شناسایی قطعات اینتگرونی عامل مقاومتهای آنتی بیوتیکی در انتروباکتریاسیهESBL جدا شده از نمونه های ادرار بیماران پیوندکلیه مبتلا به UTI در بیمارستان لبافی نژاد با روش PCR در سال 89-88

فاطمه فلاح[1]، لطیف گچکار[2]، عبدا...کریمی[3]، محمدمهدی حسینی مقدم[4]، حسین گودرزی[1]، سمیه شرافت جهانی[5]، پدرام پوراحمد[6]، معصومه نویدی نیا[7*]

1. متخصص میکرب شناسی بالینی، استاد دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
2. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماری های عفونی گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
3. فوق تخصص عفونی اطفال-استاد مرکز تحقیقات عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
4. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار مرکز تحقیقات پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
5. کارشناس ارشد باکتری شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
6. متخصص نفرولوژی، استادیار مرکز تحقیقات پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
7. PhD باکتری شناسی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابن شریعتی، بیمارستان مفید، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، تلفن ، 22907004 ، نمابر 22226941 ، m.navidinia@yahoo.com

دریافت مقاله: دی هشتاد و نه پذیرش برای چاپ: اسفند هشتاد و نه

چکیده

سابقه و هدف: *UTI به عنوان یکی از مهمترین عفونت ها در میان بیماران دریافت کننده کلیه می باشد و مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ها در این بیماران در حال گسترش است. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی اینتگرون در ایزوله های عامل عفونتهای دستگاه ادراری مقاوم به چند دارو در بیماران دریافت کننده کلیه با استفاده از روش PCR است.*

روش کار : *در این مطالعه توصیفی 200 نمونه ادرار از بیماران بستری دربخش پیوند کلیه در بیمارستان لبافی نژاد جدا گردید. از میان نمونه های کشت داده شده 9 مورد باکتری گرم منفی جدا گردید حساسیت این باکتری ها نسبت به سیزده آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین ، سفالوتین ،کلرامفنیکل ،جنتامایسین ، نیتروفورانتوئین ، آمیکاسین ، کوتریموکسازول ،تتراسایکلین ،سیپروفلوکساسین ، نالیدیکسیک اسید ، نورفلوکساسین ، ایمی پنم ،سفتازیدیم تعیین گردید. مقاومت چند دارویی و ارتباط آن با وجود ژن اینتگرون با استفاده از PCR مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته ها: *در بررسی ژن های ایجاد کننده مقاومت های دارویی در باکتریهای گرم منفی بالاترین میزان مربوط به ژن TEM (100٪) به دست آمد و در بررسی ژن های مربوط به اینتگرون ها میزان ژن های ,Int3,Int,2Int1 به ترتیب 55/5 و 33/4 درصد بود. ژن Int3 وشاهده نشد.*

نتیجه گیری :*مقاومت چند داروئی ، پیشنهاد می کند استراژی درمانی برای گیرنده های پیوند کلیه مبتلا به عفونت ادراری نیاز به بازنگری دارد . با درمان آنتی بیوتیکی مناسب می توان ، ایجاد مقاومت توسط اینتگرون ها را کاهش داد .*

واژگان کلیدی: ***عفونت های ادراری-مقاومت آنتی بیوتیکی –اینتگرون-باکتری های ESBL***

مقدمه

در پی پژوهشهایی که به منظور درک اصول پیدایش در برابر آنتی بیوتیکها صورت گرفته است عناصرژنتیکی متحرک شناخته شدند.این عناصر شامل ترانسپوزون ها و پلاسمیدهای کانژوگاتیوبودند در نتیجه بررسی توالی های آنها عناصر دیگری با نام اینتگرون شناسایی گردیدند(**1-4**). این عناصر به عنوان عوامل ژنتیکی در بسیاری از باکتری های گرم منفی و مثبت مشاهده شدند.اینتگرون ها دارای ژنهای کد کننده مقاومت در برابر آنتی بیو تیک ها ی متعدد می باشند که میتوانند از طریق horizentaly gene transfer بین باکتری های مختلف منتقل شود. این عناصر در سراسر دنیا به طور گسترده وجود دارند(1و3و4) و اختصاصا در خانواده انتروباکتریاسه حضور برجسته تری داشته که منجر به توزیع ژن های مقومت دارویی می شوند. تا کنون چهار کلاس از اینتگرون شناسایی شده است که تنها سه کلاس آن با مقاومت چند دارویی ارتباط دارد(3، 4).

به دلیل عدم توجه به مکانیزم های ایجاد مقاومت و بالاخص شیوع و انتشار این مکانیزم ها آنتی بیوتیک ها کارایی خود را در درمان عفونتهای باکتریال از دست داده و مشکلات بزرگ و غیر قابل حلی را ایجاد می نمایند(5-3). متاسفانه در ایران و کشورهای جهان سوم اطلاعات مربوط به مقاومت باکتریایی نسبت به عامل آنتی باکتریال بسیار محدود است. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی قطعات اینتگرونی باکتری های ESBL جدا شده از عفونت ادراری بیماران پیوند کلیه بیمارستان لبافی نژاد در سال 88-89 مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

این مطالعه توصیفی روی 200 نمونه که طی یک دورهٔ شش ماهه از بیماران گیرنده کلیه مبتلا به UTI گرفته شده بود انجام شد. پس از دریافت نمونه و کشت باکتری روی محیط های اختصاصی به مدت 24 ساعت پلیت ها از لحاظ شکل کلنی ها و خواص بیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفتند. جداسازی و اطلاعات مربوط به آن ها ثبت و برای انجام مراحل بعدی در محیط های اختصاصی ذخیره گردید.

تست بررسی مقاومت دارویی بر روی این نمونه انجام گردید آنتی بیوگرام به روش disk diffusion انجام گردید. فعالیت ایزوله های جدا شده به صورت in vitro در برابر 13 آنتی بیوتیک جنتامایسین GM (10µg)،تتراسایکلین(30µg)T،سفتازیدیم(10µg)CAZ، کوتریموکسازول (25µg)TS،ایمنی پنم (10µg)IMI، سیپروفلوکساسین (5µg)CIP،نورفلوکساسین (10µg)NOR، سفالوتین (30µg)KF،آمیکاسین (30µg)AK،کلرامفنیکل C (30µg)،نالیدیکسیک اسید(30µg)NA،آموکسی سیلین A (10µg)،نیتروفورانتوئین مورد بررسی قرار گرفت. برای مشخص کردن الگوهای مختلف آنتی بیوگرام، نتایج حاصله از آزمایش آنتی بیوگرام به صورت مقاوم (R)،حساس (S) کدگذاری شدند.

مراحل جداسازی و استخراج DNA به روش فنل کلروفرم صورت پذیرفت و پس از پایان هر استخراج برای اطمینان از وجود DNA با استفاده از جذب نوری $\frac{OD260}{OD280}$ مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از پرایمر های اختصاصی مربوط به ژن اینتگراز PCR در حجم کلی 25µLانجام شد. محصول PCRرا بر روی ژل آگارز2٪ بردیم و از ladder، 100bp استفاده کردیم .سپس میکروتیوپها در دستگاه ترموسایکلر قرارگرفته به روش PCR تکثیر شدند. سیکل PCR مورداستفاده شامل: مدت 5 دقیقه در دمای 94ºC و سپس 30 سیکل شامل : 94ºC به مدت 30 ثانیه و 53-65 ºC به مدت 30 ثانیه و 72ºC به مدت 10 دقیقه بود. محصولات PCR بدست آمده روی ژل آگارز 1 -2٪ الکتروفورز شد. تعداد دقیق توالی تکرارشونده پشت سرهم برای هرسویه به وسیله اندازه محصول PCR برروی ژل تعیین و با استفاده از پروتوکل استاندارد آنالیزگردید.

یافته ها

باکتری های گرم مثبت شامل 10 نمونه انتروکک فکالیس،4 مورد استافیلوکک کوآگولاز منفی و 2مورد از گونه های استرپتوکک بود و باکتری های گرم منفی شامل2 مورد کلبسیلا پنومونیه،2 مورد E.coli و 2مورد اسنیتوباکتر بومانی عامل UTI بودند و سیتروباکترفروندی، پروتئوس میرابیلیس و استنوتروفوماناس مالتوفیلا هرکدام یک مورد و مخمر هشت مورد جدا شد.

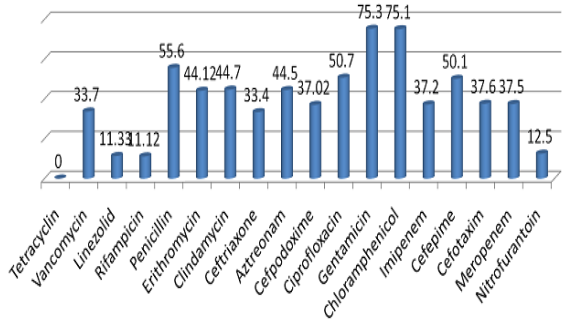
نتایج بررسی مقاومت های دارویی در نمونه های انتروکک عامل ایجاد کننده UTIدر نمودار 1 نشان داده شده است. بالاترین مقاومت دارویی نسبت به جنتامایسین و کلرامفنیکل به دست آمد.

همان گونه که در نمودار 2 آورده شده در بررسی مقاومت دارویی در باکتری های گرم منفی بالاترین مقاومت ها مربوط به آنتی بیوتیک های سفوتاکسیم، سفپیم،ایمیپنم و کوتریموکسازول بود و بالاترین حساسیت مربوط به 3 آنتی بیوتیک مروپنم ،کلرامفنیکل و نیتروفورانتوئین (0٪) بدست آمد.

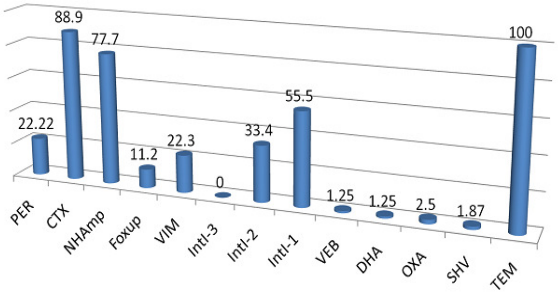
در بررسی ژن های ایجاد کننده مقاومت های دارویی در باکتریهای گرم مثبت بالاترین میزان مربوط به ژن ctx (72/3٪) به دست آمد و در بررسی ژن های مربوط به اینتگرون ها میزان ژن های ,Int3,Int,2Int1 به ترتیب 8/12٪ ، 6/75٪ بود و ژن Int3 دیده نشد (نمودار3).

در بررسی ژن های ایجاد کننده مقاومت های دارویی در باکتریهای گرم منفی بالاترین میزان مربوط به ژن TEM (100٪) به دست آمد و در بررسی ژن های مربوط به اینتگرون ها میزان ژن های ,Int3,Int,2Int1 به ترتیب 55/5٪ و 33/4٪ بود و ژن Int3 دیده نشد(نمودار4).

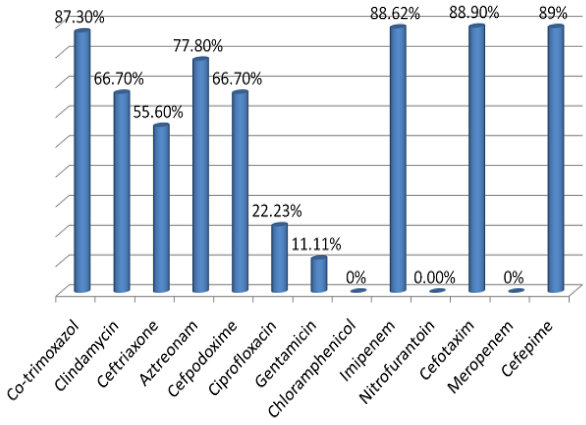
در بررسی ژن های ایجاد کننده مقاومت های دارویی در انتروکک های جدا شده به عنوان عامل ایجاد کننده UTI بالاترین میزان مربوط به ژن TEM (60٪) به دست آمد و در بررسی ژن های مربوط به اینتگرون ها میزان ژن های ,Int3,Int,2Int1 به ترتیب 13/6٪، 11/17٪ و 2/1٪ گزارش شد(نمودار5).



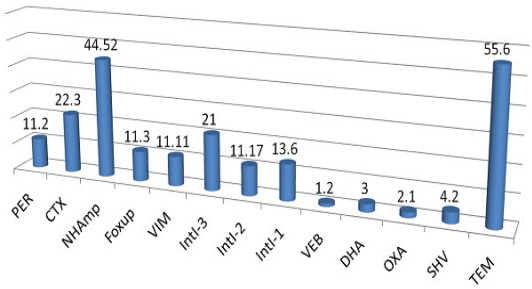
نمودار 1. مقاومت انتی بیوتیکی آنتروکک های جدا شده از نمونه های ادرار بیماران پیوندکلیه مبتلا به UTI در بیمارستان لبافی نژاد با روش PCR در سال 88-89



نمودار 4 . شیوع ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم منفی جدا شده از نمونه های ادرار بیماران پیوندکلیه مبتلا به UTI در بیمارستان لبافی نژاد با روش PCR در سال 88-89



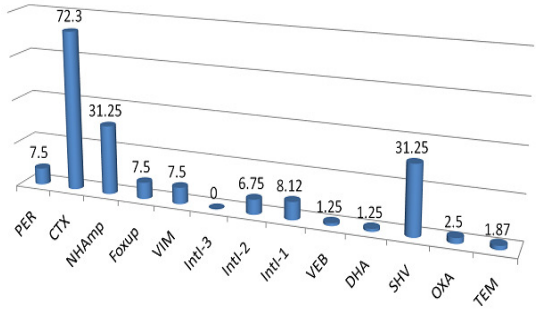
نمودار 2. مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری های گرم منفی جدا شده از نمونه های ادرار بیماران پیوندکلیه مبتلا به UTI در بیمارستان لبافی نژاد با روش PCR در سال 88-89



نمودار 5 .شیوع ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی آنتروکک جدا شده از نمونه های ادرار بیماران پیوندکلیه مبتلا به UTI در بیمارستان لبافی نژاد با روش PCR در سال 88-89

بحث

کلیه بالاترین میزان پیوند را در میان ارگان های پیوندی داراست. پیوند کلیه در واقع آخرین راه درمان بیماران در مرحله نهایی بیماریهای کلیوی می باشد و این در حالی است که عفونت مجاری ادراری هنوز به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ یا پس زدن پیوند مطرح است و اهمیت موضوع هنگامی بیشتر نمود می یابد که بدانیم UTI شایعترین عفونت در دریافت کنندگان پیوند کلیه می باشد و طیف متفاوتی برای آن گزارش شده است که معمولا بین 6٪-68٪ بوده است.در مطالعه دیگری که شیرازی و همکارانش در سال2005 در ایران انجام دادند 37٪ را گزارش نمودند(6). این در حالی است که آمار به دست آمده در این مطالعه در حدود 7٪ بود می توان گفت درصد بسیار خوبی می باشد که شاید به دلیل مراقبت ها و پیگیری های درست مراکز درمانی و بیماران و یا به دلیل پروفیلاکسی صحیح بعد از پیوند در این مرکز باشد.



نمودار 3.شیوع ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری های گرم مثبت جدا شده از نمونه های ادرار بیماران پیوندکلیه مبتلا به UTI در بیمارستان لبافی نژاد با روش PCR در سال 88-89

اغلب عفونت ها در سال اول پس از پیوند اتفاق می افتد و در مطالعه ما نیز بالاترین میزان ابتلا به عفونت طی ماه های اول تا دهم اتفاق افتاده است(حدود40٪) و بعد از آن بالاترین درصد آلودگی در طی ماههای 10-20 رخ داده است که این مطلب با تمام آمار های به دست آمده در مطالعات قبلی در ایران و دیگر نقاط جهان هم خوانی دارد(7و8).

از جمله عوامل اصلی ایجاد کننده UTI در بیماران دارای پیوند کلیه باکتری های گرم منفی می باشند و اغلب موارد بیش از 70٪ موارد ایجاد کننده عفونت ادراری را در میان بیماران دریافت کننده پیوند کلیه به خود اختصاص می دهند و از میان باکتری های گرم منفی E.coliبه عنوان شایع ترین ایزوله جدا شده از این دسته از بیماران می باشد اما در مطالعه ای که ما داشتیم از میان نمونه های کشت داده شده16 نمونه باکتری گرم مثبت، 9 مورد باکتری گرم منفی و 8 مورد مخمر جدا گردید. در میان گرم مثبت ها 10 نمونه انتروکک فکالیس،4 مورد استافیلوکک کوآگولاز منفی و 2مورد از گونه های استرپتوکک بود و باکتری های گرم منفی شامل:2 مورد کلبسیلا پنومونیه،2 مورد E.coli و 2مورد اسنیتوباکتر بومانی عامل UTI شناخته شدند.در مطالعات Chuang که در دو مرکز پیوند کلیه انجام داد نشان داده شد کهE.coli و گونه های انتروکک در طول 6-12 هفته پس از پیوند عامل اصلی UTIمی باشد که در آن مطالعه عامل اصلی E.coli (29٪)و بعد از آن انتروکک (24٪)،استافیلوکک (16٪) و کلبسیلا (10٪)موارد را به خود اختصاص می دهد و در مطالعه دیگری که توسط Lei shi وهمکارانش بر روی بیماران پیوند کلیه انجام شد 19سویه باکتری شامل 5 استافیلوکک کوآگولاز منفی ،2استافیلوکک اورئوس مقاوم به متی سیلین و2 انتروکک فسیوم و5 اشرشیا کلی و .cepecea spو یک کلبسیلا پنومونیه و 1 بورخولدریا سپاسیا جدا نمودند که تمام این باکتری ها دارای مقاومت چند دارویی بودند و این در حالی است که در این مطالعه و همان طور که ذکر گردید در مطالعه ما نیز شایعترین عامل ایجاد کننده بیماری انتروکک(30.30٪) گزارش گردیده که این مطلب می تواند به عوامل مختلفی از جمله آلودگی دستگاه همودیالیز به این باکتری برگردد و E.coli فقط 6/6٪ از عوامل ایجاد کننده را به خود اختصاص داد وشیوع آن همانند کلبسیلا بود.شیوع استافیلوکک های کوآگولاز منفی 12/12٪ بود که تقریبا با مطالعه Chuang مطابقت داشت(8). اما در مطالعه قبلی در ایران 53/3٪از عوامل ایجاد کننده UTI در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه مربوط به E.coli بود(9)و در مطالعه دیگر در ترکیه 61/3٪از موارد مربوط به E.coli می شد(10).

در مطالعهChuang مقاومت دارویی بالایی در میان همه ارگانیسم های جدا شده مشاهده گردید به طوری که اغلب آنها به تری متوپریم سولفومتوکسازول (SXT)مقاوم بودند(8) در مطالعه ما نیز مقاومت بالایی در اغلب ایزوله ها مشاهده گردید به طوری که در بررسی ژن های ایجاد کننده مقاومت های دارویی در باکتری های ایجاد کننده UTI, بالاترین میزان شیوع در گرم مثبت ها مربوط به ژن TEM (60٪) به دست آمد که مربوط به مقاومت های وسیع و طیف بتالاکتامازها(ESBL) می باشد و در بررسی ژن های مربوط به اینتگرون ها در انتروککها میزان ژن های Int3,Int,2Int1, به ترتیب 13.6٪ ،11.17٪ و2.1٪ به دست آمد.

ژنInt3, فقط در انتروکک ها مشاهده شد و در هیچ یک از باکتری های گرم منفی و مثبت دیگر مشاهده نشد و این نتیجه تقریبا منطبق با مطالعاتی بود کهLei sh در سال 2007انجام داده است البته در مطالعات ابتلا به UTI در بیماران پیوندی به عوامل مختلفی از جمله سن و جنس افراد نیز بستگی دارد و اغلب میزان آن در خانم ها بالاتر از آقایان است که یکی از دلایل اصلی آن تفاوت آناتومی دستگاه ادراری خانم ها نسبت آقایان می باشد. در مطالعه Chuang و همکارانش میزان UTI 68٪در زنان در مقابل 32% در مردان گزارش گردید. این مسئله در مطالعه ما نیز به دست آمد(8).

او اینتگرون 2و3 در هیچ یک از نمونه یافت نشد در حالی که ما در درصد از انتروکک های جدا شده اینتگرون کلاس 3 را یافتیم و ژن اینگرو کلاس 2 نیز 33.4٪ در گرم منفی ها و 6.75٪ در گرم مثبت ها و11.17٪در انتروککها یافت شد (11).

هدف از این مطالعه بررسی نقش اینتگرون ها در مقاومت های آنتی بیوتیکی می باشد.اینتگرون ها نقش گسترده و مهمی در سویه های دارای مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی اشرشیاکلی دارند.شیوع اینتگرون در این مطالعه برابر با 50.5٪ می باشد که این آمار در کشور های مختلف بنا بر تفاوتهای فرهنگی افراد در مورد استعمال دارو و نیز سیستم درمانی و نحوه تجویز دارو توسط پزشک متفاوت است.به عنوان مثال طبق بررسی های انجام شده درصد شیوع اینتگرون کلاس I از سایر کلاس ها بیشتر می باشد. درصد شیوع کلاس I اینتگرون در کره 54/6 درصد، در هند 36 درصد، در تایوان 54 درصد، در فرانسه 59 درصد، در استرالیا 36 درصد می باشد به علت درصد شیوع بالای کلاس Iاینتگرون بیشتر بررسی ها بر روی این کلاس صورت پذیرفت (1و4و12).

کلاس III اینتگرون شیوع بسیار نادری دارد چنانچه در بیشتر این تحقیقات موفق به شناسائی آن نشده اند.

اینتگرون ها فقط محدود به اشرشیاکلی و ارگانیسم های پاتوژن نمی باشد بلکه در محدودهٔ وسیعی از میکروارگانیزم های کمنسال هم قابل جداسازی می باشند که بررسی های زیر موید این نکته می باشد.

در بررسی که در آلمان طی یک دورهٔ 7 ساله برای بررسی شیوع کلاس1 اینتگرون در باکتری های اشرشیاکلی، کلسبیلا پنومونیه، کلبسیلا اکسی توکا و انتروباکتر آئروژیناز صورت پذیرفت حاکی از وجود اینتگرون در این باکتری ها و افزایش درصد اینتگرون در تمامی ایزوله های مورد تحقیق بود بدین صورت که در مورد اشرشیاکلی در سال 1993، 1996 و 1999 به ترتیب درصد شیوع کلاس1 اینتگرون 2/6، 6/2 و 10/1 درصد و در مورد کلبسیلا اکسی توکا 14/3، 23/8 و 52/2 درصد و در مورد کلبسیلا پنومونیه 4/8، 9/1، 17/4 درصد و در مورد انتروباکترکلوآکه 9/5، 19، 34/6درصد و در مورد آئروژیناز 10، 20، 28/6 درصد گزارش شده(13).

در بررسی دیگر که در کالیفرنیا آمریکا در سال 2006 بر روی اینتگرون ها کلاس1 در باکتری اشرشیاکلی و کلبسیلا صورت پذیرفت اشرشیاکلی 49 درصد و کلبسیلا 70 درصد بود (14)، که این تحقیقات خود حاکی از وجود اینتگرون در میکروارگانیزم های دیگر می باشد.د رمطالعه ما نقش اینتگرون کلاس 1 و 2 هر دو بررسی گردید که نقش اینتگرون کلاس 1 بارز تر نشان داده شد .

همانطور که گفته شد اینتگرون فقط خاص ارگانیزم های پاتوژن نمی باشد. در بررسی که در سال 2005 روی 181 ایزوله اشرشیاکلی به دست آمده از افراد سالم و بدون تماس با آنتی بیوتیک حداقل به مدت یک ماه صورت پذیرفت. درصد شیوع اینتگرون در ایزوله های بدست آمده از کشاورزانی به خوک سر و کار دارند برای اینتگرون کلاس یک (18/5درصد)، اینتگرون کلاس دو (7/4 درصد) و برای کارمندان شرکت بیمه و بانک اینتگرون

مقاومت چند داروئی ، پیشنهاد می کند اسـتراژی درمـانی بـرای گیرنـده های پیوند کلیه مبتلا به عفونت ادراری نیاز به بـازنگری دارد . بـا درمـان آنتی بیوتیکی مناسب می توان ، ایجـاد مقاومـت توسـط اینتگـرون هـا را کاهش داد.

مسئله تحریم و گران شدن نوار های E.Test از مـشکلات عمـده مطالعـه بود. از اینرو از روش های دیسک دیفوژن، البته با استاندارد CLSI ، بـه عنوان آنتی بیوگرام استفاده شد.

تشکر و قدر دانی

لازم است از زحمات شورای پژوهشی معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی به علت تصویب و تامین بودجه مطالعه مذکور و مرکـز تحقیقـات عفـونی اطفال از نظر در اختیار گذاشتن تجهیزات، تشکر و قدر دانی گـردد .بـدون همکاری جناب اقای سعادت دارابیان ،سرکار خانم زری قلی نژاد وهمچنین پرسنل مرکز تحقیقات پیوند کلیه وبخش پیوند کلیه مرکز درمـانی لبـافی نژاد ، انجام این پروژه امکان پذیر نبود .

REFERENCES

1.White PA, McIver CJ, Rawlinson WD., Integrons and gene cassettes in the entrobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2001, 45: 2658-2661.

2.Davies J., Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. Scie(72.3%) and in gram negative was TEM nce. 1994, 26

3.Partridge SR, Recchia GD, Scaramuzzi C, et al., Definition of the attI1 site of class 1 integrons. Microbiology. 2000, 146: 2855-2864

4.White PA, McIver CJ, Deug YM, et al., Characterization of two new gene cassette, aad A5 and dfr A17. FEMS Microbiology letters. 2000, 182: 265-269.

5.Skurnik D, Menach A, Zurakowski D, et al., Integron-associated antibiotic resistance and phylogenic grouping of E.coli isolates from healthy subjects free of recent antibiotic exposure. Antimicrobial Agents Chemother. 2005, 49(7): 3062-3065

6.Hansson K, Sundstorm L, Pelletier A, et al., IntI2 integron integrase in Tn7. J Bacteriol. 2002, 184: 1712-1721.37-MH Shirazi, R Ranjbar , F Hemati , N Sadeghifard; Bacterial Infections in Renal Transplant Recipients; Iranian J Publ Health, 2005, Vol. 34, No, pp62-65;2005

7.M. Säemann and W. H. Hörl; Urinary tract infection in renal transplant recipients; European Journal of Clinical Investigation Vol 38; DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02014.x

8. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: A retrospective review at two US transplant centers. Clin Transplant 2005; 19: 230-5

10.Senger SS, Arslan H, Azap OK, Timurkaynak F, Cagir U, Haberal M. Urinary tract infections in renal transplant recipients. Transplant Proc 2007; 39:1016–7.

9.Khosroshahi HT, Mogaddam AN, Shoja MM. Efficacy of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis onearly urinary tract infection afterRenal transplantation.Transplant Proc 2006; 38:2062–4.

11.Lei shi, Yali kou, et al, Analysis of Genetic determinates involved in multiresistance in clinical strains isolated from renal transplantation recipients in Guangzhou, china. . Journal of health science , 53(2) pp 185-189(2007)

12.Mathai E, Grape M, Kronval LG., Integrons and multidrug resistance among E.coli causing community-acquired urinary tract infection in southern India. APMIS. 2004, 112: 159-164.

13.Fluit AC, Schmitz FJ., Class 1 integrons, gene cassettes, mobility and epidemiology. Eur J Clin Microbial Infect Dis. 1999, 18: 761-770.

14.Sefton AM. The impact of resistance on the Management of urinary tract infections. Int J AntimicrobAgents2000;16:489_91

15.Skurnik D, Menach A, Zurakowski D, et al., Integron-associated antibiotic resistance and phylogenic grouping of E.coli isolates from healthy subjects free of recent antibiotic exposure. Antimicrobial Agents Chemother. 2005, 49(7): 3062-3065.