

راثولتلا و نقش آن در بیماری زایی

• مهدانه روشنی

گروه میکروپوشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

• دکتر مزده حاکمی والا

دانشیار گروه میکروپوشناسی، گروه میکروپوشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

m.hakemi@sbmu.ac.ir

خلاصه

جنس راثولتلا از اعضاء خانواده انتروباکتریاسه‌ها می‌باشد. مثل سایر اعضا این خانواده یک باکتری گرم منفی، هوازی/ بی‌هوازی اختیاری، اکسیداز منفی، کاتالاز مثبت، غیرمتحرک است و مشابه با کلبسیلا دارای کپسول می‌باشد. برای طبقه بندی این باکتری و افتراق آن از جنس کلبسیلا از آنالیز 16sr RNA و همچنین قبل از تست‌های بیوشیمیایی و هیبریداسیون DNA استفاده می‌کردند. در سال ۲۰۰۱ جنس کلبسیلا براساس تولید هیستامین و آنالیز ژن مجددا طبقه بندی شد و جنس راثولتلا از آن جدا گردید که شامل راثولتلا ارنیتینولیتیکا، راثولتلا پلنتیکولا و راثولتلا تری جینا می‌باشد.

این مطالعه حاصل جمع آوری اطلاعات ۳۱ مقاله می‌باشد که جنس راثولتلا را مورد بررسی قرار داده‌اند. در این مطالعات برای تشخیص راثولتلا از جنس کلبسیلا الگوریتم‌های مختلفی پیشنهاد شده است که در این مقاله به جمع بندی آن‌ها پرداخته شده است.

پیامدهای بالینی ناشی از این باکتری هنوز نامشخص می‌باشد. با این حال شناسایی درست این باکتری برای درمان ضد میکروبی صحیح و بهبود مراقبت‌های بالینی ضروری می‌باشد.

بر اساس گزارش‌های به دست آمده در رابطه با آلودگی با این باکتری مشخص شده است که عوامل خطر متعددی در آلودگی با این باکتری وجود دارند که شامل روش‌های تشخیصی و درمانی تهاجمی، ترومای آلوده شده با خاک و بیماری‌های زمینه‌ای می‌باشند.

کلید واژه ها: راثولتلا ارنیتینولیتیکا، راثولتلا پلنتیکولا،

راثولتلا تری جینا، عفونت انسانی، کلبسیلا

مقدمه

جنس راثولتلا از اعضاء خانواده انتروباکتریاسه است. مثل سایر اعضا این خانواده یک باکتری گرم منفی، هوازی/ بی‌هوازی اختیاری، اکسیداز منفی، کاتالاز مثبت، غیرمتحرک است و مشابه با کلبسیلا دارای کپسول می‌باشد (۱). این باکتری می‌تواند در بیماران بستری در بیمارستان و بیمارانی که دارای نقص سیستم ایمنی هستند بیماری ایجاد کند. از جمله این بیماری‌ها شامل پنومونی، باکتری می، عفونت ادراری، سلولیت، کلانژیت و سپسیس می‌باشد. این باکتری به طور تخمینی علت ۳ تا ۷ درصد عفونت‌های بیمارستانی است (۸-۲). برای طبقه بندی این باکتری و افتراق آن از جنس کلبسیلا از آنالیز 16SrRNA و همچنین قبل از تست‌های بیوشیمیایی و هیبریداسیون DNA استفاده می‌کردند. بر اساس این تست‌ها مشخص شد که کلبسیلا یک جنس هتروژن است و از سویه‌های متعددی تشکیل شده است. همچنین از سه شاخه تشکیل شده است. با ادامه مطالعات مشخص شده که برخی از سویه‌ها متعلق به دیگر جنس‌ها می‌باشد. متعاقبا با سکانس ژن rpoB و توالی 16SrRNA راثولتلا از جنس کلبسیلا جدا و به عنوان جنس مستقلی طبقه بندی شد. در سال ۲۰۰۱ جنس کلبسیلا براساس تولید هیستامین و آنالیز ژن مجددا طبقه بندی شد. این جنس شامل گونه‌های راثولتلا ارنیتینولیتیکا، راثولتلا پلنتیکولا، راثولتلا تری جینا می‌باشد (۱).



با توجه به اطلاعات ذکر شده هدف از نگارش این مقاله مروری بر کارهای انجام شده در زمینه شناسایی رائلتلا و گونه‌های آن‌ها در ایجاد بیماری‌های مختلف بالینی بوده است.

فاکتورهای ویروالانس

مطالعات اخیر نشان داده اند که ایزوله‌های رائلتلا جدا شده از نمونه‌های کلینیکی بیشتر مجهز به فاکتورهای ویروالانس (تهاجمی) مثل کپسول، CFA1، CFA11 و همچنین محرک تولید سیدروفور و هیستامین و باکتریوسین می‌باشد (۹، ۱۰، ۱۱). در ادامه به این فاکتورها و نقش آن‌ها اشاره شده است.

کپسول: پوشش لعاب مانند معمولاً از جنس پلی ساکارید که لایه‌ای محافظ به دور باکتری‌ها می‌سازد.

CFA11-CFA1: انواع اختصاصی پیلی است در سویه‌های متفاوت دیده شده است.

سیدروفور: آهن یکی از عناصر ضروری است و وجود این عنصر در ساختمان آنزیم‌هایی چون کاتالاز، پراکسیداز، سوپراکسیداز، اکسیداز و هیدروژناز و... ثابت شده است. سیدروفورها ترکیب‌های آلی با وزن مولکولی کم با میل ترکیبی شدید برای پیوند با یون آهن ۳ ظرفیتی هستند. سیدروفورها در واقع نوع خاصی از حامل‌های یونی به حساب می‌آیند که وظیفه افزایش تحرک آهن را به عهده دارند و به دو دسته سیدروفورهای گیاهی و میکروبی تقسیم می‌شوند.

هیستامین: هیستامین از دکربوکسیلاسیون اسید آمینه هیستیدین ساخته می‌شود. آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز این واکنش را در حضور کوآنزیم فسفات پیریدوکسال انجام می‌دهد.

باکتریوسین: باکتریوسین‌ها پپتیدهای غیر سمی تولید شده توسط باکتری‌هایی چون باکتری‌های اسید لاکتیک با فعالیت ضد میکروبی می‌باشند و نسبت به اسید و گرما مقاوم و آسان هضم هستند.

رائلتلا اورنیتینولیتیکا

رائلتلا اورنیتینولیتیکا از روده ماهی، خرچنگ، مورچه سفید و همچنین باکتری‌های ساکن دهانه رودخانه‌ها جدا شده است (۱۲). این باکتری توانایی تولید هیستامین را

دارد و موجب مسمومیت ناشی از مصرف ماهی می‌گردد (۱). علائم مسمومیت ناشی از تولید هیستامین توسط رائلتلا اورنیتینولیتیکا شامل قرمزی پوست، سردرد، کرامپ‌های شکمی و ندرتا تاکی کاردی، کاهش فشار خون و برونکواسپاسم است (۱۳).

رائلتلا پلنتیکولا

رائلتلا پلنتیکولا گونه دیگری از این جنس است که در آب، خاک و برخی گیاهان زندگی می‌کند ولی به طور معمول باعث عفونت مهاجم در انسان نمی‌شود (۱۴). اولین عفونت ناشی از این ارگانیزم در سال ۱۹۸۴ از یک بیمار مبتلا به سپسیس بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در فرانسه گزارش شد (۲).

رائلتلا تری جینا

در سال ۲۰۰۷ برای اولین بار رائلتلا تری جینا از یک بیمار ۴۵ ساله مبتلا به اندوکاردیت که پیوند کبد در وی انجام گرفته بود جدا شد (۱۵). همچنین این باکتری به ندرت (حدود ۰/۴٪) از نمونه‌های بالینی ادرار و مدفوع جدا شده است (۱۶). متأسفانه این باکتری در اکثر آزمایشگاه‌های بالینی به درستی تشخیص داده نمی‌شود (۱۷).

روش‌های تشخیص رائلتلا

نحوه و روش‌های تشخیصی مذکور بر اساس اطلاعات جمع آوری شده از ۳۴ مقاله مختلف می‌باشد.

انواع روش‌های تشخیص

Vitek2: سیستمی است که برای شناسایی خیلی سریع باکتری‌ها (به خصوص انتروباکتریاسه‌ها) به کار می‌رود و در طی چند مرحله ساده انجام می‌شود. ابتدا میکرو ارگانیزم را به اسلاید مورد نظر تلقیح می‌کنند سپس به آن محلول آماده شده اضافه می‌گردد و اسلاید در دستگاه مخصوصی قرار می‌گیرد. این دستگاه با استفاده از اطلاعات به دست آمده از اسلاید، باکتری مورد نظر را شناسایی و گزارش می‌کند.

API50: روش خوبی برای شناسایی باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت در سطح گونه است. در این روش، ۲۰ نوع تست‌های بیوشیمیایی به صورت نوارهای مینیاتوری تهیه شده است. این نوارها را به دستگاه مخصوصی وارد کرده و اطلاعات توسط نرم افزارهای خاصی آنالیز شده و



میکروارگانسیم مورد نظر را تشخیص می‌دهد. از مشکلات روش‌های فوق، گرانی و زمان بر بودن این تست‌ها می‌باشد. همچنین حساسیت و ویژگی آن‌ها به ترتیب ۹۴/۷٪ و ۱۰۰٪ می‌باشد.

روش‌های بیوشیمیایی

از روش‌های بیوشیمیایی ترکیبی از دو آزمون متداول (این‌دول و اورنیتین دیکربوکسیلاز) و چهار تست بر اساس سوبسترا جذب کربن (اتانول آمین، هیستامین، D-ملزیتوز، ۳-دی هیدروکسی بوتیرات) می‌باشد. همچنین برای افتراق بین کلبسیلا پنومونیه و رائلتلا تریجنا براساس تخمیر قندهای دولسیتول، ملزیتوس، آدنیتول در ۳۰ درجه و برای تایید آن می‌توان از رشد در ۱۰ درجه سانتی‌گراد و عدم تولید گاز از لاکتوز در ۴۴ درجه سانتی‌گراد استفاده نمود. از دیگر تست‌های بیوشیمیایی برای افتراق کلبسیلا پنومونیه و رائلتلا تست متیل رد (MR) و ۵ کتوگلو تارات (5KG) است که قدرت افتراق آن‌ها نه تنها در حد جنس بلکه در حد گونه می‌باشد و در جدول ۱ به آن‌ها اشاره شده است.

جدول ۱: نتیجه تست‌های 5KG و MR در افتراق

گونه‌های رائلتلا

ایزوله‌های رائلتلا و کلبسیلا	5KG	MR
رائلتلا پلانیتیکولا	98 %	68 %
کلبسیلا پنومونیه	2 %	-
رائلتلا تری جینا	91 %	-

موارد گزارش شده از نقش رائلتلا در

عفونت‌های بالینی

در مطالعه‌ای که توسط Podschun و همکاران بر نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در سال ۱۹۹۴ در آلمان انجام شد، از ۱۳۱ نمونه‌ای که قبلاً کلبسیلا پنومونیه شناسایی شده بود، ۸/۷٪ به عنوان رائلتلا پلانیتیکولا شناسایی شد. همچنین در مطالعه دیگری که توسط Podschun و همکاران از نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در سال ۱۹۹۸ در آلمان انجام شد، از همه جنس‌های کلبسیلا که جدا کردند ۹٪ رائلتلا

پلانیتیکولا گزارش کردند (۱۸). آلوس و همکاران در برزیل در سال ۲۰۰۶ از نمونه‌های کلینیکی تنها ۱٪ رائلتلا پلانیتیکولا جدا کردند (۱۹). همچنین آلوس و همکارانش یک مورد پانکراتیت شدید ناشی از رائلتلا پلانیتیکولا را گزارش نمودند (۴). Wolcott و همکاران در سال ۲۰۱۰ نوعی عفونت مخلوط میکروبی را در محل عفونت جراحی بیمار تشخیص داده که در میان باکتری‌های جدا شده نقش رائلتلا پلانیتیکولا به عنوان عامل اصلی عفونت تایید گردید و متعاقباً با استفاده از ارتاپنم درمان انجام شد (۲۲). Karina O'Connell در سال ۲۰۱۰ نوعی عفونت بافت نرم در مرد جوانی را به دنبال آلودگی با رائلتلا پلانیتیکولا گزارش کردند (۵). در نتیجه تحقیقی که توسط TeoI و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شد، یک مورد کوله سیستیت ناشی از رائلتلا پلانیتیکولا در یک زن ۶۲ ساله گزارش گردید (۲۱). Kim و همکاران در سال ۲۰۱۲، یک مورد فاسیت نکروزان قفسه سینه و شکمی ناشی از این باکتری را گزارش نمودند (۲). همچنین موارد متعدد دیگری نیز از آلودگی با گونه‌های مختلف این باکتری در مطالعات مختلف از سراسر جهان گزارش شده است که در ادامه به برخی از آن‌ها اشاره شده است. در تحقیقی که در سال ۲۰۱۳ Olson Jr DS انجام شد، یک مورد جدید رائلتلا پلانیتیکولا از عفونت ادراری فردی که مبتلا به التهاب مثانه بود (۲۳) و همچنین Puerta SF و همکاران در سال ۲۰۱۳ گاستروانتریت ناشی از رائلتلا پلانیتیکولا از فردی که ماهی خام آلوده مصرف کرده بود (۲۴). در مطالعه‌ای که توسط Bokhary Nada در سال ۲۰۱۳ در عربستان انجام شد عفونت زخم ناشی از رائلتلا پلانیتیکولا (۲۵)؛ در یونان در سال ۲۰۱۴ یک مورد پیلونفریت حاد در ارتباط با سنگ ادراری توسط رائلتلا اورنیتینولیتیکا مقاوم به آمپی‌سیلین توسط Kostas Chondros گزارش شد (۲۶). همچنین یک مورد پورپورا فولمیننت ناشی از رائلتلا اورنیتینولیتیکا از نوزاد نارس توسط G Sandal و همکاران در سال ۲۰۱۴ در ترکیه (۲۷)، پریتونیت اولیه در یک مرد ۵۳ ساله در نتیجه رائلتلا اورنیتینولیتیکا توسط M. Sibanda و همکاران در یکی از کشورهای جنوب

بود دارای blaKPC-3 و ایزوله‌هایی که از اوهایو جدا شده بودند دارای blaKPC-2 بودند (۳۱).

نتیجه گیری

پيامدهای بالینی ناشی از این باکتری هنوز نامشخص می‌باشد. با این حال شناسایی درست این باکتری برای درمان ضد میکروبی صحیح و بهبود مراقبت‌های بالینی ضروری است. در رابطه با آلودگی با این باکتری نقش روش‌های پزشکی تهاجمی، ضربه، آلودگی با خاک و وجود بیماری‌های زمینه‌ای نقش مهمی در آلودگی با این جنس از باکتری‌ها را دارند. بر اساس مطالعات انجام شده درمان عفونت‌های ناشی از این ارگانسیم با استفاده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف انجام می‌گیرد و برای شناسایی طیف بیماری‌های ناشی از این ارگانسیم به تحقیقات بیشتری نیاز است.

B. Zuberbuhler (۲۸). صحرای آفریقا گزارش شد (۲۸). در سال ۲۰۱۴ در بریتانیا یک مورد جدید کونژکتیویت مزمن ناشی از رائولتلا در یک خانم ۵۸ ساله گزارش کرد (۲۹). همچنین حضور ژن‌های مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌ها از جمله ژن NDM-1 که از جمله ژن‌های مقاومت نسبت به کارباپنم هاست و به تازگی در گوشه و کنار جهان حضور آن گزارش شده است در این باکتری نیز دیده شده است. به طوری که در مطالعه‌ای که توسط Atul Khajuria در سال ۲۰۱۳ انجام شد. اولین مورد از حضور ژن blaNDM-1 در رائولتلا اورنیتینولیتیکا گزارش گردید (۳۰). Mariana Castanheira در نیوجرسی آمریکا نیز اولین مورد از حضور ژن blaKPC در رائولتلا اورنیتینولیتیکا و رائولتلا پلانیتیکولا گزارش نمود. در این مطالعه ایزوله‌هایی که از نیوجرسی جدا شده

References

- 1- Drancourt M, Bollet C, Corta A, Rousselier P. 2001. Phylogenetic analyses of *Klebsiella species delineate Klebsiella and Raoultella gen. nov.*, with description of *Raoultella ornithinolytica com. nov.*, *Raoultella terri- gena com. nov.* and *Raoultella planticola comb. nov.* *J. Syst. Evol. Micro- biol.* 51:925–932.
- 2- Freney J, Fleurette J, Gruer LD, Desmonceaux M, Gavini F, Leclerc H. *Klebsiella trevisanii* colonization and septicemia. *Lancet* 1984; 1: 909.
- 3- Freney J, Gavini F, Alexandre H et al. Nosocomial infection and colonization by *Klebsiella trevisanii*. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 948–950.
- 4- Alves MS, Riley LW, Moreira BM. A case of severe pancreatitis complicated by *Raoultella planticola* infection. *J Med Microbiol* 2007; 56 (Pt 5): 696–698.
- 5- O'Connell K, Kelly J, Nirai U. A rare case of soft-tissue infection caused by *Raoultella planticola*. *Case Report Med.* 2010; 2010: pii: 134086.
- 6- Yokota K, Gomi H, Miura Y, Sugano K, Morisawa Y. Cholangitis with septic shock caused by *Raoultella planticola*. *J Med Microbiol* 2012; 61 (Pt 3): 446–449.
- 7- Karkhanis P, Pandey B, Patni S. A rare case of puerperal sepsis. A Case report. 9th International Scientific Meeting of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists—Joint Meeting with the Hellenic Obstetric & Gynaecological Society. 28–30 September 2011, Megaron Athens International Conference Centre, Athens, Greece. Poster.
- 8- Olson DS Jr, Asare K, Lyons M, Hofinger DM. A novel case of *Raoultella planticola* urinary tract infection. *Infection* 2013; 41: 259–261.
- 9- Podschun, R.; Sievers, D.; Fischer, A.; Ullmann, U Serotypes, hemma-gglutinins, siderophore synthesis, and serum resistance of *Klebsiella* isolates causing human urinary tract infections. *J. infect.* (1993). *Dis.* 168: 1415-1421.
- 10- Podschun, R.; and Ullmann, U.. *Klebsiella species. as nosocomial pathogens, epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors.* *Clin. Microbiol.* (1998) *Rev.* 11(4). 589-603.
- 11- Kanki, M.; Yoda, I.; Tsukamoto, T.; Slibata, T. *Klebsiella pneumoniae* produce no histamine: *Raoultella planticola* and



Raoultella ornithinolytica strains are histamine producers. *Appl. Environ. Microbiol.* (2007).68: 3462-3466.

12- Morais VP, Daporta MT, Bao AF, Campello MG, Andrés GQ. Enteric fever-like syndrome caused by *Raoultella ornithinolytica* (*Klebsiella ornithinolytica*). *J Clin Microbiol* 2009;47:868-9.

13- Ferran M, Yébenes M. Flushing associated with scombroid fish poisoning. *Dermatol Online J* 2006;12:15.

14- Bagley ST, Seidler RJ, Brenner DJ. *Klebsiella planticola* SP nov.: a new species of Enterobacteriaceae found primarily in nonclinical environments. *Curr Microbiol* 1981; 6: 105–109.

15- Goegele H, Ruttman E, Aranda-Michel J, et al. Fatal endocarditis due to extended spectrum betalactamase producing *Klebsiella terrigena* in a liver transplant recipient. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007;19: 385–6.

16- Monnet D, Freney J. Method for differentiating *Klebsiella planticola* and *Klebsiella terrigena* from other *Klebsiella* species. *J Clin Microbiol* 1994;32:1121–2.

17- Podschun R. Isolation of *Klebsiella terrigena* from human feces: biochemical reactions, capsule types, and antibiotic sensitivity. *Zentralblatt für Bakteriologie* 1991;275:73–8.

18- Podschun, R.; Acktun, H.; Okpara, J.; Linperkamp O.; Ullman, U. and Borneff, M. Lipp (1998). Isolation of *Klebsiella planticola* from Newborns in Neonatal ward. *Clin. Microbiol Notes.*, 36 (8): 2331-2332.

19- Alves, M. S.; Dias, R. C. D. S.; DeCastro A. C. D.; Riely, L. W.; and Moreira, B. M. (2006). Identification of clinical isolates of indole-positive and indole negative *Klebsiella* spp. *J. Clin. Microbiol.* 44: 3640-3646.

20- Wolcott R, Dowd S. Molecular diagnosis of *Raoultella planticola* infection of a surgical site. *J Wound Care* 2010; 19: 329–332.

21- Teo I, Wild J, Ray S, Chadwick D. A rare case of cholecystitis caused by *Raoultella planticola*. *Case Rep Med* 2012; Article ID 601641.

22- Kim SH, Roh KH, Yoon YK, Kang DO, Lee DW, Kim MJ, Sohn JW. Necrotizing fasciitis involving the chest and abdominal wall caused by *Raoultella planticola*. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 59.

23- Olson Jr DS, Asare K, Lyons M, Hoflinger DM. A novel case of *Raoultella planticola* urinary tract infection. *Infection* 2013; 41: 259–261.

24- Puerta SF, Miralles FL, Sanchez MVS, Bernal MRL, Gomez RH. *Raoultella planticola* bacteraemia secondary to gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E236–E237.

25- Bokhary Nada, Mufti Areej, *Raoultella planticola*, a central venous line exit site infection. doi.org/10.1016/j.jumed.2013.11.008.

26- Kostas Chondros, Ioannis Heretis, Nikolaos Chondros, A Rare Case of Calculi-related Acute Pyelonephritis by *Raoultella ornithinolytica*, *Sch J Med Case Rep* 2014; 2(8):557-559.

27- Sandal G, Ozen M. Fatal *Raoultella ornithinolytica* sepsis and purpura fulminans in a preterm newborn. *Indian Journal of Paediatric Dermatology.* 2014;15(1):24.

28- Sibanda M. Primary peritonitis caused by *Raoultella ornithinolytica* in a year old man. *JMM Case Reports.* 2014;1(3):e002634.

29- Zuberbuhler B, Abedin A, Roudsari A. A novel case of chronic conjunctivitis in a 58-year-old woman caused by *Raoultella*. *Infection.* 2014;42(5):927-9.

30- Khajuria A, Praharaj AK, Grover N, Kumar M. First Report of bla_{NDM-1} in *Raoultella ornithinolytica*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2013;57(2):1092-3.

31- Mariana Castanheira, Lalitagauri M. Deshpande, Joseph R. DiPersio, Julia Kang, Melvin P. Weinstein, and Ronald N. Jones, First Descriptions of bla_{KPC} in *Raoultella* spp. (*R. planticola* and *R. ornithinolytica*); *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Dec. 2009, p. 4129–4130.