شناسایی ایزوله های سالمونلا انتریکای مقاوم به بتالاکتام های وسیع الطیف

رضا رنجبر[1]، علی ناغونی[2*]، سهیلا یوسفی[3]، شهره فرشاد[4]، بهزاد لامع را[5]، مینا عابدینی[6]، تقی حقی آشتیانی[7]، فرزانه میرسعید قاضی[3]، مرتضی ایزدی[8]، نعمت الله جنیدی جعفری[8]، یونس پناهی[9]، نورخدا صادقی فرد[10]، افرا خسروی[11]

1. باکتری شناس پزشکی، دانشیار مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران
2. کارشناس ارشد زیست شناسی گرایش میکروبیولوژی، عضو باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج
3. کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه علمی زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور استان تهران
4. میکروب شناس، دانشیار مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
5. متخصص بیوشیمی، استادیار گروه بیوشیمی دانشکده علوم پایه، دانشگاه الزهرا تهران
6. کارشناس آزمایشگاه، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
7. متخصص پاتولوژی، گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
8. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بهداشت نظامی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران
9. دانشیار مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران
10. باکتری شناس پزشکی، دانشیار گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
11. متخصص ایمنولوژی، دانشیار گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایلام

* نشانی برای مکاتبه: کرج، انتهای رجائی شهر، تقاطع بلوار موذن و استقلال، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، باشگاه پژوهشگران جوان، تلفن 02614405459، alinaghoni@gmail.com

دریافت مقاله: اردیبهشت نود پذیرش برای چاپ: تیر نود

چکیده

سابقه و هدف: *گونه های سالمونلا یکی از مهم ترین عوامل بیماریزای قابل انتقال از آب و غذا آلوده در سراسر جهان محسوب می گردند. مقاومت سویه های سالمونلا انتریکا نسبت به ترکیبات ضد میکروبی در حال افزایش می باشد. اخیراً شناسایی سویه های سالمونلا واجد آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف به یک معضل در درمان تبدیل گشته است. هدف از انجام این مطالعه، شناسایی، تعیین هویت و بررسی فراوانی سویه های سالمونلا، تولید کننده آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف در ایزوله های سالمونلا انتریکا جدا شده از بیمارستان های شهر تهران بود.*

روش کار: *سویه های سالمونلا از بیمارستان های مختلف شهر تهران در طی سال های 88-1386 جداسازی و مورد مطالعه قرار گرفتند. این سویه ها با استفاده از تست های بیوشیمیایی و سرولوژیک تعیین هویت گردیدند. حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های جدا شده مطابق با روش استاندارد توصیه شده از طرف CLSI تعیین گردیدند. برای شناسایی و تعیین هویت ایزوله های واجد آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف از تکنیک PCR و تعیین توالی اسید نوکلئیک استفاده شد.*

یافته ها: *از مجموع شش ایزوله سالمونلا واجد ژن های ESBLs، سه ایزوله متعلق به سروتیپ اینتریتیدیس و سه ایزوله متعلق به سروتیپ اینفنتیس بودند. ژن bla_{CTX-M} در تمامی ایزوله ها شناسایی شد. ژن bla_{TEM} در دو ایزوله اینتریتیدیس و دو ایزوله اینفنتیس شناسایی شد و در هیچ یک از ایزوله ها ژن bla_{SHV} شناسایی نشد. همچنین در این مطالعه سکانس الحاقی ISEcp1 که وظیفه بیان و انتقال ژن های bla_{CTX-M} را بر عهده دارد در هر شش ایزوله سالمونلا شناسایی گردید.*

نتیجه گیری: *با توجه به شیوع مقاومت به سفالوسپورین های وسیع الطیف، باید از تجویز بی رویه آنتی بیوتیک ها در عفونت های ناشی از سالمونلا انتریکا های تولید کننده آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف پرهیز گردد. استراتژی های پیشگیرانه و کنترل کننده باید در کوتاهترین زمان اتخاذ شوند تا از گسترش این سویه ها در اجتماع جلوگیری شود.*

واژگان کلیدی: سالمونلا انتریکا، بتالاکتاماز، مقاومت آنتی بیوتیکی

مقدمه

عفونت های ناشی از سالمونلا تیفی و سالمونلا های غیر تیفوئید هنوز هم در اکثر نقاط جهان به ویژه در کشور های در حال توسعه از اهمیت خاصی برخوردار است(1). کودکان، زنان باردار، افراد مسن و بیماران دارای سیستم ایمنی ضعیف در خطر بالای ابتلا به این عفونت ها قرار دارند(2 و 3). عفونت های ایجاد شده توسط سالمونلا های غیر تیفوئید اغلب سبب ایجاد اسهال شده، که خود محدود شونده بوده و معمولاً نیازی به مصرف آنتی بیوتیک ها نمی باشد، البته در برخی موارد عفونت های شدیدی به مانند باکترمی و مننژیت نیز گزارش شده است(4 و 5). امروزه افزایش شیوع مقاومت های آنتی بیوتیکی در سالمونلا تیفی و سالمونلا های غیر تیفوئید تبدیل به یک معضل بهداشتی شده است. سفالوسپورین ها و فلوروکینولون ها آنتی بیوتیک های اصلی مورد استفاده در درمان عفونت های شدید ایجاد شده توسط سالمونلا ها هستند(6). سفالوسپورین های نسل سوم انتخاب اول در درمان بیماران عفونی شده توسط سالمونلا های غیر تیفوئید است(7). البته تأثیر این آنتی بیوتیک ها بوسیله بتالاکتاماز های وسیع الطیف همواره بخطر می افتد و این مطلب سبب ایجاد نگرانی در درمان عفونت های حاصل از سالمونلا در کودکان می باشد، زیرا از فلوروکینولون ها در این سنین نمی توان استفاده کرد(6 و 8). بتالاکتاماز ها، آنزیم های باکتریایی هستند که آنتی بیوتیک های بتالاکتام نظیر پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها را با هیدرولیز حلقه بتالاکتام غیر فعال می سازند(9).سویه های سالمونلا دارای مقاومت به سفالوسپورین ها برای اولین بار در سال 1988 میلادی مورد شناسایی قرار گرفتند و پس از آن بطور فزاینده ای در سرتاسر جهان گسترش پیدا کردند و هم اکنون یک مشکل عمده درمانی در بسیاری از نقاط جهان قلمداد می شوند. شمار زیادی از ژن ها شناسایی شده اند که آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف را کد دهی می کنند. تا کنون بیش از 400 واریانت ژنتیکی طبیعی ESBLs شناسایی شده اند که به خانواده های ژنی TEM، SHV، CTX-M و گروه های جدیداً شناسایی شده نظیر PER، KPC و غیره تعلق دارند(12-10). شیوع واریانت های ژنتیکی مسئول مقاومت به سفالوسپورین های وسیع الطیف در مناطق مختلف جغرافیایی، در بیمارستان های مختلف و در طول زمان تغییر می کند و عمدتاً تحت فشار انتخاب ناشی از مصرف آنتی بیوتیک های مختلف قرار دارد(13و14).با توجه به اهمیت شناسایی این آنزیم ها در سویه های سالمونلا از جهت درمان عفونت های حاصل و افزایش میزان مقاومت به سفالوسپورین های وسیع الطیف و با توجه به تحقیقات محدود این نوع مقاومت در سویه های سالمونلا انتریکا در ایران، این مطالعه به منظور شناسایی، تعیین هویت و بررسی فراوانی سویه های سالمونلا، تولید کننده آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف در ایزوله های سالمونلا انتریکا جدا شده از بیمارستان های شهر تهران انجام گرفته است.

روش کار

این تحقیق، یک مطالعه توصیفی بوده و جامعه آماری آن را نمونه های بدست آمده از بیماران مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان و بیمارستان بقیه الله (عج) در طی سال های 88-1386 تشکیل می دهند. نمونه های بالینی از جمله مدفوع و خون از بیماران مشکوک به عفونت با سالمونلا اخذ می شد. سپس برای جداسازی سالمونلا از محیط های کشت انتخابی به مانند سالمونلا – شیگلا آگار (SS) و یا بیسموت سولفیت آگار استفاده و این ایزوله ها توسط تست های بیوشیمیایی استاندارد مورد شناسایی قرار می گرفتند. پس از انجام آزمون های بیوشیمیایی، جهت جداسازی و تأیید سالمونلا، آزمون سروتایپینگ طبق دستور العمل شرکت سازنده آنتی سرم های پلی والان و منو والان سالمونلا (Staten Serum Institut, Copenhagen, Denmark) و با استفاده از جدول کافمن- وایت انجام گردید.جهت بررسی حساسیت و مقاومت ایزوله های سالمونلا به آنتی بیوتیک ها از روش دیسک دیفیوژن آگار مطابق با روش استاندارد توصیه شده از طرف CLSI استفاده شد(15). دیسک های آنتی بیوتیکی مورد استفاده در این تحقیق شامل آنتی بیوتیک های آمپی سیلین (AM 10µg)، آموکسی سیلین-کلاولونیک اسید (AMC 20+10µg)، آزترونام (ATM 30µg)، تیکارسیلین (TIC 75µg)، پیپراسیلین (PIP 100µg)، ایمیپنم (IMP 10µg)، سفالوتین (CF 30µg)، سفتریاکسون (CRO 30µg)، سفتیزوکسیم (CT 30µg)، سفوتاکسیم (CTX 30µg)، سفتازیدیم (CAZ 30µg)، سفپیم (FE 30µg)، سفوکسیتین (FOX 30µg)، استرپتومایسین (S 10µg)، کانامایسین (K 30µg)، جنتامایسین (GM 10µg)، نالیدیکسیک اسید (NA 30µg)، سیپروفلوکساسین (CP 5µg)، تتراسایکلین (TE 30µg)، کلرامفنیکل (C 30µg) و سولفامتاکسازول-تری متوپریم (SXT 23.75+1.25µg) (پادتن طب، ایران) بودند. حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) برای آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین-کلاولونیک اسید، سفوتاکسیم، سفتریاکسون و سفتازیدیم با استفاده از روش Agar dilution و مطابق با توصیه های CLSI انجام گردید(16). در این مطالعه از میکروارگانیسم اشرشیا کلی ATCC 25922 به عنوان کنترل در انجام آزمایش استفاده شد.جهت شناسایی و تأیید سویه های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف، سویه هایی که نسبت به آنتی بیوتیک های سفالوسپورینی نسل سوم مقاومت داشتند، انتخاب شدند و با استفاده از تست فنوتیپی تأییدی، تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف در آن ها مورد بررسی قرار گرفت. در این روش از اثر مهار کنندگی کلاولونیک اسید در برابر آنزیم بتالاکتاماز استفاده می کنند. دیسک های مورد استفاده سفتازیدیم-کلاولونیک اسید (CAZ 30µg+CV 10µg) و سفوتاکسیم-کلاولونیک اسید (CTX 30µg+CV 10µg)، به همراه دیسک های سفتازیدیم (CAZ 30µg) و سفوتاکسیم (CTX 30µg)، که همگی ساخت شرکت Mast Group LTD (انگلستان) بودند، مورد استفاده قرار گرفتند. تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف در سویه های منتخب، از طریق افزایش قطر هاله عدم رشد به اندازه 5 میلی متر یا بیشتر در اطراف دیسک های سفتازیدیم-کلاولونیک اسید و سفوتاکسیم-کلاولونیک اسید نسبت به دیسک های فاقد مهار کننده آنزیم بتالاکتاماز مشخص گردید.ژنوم ایزوله های سالمونلا با استفاده از روش فنل-کلروفرم-ایزوآمیلیک الکل استخراج شدند. برای شناسایی و تعیین هویت ژن های ESBLs در سویه های تولید کننده این آنزیم ها از تکنیک PCR و همچنین مشخص نمودن تعیین ترادف سکانس ژنی و تعیین ترادف اسید های آمینه و کمک گرفتن از برنامه های BLAST و Clustal W انجام گردید(17و18). شناسایی ژن ISEcp1 برای تمامی ایزوله های واجد ژن bla_{CTX-M} انجام گردید. پرایمر های مورد استفاده در این مطالعه در جدول 1 نمایش داده شده اند. شرایط تکثیر ژن مورد نظر با استفاده از شرایط توصیه شده توسط سایر محققین در دستگاه Mastercycler

gradient ساخت شرکت Eppendorf صورت پذیرفت(19و20). تمام محصولات PCR بعد از رنگ آمیزی ژل ها توسط ایتیدیوم برماید مورد بررسی قرار گرفتند.

جدول 1. پرایمر های مورد استفاده در این مطالعه

هدف	نام پرایمر	سکانس پرایمر (3′→5′)	اندازه محصول (جفت باز)
bla_{TEM}	TEM-F TEM-R	TCCGCTCATGAGACAATAACC TTGGTCTGACAGTTACCAATGC	931
bla_{SHV}	SHV-F SHV-R	TGGTTATGCGTTATATTCGCC GGTTAGCGTTGCCAGTGCT	868
bla_{CTX-M}	CTX-F CTX-R	TCTTCCAGAATAAGGAATCCC CCGTTTCCGCTATTACAAAC	909
ISEcp1 element	IS-F IS-R	GTGCCCAAGGGGAGTGTATG ACYTTACTGGTRCTGCACAT	615

یافته ها

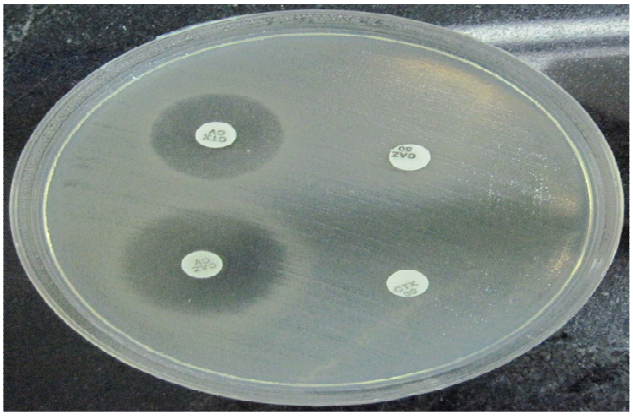
در مجموع 138 سویه سالمونلا در این تحقیق جداسازی و مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج تست حساسیت آنتی بیوتیکی حاکی از وجود 6 ایزوله، دارای مقاومت به انواع مختلف آنتی بیوتیک ها، از جمله سفالوسپورین های نسل سوم بود. نتایج تست فنوتیپی تأییدی برای هر 6 ایزوله مثبت شد و از نظر فنوتیپی هر 6 ایزوله تولید کننده آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف بودند(شکل 1). از این 6 ایزوله سه ایزوله متعلق به سروتیپ اینتریتیدیس و سه ایزوله متعلق به سروتیپ اینفنتیس بودند. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این 6 ایزوله در جدول 2 نمایش داده شده است. نتایج MIC ایزوله ها، مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین-کلاولونیک اسید در محدوده 128-256 µg/ml، سفوتاکسیم در محدوده 128-256 µg/ml، سفتریاکسون در محدوده 128-256 µg/ml و سفتازیدیم در محدوده 64-128 µg/ml را نشان داد. همچنین تمامی ایزوله ها نسبت به ایمیپنم، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین حساس بودند.

حضور ژن های bla_{TEM}، bla_{SHV}، bla_{CTX-M} در هر شش ایزوله با استفاده از روش PCR مشخص گردید. ژن bla_{CTX-M} در تمامی ایزوله ها شناسایی شد. ژن bla_{TEM} در دو ایزوله اینتریتیدیس و دو ایزوله اینفنتیس شناسایی شد و در هیچ یک از ایزوله ها ژن bla_{SHV} شناسایی نشد (جدول 2). همچنین در این مطالعه سکانس الحاقی ISEcp1 که وظیفه بیان و انتقال ژن های bla_{CTX-M} را بر عهده دارد در هر شش ایزوله سالمونلا شناسایی شد.

جدول 2. مشخصات ایزوله های سالمونلا انتریکا تولید کننده بتالاکتاماز های وسیع الطیف جداسازی شده در این مطالعه

کد ایزوله ها	زمان جداسازی	سروتیپ	الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی	نوع *ESBL	الگوی PFGE
1	اردیبهشت 86	اینتریتیدیس	AM, AMC, PIP, TIC, CF, ATM, CRO, CTX, CAZ, FE, CT	CTX-M-15, TEM-1	E1
2	فروردین 87	اینتریتیدیس	AM, AMC, PIP, TIC, CF, ATM, CRO, CTX, CAZ, FE, CT, SXT, S, K, TE, NA	CTX-M-15, TEM-1	E2
3	مهر 87	اینتریتیدیس	AM, AMC, PIP, TIC, CF, ATM, CRO, CTX, CAZ, FE, CT, SXT, S, TE, NA	CTX-M-15	E3
4	دی 86	اینفنتیس	AM, AMC, PIP, TIC, CF, ATM, CRO, CTX, CAZ, FE, CT, SXT, S, TE, NA	CTX-M-15, TEM-1	I1
5	خرداد 87	اینفنتیس	AM, AMC, PIP, TIC, CF, ATM, CRO, CTX, CAZ, FE, CT, SXT, S, TE, NA	CTX-M-88	I2
6	شهریور 87	اینفنتیس	AM, AMC, PIP, TIC, CF, ATM, CRO, CTX, CAZ, FE, CT, SXT, S, TE, NA	CTX-M-15, TEM-169	I3

*ESBL: Extended-spectrum β-lactamase; PFGE: Pulsed-field gel electrophoresis.



شکل 1: تست فنوتیپی تأییدی برای بررسی ایزوله های تولید کننده آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف (ESBLs). افزایش قطر هاله عدم رشد به اندازه 5 میلی متر یا بیشتر در اطراف دیسک های سفتازیدیم-کلاولونیک اسید و سفوتاکسیم-کلاولونیک اسید نسبت به دیسک های فاقد مهار کننده آنزیم بتالاکتاماز نشانه مثبت بودن تست فنوتیپی تأییدی می باشد.

تعیین ترادف سکانس DNA مربوط به ژن bla_{CTX-M} نشان داد که از شش ایزوله پنج ایزوله واجد $bla_{CTX-M-15}$ بودند. در یک ایزوله (کد ایزوله 5) توالی اسید نوکلئیک جدیدی به نام $bla_{CTX-M-88}$ مورد شناسایی قرار گرفت (به شماره بانک ژنی FJ873739 در بانک جهانی ژن ثبت گردید). توالی اسید آمینه این ژن مشابه با CTX-M-15 می باشد به استثنا یک اسید آمینه در ساختار پروتئینی آن، که هیستیدین جایگزین آرژنین در موقعیت 277 شده است. آنالیز توالی اسید آمینه ژن bla_{TEM} نشان داد که از چهار ایزوله واجد bla_{TEM} سه ایزوله دارای bla_{TEM-1} می باشند. همچنین توالی اسید آمینه متفاوت از bla_{TEM-1} به نام $bla_{TEM-169}$ مورد شناسایی قرار گرفت (به شماره بانک ژنی FJ873740 در بانک جهانی ژن ثبت گردید) در یک ایزوله (کد ایزوله 6)، که در مقایسه با توالی اسید آمینه bla_{TEM-1}، اسید آمینه لوسین با متیونین در موقعیت 69 و همچنین اسید آمینه گلایسین با تریپتوفان در موقعیت 165 جایگزین شده بودند.

بحث

درسالهای اخیر سالمونلا های واجد آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف از کشورهای مختلف جهان گزارش شده اند. این سویه ها، مقاومت به بتالاکتامازهای oxymino همچون سفوتاکسیم، سفتازیدیم و آزترونام را نشان داده اند. زمانی که بتالاکتامازهای وسیع الطیف روی پلاسمیدهای کانژوگاتیو و یا ترانسپوزون ها حمل می شوند به راحتی می توانند بین باکتری های مختلف گسترش پیدا کنند و این خود یک معضل در گسترش این نوع مقاومت در باکتری ها می باشد.

از میان 138 ایزوله سالمونلای جداسازی شده، شش ایزوله (4/3٪) واجد آنزیم های بتالاکتاماز با طیف اثر گسترده بودند. هر شش ایزوله دارای مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی (مقاومت به بیش از دو کلاس مختلف آنتی بیوتیکی) بودند.

از زمان ظهور آنزیم های CTX-M در حدود بیست سال می گذرد. از همان زمان گسترش این آنزیم ها در سویه های باکتریایی افزایش پیدا کرد و امروزه، هم در عفونت های بیمارستانی و هم در عفونت های کسب شده از اجتماع دیده می شود (20). در گذشته آنزیم های CTX-M فقط در اشرشیا کلی و گونه های کلبسیلا یافت می شد ولی امروزه ما شاهد گسترش گزارش از سالمونلا های واجد این نوع آنزیم بتالاکتاماز وسیع الطیف در کشور های مختلف دنیا می باشیم(1و6و7و21).

در این مطالعه آنزیم های CTX-M و TEM در شش ایزوله سالمونلا یافت شدند. این شش ایزوله متعلق به دو سروتیپ اینتریتیدیس و اینفنتیس بودند. این دو سروتیپ، سروتیپ های غالب در عفونت سالمونلوز در کودکان در ایران می باشند. شیوع ESBLs در سالمونلا های جداسازی شده 4/3٪ بود این میزان کمتر از نسبتی بود که در یک مطالعه مشترک در دو کشور کویت و امارات متحده عربی صورت پذیرفت. محققین در آن مطالعه میزان شیوع ESBLs را در حدود 17٪ بیان نمودند(6).

از طرفی دیگر این میزان از مطالعاتی که در تایوان (1/5٪)، ایالات متحده آمریکا (1/9٪)، آمریکای جنوبی (2/4٪) و اروپا (0/8٪) انجام گرفته بیشتر بود(12و22و23). در طی سال های 90-1984 سالمونلا های غیر تیفوئیدی مقاوم به سفالوسپورین های وسیع الطیف مکرراً در بیمارستانهای تونس گزارش شده اند. اکثر این ایزوله ها تولید کننده ESBL نوع SHV بودند.

نکته حائز اهمیت در این مطالعه شناسایی دو واریانت ژنی جدید از آنزیم های ESBLs در ایزوله های سالمونلا بود. این دو واریانت یعنی CTX-M-88 و TEM-169 بر اثر استفاده از سفالوسپورین های oxymino و مهار کننده های بتالاکتاماز در سویه های مقاوم ایجاد می شوند. همچنین در این مطالعه سکانس الحاقی ISEcp1 که وظیفه بیان و انتقال ژن های bla_{CTX-M} را بر عهده دارد در هر شش ایزوله سالمونلا شناسایی شد. شناسایی ژن های bla_{CTX-M} در سالمونلا به همراه ISEcp1 می تواند از این جهت که سبب انتقال این نوع مقاومت به باکتری های دیگر شود بسیار حائز اهمیت باشد.

در مطالعه که توسط ایراجیان و همکاران در تهران و در سال 2007 انجام گردید، افزایش مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی و مقاومت به سفالوسپرین های وسیع الطیف در ایزوله های سالمونلا مشهود بود. در این مطالعه که 50 ایزوله سالمونلا مورد بررسی قرار گرفت میزان شیوع ESBLs در این ایزوله ها 2٪ توسط محققین گزارش شد (24).

همچنین در مطالعه ای که توسط Li و همکاران در طی سال های 1999 تا 2002 در یک مرکز پزشکی در شرق تایوان صورت پذیرفت، از میان 3027 ایزوله سالمونلا انتریکا غیر تیفوئیدی شناسایی شده 31 مورد مقاوم به سفالوسپورین وسیع الطیف سفتریاکسون بودند (25)

شیوع باکتری های تولید کننده آنزیم های ESBLs در سرتاسر جهان سرعت چشمگیری داشته است و این حقیقت نشان دهنده این مطلب است که سیستم های کنترل کننده مؤثرتری مورد نیاز می باشد. انتخاب درمان مناسب برای عفونت های حاصل از سویه های واجد ESBLs ممکن است سبب کنترل این نوع مقاومت در سویه های باکتریایی شود. عفونت سالمونلا بیشتر از طریق آب و غذای آلوده شده با مدفوع انسان وحیوانات به انسان انتقال می یابد، تأمین یک آب سالم استفاده آنتی بیوتیکی را کاهش می دهد.

میکروارگانیسم های تولید کننده آنزیم های ESBLs مشکلات جدی در درمان عفونت های باکتریایی می باشند. در طی سال های گذشته ما شاهد افزایش این نوع مقاومت در سویه های باکتریایی و از جمله سالمونلا بودیم. در ابتدا این مقاومت محدود به عفونت بیمارستانی بود ولی امروزه این نوع مقاومت از نقاط مختلف دنیا گزارش می شود.

شناسایی بموقع ایزوله های تولید کننده آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف و اتخاذ تدابیر درمانی مناسب می تواند نقش بسیار مهمی در کاهش این نوع مقاومت در باکتری ها داشته باشد. استراتژی های پیشگیرانه و کنترل کننده باید در کوتاهترین زمان اتخاذ شوند تا از گسترش این سویه ها در اجتماع جلوگیری شود.

REFERENCES

1. Su LH, Wu TL, Chia JH, Chu C, Kuo AJ, Chiu CH. Increasing ceftriaxone resistance in Salmonella isolates from a university hospital in Taiwan. J Antimicrob Chemother; 2005; 55: 846-852.

2. Milstone AM, Agwu A, Angulo FJ. Alerting pregnant women to the risk of reptile-associated salmonellosis. Obstet Gynecol; 2006; 107: 516-518.

3. Mermin J, Hutwagner L, Vugia D, Shallow S, Daily P, Bender J, Koehler J, Marcus R, Angulo FJ. Reptiles, amphibians, and human Salmonella infection: a population-based, case-control study. Clin Infect Dis; 2004; 38(Suppl 3): S253- S261.

4. Sirinavin S, Pokawattana L, Bangtrakulnondh A. Duration of nontyphoidal Salmonella carriage in asymptomatic adults. Clin Infect Dis; 2004; 38: 1644-1645.

5. Parry C. Antimicrobial drug resistance in Salmonella enterica. Current Opinion in Infectious Diseases; 2003; 16: 467-472.

6. Rotimi VO, Jamal W, Pal T, Sovenned A, Albert MJ. Emergence of CTX-M-15 type extended-spectrum beta-lactamaseproducing Salmonella spp. in Kuwait and the United Arab Emirates. J Med Microbiol; 2008; 57: 881-886.

7. Egorova S, Timinouni M, Demartin M, Granier SA, Whichard JM, Sangal V, Fabre L, Delaune´ A, Pardos M, Millemann Y, Espie´ E, Achtman M, Grimont PA, Weill FX. Ceftriaxone-resistant salmonella enterica serotype Newport, France. Emerg Infect Dis; 2008; 14(6): 954-957.

8. Yates C, Amyes S. Extended-spectrum beta-lactamases in non-typhoidal Salmonella spp. isolated in the UK are now a reality: why the late arrival? J Antimicrob Chemother; 2005; 56: 262-264.

9. Bush K. New β-lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis; 2001; 32: 1085-1089.

10. Hao Van TT, Moutafis G, Tran LT, Coloe PJ. Antibiotic Resistance in Food-Borne Bacterial Contaminants in Vietnam. Appl Environ Microbio; 2007; 73(24): 7906-7911.

11. Mulvey MR, Soule G, Boyd D, Demczuk W, Ahmed R and Multi-provincial Salmonella typhimurium case control study group. Characterization of the first expended-spectrum beta-lactamase-producing Salmonella isolate identified in Canada. J Clin Microbiol; 2003; 41: 460-462.

12. Winkur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, Pfaller MA, Doern GV. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant Salmonella isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 Amp C beta-lactamase. Antimicrob Agents Chemother; 2000; 44: 2777-2783.

13. Arpin C, Dubois V, Coulange L, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Entrobacteriaceae in community and private health care centers. Antimicrob Agents Chemother; 2003; 47: 3506-3514.

14. Chitsaz M, Bazergan M. Antibiotic susceptibility to third generation cephalosporins and prevalence of TEM extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumonia collected from Tehran hospitals. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine; 2009; 13: 31-38. (Full Text in Persian)

15. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 15th Informational Supplement. Approved Standard M100-S15. Wayne, PA; 2005; Clinical and Laboratory Standards Institute.

16. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved standard, 7th edition M7-A7. M7-A7 26[2]. Wayne, PA; 2006; Clinical and Laboratory Standards Institute.

17. Altschul SF, Madden TL, Scha ffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W, Lipman DJ. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res; 1997; 25: 3389-3402.

18. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res; 1994; 22: 4673-4680.

19. Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Laesripa C Saifon P. Molecular characterization and epidemiology of extendedspectrum- beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates causing health care-associated infection in Thailand, where the CTX-M family is endemic. Antimicrob Agents Chemother; 2008; 52: 2818-2824.

20. Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Saifon P, Laesripa C, Kitphati R, Mundy LM. The emergence of a novel ceftazidime resistant CTX-M extended-spectrum beta-lactamase, CTX-M-55, in both community-onset and hospital-acquired infections in Thailand. Diagn Microbiol Infect Dis; 2007; 58: 349- 355.

21. Rian˜ o I, Garcı´a-Campello M, Sa´enz Y, Alvarez P, Vinue´ L, Lantero M, Moreno MA, Zarazaga M, Torres C. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Salmonella enterica in northern Spain with evidence of CTX-M-9 clonal spread among animals and humans. Clin Microbiol Infect; 2009; 15: 292-295.

22. Dunne EF, Fey PD, Kludt P, Reporter R, Mostashari F, Shillam P, Wicklund J, Miller C, Holland B, Stamey K, Barrett TJ, Rasheed JK, Tenover FC, Ribot EM, Angulo FJ. Emergence of domestically acquired ceftriaxone-resistant Salmonella infections associated with AmpC beta-lactamase. JAMA; 2000; 284: 3151-3156.

23. Li WC, Huang FY, Liu CP, Weng LC, Wang NY, Chiu NC, Chiang CS. Ceftriaxone resistance of nontyphoidal Salmonella enterica isolates in Northern Taiwan attributable to production of CTX-M-14 and CMY-2 beta-lactamases. J Clin Microbiol; 2005; 43: 3237-3243.

24. Iranjian GH, Ranjbar, R, Jazayeri- Moghaddas A. Detection of extended spectrum beta lactamase producing Salmonella spp. and multidrug resistance pattern. Iranian J Pathol; 4: 128-132.

25. Li WC, Huang FY, Liu CP, Weng LC, Wang NY, Chiu NC, Chiang CS. Ceftriaxone resistance of nontyphoidal salmonella enterica isolates in northern taiwan attributable to production of CTX-M-14 and CMY-2 –lactamases. J Clin Microbiol; 2005; 43(7): 3237-3243.