میزان مقاومت متالو بتالاکتامازها در میان ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا در ایران: مطالعه متاآنالیز

طاهره الهاکی [۲،۱]، نورخدا صادقی فرد [۱،۲] ، کوروش سایه میری[۳]*، لیدا بی مانند[۱،۲]، رضا عزیزیان[۱،۲]، محسن طبسی[۴]، فاطمه سایه میری[۲]

۱. گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
۲. مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
۳. مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب های روانی اجتماعی و گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
۴. بخش بیولوژی مولکولی، انستیتو پاستور تهران، ایران

***نشانی برای مکاتبه:** مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب های اجتماعی روانی، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، تلفن همراه ۰۹۱۸۳۴۱۰۷۸۲ ، تلفن محل کار: ۰۸۴۱-۲۲۳۵۷۳۸ ، نمابر:۰۸۴۱ -۲۲۲۷۱۲۶، Kouresh.sayehmiri@yahoo.com

دریافت مقاله: اسفند نود و پنج پذیرش برای چاپ: اردیبهشت نود و شش

چکیده

سابقه و هدف: *سودوموناس آئروژینوزا عامل مهمی در ایجاد عفونت های بیمارستانی است. افزایش مقاومت به آنتی بیوتیک ها به ویژه از طریق تولید آنزیم‌های متالوبتالاکتاماز، نقش مهمی در مقاومت داروئی این باکتری دارد. نظر به اینکه میزان مقاومت متالوبتالاکتاماز در مطالعات مختلف در ایران متفاوت گزارش شده است و از سوی دیگر آمار دقیقی از میزان مقاومت به این عفونت ها در ایران وجود ندارد، هدف از این تحقیق برآورد میزان مقاومت متالوبتالاکتاماز در کشور بوده است.*

روش کار: *تعداد ۴۴ مقاله از سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۳ انتخاب شدند. درکلیه مقالات پس از کنترل کیفی، ناهمگنی بین مطالعات با شاخص I-Square بررسی شد، سپس داده ها با نرم افزار R و STATA Ver.10 تجزیه و تحلیل و برای ترکیب نتایج مطالعات از مدل اثرات تصادفی و نیز برای تعیین ارتباط بین مقاومت و سال انجام مطالعه از متارگرسیون استفاده گردید.*

یافته‌ها: *در میان تعداد ۶۷۷ ۱ نمونه، میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز در ایران ۲۵ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪:۲۹-۲۱)، بالاترین و کمترین میزان مقاومت به ترتیب ۸۸ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۹۴-۸۱) در مرکز و یک درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۳-۱) در جنوب شرقی کشور برآورد شد.. میزان شیوع ژن VIM و IMP به ترتیب ۶۴ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۷۹-۴۸) و ۳۳ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۹-۱۸) دارای بیشترین فراوانی و ژن‌های SPM و SIM به ترتیب با شیوع ۵۷ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪:۷۳-۴۱) و ۱۴ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲۶-۳) در رتبه بعد قرار دارند. بالاترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در مقالات، مربوط به سفیپیم با مقاومت ۸۱ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۸۷-۷۴) و کمترین مقاومت در ایمی پنم به میزان ۴۹ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۰-۳۸) بوده است.*

نتیجه گیری *میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز در کشور در میان ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا رو به افزایش است. البته به دلیل عدم وجود مطالعات کافی در کل بخش های کشور نمی‌توان به درستی آمار دقیقی در باره شیوع این نوع مقاومت، ژن‌های دخیل در آن و مقاومت داروئی ناشی از آن، ارائه نمود. با این وجود، به دلیل اهمیت بالای سودوموناس آئروژینوزا به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب بیمارستانی، جداسازی سویه های دارای این نوع مقاومت جهت تشخیص درمان مناسب و در راستای آن، جلوگیری از پیشرفت و شیوع بیشتر آنها توصیه می گردد.*

واژگان کلیدی: سودوموناس آئروژینوزا، متالوبتالاکتاماز، متاآنالیز، ایران

مقدمه

سودوموناس آئروژینوزا (*Pseudomonas aeruginosa*) باسیل گرم منفی، متحرک، هوازی و پاتوژن شایع بیمارستانی است(۱) که به فراوانی در محیط پراکنده بوده و از پرسنل، محیط و وسایل بیمارستان جدا می‌گردد. این ارگانیسم ممکن است در عفونت‌های تنفسی، ادراری، زخم و جریان خون به ویژه در بیمارانی با بیماری‌های زمینه‌ایی و نیز ضعف در سیستم ایمنی دخیل باشد(۲, ۳).

با وجود طیف وسیعی از آنتی بیوتیک‌های دارای فعالیت ضد سودومونایی، مرگ و میر ناشی از عفونت سودوموناس بالا بوده و درمان به موقع و مناسب برای این باکتری ضروری است. به نظر می‌رسد مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان اولیه، با پیامدهای بالینی ناشی از این ارگانیسم مرتبط است(۲). این مقاومت در سودوموناس به دلایلی از قبیل پمپ‌های ترشحی، آنزیم‌های کروموزومی، نفوذ ناپذیری نسبی در غشای خارجی و کسب بتالاکتامازهای پلاسمیدی بوده و موجب مقاومت بالای این باکتری به داروهای موجود بوده است(۴). با ظهور آنزیم‌های بتالاکتاماز در میان پاتوژن های بیمارستانی و ایجاد پدیدهٔ مقاومت در میان این باکتری‌ها، درمان عفونت های ناشی از این عوامل با چالشی جدی روبرو شده است. این آنزیم‌ها در طبقه‌بندی آمبلر به چهار گروه اصلی A تا D تقسیم می‌شوند: گروه A یا بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) که موجب هیدرولیز پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌های وسیع الطیف و مونوباکتام ها می‌شوند، شامل TEM-1,TEM-2,SHV-1,VEB-1 می‌باشند. گروه B در برگیرندهٔ متالوبتالاکتامازهای (MBLs) وابسته به روی (Zn) بوده که قادر به هیدرولیز کاربا‌پنم‌ها هستند (SPM و GIM,IMP,VIM). گروه C که از آنها می‌توان به AmpC بتالاکتامازها اشاره نمود، قدرت تجزیهٔ سفومایسین‌ها و سفالوسپورین‌های اولیه را داشته و در نهایت گروه D، بتالاکتامازهایی با قدرت هیدرولیز بالا مانند اگزاسیلینازها یا OXA بر علیه اکساسیلین و کلوکساسین هستند(۵) .

امروزه ۵ نوع ESBL از کلاس A شامل SHV, TEM, VEB, PER, GES/IBC و کلاس D (OXA) از سودوموناس جداسازی شده است (۶). آنزیم‌های متالو بتالاکتاماز اولین بار در سال ۱۹۸۸ و در ژاپن گزارش شد که امروزه سودوموناس‌های تولید کنندهٔ MBLs در کل دنیا گزارش می‌شوند(۷). متالوبتالاکتامازها بوسیلهٔ تازوباکتام، سولباکتام و کلاولانیک اسید که از بازدارنده‌های بتالاکتامازها به شمار می‌روند، مهار نمی‌شوند. براساس گزارشات موجود سوش‌های سودوموناس دارای متالوبتالاکتاماز به دلیل توانایی هیدرولیز کرباپنم‌ها، خطری جدی در بیماران به شمار می روند. متالوبتالاکتاماز ها که توسط کروموزوم‌ها و یا پلاسمید ها کد میشوند ، دارای طیف وسیعی از سوبسترا ها از قبیل کلیهٔ بتالاکتامها به استثنای مونوباکتام آزترئونام می باشند(۸).

یکی دیگر از آنزیم‌های مقاومت به کاربا‌پنم ها مربوط به توانایی تولید آنزیم کاربا‌پنماز کلبسیلا پنومونیه (KPC) می‌باشد.. توانایی مقاومت به دیگر کلاس‌های آنتی بیوتیکی به علاوهٔ کاربا‌پنم ها قابل اهمیت بوده و می‌تواند در میان ارگانیسم‌های تولید کنندهٔ KPC رخ دهد. آنزیم KPC یک سرین کاربا‌پنماز است که توسط باسیل‌های گرم منفی از قبیل انتروباکتریاسه، آسینتوباکتر و سودوموناس تولید می‌شود. اهمیت این نوع مقاومت به دلیل توانایی مقاومت به تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام که یکی از انتخاب‌های مهم در درمان عفونت‌های زخم هستند، بواسطهٔ ارگانیسم‌های دارای این آنزیم می‌باشد. باکتری‌های تولید کنندهٔ KPC یک اورژانس در برخی از کشورها از قبیل یونان، ایران و آمریکای لاتین هستند(۹-۱۲). به علت افزایش مقاومت بویژه مقاومت چند دارویی(Muti drug resistant) در سودوموناس آئروژینوزا مشکلات فراوانی در زمینهٔ درمان عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم ایجاد شده است .

نظر به اهمیت سودوموناس در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و مرگ ومیر بالای ناشی از این عفونت‌ها و نیز افزایش مقاومت به آنتی بیوتیکها به ویژه از طریق تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز، تشخیص سریع و گزارش دهی وجود این سویه ها در بیمارستان‌ها موجب کنترل بهتر این سویه‌ها می‌گردد(۱۳).

باتوجه به نکات فوق و شیوع روزافزون مقاومت به بتالاکتامها بعنوان داروی اصلی درمان در *P.aeruginosa* و اهمیت عفونتهای سودومو نایی در بیماران بستری در بخش‌های سوختگی و نیز با توجه به اینکه میزان مقاومت به این دارو ها در ایران در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده و هنوز آمار دقیقی از میزان مقاومت نمونه‌های مقاوم در ایران ارائه نشده است، ضرورت اجرای یک مطالعه متاآنالیز با هدف تعیین میزان مقاومت متالوبتالاکتامازها در میان ایزوله‌های *P.aeruginosa* در ایران، در راستای شناخت دلایل ایجاد مقاومت، کاهش مقاومت دارویی و شناسایی و ردیابی سریع سویه های مولد احساس شد.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع فرا تحلیل بوده که با هدف تعیین میزان مقاومت متالوبتالاکتامازها در میان ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا در ایران انجام شد. این مطالعه به روش مرور مستندات و متاآنالیز منابع موجود انجام گرفته است. به منظور دسترسی به مطالعات انجام شده در این زمینه با استفاده از واژگان کلیدی فارسی و انگلیسی (همراه با ترکیبات احتمالی آن) شامل: سودوموناس، متالوبتالاکتاماز، شیوع، مقاومت، فراوانی و ایران در پایگاه‌های اطلاعاتی SID، Magiran, Google Scholar،Iranmedex، Science direct و Pubmed جستجوهای لازم بدون تعیین محدوده زمانی انجام شد.

در این پژوهش مطالعات انجام شده شامل مطالعات مقطعی و هم گروهی در کشور ایران در زمینه ی بررسی میزان مقاومت

متالوبتالاکتاماز در میان ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا مورد توجه بود. در ابتدا لیستی از عناوین و چکیده کلیه مقالات موجود در پایگاه های اطلاعاتی فوق تهیه و به صورت مستقل بررسی شد. سپس مقالات مرتبط وارد فرایند مطالعه شدند. معیار اصلی ورود (Inclusion Criterion) مقاله های مختلف به این مطالعه، اشاره به برآورد میزان مقاومت متالوبتالاکتامازها در میان ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا بود. برای جلوگیری از سو گرایی، جست و جو توسط ۲ نفر از پژوهش گران به صورت مستقل از هم انجام گرفت و نتایج جست و جوهایی که تکراری بودند از مطالعه حذف گردیدند. بر این اساس در اولین مرحله تعداد ۱۱۰ مقاله انتخاب و بررسی شد. پس از مرور عناوین تعداد ۸۳ مقاله انتخاب شد. در مرحله ارزیابی کیفی چکیده، مقالاتی که به لحاظ حجم نمونه نماینده واقعی جمعیت اصلی نبوده و یا از روش تصادفی برای تعیین نمونه ها استفاده نکرده بودند و همچنین مقالات دارای ایرادات روش شناسی تحقیق از مطالعه خارج شدند. در نهایت تعداد ۴۴ مقاله منتشر شده در سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۳ جهت ورود به مرحله فراتحلیل انتخاب شدند.

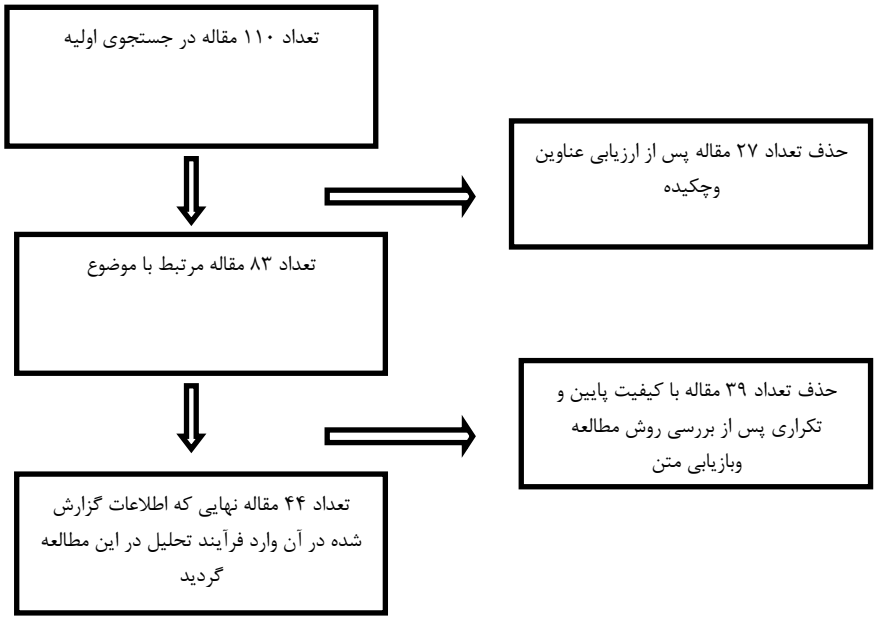
اطلاعات مورد نیاز در هر مقاله به منظور تجزیه و تحلیل، شامل اطلاعات مربوط به موضوع، عنوان، نام مجله و نویسنده (Bibliographic data) و اطلاعات متدلوژیکی (Methodological Information) شامل روش مطالعه و نوع طرح جمع آوری گردید و از داده های کلی هر مطالعه از جمله حجم نمونه، میزان شیوع، محل انجام مطالعه، زمان و اطلاعات مورد نیاز دیگر به شکل Aggregate data استفاده شد(نمودار۱).

واریانس هر مطالعه با توجه به توزیع دو جمله‌ای محاسبه شد. وزنی که به هر مطالعه داده شد بر اساس تعداد نمونه و واریانس مطالعه بود. برای سنجش ناهمگنی در مطالعات از شاخص Q و آماره I^2 استفاده شد. در صورت وجود ناهمگنی در مطالعات (هتروژنسیتی) برای ترکیب مطالعات از روش مدل اثرات تصادفی استفاده شد. آنالیز در زیر گروه ها بر اساس منطقه، روش تشخیص، ژن و ...انجام شد. در مورد میزان مقاومت به یک یا صفر نزدیک بود که برای تثبیت واریانس از تبدیل زیر استفاده شد.

$$t=\mathbf{Sin}^{-1}\sqrt{\frac{n}{N+1}}+\mathbf{Sin}^{-1}\sqrt{\frac{n+1}{N+1}}$$

که در آن n تعداد نمونه در هر گروه می‌باشد. واریانس t از فرمول زیر محاسبه شد.

$$Var\,(t)=\frac{1}{N+15}$$



نمودار ۱- فلوچارت بررسی و ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

یافته ها

در جستجوی اولیه در پایگاه‌های اطلاعاتی ذکر شده تعداد ۱۱۰ مقاله جمع آوری گردید که پس از اعمال معیارهای ورود به فرآیند آنالیز، تعداد ۴۴ مقاله واجد شرایط با تعداد نمونه ۶۷۷۱ انتخاب شدند. در ۴۴ مقاله مورد بررسی همگی شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز را به صورت کلی گزارش کرده بودند و در نهایت تجزیه و تحلیل نهایی بر اساس ۴۴ مقاله صورت گرفت. بر اساس این ۴۴ مقاله ۶۷۷۱ مورد مقاومت متالوبتالاکتاماز بررسی شده بود. جزئیات میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز به تفکیک مناطق مختلف در جدول ۱ آمده است(به دلیل تحلیل آماری، از برخی مقالات چندین بار استفاده شده و به عنوان مطالعه‌ایی جداگانه در نظر گرفته شده‌اند).

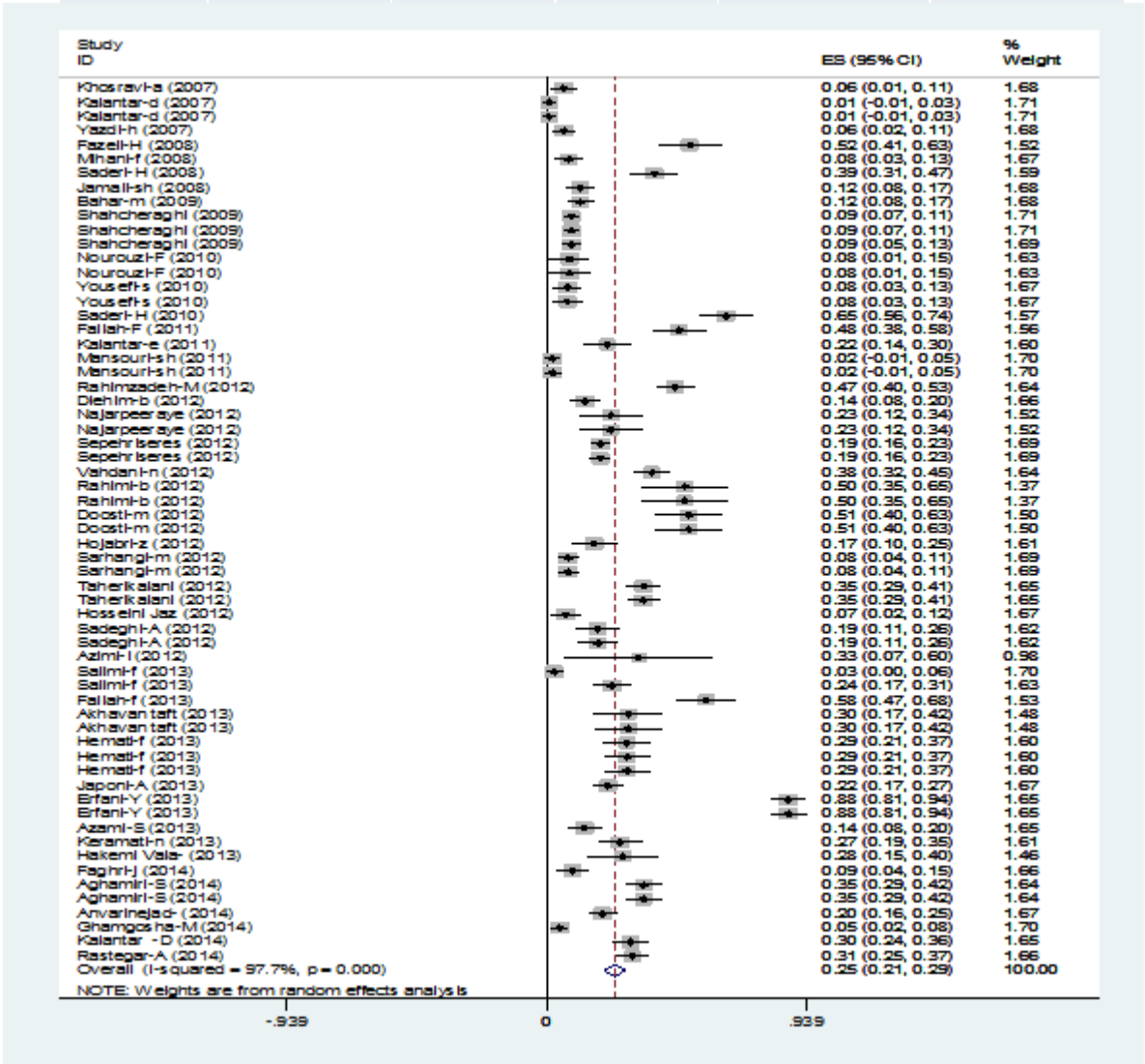
جدول ۱- مشخصات تعدادی از مطالعات وارد شده به مرحله متاآنالیز

فلاح	تهران	۲۰۱۱	۱۰۰	CDDT	٪۴۸	bla IMP
فاضلی	اصفهان	۲۰۰۸	۷۹	CDT	٪۸/۵۱	bla VIM
بهار	تهران	۲۰۰۹	۱۸۶	CDT	٪۳/۱۲	bla VIM
نجارپیرایه	تهران	۲۰۱۲	۵۶	CDT	٪۲/۲۲	blaIMP /blaVIM
خسروی	اهواز	۲۰۰۷	۱۰۰	CDT	٪۶	blaVIM
یوسفی	تبریز	۲۰۱۰	۱۰۴	DDST	٪۶/۷	IMP/blaVIM
سپهری سرشت	تهران	۲۰۱۲	۴۸۳	CDT	٪۴/۱۹	blaIMP/blaVIM
شاهچراغی	تهران	۲۰۰۹	۶۱۰	DDST	٪۹	blaVIM
کلانتر	کردستان	۲۰۱۱	۱۰۰	DDST	٪۲۲	blaVIM
رحیمی	اراک	۲۰۱۲	۴۰	CDT	٪۵۰	blaVIM/blaIMP
دوستی	زنجان	۲۰۱۲	۷۰	DDST	٪۴/۵۱	blaVIM/blaIMP
سلیمی	تهران	۲۰۱۳	۱۳۵	CDDT	٪۹/۲	blaVIM/blaIMP
حجبری	تبریز	۲۰۱۲	۹۲	DD	٪۳/۱۷	blaIMP
میهنی	اهواز	۲۰۰۸	۱۰۰	E-test	٪۸	blaVIM
همتی	زنجان	۲۰۱۳	۱۲۰	CDT	٪۱/۲۹	SIM/SPM/IMP
آقامیری	تهران	۲۰۱۴	۲۱۲	DDST	٪۳/۳۵	blaVIM/blaIMP
سرهنگی	شیراز	۲۰۱۲	۲۴۰	DDST	٪۷/۹	blaVIM/blaIMP
طاهری کلائی	تهران	۲۰۱۲	۲۵۵	CDT/ DDST	٪۳۵/۲	blaIMP
صادقی	اراک	۲۰۱۲	۱۰۸	CDT	٪۱۸/۵	blaVIM/blaIMP
غمگشا	زاهدان	۲۰۱۴	۱۹۱	E-test	٪۷/۴	blaVIM

از تعداد ۶۷۷۱ نمونه بررسی شده، میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز ۲۵ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪:۲۹-۲۱) برآورد شدکه بالاترین میزان مقاومت ۸۸ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۹۴-۸۱) در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۳ توسط عرفانی و همکاران در مرکز کشور و کمترین میزان مقاومت در مطالعه کلانتر و همکاران با شیوع یک درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۳-۱) در سال ۲۰۰۷ و در جنوب شرقی کشور مشاهده شد(جدول ۲، نمودار ۲).

جدول ۲- میزان فراوانی مقاومت متالوبتالاکتاماز در مطالعات انجام شده به تفکیک منطقه

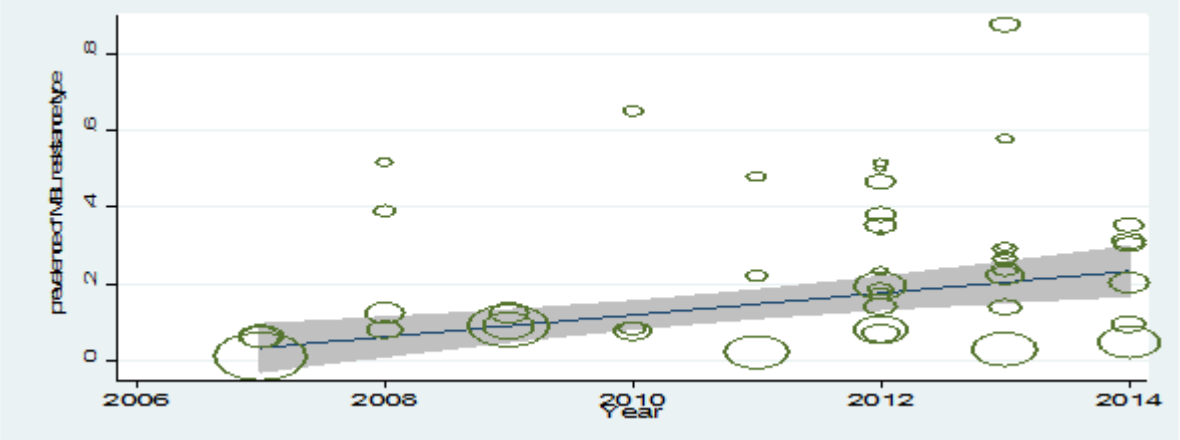
منطقه	مرکز	جنوب	جنوب شرقی	غرب	شمال غربی
تعداد مطالعه	۳۶	۱۰	۵	۱	۱۰
تعداد نمونه	۴۲۵۹	۱۴۲۶	۳۸۰	۱۰۰	۶۰۶
٪95 CI	(۳۷-۲۵)۳۱	(۲۱-۸)۱۵	(۳-۱)۲	(۳۰-۱۴)۲۲	(۳۴-۱۶)۲۵



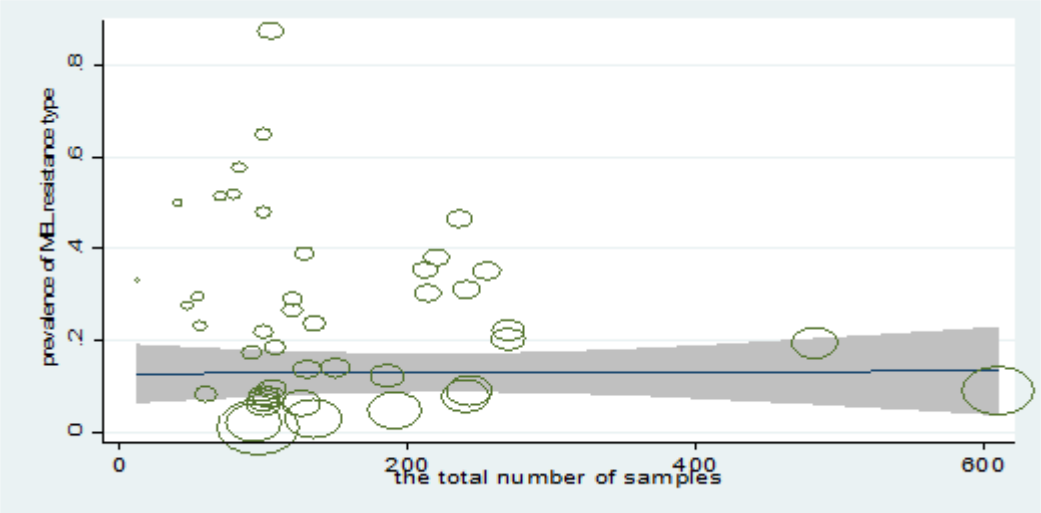
نمودار ۲- توزیع کل مقالات بر اساس بررسی میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز(هرکدام از پاره خط ها فاصله اطمینان ۹۵٪ و علامت لوزی برآورد میزان کلی استفاده از روش‌های مورد نظر و فاصله اطمینان را نشان می دهد).

در نمودارهای ۳ و ۴ به ترتیب میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز براساس سال انجام مطالعه و تعداد نمونه ها نشان داده شده است.

همبستگی بین میزان شیوع مقاومت و سال انجام مطالعه و نیز تعداد نمونه معنی دار نبود



نمودار ۳- همبستگی بین میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز و سال انجام مطالعه(اندازه دایره بزرگی نمونه را نشان می دهد).



نمودار ۴-

همبستگی بین میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز و تعداد کل نمونه(اندازه دایره بزرگی نمونه را نشان می دهد).

در میان ژن‌های درگیر در مقاومت متالوبتالاکتاماز، ژن VIM با میزان شیوع ۶۴ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۷۹-۴۸) بیشترین فراوانی، سپس IMP با شیوع ۳۳ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۹-۱۸)، SPM و SIM در رتبه بعد قرار دارند. بالاترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مقالات مربوط به مقاومت ۸۱ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۸۷-۷۴) به سفیپیم و کمترین مقاومت در ایمی پنم و به میزان ۴۹ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۰-۳۸) مشاهده گردید. بیشترین مطالعات انجام شده در این مورد در مرکز و کمترین مطالعات انجام شده در غرب و جنوب شرقی کشور بوده است. از میان ۴۲ بررسی انجام گرفته ۴ مطالعه (۹/۵۲٪) در جنوب کشور، ۲۵ مطالعه (۵۹/۵۲٪) در مرکز کشور، ۹ مطالعه (۱۴/۵۱٪) در شمال غربی کشور، یک مطالعه (۲/۳۸٪) در غرب کشور و نیز ۳ مطالعه (۷/۱۴٪) در جنوب شرقی کشور بوده است(جدول ۳).

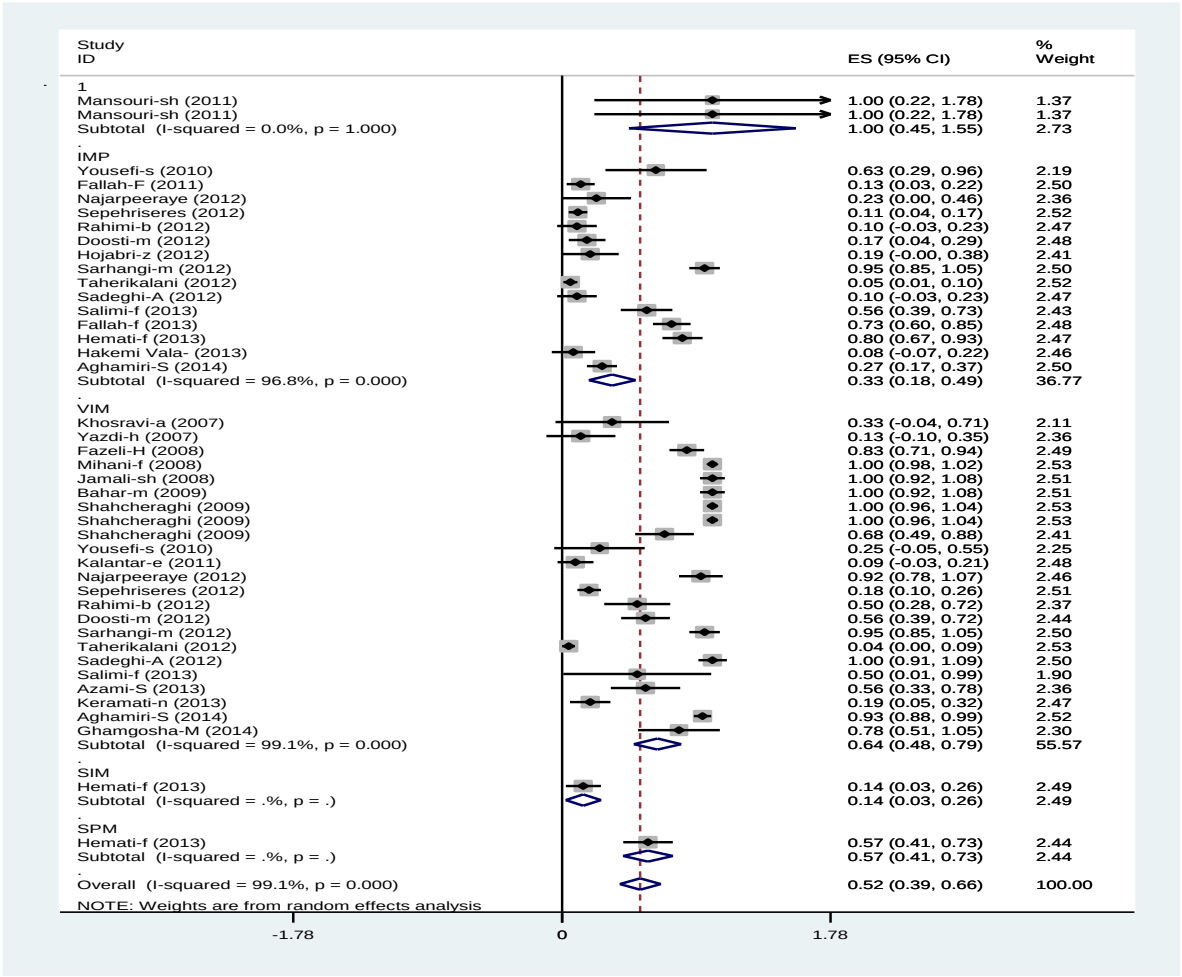
جدول ۳ - پراکندگی مطالعات انجام شده بر روی میزان شیوع ژن‌های مقاومت متالوبتالاکتاماز بررسی شده بر حسب منطقه

تعداد مطالعه	۲۵	۴	۳	۱	۹
95٪ CI	(۰/۳۲-۰/۶۹)	(۱/۰۳-۰/۸۲)	(۱/۰۶-۰/۵۸)	(-۰/۰۳- ۰/۲۱)	(۰/۵۲-۰/۲۰)
	۰/۵۱	۰/۹۳	۰/۸۲	۰/۰۹	۰/۳۸
I^2 (%)	۷۸/۱	۹۳/۳	۹۹/۱	۰	۹۱/۱

در میان ژن‌های درگیر در مقاومت متالوبتالاکتاماز، ژن VIM با میزان شیوع ۶۴ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۷۹-۴۸) بیشترین فراوانی، سپس IMP با شیوع ۳۳ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۹-۱۸) و SPM و SIM در رتبه بعد قرار دارند(جدول ۴، نمودار ۵).

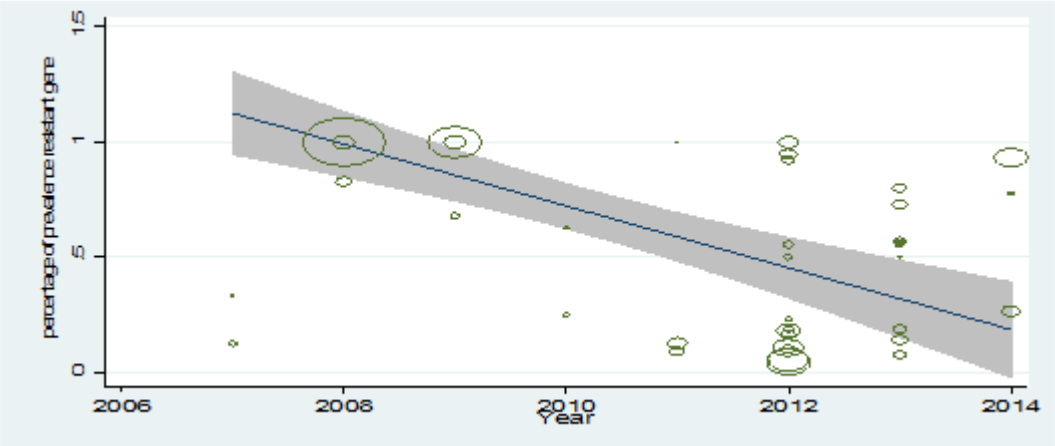
جدول ۴- میزان مقاومت متالوبتالاکتاماز براساس ژن های بررسی شده

Genes	Number of study	I^2 (%) (95%CI)
Total	40	99.1 0. 52(0.30-0.66)
IMP	15	96.8 0.33(0.18-0.49)
VIM	23	99.1 0.64(0.48-0.79)
SIM	1	0 0.14(0.03-0.26)
SPM	1	0 0.57(0.41-0.73)



نمودار ۵- شیوع ژن‌های مرتبط با مقاومت متالوبتالاکتاماز براساس مطالعات انجام گرفته(هرکدام از پاره خط ها فاصله اطمینان ۹۵٪ و علامت لوزی برآورد میزان کلی شیوع و فاصله اطمینان را نشان می دهد).

میزان شیوع ژن مقاومت در طی سال های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۴، روند نزولی داشته است اما همبستگی بین میزان شیوع ژن مقاومت و سال انجام مطالعه معنی دار نبود(نمودار۶).



نمودار ۶- همبستگی میزان شیوع ژن مقاومت و سال انجام مطالعه با استفاده از متا رگرسیون(اندازه دایره بزرگی نمونه را نشان می دهد)

در مقالات بررسی شده مقاومت به ۱۶ انتی بیوتیک شامل: ایمی پنم، مروپنم، سفتازیدیم، کاربنی سیلین، تیکارسیلین، سفوتاکسیم، سفتی زوکسیم، سفتریاکسون، سفیپیم، آزترئونام، پیپراسیلین، پیپراسیلین-تازوباکتام، توبرامایسین، آمیکاسین، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین سنجیده شده بود. بالاترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در مقالات، مربوط به مقاومت ۸۵ درصدی (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۸۷-۷۴) به سفیپیم و کمترین مقاومت در ایمی پنم به میزان ۴۹ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۰-۳۸) مشاهده گردید(جدول ۵).

جدول ۵- میزان مقاومت به آنتی بیوتیک های مختلف براساس تعداد مقالات

ایمی پنم	۹۸/۶	۰/۴۹(۰/۳۹-۰/۵۸)	۴۲
مروپنم	۹۸	۰/۶۱(۰/۵۳-۰/۶۹)	۱۹
سفتازیدیم	۹۶	۰/۶۳ (۰/۵۶-۰/۷۰)	۳۶
کاربنی سیلین	۹۲/۲	۰/۵۲ (۰/۲۲-۰/۸۱)	۷
تیکارسیلین	۹۹/۱	۰/۵۸ (۰/۳۷-۰/۸۰)	۱۱
سفوتاکسیم	۹۷/۹	۰/۶۰ (۰/۴۹-۰/۷۲)	۱۴
سفتی زوکسیم	۹۶/۷	۰/۶۶ (۰/۶۶-۰/۷۶)	۱۵
سفتریاکسون	۹۲/۱	۰/۷۳ (۰/۶۳-۰/۸۳)	۸
سفی پیم	۹۳/۹	۰/۸۵ (۰/۸۰-۰/۹۰)	۱۳
آزترئونام	۹۶	۰/۷۴ (۰/۶۳-۰/۸۴)	۱۱
پیپراسیلین	۹۵/۶	۰/ ۶۴ (۰/۵۵-۰/۷۳)	۱۹
پیپراسیلین-تازوباکتام	۹۵/۴	۰/۷۱ (۰/۵۸-۰/۸۳)	۸
توبرامایسین	۹۸۷/۱	۰/۷۲ (۰/۶۰-۰/۸۴)	۹
آمیکاسین	۹۷	۰/۵۰ (۰/۳۹-۰/۶۱)	۲۲
جنتامایسین	۹۳	۰/۵۶ (۰/۴۸-۰/۹۴)	۲۵
سیپروفلوکساسین	۹۷/۸	۰/۵۲ (۰/۴۱-۰/۶۳)	۲۴

بحث

مطالعهٔ حاضر با هدف تعیین میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز در میان ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا به روش متاآنالیز طی سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۳ صورت گرفته است. در نهایت ۶۷۷۱ نمونه در ۴۴ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۶۷۷۱ نمونه از ۴۴ مقاله بررسی شد. میزان شیوع مقاومت متالوبتالاکتاماز ۲۵ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪:۲۹-۲۱) برآورد شد. بالاترین میزان مقاومت ۸۸ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۹۴-۸۱) در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۳ توسط عرفانی و همکاران در مرکز کشور و کمترین میزان مقاومت در مطالعه کلانتر و همکاران با شیوع یک درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۳-۱) سال ۲۰۰۷ در جنوب شرقی کشور مشاهده می شود. در میان ژن‌های درگیر در مقاومت متالوبتالاکتاماز، ژن VIM با میزان شیوع ۶۴ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۷۹-۴۸) بیشترین فراوانی، سپس IMP با شیوع ۳۳ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۹-۱۸) و SPM و SIM در رتبه بعد قرار دارند. بالاترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در مقالات، مربوط به مقاومت ۸۱ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۸۷-۷۴) به سفیپیم و کمترین مقاومت در ایمی پنم به میزان ۴۹ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۰-۳۸) مشاهده گردید.

سویه های تولید کنندهٔ متالوبتالاکتاماز عامل عفونت هایی هستند که درمان آنها مشکل بوده و مقاومت بالایی به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها از قبیل بتالاکتام ها، آمینوگلیکوزیدها، فلوروکینولون ها، ماکرولیدها، سفالوسپورین ها، کرباپنم ها و دیگر داروهای مورد استفاده در درمان دارند و همین امر منجر به افزایش میزان مرگ

ومیر می گردد(۱۴). افزایش در طیف و تنوع متالوبتالاکتامازها در ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا موجب محدودیت درمانی بویژه در سه قاره آسیا، اروپا و آمریکای مرکزی همراه با استفاده از رژیم های دارویی ترکیبی شده است(۱۵).

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می دهد که میزان شیوع متالوبتالاکتاماز در میان ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا بالا بوده و شناسایی ایزوله های مقاوم به کرباپنم ها به دلیل مقاوم بودن سویه های متالوبتالاکتاماز به تمام بتالاکتام ها به عنوان گزینه های مناسب در درمان عفونت های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا حائز اهمیت بالایی می باشد.

کرباپنم ها در برابر بتالاکتاماز ها مقاوم بوده و در صورت بروز مقاومت به پنی سیلین و سفالوسپورین ها جایگزین مناسبی جهت درمان می باشند(۱۶). به دلیل مقاومت آنتی بیوتیکی بالای ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا تولید کننده متالوبتالاکتاماز و نیز ایجاد عفونت های شدید از قبیل سپتی سمی ، پنومونی، خطر مرگ و میر نیز افزایش پیدا میکند. با توجه به این نکات بروز مقاومت به این آنتی بیوتیک ها دارای اهمیت بوده و یک معضل جدی در درمان عفونت های بیمارستانی ناشی از سودوموناس آئروژینوزا می باشد. ژن‌های کد کنندهٔ متالو بتالاکتاماز توسط عناصر ژنتیکی متحرک از قبیل اینتگرون و پلاسمید منتقل می شوند و به آسانی در بین سویه های حساس منتقل شده و موجب مقاومت به آنتی بیوتیک های مختلف میگردند(۱۷). مطالعات اخیر نشان دهنده روند رشد سویه های تولید کنندهٔ متالوبتالاکتاماز در کشور بوده است. برای مثال در مطالعهٔ انجام شده توسط فلاح و همکاران که سال ۱۳۹۰ در بیمارستان شهید مطهری تهران بر روی ۸۳ سویهٔ مقاوم به ایمی پنم انجام شد ، مشخص گردید که ۴۸ سویه مولد آنزیم متالوبتالاکتاماز بودند. در این مطالعه همه سویه های تولید کننده متالوبتالاکتاماز به آنتی بیوتیک های ایمی پنم، مروپنم، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، کاربنی سیلین، آزترونام، ۱۰۰٪ مقاومت نشان دادند(۱۸).

در پژوهشی که سال ۱۳۸۸ توسط فاضلی و همکاران در بیمارستان امام موسی کاظم شهر اصفهان بر روی ۷۹ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا انجام گرفت، ۴۱ سویه مقاوم به ایمیپنم، تولید کننده متالوبتالاکتاماز و ۳۴ سویه حاوی ژن VIM بودند(۱۹). تفاوت در میزان متالوبتالاکتاماز میتواند با نوع عفونت، نوع روش استفاده شده و نیز تفاوت مقاومت در مناطق مختلف رابطه داشته باشد. به دلیل وجود دلایل متفاوت در مقاومت به کرباپنم ها به نظر میرسد برای تائید وجود ژن‌های متالوبتالاکتاماز استفاده از روش PCR ضروری باشد. در پژوهشی دیگر که توسط خسروی وهمکارش درسال ۱۳۸۶برروی ۱۰۰ایزوله سودوموناس آئروژینوزاجدا شده از همین تعداد بیمار سوختگی بستری در بیمارستان طالقانی اهواز انجام شده ،ایزوله های متالوبتالامتاماز مثبت تن‌ها دارای ژن VIM بوده و ژن IMPدر آنها مشاهده نشد. بیشترین حساسیت نسبت به پیپراسیلین و کمترین به سفی پیم بوده است(۲۰). در بررسی انجام شده در سال ۱۳۸۴ در بیمارستانهای امام خمینی و مرکز طبی کودکان توسط شاهچراغی و همکاران بروی ۳۵۰ سویه سودوموناس آئروژینوزا مولد متالوبتالاکتاماز نشان داد که این سویه ها نسبت به ایمی پنم بیشترین حساسیت و نسبت به سفتی زوکسیم بیشترین مقاومت را دارندو از نوع IMP-1بودند. همچنین در بررسی انجام شده در سال ۱۳۸۸ توسط شاهچراغی و همکاران برروی ژن‌های متالوبتالاکتاماز در ۲۴۳سویه سودوموناس ائروژینوزا ایزوله شده از بیمارستان امام خمینی تهران؛ bla_{VIM-1}ژن غالب در سویه های سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به ایمی پنم از نمونه های کلینیکی مورد بررسی بود و سایر ژن‌ها در انها یافت نشد(۲۱).

نتیجه گیری

نتایج مطالعات نشان میدهد که میزان مقاومت آنتی بیوتیکی ناشی از متالوبتالاکتاماز به ویژه نسبت به داروهای موثر در روند درمان در کشور در ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا رو به افزایش بوده است، البته به دلیل عدم وجود مطالعات کافی در کل بخش های کشور نمی توان به درستی آمار دقیقی در باره شیوع این نوع مقاومت، ژن‌های دخیل در آن و مقاومت داروئی ناشی از آن، ارائه نمود. با این وجود، به دلیل اهمیت بالای سودوموناس آئروژینوزا به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب بیمارستانی، جداسازی سویه های دارای این نوع مقاومت جهت تشخیص درمان مناسب و در راستای آن، جلوگیری از پیشرفت و شیوع بیشتر آنها توصیه می گردد.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری و کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی ایلام جهت تامین اعتبار مالی پروژه و همچنین به جهت مساعدت های لازم تشکر و قدردانی می شود.

REFERENCES

1- Fallah F, Shams Borhan R, Gholinejad Z, Zahirnia Z, Adabiyan S, Sattarzadeh Tabrizi M, Hashemi A. Detection of *blaIMP* and *blaVIM* Metallo-beta-lactamases genes in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from wound of burnt patients in tehran shahid motahari hospital during 2011, Iran. Qom Univ Med Sci J 2013;7(5):21-27. [Full Text in Persian]
2- Fazeli H, Moslehi Z, Irajian G, Salehi M. Determination of Drug resistance patterns and detection of bla-VIM gene in Pseudomonas aeruginosastrains Isolated from burned patients in the Emam Mosa Kazem hospital, Esfahan, Iran (2008-9).. Iran J Med Microbiol. 2010; 3 (4) :1-8
3- Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with β-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2002;46(9):2920-5.
4- Spencer R. Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 1996;15(4):281-5.
5- Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. Archives of Internal Medicine. 1999;159(10):1127-32.
6- Luzzaro F, Endimiani A, Docquier J-D, Mugnaioli C, Bonsignori M, Amicosante G, et al. Prevalence and characterization of metallo-β-lactamases in clinical isolates of pseudomonas aeruginosa☆. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2004;48(2):131-5.
7- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-lactamases. Antimicrobial Agents and chemotherapy. 2010;54(3):969-76.
8- Knothe H, Shah PDP, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Serratia marcescens. Infection. 1983;11(6):315-7.
9- Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, Izumikawa K, Mine M, Aoki S, et al. Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo-β-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa. Clinical infectious diseases. 2003;37(1):26-32.
10- Altoparlak U, Aktas F, Celebi D, Ozkurt Z, Akcay MN. Prevalence of metallo-β-lactamase among Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolated from burn wounds and in vitro activities of antibiotic combinations against these isolates. Burns. 2005;31(6):707-10.
11- Vahdani M, Azimi L, Asghari B, Bazmi F, Lari AR. Phenotypic screening of extended-spectrum ß-lactamase and metallo-ß-lactamase in multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa from infected burns. Annals of burns and fire disasters. 2012;25(2):78.
12- Poirel L, Nordmann P, Lagrutta E, Cleary T, Munoz-Price LS. Emergence of KPC-producing Pseudomonas aeruginosa in the United States. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;54(7):3072-.
13- Robledo IE, Aquino EE, Vázquez GJ. Detection of the KPC gene in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter baumannii during a PCR-based nosocomial surveillance study in Puerto Rico. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(6):2968-70.
14- Lari AR, Azimi L, Rahbar M, Fallah F, Alaghehbandan R. Phenotypic detection of Klebsiella pneumoniae carbapenemase among burns patients: first report from Iran. Burns. 2013;39(1):174-6.
15- Sacha P, Wieczorek P, Hauschild T, Zórawski M, Olszańska D, Tryniszewska E. Metallo-beta-lactamases of Pseudomonas aeruginosa--a novel mechanism resistance to beta-lactam antibiotics. Folia Histochemica et cytobiologica. 2008;46(2):137-6.
16- Roy S, Singh AK, Viswanathan R, Nandy RK, Basu S. Transmission of imipenem resistance determinants during the course of an outbreak of NDM-1 Escherichia coli in a sick newborn care unit. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011:dkr376.

17- Manson W, Klasen H, Sauer E, Olieman A. Selective intestinal decontamination for prevention of wound colonization in severely burned patients: a retrospective analysis. Burns. 1992;18(2):98-102.
18- Shenoy S, Baliga S, Saldanha D, Prashanth H. Antibiotic sensitivity patterns of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from various clinical specimens. Indian journal of medical sciences. 2002;56(9):427.
19- Srikumar R, Kon T, Gotoh N, Poole K. Expression of Pseudomonas aeruginosaMultidrug Efflux Pumps MexA-MexB-OprM and MexC-MexD-OprJ in a Multidrug-Sensitive Escherichia coli Strain. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1998;42(1):65-71.
20- Khosravi AD, Mihani F. Detection of metallo-β-lactamase–producing Pseudomonas aeruginosa strains isolated from burn patients in Ahwaz, Iran. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2008;60(1):125-8.
21- Shahcheraghi F, Nikbin VS, Feizabadi MM. Identification and genetic characterization of metallo-beta-lactamase-producing strains of Pseudomonas aeruginosa in Tehran, Iran. The new microbiologica. 2010;33(3):243.