



مقایسه پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی ژن‌های بتالاکتاماز کلاس A در ایزوله‌های

سودوموناس آئروژینوزا در دو بازه زمانی در سال‌های ۱۳۹۹ و ۱۴۰۳

نور طالب‌زیداد^۱، آرزو طاهرپور^۲، خالد رحمانی^۱، منصور صدیقی^{۳*}، خلیل عزیزیان^{۳،۱}

۱- مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۲- گروه میکروپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۳- مرکز تحقیقات ژن‌نوز، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۳۰، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۱۲

چکیده

مقدمه: سودوموناس آئروژینوزا یک پاتوژن بیمارستانی به ویژه در عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی است که به دلیل مکانیسم‌های ذاتی مقاومت ضد میکروبی و تمایل به ایجاد مقاومت چند دارویی (MDR) اهمیت بالینی فزاینده‌ای دارد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۰۲ جدایه بالینی سودوموناس آئروژینوزا از بیمارستان‌های شهر سنندج، شامل ۵۴ جدایه از سال ۱۳۹۹ و ۴۸ جدایه از سال ۱۴۰۳ جمع‌آوری شد. آزمایش حساسیت ضد میکروبی با استفاده از روش انتشار دیسک انجام شد. با روش‌های مولکولی مهم‌ترین ژن‌های ESBLs آنزیم‌های کلاس A شامل blaTEM، blaSHV و blaCTX-M با استفاده از PCR معمولی شناسایی شدند. سپس نتایج بدست آمده در دو بازه زمانی با هم دیگر مقایسه شدند.

نتایج: فراوانی ژن blaSHV کاهش (۷۴/۱ به ۷۰/۸) نشان داد، در حالی که فراوانی ژن blaTEM افزایش (۵۴/۲ به ۶۴/۳) یافته است. مقاومت به سفنازیدیم از ۶۳٪ به ۷۵٪ افزایش یافت و در حالی که کارباپنم‌ها (مروپنم و ایمپنم) اثربخشی برتر خود را حفظ کردند. از ۱۰۲ ایزوله مورد بررسی به ترتیب ۳۵ و ۳۸ ایزوله ESBL و MDR بودند.

نتیجه‌گیری: این مقایسه در دو بازه زمانی، شیوع فزاینده ژن blaCTX و blaTEM را با افزایش متناظر در مقاومت به بتالاکتام در میان ایزوله‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا نشان می‌دهد. این روندهای زمانی و افزایش فراوانی مقاومت، نیاز فوری به برنامه‌های نظارتی مولکولی پیشرفته و ابتکارات نظارت بر درمان ضد میکروبی جدید را برای کاهش پیشرفت مقاومت چند دارویی در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی را برجسته می‌کند.

واژه‌های کلیدی: سودوموناس آئروژینوزا، پروفایل ضد میکروبی، بتالاکتاماز کلاس A، ESBL.

*نویسنده مسئول: بلوار پاسداران، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، تلفن: ۰۸۷۳۳۲۲۹۳۹۳، نمابر: ۰۸۷۳۳۲۲۳۶۰۰ Email: mansour.sedighi60@yahoo.com, k.azizian86@gmail.com

ارجاع: طالب زیداد نور، طاهرپور آرزو، رحمانی خالد، صدیقی منصور، عزیزیان خلیل. مقایسه پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی ژن‌های بتالاکتاماز کلاس A در ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا در دو بازه زمانی در سال‌های ۱۳۹۹ و ۱۴۰۳. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۲۱(۱):۷۲-۶۶.



مقدمه

سودوموناس آئروژینوزا یک باکتری گرم منفی و فرصت‌طلب است که به‌عنوان یکی از عوامل اصلی در عفونت‌های بیمارستانی (HAIs)، به ویژه در میان افراد دارای نقص ایمنی و بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مانند فیبروز کیستیک و بدخیمی‌ها شناخته می‌شود (۱ و ۲). سازگاری این ارگانیسم با محیط‌های مختلف، مقاومت ضد میکروبی ذاتی و توانایی تشکیل بیوفيلم، به‌طور قابل توجهی در بیماری‌زایی و پایداری آن در محیط‌های بالینی نقش دارد (۳). مطالعات متعددی بر تهدید فزاینده ناشی از جدایه‌های مقاوم به چند دارو (MDR) سودوموناس آئروژینوزا تأکید کرده‌اند. یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز جامع توسط ابن‌عباس و همکاران، میزان مقاومت متفاوتی را در جمعیت‌های ایران و خاورمیانه گزارش کرد که شیوع بالای سویه‌های MDR را برجسته می‌کند (۴). همچنین تنوع ژنومی و توزیع ژن مقاومت جدایه‌های سودوموناس آئروژینوزا در ایران، حضور قابل توجه کارباپنم‌ها را نشان می‌دهد (۵).

مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سودوموناس آئروژینوزا چند عاملی هستند. این مکانیسم‌ها شامل تولید بتالاكتامازهایی مانند بتالاكتامازهای طیف گسترده (ESBLs)، کاهش نفوذپذیری غشای خارجی، پمپ‌های افلاکس و جهش در جایگاه هدف هستند (۶). به‌طور خاص، شیوع ژن‌های ESBL کلاس A شامل blaTEM، blaSHV و blaCTX در بین ایزوله‌های بالینی در سطح جهانی ثبت شده است و به‌دلیل توانایی آنها در هیدرولیز طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاكتام (۷) بسیار نگران‌کننده است. علیرغم در دسترس بودن ترکیبات جدیدتر مهارکننده بتالاكتام-β-لاكتاماز، گزینه‌های درمانی همچنان محدود هستند و درمان تجربی نامناسب به نتایج ضعیف منجر می‌شود. به همین دلیل، نظارت بر ضد میکروبی و برنامه‌های نظارت مولکولی در مدیریت گسترش سویه‌های مقاوم و اطلاع‌رسانی در مورد رژیم‌های درمانی مؤثر ضروری شده‌اند (۸).

هدف از مطالعه حاضر، بررسی مشخصات مقاومت ضد میکروبی و شیوع ژن‌های بتالاكتاماز کلاس A (blaTEM، blaSHV و blaCTX) در بین ایزوله‌های گذشته (۱۳۹۹) و اخیر (۱۴۰۳) سودوموناس آئروژینوزا از بیمارستان‌های سنج، ایران است. ضرورت این تحقیق ناشی از افزایش جهانی و محلی سویه‌های MDR و نیاز به داده‌های اپیدمیولوژیک به‌روز برای اطلاع‌رسانی در مورد تصمیمات بالینی است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه Comparative cross-sectional study، تمام جدایه‌های سودوموناس آئروژینوزا که در تابستان و پاییز ۱۴۰۳ از بیمارستان‌های سنج، ایران، جمع‌آوری شده بودند، جمع‌آوری شدند. جدایه‌ها از نمونه‌های بالینی مختلف از جمله سواب زخم، ترشحات تنفسی، ادرار و خون جمع‌آوری شدند. همچنین برای مقایسه زمانی، ۵۴ جدایه

جمع‌آوری شده از سنج در سال ۱۳۹۹ انتخاب شدند. تکنیک‌های استاندارد میکروبیولوژیکی و بیوشیمیایی مانند آزمایش اکسیداز، استفاده از سیترات، آزمون O/F، محیط سیتريمايد و توليد رنگدانه برای شناسایی استفاده شد (۱). همچنین ایزوله‌های جدا شده با روش PCR مورد تأیید قرار گرفتند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان (IR.MUK.REC.1403.286) تأیید شد. در انتها سویه‌ها در محیط مایع تربیتون سویا (Merk آلمان) حاوی ۱۵٪ گلیسرول (Merk آلمان) در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد ذخیره گردید. در مطالعه حاضر از سویه P. aeruginosa ATCC 27853 به‌عنوان کنترل مثبت استفاده شد.

آزمایش حساسیت ضد میکروبی با استفاده از روش انتشار دیسک کربی-بائر روی پلیت‌های آگار مولر-هینتون، مطابق با دستورالعمل‌های مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI، 2025) انجام شد (۹). آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در این مطالعه شامل: سفنازیدیم (۳۰ میکروگرم)، سفیم (۳۰ میکروگرم)، مروپنم (۱۰ میکروگرم)، ایمپنم (۱۰ میکروگرم)، آزترئونام (۳۰ میکروگرم)، توبرامایسین (۱۰ میکروگرم)، پیراسیلین-تاروباكتام (۱۰/۱۰۰ میکروگرم) و سفنازیدیم-کلاولانیک اسید (۲۰/۳۰ میکروگرم) بودند. تمام دیسک‌های مورد استفاده در این مطالعه از شرکت MAST انگلستان تهیه شده بودند. پس از انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت، هاله‌های عدم رشد اندازه‌گیری و قطر هاله‌های عدم رشد اندازه‌گیری شده با استفاده از دستورالعمل‌های CLSI M100 به‌صورت حساس، متوسط یا مقاوم تفسیر و گزارش شدند (۹). همچنین فراوانی مقاومت چنددارویی (MDR) در ایزوله‌ها مورد بررسی قرار گرفت، MDR، مقاومت دارویی است که در آن باکتری به دست‌کم به یک آنتی‌بیوتیک در سه یا بیشتر از سه دسته آنتی‌بیوتیکی مقاوم باشد.

تشخیص فنوتیپی تولید ESBL با استفاده از آزمون سینرژی دیسک دوگانه (DDST: Double disc synergy test) با سفنازیدیم و دیسک‌های سفنازیدیم-کلاولانیک اسید انجام شد. افزایش بیش از ۵ میلی‌متر هاله عدم رشد در دیسک سفنازیدیم-کلاولانات در مقایسه با سفنازیدیم به‌عنوان ESBL مثبت تفسیر شد. تمام دیسک‌های مورد استفاده در این مطالعه از شرکت MAST انگلستان تهیه شده بودند.

رای آنالیز ژنوتیپی، DNA باکتری با استفاده از کیت تجاری (Yekta Tajhiz، ایران) مطابق با پروتوکول کیت، استخراج و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای ژن‌های blaTEM، blaSHV و blaCTX انجام شد (جدول ۱) (۱۰ و ۱۱). میکس PCR شامل ۱۲/۵ میکرومول مسترمیکس، ۰/۵ میکرومول از هر پرایمر و ۵۰ نانوگرم از DNA الگو در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر بود.

شرایط تکثیر شامل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود؛ و سپس ۳۵ چرخه دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه

۲۲/۵٪ و ۱۵/۷٪ بود. کمترین نمونه‌ها مربوط به بافت، کشت خون، پريتون و CSF با فراوانی حدود ۱٪ درصد بود.

جدول ۲ مقاومت آنتی‌بیوتیکی را در سوبه‌های قدیم و جدید نشان می‌دهد. نتایج حساسیت آنتی‌بیوتیکی، میزان مقاومت بالایی را به سفنازیدیم و سفپیم در هر دو گروه نشان داد که افزایش قابل توجهی در سال ۱۴۰۳ داشت به‌صورتی که مقاومت به سفنازیدیم از ۶۳٪ به ۷۵٪ و مقاومت به سفپیم ۵۰٪ به ۶۴/۶٪ افزایش یافته است. علی‌رغم اینکه کاربانم‌ها همچنان مؤثرترین داروها بودند، افزایش مقاومت در آنها نیز مشاهده شد به‌طوری که مقاومت به ایمی پنم در نمونه‌های جدید ۳۷/۵٪ و در نمونه‌های قدیم ۲۰/۴٪ و به مروپنم به‌ترتیب ۳۷/۵٪ و ۲۴/۱٪ بود. از مجموع ۱۰۲ جدایه سودوموناس آئروژینوزا، ۳۵ نمونه از ۴۸ نمونه جدید (۷۳٪) و ۳۸ نمونه از ۵۴ نمونه قدیم (۷۰٪) از نظر فتوتیپی برای تولید ESBL با استفاده از DDST مثبت بودند. با این حال اختلاف معنی‌داری در این بازه زمانی مشاهده نشد. ۳۸ ایزوله از ۱۰۲ ایزوله به‌عنوان MDR شناخته شدند که به‌ترتیب ۲۱ و ۱۷ ایزوله به‌ترتیب از نمونه‌های جدید و قدیم بودند. که یک افزایش در میزان فراوانی MDR را نشان می‌دهد.

نتایج PCR نشان داد که blaSHV شایع‌ترین ژن در بین هر دو مجموعه نمونه جدید و قدیم است اما از ۷۴/۱٪ در سال ۱۳۹۹ به ۷۰/۸٪ در سال ۱۴۰۳ کاهش یافته است. ژن blaTEM از ۴۶/۳٪ از نمونه‌های قبلی و ۵۴/۲٪ از نمونه‌های اخیر شناسایی شد. ژن blaCTX کمترین فراوانی را داشت و تنها در ۱۶/۷٪ از نمونه‌های شناسایی شد (جدول ۳). تجزیه و تحلیل آماری ارتباط معنی‌داری بین وجود blaSHV و مقاومت به سفنازیدیم را نشان داد ($P < 0.05$)، که نشان‌دهنده نقش بالقوه آن در واسطه‌گری مقاومت به بتالاکتام است.

سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال در دمای ۵۵-۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه (بسته به پرایمر) و گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۱ دقیقه؛ و گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۷ دقیقه انجام شد (۱۰ و ۱۱). محصولات PCR روی ژل آگارز ۱/۵٪ رنگ‌آمیزی شده با سایبرگرین (Invitrogen هلند) الکتروفورز شده و تحت تابش نور UV با دستگاه ژل داکيومنت (BIORAD آمریکا) مشاهده شدند.

جدول ۱- پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه

Name of genes	Sequences (5'-3')	Amplicon Size (bp)	Ref
<i>opr</i>	ATGAACAACGTTCTGAAATTC CTTGGCGCTGGCTTTTCCAG	250	(11)
<i>blaTEM</i>	ATGAGTATTCACATTTCCGTG TTACCAATGCTTAATCAGTGAG	861	(10)
<i>blaSHV</i>	TTTATGGCGTTACCTTTGACC ATTGTGCTGCTTTACTCGC	237	(10)
<i>blaCTXM-1</i>	GACGATGTCAGTGGCTGAGC AGCCGCCGACGCTAATACA	499	(10)

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 20 (Chicago آمریکا) انجام شد. از آزمون‌های Chi-square و Fishers exact tests برای مقایسه میزان مقاومت و توزیع ژن بین جدایه‌های گذشته و جدید استفاده شد. مقادیر $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۱۰۲ جدایه بالینی سودوموناس آئروژینوزا از بیمارستان‌های شهر سنجند، شامل ۴۸ جدایه از بیمارستان‌های در طول تابستان و پاییز ۱۴۰۳ جمع‌آوری شدند و با ۵۴ جدایه از سال ۱۳۹۹ مقایسه شدند. بیشتر نمونه‌ها با ۷۰/۲٪ از مردان و ۲۹/۸٪ از زنان بودند. همچنین فراوانی نمونه‌ها بر اساس نوع نمونه‌های جمع‌آوری شده از بخش‌های مختلف بیمارستان، بیشترین نمونه‌ها مربوط به ادرار و خون به‌ترتیب با فراوانی

جدول ۲- تعداد و درصد توزیع فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در دو بازه زمانی قدیم (۱۳۹۹) و جدید (۱۴۰۳)

آنتی‌بیوتیک	تعداد ایزوله ۱۳۹۹ (%)	تعداد ایزوله ۱۴۰۳ (%)	تعداد مجموع (%)	P.V
مروپنم	۱۳ (۲۴/۱)	۱۸ (۳۷/۵)	۳۱ (۳۰/۴)	۰/۲۳۳
ایمپینم	۱۱ (۲۰/۴)	۱۸ (۳۷/۵)	۱۹ (۲۸/۴)	*۰/۰۳۸
آزترئونام	۱۹ (۳۵/۲)	۱۹ (۳۹/۶)	۳۸ (۳۷/۳)	۰/۰۵۲
سفنازیدیم	۳۴ (۶۳/۰)	۳۶ (۷۵/۰)	۷۰ (۶۸/۶)	۰/۲۱۹
توبراماسین	۱۷ (۳۱/۵)	۲۵ (۵۲/۱)	۴۲ (۴۱/۲)	۰/۰۳۷
پیپراسیلین/تازوباکتام	۱۰ (۱۸/۵)	۱۶ (۳۳/۳)	۲۶ (۲۵/۵)	۰/۰۷۰
سفپیم	۲۷ (۵۰)	۳۱ (۶۴/۶)	۵۸ (۵۶/۹)	۰/۲۱۷

* مقاومت در ایمپینم به‌صورت معنی‌دار افزایش یافته است ($P < 0.05$).

جدول ۳- تعداد و درصد فراوانی ژن‌های بتالاکتاماز کلاس A در ۱۰۲ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های سنجند در دو بازه زمانی

نام ژن	تعداد ایزوله ۱۳۹۹ (%)	تعداد ایزوله ۱۴۰۳ (%)	تعداد مجموع (%)	P.V
<i>blaTEM</i>	۲۵ (۴۶/۳)	۲۶ (۵۴/۲)	۵۰	۰/۴۲۷
<i>blaSHV</i>	۴۰ (۷۴/۱)	۳۴ (۷۰/۸)	۷۲/۵	۰/۱۳۴
<i>blaCTX</i>	۸ (۱۴/۸)	۹ (۱۸/۸)	۱۶/۷	۰/۵۹۵

بحث

سودوموناس آئروژینوزا به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب اصلی مسئول عفونت های جدی بیمارستانی، به ویژه در میان بیماران دارای نقص ایمنی، مانند مبتلایان به بدخیمی ها، سوختگی های شدید یا فیبروز کیستیک شناخته می شود. توانایی این ارگانیسم در سازگاری و زنده ماندن در محیط های متنوع، از جمله محیط های بیمارستانی، در درجه اول به عوامل بیماری زای متعدد و مکانیسم های مقاومت ذاتی آن نسبت داده می شود (۱۲ و ۱۳).

در این مطالعه، ۴۸ ایزوله بالینی سودوموناس آئروژینوزا از نمونه های بالینی مختلف در سال ۱۴۰۳ جمع آوری شده از بیمارستان های سطح شهر سنجند بازیابی شد. شایع ترین منبع جدا شده، کشت ادرار (۲۲/۵٪) بود. این داده ها با مطالعات انجام شده توسط لی و همکاران (۱۴) که در آنها نمونه های ادراری و تنفسی منابع غالب جدایه های سودوموناس آئروژینوزا بودند، مطابقت نزدیکی دارد. این امر تمایل این ارگانیسم به ایجاد عفونت در بیماران دارای کاتتر یا افراد تحت تهویه مکانیکی را برجسته می کند. آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی، سطح قابل توجهی از مقاومت در برابر چندین داروی ضد میکروبی مهم را نشان داد. در میان آنتی بیوتیک های بتا لاکتام، مقاومت در برابر سفنازیدیم اسید حدود ۶۹٪ ثبت شد که با مطالعات دیگر که مقاومت گسترده در برابر سفالوسپورین های نسل سوم را نشان می دهند، مطابقت دارد. این یافته ها با نتایج پیشین تأیید می شود که نشان دهنده کاهش اثربخشی بتا لاکتام های طیف گسترده علیه سودوموناس آئروژینوزا است (۱۵).

از آنجایی که این مطالعه با هدف ارزیابی توزیع ژن های بتا لاکتاماز کلاس A (blaCTX, blaSHV, blaTEM) و همبستگی آنها با الگوهای مقاومت ضد میکروبی در سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه های بالینی جمع آوری شده در سال های ۱۳۹۹ و ۱۴۰۳ انجام شد، نتایج تفاوت قابل توجهی را در شیوع ژن و مقاومت آنتی بیوتیکی بین دو بازه زمانی نشان داد. شیوع blaCTX و blaTEM در سال ۱۳۹۹ نسبت به سال ۱۴۰۳ افزایش یافت که نشان دهنده سهم رو به رشد نقش این ژن ها در پروفایل های مقاومت است. نیمی از ایزوله ها دارای ژن blaTEM بودند که افزایش حدود ۸٪ در ایزوله های جدید را نشان داد. در حالی که فراوانی blaCTX علی رغم افزایش، نسبتاً پایین باقی ماند (۱۶٪)، میزان پایین فراوانی ژن های blaCTX در سایر مطالعات نیز دیده شده است، گزارش احمدی و همکاران در سنجند این فراوانی اندک نشان داده شده است (۵). اما در مطالعه داوودی یاه و همکاران بیش از ۶۸٪ گزارش شده است (۱۶). این اختلاف در میزان فراوانی ژن های blaCTX و blaTEM به عواملی مانند زمان نمونه گیری منبع نمونه گیری و الگوی مصرف آنتی بیوتیکی منطقه بستگی دارد.

همچنین ارتباط بین ژن های خاص و فنوتیپ های مقاومت نیز با اهمیت آماری در یافته های ما، به ویژه بین blaSHV و مقاومت در برابر سفنازیدیم، تأیید شد. کاهش فراوانی ژن blaSHV احتمالاً ناشی از تغییر در اپیدمیولوژی سویه های غالب در جمعیت مورد مطالعه است. از آنجا که ژن blaSHV

شامل انواع ESBL و غیر ESBL می شود، افزایش یا کاهش فراوانی آن به تنهایی الزاماً با افزایش مقاومت فنوتیپی به سفالوسپورین ها یا افزایش شیوع ESBL همراه نیست. زیرا سایر مکانیسم ها مانند میزان بیان AmpC می تواند در شیوع ESBL نقش دارد.

الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی افزایش کلی مقاومت در برابر بتا لاکتام های رایج مانند سفنازیدیم و سفپیم را نشان داد و همچنین مروپنم و ایمپنم اثربخشی نسبتاً بهتری را حفظ کردند. این گزارش با روند جهانی گزارش شده در مطالعات عراق و ایران مطابقت دارد که این افزایش مقاومت را به استفاده بیش از حد و نظارت ضعیف بر مصرف آنتی بیوتیک، ضعف در برنامه های کنترل عفونت و تغییرات اپیدمیولوژیک سویه های بیمارستانی می توان نسبت داد (۸ و ۱۷). در این مطالعه مقاومت به پیراسیلین/تازوباکتام در نمونه های جدید افزایش یافته است، جالب توجه است که کاستانپیرا و همکاران گزارش شده است، پروفایل مقاومت نمونه های جدیدتر، میزان بالاتری از مقاومت در برابر ترکیبات جدیدتر مانند سفنازیدیم-آویباکتام را نشان می دهد، احتمالاً به دلیل انتقال افقی ژن یا بیان بتا لاکتامازها با واسطه پلاسמיד است (۱۵).

از بین ۱۰۲ نمونه سودوموناس، ۷۳ مورد (۷۱/۵٪) مقاوم به ESBL بودند. تفاوت معنی داری در فراوانی ESBL در سویه های جدید و قدیمی مشاهده نشد و این میزان از فراوانی ESBL مشابه مطالعه المانسوری و همکاران بود (۱۸) همچنین مطالعه سال ۲۰۱۷ توسط امیر کمالی و همکاران در ایران، که در آن ۷۵ مورد (۲۷٪) از ۲۷۳ سویه سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران در قزوین و تهران، تولیدکننده ESBL بودند (۱۹).

مقاومت به کاربامپنها، از جمله امپی پنم و مروپنم (به ترتیب ۲۹٪ و ۳۱٪)، نیز نگران کننده بود، اگرچه در مقایسه با سایر عوامل فراوانی مقاومت در آنها نسبتاً کمتر بود اما افزایش فراوانی در نمونه های اخیر می تواند بر میزان نگرانی بیفزاید. این یافته ها توسط مطالعه ریقی و همکاران که الگوی مقاومت مشابهی را در سطح جهان ثبت کردند، تأیید می شود (۲۰). این افزایش فراوانی نیاز فوری به پایش روتین مقاومت در آزمایشگاه های بالینی را بیشتر نشان می دهد. شیخ و همکاران (۲۱) شیوع ۱۶٪ از ایزوله های سودوموناس آئروژینوزا تولیدکننده MBL را در ایران گزارش کردند که نشان دهنده روند رو به رشد مقاومت با واسطه کاربامپنماز است. شناسایی به موقع برای جلوگیری از گسترش و هدایت درمان بسیار مهم است. تومیسلاو و همکاران که اولین کسانی بودند که جدایه های سودوموناس آئروژینوزا تولیدکننده NDM-1 را در بلغارستان و در یک سویه مقاوم به چند دارو (MDR) شناسایی کردند، اظهار داشتند که وجود ترانس ژن ها و انتقال آنها به سایر باکتری ها، مانند انتروباکتریاسه، می تواند همزمان مقاومت در برابر چندین عامل ضد میکروبی، از جمله ترکیبات جدید مهارکننده بتا لاکتاماز، ایجاد کند (۲۲).

در این مطالعه ۳۸ ایزوله MDR بودند که یک افزایش نسبی در ایزوله های جدید مشاهده شد. متأسفانه در مطالعه حاضر داده های بالینی مانند میزان

تعارض منافع

نویسندگان تأیید می‌کند که هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

نور طالب زیاد: انجام روش کار و جمع‌آوری و استخراج داده‌ها.

آرزو طاهرپور: ویرایش مقاله و تحلیل داده‌ها.

خالد رحمانی: تجزیه و تحلیل داده‌ها.

منصور صدیقی: ایده مطالعه، آماده‌سازی درخت اولیه و ویرایش مقاله

خلیل عزیزیان: ایده مطالعه و نظارت بر حسن کار و ویرایش و نگارش

مقاله.

حمایت مالی

حمایت مالی برای این کار وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان تأیید می‌کنند که نتایج گزارش شده در آن، پیش از این در

مجله دیگری منتشر نشده و ملاحظات اخلاقی مرتبط با پژوهش در آن رعایت شده است.

کد اخلاق

کد اخلاق IR.MUK.REC.1403.286 می‌باشد.

References

1. Hatite Al-Daraghi WA, Abdulkadhim Al-Badrwi MS. Molecular detection for nosocomial pseudomonas aeruginosa and its relationship with multidrug resistance, isolated from hospitals environment. Medico-Legal Update 2020;20. doi: 10.37506/mlu.v20i1.433
2. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, et al. Pseudomonas aeruginosa: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. Signal Transduction and Targeted Therapy 2022;7:199. doi: 10.1038/s41392-022-01056-1
3. Muddassir M, Munir S, Raza A, Basirat A, Ahmed M, Farooq U, et al. Epidemiology and high incidence of metallo- β -lactamase and AmpC- β -lactamases in nosocomial Pseudomonas aeruginosa. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 2021;24:1373.
4. Ebn Abbas J, Rouhi S, Jafarpour H, Taherkhani K, Ahmadi S, Nouri B, et al. The prevalence of multidrug-resistant (mdr) pseudomonas aeruginosa isolated from patients suffering from cystic fibrosis in the world: a systematic review and meta-analysis. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2025;30:139-60. doi: 10.66687/jebmr.1.01.2025.2
5. Ahmadi N, Salimizand H, Zomorodi AR, Abbas JE, Ramazanazadeh R, Haghi F, et al. Genomic diversity of β -lactamase producing Pseudomonas aeruginosa in Iran; the impact of global high-risk clones. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2024;23:5. doi: 10.1186/s12941-024-00668-5
6. Luengo A, Navarro Heredia L, Rabert C, Cortés Cortés PdC, et al. Development of a multiplex PCR assay for the detection of metallo-beta-lactamase genes in Pseudomonas aeruginosa. 2023. doi: 10.4067/S0717-95022023000200466
7. Fazeli H, Sadighian H, Esfahani BN, Pourmand MR. Genetic characterization of Pseudomonas aeruginosa-resistant isolates at the university teaching hospital in Iran. Advanced Biomedical Research 2015;4:156. doi: 10.4103/2277-9175.161583

ابتلا و مرگ و میر در دسترس نبودند. با این حال، منابع علمی نشان می‌دهند که عفونت‌های MDR *P. aeruginosa* با مدت بستری طولانی‌تر در بیمارستان، افزایش هزینه‌ها و مرگ و میر بالاتر مرتبط هستند (۲۳). در سال ۱۴۰۳ فراوانی ایزوله‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها افزایش یافت و از طرفی ایزوله‌هایی که به چندین کلاس آنتی‌بیوتیکی به‌طور همزمان مقاوم بودند (MDR) افزایش پیدا کرد. این یافته نشان می‌دهد که ممکن است فشار انتخابی ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، گردش سویه‌های با مقاومت چند دارویی و بقا یا گسترش کلون‌هایی با مقاومت گسترده‌تر را تسهیل کرده باشد. علاوه بر این، انتقال ژن‌های مقاومت از طریق عناصر ژنتیکی متحرک مانند پلاسمیدها، اینتگرون‌ها و ترانسپوزون‌ها می‌تواند موجب تجمع چندین ژن مقاومت در یک ایزوله شود (۲۴). این یافته‌ها بر اهمیت سیاست‌های قوی کنترل عفونت تأکید می‌کنند. مطالعه حاضر همچنین بر کاربرد تکنیک‌های مولکولی مانند PCR در شناسایی عوامل تعیین‌کننده مقاومت، به ویژه در شرایطی که روش‌های فنوتیپی ممکن است نتایج مثبت یا منفی کاذب ایجاد کنند، تأکید می‌کند. این یافته‌ها بر نیاز به تأیید مولکولی برای پشتیبانی از نظارت و مدیریت شیوع تأکید دارند. این داده‌ها، همراه با الگوهای مقاومت مشاهده شده در مطالعه ما، بر نیاز فوری به برنامه‌های نظارت بر ضدمیکروبی پیشرفته، به ویژه در بخش‌های پرخطر بیمارستانی مانند بخش‌های مراقبت ویژه و بخش‌های سوختگی، تأکید می‌کنند.

محدودیت‌های این مطالعه شامل نبود اطلاعات دموگرافیک کامل و عدم تعیین توالی کل ژنوم است که می‌توانست بینش جامع‌تری در مورد سایر عوامل تعیین‌کننده مقاومت مانند متالوبتالاکتامازها و اینتگرون‌ها ارائه دهد. همچنین برای تشخیص فنوتیپی تولید ESBL با توجه به محدودیت‌های آزمایشگاهی از آزمون DDST استفاده شد که این تست در Enterobacterales دارای حساسیت بیشتری می‌باشد. از دیگر محدودیت‌ها مطالعه عدم بررسی وجود ژن‌های بسیار مهم در مقاومت به بتالاکتام‌ها مانند *VIM IMP NDM GES PER VEB, OXA* می‌باشد.

مطالعه حاضر، میزان بالای مقاومت ضدمیکروبی در جدایه‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا را برجسته می‌کند. این مطالعه روند افزایشی مقاومت در تمام آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی را در جدایه‌های سودوموناس آئروژینوزا در طول زمان تأیید می‌کند. این افزایش مقاومت و این یافته‌ها بر ماهیت پویای مکانیسم‌های مقاومت در ایزوله‌های بالینی *P. aeruginosa* تأکید دارند. تفاوت مشاهده شده تنها در طول سه سال، بر نیاز به نظارت مداوم و پایش اختصاصی ژن برای هدایت درمان مؤثر آنتی‌بیوتیکی تأکید می‌کند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله قدردانی و تشکر خود را از مرکز تحقیقات سلولی مولکولی و کارشناسان بخش میکروب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی کردستان ابراز می‌داریم.

8. Mardaneh J, Sharifimood F, Ahmadi R, Zendehelel S, Nemati Shahrri F, Mohammadzadeh A. Investigating the Variation in Antibiotic Resistance Pattern in Bacteria Isolated from Patients with Nosocomial Infection in Allameh Bohloul Gonabadi Hospital from 2017-2020. *Internal Medicine Today* 2023;29:73-80.
9. CLSI. CLSI supplement M100. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2025.
10. Abdelrahman DN, Taha AA, Dafaallah MM, Mohammed AA, El Hussein ARM, Hashim AI, et al. Extended Spectrum β -lactamases and class C β -lactamases gene frequency in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from various clinical specimens in Khartoum State, Sudan: A cross sectional study. *F1000 Research* 2020;9:7-74. doi: 10.12688/f1000research.24818.2
11. Wen S, Feng D, Lu Z, Liu J, Peters BM, Tang H, et al. Microbial infection pattern, pathogenic features and resistance mechanism of carbapenem-resistant Gram negative bacilli during long-term hospitalization. *Microbial Pathogenesis* 2018;117:356-60. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.025
12. Wieland K, Chhatwal P, Vonberg R-P. Nosocomial outbreaks caused by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: Results of a systematic review. *American Journal of Infection Control* 2018;46:643-8. doi: 10.1016/j.ajic.2017.12.014
13. Khosravi AD, Hoveizavi H, Mohammadian A, Farahani A, Jenabi A. Genotyping of multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn and wound infections by ERIC-PCR. *Acta Cirurgica Brasileira* 2016;31:206-11. doi: 10.1590/S0102-865020160030000009
14. Lee JH, Kim N-H, Jang K-M, Jin H, Shin K, Jeong BC, et al. Prioritization of critical factors for surveillance of the dissemination of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24:15209. doi: 10.3390/ijms242015209
15. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrobial Resistance* 2021;3:dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092
16. Al Dawodeyah HY ON, Abu-Qatouseh LF, Shehabi AA. Antimicrobial resistance and putative virulence genes of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with respiratory tract infection. *Germs* 2018;3;8. doi: 10.18683/germs.2018.1130
17. Polse RF, Khalid HM, Mero WM. Distribution of bla OXA-10, bla PER-1, and bla SHV genes in ESBL-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients. *Scientific Reports* 2023;13:18402. doi: 10.1038/s41598-023-45417-4
18. Elmansoury EA, Zaki MES, Salem MMM, Montasser KA, Hamam SSM. Genetic study of extended spectrum beta-lactamase genes; bla-TEM, blaOXA-10, blaSHV and per-1 in *pseudomonas aeruginosa* from hospital-acquired infections. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2025;118:59. doi: 10.1007/s10482-025-02066-z
19. Amirkamali S, Naserpour-Farivar T, Azarhoosh K, Peymani A. Distribution of the bla OXA, bla VEB-1, and bla GES-1 genes and resistance patterns of ESBL-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitals in Tehran and Qazvin, Iran. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2017;50:315-20. doi: 10.1590/0037-8682-0478-2016
20. Righi E, Peri AM, Harris PN, Wailan AM, Liborio M, Lane SW, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017;72:668-77. doi: 10.1093/jac/dkw459
21. Sheikh AF, Khoshnood S, Saki M, Shahi F, Seyed-Mohammadi S, Abdi M, et al. Prevalence of carbapenemases and ESBL encoding genes among *K. pneumoniae* isolates obtained from an educational hospital in Ahvaz, Southwestern Iran. *Gene Reports* 2021;23:101128. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101128
22. Kostyanov T, Nguyen M, Markovska R, Stankova P, Xavier BB, Lammens C, et al. Emergence of ST654 *Pseudomonas aeruginosa* co-harboring blaNDM-1 and blaGES-5 in novel class I integron In1884 from Bulgaria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2020;22:672-3. doi: 10.1016/j.jgar.2020.06.008
23. Wolter DJ, Lister PD. Mechanisms of β -lactam resistance among *Pseudomonas aeruginosa*. *Current Pharm Des* 2013;19:209-22. doi: 10.2174/138161213804070311
24. Mmatli M MN, Osei Sekyere J. Plasmid-borne mcr-1 and replicative transposition of episomal and chromosomal bla NDM-1, bla OXA-69, and bla OXA-23 carbapenemases in a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. *Msystems* 2025;10:1683-24. doi: 10.1128/msystems.01683-24





Comparison of Antibiotic Resistance Profiles and Frequency of Class a Beta-Lactamase Genes in *Pseudomonas Aeruginosa* Isolates in Two Time Periods in 2020 and 2024

Noor Talib Ziad (M.Sc. Student)¹, Arezou Taherpour (Ph.D.)², Khaled Rahmani (Ph.D.)¹, Mansour Sedighi (Ph.D.)^{3*}, Khalil Azizian (Ph.D.)^{1,2**}

1- Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

2- Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Science, Sanandaj, Iran.

3- Zoonoses Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

Received: 20 June 2025, Accepted: 1 April 2026

Abstract:

Introduction: *Pseudomonas aeruginosa* is a nosocomial pathogen, especially in healthcare-associated infections, which is of increasing clinical importance due to its intrinsic mechanisms of antimicrobial resistance and the tendency to develop multidrug resistance (MDR).

Methods: In this study, 102 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* were collected from hospitals in Sanandaj, including 54 isolates collected in 2021 and 48 collected in 2024. Antimicrobial susceptibility testing was performed using the disk diffusion method. By molecular methods, the genes encoding the most important class A enzymes, including *bla*TEM, *bla*SHV, and *bla*CTX-M, were identified using conventional PCR. The results from the two time periods were then compared.

Results: The frequency of the *bla*SHV gene decreased from 74.1% to 70.8%, while the frequency of the *bla*TEM gene increased from 54.2% to 64.3%. Resistance to ceftazidime increased from 63% to 75%, while carbapenems (meropenem and imipenem) maintained higher efficacy. Of the 102 isolates, 35 and 38 isolates were classified as ESBL-producing and MDR, respectively.

Conclusion: This comparison between the two time periods demonstrates an increased prevalence of *bla*TEM and *bla*CTX genes, with a corresponding increase in beta-lactam resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. These trends and the rising frequency of resistance highlight the urgent need for advanced molecular surveillance programs and novel antimicrobial monitoring strategies to reduce the development of multidrug resistance in healthcare settings.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrobial profile, Class a beta-lactamase, ESBL.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: M. Sedighi, Kh. Azizian, Email: mansour.sedighi60@yahoo.com, k.azizian86@gmail.com

Citation: Talib Ziad N, Taherpour A, Rahmani Kh, Sedighi M, Azizian Kh. Comparison of antibiotic resistance profiles and frequency of class a beta-lactamase genes in *pseudomonas aeruginosa* isolates in two time periods in 2020 and 2024. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2026;21(1):66-72.

