

فراوانی سویه های اشریشیا کلی تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف جدا شده از نمونه های ادرار بیماران بستری در یزد و تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی آنها آزاده عظیمی وزیری^۱، هنگامه زندی^{۲*}

۱- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران
۲- استادیار میکروب شناسی بالینی، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

*نشانی برای مکاتبه: Hengameh_zandi@yahoo.com

پذیرش برای چاپ: مهر نود و چهار

دریافت مقاله: تیر نود و چهار

چکیده

سابقه و هدف: بتا-لاکتامازها آنزیم هایی هستند که باعث هیدرولیز حلقه بتا-لاکتام می شوند. بتالاکتامازهای وسیع الطیف باعث بروز مقاومت باکتریایی به پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و آزترونام می شوند. اشریشیاکلی عامل بیش از ۸۰ درصد از موارد عفونت های دستگاه ادراری می باشد. هدف این مطالعه توصیفی-تحلیلی، بررسی فراوانی بتالاکتامازهای وسیع الطیف در سویه های اشریشیاکلی جدا شده از نمونه های ادرار بیماران بستری در یزد و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آنها می باشد.

روش کار: از دی ماه ۱۳۹۲ تا آبان ماه ۱۳۹۳ از نمونه های ادرار بیماران بستری در بیمارستانهای شهدای کارگر و شهید صدوقی یزد تعداد ۳۰۰ ایزوله اشریشیاکلی جدا و با استفاده از روش های بیوشیمیایی تعیین هویت شدند. سنجش حساسیت نسبت آنتی بیوتیکی بروش دیسک دیفیوژن و براساس پروتکل CLSI تعیین گردید. جهت تایید تولید آنزیم ESBLs در ایزوله ها از روش دیسک ترکیبی استفاده و آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS16 انجام شد.

یافته ها: از ۳۰۰ ایزوله اشریشیاکلی، تعداد ۱۱۱ (۳۷٪) مولد ESBL بودند که ۸۱ (۷۳٪) ایزوله مولد ESBL متعلق به نمونه زنان بود. بین ایزوله های تولید کننده ی ESBLs بیشترین میزان مقاومت به ترتیب مربوط به سفوتاکسیم (۱۰۰٪)، سفتازیدیم (۱۰۰٪)، کوتریموکسازول (۸۹/۲٪)، نالیدیکسیک اسید (۸۱/۱٪)، سفتریاکسون (۶۲/۲٪)، سیپروفلوکساسین (۶۰/۳٪)، اوفلوکساسین (۶۰/۳٪)، نورفلوکساسین (۵۹/۴٪) و جنتامایسین (۴۲/۳٪) بود.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که ایزوله های اشریشیاکلی مولد ESBL دارای فراوانی ۳۷ درصدی بوده و مقاومت بالایی را نسبت به آنتی بیوتیک ها بخصوص کینولونها داشتند. با توجه به نتایج بدست آمده پیشنهاد می گردد در صورت لزوم، همراه با سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی، روش فنوتیپی تاییدی ESBLs نیز در آزمایشگاهها انجام شود.

واژگان کلیدی: ESBLs، دیسک دیفیوژن، اشریشیاکلی، دیسک ترکیبی

مقدمه

آنتی بیوتیکهای بتا لاکتام گروهی از آنتی بیوتیک ها هستند که روی دیواره سلولی باکتری ها اثر گذاشته و مانع از تشکیل پل های عرضی بین زنجیره های پپتیدوگلیکان شده و نهایتاً موجب مهار سنتز دیواره سلول باکتری می شوند. این آنتی بیوتیک ها در درمان عفونت های مختلف باکتریایی بطور وسیع مورد استفاده قرار می گیرند (۵). بتا لاکتامازها آنزیمهایی هستند که با هیدرولیز کردن حلقه بتا لاکتام در آنتی بیوتیکها گروه بتا لاکتام این آنتی بیوتیکها را غیر فعال میکنند (۶). بتا لاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) قادر هستند تمامی پنی سیلین ها و سفالوسپورینها (به استثنای کارباپنمها و سفومایسینها) را غیر فعال کنند و به وسیله مهار کننده های بتا لاکتاماز از جمله کلاولانیک اسید مهار می شوند (۷). این آنزیم ها در حال حاضر بطور گسترده ای در باکتری های گرم

عفونت دستگاه ادراری (Urinary Tract Infection) یکی از شایع ترین عفونتها در تمام گروه های سنی است که عدم تشخیص و درمان به موقع آن می تواند به بیماری های پیشرفته دیگر منجر شود (۱). با وجود آنتی بیوتیک های گسترده در دسترس، UTI یکی از شایع ترین عفونتهای بیمارستانی به حساب می آید که حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از کل عفونتهای بیمارستانی را شامل می شود (۲). تخمین زده شده است که حدود ۱۵۰ میلیون نفر در سال در سراسر جهان به عفونتهای دستگاه ادراری مبتلا می شوند (۳). اشریشیا کلی باسیل گرم منفی بی هوازی اختیاری و عضو خانواده انترو باکتریاسه است. این باکتری عامل بیش از ۸۰ درصد از عفونتهای دستگاه ادراری است (۴).

شرکت Conda کشور کانادا) تلقیح شد. پلیت ها به مدت ۱۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سپس قطر هاله عدم رشد در اطراف دیسک ها با مقیاس میلی متر اندازه گیری و با استفاده از جدول CLSI به صورت کیفی حساس، نیمه حساس و مقاوم گزارش گردید. دیسک های آنتی بیوتیک مورد استفاده (شرکت MAST کشور انگلستان) شامل سفوتاکسیم، کوتریموکسازول، نالدیکسیک اسید سفنازیدیم، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین، نورفلوکساسین و جنتامایسین بود.

سویه های اشریشیاکلی که نسبت به سفالوسپورین های نسل سوم بودند، جهت تعیین تولید آنزیم ESBLs با استفاده از آزمایش تاییدی دیسک ترکیبی (Combination Disk Confirmatory Test) بررسی شدند. در این روش از دیسکهای ترکیبی (سفنازیدیم ۳۰ میکروگرم- کلاولانیک اسید ۱۰ میکروگرم) و (سفوتاکسیم ۳۰ میکروگرم- کلاولانیک اسید ۱۰ میکروگرم) به همراه سفنازیدیم و سفوتاکسیم به تنهایی متعلق به شرکت MAST انگلستان استفاده شد. تهیه سوسپانسیون باکتریایی و تلقیح بروی محیط کشت مولر هینتون همانند روش دیسک دیفیوژن انجام شد. سپس دیسک های سفوتاکسیم به تنهایی و همراه کلاولانیک اسید و نیز سفنازیدیم به تنهایی و همراه کلاولانیک اسید بروی محیط کشت قرار داده شده و بعد از نگهداری بمدت ۱۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی گراد هاله عدم رشد در اطراف دیسک ها با مقیاس میلی متر اندازه گیری گردید. افزایش برابر یا بیش از ۵ میلیمتر در اندازه قطر هاله عدم رشد در اطراف دیسکهای دارای مهارکننده بتالاکتاماز نسبت به دیسک های بدون مهارکننده بیانگر تولید ESBL بود. از سویه استاندارد اشریشیاکلی 25922ATCC (۱۰ و ۱۱) جهت کنترل روش های آنتی بیوگرام و دیسک ترکیبی استفاده شد. آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS16 انجام شد.

یافته ها

از ۳۰۰ ایزوله/اشریشیاکلی، ۲۳۸ (۷۹/۳٪) ایزوله از زنان و ۶۲ (۲۰/۷٪) ایزوله از مردان جدا شد. تعداد ۱۱۱ (۳۷٪) ایزوله/اشریشیاکلی تولید کننده ESBL بودند (شکل ۱) که ۸۱ (۷۳٪) ایزوله مولد ESBL مربوط به نمونه ادرار زنان و ۳۰ (۲۷٪) ایزوله مربوط به مردان بود. از ۱۱۱ ایزوله تولید کننده ESBL، بیشترین فراوانی بترتیب مربوط به نمونه های

منفی سراسر جهان توزیع شده اند بخصوص در خانواده انترو باکتريا سه روند رو به رشد دارند(۳). دلیل اصلی گسترش فنوتیپ ESBLs مصرف بی رویه سفالوسپورین های وسیع الطیف می باشد. زیرا ژن مسئول مقاومت به سفالوسپورین های وسیع الطیف بطور عمده در پلاسמיד قرار دارد به همین دلیل با سرعت بیشتری قابلیت انتشار بین باکتریها پیدا می کنند(۸). با توجه به اینکه احتمال وجود باکتری های تولید کننده ESBLs در بیماران بستری بیشتر است و می تواند مقاومت چند دارویی ایجاد نماید(۹) و از آنجائیکه در هر منطقه، در هر بیمارستان و در هر کشور مقاومت دارویی می تواند متفاوت باشد، لذا جهت ارائه راهکار درمانی مناسب برای پزشکان منطقه، فراوانی سویه های اشریشیاکلی مولد بتا لاکتاماز وسیع الطیف ارزیابی شده و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این سویه ها را تعیین گردید.

روش کار

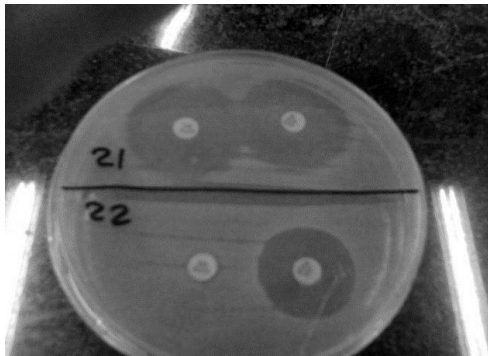
در این مطالعه توصیفی- مقطعی از دی ماه ۱۳۹۲ تا آبان ماه ۱۳۹۳، ۳۰۰ ایزوله ادراری/اشریشیاکلی از بیماران بستری در بیمارستان های شهدای کارگر و شهید صدوقی یزد جدا شد. جهت جمع آوری نمونه، ادرار بیماران بستری در بخش های مختلف جمع آوری و برای هر بیمار پرسش نامه حاوی اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، نام و نام خانوادگی، بخش و بیمارستان) تکمیل شد. نمونه ها در محیط های کشت بلاد آگار و آئوزین متیلن بلو (EMB) کشت داده شده و بعد از نگهداری بمدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، پرگنه های باسیل گرم منفی لاکتوز مثبت با انجام آزمایشات بیوشیمیایی افتراقی و بدست آمدن نتایجی مانند تخمیر گلوکز و لاکتوز و تولید گاز در محیط TSI، عدم استفاده از سیترات و اوره، تولید تریپتوفان از ایندول، متحرک بودن و واکنش مثبت متیل رد (MR) تعیین هویت شدند. کلیه محیط های کشت مورد استفاده جهت کشت و تعیین هویت ساخت شرکت Conda کشور کانادا بودند.

سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن (کربی- بائر) و مطابق با استانداردهای CLSI انجام شد. از پرگنه های کشت ۲۴ ساعته باکتری سوسپانسیون باکتریایی با کدورت معادل کدورت لوله ۵/۰ مک فارلند تهیه گردید ($10^8 \times 1/5$ CFU/mL) و در سطح محیط مولر هینتون آگار

بخش ها جدا شد. بین بخش بستری و تولید ESBL ارتباط معنی دار بود ($p < 0.001$).

ایزوله های تولید کننده ESBLs بیشترین میزان مقاومت را به ترتیب نسبت به سفوتاکسیم ($94/6\%$)، سفتازیدیم ($94/6\%$)، کوتریموکسازول ($89/2\%$) نالدیکسیک اسید ($81/1\%$)، سفتریاکسون ($62/2\%$)، سیپروفلوکساسین ($60/3\%$)، اوفلوکساسین ($60/3\%$)، نورفلوکساسین ($59/4\%$) و جنتامایسین ($42/3\%$) نشان دادند (جدول ۱).

بیماران بین ۳۰-۵۹ سال ($38/73\%$)، بالای ۶۰ سال ($37/83\%$)، ۱۵-۲۹ سال ($15/51\%$) و زیر ۱۵ سال ($9/9\%$) بود. بین تولید ESBL و سن بیمار ارتباط معنی دار وجود داشت ($p < 0.001$). همچنین بترتیب فراوانی، ۴۴ ایزوله ($39/64\%$) ایزوله تولید کننده ESBLs از بخش داخلی، ۱۷ ایزوله ($15/32\%$) از بخش جراحی، ۱۵ ایزوله ($13/51\%$) از اورژانس، ۱۳ ایزوله ($11/71\%$) از بخش زنان، ۸ ایزوله ($7/2\%$) از بخش اطفال، ۷ ایزوله از ICU ($6/3\%$) و ۷ ایزوله ($6/3\%$) نیز از سایر



شکل ۱: تعیین ایزوله های تولید کننده ESBL به روش دیسک ترکیبی: نمونه شماره ۲۲ تولید ESBL و نمونه شماره ۲۱ عدم تولید ESBLs را نشان می دهد.

جدول ۱: سنجش حساسیت ایزوله های اشریشیاکلی مولد ESBLs به آنتی بیوتیک های مورد بررسی

آنتی بیوتیک مورد بررسی	حساس	نیمه حساس	مقاوم	مجموع
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
سفتازیدیم ۳۰ μg	۲۱ (۱۸/۹)	۲۱ (۱۸/۹)	۶۹ (۶۲/۲)	۱۱۱ (۱۰۰)
سفتوآکسیم ۳۰ μg	۲۱ (۱۸/۹)	۲۱ (۱۸/۹)	۶۹ (۶۲/۲)	۱۱۱ (۱۰۰)
سفتریاکسون ۳۰ μg	۴ (۳/۶)	۲ (۱/۸)	۱۰۵ (۹۴/۶)	۱۱۱ (۱۰۰)
کوآتریموکسازول ۱/۲۵ μg	۱۲ (۱۰/۸)	۰ (۰)	۹۹ (۸۹/۲)	۱۱۱ (۱۰۰)
نالیدیکسیک اسید ۳۰ μg	۱۸ (۱۶/۲)	۳ (۲/۷)	۹۰ (۸۱/۱)	۱۱۱ (۱۰۰)
نورفلوکساسین ۱۰ μg	۴۲ (۳۷/۸)	۳ (۲/۷)	۶۶ (۵۹/۵)	۱۱۱ (۱۰۰)
افلوکساسین ۵ μg	۳۷ (۳۳/۳)	۷ (۶/۳)	۶۷ (۶۰/۴)	۱۱۱ (۱۰۰)
سیپروفلوکساسین ۵ μg	۳۷ (۳۳/۳)	۷ (۶/۳)	۶۷ (۶۰/۴)	۱۱۱ (۱۰۰)
جنتامایسین ۱۰ μg	۵۴ (۴۸/۶)	۱۰ (۹/۱)	۴۷ (۴۲/۳)	۱۱۱ (۱۰۰)

بحث

بتا-لاکتامازهایی که توانایی غیر فعال کردن تمامی پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها را دارند و توسط مهار کننده های بتالاکتاماز مثل کلاولانیک اسید مهار می شوند بتا-لاکتامازهای وسیع الطیف (ESBLs) نامیده می شوند (۷). در مطالعه ما از ۳۰۰ ایزوله، ۱۱۱ (۳۷٪) ایزوله/اشریشیاکلی مولد ESBL و ۱۸۹ (۶۳٪) ایزوله غیر تولید کننده ESBL بودند. بین ایزوله های تولید کننده ی ESBLs سفوتاکسیم (۱۰۰٪)، سفتازیدیم (۱۰۰٪)، کوآتریموکسازول (۸۹/۲٪)، نالیدیکسیک اسید (۸۱/۱٪)، سفتریاکسون (۶۲/۲٪)، سیپروفلوکساسین (۶۰/۳٪)، اوفلوکساسین (۵۹/۴٪) و جنتامایسین (۴۲/۳٪) بود. در مطالعه مویو و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در تانزانیا، مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های اشریشیاکلی مولد ESBLs بررسی گردید و برای تعیین ESBLs از روش کامبینیشن دیسک استفاده نمودند. از ۲۷۰ ایزوله پاتوژن های ادراری جدا شده از کودکان و بزرگسالان ۱۳۸ (۵۱/۱٪) اشریشیاکلی بودند. از این تعداد ۳۹/۱٪ مولد ESBL بوده و ۹۶/۴٪ به آمپی سیلین، ۹۰/۷٪ به کوآتریموکسازول، ۴۶/۳٪ به سیپروفلوکساسین و ۶۱/۶٪ به

نالیدیکسیک اسید مقاوم بودند (۱۲). در مطالعه یزدی و همکارانش در سال ۱۳۸۹ در تهران، برای شناسایی سویه های تولید کننده ESBLs از ایزوله های اشریشیاکلی جدا شده از عفونت های ادراری از روش کامبینیشن دیسک استفاده شد. از ۲۴۶ ایزوله/اشریشیاکلی، ۴۷/۱٪ ایزوله ها تولید کننده ESBLs بودند. همچنین ۱۲۳ (۵۰٪) نمونه به نالیدیکسیک اسید، ۱۱۶ (۴۷/۱٪) نمونه به سفتازیدیم، ۹۶ (۳۹/۲٪) نمونه به سفوتاکسیم، ۸۲ (۳۳/۳٪) نمونه به سیپروفلوکساسین و ۲۰ (۸/۳٪) نمونه به ایمی پنم مقاوم بودند (۱۳). در مطالعه ی دیگری که توسط راجان و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در هند، انجام شد، از ۱۱۵ ایزوله/اشریشیاکلی جدا شده، ۴۰ نمونه (۳۴/۸٪) تولید کننده ESBL بودند که از روش فنوتیپی دابل دیسک سینرژی جهت تشخیص اتسفاه شد. نمونه های تولید کننده ESBLs به سفالوسپورین ها (سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفوراکسیم، سفالکسین) ۱۰۰٪ و به سیپروفلوکساسین،

اوفلوکساسین و نورفلوکساسین ۹۸٪ و به نالیدیکسیک اسید ۱۰۰٪ مقاوم بودند (۲). در مطالعه ی کریستینا و همکارانش (سال ۲۰۱۲) در هلند، بلژیک و آلمان، از ۴۲۱ ایزوله

پنی سیلین ها و سفاسپورین ها بجز سفامایسین ها و آزترونام می شوند(۸).

در مطالعه ی ما در بین ایزوله های /شیریشیاکلی مولد ESBL، میزان مقاومت به کینولون ها بین ۵۸ تا ۶۷ درصد و بخصوص برای سیپروفلوکساسین ۳/۶۰٪ بود. میزان مقاومت این ایزوله ها نسبت به سیپروفلوکساسین در مطالعه ی ما با برخی مطالعات(۱۲، ۱۸) مشابه و بالاتر از میزان مقاومت در سایر مطالعات(۱۳، ۱۶) بود. ولی در مطالعه راجان و همکاران(۲) مقاومت به کینولون ها تقریباً ۱۰٪ بود این می تواند به دلیل مصرف بیشتر و اغلب بی رویه آنتی بیوتیک ها و بخصوص فلوروکینولون ها در کشور در حال توسعه نسبت به کشورهای توسعه یافته باشد. متأسفانه امروز در ایران از کینولون ها بطور بسیار رایجی جهت درمان عفونت های ادراری استفاده می شود. در مورد کوتریموکسازول که داروی رایج در درمان عفونت های ادراری است میزان فراوانی مقاومت در مطالعه ما تقریباً مشابه مطالعات دیگر(۱۷، ۱۸) بود ولی بطور کلی میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک نیز افزایش یافته است. بطور کلی مقاومت آنتی بیوتیکی و ژن های مقاومت در بین بیماران بستری در مراقبت های ویژه و سوختگی رایج تر است، زیرا این بیماران معمولاً بمدت طولانی بستری بوده و تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار دارند.

نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که ایزوله های /شیریشیاکلی مولد ESBL مقاومت بالایی را نسبت به آنتی بیوتیک ها دارند. با توجه به نتایج بدست آمده پیشنهاد می گردد که قبل از تجویز آنتی بیوتیک، سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی استاندارد انجام شده و در صورتیکه در آزمایشات غربالگری، مقاومت به سفاسپورین ها مشاهده گردد، روش های فنوتیپی تاییدی تولید ESBLs در آزمایشگاهها مورد استفاده قرار گرفته و نتایج به پزشکان اعلام گردد.

تشکر و قدردانی

تشکر و قدردانی خود را از سرکار خانم اعظم دهقان و تمام عزیزانی که در این پژوهش ما را یاری نموده اند، اعلام می داریم.

/شیریشیاکلی جدا شده از ۹ بخش اورولوژی، ۵۳٪ نمونه ها تولید کننده ESBLs بودند. در بلژیک مقاومت ها نسبت به سفوراکسیم، سفوتاکسیم، سفتازیدیم بیشتر از هلند بود. درصد مقاومت به فلوروکینولون ها در هلند ۲۰٪ و در بلژیک ۴۰٪ بود. مقاومت به کارباپنم ها نشان داده نشد(۱۶). در مطالعه ای که پولوکجو در سال ۲۰۰۸ در ترکیه انجام داد، از مجموع ۳۴۴ ایزوله ی /شیریشیاکلی مولد ESBL جدا شده، ۲۴۱ ایزوله بیمارستانی و ۱۰۳ ایزوله سرپایی بودند. میزان مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های بیمارستانی شامل فسفومایسین ۴/۱٪، سیپروفلوکساسین ۸/۳٪، آمیکاسین ۱۱/۲٪ و برای کوتریموکسازول ۷۱٪ بود. میزان مقاومت سویه های جدانشده از بیماران سرپایی شامل: فسفومایسین ۱/۹٪، سیپروفلوکساسین ۶/۵٪، آمیکاسین ۱۰/۷٪ و برای کوتریموکسازول ۸۲/۵٪ بود. تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه بیمارستانی و سرپایی برای سیپروفلوکساسین و کوتریموکسازول وجود داشت(۱۷). در مطالعه ای چاد هاری و همکاران در سال ۲۰۱۴ در هند، از تعداد ۴۵ ایزوله ی /شیریشیاکلی جدا شده از بخش مراقبت های ویژه، ۵۰٪ نمونه ها مولد ESBL و دارای مقاومت های چند دارویی (MDR) بودند(۱۸). در مورد فراوانی /شیریشیاکلی تولید کننده ESBLs، مطالعه حاضر نتایج مشابهی را با مطالعات مویو و همکاران(۱۲) و راجان و همکاران(۲۹) نشان داد که در این مطالعات اغلب نمونه های ادرار بیماران مورد بررسی قرار گرفت. اما نتایج ما با مطالعات دیگر(۱۳، ۱۶ و ۱۸) متفاوت بود. دلیل بالا بودن فراوانی سویه های تولید کننده ESBLs در مطالعات اخیر نسبت به مطالعه ما می تواند بررسی نمونه های مختلف جدا شده از بخش های مختلف باشد. در مطالعه ی چادهار و همکاران(۱۸)، نمونه هایی مانند زخم و خلط نیز همراه ادرار از بخش مراقبت های ویژه جمع آوری شده بود، در حالی که در مطالعه ی ما فقط نمونه ادرار جدا شده از ۱۳ بخش مختلف بیمارستانی بررسی گردید و تعداد نمونه ها از بعضی از بخش ها مانند ICU کم بود، در مطالعه کریستینا و همکاران(۱۶) نیز کلیه نمونه ها از ۹ بخش اورولوژی که جدا شده بودند. با توجه به اینکه ژن های ESBLs، بطور عمده در پلاسمید قرار دارند، لذا قابلیت انتشار بین باکتری ها را دارند بخصوص زمانی که بیماران بمدت طولانی بستری و تحت درمان طولانی مدت سفاسپورین ها باشند و نسبت به باعث مقاومت به کلیه

REFERENCES

- 1- Langarizadeh N, Ahangarzadeh Rezaee M, Aghazadeh M, Hasani A, Prevalence of multi-drug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* among children and adults with urinary tract infection referred to Tabriz teaching hospitals, *J Biolog.* 2011 winter; 4 (12): 9 - 17.
- 2- Rajan S, Prabavathy J. Antibiotic Sensitivity and Phenotypic Detection Of ESBL producing *E. coli* Strains Causing Urinary Tract Infection In a Community Hospital, Chennai, Tamil Nadu, India. *Web Med Central pharm sciences.* 2012; 3(11):340-355
- 3- Stefano C M, Picozzi, Rossini M, Paola G, Tejada M, Costa E. and Carmignani L, Extended-spectrum beta-lactamase-positive *Escherichia coli* causing complicated upper urinary tract infection, *J Urol Ann.* 2014 Apr-Jun; 6(2): 107–112.
- 4- Eslami M, Najar Peerayeh S, Phenotypic and molecular detection of TEM, PER, and VEB betalactamases in clinical strains of *Escherichia coli*, *AMUJ.* 2012; 15(60): 1-9.
- 5- Brook GF, Carrol KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, In: *Antimicrobial Chemotherapy*, 25th edition, The McGraw-Hill companies, 2010. 358
- 6- Haghghatpanah M, Amirmozafari N, Faezi M, Shenagari M, Investigating the Level of Antibiotic Resistance and Detection of Betalactamase of blaTEM High Frequency in the ESBLs Producing *E. coli* Isolated in Rasht, *J Ilam Univ Med Sci.* 2014 sep; 22(2):180-189
- 7- Medeiros, A.A. β -Lactamases. *Brit. Med. Bull.*, 1984, 40(1), 18-27.
- 8- Babai Kochaksaraii M , Nasrolahi Omran A , Javid N , Shakeri F , Yazdi M , Ghaemi E A . Extended spectrum beta lactamase producing *E. coli* isolated from Gorgan, North of Iran. *mljgoums.* 2012; 6 (1):51-58
- 9- Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC, Botta GA, Extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 3(4):295-299.
- 10- Nazir H, Cao S, Hasan F, Hughes D. Can phylogenetic type predict resistance development?. *J Antimicrob.* 2011; 66:778–787.
- 11- Winn W, Allen S, Jandana W, Konemans color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 6th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; Appendix II.
- 12- Moyo S, Aboud S, Maselle SY, Antimicrobial resistance among producers and non-producers of extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates at a tertiary Hospital in Tanzania, *J Bio Med Central,* 2010; 3: 348.
- 13- Yazdi M, Nazemi A, Mirinargasi M, Khataminejad M.R, Sharifi S.H., Babai Kochaksaraii M, Prevalence of SHV/CTX-M/TEM (ESBL) Beta-lactamase Resistance Genes in *Escherichia coli* Isolated from Urinary Tract Infections in Tehran, Iran, *Med Lab J.* 2010 Spring - Summer ; 4(1).
- 14- Hakemi vala M, Abdi Sh, Ranjbar R, Bagheri bejestani A, Bagheri bejestani F, Distribution of qnrA gene in *Escherichia coli* isolates resistant to fluoroquinolones isolated from urine Patients referred to Imam Khomeini hospital Tehran, Iran *J Infect Dis Trop Med.* 2014;64:1010-1018.
- 15- Kanani M, Madani S, Khazaei S, Shahi M, The survey of antibiotic resistance in gram negative bacilli, isolated from urine culture specimens, imam reza hospital-kermanshah. *Urmia Med J.* 2010; 21 (1) :80-86.

- 16- Christina F, Van der Donk M, van de Bovenkamp CFB , De Brauwer HB, Mol D, Feldhoff, P, Kalka-Moll KH, Multi Drug Resistant Escherichia coli Isolates Collected from Nine Urology Services in the Euregion Meuse-Rhine, J Plos One, 2012; 7 (10): 212-220.
- 17- Pullukcu H, Aydemir S, Isikgoz Tasbakan M, Cilli F, Susceptibility of Extended- Spectrum Beta-lactamaseproducingEscherichia coli Urine Isolates to fosfomycin, ciprofloxacin, Amikacin and Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Izmir-Turkey, Turk J Med Sd 2008: 38(2) : 175-180.
- 18- Chaudhary BL, Srivastava SH, NandanSingh B,Shukla S, NosocomialInfection due toMultidrug Resistant(MDR)Escherichia coliandKlebsiellapneumoniaein Intensive Care Unit, Int J curr Microbiol App sci, 2014; 3 (8):630-635.