباکتر (سویه های En2 و En4) مثبت شناخته شد (شکل ۲ و جدول ۴).

الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای سویه های MDR باکتری اشریشیاکلی با روش انتشار دیسک. جدول ۳: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای سویه های MDR باکتری اشریشیاکلی با روش انتشار دیسک.

جدول ۳: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای سویه های MDR باکتری اشریشیاکلی با روش انتشار دیسک.

نام آنتی بیوتیک	تعداد حساس (درصد)	تعداد نیمه حساس (درصد)	تعداد مقاوم (درصد)
آمپی سیلین	۲۲ (۱۴/۶)	۵ (۳/۳)	۱۲۴ (۸۲/۱)
تازوسین	۱۳۶ (۹۰)	-	۱۵ (۱۰)
سفتازیدیم	۶۰ (۳۹/۷)	۸ (۵/۳)	۸۳ (۵۵)
سفتوکسیم	۵۵ (۳۶/۳)	۵ (۳/۴)	۹۱ (۶۰/۳)
ایمی پنم	۱۴۶ (۹۶/۷)	۱ (۰/۷)	۴ (۲/۶)
مروپنم	۱۴۶ (۹۶/۷)	-	۵ (۳/۳)
ارتاپنم	۱۴۶ (۹۶/۷)	-	۵ (۳/۳)
دوری پنم	۱۴۶ (۹۶/۷)	۱ (۰/۷)	۴ (۲/۶)
جتناماسین	۶۳ (۴۱/۷)	۵ (۳/۳)	۸۳ (۵۵)
آمیکاسین	۱۳۶ (۹۰)	۳ (۲)	۱۲ (۸)
سیپروفلوکساسین	۷۳ (۴۸/۳)	۷ (۴/۶)	۷۱ (۴۷)
نیتروفورانئوئین*	۱۳۲ (۸۷/۴)	۷ (۴/۶)	۱۲ (۸)
سفپیم	۱۰۹ (۷۲/۲)	۳ (۲)	۳۹ (۲۵/۸)

\*: تنها برای عفونت های ادراری استفاده شده است.

کمترین غلظت مهار کنندگی رشد (MIC) در مورد این ۵ سویه برای آنتی بیوتیک های مروپنم و ایمپنم با روش E-test بررسی گردید (شکل ۱ الف و ب). عدد مربوط به MIC نقطه ای است که دو طرف هاله عدم رشد همدیگر را قطع می نمایند. نتایج این روش در جدول ۴ آورده شده است. به جز سویه E2 که میزان MIC در آن معادل ۱/۵ میلی گرم در میلی لیتر بود (نشان دهنده نیمه حساس بودن آن به دو آنتی بیوتیک یاد شده)، در مورد بقیه سویه ها مقاومت کامل به هر دو آنتی بیوتیک مشاهده گردید.

الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های MDR/اتروباکتر نیز در جدول ۵ نشان داده شده است. در مورد این باکتری مؤثرترین آنتی بیوتیک ها شامل خانواده کاربایتم ها، تازوسین،

جدول ۴: MIC مروپنم و ایمی پنم در مورد سویه‌های دارای مقاومت به گروه کاربپنم.

اشریشیاکلی			انتروباکتر			باکتری		MIC
E1	E2	E3	E4	E5	En1	En2	En4	
۸	۵/۱	>۳۲	۴	۶	۱۶	>۳۲	۸	MIC مروپنم (میکروگرم در میلی لیتر)
۶	۵/۱	>۳۲	۸	۱۶	۸	>۳۲	>۳۲	MIC ایمی پنم (میکروگرم در میلی لیتر)
منفی	مثبت	مثبت	مثبت	مثبت	منفی	مثبت	مثبت	نتیجه آزمون تغییر یافته هاج (MHT)

جدول ۵: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای سویه‌های MDR باکتری انتروباکتر با روش انتشار دیسک.

تعداد مقاوم (درصد)	تعداد نیمه حساس (درصد)	تعداد حساس (درصد)	نام آنتی بیوتیک
۳۳ (۹۴/۲)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۹)	آمپی سیلین
۷ (۲۰)	-	۲۸ (۸۰)	تازوسین
۲۲ (۶۲/۸)	۱ (۲/۹)	۱۲ (۳۴/۳)	سفتازیدیم
۲۴ (۶۷/۵)	۱ (۲/۹)	۱۰ (۲۸/۶)	سفتواکسیم
۳ (۸/۶)	-	۳۲ (۹۱/۴)	ایمی پنم
۳ (۸/۶)	-	۳۲ (۹۱/۴)	مروپنم
۳ (۸/۶)	-	۳۲ (۹۱/۴)	ارتاپنم
۳ (۸/۶)	-	۳۲ (۹۱/۴)	دوری پنم
۲۲ (۶۲/۸)	۱ (۲/۹)	۱۲ (۳۴/۳)	جتاماسین
۱۰ (۲۸/۶)	۲ (۵/۷)	۲۳ (۶۵/۷)	آمیکاسین
۲۱ (۶۰)	۲ (۵/۷)	۱۲ (۳۴/۳)	سیپروفلوکساسین
۶ (۱۷/۱)	۲ (۵/۷)	۲۷ (۷۷/۲)	نیتروفوراتونین*
۱۲ (۳۴/۳)	۱ (۲/۹)	۲۲ (۶۲/۸)	سپسیم

\*: تنها برای عفونت‌های ادراری استفاده شده است.

کاربپنم‌ها بودند (سویه‌های En1, En2, En4, E1, E2, E3, E4 و E5)، الگوی کامل آنتی بیوتیکی مطابق با الگوی جدید CDC به انجام رسید تا میزان فراوانی سویه‌های MDR، XDR و PDR مشخص گردد (جدول ۶). بر اساس این نتایج و با توجه به تعریف جدید ارائه شده توسط CDC، ۷ سویه به عنوان MDR شناخته شدند. تنها سویه E4/اشریشیاکلی که به دو دسته آنتی بیوتیکی (کلرامفینیکل و تیگسیکلین) حساس و به تمامی آنتی بیوتیک‌های دیگر مقاوم بود، در گروه XDR طبقه بندی شد. در این مطالعه هیچ سویه PDR مقاوم به تمامی دسته‌های آنتی بیوتیکی مشاهده نگردید.

### بحث

در خانواده انتروباکتریاسه به ویژه جنس‌های اشریشیاکلی و



الف



ب



ج

شکل ۱: تعیین کمترین غلظت ممانعتی (MIC) با روش E-test برای آنتی بیوتیک‌های مروپنم و ایمی پنم. عدد MIC نقطه‌ای است که دو طرف هاله عدم رشد همدیگر را قطع کرده‌اند. الف) عدد MIC در سویه E4/اشریشیاکلی برای مروپنم برابر با ۸ و برای ایمی پنم برابر با ۸ می‌باشد. ب) عدد MIC در سویه E3/اشریشیاکلی برای هر دو آنتی بیوتیک مروپنم و ایمی پنم بیشتر از ۳۲ می‌باشد. ج) عدد MIC در سویه En4/انتروباکتر برای آنتی بیوتیک مروپنم برابر با ۸ و برای ایمی پنم برابر با بیشتر از ۳۲ می‌باشد.



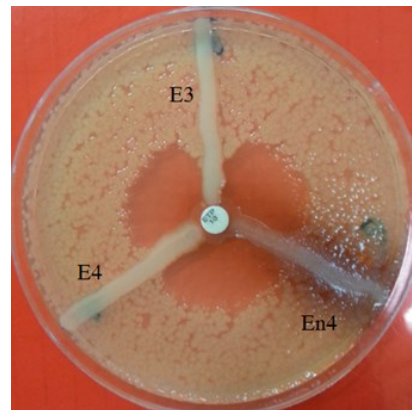
۴۵/۵۲ درصد از *اشریشیاکلی* های جداسازی شده از بیماران دارای عفونت ادراری دارای مقاومت چندگانه به آنتی بیوتیک ها بودند. آنتی بیوتیک های نیتروفورانئوئین، ایمپی پنم و آمیکاسین به عنوان بهترین داروهای موثر علیه این باکتری شناخته شدند (۸).

مطالعه نوروزی (Nourouzi) و همکاران نیز نشان داد که *اشریشیاکلی* های جداسازی شده از بیماران دارای عفونت ادراری دارای بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک کوتری موکسازول بودند. مؤثرترین دارو نیز آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین با حساسیت ۸۲ درصد بود (۹).

در مطالعه امینی زاده (Aminizadeh) و همکاران در سال ۲۰۱۱ در تهران مشخص شد که از مجموع ۲۴۹ جدایه گرم منفی، بیشترین میزان مقاومت نسبت به سفتازیدیم (۶۸ درصد) و کمترین میزان نسبت به ایمپی پنم (۶/۵) در *انتروباکتر* وجود دارد (۱۰). مطالعه ما نشان داد که ۷۹ درصد از سویه های *اشریشیاکلی* و ۸۱ درصد از سویه های *انتروباکتر* دارای مقاومت چندگانه دارویی بودند که نسبت به مطالعات یاد شده میزان بالاتری بود. همچنین مؤثرترین آنتی بیوتیک ها در مورد سویه های جداسازی شده هر دو باکتری شامل داروهای کاربایپم ها (ایمی پنم، مروپنم، دوری پنم و ارتاپنم)، تازوسین، آمیکاسین، سفپیم و نیتروفورانئوئین بودند.

در مطالعه حاضر میزان مقاومت به داروهای کاربایپم در باکتری های *اشریشیاکلی* و *انتروباکتر* به ترتیب برابر با ۳/۳ و ۸/۶ درصد بود. این میزان در مقایسه با مطالعه پیمانی (Peymani) و همکاران (۷) (مقاومت ۴/۱ درصد به کاربایپم ها در *انتروباکتر*)، مطالعه امینی زاده (Aminizadeh) و همکاران (۱۰) (مقاومت ۶/۵ درصد به کاربایپم ها در *انتروباکتر*) و نیز مطالعه بابایی (Babai) و همکاران (۸) (با مقاومت صفر درصد به کاربایپم ها در سویه های *اشریشیاکلی*) دارای میزان بالاتری بود.

در قسمت دیگری از مطالعه حاضر، در سویه های مقاوم به خانواده کاربایپم الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی بر اساس تعریف جدید ارائه شده توسط CDC در دسته های مختلف



شکل ۲: نتیجه مثبت آزمون تغییر یافته هاج به شکل مضرس یا برگ شبدری در سویه های E3, E4/ *اشریشیاکلی* و En4/ *انتروباکتر*.

*انتروباکتر* مقاومت دارویی بسیار مورد توجه می باشد. زیرا این باکتری ها به عنوان شایع ترین عوامل ایجاد کننده عفونت های انسانی شناخته می شوند (۱ و ۲). با توجه به افزایش روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی در بین این باکتری ها به خصوص در سویه هایی که آنتی بیوتیک های مؤثر گذشته بر آنها اثر درمانی ندارد، داروهای خانواده کاربایپم با توجه به طیف اثر وسیع مورد توجه قرار گرفته اند. با این وجود مقاومت به این داروها نیز چندی بعد گزارش شد (۳ و ۵).

در مطالعه حاضر میزان مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی و نیز مقاومت به خانواده داروهای کاربایپم و نیز الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در جنس های *اشریشیاکلی* و *انتروباکتر* مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعات وسیعی در ایران الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی در این دو جنس بررسی شده است. برای مثال پیمانی (Peymani) و همکاران گزارش کردند که از مجموع ۴۹ جدایه *انتروباکتر کلواکه* جداسازی شده در چند بخش مراقبت های ویژه (ICU) شهرهای قزوین و تهران، ۲۶ عدد (۵۳/۱ درصد) از جدایه ها دارای الگوی مقاومت دارویی چندگانه بودند. بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی در این جدایه ها نسبت به آموکسی سیلین - کلاونیک اسید (۹۸ درصد) و ایمپی سیلین (۹۵/۹) بود. همچنین ۱/۴ درصد از آنها نسبت به داروهای کاربایپم مقاومت نشان دادند (۷). در مطالعه بابایی (Babai) و همکاران در سال ۲۰۱۲ میزان

جدول ۶: نتایج مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های پیشنهادشده توسط CDC در سویه‌های مقاوم به کارباینم انتروباکتر و اشریشیاکلی به منظور تعیین سویه‌های MDR، PDR و XDR.

سویه‌های اشریشیاکلی					سویه‌های انتروباکتر			آنتی‌بیوتیک‌ها
E1	E2	E3	E4	E5	En1	En2	En4	
R	S	R	R	R	R	R	R	جنتامایسین
R	S	R	R	R	R	R	R	توبرامایسین
S	S	R	R	R	R	R	R	آمیکاسین
R	S	R	R	R	R	R	R	نتیل‌مایسین
R	R	R	R	R	R	R	R	سفتارولین
R	R	R	R	R	R	R	R	تیکارسیلین-کلاوونیک‌اسید
R	R	R	R	R	R	R	R	پی‌پیراسیلین-تازوباکتام
R	R	R	R	R	R	R	R	ارتاینم
R	I	R	R	R	R	R	R	ایمی‌پنم
R	I	R	R	R	R	R	R	مروپنم
R	R	R	R	R	R	R	R	دوری‌پنم
R	R	R	R	R	R	R	R	سفازولین
R	R	R	R	R	R	R	R	سفوروکسیم
R	R	R	R	R	R	R	R	سفو‌ناکسیم
R	R	R	R	R	R	R	R	سفتازیدیم
R	R	R	R	R	R	R	R	سفییم
R	R	R	R	R	R	R	R	سفوکیستین
R	S	R	R	R	R	R	R	سفتوتان
R	R	R	R	R	R	R	R	سپروفلوکساسین
R	S	R	R	R	R	R	R	تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول
S	S	S	S	S	S	S	S	تیگ‌سیکلین
R	R	R	R	R	R	R	R	آزترونام
R	R	R	R	R	R	R	R	آمی‌سیلین
R	R	R	R	R	S	R	R	آموکسی‌سیلین-کلاوونیک‌اسید
R	R	R	R	R	S	R	R	آمی‌سیلین-سولباکتام
S	I	S	S	S	R	S	S	کلرامفینیکل
S	S	S	I	S	I	S	S	فسفومایسین
S	S	S	R	S	S	S	S	کلستین
R	R	R	R	R	R	R	R	تراسیکلین
S	S	R	R	R	R	R	R	داکسی‌سیکلین
S	S	I	R	R	S	R	R	مینوسیکلین

S: حساس، R: مقاوم، I: نیمه حساس

سویه‌های بررسی شده وجود نداشت. تمامی سویه‌های مقاوم به کارباینم باکتری‌های یاد شده، به دو آنتی‌بیوتیک کلرامفینیکل و تیگ‌سیکلین حساسیت کامل داشتند. بنابراین می‌توان از این دو دارو به عنوان جایگزین کارباینم‌ها در این باکتری‌های مقاوم نام برد. در سال‌های اخیر گزارشات زیادی از سویه‌های انتروباکتریاسه

آنتی‌بیوتیکی تعیین گردید که تاکنون در ایران به انجام نرسیده بود. نتایج نشان داد که تنها یک سویه باکتری اشریشیاکلی به تمامی آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی به جز دو دسته (کلرامفینیکل و تیگ‌سیکلین) حساس بود و به عنوان سویه XDR معرفی گردید. همچنین هیچ سویه PDR که به تمامی دسته‌های آنتی‌بیوتیکی مقاومت داشته باشد در بین



نتایج این مطالعه همانند بررسی‌های دیگر محققین مانند کازون (Cuzon) و همکاران (۲۴) و پاستران (Pasteran) و همکاران (۲۵) نشان داد که سویه‌های واجد آنزیم KPC مقاومت بالایی نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مانند آمپی‌سیلین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، سفپیم، پپراسیلین/تازوباکتام (تازوسین)، سفوتاکسیم و سفنازیدیم دارند. این امر می‌تواند به دلیل وجود هم‌زمان چندین ژن بتالاکتاماز در این جدایه‌ها باشد.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی مطالعه حاضر نشان‌دهنده فراوانی بسیار بالای سویه‌های MDR در میان بیماران بستری در بیمارستان‌های شهر اصفهان است. این امر بیان‌گر نیاز فوری به بازنگری و اصلاح الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در این بیمارستان‌ها می‌باشد. اگرچه میزان مقاومت به داروهای خانواده کاربپنم در باکتری‌های مورد مطالعه به اندازه دیگر داروها بالا نبود، اما مصرف بسیار زیاد این داروها در بیمارستان‌های ایران که در بسیاری از مواقع بدون انجام تعیین حساسیت میکروبی و به‌عنوان خط اول درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند هشدار دهنده افزایش روزافزون مقاومت به این گروه آنتی‌بیوتیکی در آینده نزدیک می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل حمایت مالی و همکاری صمیمانه در اجرای این پژوهش کمال امتنان را دارند.

تولیدکننده آنزیم‌های KPC که بر روی پلاسمید حمل می‌شوند در جهان گزارش شده است. با وجود آن که این آنزیم‌ها غالباً در کلبسیلا نمونه یافت شده‌اند، اما گزارشات نیز از حضور این آنزیم‌ها در سایر باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه مانند انتروباکتر، سالمونلا، اشریشیاکلی و سریشیا وجود دارد (۲۲-۱۶). در مطالعه حاضر وجود آنزیم کاربپنماز KPC با روش فنوتیپی در باکتری‌ها مورد بررسی قرار گرفت. آربن (Urban) و همکاران در سال ۲۰۰۸ تعداد ۹ مورد از باکتری اشریشیاکلی تولیدکننده آنزیم KPC را در شهر نیویورک در بیمارستان کوئینز را با روش E-test و روش PCR گزارش نمودند (۱۳).

همچنین مطالعه قبلی ما در شهر اصفهان نشان داد که از میان ۴۷۵ سویه انتروباکتریاسه آزمون حضور آنزیم کاربپنماز KPC برای ۲ سویه (۷/۰ درصد) از سویه‌های اشریشیاکلی، ۶۵ سویه (۸۷ درصد) از سویه‌های کلبسیلا نمونه و یک سویه پروتئوس و لگاریس (۶ درصد) از سویه‌های پروتئوس مثبت بود (۲۳). مطالعه حاضر نشان داد که ۲/۶ درصد سویه‌های اشریشیاکلی و ۵/۷ درصد سویه‌های انتروباکتر دارای آنزیم KPC بودند. هرچند تایید نهایی وجود این آنزیم باید با روش مولکولی PCR انجام شود.

در مورد سویه‌هایی که به آنتی‌بیوتیک‌های کاربپنم مقاومت داشتند اما آزمون KPC در آنها منفی شده بود (یک سویه انتروباکتر و یک سویه اشریشیاکلی) می‌توان گفت که احتمالاً مکانیسم‌های دیگر مقاومت به کاربپنم‌ها مانند وجود آنزیم‌های متالوبتالاکتاماز درگیر می‌باشند. برای این موارد باید از روش‌های شناسایی این مکانیسم‌ها استفاده نمود (۲۰).

### References

1. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings in 2006. *Am J Infect Control*. 2007; 35(10): 165-193.
2. Johann DDP, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 159-166.
3. Jesudason MV. Comparison of two methods to detect carbapenemase & metallo-beta-lactamase production in clinical isolates. *Indian J Med Res*. 2005; 121 (5): 780-783.

4. Meletis G. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carrying *blaVIM* and *blaKPC* genes. HIPPOKRATIA. 2010; 14(2): 139-140.
5. Queenan AM. Carbapenemases: the Versatile  $\beta$ -Lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007; 20(3): 440-458.
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2011; 18: 268-281.
7. Peymani A, Yeylagh Beigi M, Mohammadi Ghanbarlou M, Najafipour R, Samimi R. Multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* isolated from intensive care units of Qazvin and Tehran hospitals. J Clinic Res. 2014; 3(1): 16-24. [In Persian]
8. Babai Z, Mozafarinour A, Frohesh Tehrani H, Arashkia A, Mahdavi S, Bahrami A. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* with multiple drug resistance in outpatients with urinary tract infection in Tehran. Iran J Med Microbiol. 2012; 6(3): 16-24.
9. Nourouzi J, Kargar M, Pourshahian F, Kamali M. Study on the prevalence of urinary tract infection by *Escherichia coli*, antibiotic resistance and plasmid profile of isolated bacteria in Jahrom city. Ann Milit Health Sci Res. 2006; 4(13): 745-749.
10. Aminzadeh Z, Kashi MS. Prevalence of multi-drug resistance and pandrug resistance among multiple gram-negative species: experience in one teaching hospital, Tehran, Iran. Int Res J Microbiol 2011; 2: 90-95.
11. Bulik CC, Fauntleroy KA, Jenkins SG, Abuali M, LaBombardi VJ, Nicolau DP, Kuti JL. Comparison of meropenem MICs and susceptibilities for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates by various testing methods. J Clin Microbiol. 2010; 48: 2402-2406.
12. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, Quale J, Mooty M, Nichani S, Landman D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of Polymyxin B and other agents. J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 128-132.
13. Urban C, Bradford PA, Tuckman M, Segal-Maurer S, Wehbeh W, Grenner L, Rahal JJ. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase  $\beta$ -lactamases associated with long-term care facilities. Clin Infec Dis. 2008; 46(11): 127-130.
14. Zhang R, Zhou HW, Cai JC, Chen GX. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing  $\beta$ -lactamase KPC-2 in carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolates from Hangzhou, China. J Antimicrob Chemother. 2007; 59(3): 574-576.
15. Forbes BA, Saham DF, Wesisfeld AS. Bailey and Scott's. Diagnostic Microbiology. 3rd ed. USA. from Mosby. Chicago; 1998.
16. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved standard M2-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013.
17. Modified Hodge test for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2007.

18. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, McDougal LK, Carey RB, Thompson A, Stocker S, Limbago B, Patel JB. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2007; 458: 2723-2725.
19. Carvalhaes CG, Picão RC, Nicoletti AG, Xavier DE, Gales AC. Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in *Klebsiella pneumoniae*: be aware of false positive results. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 249-251.
20. Tsakris A, Voulgari E, Poulou A, Kimouli M, Pournaras S, Ranellou K, Petropoulou D. In vivo acquisition of a plasmid-mediated blaKPC-2 gene among clonal isolates of *Serratia marcescens*. J Clin Microbiol. 2010; 48(7); 2546-2549.
21. Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC-2 in intensive care units of Chinese hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 2014-2018.
22. Deshpande LM, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: Report from the MYSTIC Program (1999-2005). Diagn Microbiol Infect Dis. 2006; 56: 367-372.
23. Shokri D, Mobasherizadeh S, Norouzi M, Yaran M. Isolation and identification of carbapenemase KPC producing strains of Enterobacteriaceae and determination of their antibiotic susceptibility patterns. J Isf Med Sch. 2013; 31(248): 1247-1256. [In Persian]
24. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y. Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produces  $\beta$ -lactamase blaKPC-2 gene. Emerg Infect Dis. 2010; 16(9): 1349-1356.
25. Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A. Sensitive screening tests for suspected class a carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2009; 47: 1631-1639.



## Hospital based surveillance of carbapenem resistance in multidrug-resistant (MDR) strains of *Enterobacter* and *Escherichia coli* in Isfahan

Dariush Shokri<sup>1</sup>, Sina Mobasherizadeh<sup>2</sup>, Seyed Masih Fatemi<sup>3</sup>, Reza Moayednia<sup>4</sup>, Mahsa Sadeghi Naeini<sup>5</sup>

<sup>1</sup>PhD. Candidate, Tropical and Infection Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup>PhD. Candidate, Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup>MS.c., Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup>Department of Pathology, Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>5</sup>BS.c., Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

### Abstract

**Background & Objectives:** The antibiotic resistant of In Enterobacteriaceae bacteria family to carbapenem drugs is continuously increasing. The aims of this study were to determine the prevalence of carbapenems resistance in multidrug-resistant (MDR) strains of *E. coli* and *Enterobacter* and to determine their standard antibiotic resistance patterns and frequency of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) enzyme in Isfahan.

**Materials & Methods:** This cross-sectional study, was carried out on 300 clinical samples collected from three hospitals in Isfahan. Antibiotic susceptibility of bacteria was determined by disk diffusion method. In carbapenem resistant strains, the minimum inhibitory concentration (MIC) of imipenem and meropenem were calculated by E-test. The resistance rate to 31 antibiotics belonging to 17 classes were evaluated. The frequency of MDR, extended drug resistance (EDR) and pan drug resistant (PDR) strains were determined. The prevalence of the KPC enzyme in these strains was determined by phenotype method.

**Results:** Totally, 191 strains of *E. coli* and 43 *Enterobacter* strains were isolated, among them 151 (79%) and 35 (81%) were MDR respectively. In both bacteria, effective antibiotics were carbapenem, piperacillin/tazobactam, amikacin, cefepime and nitrofurantoin. Five strains of *E. coli* (3.3%) and three strains of *Enterobacter* (6.8%) were resistant to carbapenems and the MIC results confirmed these results. Overall 7 strains out of these 8 strains were MDR and only one strain of *E. coli* was XDR. No PDR strain was detected. KPC enzymes in four *E. coli* strains (6.2%) and two strains (7.5%) belonged to *Enterobacter* strains.

**Conclusion:** This study demonstrated the high prevalence of MDR among hospitalized patients in Isfahan. This results shows the emergent changes in the level of antibiotic utilization in hospitals.

**Keywords:** *Escherichia coli*, *Enterobacter*, Carbapenem, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC).

---

Correspondence to: Dariush Shokri

Tel: +989358420144

E-mail: [Dariush.shokri61@yahoo.com](mailto:Dariush.shokri61@yahoo.com)

Journal of Microbial World 2015, 8(1): 64-75.