مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۲۱، آذر ۱۴۰۱، ۹۷۰-۹۵۵

بررسی فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های کلینیکی *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی در بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی شهر کرمان طی سال‌های ۱۳۹۷-۱۳۹۹

محمدسعید شجاعی[۱]، فرخ رخ‌بخش زمین[۲]، ابراهیم رضازاده زرندی[۳]، فرهاد صراف‌زاده[۴]، سید محمدرضا خوشرو[۵]

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۶/۲۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۱/۰۸/۰۱ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۱/۰۹/۲۲ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۹/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* یکی از عوامل اصلی اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک می‌باشد. پی بردن به الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن به منظور کاهش شیوع و هم‌چنین درمان عفونت ناشی از این باکتری (*Clostridioides difficile* infection; CDI) از اهمیت به‌سزایی برخوردار است. هدف از انجام این تحقیق تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی، خصوصاً ونکومایسین و مترونیدازول به‌عنوان مؤثرترین راه درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی، ۴۱۷ نمونه مدفوع اسهالی از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی شهر کرمان طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹ گرفته شد. نمونه‌ها روی محیط کشت سیکلوسرین سفوکسیتین فروکتوز آگار کشت و ایزوله‌های مشکوک به *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* جداسازی شدند. شناسایی ژن cdd-3 برای تشخیص قطعی باکتری صورت پذیرفت. مقاومت آنتی‌بیوتیکی به روش انتشار دیسک و با استفاده از دیسک‌های ونکومایسین، مترونیدازول، ریفامپین، آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید، اریترومایسین، ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین و کلیندامایسین بررسی شد. نتایج به صورت تعداد و درصد گزارش شد.

یافته‌ها: در مجموع ۶۸ (۱۶/۳ درصد) ایزوله *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* جداسازی شد. اکثر ایزوله‌ها به ونکومایسین و مترونیدازول حساس بودند درحالی‌که میزان مقاومت این ایزوله‌ها به سیپروفلوکساسین و کلیندامایسین بالا بود. فراوانی ایزوله‌های مقاوم به چند دارو ۷۷/۹ درصد مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ونکومایسین هنوز داروی انتخابی مناسب برای درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* می‌باشد. هم‌چنین، فراوانی ایزوله‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های القا کننده عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* (اریترومایسین، کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین) و ایزوله‌های مقاوم به چند دارو زیاد می‌باشد. لذا با تجویز مناسب آنتی بیوتیک میتوان از گسترش سویه های مقاوم به آنتی‌بیوتیک این باکتری جلوگیری کرد.

واژه‌های کلیدی: *کلستریدیوئیدس دیفیسیل*، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مقاومت چند دارویی، کرمان

۱- دانشجوی دکتری، گروه میکروبیولوژی، واحد کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان، ایران
۲- (نویسنده مسئول) استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان، ایران
تلفن: ۰۳۴-۳۱۳۲۱۳۴۳، دورنگار: ۰۳۴-۳۱۳۲۱۳۴۳، پست الکترونیکی: rokhbakhsh@gmail.com
۳- (نویسنده مسئول) استادیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی بیماری‌های عفونی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
تلفن: ۰۳۴-۳۱۳۱۵۰۰۰، دورنگار: ۰۳۴-۳۱۳۱۵۰۰۰، پست الکترونیکی: erezazadehzarandi50@gmail.com
۴- دانشیار، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۵- استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

مقدمه

کلستریدیوئیدس دیفیسیل (*Clostridioides difficile*) عامل اصلی اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک (Antibiotic-associated diarrhea; AAD) است [۱]. بیماری‌های ناشی از استقرار *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* بیشتر در افراد بستری در بیمارستان و به دنبال دریافت آنتی‌بیوتیک ایجاد می‌شود که منجر به تخریب میکروبیوم‌های گوارشی شده و زمینه استقرار و رشد بیش از حد آن در روده را فراهم می‌سازد که در نتیجه باعث ایجاد علائم بالینی مرتبط با عفونت با این باکتری می‌گردد [۲].

با توجه به اسپوردار بودن باکتری، عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* (*Clostridioides difficile* infection; CDI) عامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی و مرگ‌ومیر در مؤسسات بهداشتی و درمانی در سراسر دنیا به‌خصوص در کشورهای درحال‌توسعه می‌باشد که شیوع آن در سال‌های اخیر رو به گسترش بوده است [۴-۳، ۱]. مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که شیوع عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* را می‌توان با اعمال نظارت بر مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش داد. این امر به‌ویژه با کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که تصور می‌شود باعث ایجاد این عفونت می‌شوند (مانند کلیندامایسین، کینولون‌ها، ماکرولیدها)، به دست می‌آید [۵].

مطالعات انجام شده در ایران و سایر کشورهای جهان نشان می‌دهد که *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشد و بهترین راه درمان عفونت ایجاد شده توسط این باکتری، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های مترونیدازول و ونکومایسین می‌باشد [۶-۴]. اگرچه در چندین مطالعه کاهش حساسیت نسبت به مترونیدازول [۸-۷] و ونکومایسین [۹] مشاهده شده است، اما هم‌چنان این دو آنتی‌بیوتیک بیشترین تأثیر را در کنترل و کاهش عفونت ایجاد شده توسط باکتری *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* دارند [۱۰-۹].

با توجه به پیش‌بینی‌ها مبنی بر این‌که بروز عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* ممکن است تا ۴۰ درصد در ۱۰ سال آینده افزایش یابد، این عفونت یک تهدید فوری توسط مراکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری تلقی می‌شود و کنترل آن یک اولویت اصلی برای مؤسسات مراقبت‌های بهداشتی به‌منظور جلوگیری از پیامدهای بالینی و مالی نامطلوب، به شمار می‌رود. بر این اساس، یکی از مؤثرترین راهبردها برای جلوگیری از آن، نظارت بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی است [۱۱]. لذا هدف از این مطالعه تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج [۱۰، ۴] و به‌خصوص آنتی‌بیوتیک‌های مترونیدازول و ونکومایسین [۹-۸] به عنوان مؤثرترین راه درمان عفونت عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* می‌باشد.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر به روش توصیفی بر روی ۴۱۷ عدد نمونه مدفوع اسهالی که طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹ از بیماران بستری در بخش‌های سوختگی، ریه، پیوند کلیه، داخلی، عفونی، آزمایشگاه، آنکولوژی و بخش مراقبت‌های ویژه

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

(Intensive Care Unit; ICU) شامل ICUهای عمومی، جراحی، اعصاب و اطفال سه بیمارستان آموزشی شهر کرمان (بیمارستان‌های باهنر، افضلی‌پور، شفا) که حداقل ۴۸ ساعت از دریافت آنتی‌بیوتیک آن‌ها گذشته بود و بیمار دچار اسهال شده بود (به معنی حداقل سه دفع طی ۲۴ ساعت)، صورت پذیرفت. نمونه گیری از بیماران پس از کسب مجوزهای لازم از کمیته اخلاق و علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان (کد اخلاق: IR.KMU.REC.1398.082) صورت پذیرفت. اطلاعات مربوط به هر بیمار شامل سن، جنسیت، علائم بالینی، علائم آزمایشگاهی و بخش بستری جمع‌آوری گردید. نمونه‌های ارسال شده به آزمایشگاه تا زمان انجام پژوهش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند [۱۲].

نمونه‌های مدفوع با حجم مساوی از اتانول ۹۶ درجه (الکل پارس، ایران) به آرامی مخلوط و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق قرار داده شدند. یک سواب از نمونه‌های تیمار شده با الکل برداشت و روی محیط کشت اختصاصی *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* (سیکلوسرین سفوکسیتین فروکتوز آگار) (مست، انگلیس) غنی‌شده با ۷ درصد خون دفیبرینه گوسفند (بهار افشان، ایران) به روش سطحی کشت داده شدند. کشت‌ها در شرایط بی‌هوازی توسط سیستم بی‌هوازی (Whitley Jar Gassing System; WJGS) (DW Scientific، انگلیس) به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه (ممرت، آلمان) شدند (ادامه انکوبه گذاری به مدت ۵ روز برای پلیت‌های فاقد رشد). کلنی‌های مشکوک به *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* (همولیز منفی، خاکستری یا سفید، بویی شبیه به بوی اسطبل اسب) انتخاب و در محیط کشت برین هارت اینفیوژن آگار (مرک، آلمان) حاوی ۷ درصد خون دفیبرینه گوسفند، به منظور تهیه کلنی خالص، کشت و به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در شرایط بی‌هوازی انکوبه گردیدند. از کلنی‌های خالص برداشت و در محیط کشت برین هارت اینفیوژن براث (مرک، آلمان) دارای ۴۰ درصد گلیسرول در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند [۱۳، ۱].

کلنی‌های مشکوک به *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* روی محیط کشت برین هارت اینفیوژن آگار غنی‌شده با ۷ درصد خون دفیبرینه گوسفند کشت داده شدند. پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در شرایط کاملاً بی‌هوازی انکوبه گردیدند. از کلنی‌های تازه رشد کرده برای استخراج DNA استفاده شد. استخراج DNA با استفاده از Chelex 100 و روش جوشاندن بر اساس مطالعات قبلی انجام شد [۱].

به منظور شناسایی قطعی باکتری *کلستریدیوئیدس دیفیسیل*، واکنش زنجیره پلیمراز (Polymerase chain reaction; PCR) برای قطعه cdd-3 صورت پذیرفت. از پرایمرهای اختصاصی Tim6 و Struppi6 (متابیون، آلمان) جهت تکثیر ژن cdd-3 بر اساس مطالعه قبلی انجام شد [۱۴]. محصول PCR در ژل آگارز ۱ درصد (مرک، آلمان) الکتروفورز (لبنت، ایالات متحده) گردید. مشاهده باندی به طول ۶۲۲ جفت باز دال بر وجود ژن cdd-3 و تأیید باکتری *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* بود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به روش انتشار دیسک (Kirby-Bauer) [۱۵] و با استفاده از دیسک‌های ریفامپین، آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید، اریترومایسین، ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، ونکومایسین (پادتن طب، ایران) و مترونیدازول (مست، انگلیس) صورت پذیرفت. ایزوله‌ها ابتدا روی محیط کشت برین هارت اینفیوژن آگار غنی‌شده با ۷ درصد خون دفیبرینه گوسفند کشت و از هر نمونه سوسپانسیون باکتریایی با کدورت معادل یک مک فارلند تهیه شد. یک سواب برداشت و کشت سطحی بر روی محیط کشت بروسلا آگار (مرک، آلمان) غنی‌شده با ۵ درصد خون دفیبرینه گوسفند انجام گرفت. سپس دیسک‌ها در شرایط استریل و کوتاه‌ترین زمان ممکن (کمتر از ۱۵ دقیقه) بر روی کشت‌ها قرار داده، در شرایط کاملاً بی‌هوازی به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردیدند [۱۶]. پس از انکوبه‌گذاری قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک‌های آنتی‌بیوتیک با کمک کولیس اندازه گیری شد. تست حساسیت ضد میکروبی برای هر ایزوله با سه مرتبه تکرار صورت پذیرفت و نتایج بر اساس دستورالعمل‌های مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI)، کمیته اروپایی تست حساسیت ضد میکروبی (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST) و هم‌چنین مقالات منتشر شده قبلی، تفسیر شدند [۱۶، ۱۰]. سویه‌های مقاوم به حداقل سه آنتی‌بیوتیک به‌عنوان سویه‌های MDR (Multi drug resistance) یا دارای مقاومت چند دارویی تعریف شدند [۱۷]. سویه *C. difficile* ATCC 700057 به‌عنوان شاهد استفاده شد [۱۸].

داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و نتایج به صورت توصیفی در قالب تعداد (مشاهدات) و درصد گزارش شده است.

نتایج

در مجموع ۴۱۷ عدد نمونه از بیماران بستری در ۱۹ بخش مختلف سه بیمارستان آموزشی شهر کرمان طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹ جمع‌آوری شد. نتایج نشان داد که ۶۸ ایزوله از ۴۱۷ ایزوله جمع‌آوری شده (۱۶/۳ درصد) دارای قطعه cdd-3 بودند و در نتیجه به‌عنوان باکتری *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* شناخته شدند.

نتایج آنتی‌بیوگرام ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نشان داد که اکثر ایزوله‌ها به ونکومایسین (۱۰۰ درصد)، مترونیدازول (۹۵/۶ درصد)، آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید (۹۲/۶ درصد) و ریفامپین (۸۳/۸ درصد) حساس بودند، درحالی‌که درصد مقاومت این سویه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین (۶۴/۷ درصد)، ایمی‌پنم (۷۵ درصد)، سیپروفلوکساسین (۸۳/۸ درصد) و کلیندامایسین (۸۸/۲ درصد) بیشتر بود. بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی مابین ایزوله‌ها با ۸۸/۲ درصد و ۸۳/۸ درصد مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های کلیندامایسین و سیپروفلوکساسین بود (جدول ۱).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

جدول ۱- فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های کلستریدیوئیدس دیفیسیل جداشده از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی شهر کرمان طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹

دیسک آنتی‌بیوتیک (میکروگرم)	(درصد) تعداد ایزوله حساس	مقاوم
V (30)	۶۸ (۱۰۰)	۰ (۰)
MTZ (5)	۶۵ (۹۵/۶)	۳ (۴/۴)
RA (5)	۵۷ (۸۳/۸)	۱۱ (۱۶/۱)
AMC (30)	۶۳ (۹۲/۶)	۵ (۷/۳)
IPM (10)	۱۷ (۲۵)	۵۱ (۷۵)
E (15)	۲۴ (۳۵/۳)	۴۴ (۶۴/۷)
CC (2)	۸ (۱۱/۷)	۶۰ (۸۸/۲)
CIP (5)	۱۱ (۱۶/۱)	۵۷ (۸۳/۸)

V=ونکومایسین، MTZ=مترونیدازول، RA=ریفامپین، AMC=آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید، IPM = ایمی‌پنم، E = اریترومایسین، CC = کلیندامایسین، CIP = سیپروفلوکساسین.

تعداد ۵۳ ایزوله *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* (۷۷/۹ درصد) حداقل نسبت به سه آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند و در نتیجه به‌عنوان ایزوله‌های MDR معرفی شدند. هم‌چنین، ۳۳ ایزوله (۴۸/۵ درصد) حداقل نسبت به چهار آنتی‌بیوتیک، ۸ ایزوله (۱۱/۷ درصد) حداقل نسبت به پنج آنتی‌بیوتیک و ۴ ایزوله (۵/۸ درصد) حداقل نسبت به شش آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند. از میان ۶۸ ایزوله *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* یک ایزوله (۱/۴ درصد) نسبت به هفت آنتی‌بیوتیک مقاوم بود و تنها در مقابل ونکومایسین حساسیت مشاهده شد.

فراوانی ایزوله‌های مقاوم *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی در بیمارستان‌های باهنر و افضلی‌پور تقریباً یکسان است. این در حالی است که فراوانی این ایزوله‌ها در بیمارستان شفا به دلیل تعداد کم نمونه ایزوله شده غیرقابل استناد می‌باشد (جدول ۲)

فراوانی ایزوله‌های مقاوم *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* در بخش مراقبت‌های ویژه نسبت به سایر بخش‌ها بیشتر بود. البته فراوانی این سویه‌ها در بخش‌های آزمایشگاه و عفونی به دلیل تعداد کم نمونه (تنها یک ایزوله) و در بخش‌های داخلی، پیوند کلیه، ریه و سوختگی به دلیل عدم جداسازی باکتری، غیرقابل استناد می‌باشد (جدول ۳)..

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

جدول ۲- فراوانی ایزوله‌های حساس و مقاوم کلستریدیوئیدس دیفیسیل نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های تحت بررسی در بیمارستان‌های آموزشی شهر کرمان طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹

آنتی‌بیوتیک	مقاومت آنتی‌بیوتیکی	باهنر (درصد) تعداد	افضلی‌پور (درصد) تعداد	شفا (درصد) تعداد
V	حساس	۴۳ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)
	مقاوم	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
MTZ	حساس	۴۲ (۹۷/۷)	۲۰ (۹۰/۹)	۳ (۱۰۰)
	مقاوم	۱ (۲/۳)	۲ (۹/۱)	۰ (۰)
RA	حساس	۳۷ (۸۶)	۱۸ (۸۱/۸)	۲ (۶۶/۷)
	مقاوم	۶ (۱۴)	۴ (۱۸/۲)	۱ (۳۳/۳)
AMC	حساس	۴۱ (۹۵/۳)	۲۰ (۹۰/۹)	۲ (۶۶/۷)
	مقاوم	۲ (۴/۷)	۲ (۹/۱)	۱ (۳۳/۳)
IPM	حساس	۱۳ (۳۰/۲)	۴ (۱۸/۲)	۰ (۰)
	مقاوم	۳۰ (۶۹/۸)	۱۸ (۸۱/۸)	۳ (۱۰۰)
E	حساس	۱۵ (۳۴/۹)	۹ (۴۰/۹)	۰ (۰)
	مقاوم	۲۸ (۶۵/۱)	۱۳ (۵۹/۱)	۳ (۱۰۰)
CC	حساس	۴ (۹/۳)	۴ (۱۸/۲)	۰ (۰)
	مقاوم	۳۹ (۹۰/۷)	۱۸ (۸۱/۸)	۳ (۱۰۰)
CIP	حساس	۷ (۱۶/۳)	۴ (۱۸/۲)	۰ (۰)
	مقاوم	۳۶ (۸۳/۷)	۱۸ (۸۱/۸)	۳ (۱۰۰)

V = ونکومایسین، MTZ = مترونیدازول، RA = ریفامپین، AMC = آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید، IPM = ایمی‌پنم، E = اریترومایسین، CC = کلیندامایسین، CIP = سیپروفلوکساسین.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

جدول ۳- فراوانی ایزوله‌های حساس و مقاوم کلستریدیوئیدس دیفیسیل نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های تحت بررسی در بخش‌های مختلف بیمارستان‌های آموزشی شهر کرمان طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹

آنتی‌بیوتیک	مقاومت آنتی‌بیوتیکی	بخش مراقبت‌های ویژه تعداد (درصد)	انکولوژی تعداد (درصد)	آزمایشگاه تعداد (درصد)	عفونی تعداد (درصد)	داخلی تعداد (درصد)	پیوند کلیه تعداد (درصد)	ریه تعداد (درصد)	سوختگی تعداد (درصد)
V	حساس	۶۲ (۱۰۰)	۴ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	مقاوم	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
MTZ	حساس	۶۰ (۹۶/۸)	۴ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	مقاوم	۲ (۳/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
RA	حساس	۵۳ (۸۵/۵)	۳ (۷۵)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	مقاوم	۹ (۱۴/۵)	۱ (۲۵)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
AMC	حساس	۵۸ (۹۳/۵)	۴ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	مقاوم	۴ (۶/۵)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
IPM	حساس	۱۴ (۲۲/۶)	۲ (۵۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	مقاوم	۴۸ (۷۷/۴)	۲ (۵۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
E	حساس	۲۱ (۳۳/۹)	۲ (۵۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	مقاوم	۴۱ (۶۶/۱)	۲ (۵۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
CC	حساس	۸ (۱۲/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	مقاوم	۵۴ (۸۷/۱)	۴ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
CIP	حساس	۹ (۱۴/۵)	۲ (۵۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	مقاوم	۵۳ (۸۵/۵)	۲ (۵۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)

V = وانکومایسین، MTZ = مترونیدازول، RA = ریفامپین، AMC = آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید، IPM = ایمی‌پنم، E = اریترومایسین، CC = کلیندامایسین، CIP = سیپروفلوکساسین

.

بحث

کلستریدیوئیدس دیفیسیل یکی از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی و اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک است [۱۵، ۹]. احتمال بروز عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* با وجود عوامل خطر مختلف مانند سن بالا، بستری شدن در بیمارستان، سرکوب سیستم ایمنی و از همه مهم‌تر مصرف

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

آنتی‌بیوتیک‌های مختلف افزایش می‌یابد [۱۵،۱۹]. مطالعات انجام شده در خصوص میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* ناکافی به نظر می‌رسد. لذا هدف مطالعه حاضر، تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی شهر کرمان نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده برای درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* می‌باشد.

ونکومایسین خط اول درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* است و به‌صورت خوراکی تجویز می‌گردد [۹]. در تحقیق حاضر، همه ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نسبت به ونکومایسین حساس بودند (۱۰۰ درصد) که مشابه اکثر نتایج تحقیقات انجام‌شده در ایران و سایر نقاط جهان می‌باشد [۱۰،۱۷، ۵-۴]. البته نتایج تعدادی از مطالعات بیانگر مقاومت تعداد معدودی از ایزوله‌های بالینی به ونکومایسین می‌باشد [۶]، علاوه بر این، در برخی نقاط جغرافیایی مانند ایالات‌متحده و کشورهای آسیایی من‌جمله ایران (تا ۳۰/۷ درصد) مقاومت نسبت به ونکومایسین زیاد و قابل‌تأمل است که می‌تواند به دلیل ژن‌های مقاومت اکتسابی باشد [۲۲-۲۰ ،۹] و با نتایج مطالعه حاضر متفاوت‌اند. اگرچه کاهش حساسیت به ونکومایسین گزارش شده است، اما هم-چنان به‌عنوان داروی مؤثر برای درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* استفاده می‌شود.

مترونیدازول معمولاً برای درمان عفونت‌های باکتری‌های بی‌هوازی من‌جمله *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* تجویز می‌شود. اگرچه نتایج بسیاری از مطالعات انجام شده در ایران [۲۳، ۱۸] و سایر نقاط جهان [۲۴، ۸-۷] نشان دهنده حساس بودن اغلب ایزوله‌های بالینی *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به این آنتی‌بیوتیک می‌باشد، بااین‌حال مقاومت به مترونیدازول رو به افزایش است [۹، ۶-۵]. در ایران، Shayganmehr و همکاران میزان مقاومت پایین به مترونیدازول (۵ درصد) را گزارش کردند [۲۵] که مشابه نتایج مطالعه حاضر است (۴/۴ درصد). درحالی‌که در نتایج تحقیق Baghani و همکاران میزان مقاومت نسبت به مترونیدازول (۸۱/۵ درصد) بسیار بیشتر از نتایج ما بود [۲۲]، که می‌تواند به دلیل مصرف بی‌رویه مترونیدازول در درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* و افزایش توانایی باکتری‌ها در غیرفعال سازی دارو باشد [۶]. اخیراً انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا (Infectious Diseases Society of America; IDSA) مترونیدازول را به‌عنوان گزینه‌ی خط اول درمانی علیه عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* تأیید نمی‌کند، مگر به‌عنوان داروی حمایتی یا در صورت در دسترس نبودن ونکومایسین [۲۶]، که علت آن تأثیر کمتر مترونیدازول در درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به دلیل غلظت کمتر در مجرای روده نسبت به ونکومایسین می‌باشد [۵]. بااین‌حال، اگرچه مقاومت به مترونیدازول به تدریج در حال افزایش و میزان اثربخشی آن در مقایسه با ونکومایسین کمتر است، اما هم‌چنان یک داروی مؤثر برای درمان بیماری‌های مرتبط با *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به شمار می‌رود و با توجه به درصد بالای ایزوله‌های حساس در مطالعه ما می‌تواند برای درمان عفونت *کلستریدیوئیدس*

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

دیفیسیل استفاده شود، به‌ویژه اگر ونکومایسین خوراکی در دسترس نباشد.

ماکرولیدها، لینکوزامیدها و فلوروکینولون‌ها خانواده‌های بزرگی از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف هستند که برای درمان عفونت‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند و از عوامل القاکننده عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نیز می‌باشند [۲]. در این پژوهش ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* مقاومت بالایی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین، کلیندامایسین و سیپروفلوکساسین نشان دادند که مشابه تحقیقات انجام شده در ایران [۲۳، ۶] و سایر نقاط جهان [۲۷، ۱۵] است. در بسیاری از این مطالعات مقاومت این باکتری نسبت به کلیندامایسین و سیپروفلوکساسین بسیار بیشتر از اریترومایسین بوده [۶،۱۵،۲۳،۲۷] که شبیه به نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

در تحقیق حاضر، میزان مقاومت ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نسبت به ریفامپین پایین (۱۶/۱ درصد) و نسبتاً مشابه با اغلب مطالعات انجام‌شده در ایران (صفر تا ۲۵/۸ درصد) و سایر نقاط جهان (۰/۶ تا ۲۵ درصد) بود [۲۸، ۲۴-۲۳، ۱۸،۱۰،۴]. تا جایی که برخی مطالعات بیان کرده‌اند که ریفامپین می‌تواند یک اثر محافظتی در مقابل عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* داشته باشد [۵]. این الگوی مقاومت کم‌وبیش در مورد آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید نیز در این مطالعه (۷/۳ درصد) و دیگر مطالعات انجام شده (صفر تا ۱۶/۷ درصد)، مشاهده می‌شود [۱۵،۱۷،۲۳].

ایمی‌پنم جزو آنتی‌بیوتیک‌های خانواده بتا لاکتام است که دارای طیف فعالیت وسیعی علیه باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی گرم مثبت و منفی می‌باشد [۲۹]. در تحقیق حاضر مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به ایمی‌پنم زیاد بود (۷۵ درصد) که مشابه سایر تحقیقات انجام شده در ایران می‌باشد [۱۹، ۱۶] ولی نسبت به سایر کشورها (۲۱/۲ درصد یا ۲۵ درصد) بسیار بیشتر است [۳۰، ۱۰]. البته در بعضی از مطالعات انجام شده در ایران همه ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به ایمی‌پنم حساس بودند که با نتایج ما متفاوت می‌باشد [۲۳، ۱۸]. به‌طورکلی مصرف این آنتی‌بیوتیک توسط بیماران بستری در بیمارستان، می‌تواند منجر به توزیع این آنتی‌بیوتیک در روده و تأثیر آن بر سایر فلور باکتریایی ناحیه شود که در نهایت بیماران را مستعد ابتلا به عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* می‌گرداند.

نکته دیگری که بسیار حائز اهمیت است مقاومت هم‌زمان ایزوله‌های باکتریایی به دو یا چند آنتی‌بیوتیک می‌باشد. در تحقیق ما مقاومت هم‌زمان به کلیندامایسین و اریترومایسین ۵۸/۸ درصد بود که نسبت به مطالعه مشابه انجام شده در ایران (۴۰ درصد) بیشتر است [۶]. مقاومت هم‌زمان به کلیندامایسین و اریترومایسین می‌تواند به دلیل ژن‌های مقاومت اکتسابی باشد. در اغلب موارد ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* مقاوم به ماکرولیدها، نسبت به فلوروکینولون‌ها نیز مقاوم هستند. در تحقیق حاضر، ۵۷/۳ درصد از ایزوله‌های باکتری به‌صورت هم‌زمان به اریترومایسین و فلوروکینولون‌ها مقاوم بودند که به نتیجه

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

مطالعه‌ای که در آلمان صورت پذیرفت نزدیک [۵] و از مطالعه‌ای که در اسپانیا انجام شد با ۵ درصد بیشتر بود [۸]. البته این میزان از مقاومت در مقایسه با کشورهای دیگر که تا ۸۷/۵ درصد گزارش کرده‌اند [۳۱]، زیاد محسوب نمی-شود.

مقاومت به فلوروکینولون‌ها در *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* تقریباً همیشه همراه با مقاومت به اریترومایسین و کلیندامایسین می‌باشد [۱۵]. در مطالعه ما، اغلب ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* مقاوم به اریترومایسین و کلیندامایسین مقاومتی نسبی نسبت به سیپروفلوکساسین نشان دادند (۵۱/۴ درصد). تجمع مکانیسم‌های مختلف مقاومت، مانند عناصر ژنتیکی قابل انتقال و جهش‌های نوکلئوتیدی، این باکتری را نسبت به تعداد مختلف آنتی‌بیوتیک مقاوم و می‌تواند به گسترش روزافزون عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* در بین بیماران بستری بینجامد.

در تحقیق حاضر، فراوانی ایزوله‌های MDR *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* ۷۷/۹ درصد بود که نشان از شیوع بالای این فنوتیپ‌ها در میان بیماران بستری در بیمارستان‌های شهر کرمان دارد که مشابه مطالعات انجام شده در ایران و کویت (۶۶/۳ تا ۱۰۰ درصد) [۱۷،۲۳،۲۵،۳۲] و بیشتر از ژاپن (با ۲۸/۷ درصد) می‌باشد [۱۰]. در تحقیق حاضر، ۴۸/۵ درصد از ایزوله‌ها حداقل به چهار آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند که کمتر از سایر تحقیقات انجام شده در ایران (۷۵/۷ درصد و ۶۶ درصد) می‌باشد [۲۳، ۱۹]. البته نتایج دو مطالعه که توسط Shayganmehr و همکاران با ۲۹ درصد [۲۵] و Jamal و همکاران با ۳۷ درصد در کشور کویت [۳۲] انجام شد کمتر از نتایج تحقیق ما بود. در تحقیق حاضر، ۱۱/۷ درصد از نمونه‌ها حداقل به پنج آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند که نسبت به تحقیقات مشابه بیشتر بود [۲۵]. مطالعات انجام شده در ایران و سایر کشورهای جهان نشان می‌دهد که فراوانی فنوتیپ‌های MDR *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* از یک منطقه جغرافیایی به منطقه دیگر متفاوت و در حال افزایش است که می‌تواند به دلیل استفاده زیاد از آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط‌های درمانی باشد. بررسی نتایج ما نشان داد که یک ایزوله نسبت به هفت از هشت آنتی‌بیوتیک مورد بررسی مقاوم بود و تنها در مقابل ونکومایسین حساسیت مشاهده شد، هم‌چنین تمام ایزوله‌های مقاوم به مترونیدازول (۳ از ۶۸ ایزوله) جزو فنوتیپ‌های MDR بودند. این نتایج نگرانی‌های زیادی را در خصوص درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* در آینده ایجاد کرده است. از این رو استفاده مداوم از آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* باید با نظارت بر حساسیت ضد میکروبی برای جلوگیری از گسترش فنوتیپ‌های MDR صورت پذیرد.

در این تحقیق فراوانی ایزوله‌های مقاوم *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* در بخش مراقبت‌های ویژه نسبت به سایر بخش‌ها بیشتر بود. سایر مطالعات انجام شده نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند [۶]. هم‌چنین، فراوانی سویه‌های MDR *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نیز در این بخش زیاد بود که می‌تواند ناشی از مصرف زیاد آنتی‌بیوتیک‌ها توسط بیماران بستری در این بخش باشد. تحقیقات زیادی تأثیر مستقیم آنتی‌بیوتیک‌هایی من‌جمله کلیندامایسین، فلوروکینولون‌ها،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

ماکرولیدها و بتا لاکتام‌ها را در پیدایش سویه‌های MDR و به تبع آن افزایش شیوع عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* در بیمارستان‌ها خصوصاً بخش مراقبت‌های ویژه بیان کرده‌اند [۶،۱۵،۱۷]. بنابراین، تجویز مناسب آنتی‌بیوتیک به بیماران می‌تواند منجر به کاهش موارد عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* و هم‌چنین کاهش احتمال مقاوم شدن ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* به آنتی‌بیوتیک‌های رژیم درمانی و به‌ویژه القاکننده عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* شود.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به تعداد کم نمونه جمع‌آوری شده از بخش‌های عفونی، داخلی، پیوند کلیه، ریه و سوختگی اشاره کرد. این در حالی بود که اکثر نمونه‌ها از بخش‌های آی‌سی‌یو و آنکولوژی گرفته شد. مورد دیگری که می‌توان به آن اشاره کرد تعداد کم بیماران گروه سنی زیر ۲۰ سال شرکت کننده در این تحقیق بود. افزایش تعداد بیماران مربوط به گروه‌های سنی جوان‌تر با افزایش مدت زمان نمونه گیری، هم‌چنین افزایش تعداد نمونه‌های گرفته شده از سایر بخش‌ها به غیر از آی‌سی‌یو و آنکولوژی به منظور ارائه آمارهای دقیق‌تر، پیشنهاد می‌گردد. با توجه به محدودیت‌های زمانی و بودجه، امکان ارزیابی مقاومت آنتی-بیوتیکی باکتری *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها امکان‌پذیر نشد. بنابراین در راستای تکمیل پژوهش اخیر می‌توان به بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری نسبت به سایر گروه‌های آنتی‌بیوتیک نیز پرداخته شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، ونکومایسین و مترونیدازول هنوز انتخابی مناسب برای درمان عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* می‌باشند. از آن‌جایی که درصد کمی از ایزوله‌های *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نسبت به مترونیدازول مقاوم بودند، لذا مؤثرترین دارو برای درمان عفونت‌های مرتبط با این باکتری ونکومایسین می‌باشد. از طرفی فراوانی ایزوله‌های مقاوم به اریترومایسین، کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین و ایزوله های مقاوم به چند دارو زیاد مشاهده شد که می‌توانند زمینه ابتلا بیماران را به عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* فراهم نماید. از این رو، بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رژیم درمانی آن، هم‌چنین پایش و پیگیری فنوتیپ‌های مقاوم به چند دارو به‌منظور کاهش آمار عفونت *کلستریدیوئیدس دیفیسیل* در بیماران بستری در بیمارستان و در جهت درمان مناسب، توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان در جمع‌آوری نمونه، هم‌چنین از دانشگاه آزاد اسلامی کرمان و گروه میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به جهت فراهم آوردن محیط و تجهیزات مناسب برای انجام این مطالعه مراتب تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

References

[1] Rupnik M. *Clostridium difficile* toxinotyping. *Methods Mol Biol* 2010; 646: 67–76.

[2] Zarandi ER, Mansouri S, Nakhaee N, Sarafzadeh F, Iranmanesh Z, Moradi M. Frequency of antibiotic associated diarrhea caused by *Clostridium difficile* among hospitalized patients in intensive care unit, Kerman, Iran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10(3): 229.

[3] Wickramage I, Spigaglia P, Sun X. Mechanisms of antibiotic resistance of *Clostridioides difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(12): 3077-90.

[4] Shoaei P, Shojaei H, Khorvash F, Hosseini SM, Ataei B, Tavakoli H, et al. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Iranian hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8(1): 1-7.

[5] Abdrabou AMM, Bajwa ZUH, Halfmann A, Mellmann A, Nimmesgern A, Margardt L, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of *Clostridioides difficile* in Germany, 2014–2019. *Int J Med Microbiol* 2021; 311(4): 151507.

[6] Goudarzi M, Goudarzi H, Alebouyeh M, Rad MA, Mehr FSS, Zali MR ,et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* clinical isolates in Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15(8): 704.

[7] Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Mal Infect* 2013; 43(2): 67-74.

[8] Weber I, Riera E, Déniz C, Pérez JL, Oliver A, Mena A. Molecular epidemiology and resistance profiles of *Clostridium difficile* in a tertiary care hospital in Spain. *Int J Med Microbiol* 2013; 303(3): 128-33.

[9] Shokoohizadeh L, Alvandi F, Yadegar A, Azimirad M, Hashemi SH, Alikhani MY. Frequency of toxin genes and antibiotic

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]

[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

resistance pattern of *Clostridioides difficile* isolates in diarrheal samples among hospitalized patients in Hamadan, Iran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2021; 14(2): 165.

[10] Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, et al. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: a multicenter prospective study. *Anaerobe* 2019; 60: 102011.

[11] Webb BJ, Subramanian A, Lopansri B, Goodman B, Jones PB, Ferraro J, et al. Antibiotic exposure and risk for hospital-associated *Clostridioides difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(4): e02169-19.

[12] Hink T, Burnham C-AD, Dubberke ER. A systematic evaluation of methods to optimize culture-based recovery of *Clostridium difficile* from stool specimens. *Anaerobe* 2013; 19: 39-43.

[13] Jamal W, Rotimi V, Brazier J, Duerden B. Analysis of prevalence, risk factors and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Kuwait over a 3-year period. *Anaerobe* 2010; 16(6): 560-5.

[14] Kodori M, Ghalavand Z, Yadegar A, Eslami G, Azimirad M, Krutova M, et al. Molecular characterization of pathogenicity locus (PaLoc) and tcdC genetic diversity among tcdA+ B+ Clostridioides difficile clinical isolates in Tehran, Iran. *Anaerobe* 2020; 66: 102294.

[15] Corbellini S, Piccinelli G, De Francesco MA, Ravizzola G, Bonfanti C. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* strains from nosocomial-acquired infections. *Folia Microbiol (Praha)* 2014; 59(2): 173-9.

[16] Ghasemi A ,Mohabati Mobarez A, Mostafavi E. Antibiotic Susceptibility Profile of *Clostridium difficile* Bacteria Isolated from Older Residents of a Nursing Home in Iran. *Iran J Ageing* 2021; 15(4): 496-505.

[17] Mohammadbeigi M, Delouyi ZS, Mohammadzadeh N, Ala'almohadesin A, Taheri K, Edalati E, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of toxigenic *Clostridium*

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

difficile strains isolated in Iran. *Turk J Med Sci* 2019; 49(1): 384-91.

[18] Azimirad M, Krutova M, Balaii H, Kodori M, Shahrokh S, Azizi O ,et al. Coexistence of *Clostridioides difficile* and *Staphylococcus aureus* in gut of Iranian outpatients with underlying inflammatory bowel disease. *Anaerobe* 2020; 61: 102-113.

[19] Shayganmehr FS, Darbouyi M, Aslani MM, Alebouyeh M, Azimirad M, Zali MR. Frequency of Resistance to Common Antibiotics in Iranian *Clostridium difficile* Clinical Isolates. *J Isfahan Med Sch* 2013; 30(217). [Farsi]

[20] Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang Y-W, et al. Update on antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*: resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 2017; 55(7): 1998-2008.

[21] Saha S, Kapoor S, Tariq R, Schuetz AN, Tosh PK, Pardi DS, et al. Increasing antibiotic resistance in *Clostridioides difficile*: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe* 2019; 58: 35-46.

[22] Baghani A, Mesdaghinia A, Kuijper EJ, Aliramezani A, Talebi M, Douraghi M. High prevalence of *Clostridiodes diffiicle* PCR ribotypes 001 and 126 in Iran. *Sci Rep* 2020; 10(1): 1-9.

[23] Mohammad TA, Tahere P ,Behruz N, Mortaza G. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from different sources of Imam Reza Hospital, Tabriz. *Afr J Microbiol Res* 2011; 5(19): 2946-9.

[24] Berger FK, Rasheed SS, Araj GF, Mahfouz R, Rimmani HH, Karaoui WR, et al. Molecular characterization, toxin detection and resistance testing of human clinical *Clostridium difficile* isolates from Lebanon. *Int J Med Microbiol* 2018; 308(3): 358-63.

[25] Shayganmehr F-S, Alebouyeh M, Azimirad M, Aslani MM, Zali MR. Association of tcdA+/tcdB+ *Clostridium difficile* genotype with emergence of multidrug-resistant strains

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

conferring metronidazole resistant phenotype. *Iran Biomed J* 2015; 19(3): 143.

[26] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66(7): e1-e48.

[27] Collins DA, Hawkey PM, Riley TV. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Asia. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2(1): 1-9.

[28] Wu Y, Wang YY, Bai LL, Zhang WZ, Li GW, Lu JX. A narrative review of *Clostridioides difficile* infection in China. *Anaerobe* 2022; 74(1): 1025-40.

[29] Ahmadi A, Soltanpour MM, Imani Fooladi AA. Prevalency of imipenem-resistant bacterial strains isolated from hospital and accuracy of Iranian imipenem disc product. *J Gorgan Univ Med Sci* 2015; 17(1): 61-6. [Farsi]

[30] Kim H, Jeong SH, Roh KH, Hong SG, Kim JW, Shin M-G, et al. Investigation of toxin gene diversity, molecular epidemiology, and antimicrobial resistance of *Clostridium difficile* isolated from 12 hospitals in South Korea. *Korean J Lab Med* 2010; 30(5): 491-7.

[31] Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in Europe?. *J Infect Chemother* 2018; 24(3): 164-70.

[32] Jamal WY, Mokaddas EM, Verghese TL, Rotimi V. In vitro activity of 15 antimicrobial agents against clinical isolates of *Clostridium difficile* in Kuwait. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20(4): 270-4..

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]

The Frequency of Antibiotic Resistance of Clinical Isolates of *Clostridioides difficile* to Commonly Used Antibiotics in Hospitalized Patients of Educational Hospitals of Kerman City During 2018-2020

MohammadSaeed Shojaei[1], Farokh Rokhbakhsh-Zamin[2], Ebrahim Rezazadeh Zarandi[3], Farhad Sarafzadeh[4], Sayed Mohammad Reza Khoshroo[5]

Received: 18/09/22 Sent for Revision: 23/10/22 Received Revised Manuscript: 13/12/22 Accepted: 14/12/22

Background and Objectives: *Clostridioides difficile* (*C. difficile)* is one of the main causes of antibiotic-associated diarrhea. It is important to find out the pattern of its antimicrobial susceptibility for reducing prevalence and also treating *C. difficile* infection (CDI). This study aims to investigate the antimicrobial resistance of *C. difficile* to commonly used antibiotics, especially vancomycin and metronidazole, as the most effective antibiotics against the bacterium.

Materials and Methods: In this descriptive study, 417 diarrheal stool samples were taken from hospitalized patients of educational hospitals of Kerman City from 2018 to 2020. The samples were cultured on cycloserine-cefoxitin fructose agar (CCFA), and suspected *C. difficile* colonies were isolated. Identification of the cdd-3 gene for definitive diagnosis of *C. difficile* was performed. Antibiotic resistance test was conducted by the disk-diffusion method using vancomycin, metronidazole, rifampin, amoxicillin-clavulanic acid, erythromycin, imipenem, ciprofloxacin, and clindamycin disks. The results were reported as numbers and percentages.

Results: A total of 68 (16.3%) isolates of *C. difficile* were taken from the samples. Most *C. difficile* strains were susceptible to vancomycin and metronidazole, while the highest rate of resistance was related to ciprofloxacin and clindamycin. The prevalence of multi-drug resistant (MDR) strains was 77.9%.

Conclusion: The results of this study showed that vancomycin is still the best antibiotic for treating CDI. Also, the frequency of the isolates resistant to CDI-inducing antibiotics (erythromycin, clindamycin, ciprofloxacin) and MDR isolates was high. Therefore, the spread of resistant strains of *C. difficile* can be prevented by appropriate antibiotic prescription.

Key words: *Clostridioides difficile*, Antibiotic resistance, Multi-drug resistant (MDR), Kerman

Funding: This study did not have any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Kerman University of Medical Sciences approved this study (IR.KMU.REC.1398.082).

How to cite this article: Shojaei MohammadSaeed, Rokhbakhsh-Zamin Farokh, Rezazadeh Zarandi Ebrahim, Sarafzadeh Farhad, Khoshroo Sayed Mohammad Reza. The Frequency of Antibiotic Resistance of Clinical Isolates of Clostridioides difficile to Commonly Used Antibiotics in Hospitalized Patients of Educational Hospitals of Kerman City During 2018-2020. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2022; 21 (9): 955-70. [Farsi]

1- PhD Student, Dept. of Microbiology, Faculty of Sciencs, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran
2- Assistant Prof., Dept. of Microbiology, Faculty of Sciencs, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran, ORCID: 0000-0001-8151-553X
(Corresponding Author) Tel: (034) 31321343, Fax: (034) 31321343, E-mail: rokhbakhsh@gmail.com
3- Assistant Professor, Immunology of Infection of Diseases Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran, ORCIDE: 0000-0001-7067-2214
(Corresponding Author) Tel: (034) 31315000, Fax: (034) 31315000, E-mail: erezazadehzarandi50@gmail.com
4- Associate Prof., Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
5- Assistant Prof., Dept. of Microbiology, Faculty of Sciencs, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2023-06-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1401.21.9.5.8]
[DOI: 10.52547/jrums.21.9.955]