

Antibiotic Resistance Patterns and Prevalence of Class I, II and III Integrons among *Escherichia coli* Strains collected from Urinary Tract Infections in Patients Referred to Amiralmomenin Hospital, Zabol, Iran

Hamidian K¹, Abdollahi E¹, Yazdanpour Z², Shahrakimojahed L³, Khademi F⁴, Vaez H*²

1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

2. Department of Microbiology, School of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

3. Department of biochemistry, School of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

4. Department of Microbiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

* **Corresponding author.** Tel: +989304800538, Fax: +985432232023, E-mail: hamidvaez@hotmail.com

Received: Oct 27, 2021 Accepted: Feb 19, 2022

ABSTRACT

Background and objectives: Urinary tract infection (UTI) is the most prevalent infection and *Escherichia coli* (*E. coli*) is one of the main causes of UTI worldwide. Integrons are mobile genetic elements considered to be responsible for dissemination of multi-drug resistance infections. Therefore, the aims of this study were to investigate the antibiotic resistance patterns and distribution of class I, II and III integrons among *E. coli* isolated from patients.

Methods: In this descriptive cross-sectional study, from Jun 2020 to March 2021, in total, 70 non-duplicate strains of *E. coli* were isolated from patients with UTI referred to Amiralmomenin hospital, Zabol, Iran. Antibiotic resistance patterns were determined using Kirby-Bauer's disk diffusion method and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Class I, II and III integrons were detected using polymerase chain reaction (PCR).

Results: The isolates showed high resistance toward ampicillin (77.1%), trimethoprim-sulfamethoxazole (58.5%) and ceftriaxone (35%), whereas were mostly susceptible to meropenem (97%). Based on results of PCR, 34 (48.6%) and 3 (4.3%) isolates were classified as class I and class II integron-positive strains, respectively.

Conclusion: Resistance rate to ampicillin, ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole was at a high level and their prescription should be restricted. Class I integron is widely distributed among *E. coli* isolates and play a crucial role in the emergence of antibiotic resistance.

Keywords: Integrons; Antibiotic Resistance; Urinary Tract Infection; *E. coli*

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و شیوع جدایه‌های حامل انتگران کلاس یک، دو و سه در *اشریشیا کلی* جداشده از عفونت‌های ادراری بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین (ع) زابل، ۱۳۹۹

خدیدجه حمیدیان^۱، الیاس عبداللہی^۱، زهرا یزدانیپور^۲، لاله شهرکی مجاهد^۳، فرزاد خادمی^۴، حمید واعظ^{۲*}

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۲. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۳. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۴. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۳۰۴۸۰۰۵۲۸. فاکس: ۰۵۴۲۲۲۳۲۰۲۳. پست الکترونیک: hamidvaez@hotmail.com

چکیده

زمینه و هدف: در سرتاسر جهان عفونت‌های ادراری از شایعترین عفونت‌ها می‌باشند و *اشریشیا کلی* از عوامل اصلی ایجادکننده این عفونت‌ها است. انتگران‌ها عناصر ژنتیکی متحرکی هستند که باعث گسترش عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شوند. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و شیوع انتگران‌های کلاس یک، دو و سه در میان جدایه‌های *اشریشیا کلی* بدست آمده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری بود.

روش کار: در این مطالعه توصیفی مقطعی، در فاصله زمانی زمانی تیر ۱۳۹۹ لغایت اسفند ۱۳۹۹ در مجموع ۷۰ جدایه غیرتکراری *اشریشیا کلی* از بیماران مبتلا به عفونت ادراری جمع آوری شد. الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بوسیله روش دیسک دیفیوژن (کربی بائر) و دستورالعمل‌های موسسه استاندارد آزمایشگاهی و بالینی انجام شد. شناسایی انتگران‌های کلاس یک، دو و سه با استفاده از روش مولکولی واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) صورت گرفت.

یافته‌ها: جدایه‌های مورد بررسی میزان بالایی از مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین (۷۷/۱٪)، تری‌متوپریم-سولفومتوکسازول (۵۵/۸٪) و سفتریاکسون (۳۵٪) نشان دادند، در حالی که بیشترین حساسیت نسبت به مروپنم (۹۷٪) مشاهده شد. بر اساس نتایج PCR، ۳۴ جدایه (۴۸/۶٪) حامل انتگران کلاس یک و ۳ جدایه (۴/۳٪) حامل انتگران کلاس دو بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به میزان بالای مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، تری‌متوپریم سولفومتوکسازول و سفتریاکسون، تجویز آنها باید محدود شود. انتگران‌های کلاس یک به صورت گسترده‌ای در میان جدایه‌های *اشریشیا کلی* وجود دارند و نقش مهمی در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی دارند.

واژه‌های کلیدی: انتگران، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، عفونت‌های ادراری، *اشریشیا کلی*

دریافت: ۱۴۰۰/۸/۵ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۳۰

مقدمه

مختلفی مانند عفونت‌های خونی، عفونت‌های زخم، عفونت‌های تنفسی و به ویژه عفونت‌های ادراری می‌شود [۱]. در سرتاسر جهان عفونت‌های ادراری از

اشریشیا کلی از شناخته‌شده‌ترین اعضای خانواده انتروباکتریاسه می‌باشد و باعث ایجاد عفونت‌های

جمله شایع‌ترین عفونت‌هایی هستند که از بیماران بستری و غیربستری مراجعه‌کننده به بیمارستان‌ها گزارش می‌شود [۱]. به طور معمول عفونت‌های ادراری به دو گروه پیچیده و غیرپیچیده تقسیم می‌شوند. عفونت‌های ادراری پیچیده معمولاً در بیمارانی که در بیمارستان بستری شده‌اند و دچار ناهنجاری‌هایی مانند وجود سنگ، انسداد و یا کیست در دستگاه ادراری- تناسلی هستند دیده می‌شود [۲]. این در حالی است که عفونت‌های ادراری غیرپیچیده معمولاً در زنان جوان، متاهل و در افرادی که دستگاه ادراری- تناسلی سالمی دارند و سابقه جدیدی از بستری شدن در بیمارستان ندارند دیده می‌شود [۳]. در سرتاسر جهان ظهور و گسترش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک مشکلات زیادی را برای سیستم‌های بهداشتی و درمانی بوجود آورده است. درمان عفونت‌های ادراری ناشی از باکتری‌ها به دلیل وجود سازوکارهای متنوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی شناسایی شده در باکتری‌ها با گذشت هر سال مشکل‌تر می‌شود [۴]. جهش‌ها، تغییرات در محل اثر آنتی‌بیوتیک، تولید آنزیم‌هایی که باعث غیرفعال شدن دارو می‌شوند و بیان بالای پمپ‌های ترشحی از معروف‌ترین و شناخته‌شده‌ترین مکانیسم‌ها هستند [۴]. انتگران‌ها از اهمیت بالایی در گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میان باکتری‌های گرم منفی برخوردار هستند. انتگران‌ها ژن‌هایی حمل می‌کنند که باعث ایجاد مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های مختلف از خانواده بتالاکتام‌ها و آمینوگلیکوزیدها می‌شود. انتگران‌ها عناصر ژنتیکی متحرکی هستند که با جذب ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی و سازوکارهای ویژه نوترکیبی، نقش بسیار مهمی در گسترش ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین گونه‌های مختلف باکتریایی دارند [۵،۶]. انتگران‌ها دارای سه قسمت اصلی می‌باشند که بوسیله آنها شناخته می‌شوند و عبارتند از: یک، ژن انتگران (*intI*) که متعلق به خانواده تیروزین کیناز است، دو، ژن *Pc* که به عنوان آغازگر

عمل می‌کند و برای رونویسی و بیان ژن‌ها ضروری است و سوم ناحیه *attI* که در این ناحیه ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی با سازوکارهای نوترکیبی مخصوص وارد می‌شوند. بر اساس توالی انتگران کلاس‌های مختلف انتگران شناخته می‌شوند. انتگران‌های کلاس یک از شناخته‌شده‌ترین و فراوان‌ترین انتگران‌ها می‌باشند و حامل ژن‌های مختلف مانند ژن‌های ایجادکننده مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام با طیف اثر گسترده، *dfr* (دی‌هیدروفولات ردوکتاز)، ژن‌های مقاومت در برابر ترکیبات آمونیومی چهار ظرفیتی (*qacEAI*)، سولفونامیدها (*sulI*) و آنزیم‌های تغییردهنده آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی می‌باشند [۷،۸]. نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که حضور انتگران‌ها باعث ایجاد عفونت‌های مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک و افزایش میزان مرگ و میر در میان بیماران می‌شود [۶،۹]. بنابراین و با توجه به اینکه برای کنترل گسترش عفونت‌های مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک پایش مداوم الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و مکانیسم‌های ایجادکننده مقاومت کاملاً ضروری است، هدف از این مطالعه بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و شیوع انتگران‌های کلاس یک، دو و سه در میان جدایه‌های *شریشیا کلی* بدست آمده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری می‌باشد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی- مقطعی در مجموع ۷۰ جدایه غیرتکراری *شریشیا کلی* در فاصله زمانی تیر ۱۳۹۹ لغایت اسفند ۱۳۹۹ به صورت تصادفی از بیماران مبتلا به عفونت ادراری مراجعه‌کننده به بیمارستان آموزشی امیرالمومنین (ع) زابل جمع‌آوری و وارد مطالعه شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زابل با کد IR.ZBMU.REC.1399.061 تایید شد.

اشریشیاکلی انتخاب و در ۲۰۰ میکرولیتر آب مقطر استریل به طور کامل حل شد. محلول بدست آمده به مدت ۸ دقیقه در حمام آب جوش (۱۰۰ درجه سانتی‌گراد) قرار داده شد. سرانجام پس از خنک‌شدن محلول در محیط آزمایشگاه و سانتریفیوژ در دور بالا (13000g) از محلول رویی برای واکنش PCR استفاده شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه در جدول ۱ ذکر شده است [۱۴]. از مستر میکس‌های آماده شرکت آمپلیکون (دانمارک) برای واکنش PCR استفاده شد. واکنش PCR در محلول با حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر شامل ۱۵ میکرولیتر از مستر میکس آماده، ۲ میکرولیتر DNA استخراج شده، ۱/۵ میکرولیتر پرایمر رفت (۱۰۰ پیکومول) و ۱/۵ میکرولیتر پرایمر برگشت (۱۰۰ پیکومول) انجام شد. شناسایی انتگران‌های کلاس یک، دو و سه در میکروتیوب‌های جداگانه انجام شد. برنامه ترموسایکلر استفاده‌شده عبارت بود از: واسرشت‌سازی اولیه ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۵ دقیقه، ۳۰ چرخه شامل واسرشت‌سازی ۹۴ درجه سانتی‌گراد ۵۰ ثانیه، اتصال پرایمر (۵۶ درجه سانتی‌گراد برای انتگران کلاس یک، ۵۴ درجه سانتی‌گراد برای انتگران کلاس دو و ۵۳ درجه سانتی‌گراد برای انتگران کلاس سه به مدت ۴۵ ثانیه)، طویل‌سازی ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۱ دقیقه، و در نهایت طویل‌سازی نهایی ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۵ دقیقه. محصولات PCR با استفاده از الکتروفورز و ژل آگارز یک درصد جداسازی و پس از رنگ‌آمیزی با رنگ سایبر سیف (Thermo Fisher Scientific Inc) مشاهده شد.

تشخیص عفونت‌های ادراری با توجه به دستورالعمل‌های استاندارد انجام شد [۱۰]. تعیین هویت جدایه‌ها با استفاده از تست‌های مرسوم میکروب شناسی مانند رنگ آمیزی گرم، کاتالاز، اکسیداز، تخمیر لاکتوز، اندول، متیل رد، حرکت، تولید گاز، سیترات، اوره آز و تست و گس پروسکائر انجام شد [۱۱]. پس از تعیین هویت جدایه‌ها در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند.

آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بوسیله روش دیسک دیفیوژن (کربی بائر) و دستورالعمل‌های موسسه استاندارد آزمایشگاهی و بالینی در برابر آنتی‌بیوتیک‌های زیر مورد ارزیابی قرار گرفت [۱۲]: آمپی‌سیلین (۱۰ میکروگرم، پادتن طب)، سیپروفلوکسازین (۵ میکروگرم، پادتن طب)، مروپنم (۱۰ میکروگرم، پادتن طب)، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم، پادتن طب)، سفتریاکسون (۳۰ میکروگرم، پادتن طب)، تری متوپریم-سولفومتوکسازول (۲۵ میکروگرم، پادتن طب) و جنتامایسین (۱۰ میکروگرم، پادتن طب).

برای کنترل کیفی از *E. coli* 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 استفاده شد.

شناسایی انتگران‌های کلاس یک، دو و سه با استفاده از روش واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)

اسیدنوکلئیک باکتری‌ها با استفاده از روش جوشاندن استخراج شد [۱۳]. به صورت خلاصه، با کتری‌ها در محیط کشت بلاد آگار کشت داده شدند و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور (دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد) قرار گرفتند. سپس دو کلونی از کشت ۲۴ ساعت

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه [۱۴]

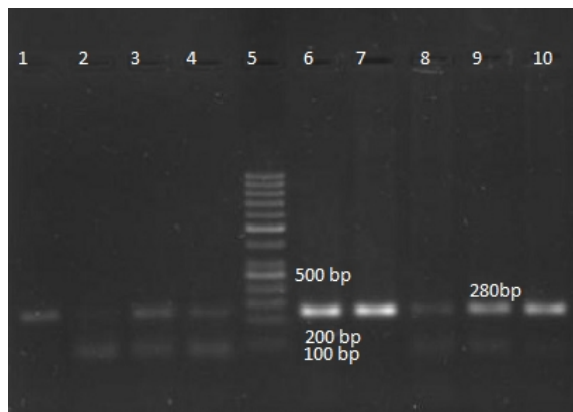
| اندازه محصول (جفت باز) | توالی (5...3) | انتگران |
|------------------------|---|---------|
| ۲۸۰ | F- CCT CCC GCA CGA TGA TC R- TCC ACG CAT CGT CAG GC | کلاس یک |
| ۲۳۳ | F- TTA TTG CTG GGA TTA GGC R- ACG GCT ACC CTC TGT TAT C | کلاس دو |
| ۶۰۰ | F- AGT GGG TGG CGA ATG AGT G R- TGT TCT TGT ATC GGC AGG TG | کلاس سه |

آنالیز آماری

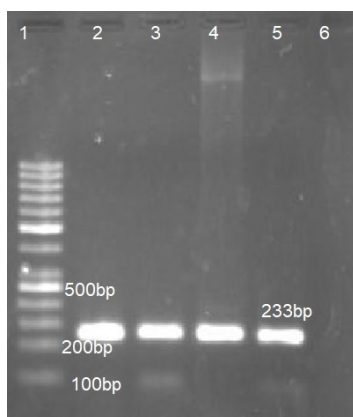
نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS-16 (SPSSChicago, IL) و تست‌های مجذور کای و آزمون دقیق فیشر^۱ آنالیز شد. $p < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۷۰ نمونه جمع‌آوری شده، ۴۵ نمونه (۶۴/۳) مربوط به بیماران زن و ۲۵ نمونه (۳۵/۷) مربوط به بیماران مرد بود. جدایه‌های مورد بررسی میزان بالایی از مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین (۱/۷۷٪)، تری‌متوپریم-سولفومتوکسازول (۸/۵۵٪) و سفتریاکسون (۳۵٪) نشان دادند، در حالی که بیشترین حساسیت نسبت به مروپنم (۹۷٪) مشاهده شد (جدول ۲). همچنین بر اساس نتایج آنتی‌بیوگرام ۳۰ جدایه (۸/۴۲٪) همزمان به سه و یا بیشتر آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند و جزو سویه‌های با مقاومت چندگانه (MDR) طبقه‌بندی شدند. براساس نتایج PCR، ۳۴ جدایه (۶/۴۸٪) حامل انتگرون کلاس یک و ۳ جدایه (۳/۴٪) حامل انتگرون کلاس دو بودند (شکل ۱ و ۲). در این مطالعه انتگرون کلاس سه مشاهده نشد. همانطور که در جدول ۳ نشان داده شده است جدایه‌های حامل انتگرون میزان مقاومت بالاتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، تری‌متوپریم-سولفومتوکسازول، سپیروفلوکسازین و سفتریاکسون نشان دادند.



شکل ۱. نتایج الکتروفورز PCR برای شناسایی انتگرون کلاس یک. چاهک دوم کنترل منفی، چاهک ششم کنترل مثبت، چاهک اول، سوم، چهارم، هفتم تا دهم نمونه بالینی مثبت، چاهک پنجم (Thermo Fisher DNA Ladder 100bp Scientific Inc.)



شکل ۲. نتایج الکتروفورز PCR برای شناسایی انتگرون کلاس دو. چاهک اول (Thermo Fisher Scientific Inc.) DNA Ladder 100bp، چاهک دوم کنترل مثبت، چاهک سوم، چاهک چهارم و پنجم نمونه بالینی مثبت، چاهک ششم کنترل منفی

¹ Fisher's Exact Test

جدول ۲. الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی نمونه‌های بررسی شده

| آنتی‌بیوتیک | حساس تعداد (درصد) | نیمه حساس تعداد (درصد) | مقاوم تعداد (درصد) |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|
| آمپی‌سیلین | ۱۴ (۲۰) | ۲ (۲/۸) | ۵۴ (۷۷/۱) |
| سیپروفلوکسازین | ۴۴ (۶۲/۸) | ۰ (۰) | ۲۶ (۳۷/۱) |
| مروپنم | ۶۸ (۹۷/۱) | ۰ (۰) | ۲ (۲/۸) |
| آمیکاسین | ۶۱ (۸۷/۱) | ۲ (۲/۸) | ۷ (۱۰) |
| سفتریاکسون | ۴۵ (۶۴/۳) | ۰ (۰) | ۲۵ (۳۵/۷) |
| تری متوپریم- سولفومتوکسازول | ۲۹ (۴۱/۵) | ۰ (۰) | ۴۱ (۵۸/۵) |
| جنتامیسین | ۶۸ (۹۷/۱) | ۰ (۰) | ۲ (۲/۸) |

جدول ۳. ارتباط بین مقاومت آنتی‌بیوتیکی و انتگرون

| آنتی‌بیوتیک | انتگرون منفی (۳۶ جدایه) تعداد (درصد) مقاوم | انتگرون مثبت (۳۴ جدایه) تعداد (درصد) مقاوم | جمع کل | P value |
|-----------------------------|---|---|-----------|---------|
| آمپی‌سیلین | ۲۲ (۶۱/۱) | ۳۲ (۹۴/۱) | ۵۴ (۷۷/۱) | ۰/۰۰ |
| سیپروفلوکسازین | ۴ (۱۱/۱) | ۲۲ (۶۴/۷) | ۲۶ (۳۷/۱) | ۰/۰۰ |
| مروپنم | ۰ (۰) | ۲ (۵/۹) | ۲ (۲/۸) | ۰/۱ |
| آمیکاسین | ۳ (۸/۳) | ۴ (۱۱/۸) | ۷ (۱۰) | ۰/۵ |
| سفتریاکسون | ۵ (۱۳/۹) | ۲۰ (۵۸/۸) | ۲۵ (۳۵/۷) | ۰/۰۰ |
| تری متوپریم- سولفومتوکسازول | ۱۱ (۳۰/۵) | ۳۰ (۸۸/۲) | ۴۱ (۵۸/۵) | ۰/۰۰ |
| جنتامیسین | ۱ (۲/۸) | ۱ (۲/۹) | ۲ (۲/۸) | ۰/۹ |

بحث

مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها به سرعت در حال گسترش است و به منظور کنترل گسترش عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و مکانیسم‌های ایجاد مقاومت در هر منطقه ضروری است. در سرتاسر جهان عفونت‌های ادراری ناشی از *اشریشیا کلی* یکی از نگرانی‌های مهم سیستم‌های بهداشتی است که سلامت انسان‌ها را تهدید می‌کند. به علاوه، درمان عفونت‌های ناشی از *اشریشیا کلی* به دلیل گسترش و تکامل مکانیسم‌های مختلف مقاومت آنتی‌بیوتیکی با گذشت زمان مشکل‌تر می‌شود. بنابراین در این مطالعه الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و شیوع انتگرون‌های کلاس یک، دو و سه در میان *اشریشیا کلی*‌های جداشده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری بررسی شد.

در این مطالعه میزان متفاوتی از مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های مختلف دیده شد. بیشترین حساسیت

نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مروپنم و جنتامیسین دیده شد، به طوری که ۹۷ درصد جدایه‌ها در برابر این آنتی‌بیوتیک حساس بودند. ولی میزان مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام آمپی‌سیلین (۷۷/۱٪) و سفتریاکسون (۳۵٪) بالا بود.

بر اساس سایر مطالعات انجام‌شده در ایران به نظر می‌رسد میزان مقاومت در برابر آمپی‌سیلین و سفتریاکسون بالا می‌باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در شمال ایران (گیلان) انجام شده است ۸۳ درصد از نمونه‌های *اشریشیا کلی* در برابر آمپی‌سیلین و ۵۶ درصد در برابر سفتریاکسون مقاوم بوده‌اند [۱۵]. همچنین در مطالعه‌ای که در اصفهان انجام شده است ۹۱ درصد از نمونه‌های جداشده در برابر آمپی‌سیلین و ۴۱ درصد در برابر سفتریاکسون مقاوم بوده‌اند [۱۶]. در مطالعه مستقل دیگری که در تهران انجام شده است مقاومت به آمپی‌سیلین و سفتریاکسون به ترتیب ۱۰۰ و ۸۵ درصد گزارش شده است [۱۷].

این میزان بالای مقاومت می‌تواند به دلیل استفاده گسترده و نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها باشد زیرا این آنتی‌بیوتیک‌ها به طور گسترده‌ای در دسترس عموم می‌باشند و بدون تجویز پزشک می‌توان آن‌ها را خریداری کرد.

کارباپنم‌ها (مروپنم و ایمپنم) و آمینو‌گلیکوزیدها (جنتامیسین و آمیکاسین) آنتی‌بیوتیک‌های خط آخر درمان هستند و برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم از آنها استفاده می‌شود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان مقاومت در برابر مروپنم پایین می‌باشد، به طوری که ۹۷ درصد نمونه‌ها در برابر این آنتی‌بیوتیک حساس بودند. این میزان مقاومت پایین‌تر از مقاومت گزارش شده از بابل (۳۸٪) [۱۸] تهران (۵۱٪) [۱۷] و اصفهان (۸٪) [۱۶] می‌باشد ولی مشابه است با نتایج مطالعه انجام‌شده در گیلان (۱٪) [۱۶]. قابل توجه است که میزان مقاومت در برابر کارباپنم‌ها و آمینو‌گلیکوزیدها در مطالعه حاضر شبیه بود به برخی از کشورهای اروپایی [۱۹،۲۰] به طوری که میزان مقاومت به کارباپنم‌ها و آمینو‌گلیکوزیدها در فنلاند به ترتیب صفر و پنج درصد گزارش شده است. این میزان مقاومت در هلند ۱/۰ و ۵/۶ درصد و در دانمارک ۱/۰ و ۶ درصد بوده است [۲۰].

در مطالعات مختلف گزارش شده است که میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در برابر آنتی‌بیوتیک‌های مختلف می‌تواند تحت تاثیر عوامل مختلفی مانند قوانین بالادستی تجویز آنتی‌بیوتیک، استفاده گسترده و عدم استفاده صحیح از آنتی-بیوتیک‌ها، وجود برخی از فاکتورهای خطر ساز مانند بستری شدن طولانی مدت در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان، سابقه بستری شدن در بیمارستان و تفاوت‌های جغرافیایی و اقدامات ضعیف کنترل عفونت قرار بگیرد [۲۲،۲۱].

در این مطالعه شیوع انتگرون‌های کلاس یک، دو و سه در *اشریشیاکلی‌های* جداسده از عفونت‌های ادراری مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه حاضر نشان

داد که انتگرون کلاس یک شایع‌ترین کلاس انتگرونی می‌باشد (۴۸/۶٪). در حالی که انتگرون کلاس دو فقط در ۴/۳ درصد نمونه‌ها شناسایی شد. در هماهنگی با نتایج مطالعه حاضر، گزارش‌های منتشرشده از سایر مطالعات که در اسپانیا [۲۳]، چین [۲۴،۲۵] و ایران [۲۶،۲۷] انجام شده نشان داده است که انتگرون کلاس یک شایع‌ترین انتگرونی است که در *اشریشیاکلی* قابل شناسایی است برای مثال در مطالعه‌ای در اسپانیا ۹۲ درصد نمونه‌های *اشریشیاکلی* حامل انتگرون کلاس یک بوده‌اند [۲۳]. به طور مشابه، نتایج مطالعات خرم‌روز و همکاران [۲۶] و برزگر و همکاران [۲۷] از ایران و همچنین چن^۱ و همکاران از چین [۲۴] نشان داده است که قریب به نیمی از *اشریشیاکلی‌های* جداسده از عفونت‌های ادراری حامل انتگرون کلاس یک می‌باشد.

نتایج مطالعه حاضر ارتباط آماری معنی‌داری را بین مقاومت به آمپی‌سیلین، تری متوپریم-سولفومتوکسازول، سپیروفلوکسازین، سفتریاکسون و وجود انتگرون کلاس یک نشان داد ($p \leq 0/05$). در واقع میزان مقاومت در برابر این آنتی‌بیوتیک‌ها در نمونه‌های حاوی انتگرون در مقایسه با نمونه‌های بدون انتگرون بالاتر بود. در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین مقاومت به مروپنم، جنتامیسین و حضور انتگرون مشاهده نشد. نتایج تعیین توالی ساختار انتگرون‌های کلاس یک نشان داده است که ژن‌های مقاومت متفاوتی در این ساختارها قرار دارند و این بیانگر این است که انتگرون‌های کلاس یک توانایی بالایی در جذب ژن‌های مقاومت دارند و می‌توانند منجر به گسترش باکتری‌های مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک شوند [۲۸،۲۹]

نتیجه‌گیری

ظهور عفونت‌های مقاوم به دارو در تمام دنیا به خصوص در کشورهای در حال توسعه یک معضل مهم

¹ Chen

دارند و باید به عنوان یک عامل تهدید کننده سلامت بیماران مورد توجه قرار بگیرند. عدم بررسی سایر مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی و همچنین عدم تعیین توالی نوکلئوتیدی انتگرون‌ها از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان تقدیر و تشکر خود را از کارکنان آزمایشگاه بیمارستان مورد بررسی به دلیل حمایت‌های صورت گرفته اعلام می‌دارند. این تحقیق حاصل طرح پژوهشی شماره ۴۹۲ می‌باشد و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی زابل انجام شده است (Grant No. 1399.061).

تعارض منافع

مقاله مورد تایید نویسندگان است و هیچ گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

به حساب می‌آید و به سرعت در حال گسترش است. انتگرون‌ها عناصر ژنتیکی متحرکی هستند و ژن‌های مختلف ایجاد کننده مقاومت در برابر داروهای مختلف را حمل می‌کنند. این عناصر ژنتیکی متحرک با سایر عناصر ژنتیکی متحرک مانند پلاسمیدها و ترانس پوزون‌ها در ارتباط هستند. انتگرون‌ها می‌توانند بوسیله مکانیسم‌های انتقال افقی و نوترکیبی در جایگاه مخصوص بین باکتری‌های مختلف جابجا شده و عفونت‌های مقاوم به چند آنتی‌بیوتیک ایجاد کنند. بر اساس نتایج مطالعه حاضر میزان تجویز تری متوپریم-سولفومتوکسازول، آمپی‌سیلین و سفتریاکسون باید محدود شود، زیرا مقاومت در برابر آنها بالا است. این در حالی است که میزان مقاومت در برابر جنتامایسین و مروپنم پایین است. با توجه به اینکه ارتباط معنی‌داری بین مقاومت به آمپی‌سیلین، سفتریاکسون، تری متوپریم-سولفومتوکسازول و سیپروفلوکسازین و حضور انتگرون کلاس یک مشاهده شد می‌توان چنین هشدار داد که انتگرون‌های کلاس یک در بوجود آمدن باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک نقش

References

- 1- Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2020 Apr; 18(4):211-26.
- 2- Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol*. 2020 Oct; 17(10):586-00.
- 3- Dubbs SB, Sommerkamp SK. Evaluation and management of urinary Tract infection in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2019 Nov; 37(4):707-23.
- 4- Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health*. 2017 Jul; 10(4):369-78.
- 5- Sunde M, Simonsen GS, Slette-meås JS, Böckerman I, Norström M. Integron, plasmid and host strain characteristics of *Escherichia coli* from humans and food included in the Norwegian antimicrobial resistance monitoring programs. *PLoS One*. 2015 Jul; 10(6):1-14.
- 6- Wang Y, Kong B, Yang W, Zhao X. Correlation between class 1 integron of *Escherichia coli* and multidrug resistance in lower respiratory tract infection. *J Infect Dev Countr*. 2017 Sep; 11(08):604-10.
- 7- Akrami F, Rajabnia M, Pournajaf A. Resistance integrons; A Mini review. *Caspian J Intern Med*. 2019 Fall; 10(4):370-76.
- 8- Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Oct; 31(4): 1-61.
- 9- Poirel L, Madec JY, Lupo A. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2018 Jul; 6(4): 1-12.
- 10- Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol*. 2019 Mar; 11:19-28.

- 11- Connie R, Mahon L, Donald C. Textbook of diagnostic microbiology, 6th ed. New York: Elsevier, 2018.
- 12- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- 13- Delarampour A, Ghalehnoo ZR, Khademi F, Vaez H. Antibiotic resistance patterns and prevalence of class I, II and III Integrons among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Infez Med. 2020; 28(1):64-9.
- 14- Moura A, Henriques I, Ribeiro R, Correia A. Prevalence and characterization of integrons from bacteria isolated from a slaughterhouse wastewater treatment plant. J Antimicrob Chemother. 2007; 60(6): 43-50.
- 15- Sadeghi M, Ebrahim-Saraie HS, Mojtahedi A. Prevalence of ESBL and AmpC genes in *E. coli* isolates from urinary tract infections in the north of Iran. New Microbes New Infect. 2022 Jan; 45:1-6.
- 16- Mostafavi SN, Rostami S, Nejad YR, Ataei B, Mobasherizadeh S, Cheraghi A, et al. Antimicrobial resistance in hospitalized patients with community acquired urinary tract infection in Isfahan, Iran. Arch Iran med. 2021 Mar;24(3):187-92.
- 17- Bahramian A, Khoshnood S, Hashemi N, Moradi M, Karimi-Yazdi M, Jalallou N, et al. Identification of metallo- β -lactamases and AmpC production among *Escherichia coli* strains isolated from hemodialysis patients with urinary tract infection. Molecular Biology Rep. 2021 Dec;48(12):7883-92.
- 18- Ferdosi-Shahandashti E, Javanian M, Moradian-Kouchaksaraei M, Yeganeh B, Bijani A, Motevaseli E, et al. Resistance patterns of *Escherichia coli* causing urinary tract infection. Caspian J Intern Med. 2015; 6(3):148-51.
- 19- Halaji M, Feizi A, Mirzaei A, Sedigh Ebrahim-Saraie H, Fayyazi A, Ashraf A, et al. The global prevalence of class 1 integron and associated antibiotic resistance in *Escherichia coli* from patients with urinary tract infections, a systematic review and meta-analysis. Microb Drug Res. 2020 Oct;26(10):1208-18.
- 20- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018.
- 21- Kiddee A, Assawatheptawee K, Na-Udom A. Risk factors for gastrointestinal colonization and acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among patients in intensive care units in Thailand. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Oct; 62(8):1-10.
- 22- Delarampour A, Ghalehnoo ZR, Khademi F, Delarampour M, Vaez H. Molecular detection of carbapenem-resistant genes in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Ann Ig. 2019 Jul; 31(4):349-55.
- 23- Pérez-Etayo L, Berzosa M, González D, Vitas AI. Prevalence of integrons and insertion sequences in ESBL-producing *E. coli* isolated from different sources in Navarra, Spain. Int J Environ Res Public Health. 2018 Oct; 15(10):2308.
- 24- Chen M, Wu Y, Yu S. Drug resistance and integron genes in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection. J Nanosci Nanotechnol. 2019 Sep; 19(9):5989-9.
- 25- Deng Y, Bao X, Ji L. Resistance integrons: class 1, 2 and 3 integrons. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015 Oct; 14:45:1-11.
- 26- Khoramrooz SS, Sharifi A, Yazdanpanah M. High frequency of class 1 integrons in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections in Yasuj, Iran. Iran Red Crescent Med J. 2016; 18(1):1-6.
- 27- Barzegar S, Arzanlou M, Teimourpour A, Esmaelizad M, Yousefipour M, MohammadShahi J, et al. Prevalence of the integrons and ESBL genes in multidrug-resistant strains of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections, Ardabil, Iran. Iran J Med Microbiol. 2022; 16(1) :56-65
- 28- Huang J, Lan F, Lu Y, Li B. Characterization of integrons and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* sequence type 131 isolates. Canadian J Infect Dis and Medical Microbiol. 2020 Feb 24; 1-8.

29- Sabbagh P, Rajabnia M, Maali A, Ferdosi-Shahandashti E. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens. Iran J Basic Med Sci. 2021 Feb; 24(2):136-142.