مجله میکرب شناسی پزشکی ایران
سال ۴ شماره ۴، زمستان۱۳۸۹، صفحات ۱۳- ۷

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باسیل‌های گرم منفی غیرتخمیری جداشده از نمونه‌های بالینی در کرمان طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۶

مژده رضوی[۱]، شهلا منصوری*[۲]، فاطمه نوروزی[۲]

۱) گروه میکرب‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم
۲) گروه میکرب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
نویسنده رابط: دکترشهلا منصوری، گروه میکرب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تلفن: ۰۳۴۱۳۲۲۱۶۶۵ smansouri @ kmu.ac.ir
تاریخ دریافت : ۱۳۸۹/۲/۱۵ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۰

چکیده:

زمینه و اهداف: باکتری‌های گرم منفی غیرتخمیری، فرصت‌طلب و عامل مهم عفونت‌های بیمارستانی هستند. شایع‌ترین آنها *سودوموناس آئروژینوزا*، *اسینتوباکتر بومانی* و *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* هستند که مقاومت زیادی به آنتی‌بیوتیک‌ها دارند. مطالعه حاضر با هدف تعیین هویت، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تولید ESBL به‌روش فنوتیپی در باکتری‌های گرم منفی غیرتخمیری در شهر کرمان طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ صورت پذیرفت.

روش بررسی: جمعاً ۱۱۰ باسیل گرم منفی غیرتخمیری از بیماران بستری و سرپایی جمع‌آوری شد (بیمارستان‌های افضلی‌پور، باهنر و شفا) و با روش‌های بیوشیمیایی شامل ۹۳ ایزوله (۸۴/۵٪) *سودوموناس آئروژینوزا*، ۶ ایزوله (۵/۵٪) *اسینتوباکتر بومانی* و ۱۱ ایزوله (۱۰٪) *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* تعیین هویت شدند. مقاومت آنها به ۱۱ آنتی‌بیوتیک رایج درمانی، به‌روش رقیق‌سازی در آگار تعیین شد. برای بررسی تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز از تست نیتروسفین استفاده و تولید آنزیم‌های ESBL با روش دیسک ترکیبی و دوتایی،(DCDT) double disc test & combined disc test، انجام گردید.

یافته‌ها: *سودوموناس آئروژینوزا* شایع‌ترین باکتری جدا شده بود و عفونت ادراری بیشترین تعداد را داشت. مقاومت به سفوتاکسیم، سفتی زوکسیم، نالیدیکسیک اسید، آموکسی‌سیلین و سفالکسین بسیار زیاد بود (۷۴تا۱۰۰٪). کمترین مقاومت نسبت به ایمیپنم، سفتازیدیم و سیپروفلوکساسین به‌ترتیب ۰/۹٪، ۱۳/۶٪ و ۲۴/۵٪ بود. تولید بتالاکتاماز در ۵۰ ایزوله (۴۵/۵٪) مثبت بود و فراوانی تولید ESBL، ۴۷/۲٪ بود. میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تولید بتالاکتاماز و ESBL در ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* بیشتر از دو گونه دیگر بود.

نتیجه‌گیری: باسیل‌های گرم منفی غیرتخمیری خصوصاً *اسینتوباکتر بومانی* در این ناحیه با مقاومت زیاد به‌بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های رایج درمانی دیده می‌شود. برای کنترل عفونت‌های ناشی از آنها می‌توان از آنتی‌بیوتیک‌های مؤثری نظیر سفتازیدیم و ایمیپنم استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: باسیل‌های گرم منفی غیرتخمیری، نیتروسفین، بتالاکتاماز طیف گسترده، کرمان

مقدمه:

باسیل‌های گرم‌منفی غیر تخمیری گلوکز و بقیه قندها را تخمیر نمی‌کنند، در شرایط هوازی رشد می‌کنند و ۱۵ درصد باسیل‌های گرم‌منفی جدا شده از بیماران بیمارستانی را تشکیل می‌دهند. سه گونه با فراوانی بیشتری از نمونه‌های بالینی جدا می‌شوند که عبارتند از: *سودوموناس آئروژینوزا، استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* (۱). این باکتری‌ها بیشتر زندگی آزاد دارند و قسمتی از فلور طبیعی بدن انسان را تشکیل می‌دهند(۲). سه‌گونه فوق، خصوصاً *سودوموناس آئروژینوزا* ، بیماریزای فرصت طلب است و اکثراً در افرادی که سیستم ایمنی ضعیف دارند یا بیمارانی که بیماری‌های بدخیم دارند موجب عفونت‌های مختلف می‌شود که از این جهت عامل مهم عفونت‌های بیمارستانی محسوب می‌شود (۴،۳). مقاومت زیاد به آنتی‌بیوتیک‌ها سبب اشکال در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها می‌گردد. به‌دلیل وجود مکانیسم‌های مختلف کسب مقاومت، پدیده مقاومت چند-دارویی در این باکتری‌ها شایع است که به‌سرعت در حال افزایش می‌باشد(۵). به‌نحوی که سویه‌هایی از آنها در بسیاری از مناطق جهان شناسایی شده‌اند که به آنتی‌بیوتیک‌های متعددی نظیر پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌های ضد *سودوموناس*، آمینوگلیکوزیدها، تتراسایکلین‌ها، و بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها از خانواده‌های مختلف مقاوم هستند. در نتیجه درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها را بسیار مشکل و پرهزینه ساخته است(۵). یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد مقاومت در باکتری‌ها استفاده بالینی زیاد و نامناسب آنتی‌بیوتیک‌ها خصوصاً گروه بتالاکتام است (۶).

تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز و متعاقب آن بتالاکتامازهای طیف گسترده (Extended Spectrum β-Lactamases: ESBLs) سبب مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های خانواده بتالاکتام و بسیاری از دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌گردد (۷). در سال‌های اخیر ESBLها به‌عنوان عامل مهم ایجاد کننده مقاومت باکتریایی در سراسر جهان گزارش شده‌اند. این آنزیم‌ها بیشتر در اعضای خانواده انتروباکتریاسه وجود دارند اما اخیراً با فراوانی رو به‌افزایشی در غیرتخمیری‌ها نیز گزارش شده‌اند(۸ ، ۹). باتوجه به‌مقاومت زیاد و اهمیت بالینی این باکتری‌ها و همچنین نظر به‌اینکه مطالعات در شهر کرمان تنها مربوط به *سودوموناس آئروژینوزا* در نمونه‌های سوختگی می‌باشد(۱۰)، بررسی حاضر با هدف تعیین هویت باسیل‌های گرم منفی غیرتخمیری، تعیین مقاومت چند دارویی و تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز طیف گسترده در آنها طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها:

جداسازی و تعیین هویت باکتری‌ها: از دی ۱۳۸۶ تا مهر ۱۳۸۷ نمونه‌های سوختگی، خون، ادرار، زخم و مایعات بدن (مایع ریوی، مایع مغزی- نخاعی) از بیماران بستری و سرپایی مراجعه کننده به سه بیمارستان (افضلی‌پور، باهنر، شفا) در شهر کرمان جمع‌آوری شد. جهت شناسایی اولیه از محیط‌های مک کانکی آگار و EMB و ستریمید آگار(در 42^{oc}) استفاده شد. از آزمایش‌های تشخیصی و افتراقی بر اساس روش‌های استاندارد (شامل واکنش‌های اکسیداز، واکنش در محیط‌های TSI و OF حاوی گلوکز، تولید رنگریزه ، و واکنش‌های اندول، حرکت، لایزین دکربوکسیلاز، ONPG و DNase) استفاده شد (۱). تمام ایزوله‌های تعیین هویت شده در محیط‌های TSB به-اضافه ۴۰ ٪ گلیسرول و نوترینت آگار با نصف غلظت معمول به‌ترتیب در ۷۰- درجه سانتی‌گراد و در دمای آزمایشگاه برای آزمایش‌های بعدی ذخیره شدند(۱۲،۱۱).

تعیین مقاومت ضد میکربی: برای تعیین میزان حساسیت ایزوله‌ها نسبت به ۱۱ آنتی‌بیوتیک ذکر شده در جدول ۱، از روش رقت در آگار (رقت‌های سریال دوتایی از ۲μg/ml تا ۱۰۲۴ μg/ml تهیه شده از شرکت MAST) استفاده شد. حداقل غلظت بازدارنده از رشد (Minimum Inhibitory concentration: MIC) بر اساس دستورالعمل CLSI در ۲ محدوده حساس و مقاوم دسته‌بندی شدند(۱۳).تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز در ایزوله‌های مورد مطالعه با استفاده از روش نیتروسفین

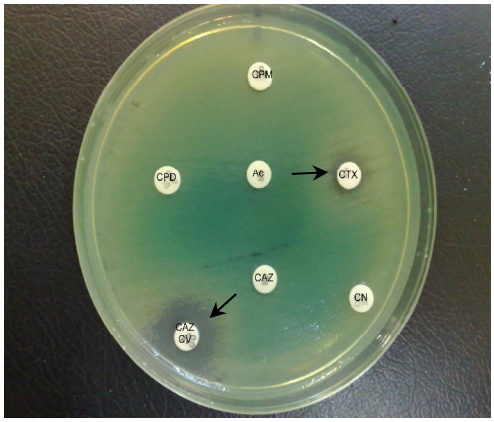
(MAST) به‌صورت دیسک انجام شد. تولید بتالاکتامازهای طیف گسترده با استفاده از روش‌های دیسک ترکیبی comcombined disc وهمچنین دیسک دوتایی (DCDT: double disc test+ combined disc) بررسی شد(۸). در روش DCDT دیسک‌های ۳۰ میکروگرمی (شرکت MAST) سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفپیم و سفپودوکسیم به‌فاصله ۲۵ میلی‌متر در ۴ طرف دیسک آموکسی‌سیلین(۳۰میکروگرم) /کلاوولانیک اسید(۱۰میکروگرم) و همچنین دیسک سفتازیدیم (۳۰میکروگرم) /کلاوولانیک اسید (۱۰میکروگرم) و دیسک سفوکسیتین (۳۰میکروگرم) با فاصله ۲۵میلی‌متر از هم و از سایر دیسک‌ها بر روی محیط مولرهینتون آگار تلقیح شده، قرار داده شدند(۸).کشیدگی هاله عدم رشد اطراف دیسک‌های سفالوسپورین به‌سمت دیسک آموکسی‌سیلین/ کلاوولانیک اسید، نشان دهنده تولید بتالاکتامازهای طیف گسترده است (تصویر۱). همچنین در صورتیکه قطر هاله عدم رشد دیسک سفتازیدیم/کلاوولانیک اسید به‌میزان ۵ میلی‌متر یا بیشتر، بزرگتر از قطر هاله عدم رشد دیسک سفتازیدیم به‌تنهایی بود، این ایزوله نیز به‌عنوان تولیدکننده بتالاکتامازهای طیف گسترده در نظر گرفته شد(۸).

از سویه‌های استاندارد جهت روش‌های تعیین حساسیت و شناسایی ESBLها استفاده شد:۱- *سودوموناس آئروژینوزا* ATCC ۲۷۸۵۳ ۲-*اشریشیا کلی* ATCC ۲۵۹۲۲ ۳- *سودوموناس آئروژینوزا* KOAS دارای ژن بتالاکتاماز طیف گسترده نوع PER-1 و TEMتهیه شده از انستیتو پاستور فرانسه.

از نرم‌افزار SPSS=18 جهت پردازش نتایج و برای تجزیه و تحلیل آماری از مربع کای(Chi-square) استفاده شد. P≤۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

جدول۱: میانگین حداقل غلظت بازدارنده از رشد (MIC) ۱۰ آنتی‌بیوتیک بر سه گونه باسیل گرم‌منفی غیرتخمیری

باکتری مورد بررسی(تعداد)	میانگین حداقل غلظت ممانعت کنندگی از رشد(MIC) نسبت به‌داروهای ضد میکروبی (µg/ml)									
	تری‌متوپریم سولفامتوکسازول	آموکسی سیلین	نالیدیکسیک اسید	سیپروفلوکساسین	جنتامیسین	تتراسایکلین	سفالکسین	سفتیزوکسیم	سفتازیدیم	سفوتاکسیم
سودوموناس آئروژینوزا (۹۳)	۱۹/۸ -۳۷۵/۷	۱۶۵/۲	۱۵۴	۳/۰۳	۹۷/۲	۴۰/۵	۵۰۰	۴۵/۶	۱۲/۱	۵۷/۶
اسینتوباکتر بومانی (۶)	۸/۵ -۱۶۱/۵	۲۰۲/۷	۲۷۲	۱۱۰	۲۳۴/۷	۶۰	۵۱۲	۱۳۸/۷	۴۹/۳	۱۹۷/۳
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا (۱۱)	۸/۱ -۱۵۳/۷	۱۸۶/۵	۶۱/۸	۲۴/۶	۳۱/۳	۹/۶	۴۴۳/۶	۴۵/۱	۱۱	۴۵/۱



تصویر ۱ : ایزوله ESBL مثبت

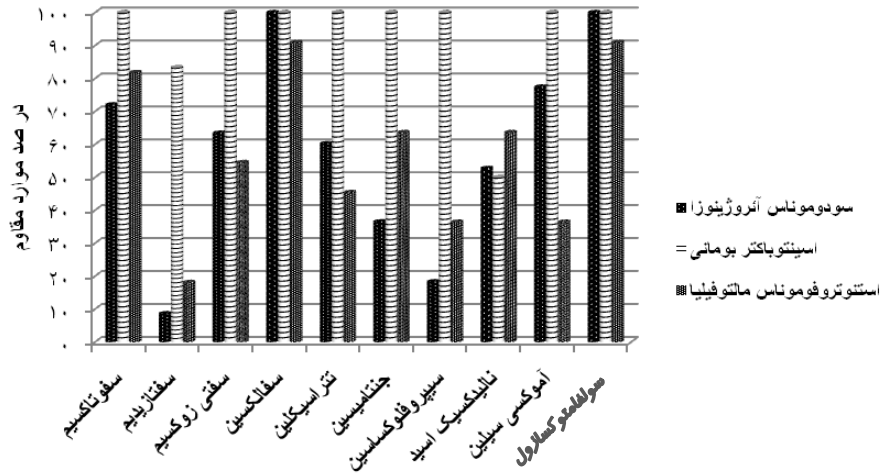
Ac=آموکسی‌سیلین/ کلاوولانیک اسید ، CTX = سفوتاکسیم ، CAZ= سفتازیدیم ، CPD = سفپودوکسیم ، CPM = سفپیم ، CN = سفوکسیتین ، CAZ/CV = سفتازیدیم/کلاوولانیک اسید

یافته‌ها:

در این مطالعه ۱۱۰ ایزوله باسیل گرم‌منفی غیرتخمیری جدا شد:۹۳ (۸۴/۵٪) ایزوله *سودوموناس آئروژینوزا*،۶ (۵/۵٪) ایزوله *اسینتوباکتر بومانی* و ۱۱ (۱۰٪) ایزوله *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا*. ایزوله‌ها از ۶۵ (۵۹/۱٪) نمونه بیماران بستری و ۴۵ (۴۰/۹٪) نمونه از بیماران سرپایی جدا شد. فراوانی ایزوله‌ها در بیماران بستری به‌طور معنی‌دار بیشتر از بیماران سرپایی بود (P≤۰/۰۵). بیشتر نمونه‌ها (۵۷/۳٪=۶۳) مربوط به‌ادرار، سپس به‌نمونه سوختگی (۱۷/۳٪= ۱۹)و خون (۱۱/۸٪=۱۳) تعلق داشت.

در مجموع ۷۵ ایزوله(۶۸/۲٪) به‌حداقل سه آنتی‌بیوتیک از کلاس‌های مختلف مقاوم بودند. این ایزوله‌ها شامل تمام (۱۰۰٪) ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی*، ۶۲ ایزوله (۶۶/۷٪) *سودوموناس آئروزینوزا* و ۷ ایزوله (۶۳/۷٪) *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* بودند که به‌عنوان مقاوم به چند داروی (MDR) در نظر گرفته شدند. بیشترین مقاومت نسبت به سفالکسین و آموکسی‌سیلین (به‌ترتیب با ۱۰۰٪ و ۹۹/۱٪) بود. در بین سفالوسپورین‌های نسل سوم (سفوتاکسیم، سفتازیدیم و سفتی زوکسیم) بیشترین میزان مقاومت نسبت به سفوتاکسیم با ۸۲ مورد (۷۴/۵٪) مشاهده شد، درحالیکه مقاومت نسبت به سفتازیدیم ۱۳/۶٪ بود که بعد از ایمیپنم (۰/۹٪) کمترین میزان مقاومت را داشت. از بین آنتی‌بیوتیک‌های کینولونی، میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید زیاد بود (۷۴/۵٪)، اما مقاومت به سیپروفلوکساسین ۲۴/۵٪ بود که بعد از ایمیپنم و سفتازیدیم کمترین میزان مقاومت بود. نمودار۱ درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی سه‌گونه باسیل گرم منفی غیرتخمیری را نشان می‌دهد. در ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* میانگین حداقل غلظت بازدارنده از رشد نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی به‌مراتب بیشتر از دوگونه دیگر بود (جدول ۱).

با روش نیتروسفین ۵۰ (۴۵/۵٪) ایزوله تولید کننده بتالاکتاماز شناسایی شدند. برمبنای روشDCDT ۵۲ ایزوله (۴۷/۳٪) ESBL مثبت بودند (تصویر۱). فراوانی تولید بتالاکتاماز با دو روش بررسی ESBL و نیتروسفین در *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* با هم برابر و مساوی با ۵۴/۵٪ بود، این موارد در *سودوموناس آئروژینوزا* به‌ترتیب ۵۰٪ و ۳۶/۵٪ بود، در حالیکه در *اسینتوباکتر بومانی* فراوانیESBL ۸۳/۳٪ و نیتروسفین ۶۶/۶٪ بود. تولید ESBL در ایزوله‌های مربوط به‌نمونه‌های ادرار، خون و سوختگی به‌ترتیب ۵۵/۵٪، ۵۳/۸٪ و۲۱٪ بود. درصد فراوانیESBL در نمونه‌های سوختگی به‌طور معنی‌دار کمتر از نمونه‌های ادرار و خون بود (P≤۰/۰۵).



نمودار۱: درصد مقاومت سه‌گونه از باسیل گرم‌منفی غیرتخمیری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف

بحث :

شیوع پدیده مقاومت در باسیل گرم‌منفی غیرتخمیری در کشورهای مختلف، سلامت و اقتصاد جوامع را تحت تأثیر قرار می‌دهد. شناسایی و کنترل شیوع ارگانیسم‌های با مقاومت چند دارویی مشکل است و از سوی دیگر مقاومت آنتی‌بیوتیکی به‌وسیله تغییر ویرولانس، محدود کردن انتخاب‌های درمانی و تأخیر در اجرای درمان مناسب سرانجام بیماران را به‌مخاطره می‌اندازد(۵). در بررسی حاضر ۶۸٪ ایزوله‌ها به‌بیش از ۳ آنتی‌بیوتیک از کلاس‌های مختلف مقاوم هستند که براساس پشنهاد Giske و همکاران به‌عنوان ایزوله‌های MDR در نظر گرفته شدند (۱۴). فراوانی جداسازی *سودوموناس آئروژینوزا* در مقایسه با دوگونه دیگر بیشتر بود. عفونت ادراری شایع‌ترین عفونت ناشی از این باکتری‌ها است ($P\leq ۰/۰۵$) که با مطالعه Malini و همکاران در سال ۲۰۰۵ در هند همخوانی دارد(۲). در دنیا نیز عفونت بیمارستانی ادراری از نظر شیوع در رتبه نخست قرار دارد(۱۵). در مطالعه حاضر ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* بیشترین مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را دارند. در بررسی اکرامی و کلانتر در سال ۱۳۸۳ در اهواز نیز مقاومت ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* نسبت به جنتامیسین، سفالوتین، آمیکاسین، کاربنی‌سیلین و سفتازیدیم صد درصد گزارش شده است (۱۶). به‌طور کلی مقاومت به‌ترکیبات ضد میکربی در جنس *اسینتوباکتر* در دهه گذشته به‌میزان قابل توجهی افزایش یافته است(۱۷). مطالعه ژنومیک سویه‌های *اسینتوباکتر* با مقاومت چند دارویی، یک ناحیه مقاومت به نام AbaR1 را نشان داده است که حاوی ژن‌های مقاومت کسب شده از *سودوموناس*، *سالمونلا* و *اشریشیا* می‌باشد(۱۸). بنابراین، می‌توان ایزوله‌های اسینتوباکتر بومانی این مطالعه را نیز از نظر ژنومیک مورد بررسی قرار داد. تمام ایزوله‌ها، به جز یک ایزوله *سودوموناس آئروژینوزا*، نسبت به ایمیپنم حساس بودند. این مسئله در مورد *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* به‌دلیل حضور کاربانماز کروموزومی L_1 برخلاف انتظار است. علت آن می‌تواند بیان متغیر کاربانماز کروموزومی L_1 و سفالوسپورینار کروموزومی L_2 در این باکتری باشد که فنوتایپ مقاومت را در آن تغییر می‌دهند (۱۹).

فراوانی بتالاکتاماز با روش نیتروسفین در این مطالعه با بررسی Aibinu و همکاران در نیجریه همخوانی دارد (۲۰). در بررسی حاضر بیشترین موارد تولید بتالاکتاماز در ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* دیده شد، لیکن تفاوت آماری معنی‌دار نبود. در بررسی که در سال ۲۰۰۴ توسط Al-Naiemi و همکاران به‌روش DCDT در هلند انجام

شد، به‌ترتیب ۱/۷، ۲۰ و۴۰٪ ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا*، *اسینتوباکتر بومانی* و *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا*، تولید کننده ESBL گزارش شدند (۹). فراوانی تولید ESBL در تمام ایزوله‌های بررسی فوق از مطالعه ما کمتر است. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۶ به دو روش دیسک ترکیبی و دوتایی در کرمان بر روی ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* مربوط به‌عفونت‌های سوختگی انجام شد۳۴٪ ایزوله هاESBL مثبت بودند(۱۰). نتایج مذکور کمتر از بررسی ما است که متأسفانه بیانگر افزایش شیوع ارگانیسم‌های ESBL در این منطقه از کشور است. در این بررسی میزان MIC نسبت به‌تمام آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی، به‌جز تری‌متوپریم سولفامتوکسازول، به‌طور معنی‌دار در ایزوله‌های ESBL مثبت بیشتر از ایزوله‌های ESBL منفی بود($P\leq0.01$). این موضوع نشان دهنده اهمیت این سویه‌ها و ارتباط بین بروز سویه‌های MDR با بتالاکتامازهای طیف گسترده می‌باشد (۸,۷).

به‌دلیل حساسیت زیاد ایزوله‌ها نسبت به ایمیپنم در این بررسی، این آنتی‌بیوتیک می‌تواند به‌عنوان انتخاب طلایی بر ضد این ارگانیسم‌های مقاوم استفاده شود. نظر به‌اینکه افزایش مقاومت در گرم منفی‌های غیر تخمیری با افزایش استفاده آنتی‌بیوتیک‌ها مرتبط است (۵)، لذا در استفاده از این آنتی‌بیوتیک مؤثر نیز باید توجه و دقت شود تا از بروز مقاومت و تولید متالوبتالاکتامازها جلوگیری گردد. یکی از مهم‌ترین علل مقاومت باسیل گرم منفی غیرتخمیری بیان زیاد پمپ‌های افلاکس متعدد در آنها است (۲۱) و در بررسی حاضر تنها ۴۷٪ از ایزوله‌های با فنوتایپ MDR، ESBL مثبت بودند. در نتیجه، می‌توان انتظار داشت بخشی از این مقاومت چند دارویی به‌دلیل وجود این پمپ‌ها باشد. لذا، پیشنهاد می‌شود این ایزوله‌ها از نظر وجود پمپ‌های افلاکس مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه‌گیری :

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که باسیل‌های گرم‌منفی غیرتخمیری شیوع گسترده‌ای در منطقه مورد بررسی پیدا کرده اند. مقاومت آنها به‌بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های رایج در درمان زیاد است. از سوی دیگر بتالاکتامازهای طیف گسترده که در حال حاضر نگرانی عمده مراکز بهداشتی-درمانی تمام کشورها هستند، در ارگانیسم‌های گرم‌منفی غیرتخمیری این ناحیه نیز شایع شده‌اند. لذا، رعایت موازین بهداشتی به‌ویژه در بیمارستان‌ها و تغییر و بهبود مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در جهت کنترل این ارگانیسم‌ها می‌تواند مؤثر باشد.

تقدیر و تشکر:

این مطالعه با هزینه دانشگاه علوم پزشکی افضلی‌پور کرمان و دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم انجام گرفته است. نویسندگان مراتب سپاس خود را اعلام می‌دارند.

فهرست مراجع:

1.Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobials susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard 6th edition.CLSI document M7-A7. Wayne,PA.2006.

2. Malini A, Deepa EK, Gokul BN , Prasad SR. Nonfermenting gram negative bacilli infections in a tertiary care hospital in Kolar, Karnataka. *J Lab Physicians* 2009:**1**(2):62-66.

3. Quinn JP. Clinical problems posed by multi resistant non-fermenting gram negative pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;**27**(Suppl 1):S117-S124.

4. Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martinez JA, Marco F, *et al*. Bacteremia in adults due to glucose non-fermentative gram-negative bacilli other than *P.aeruginosa* *QJMed*.2003;**96**:227-234.

5. Mc Gowan JE Jr. Resistance in non-fermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006; **119**(6A):S29-S36.
6.Higgins CS, Murtough SM, Williamson E. Resistance to antibiotics and biocides among non-fermenting gram- negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2001;**7**:308-315.
7. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β-lactamases:a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**(4):657-686.
8. Al Naiemi N, Duim B, Bart A. A CTX-M Extended-spectrum β-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* . *.J Med Microbiol* 2006;**55**:1607-1608.
9. Al Naiemi N, Bart A, De Jong MD, Vondenbrouck-Grauls CM, Rietra PJGM, Debets-Ossenkopp YJ ,*et al*. Widely distributed and predominant CTX-M extended-spectrum β-lactamases in Amsterdam,the Netherlands. *J Clin Micrbiol* 2006;**44**(8):3012-3014.
10. Shakibaei MR, Shahcheraghi F, Hashemi A, Saeed Adeli N. Detection of TEM, SHV and PER type extended-spectrum β-lactamases genes among clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burnt patients at Shafa- Hospital,Kerman, Iran. *Iran J Basic Med Sci* 2008; **11**(2):104-111.
11. Harley JP, Prescott LM. *Laboratory exercises in microbiology*. 5th ed . New York; Mc Graw-Hill . 2006 ; pp: 83-89
12. Uzunova T, Donev T. Anabiosis and conservation of microorganisms. *J Cult Collection* . 2005;**4**(1):14-28.
13. Lorian V. *Antibiotics in laboratory medicine* . 5th ed. Baltimore; Williams & Wilkins.2005;PP:114-120.
14. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;**52**(3):813-821.
۱۵ . قربانعلی زادگان م، رنجبر ر، ایزدی م، اسماعیلی د، احمدی ع، گودرزی ز. بررسی میزان شیوع *پسودوموناس آئروژینوزا* و *اسینتوباکتر* با مقاومت چند دارویی در بیماران بستری شده در بیمارستان بقیه الله (عج)، *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام* ۱۳۸۶، سال پانزدهم، شماره اول.صص۱۳-۱۸.
16. Ekrami A, Kalantar E. Bacterial infections in burn patients in at a burn hospital in Iran. *Indian J Med Res* 2007;**126**:541-544.
17.Maragakis LL, Perl TM.*Acinetobacterbaumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect . Dis* 2008; **46**:1254-1263.
18. Fournier PE ,Vallenet D, Barbe V, Audic C, Ogata H, Poirel L.Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii.PLOS Gen*. 2006;**2**(1): 0062-0071.
19. Avison MB, Higgins CS, Ford PJ, Von Heldreich CJ, Walsh TR, Bennett PM, *et al*. Differential regulation of L_1,L_2 beta-lactamase expression in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2002;**49**(2):387-389.
20. Aibinu A, Nwanneka T, Odugbemi T. Occurrence of extended-spectrum β-lactamase and MBL in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from Lagos,Nigeria. *J Am Sci.* 2007;**3**(4):81-85.
21.Pool K.Efflux-mediated multi resistance in Gram-Negative bacteria .*Clin Microbiol. Infect* 2004;**10**(1):12-26.