



بررسی فراوانی و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی گونه‌های سیتروباکتر جدا شده از طغیان‌های مواد غذایی

فاطمه نمکی: کارشناس ارشد، بخش میکروبی‌شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

زهرا رجیبی: کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی مواد غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

محمد مهدی سلطان دلال: استاده بخش میکروبی‌شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، و مرکز تحقیقات میکروبیولوژی مواد غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) msoltandallal@gmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

سیتروباکتر،
مقاومت آنتی‌بیوتیکی،
طغیان مواد غذایی

زمینه و هدف: بیماری‌های منتقله از غذا و مقاومت به عوامل ضد میکروبی دو معضل جهانی بوده که روز به روز در حال گسترش در دنیا می‌باشد. همچنین مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به مقاومت باکتری‌ها به خصوص نسبت به کاربامپنها شده است. سیتروباکتر یک باکتری فرصت طلب است که مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در این باکتری در حال ظهور بوده و درمان را دچار چالش کرده است. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی گونه‌های سیتروباکتر جدا شده از طغیان‌های مواد غذایی بوده است.

روش بررسی: از بین ۷۰۴ نمونه طغیان غذایی، ۸۴ جدایه سیتروباکتر با استفاده از روش‌های میکروبی‌شناسی، تست‌های افتراقی و کیت API-20E جداسازی و شناسایی شد. حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن با آنتی‌بیوتیک‌های (Mast, UK) آمپی سیلین، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، کلرامفنیکل، کوتریموکسازول، آزترونام، ایمی پنم، مروپنم بر روی محیط مولر هینتون آگار انجام شد.

یافته‌ها: حدود ۱۲٪ از موارد اسهال ناشی از سیتروباکتر با گونه غالب فروندی بود. (۴۲/۹٪) ۳۶ جدایه از مردان و (۵۷/۱٪) ۴۸ جدایه از زنان جدا شد. بیشترین و کمترین حساسیت آنتی‌بیوتیکی به ترتیب به مروپنم (۱۰۰٪) و آمپی سیلین (۵۷٪) تعلق داشت. **نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که نظارت بر مقاومت ضد میکروبی در سیتروباکتر امری ضروری است. با توجه به حضور ۱۲٪ سیتروباکتر در طغیان‌های غذایی، باید نسبت به تجویز و مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها اقدام مؤثری انجام شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منع حمایت کننده: دانشگاه علوم پزشکی تهران

شیوه استناد به این مقاله:

Namaki F, Rajabi Z, Soltan Dallal MM. Antimicrobial resistance pattern of *Citrobacter* species isolated from food outbreaks. Razi J Med Sci. 2019;26(5):9-17.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Antimicrobial resistance pattern of *Citrobacter* species isolated from food outbreaks

Fatemeh Namaki, MSc, Division of Microbiology, Department of Pathobiology, School of Public health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Zahra Rajabi, MSc, Food Microbiology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mohammad Mehdi Soltan Dallal, Professor, Division of Microbiology, Department of Pathobiology, School of Public health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Food Microbiology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author) msoltandallal@gmail

Abstract

Background: Foodborne diseases and resistance to antimicrobial agents are two of the world's most widespread global issues. Also, the excessive use of antibiotics has led to the resistance of bacteria belonging to the Enterobacteriaceae family to antibiotics, especially in carbapenems. *Citrobacter* is an opportunistic bacterium that is resistant to antibiotics in the emerging bacteria and has been challenging the treatment.

Methods: From 704 rectal swabs sent to the microbiological laboratory, 84 isolates of *Citrobacter* were isolated and identified using microbiological methods, differential tests and the API- γ -E kit. Antibiotic susceptibility was performed by disc diffusion method.

Results: Of the 84 isolates of *Citrobacter* isolated from patients with diarrhea, the dominant species was *Citrobacter Ferrandi*. (42.9%), 36 isolates from men and (57.1%) were isolated from 48 isolates. The highest and lowest antibiotic susceptibility belonged to meropenem (100%) and ampicillin (57%) respectively.

Conclusion: Recently, antibiotic-resistant citrobacters have emerged in hospital infections. The results of this study indicate that monitoring of antimicrobial resistance in *Citrobacter* is necessary. The policy of using antibiotics should be developed in hospitals, so that effective antibiotics can be prescribed and administered uncontrolledly.

Conflicts of interest: None

Funding: Tehran University of Medical Sciences

Keywords

Citrobacter,
Antibiotic resistance,
Food outbreaks

Received: 07/04/2019

Accepted: 07/07/2019

Cite this article as:

Namaki F, Rajabi Z, Soltan Dallal MM. Antimicrobial resistance pattern of *Citrobacter* species isolated from food outbreaks. Razi J Med Sci. 2019;26(5):9-17.

This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).



پریتونیت حاد را در بیماران دیالیزی صفاقی ایجاد می‌کند (۳). علاوه بر این، سیتروباکتر باراکی از نمونه‌های گوشت خام گاو و گوشت خوک و فراورده‌های آن جدا شده است (۹). سیتروباکتر یانگنی به ندرت علت عفونت می‌باشد و به عنوان پاتوژن اسهالی شناخته نشده است، ولی می‌تواند پریتونیت ایجاد کند (۱۰). امروزه در بسیاری از کشورها از جمله ایران توجه بیش از حد به دیگر باکتری‌های بیماری‌زا در بیمارستان‌ها باعث شده است که باکتری‌های فرصت‌طلب بیمارستانی از چشم دور بمانند و کمتر مورد توجه قرار گیرند. عفونت‌های فرصت‌طلب یک خطر جدی در جمعیت‌هایی می‌باشد که دارای سیستم ایمنی ضعیفی هستند و سیتروباکتر یکی از عوامل ایجادکننده آن است که کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

گونه‌های سیتروباکتر به عنوان یک باکتری آلوده‌کننده تا حدودی مسئول و علت بیماری‌های منتقله غذایی بوده و اغلب از طریق غذا و آب انتقال می‌یابد (۶). بر این اساس، افرادی که در بهداشت شخصی ضعیف هستند می‌توانند منبع بالقوه این میکروارگانیسم‌ها باشند. سیتروباکتر از طیف وسیعی از مواد غذایی جدا شده است (۱۱) و مسمومیت غذایی و اسهال ناشی از غذاهای آلوده به سیتروباکتر گزارش شده است (۵).

بیماری‌های اسهالی که عمدتاً ناشی از پاتوژن‌های میکروبی با مواد غذایی یا آب هستند، عامل اصلی بیماری و مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه می‌باشند و سالانه به میزان ۱/۹ میلیون نفر در سطح جهانی کشته می‌شوند. حتی در کشورهای توسعه یافته، حدود یک سوم جمعیت در هر سال تحت تأثیر بیماری میکروبیولوژیکی غذایی قرار می‌گیرند. تقریباً ۱/۷ میلیارد موارد بیماری اسهال در هر سال گزارش می‌شود (۱۲). طغیان مواد غذایی طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت زمانی رخ می‌دهد که دو نفر یا بیشتر از یک منبع غذایی یا آشامیدنی مشترک استفاده کرده و علائم بیماری مشترکی داشته باشند (۱۳). بیماری‌های ناشی از غذا یا مسمومیت ناشی از مواد غذایی به عنوان

جنس سیتروباکتر یک گروه از باکتری‌های گرم منفی هوازی بی‌هوازی اختیاری از خانواده انتروباکتریاسه است. گونه سیتروباکتر ساکن روده هستند و اغلب در مدفوع یافت می‌شوند. همچنین گونه‌های سیتروباکتر در آب، خاک، فاضلاب، غذا و مدفوع حیوانات یافت می‌شوند (۱).

گونه سیتروباکتر دارای فلاژل پریتریش و متحرک، اکسیداز منفی هستند و از سیترات به عنوان منبع کربن استفاده می‌کند (۲). جنس سیتروباکتر شامل ۱۱ گونه است که جدایه‌های یافت شده از نمونه‌های کلینیکی بیشتر شامل سیتروباکتر کوسری، سیتروباکتر فروندی، سیتروباکتر آمالانتیکوس، سیتروباکتر باراکی و سیتروباکتر یانگای می‌باشد. جنس سیتروباکتر پاتوژن‌های فرصت‌طلب هستند و با طیف وسیعی از عفونت‌ها شامل عفونت‌های دستگاه ادراری (UTIs)، گاستروانتریت، عفونت زخم، پنومونی، آبسه‌های مغزی، سپتی سمی، مننژیت و اندوکاردیت همراه است، به خصوص در نوزادان و مبتلایان به نقص ایمنی عفونت ایجاد می‌کنند. سیتروباکتر فروندی شایع‌ترین گونه سیتروباکتر است که باعث عفونت می‌شود (۳). عوامل اصلی بیماری‌زایی سیتروباکتر فروندی که در رابطه با اسهال مطرح است توکسین‌های باکتری می‌باشد که شامل توکسین شبه شیگا، توکسین مقاوم به حرارت و ساب یونیت کلرا توکسین B است (۴). سیتروباکتر فروندی یکی از عوامل طغیان‌های گاستروانتریت (۵) و طغیان‌های مواد غذایی می‌باشد (۶). در ۲ ماه اول زندگی، سیتروباکتر کوسری با تأثیر بر CNS، باعث ایجاد مننژیت و آبسه‌های مغز می‌شود. همچنین گزارش‌هایی از سپسیس یا باکتریمی نوزادان بدون تأثیر بر CNS وجود دارد. سیتروباکتر یک علت غیرمعمول عفونت‌های استخوانی، مفاصل و یا بافت نرم در نوزادانی که زود هنگام متولد شده‌اند، است (۷). سیتروباکتر باراکی ایجاد باکتریمی و عفونت دستگاه ادراری می‌کند و به عنوان پاتوژن فرصت‌طلب مطرح می‌باشد (۸). گزارش شده است که سیتروباکتر باراکی

معنی داری با سن و جنس دارد، فقط با سن ارتباط معنی داری داشته ولی با جنس این ارتباط وجود نداشته است (۲۱).

با توجه به مشکلات پیش رو در زمینه عفونت‌های ناشی از سیتروباکتر در عفونت‌های بیمارستانی و طغیان‌های غذایی و از سویی دیگر با توجه به ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیک به عنوان مشکل بهداشت جهانی در همه کشورهای به ویژه در کشورهای در حال توسعه، این مطالعه با هدف بررسی فراوانی و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی گونه‌های سیتروباکتر جدا شده از طغیان‌های مواد غذایی انجام شده است.

روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی و مقطعی طی ماه‌های فروردین الی اسفند ۱۳۹۵، بر روی ۷۰۳ نمونه اسهال ناشی از طغیان‌های غذایی کشوری ارسالی به صورت سوآب رکتال در زنجیره‌ی سرد از مراکز بهداشت شهرستانی به آزمایشگاه رفرانس میکروب شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، جهت تشخیص و تأیید عامل باکتریایی طغیان‌های منتقل از آب و غذا، انجام گرفته است.

در روز اول سوآب‌ها به صورت مستقیم روی محیط XLD کشت خطی داده شدند و به مدت ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سانتیگراد گرمخانه گذاری شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت محیط‌ها از نظر وجود کلنی‌های مشکوک به سیتروباکتر بررسی شده و کلنی‌های زرد رنگ با کانون سیاه یا بدون کانون سیاه ایجاد شده روی محیط XLD انتخاب شده، کلنی‌های مشکوک در محیط‌های کشت افتراقی کمپانی مرک آلمان نظیر SIM، TSI، MR VP، Urea، LDC، Simon's citrat، کشت داده و پس از ۲۴ ساعت گرمخانه گذاری در ۳۷ درجه نتایج محیط‌های افتراقی با جداول افتراقی انتروباکتریاسه مقایسه گردید و برای تعیین هویت گونه‌های سیتروباکتر، آزمون‌ها طبق جدول ۱ انجام گرفت. در نهایت برای تأیید بیشتر از کیت API 20E (بیومریو-فرانسه) استفاده گردید (شکل ۱).

برای تمام جدایه‌های سیتروباکتر، تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن انجام شد. برای انجام تست ابتدا ۳-۴ کلنی خالص از کشت تازه به

بیماری‌های غیر عفونی حاد یا تحت حاد ناشی از عوامل بیولوژیکی یا شیمیایی است که از طریق غذا وارد بدن می‌شوند. علائم و نشانه‌های بالینی در اغلب بیماری‌های منتقله از غذا شامل اسهال، تهوع، استفراغ و کرامپ‌های شکمی است. این نشانه‌ها به‌طور متوسط در مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از عفونت ظاهر شده و برای یک تا دو روز ادامه می‌یابد (۱۴).

با افزایش مقاومت به بتالاکتام‌های وسیع الطیف معمولاً به کلاس‌های دیگر آنتی‌بیوتیک هم شامل فلوروکینولون و آمینوگلیکوزیداز در جدایه‌های سیتروباکتر گزارش شده است؛ بنابراین کاربایتم‌ها مهمترین آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط این ایزوله‌های با مقاومت چند دارویی انتخاب شده است. با این حال مقاومت در برابر کاربایتم در میان گونه‌های سیتروباکتر به تدریج در طول چند سال در مناطق مختلف افزایش پیدا کرده است. ظهور مقاومت به کاربایتم در سیتروباکتر نگران کننده است زیرا گزینه‌های درمانی بسیار محدود است (۱۵).

اخیراً سیتروباکتر به عنوان یک باکتری فرصت طلب بیمارستانی با مقاومت چند دارویی با شیوع در حال افزایش در جهان گزارش شده است. با توجه به طیف وسیع استفاده از آنتی‌بیوتیک به شکل خودسرانه و از سویی دیگر مصرف کورتیکواستروئیدها و دیگر داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و نیز بیماری‌های ژنتیکی و غیر ژنتیکی زمینه‌ای به خصوص در کشور‌های در حال توسعه شرایط را برای ایجاد بیماری توسط ارگانیسم‌های فرصت طلب فراهم کرده است. در این میان گونه‌های سیتروباکتر مقاوم به چند دارو در حال ظهور هستند که درمان را با چالش مواجه کرده است (۱۶).

مطالعات متعددی از طغیان‌های غذایی توسط عوامل میکروبی دیگری مانند سالمونلا، شیگلا و کمپیلوباکتر قبلاً گزارش شده است (۱۷-۱۹). در خصوص طغیان‌های غذایی ناشی از سیتروباکتر در جامعه اطلاعات بسیار کمی در دسترس می‌باشد و بیشتر اطلاعات در خصوص طغیان‌های بیمارستانی و محیط اطراف آن می‌باشد (۲۰). در یک مطالعه در استان یزد در سال ۲۰۱۸ نشان داده شد که جداسازی سیتروباکتر در طغیان‌های غذایی بر خلاف شیگلا که ارتباط

جدول ۱- افتراق بیوشیمیایی گونه‌های سیتروباکتر

| سیتروباکتر فروندی | سیتروباکتر کوسری | سیتروباکتر باراکی | سیتروباکتر آمالانتیکوس |
|----------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| اندول | + | - | + |
| اورنیتین دکربوکسیلاز | - | + | + |
| مالونات | - | - | - |
| H2S | + | + | - |



شکل ۱- کیت API-20E سیتروباکتر فروندی

از مردان و (۱/۵۷/۴۸) جدایه از زنان با میانگین سنی بیماران ۲۴ سال به دست آمد.

در این بررسی درصد فراوانی جدایه های سیتروباکتر به تفکیک استان شامل استان کردستان با ۳۷ جدایه (۴۴٪)، استان یزد با ۲۰ جدایه (۲۳/۸٪)، استان سمنان با ۱۲ جدایه (۱۴/۳٪)، استان زنجان با ۱۰ جدایه (۱۱/۹٪)، استان مازندران با ۳ جدایه (۳/۶٪) و استان همدان با ۲ جدایه (۲/۴٪) می باشد (نمودار ۱). فصل تابستان با ۳۷ طغیان (۴۴٪) موارد را در بر داشته است (نمودار ۲). از ۸۴ جدایه سیتروباکتر بدست آمده از طغیان غذایی، ۲۱ مورد (۲۵٪) ناشی از آب، ۴۳ مورد (۵۱/۲٪) ناشی از غذا و ۲۰ مورد (۲۳/۸٪) نامشخص بوده است. از بین جدایه ها ۳۰ مورد (۳۵/۷٪) از منابع روستایی و ۵۴ مورد (۶۴/۳٪) از منابع شهری جدا شده است.

از بین این افراد ۹ نفر در بیمارستان بستری شدند. شایعترین علائم بالینی در میان مبتلایان به ترتیب ۸۱ نفر (۹۶/۴٪) اسهال غیر خونی، ۶۴ نفر (۷۶٪) استفراغ و تهوع، ۵۴ نفر (۶۴٪) کرامپ شکمی، ۲۷ نفر (۳۲٪) تب، ۳۰ نفر (۳۵٪) سر درد و ۳ نفر (۳/۵٪) اسهال خونی بوده است.

محلول سرم فیزیولوژی ۹٪ اضافه شد تا کدورت معادل نیم مک فارلند ایجاد شود. از سوسپانسیون میکروبی دارای کدورت نیم مک فارلند با سواب بر روی محیط مولر هینتون آگار (مرک، آلمان) کشت داده شد. آنتی بیوتیک های مورد استفاده همگی از شرکت MAST,UK تهیه شدند و شامل دیسک های آمپی سیلین (۲۵ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، کلرامفنیکل (۳۰ میکروگرم)، کوتریماکسازول (۱۰ میکروگرم)، آزترونام (۳۰ میکروگرم)، ایمپی پنم (۱۰ میکروگرم)، مروپنم (۱۰ میکروگرم)، بر روی محیط مولر هینتون آگار طوری قرار داده شد که فاصله مرکز ۲ دیسک از یکدیگر ۲۱ میلی متر باشد. تفسیر نتایج پس از ۲۴ ساعت براساس معیار CLSI 2016 انجام گرفت (۲۲).

یافته‌ها

از ۷۰۵ نمونه رکتال سواب، ۸۴ جدایه (۱۱/۹٪) سیتروباکتر جدا شد که ۵۹ جدایه (۷۰٪) سیتروباکتر فروندی، ۱۳ جدایه (۱۵٪) سیتروباکتر کوسری، ۷ جدایه (۸/۳٪) سیتروباکتر باراکی و ۳ جدایه (۳/۵۷٪) سیتروباکتر آمالانتیکوس بوده است. (۴۲/۹٪) ۳۶ جدایه

جدول ۲- توزیع فراوانی گونه های سیتروباکتر در زنان و مردان

| گونه | جنس | | جمع |
|------------------------|------------|------------|-----------|
| | مرد | زن | |
| سیتروباکتر فروندی | ۲۳ (۳۹٪) | ۳۶ (۶۱٪) | ۵۹ (۱۰۰٪) |
| سیتروباکتر کوسری | ۹ (۶۰٪) | ۶ (۴۰٪) | ۱۵ (۱۰۰٪) |
| سیتروباکتر آمالانتیکوس | ۲ (۶۶/۷٪) | ۱ (۳۳/۳٪) | ۳ (۱۰۰٪) |
| سیتروباکتر باراکی | ۲ (۲۸/۶٪) | ۵ (۷۱/۴٪) | ۷ (۱۰۰٪) |
| جمع | ۳۶ (۴۲/۹٪) | ۴۸ (۵۷/۱٪) | ۸۴ (۱۰۰٪) |

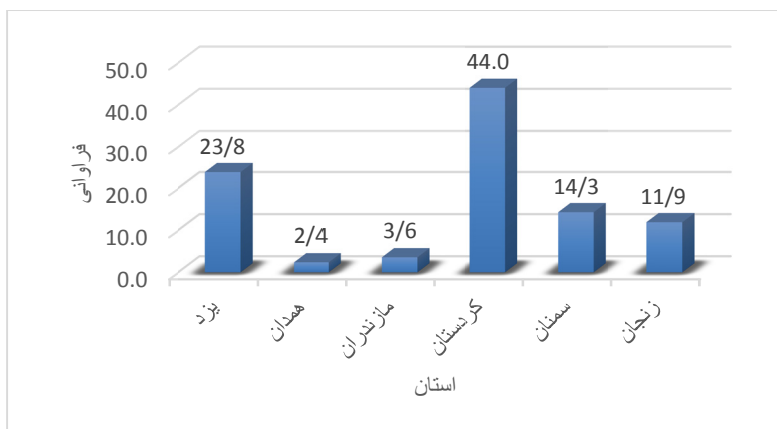
جنتامایسین به ترتیب (۹/۶۷٪، ۷/۴۱٪، ۲۵٪) بیشترین مقاومت را داشتند (جدول ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

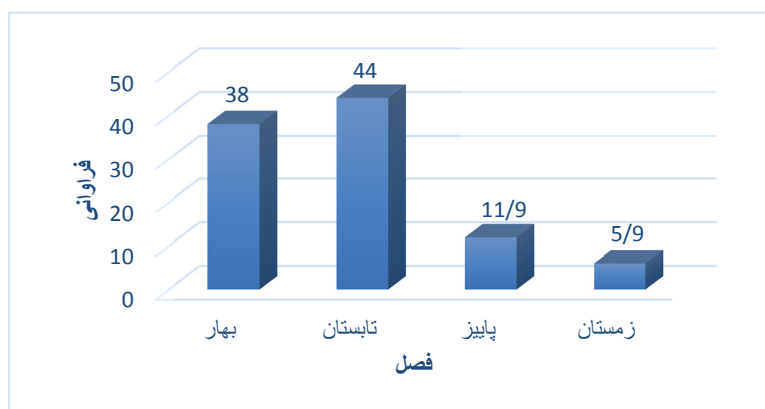
تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با جداسازی سیتروباکتر از طغیان‌های ناشی از مواد غذایی انجام نگرفته است. این در صورتی است که سیتروباکتر به غیر از فلور روده

نتایج جدایه‌های سیتروباکتر به تفکیک جنس طبق جدول شماره ۲ است.

جدایه‌های سیتروباکتر بیشترین حساسیت را به آنتی بیوتیک مروپنم (۱۰۰٪) را داشتند، به دنبال آن ایمپی پنم (۹۶/۴٪) و آزترونام (۹۰/۴٪) بیشترین حساسیت را داشتند. جدایه‌های سیتروباکتر به آنتی بیوتیک‌های آمپی سیلین، کوتریموکسازول و



نمودار ۱- توزیع فراوانی سیتروباکتر به تفکیک استان



نمودار ۲- توزیع فراوانی سیتروباکتر بر حسب فصل وقوع

جدول ۳- نتایج الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سیتروباکتر

| جمع | تعداد = ۸۴ | | | نوع آنتی بیوتیک |
|-----------|------------|------------|------------|-----------------|
| | R | I | S | |
| ۸۴ (۱۰۰٪) | ۵۷ (۶۷/۹٪) | ۲۱ (۲۵٪) | ۶ (۷/۱٪) | آمپی سیلین |
| ۸۴ (۱۰۰٪) | ۲۱ (۲۵٪) | ۴ (۴/۸٪) | ۵۹ (۷۰/۲٪) | جنتامایسین |
| ۸۴ (۱۰۰٪) | ۸ (۹/۵٪) | ۹ (۱۰/۷٪) | ۶۷ (۷۹/۸٪) | کلرامفنیکل |
| ۸۴ (۱۰۰٪) | ۷ (۸/۳٪) | ۶ (۷/۱٪) | ۷۱ (۸۴/۶٪) | سیپروفلوکساسین |
| ۸۴ (۱۰۰٪) | ۴ (۴/۸٪) | ۴ (۴/۸٪) | ۷۶ (۹۰/۴٪) | آزترونام |
| ۸۴ (۱۰۰٪) | ۳۵ (۴۱/۷٪) | ۳۸ (۴۵/۲٪) | ۱۱ (۱۳/۱٪) | کوتریموکسازول |
| ۸۴ (۱۰۰٪) | ۳ (۳/۶٪) | . | ۸۱ (۹۶/۴٪) | ایمپی پنم |
| ۸۴ (۱۰۰٪) | . | . | ۸۴ (۱۰۰٪) | مروپنم |

الطیف اغلب غیر از محیط‌های بالینی از سایر محیط‌های که در ارتباط با انسان هستند گزارش شده است بنابراین احتمال انتقال مقاومت آنتی‌بیوتیکی از طریق محیط به انسان وجود دارد (۲۸). سیتروباکترهای مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها در عفونت‌های بیمارستانی ظهور پیدا کرده و درمان‌های بالینی را با چالش رو برو کرده و در نتیجه در این مطالعه حساسیت آنتی‌بیوتیکی برای جدایه‌های سیتروباکتر در نظر گرفته شد. آمپی‌سیلین اغلب به عنوان درمان خوراکی برای باکتری‌های گرم منفی مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما میزان بالای مقاومت به آمپی‌سیلین در مطالعه‌های مشابه که در برخی میزان مقاومت را ۱۰۰٪ گزارش کرده‌اند (۲۹) نشان می‌دهد که نباید به طور وسیع از این آنتی‌بیوتیک استفاده کرد. سیپروفلوکساسین، آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که به طور گسترده در درمان عفونت‌های جنس سیتروباکتر استفاده می‌شود. مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها در جدایه‌های سیتروباکتر ظهور پیدا کرده است (۳۰). پلاسمید مقاومت به کینولون‌ها در انتروباکتریاسه‌ها در سراسر جهان در حال افزایش است و این مقاومت به طور قابل توجهی در جدایه‌های سیتروباکتر گزارش شده است (۳۱). در این مطالعه مقاومت به سیپروفلوکساسین ۷ مورد (۸/۳٪) گزارش شده است. در مطالعه ما میزان مقاومت به جنتامایسین در ۲۱ ایزوله سیتروباکتر (۲۵٪) گزارش شده است در مطالعات دیگری که انجام شده مقاومت به جنتامایسین در حال افزایش گزارش شده است (۳۲). در مطالعه حاضر بیشترین مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، جنتامایسین و کوتریموکسازول گزارش شد که با مطالعه‌های خراسانی و همکاران در سال ۲۰۰۷ (۳۳) و Shetty و همکاران (۳۴) مطابقت دارد. بر طبق مطالعات انجام شده بین قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و جدا سازی باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها ارتباط وجود دارد. واقعیت نگران‌کننده داروهای کارباپنم هستند که استفاده بی‌قید و شرط از این عوامل باعث ایجاد مقاومت می‌شود (۳۵). مصرف ایمپینم و مروپنم به علت بروز مقاومت به این دارو باید با احتیاط صورت گیرد. شیوع گونه‌های گرم منفی تولیدکننده ESBL و مقاومت آنها

انسان، فلور روده حیوانات هم بوده و به وفور از خاک، آب و فاضلاب جدا شده است. سیتروباکتر یکی از عوامل ایجادکننده اسهال شناخته شده است. گونه سیتروباکتر به خصوص سیتروباکتر فروندی به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب در حال ظهور شناخته شده است که باعث انواع عفونت (UTIs)، عفونت زخم، عفونت‌های دستگاه گوارش، سپتی‌سمی، مننژیت) بخصوص در بیماران با نقص ایمنی و بیماران بستری در بیمارستان می‌شود. در این مطالعه سیتروباکتر فروندی گونه غالب بوده است از ۸۴ جدایه سیتروباکتر فروندی ۵۹ ایزوله (۷۰/۲٪) و سیتروباکتر کوسری ۱۵ ایزوله (۱۷/۹٪) گزارش شد که با مطالعه Samonis و همکاران که گونه غالب را سیتروباکتر فروندی (۷۱٪) گزارش دادند (۲) مطابقت می‌کند. همچنین اکیا و همکاران هم در سال ۱۳۹۳ گونه غالب را سیتروباکتر فروندی گزارش دادند (۲۳). در حالیکه در مطالعه Mohanty و همکاران بیشترین گونه جدا شده را سیتروباکتر کوسری (۹۰/۲٪) گزارش کرد (۲۴). در این مطالعه شیوع بیماری اسهال در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است که شاید به دلیل تماس بیشتر زنان نسبت به مردان با منابع آبی و غذایی باشد. ۲۱ مورد (۲۵٪) آلودگی منتقله از آب بوده که بهبود کیفیت آب و عدم استفاده از دیگر منابع غیربهداشتی آب حتی به طور موقت، میتواند در از بین رفتن این آلودگی‌ها نقش بسزایی ایفا نماید. کاهش تماس با آب آلوده و کاهش آلودگی منابع آب با مدفوع، راهکارهای مؤثر در کنترل اینگونه بیماری است (۲۵). ۴۳ مورد (۵۱/۲٪) آلودگی منتقله از غذا بوده که علت آن را می‌توان به خاطر فقر بهداشت شخصی در تولید کنندگان مواد غذایی ذکر کرد، در واقع انتقال باکتری‌های روده‌ای به طور مستقیم یا غیر مستقیم از طریق اشیاء آلوده به مدفوع صورت می‌گیرد که نشان دهنده اهمیت انتقال انسان به انسان (انتقال از طریق ناخن، انگشتان دست) می‌باشد بر این اساس افرادی که با بهداشت شخصی ضعیف در مراکز تهیه غذا کار می‌کنند می‌توانند منبع بالقوه عفونت باشند (۲۶). نویسندگان متعددی از سراسر دنیا بر اهمیت تولید کنندگان مواد غذایی به عنوان تهدید در انتقال بیماری‌های انگلی و باکتری تاکید کرده‌اند (۲۷). انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع

References

1. Lavigne JP, Defez C, Bouziges N, Mahamat A, Sotto A. Clinical and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Citrobacter* spp. infections in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2007.26(6):439-41.
2. Samonis G, Karageorgopoulos D, Kofteridis D, Matthaiou D, Sidiropoulou V, Maraki S, et al. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2009 Jan.28(1):61-8.
3. Bai L, Xia S, Lan R, Liu L, Ye C, Wang Y, et al. Isolation and characterization of cytotoxic, aggregative *Citrobacter freundii*. *PLoS One*; 2012.7(3):e33054.
4. Bae IK, Park I, Lee JJ, Sun HI, Park KS, Lee JE, et al. Novel Variants of the *qnrB* Gene, *qnrB22* and *qnrB23*, in *Citrobacter werkmanii* and *Citrobacter freundii*. *Antimicrob Agents Chemother*; 2010.54(7):3068-9.
5. Giammanco GM, Aleo A, Guida I, Mammina C. Molecular epidemiological survey of *Citrobacter freundii* misidentified as *Cronobacter* spp. (*Enterobacter sakazakii*) and *Enterobacter hormaechei* isolated from powdered infant milk formula. *Foodborne Pathog Dis*; 2011.8(4):517-25.
6. Ifeadike C, Ironkwe O, Adogu P, Nnebue C, Emelumadu O, Nwabueze S, et al. Prevalence and pattern of bacteria and intestinal parasites among food handlers in the Federal Capital Territory of Nigeria. *J Nigeria Med Assoc*; 2012.53(3):166.
7. Liu HW, Chang CJ, Hsieh CT. Brain abscess caused by *Citrobacter koseri* infection in an adult. *Neurosciences (Riyadh)*; 2015 Apr.20(2):170-2.
8. Metri BC, Jyothi P, Peerapur BV. Anti-microbial resistance profile of *Citrobacter* species in a tertiary care hospital of Southern India. *Indian J Med Sci*; 2011 Oct.65(10):429-35.
9. Basra P, Koziol A, Wong A, Carrillo CD. Complete genome sequences of *Citrobacter braakii* strains GTA-CB01 and GTA-CB04, isolated from ground beef. *Genome Announc*; 2015.3(1):e01307-14.
10. Chen K, Chen T, Sue Y. *Citrobacter youngae* and *Pantoea agglomerans* peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *Perit Dial Int*; 2013.33(3):336-7.
11. Saba CKS, Gonzalez-Zorn B. Microbial food safety in Ghana: a meta-analysis. *J Infect Dev Ctries*; 2012.6(12):828-35.
12. Gupta A, Reddy BV, Bali S, Kokane AM. Outbreak of gastroenteritis among medical students, Madhya Pradesh, Central India. *J Nat Sci Biol Med*; 2015.6(Suppl 1):S25.
13. Organization WH. Guidelines for strengthening a national food safety programme. 1996.
14. Soltan Dallal MM, Motalebi S, Asl HM, Forushani AR, Yazdi MKS, Rajabi Z, et al. Analysis

به آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام در سالهای اخیر در حال افزایش است (۳۶).

در این مطالعه حداکثر حساسیت (۱۰۰٪ و ۹۶/۴٪) در مروپنم و ایمپنم مشاهده شد. این نتیجه با مطالعات قبلی در مورد مقاومت ایمپنم و مروپنم در سیتروباکتر مطابقت دارد (۲). این داروها نباید به طور مداوم استفاده گیرند و باید به عنوان داروی ذخیره نگه داشته شوند و درمان عفونت با آنتی‌بیوتیک‌ها، بخصوص آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف باید با برنامه ریزی انجام شود.

عدم توجه و دقت کافی به سیتروباکتر در طغیان‌های بیمارستانی و غذایی در کشور و توجه بیش از اندازه به باکتری‌های پاتوژنی نظیر سالمونلا شیگلا، موجب محدودیت‌هایی در آمار و اطلاع‌رسانی این باکتری در مجامع پزشکی شده است. انتظار می‌رود نتایج این مقاله که برای اولین بار در خصوص فراوانی طغیان‌های غذایی کشوری ناشی از باکتری سیتروباکتر و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن انجام شده، بتواند راهگشای پژوهش‌های بعدی برای تکمیل این اطلاعات در کشور شود.

با توجه به نتایج پدید آمده در این مطالعه سیتروباکترها می‌توانند یکی از عوامل شیوع طغیان‌های منتقله از راه آب و غذا باشند و به دلیل افزایش مقاومت دارویی در این باکتری‌ها، این باکتری‌ها در زمینه بهداشت جامعه و عفونت‌های فرصت‌طلب بالینی می‌توانند مشکل ایجاد کنند. به نظر می‌رسد آنتی‌بیوتیک‌های ایمپنم، مروپنم و سیپروفلوکساسین که استفاده از آنها در درمان عفونت‌های سیتروباکتر رایج است همچنان کارایی لازم را بر علیه این باکتری دارند.

تقدیر و تشکر

این مقاله نتیجه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۳۳۰۵۸ و با کد اخلاق IR.TUMS.SPH.REC.1395.1310 می‌باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که از نظر مالی حامی این طرح تحقیقاتی بوده‌اند، کمال تشکر و سپاسگزاری را داریم.

of epidemiological data of foodborne outbreak reported in Iran. *Tehran Univ Med J*; 2015.72(11).(Persian)

15. Pletz MW, Wollny A, Dobermann UH, Rödel J, Neubauer S, Stein C, et al. A Nosocomial Foodborne Outbreak of a VIM Carbapenemase- Expressing *Citrobacter freundii*. *Clin Infect Dis*; 2018 Jun 18.67(1):58-64.

16. Ejaz H, Javeed A, Zubair M. Bacterial contamination of Pakistani currency notes from hospital and community sources. *Pak J Med Sci*; 2018 Sep-Oct.34(5):1225-1230.

17. Yahyavi Firozabadi A, Sedighi khavidak S, Soltan Dallal MM. Molecular epidemiology of salmonella food outbreaks using culture and PCR in Yazd province. *Razi J Med Sci*; 2016. 23(144):1-8. (Persian)

18. Soltan Dallal MM, Sedighi khavidak S, Rastegar S, Rajabi Z. The Frequency of *Shigella* Species in Acute Diarrhea caused by Consumption of Contaminated Food in Yazd province and Determination of its Antibiotic Resistance Factors. *J Toloo E Behdasht*; 2018.17(4): 56-69. (Persian)

19. Soltan Dallal MM, Monzavipour MH, Masoumi Asl H, Shirazi MH, Hajikhani S, Rajabi Z. The Study of *Campylobacter* Frequency in Foodborne Disease Outbreaks in Iran. *J Toloo E Behdasht*; 2017. 16(2):9-19. (Persian)

20. De Geyter D, Blommaert L, Verbraeken N, Sevenois M, Huyghens L, Martini H et al. The sink as a potential source of transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*; 2017 Feb 16.6:24.

21. Ehrampoush MH, SoltanDallal MM, Dehghani Tafti AA, Yaseri M, Aminharati F. Surveillance of Foodborne Illnesses in Association with Ecological Conditions in Yazd Province, Iran. *J Disaster Emerg Res*; 2018.1(1): 5-13.

22. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S26. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 26th informational supplement. Wayne, PA: CLSI. 2016. 2016.

23. Aky A, Jafari S, Ahmadi K, Elahi A. The Frequency of Carbapenemase Genes in *Citrobacter Freundii* and *Citrobacter Koseri* Isolated from Clinical Specimens in Imam Reza Hospital, Kermanshah, Iran. *J Kerman Univ Med Sci*; 2015;22(6):629-638.

24. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Kapil A, Das BK. *Citrobacter* infections in a tertiary care hospital in Northern India. *J Infect*; 2007.54(1):58-64.

25. da Silva MEZ, Santana RG, Guilhermetti M, Camargo Filho I, Endo EH, Ueda-Nakamura T, et al. Comparison of the bacteriological quality of tap water and bottled mineral water. *Int J Hyg Environ Health*; 2008.211(5-6):504-9.

26. Organization WH. Health surveillance and

management procedures for food-handling personnel: report of a WHO consultation [held in Geneva from 18 to 22 April 1988]. 1989.

27. Cameron S, Hundy R. An outbreak of infections with a new *Salmonella* phage type linked to a symptomatic food handler. *Commun Dis Intell Q Rep*; 2002.26(4):562.

28. Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum β -lactamase. *Emerging Infect Dis*; 2003.9(8):1024.

29. Gales AC, Jones RN, Gordon KA, Sader HS, Wilke WW, Beach ML, et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). *J Antimicrob Chemother*; 2000.45(3):295-303.

30. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Annals Intern Med*; 1991.115(8):585-90.

31. Jacoby GA, Walsh KE, Mills DM, Walker VJ, Oh H, Robicsek A, et al. qnrB, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother*; 2006.50(4):1178-82.

32. Wang JT, Chang SC, Chen YC, Luh KT. Comparison of antimicrobial susceptibility of *Citrobacter freundii* isolates in two different time periods. *J Microbiol Immunol Infect*; 2000 Dec.33(4):258-62.

33. Khorasani G, Salehifar E, Eslami G. Profile of microorganisms and antimicrobial resistance at a tertiary care referral burn centre in Iran: emergence of *Citrobacter freundii* as a common microorganism. *Burns*; 2008. 34(7):947-52.

34. Shetty J, Kotigadde S. Antibiotic sensitivity pattern of *Citrobacter* isolated from various clinical specimens in a tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol*; 2007 Jul.50(3):666-8.

35. Liu LH, Wang NY, Wu AY, Lin CC, Lee CM, Liu CP. *Citrobacter freundii* bacteremia: Risk factors of mortality and prevalence of resistance genes. *J Microbiol Immunol Infect*; 2018 Aug.51(4):565-572.

36. Choi SH, Lee J, Park S, Kim MN, Choo E, Kwak Y, et al. Prevalence, microbiology, and clinical characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacter spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, and *Morganella morganii* in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2007 Aug.26(8):557-61.