فراوانی بتالاکتام های وسیع الطیف تیپ CTX-M در سویه های بالینی سالمونلا جدا شده در تهران

مرسده تاجبخش[۱] ، محمد حمیدیان[۲] ، محمد رهبر[۳]، مونا محمد زاده [۴]، حسین دبیری [۵] ، محمد رضا زالی[۶] *

۱. کارشناس ارشد میکروبیولوژی ، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. کارشناس ارشد میکروبیولوژی پزشکی ، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. دانشیار بخش میکروب شناسی آزمیشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی
۴. کارشناس ارشد میکروبیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج
۵. دکترای تخصصی میکروبیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۶. فوق تخصص بیماریهای گوارش، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی برای مکاتبه**: ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه ،بیمارستان طالقانی ، طبقه هفتم ، مرکز تحقیقات گوارش و کبد. تلفن:۲۲۴۳۲۵۱۵ ، نمابر:۲۲۴۳۲۵۱۷، nnzali@hotmail.com

دریافت مقاله: خرداد هشتاد و نه پذیرش برای چاپ: مرداد هشتاد و نه

چکیده

سابقه و هدف : *عفونتهای سالمونلا یکی از مهمترین مشکلات بهداشت عمومی در جهان و گاستروانتریت های غیر تیفوییدی سالمونلا خود محدود شونده هستند ، اما درمان با سفالوسپورین های نسل سوم گزینه ای مناسب برای درمان تب روده و سالمونلوزیس مهاجم است.مقاومت به این آنتی بیوتیکها و تولید بتالاکتامهای وسیع الطیف در باکتریها اخیراً افزایش یافته است.آنزیمهای blaCTX-M متعلق به کلاس A بتالاکتامهای وسیع الطیف هستند که گسترش سریع آنها در بین انتروباکتریاسه از مشکلات اپیدمیولوژی میباشد. هدف از این مطالعه شناسایی تیپ bla CTX-M در سویه های مولد ESBL سالمونلا میباشد.*

روش کار: *۱۷۴ سویه سالمونلا از مدفوع بیماران با علایم گاستروانتریت از تیر ۸۶ تا آذر ۸۸جمع آوری و جهت غربال سویه های مولد ESBL به روش دیسک دیفیوژن تعیین حساسیت میکروبی گردیدند. سویه های مشکوک با روش Kirby Bauer، دیسک مرکب و حد اقل غلظت بازدارنده (MIC)سنجیده شدند.سویه های ESBLمثبت جهت بررسی حضور ژنهای bla CTX-M،bal TEM و bla SHV با PCR آزمایش شدند.*

یافته ها: *با توجه به آزمایشهای حساسیت میکروبی، بیشترین میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید(۴۹,۴ ٪) و تتراسایکلین (۴۳٪) تعلق داشت. هفت سویه از نظر فنوتیپی ESBLمثبت بودند. بررسی تعیین توالی محصول PCR نشان داد که همه سویه های bla CTX-Mمثبت به کلاس bla CTX-M-15تعلق دارند.*

نتیجه گیری: *با توجه به گسترش بتالاکتامهای وسیع الطیف ایجاد شده توسط bla CTX-M-15 در نمونه های سالمونلا در ایران ، پیشنهاد میشود که شیوع این عامل در انتروباکتریاسه مورد توجه قرار گیرد.انتقال افقی و بیان این ژن در انتروباکتریاسه منجر به بروز سطح بالایی از باکتریهای مولدESBL در آینده میشود.*

واژگان کلیدی: *واژگان کلیدی: سالمونلا، بتالاکتاماز های وسیع الطیف ، bla CTX-M-15*

مقدمه

سالمونلا یکی از مهمترین عوامل پاتوژن انسانی است. عفونتهای ناشی از سالمونلا در اکثر نقاط جهان به خصوص در کشورهای در حال توسعه وپیشرفته از اهمیت ویژه ای بر خوردار میباشد. تا کنون بیش از ۲۵۰۰ سروتایپ سالمونلا شناسایی گردیده که اغلب آنها برای انسان بیماری زا است. گزارش سازمان بهداشت جهانی از بروز سالیانه بیش از ۱/۴ میلیون مورد اسهال ناشی ازسالمونلا درامریکا حکایت دارد که این میزان در کشورهای کمتر توسعه یافته به مراتب بیشتر میباشد. سالانه گزارشات متعددی از بروز گاستروانتریت ناشی از سالمونلا درایران و سایر نقاط مختلف جهان به ثبت میرسد. در ایران مطالعات مختلف در این زمینه نتایج مختلفی را نشان میدهند. به طوری که در بررسی جعفری و همکارانش درطی دو سال شیوع ۷/۶٪ را بین ۱۰۸۷ نمونه در کودکان زیر پنج سال نشان داد(۱). در بررسی اخیر آشتیانی و همکارانش طی پنج سال متوالی در گاستروانتریت های کودکان حدود ۲۸/۱۴٪ به جنس سالمونلا تعلق داشت(۲). بررسی علیزاده و همکاران برروی افراد بزرگسال مبتلا به اسهال حاد در همدان در سال ۱۳۸۲ نشان از عدم جدا سازی سالمونلا در نمونه های ذکر شده را داشت(۳). کلیه مطالعات انجام شده نشان از اهمیت میکروارگانیسم مزبور در گاستروانتریت های بالینی دارد.

عفونتهای غیر تیفوییدی سالمونلایی معمولا خود محدود شونده هستند و نیازی به مصرف آنتی بیوتیک در گاسترو انتریت های ناشی از سالمونلا نمی باشد.اما در مواقع ضروری نظیر جلوگیری از انتشار بیماری در روده، موارد مننژیت، آرتریت و باکتریمی ناشی از سالمونلا مصرف آنتی بیوتیک ها ضرورت میابد(۴).معمولا از فلوروکینولون ها ، سفالوسپورین ها و بتالاکتامهای وسیع الطیف (ESBL) در درمان عفونتهای حاد سالمونلایی استفاده میشود. مصرف بی رویه این داروها در طولانی مدت منجر به بروز مقاومت به سفالوسپورین های وسیع الطیف گردیده است(۵).پیدایش چنین سویه هایی در سالمونلا در اواخر سال ۱۹۸۰ گزارش شد تا کنون گزارشات متعددی از آفریقا (۷و۶)، کویت ، عربستان(۸) ، اسپانیا(۹)،انگلیس (۱۰) دیده شده است.

در سالمونلا بیان طیف وسیعی از انواع ESBL شامل آنزیمهای TEM، SHV، PER، OXA و CTX-M شناسایی گردیده است(۱۱). CTX-M ها گروه جدیدی از پلاسمید های کد کننده بتالاکتام ها هستند که در انواع مختلف انتروباکتریاسه دیده می شود. این آنزیم معمولا در بسیاری از موارد شیوع سالمونلایی فعال بوده و عمل آن علیه سفوتاکسیم بیشتر از سفتازیدیم میباشد. فعالیت آنها توسط کلاولانیک اسید ، سالباکتام و تازوباکتام مهار میشود(۱۲). وجود این آنزیم در کشورهای متعدد نظیر انگلیس ، آمریکا ، ترکیه ، ایتالیا و بلغارستان گزارش شده و تیپ آن بر اساس منطقه جغرافیایی مختلف است(۱۳).

هدف از این مطالعه غربالگری سالمونلاهای جدا شده از بیماران با اسهال حاد جهت شناسایی ژن bla CTX-M ,و تعیین تیپ آن در نمونه های ESBL مثبت میباشد.

روش کار

تعداد ۱۷۴ سویه سالمونلا از بیماران مبتلا به اسهال حاد در طی دو سال ونیم (تیر ۸۶-آذر ۸۸) از بیمارستان های تهران جمع آوری گردید.نمونه ها بر روی محیط های انتخابی و افتراقی کشت داده شدند. برای غنی سازی نمونه ها ابتدا به محیط سلنیت F (Merck, Homburg, Germany) منتقل و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون به محیط های XLDو مک کانکی آگار(Merck, Homburg, Germany) منتقل و در دمای $37^{\circ}C$ به مدت ۲۴ ساعت نگهداری گردیدند.

کلنی های مشکوک جهت بررسی بیشتر با تستهای افتراقی و بیوشیمیایی استاندارد سنجیده و پس از تأیید با استفاده از آنتی سرم MAST) (House, Merseyside, UK تعیین هویت گردید.از این تعداد ۴۲ نمونه(۲۴٪) S. enterica serovar Paratyphi C ، ۳۰ نمونه S. enterica serovar Enteritidis(۱۷٪)، ۲۱ نمونه (۱۲٪) S. enterica serovar Paratyphi B، ۱۰ نمونه(۵/۷٪) S. enterica serovar Paratyphi A ، ۱۸ (۱۰٪) نمونه S.typhi ، ۶ (۳/۴٪) نمونه S.infantis ، ۲ (۱٪) نمونه S.typhimurium و یک نمونه(۰/۵٪) S.bonn به دست آمد. برخی از سویه ها در سطح گروه تعیین تیپ شدند که به ترتیب ۱۵(۸/۶٪) و ۲ (۱٪) سویه متعلق به گروه C و D بودند و در نهایت ۲۵ (۱۴٪) ایزوله غیر قابل سروتایپ حاصل شد. کلیه نمونه ها با روش مولکولی و پرایمر اختصاصی سالمونلا (inv A) مورد تأیید قرار گرفتند(۱۴). کلیه نمونه ها به روش دیسک دیفیوژن برروی مولر هینتون آگار (Oxoid, Basingstoke, UK) بر اساس روش استاندارد CLSI (۱۵) با دیسکهای آنتی بیوتیکی (MAST Merseyside, UK) شامل : آمپی سیلین (۱۰ µg) ، پیپراسیلین (۱۰۰ µg) ،سفالوتین (۳۰µg) ،سفتازیدیم (۳۰µg) ، سفوتاکسیم (۳۰µg) ،سفتریاکسون (۳۰µg) ،سفپودوکسیم (۱۰µg) ، سفوکسیتین (۳۰µg) ، آزترونام (۳۰µg) ، نالیدیکسیک اسید (۳۰µg) ، تتراسیکلین(۳۰µg) ، تریمتپریم-سولفامتوکسازول (۲۵µg) ، کلرامفنیکل (۳۰µg) ، سیپروفلوکساسین(۵µg) و ایمیپنم (۱۰µg) تعیین حساسیت گردیدند. سویه های استاندارد E.coli ATTC 25922 و K . pneumoniae K6 ATTC 700603 به عنوان سویه های کنترل به کار رفتند.

سویه های مقاوم به سفالوسپورینها جهت بررسی تولید آنزیمهای بتالاکتام با استفاده از دیسک های مرکب(MAST Merseyside, UK) cefotaxime±clavulanic acid ،ceftazidime±clavulanic acid وcefpodoxime ±clavulanic شناسایی گردیدند.

همچنین جهت تأیید این سویه ها بررسی تست MIC با استفاده از پودر های سفالوتین ، سفتازیدیم، سفتازیدیم+ کلاولانیک اسید ، سفوتاکسیم+کلاولانیک اسید(Glaxo-SmithKline, Greenford, UK) در اولویت قرار گرفت.

DNA ژنومی سویه های مذکور به روش جوشاندن سوسپانسیون باکتری به مدت ۱۵ دقیقه در دمای $95^{\circ}C$ استخراج شد.روش کار به طور خلاصه به این شرح است: ۱,۵ cc از سوسپانسیون میکروبی رشد کرده در TSB بدون گلیسرول در دمای $37^{\circ}C$ به مدت ۲۴ ساعت را برداشته و به مدت ۵ دقیقه در دور g ۱۰۰۰۰ سانتریفوژ میشود. سپس مایع رویی را دور ریخته و ۳۰۰µl آب مقطر به رسوب اضافه کرده و به مدت ۱۵ دقیقه جوشانده میشود.واکنش PCRدر حجم نهایی ۲۵ µl شامل ۲ µL از DNAالگو، ۱ واحد آنزیم(SuperTaq Company, London, UK) DNA Taq polymerase ، ۱x از PCR بافر ، ۰,۵ nM. از dNTP و ۰,۵ µM از هر پرایمر (Bioneer Co, Ltd, Daejeon, Republic of Korea). با توالی مقابل ′5- bla_{CTX-M} F: GAGTTTCCCCATTCCGTTTC-3′ و bla_{CTX-M} R: CAGAATAAGGAATCCCATGGTT -3′-5 جهت تکثیر قطعه bp ۸۸۰ انجام پذیرفت.

برنامه ترموسایکلر شامل یک مرحله دناتوراسیون اولیه دردمای ^{o}C ۹۴ به مدت ۵ دقیقه ، به دنبال آن ۳۵ سیکل شامل ۶۰ ثانیه دناتوراسیون DNAدر دمای ^{o}C ۹۴، ۳۰ ثانیه دمای ^{o}C ۵۹ جهت اتصال پرایمر، ۴۰ ثانیه دمای ^{o}C ۷۲ و در نهایت تکثیر نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ^{o}C ۷۲ صورت گرفت.

محصول PCR با استفاده از رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید روی ژل آگاروز ۱،۵٪ مشاهده شد. محصول نهایی PCRبا استفاده از کیت (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)تخلیص شد.تعیین توالی مستقیم برای هر دو رشته با دستگاه Applied Bio System ABI 3130 genetic analyzer (Foster City, CA, USA) انجام و با نرم افزار های Lasergene(DNAStar, version 6.00 Madison, WI, USA) و Chromas version 2.2 قطعات مشخص گردید.

یافته ها

کلیه سویه ها نسب به ایمیپنم، جنتامیسین ، سفوکسیتین و سیپروفلوکساسین حساس بودند. ۴۹/۴٪ ، ۴۳٪ ، ۳۶/۷٪، و ۱۶٪ به ترتیب مقاوم به نالیدیکسیک اسید، تتراسیکلین، تری متوپریم-سولفامتوکسازول و کلرامفنیکل بودند. میزان سویه های که به بیش از چهار آنتی بیوتیک مختلف مقاومت نشان دادند، ۱۹،۵٪ بود.

هفت سویه شامل دو سویه S.enteritidis، سه سویه متعلق به گروه C ، یک سویه متعلق به گروه D و یک سویه S.bonn مقاوم به سفوتاکسیم، سفتازیدیم ، سفپودوکسیم و سفتریاکسون مشاهده شد که جهت بررسی بیشتر مورد آنالیز MICقرار گرفتند.سویه ها نتایج MICمشابه و برابر یا بیش از ۱۲۸ میکروگرم بر میلی لیتر نسبت به سفالوسپورینهای نسل سوم ذکر شده از خود نشان دادند به طوریکه این مقدار در حضور کلاولانیک اسید کاهش یافت . نتیجه حاصل بیانگر وجود بتالاکتامازهای فعال به ویژه کلاس A در این نمونه ها میباشد.

با استفاده از روشهای مولکولی و تست PCR ، شش سویه از سویه های مذکور حامل ژن bla CTX-M بودند، چنانچه نتیجه بررسی توالی آنها با استفاده از نرم افزار BLASTدر پایگاه http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast حاکی از تعلق آنها به تیپ CTX-M-15 بود. تنها یک سویه از نمونه های گروه C از نظر وجود این ژن منفی بود. جهت شناسایی بیشتر ژنهای مولد بتالاکتاماز در این سویه ها وجود ژنهای bla TEM و bla SHV (۱۷و۱۶) نیزمورد بررسی قرار گرفت که در نمونه مذکور نیز منفی بود. این در حالی است که نتایج شناسایی سایر نمونه های بتالاکتاماز مثبت از نظر وجود ژن blaTEM حدود (n=۶) ۸۵٪ مثبت و ژنbla SHV همگی منفی به دست آمد.

بحث

سالمونلا یکی از رایج ترین عوامل گاستروانتریت انسانی در جهان محسوب میشود. سالیان متمادی آمپی سیلین، تری متوپریم-سولفامتاکسازول وکلرامفنیکل به عنوان داروهای انتخابی در درمان گاستروانتریت ناشی از سالمونلا تجویز میگردید اما مصرف این دارو ها برای مدت طولانی غیر عملی است. لذا تجویز سفالوسپورینهای نسل سوم در درمان عفونتهای حاد سالمونلایی رواج یافت. این عمل منجر به پیدایش سویه های مقاوم به چند دارو و نیزمولد ESBL در سالمونلا گردید . بتالاکتامهای وسیع الطیف آنزیمهایی با طیف وسیع مقاومت به سفالوسپورینها ،پنی سیلین و منو باکتام ها هستند که غالبا پلاسمیدی بوده و به راحتی از گونه ای به گونه دگر به ویژه در خانواده انتروباکتریاسه قابل انتقال است(۱۲). هر چند که این میزان در جنس سالمونلا نسبت به دیگر جنسهای خانواده انتروباکتریسه کمتر است، اما گزارشات متعددی از کشورهای مختلف جهان در سالهای اخیر به ثبت رسیده است (۱۸).

از بین ۱۷۴ سویه سالمونلای جدا شده از بیماران با اسهال حاد در طی یکسال،پس از آنتی بیوگرام ۳۴ نمونه به بیش از چهار آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند که نسبت به مطالعات قبل افزایش نشان میدهد(۲۰). یافته حاضر با بررسی آشتیانی و همکارانش در طی تحقیق پنج ساله که روند رو به افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در بین نمونه های سالمونلا و شیگلا نشان میدهد برابری میکند این میزان در بین آنتی بیوتیک های رایج نظیر آمپی سیلین، کلرامفنیکل ،آمپی سیلین و نالیدیکسیک اسید مشهود تر میباشد(۲). همچنین در بین نمونه های مورد مطالعه هفت نمونه (۴٪) از نظر فنوتیپی ESBLمثبت بودند.در حالی که مطالعه امیر مظفر و همکارانش برروی ۴۵ نمونه سالمونلا جدا شده از مدفوع بیماران در سال ۱۳۸۶ نشان داد که هیچ یک از این سوی ها به سفالوسپورینها مقاوم نبودند(۱۹). نتیجه مشابه با نتایج امیر مظفر در تحقیق میر مهدوی و همکارانش در بررسی ۱۰۰و ۴۱۳ سویه سالمونلا جدا شده از نمونه های بالینی متفاوت در سال ۱۳۸۱ و عدم مقاومت به سفالوسپورین ها ی نسل سوم در سویه های S.typhiمشهود است(۲۱و۲۰). این در حالیست که گزارشات متعددی از ایران در بروز مقاومت به سفالوسپورینهای نسل سوم وESBL های وسیع الطیف به ویژه در نمونه های ICU دیده شده است. نتیجه بررسی مبین و همکاران بر روی ۲۷۵ بیمار بخش ICU در طی یکسال نشان میدهد که کلیه سویه های انتروباکتر کلواکه و سودوموناس ائروجینوزا (۱۰۰٪) و ۹۰/۹٪ سویه های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL بوده و احتمالا از کلاس CTX-M میباشند(۲۲). بررسی مشابه مهرگان و همکارانش در بیمارستان میلاد بر روی ۲۰۲ نمونه کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بخش ICU شیوع ۷۷/۷٪ سویه های ESBL مثبت را نشان میدهد(۲۳).

از آنجا که این ژنها به راحتی در بین گونه ها منتقل میشوند، لذا افزایش آن در بخش مراقبت های ویژه یک هشدار جدی برای کادر درمان محسوب میشود.

بررسی نتایج تعیین توالی در مطالعه حاضرنشان داد که در اکثر سویه های مولد ESBL تیپ غالب CTX-M-15 , bla TEM1 میباشد. این در حالیست که هیچ سویه SHV مثبت در بین نمونه ها یافت نشد.

نتایج حاصل مطابق با یافته های Godivenو همکارانش در افریقای جنوبی در سال۲۰۰۶ بر روی ۴۱ سویه سالمونلای مولدESBL کلاس TEM1 (n=2) وCTX-M-15 به میزان شیوع ۴،۹٪ بود(۶). اما این میزان با مطالعه مشابه Godiven در سال ۲۰۰۸ مغایر بوده و میزان تیپ 1 TEM در بین نمونه ها کاهش یافت(۶).

در کشور های منطقه نظیر عربستان و کویت به ترتیب ، ۲۸۷ و ۱۲۳نمونه سالمونلا مورد بررسی قرار گرفت که به ترتیب ۴/۲٪ و ۳/۴٪ در کشورهای یاد شده به سفالوسپورینهای نسل سوم مقاوم بودند. همچنین در این مطالعه نشان داده شد که میزان مقاومت به سفوتاکسیم و سفتریاکسون به میزان پنج برابر نسبت به مطالعه مشابه در سال ۱۹۹۸ افزایش یافته است که این نتیجه مؤید تحقیق اخیر در ایران میباشد(۸). یافته مشابه در ترکیه در نمونه های E.coliبه دست آمده طی دوسال بود که ۶٪ سویه ها ESBLمثبت گزارش شدند و متعلق به کلاس CTX-M- 15 بود(۲۴). گسترش میزان تایپ CTX-M-9, 15, 17,18 در کشورهای اروپایی مثل اسپانیا و انگلیس در نمونه های سالمونلا اناتوم، انتریتیدیس و تیفی موریوم گزارش شده است(۱۰). سایر تیپ ها نظیر CTX-M-2 در کشورهایی نظیر بلژیک ،فرانسه در بین ۱۰۱ نمونه سالمونلا ویرچوبه دست آمده از نمونه های مواد غذایی و بالینی طی ۳سال (۲۵) و نیز وجود CTX-M-3 در نمونه های بالینی لهستان (۲۶) دیده شد. گزارشی مشابه از کشورهای آمریکای جنوبی و آرژانتین از بروز این نوع بتالاکتام در سالمونلاهای بالینی ثبت شده است(۲۷). این در حالیست که بروز CTX-M-14 در کشورهایی نظیر ژاپن و هنگ گنگ رواج بیشتری دارد(۳۰-۲۸). بررسی های بیشتر در آفریقا نشان میدهد که بروز تایپ CTX-M-32 و CTX-M- 37 بیشتر میباشد(۶).

نکته قابل توجه در این ژن تنوع وسیع آن در جهان است . به طوریکه این نظریه وجود دارد که آنزیمهای CTX-M blaازطریق یک عفونت اکتسابی در افراد یک جامعه و ارتباط آنها با مسافرین خارجی انتقال میابد و به راحتی قابلیت گسترش در یک منطقه جغرافیایی وبه ویژه در نمونه های انتروباکتریاسه را دارد (۱۰).

نتیجه گیری

با توجه به افزایش مقاومت به سفالوسپورینهای نسل سوم و بروز سویه های مولد بتالاکتام درخانواده انتروباکتریاسه ، به کار گیری تدابیر ویژه جهت جلوگیری از تجویز بی مورد و بی رویه این نسل از آنتی بیوتیکها به ویژه در کودکان ضروری به نظر میرسد.لذا با توجه به الگوی حساسیت میکروبی نسبت به آنتی بیوتیکها و همچنین روند رو به گسترش سریع ژنهای مولد بتالاکتامازدر گونه های مختلف، ضرورت انتخاب و تجویز بهینه آنتی بیوتیک میتواند از بروز وسیع این قبیل سویه ها در جمعیت های میکروبی ممانعت به عمل آورد.

REFERENCES

1. Jafari F, Garcia-Gil LJ, salmanzadeh-Ahrabi S, Shokrzadeh L, Aslani MM, Pourhoseingholi MA , Derakhshan F, Zali MR.Diagnosis and prevalence of enteropathogenic bacteria in children less than 5 years of age with acute diarrhea in Tehran children's hospitals. J Infect: 2009 Jan 59

2. Haghi Ashtini MT, Monajemzadeh M , Kashi L, Trend in antimicrobial resistance of fecal shigella and salmonella isolates in Tehran, IRAN. IJPM; 2009 Jan 52; 52-58

۳.علیزاده امیرهوشنگ، سلمانزاده سیاوش، رنجبر میترا، بهروز نگار،عظیمیان محمد حسین ، اجمالیان سعید، دوروزی طاهره ،یگانه محمد ربیع، چاوشی عباس، زالی مخمد رضا ، بررسی فراوانی سوشهای مختلف E.coli ، شیگلا و سالمونلا در مبتلایان به اسهال حاد در تابستان ۱۳۸۲، همدان. مجله پژوهنده مهر و آبان ۱۳۸۴، سال دهم: شماره ۴ صفحات ۲۳۷ تا ۲۴۳.

4.Yates C, Amyes S . Extended-spectrum β-lactamases in non-typhoidalSalmonella spp. isolated in the UK are now a reality: why the late arrival? J Animicrob Chemother ; 2005 Aug 56; 262-264.

5. Angulo, F. J, Johnson K. R. , Tauxe R.V, Cohen M. L . Originsand consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal Salmonella: implications for the use of fluroquinolones in food animals.Microb. Drug Resist; 2000 spring 6;77–83.

6. Govinden U, Mocktar C, Moodley P, Sturm A.W, Essack Sabiha Y. Characterization of extended-spectrum β-lactamases in Salmonella spp.at a tertiary hospital in Durban, South Africa . Diagno Microbiol Infect Dis ;2008 Apr 62; 86–91

7. Kariuki S, Revathi G, Kariuki N, Muyodi J, Mwituria J, Munyalo A, Kagendo D, Murungi L, Hart CA . Increasing prevalence of multidrug-resistant non-typhoidal salmonella, Kenya 1994–2003. Int J Antimicrob Agents ; 2005 Jan 25;38-43

8. Rotimi VO, Jamal W, Pal T, Sonnevend A, Dimitrov TS, Albert MJ. Increasing prevalence of multidrug-resistant non-typhoidal to ciprofloxacin in Kuwait and the United Arab Emirates. Diagn Microbiol Infect Dis ; 2008 Jan 60;71-77.

9. Valverde Romero E, Parras Padilla T, Garcia Garcia MI, Delgado Ronda N , Herrero A, Munoz Bellido JL, Garcia Rodriguez JA . Salmonella enterica serovar Infantis producing a CTX-M-9 beta lactamase. Antimicrob Agents Chemother ; 2005 May 49;2142-2143.

10. Batchelor M , Hopkins K , Threlfall E. J , Clifton-Hadley F. A, Stallwood A. D,
Davies R. H, Liebana1 E. blaCTX-M Genes in Clinical Salmonella Isolates Recovered from Humans in England and Wales from 1992 to 2003. Antimicrob Agents Chemother; 2005 Apr 49; 1319–1322.

11. Kruger T, Szabo D, Keddy KH. Infections with nontyphoidal Salmonella species producing TEM-63 or a novel TEM enzyme,TEM-131, in South Africa. Antimicrob Agents Chemother ; 2004 Nov 48; 4263-4270.

12. Bonnet, R. Growing group of extended-spectrum ß-lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob. Agents Chemother;2004 Jan 48;1–14.

13. Munday CJ, Boyd DA, Brenwald N. Molecular and kinetic comparison of the novel extended spectrum beta-lactamases CTXM-25 and CTX-M-26. Antimicrob Agents Chemother ; 2004 Dec 48;4829-34 .

۱۴. حمیدیان محمد ، تاجبخش مرسده ، پیغمبری سید مصطفی ، دبیری حسین ، شکرزاده لیلا ، رضا دهباشی مریم ، زالی محمدرضا. میزان مقاومت به فلوروکینولونها درموارد اسهال حاد در بیماران مراجعه کننده به بیمارستانهای تهران. مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران بهار ۱۳۸۸،سال چهاردهم : شماره ۴۴ صفحات ۵۱ تا ۵۴.

15. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2006): Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 9th ed. Approved Standard M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Wayne, PA, USA.

16. Gebreyes, W.A., Thakur, S. Multidrug-resistant Salmonella enterica serovar Muenchen from pigs and humans and potential interserovar transfer of antimicrobial resistance. Antimicrob. Agents. Chemother ; 2005 Feb 49;503-11.

17. Hasman, H., Mevius, D., Veldman, K. β-Lactamases among extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-resistant Salmonella from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands. J. Antimicrob. Chemother; 2005 June 56; 115-21.

18. Blomberg B, Jureen R, Manji KP, Tamin BS, Mwakagile DS, Urassa WK,Fataki M, Msangi V, Tellevik MG, Maselle SY, Langeland N .High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-egativebacteria with extended-spectrum β-lactamases in Dar es Salaam,Tanzania. J Clin Microbiol ; 2005 Feb 43:745–749.

.

۱۹. امیر مظفری نور، فروهش تهرانی هما ، نیاکانی مریم. بررسی میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید در سالمونلاهای تیفوئید و غیر تیفوییدی جدا شده از بیماران بستری در یک دوره یک ساله ۱۳۸۵- ۱۳۸۴. مجله علوم پزشکی ایران دوره چهاردهم: شماره ۵۶ صفحات ۴۳ تا ۵۲.

۲۰. میر مهدوی فخرالسادات، حکیمی شهلا ، قاضی پور سعیدی کیومرث. بررسی الگوی مقاومت دارویی سالمونلاهای جدا شده از مراکز درمانی شهر تهران. مجله پزشکی ارومیه تابستان ۱۳۸۱، سال سیزدهم : شماره ۲ صفحات ۱۵۴ تا ۱۶۳.

۲۱. میر مهدوی فخرالسادات ، نهائی محمد رضا ، جلالی علی ، راد منش اللهوردی . بررسی تیپهای سرولوژیک سالمونلاهای جدا شده از نمونه های بالینی و اثرات ضد میکروبی سفالوسپورینهای نسل سوم . مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۱۳۸۱ ، شماره ۵۶ صفحات ۶۹ تا ۷۵.

۲۲. مبین هائده ، نهائی محمد رضا ، امیر مظفری نور ، صادقی جاوید، رسولی مریم . انتروباکتریاسه های مولد آنزیمهای بتالاکتامهای طیف گسترده و الگوی پلاسمیدی آنها در بخش مراقبت های ویژه در بیمارستان کودکان شهر تبریز. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تابستان ۱۳۸۵ ، شماره ۲ صفحات ۹۵ تا ۱۰۱.

23.Mehrgan H, Rahbar M , Arab Halvaii Z, High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a tertiary care hospital in Tehran, Iran . J Infect Dev Ctries 2010; 4(3):132-138.

24.Gonullu N, Aktas Z, Kayacan C.B. Dissemination of CTX-M-15 β- lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of Escherichia coli in a university hospital in Istanbul, Turkey. J. Clin. Microbiol ; 2008 March 46; 1110-2.

25. Bertrand S, Xavier Weill F, Cloeckaert A,Vrints M et al . Clonal Emergence of Extended-Spectrum _-Lactamase(CTX-M-2)-Producing Salmonella enterica SerovarVirchow Isolates with Reduced Susceptibilities to Ciprofloxacin among Poultry and Humans in Belgium and France (2000 to 2003). J.clin.Microbiol ; 2006 Aug 44; 2897–2903

26. Baraniak A, Fiett J, Sulikowska A , Hryniewicz W, Gniadkowski M. A countrywide spread of CTX-M-3 extended-spectrum lactamase(ESBL)-producing microorganisms of the family Enterobacteriaceae in Poland.Antimicrob. Agents Chemother;2002 Jan 46;151–159

27. Fonseca E.L, Mykytczuk O.L, Asensi M , Reis E.M.F, Ferraz L, Paula F.L, Rodrigues D.P. Clonality and Antimicrobial Resistance Gene Profiles of Multidrug-Resistant Salmonella enterica Serovar Infantis Isolates fromFour Public Hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. J.Clin. Microbiol; 2006 Aug 44; 2767–2772

28. Cheung T , Chu1Y, Yu Chu M, Ha Ma C, W .Yung R, Kam K. Plasmid-mediated resistance to ciprofloxacin and cefotaxime in clinical isolates of Salmonella enterica serotype Enteritidis in Hong Kong. J. Antimicrob. Chemother; 2005 July 56; 586–589

29. Jin Y , Ling J.M. CTX-M-producing Salmonella spp. in Hong Kong:an emerging problem . J. Med. Microbiol; 2006 May 55; 1245–1250

30. Hidemasa I, Mori K, Higashide M, Tamura K , Takai N,Hirose K, Terajima J, Watanabe H. dentification of CTX-M-14 Lactamase in a Salmonella entericaSerovar Enteritidis Isolate from Japan. Antimicrob. Agents Chemother; 2005 June 49; 2568–2570