

مقاومت آنتی بیوتیکی در عوامل شایع عفونت های خونی جدا شده از بیماران

حمید واعظ^۱ - سمیرا خسروی^۲ - ابراهیم سلیمانی^۳

۱- گروه میکروب شناسی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۲- آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان بعثت

۳- آزمایشگاه پاتوبیولوژی بیمارستان بعثت

نویسنده رابط: حمید واعظ گروه میکروب شناسی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

تلفن: ۰۹۱۲۷۲۳۰۲۲۵ Email: vaezhamid84@gmail.com

چکیده:

زمینه و اهداف: عفونت های خونی (Bloodstream Infections=BSI) از جمله عفونت های خطرناکی است که در صورت عدم درمان مناسب با مرگ و میر بالایی همراه خواهد بود. هدف از این مطالعه بررسی شیوع عوامل باکتریایی مختلف در عفونت های خونی و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آنها می باشد.

روش بررسی: این مطالعه بر روی ۱۲۹ نمونه کشت مثبت خون جمع آوری شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بعثت تهران در طی سال های ۱۳۸۸-۱۳۸۹ انجام شده است. مقاومت آنتی بیوتیکی با روش دیسک دیفیوژن و مطابق با پروتوکل (CLSI (clinical laboratory standard institute) انجام شد. یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS آنالیز و P value کمتر از ۰.۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: بیشترین پاتوژن جدا شده از کشت خون استافیلوکوک های کو اگولاز منفی ۴۵ (۳۴/۹٪) و ۳۸ *E. coli* (۲۹/۵٪) و کمترین آن پروتئوس و لگاریس ۲ (۱/۶٪) بود. نسبت باکتری گرم منفی جدا شده به گرم مثبت (۱/۵۸) بود. بیشترین مقاومت نسبت به پنی سیلین ۹۵ (۷۳/۶٪)، آمپی سیلین ۸۶ (۶۶/۶٪)، تتراسایکلین ۷۶ (۵۸/۹٪) و بیشترین حساسیت نسبت به جنتامایسین ۳ (۶۸/۳٪) و ایمی پنم ۹ (۶۵/۹٪) دیده شد.

نتیجه گیری: عفونتهای BSI ناشی از گرم منفی ها در بیمارستان ما ۱/۵ برابر گرم مثبت ها است. استافیلوکوک های کو اگولاز منفی و *E. coli* شایع ترین عوامل عفونت خونی در بیمارستان ما هستند، به طوری که ۶۴٪ از کل عفونت را شامل می شدند. ونکومایسین داروی مناسبی برای درمان استافیلوکوک های کو اگولاز منفی و استافیلوکوکوس اورئوس است.

کلمات کلیدی: عفونت های خونی، سپتی سمی، مقاومت آنتی بیوتیکی، باکتری

مقدمه:

مطالعه بررسی شیوع باکتری های مختلف در عفونت های خونی و مقاومت آنتی بیوتیکی آنها در بیماران بیمارستان بعثت می باشد.

مقاومت آنتی بیوتیکی پدیده ای است که کم بیش در نقاط مختلف دنیا دیده می شود به همین خاطر در مان عفونت های مختلف از جمله عفونت های خونی با مشکل مواجه شده است. حضور باکتری زنده در خون نشان دهنده عفونت خونی بوده که در صورت عدم درمان با مرگ و میر بالایی همراه خواهد بود. این میزان وابسته به دو عامل پاتوژن و میزبان متفاوت است (۱-۳). عوامل مختلفی باعث عفونت های خونی می شوند که از آن جمله می توان به استافیلوکوکهای استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس اثرورنوزا، کلبسیلا پنومونیه، اسیتوباکتر *E.coli* گولازمنفی، کوا

و انتروباکتر اشاره کرد (۳). هرکدام از این سویه ها حساسیت متفاوتی نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف نشان می دهند. برای مثال در مطالعه ای که در آمریکا انجام شده است *E.coli* عامل ۲۲٪ از مرگ و میر های ناشی از عفونت های خونی بوده است (۴). مقاومت بالای *E.coli* به پنی سیلین و سفالوسپورین ها ناشی از تولید آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف است که میتواند به گونه های مختلف دیگر نیز منتقل شود (۴). آنتی بیوتیک ها با مکانیسم های متفاوتی بر روی باکتریها اثر میکنند. برای مثال داروهای بتالاکتام مانند پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها مانع سنتز دیواره سلولی می شوند - آمینوگلیکوزید ها و اریترومایسین بر روی ریبوزوم و سنتز پروتئین اثر می کنند و برخی دیگر مانند فلوروکینولون ها مانع سنتز DNA میشوند (۵-۷). باکتریها برای مقابله با اثر این آنتی بیوتیک ها از مکانیسم های متفاوتی مانند آنزیم های تخریب کننده داروهای بتالاکتام - موتاسیون در جایگاه اثر دار و یا آنزیم های تغییر دهنده آنتی بیوتیک استفاده می کنند (۵-۷). وجود برخی از عوامل مستعد کننده مانند سن بالا پیوند عضو و استفاده از کتر کمتر موجب افزایش حساسیت به عفونت های خونی می شود (۸). شناسایی سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک از لحاظ مختلف مانند (۱) انتخاب آنتی بیوتیک مناسب (۲) تسریع در درمان (۳) کاهش هزینه های درمانی و مقاومت آنتی بیوتیکی، حائز اهمیت است. هدف از این

مواد و روش ها:

این مطالعه بر روی ۱۲۹ نمونه کشت مثبت خون جمع آوری شده در طی سال های ۱۳۸۸ و ۱۳۸۹ از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بعثت تهران انجام شده است. برای شناسایی عامل عفونت از مجموعه ای از تست های استاندارد شامل کشت در TSI (triplet sugar iron agar) - بلاد آگار و مک کانکی آگار - رنگ آمیزی گرم، کاتالاز و اکسیداز، تخمیر مانیتول، مقاومت به نو بیوسین، تست های IMViC، کوآگولاز، دزوکسی ریبونوکلئاز، لیزین دکربوکسیلاز، اوره از و تخمیر قندها استفاده شد (۹).

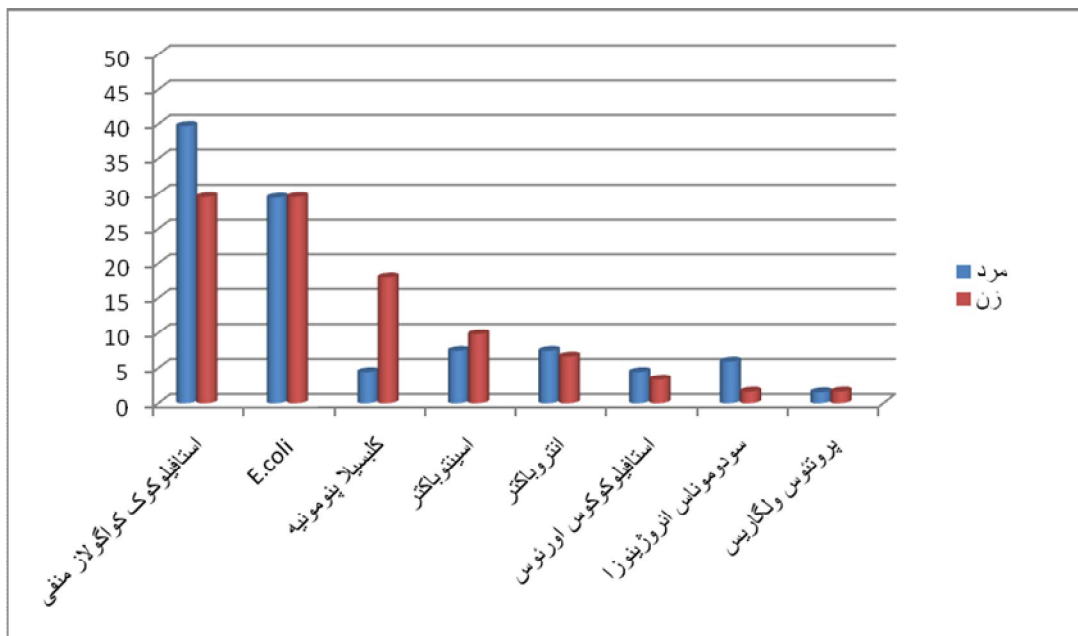
برای ارزیابی مقاومت از روش دیسک دیفیوژن طبق پروتکل CLSI (clinical laboratory standard institute) استفاده شد (۱۰-۹). پس از اتمام مرحله انکوباسیون قطر هاله عدم رشد اندازه گیری و با کتری ها به سه دسته مقاوم - مقاوم نسبی و حساس تقسیم بندی شدند. دیسک های مورد استفاده شامل سپروفلوکسازین (۵ μg) - سفنازیدیم (۳۰ μg) - امیکاسین (۳۰ μg) - ایمی پنم (۱۰ μg) - کلیندا مایسین (۲ μg) - ونکومایسین (۳۰ μg) - سفالوتین (۳۰ μg) - امپی سیلین (۱۰ μg) - کو-تریمتوکسازول (۳۰ μg) - سفوکسیتین (۱۰ μg) - اگزاسیلین (۱ μg) - تراسایکلین (۳۰ μg) - اریترومایسین (۱۵ μg) - جتتامایسین (۱۰ μg) - پنی سیلین (۱۰ μg) بود که از شرکت پادتن طب تهیه شده بودند. نتایج با استفاده از نرم افزار spss انالیز شد. و Pvalue کمتر از ۰.۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها:

از مجموع ۱۲۰۰ نمونه کشت خون مورد بررسی در ۱۲۹ (۱۰.۷٪) مورد نتیجه کشت مثبت شد. از این مجموع ۶۱

انتروباکتر ۹ (۰/۷٪) - استافیلوکوکوس اورئوس ۵ (۰/۳/۹٪) و سودوموناس اثرورژینوزا ۵ (۰/۳/۹٪) قرار داشت. کمترین نمونه مربوط به پروتئوس ولگاریس ۲ (۰/۱/۶٪) بود. در نمودار شماره ۱ درصد شیوع باکتری های مختلف جدا شده از خون به تفکیک جنسیت نشان داده شده است.

۳ (۰/۴۷٪) نمونه زن ها و ۶۸ (۰/۵۲/۷٪) نمونه مرد ها بود. شایع ترین باکتری هایی که از کشت های خون جدا شد به ترتیب استافیلوکوک های کو اگولاز منفی ۴۵ (۰/۳۴/۹٪) و *E.coli* ۳۸ (۰/۲۹/۵٪) بود. بعد از آن ها به ترتیب کلبسیلا پنومونیه ۱۴ (۰/۱۰/۹٪) - اسیتوباکتر ۱۱ (۰/۸/۵٪) -



نمودار ۱-درصد شیوع باکتری های جدا شده از کشت خون به تفکیک جنسیت

بود به طوری که فقط یک مورد مقاوم به تتراسایکلین مشاهده شد. بیشترین مقاومت *E.coli* نسبت به تتراسایکلین (۰/۶۳/۲٪)، آمپی سیلین (۰/۶۳/۲٪) و بیشترین حساسیت نسبت ایمی پنم و جنتامایسین (۰/۸۴/۲٪) دیده شد در جدول ۱ الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی عوامل مختلف جدا شده از کشت خون به تفکیک نشان داده شده است.

بیشترین مقاومت شایع ترین پاتوژن جدا شده از کشت خون یعنی استافیلوکوک های کو اگولاز منفی نسبت به پنی سیلین ۴۱ (۰/۹۱/۱٪) و آمپی سیلین ۳۴ (۰/۷۵/۶٪) دیده شد. حساسیت این سویه ها نسبت به ونکومایسین خوب بود به طوری که فقط ۲ (۰/۴/۴٪) نمونه به ونکومایسین مقاومت نشان دادند. پروتئوس ولگاریس کمترین گونه ای بود که از کشت خون جدا شد و حساسیت آن به آنتی بیوتیک ها بالا

جدول ۱-مقاومت (فراوانی نسبی) به آنتی بیوتیک های مورد استفاده به تفکیک عامل عفونت

عامل عفونت آنتی بیوتیک	اسیتتوباکتر	استافیلوکوک کواگولازمنفی	انتروباکتر	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	کلبسیلا پنومونیه	سودوموناس ائروژینوزا
سیپروفلوکسازین	۵ (۴۵/۵)	۲۲ (۴۸/۹)	۱ (۱۱/۱)	۲ (۴۰)	۱۸ (۴۷/۴)	۶ (۴۲/۹)	۲ (۴۰)
سفتازیدیم	۶ (۵۴/۵)	۱۸ (۴۰)	۳ (۳۳/۳)	۳ (۶۰)	۱۵ (۳۹/۵)	۶ (۴۲/۹)	۳ (۶۰)
امیکاسین	۶ (۵۴/۵)	۲۰ (۴۴/۴)	۰ (۰)	۳ (۶۰)	۶ (۱۵/۸)	۶ (۴۲/۹)	۳ (۶۰)
ایمی پنم	۶ (۵۴/۵)	۱۶ (۳۵/۶)	۲ (۲۲/۲)	۴ (۸۰)	۶ (۱۵/۸)	۶ (۴۲/۹)	۴ (۸۰)
کلیندامایسین	۶ (۵۴/۵)	۲۸ (۶۲/۲)	۲ (۲۲/۲)	۳ (۶۰)	۱۹ (۵۰)	۶ (۴۲/۹)	۴ (۸۰)
ونکومایسین	۲ (۴/۴)	۰ (۰)
سفالوتین	۹ (۸۱/۸)	۲۲ (۴۸/۹)	۳ (۳۳/۳)	۲ (۴۰)	۱۶ (۴۲/۱)	۹ (۶۴/۳)	۳ (۶۰)
امپی سیلین	۷ (۶۳/۶)	۳۴ (۷۵/۶)	۴ (۴۴/۴)	۵ (۱۰۰)	۲۴ (۶۳/۲)	۷ (۵۰)	۵ (۱۰۰)
کو-تریمتوکسازول	۷ (۶۳/۶)	۲۶ (۵۷/۸)	۱ (۱۱/۱)	۵ (۱۰۰)	۱۹ (۵۰)	۱۲ (۸۵/۷)	۵ (۱۰۰)
سفوکسیتین	۶ (۵۴/۵)	۲۶ (۵۷/۸)	۲ (۲۲/۲)	۴ (۸۰)	۱۷ (۴۴/۷)	۸ (۵۷/۱)	۴ (۸۰)
اگزاسیلین	۲۸ (۶۲/۲)	۲ (۴۰)
اریترومایسین	۴ (۳۶/۴)	۱۷ (۳۷/۸)	۱ (۱۱/۱)	۳ (۶۰)	۱۳ (۳۴/۲)	۶ (۴۲/۹)	۴ (۸۰)
تتراسایکلین	۵ (۴۵/۵)	۲۳ (۵۱/۱)	۶ (۶۶/۶)	۴ (۸۰)	۲۴ (۶۳/۲)	۹ (۶۴/۳)	۵ (۱۰۰)
پنی سیلین	۷ (۶۳/۶)	۴۱ (۹۱/۱)	۴ (۴۴/۴)	۵ (۱۰۰)	۲۲ (۵۸)	۱۱ (۷۸/۶)	۵ (۱۰۰)
جنتامایسین	۷ (۶۳/۶)	۱۶ (۳۵/۶)	۲ (۲۲/۲)	۴ (۸۰)	۶ (۱۵/۸)	۴ (۲۸/۶)	۲ (۴۰)

بحث :

(۷/)- کلبسیلا (۶/۱) و انتروباکتر (۳/۱) بوده است (۱۱) در مطالعه مشابهی که در سال ۲۰۰۳ در فرانسه انجام شده است شایع ترین عوامل جدا شده استافیلوکوکوس اورئوس (۲۱/)- استافیلوکوک های کواگولاز منفی (۲۰/)- *E.coli* (۱۸/۱) و کلبسیلا (۸/۱) بوده است (۱۲) در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین شیوع عفونت های خونی و جنسیت مشاهده نشد ($p > 0.05$). در مطالعه که توسط Dogru و همکاران در ترکیه انجام شده است شایعترین پاتوژن که از کشت خون جدا شده است استافیلوکوک های کواگولاز منفی و کمترین آن پروتئوس بوده است که مشابه مطالعه ما می باشد، در همین مطالعه ۴۳٪ از عفونت ها مربوط به خانم ها و ۵۷٪ مربوط به زن ها بوده و ارتباط معنی داری بین شیوع عفونت و جنسیت مشاهده نشده است (۱۳). نکته مشترکی که در این مطالعات مشهود است شایع بودن

در این مطالعه از مجموع نمونه های بررسی شده نتیجه کشت ۱۰/۷ (۱۲۹) نمونه مثبت شد. از این تعداد ۴۷/۳٪ نمونه زن ها و ۵۲/۷٪ نمونه مرد ها بود. شایعترین عاملی که از کشت خون جدا شد استافیلوکوک های کواگولاز منفی ۴۵ (۳۴/۹)٪ بود و بعد از آن به ترتیب *E.coli* ۳۸ (۲۹/۵)٪ - کلبسیلا پنومونیه ۱۴ (۱۰/۹)٪ - اسیتتوباکتر ۱۱ (۸/۵)٪ - انتروباکتر ۹ (۷/۱)٪ - استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس ائروژینوزا ۵ (۳/۹)٪ و پروتئوس و لگاریس ۲ (۱/۶)٪ فراوان ترین پاتوژنهایی بودند که جدا شدند. در مطالعه ای که توسط Diekema و همکاران در سال ۱۹۹۹-۲۰۰۰ در آمریکا انجام شده است بیشترین پاتوژن هایی که از کشت خون جدا شده اند استافیلوکوکوس اورئوس (۲۰/۱) *E.coli* (۱۷/۱) استافیلوکوک های کواگولاز منفی (۱۲/۱) - سودوموناس

مقاوم بودند. در مطالعه ای که بین سالهای ۲۰۰۷-۲۰۰۸ در ترکیه انجام شده است مقاومت سودوموناس اثر وینوزا به ایمی پنم (۲۶/۴٪) - سفنازیدیم (۴۷/۴٪) - سیپروفلوکسازین (۲۹٪) بوده است. در مطالعه ما بیشترین مقاومت به پنی سیلین - امپی سیلین - کو-تری متوکسازول و تراسایکلین (۱۰۰٪) دیده شد (۱۳).

نتایج مطالعه ما نشان داد که ونکومايسين داروی مناسبی برای درمان عفونت های ناشی از استافیلوکوک های کواگولاز منفی و استافیلوکوکوس اورئوس است. تعیین حداقل غلظت مهار کنندگی نسبت به این انتی بیوتیک و سایر انتی بیوتیک ها که در درمان اثر خوبی دارند در مطالعات آینده ضروری به نظر می رسد، برای درمان گرم منفی ها رژیم دارویی حاوی چند انتی بیوتیک که اثر سینرژیسم دارند نسبت به یک دارو موثر تر خواهد بود. در مطالعات آتی توجه به عواملی که بر روی مقاومت میزبان به عفونت ها تاثیر گذار است مانند بیماریهای خاص سیستم ایمنی، سن ویا استفاده از وسایل تهاجمی پزشکی مانند سوند و کتتر و همچنین ارزیابی مقاومت به انتی بیوتیک های جدید ترمانند لیزولید ضروری به نظر می رسد.

نتیجه گیری:

در مجموع فراوانی عفونت های خونی ناشی از گرم مثبت ها و گرم منفی ها در بیمارستان ما تقریباً برابر است (۱) به (۱/۵۸). استافیلوکوک های کواگولاز منفی و *E.coli* شایع ترین عوامل عفونت خونی در بیمارستان ما هستند به طوری که ۶۴٪ از کل عفونت را شامل می شدند. نتایج مطالعات ما نشان داد که بهترین انتی بیوتیک برای درمان گرم مثبت ها ونکومايسين و برای *E.coli* جنتامایسین، آمیکاسین و ایمی پنم است.

تقدیر و تشکر:

بدینوسیله از آقایان دکتر عقیقی و دکتر کیقباد و همین طور کارکنان زحمت کش آزمایشگاه بیمارستان بعثت مخصوصاً

استافیلوکوک ها و *E.coli* در عفونت های خونی می باشد که مشابه نتایج ما می باشد.

در مطالعه ما بیشترین مقاومت استافیلوکوک های کواگولاز منفی به انتی بیوتیک های پنی سیلین (۹۱/۱٪) - امپی سیلین (۷۵/۶٪) - اگزاسیلین و کلیندامایسین (۶۲٪) و بیشترین حساسیت نسبت به ونکومايسين (۹۵/۶٪) دیده شد. از جمله آنتی بیوتیک هایی که مقاومت به آن اهمیت بسزایی دارد اگزاسیلین است زیرا سویه هایی که به آن مقاوم باشند به عواملی مانند پنی سیلین - سفالوسپورین ها و حتی داروهای بتالاکتام جدید مانند ایمی پنم نیز مقاومت بالایی نشان خواهند داد (۱۴). در مطالعه ما ۶۲٪ از استافیلوکوک های کواگولاز منفی به اگزاسیلین مقاوم بودند. درصد مقاومت این دسته از سویه ها به پنی سیلین - سفالوتین و ایمی پنم به ترتیب ۱۰۰٪ - ۱۰۰٪ و ۶۲٪ بود.

در مطالعه ما بیشترین مقاومت *E.coli* به امپی سیلین ۶۳٪ - پنی سیلین ۵۸٪ - کلیندامایسین و کو-تری متوکسازول ۵۰٪ و بیشترین حساسیت به جنتامایسین - امیکاسین و ایمی پنم ۸۴/۲٪ دیده شد. در مطالعه ای که در ایرلند بین سال های ۲۰۰۶-۲۰۰۴ انجام شده است ۸۰٪ از *E.coli* جدا شده از کشت خون به امپی سیلین - ۱۰٪ به جنتامایسین، ۵۰٪ به تری کو-تری متوکسازول و ۴۰٪ به سیپروفلوکسازین مقاوم بوده اند (۱۵). در مطالعه ما اسپیتوباکتر چهارمین عامل شایعی بود که از کشت های خون جدا شد و مقاومت آن به سفالوتین (۸۱/۸٪) - کو-تری متوکسازول و جنتامایسین (۶۳/۶٪) بود. مطالعات اخیر نشان دهنده افزایش اهمیت اسپیتوباکتر در عفونت های مختلف از جمله عفونت های خونی است. در مطالعه ای که در اروپا انجام شده است بیش از ۹۰٪ از ایزوله ها به امینوگلیکوزیدها و ۹۵/۶٪ به سفالوسپورین های نسل سوم مقاوم بوده اند. مطالعات انجام شده در آسیا مقاومت انتی بیوتیکی بیشتری را نشان می دهد (۱۶). در مطالعه ای که طی سالهای ۱۹۹۵-۱۹۹۹ در بیمارستان های مختلف آمریکا انجام شده است ۹/۵٪ از کلبسیلا پنومونیه های جدا شده از کشت خون تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف و مقاوم به سفالوسپورین ها بوده اند (۱۷). در مطالعه ما ۷۸-۴۲٪ از ایزوله ها به پنی سیلین و سفالوسپورین ها

تقدیر و تشکر بعمل می آید.

آقای عبداللهی که در انجام این طرح مارا یاری کردند کمال

فهرست و منابع :

- 1-Archibald L,Phillip L,Monnet D,Mcgowan JE,Tenover FC,Gaynes RP.Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the united states :increasing importance of the invasive care unit.*Clin Infect Dis*1997;**24**:211-215.
- 2-Hsueh PR,Chenl M,Sun CC,Chen WH,Pan HJ,Yang LS,*etal*.Antimicrobial drug resistance in pathogens causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan ,1981-1999.*Emer Infect Dis*2002;**8**(1):63-68.
- 3-Berit EE,Santini MP,Gielen J,Meembor S,Kronke M,Krut o.identification and characterization of bacterial pathogens causing blood stream infections by DNA microarray .*J Clin Microbiol*2006;**44**(7):2389-2397.
- 4-Bano RJ,Picon E,Gijon P,Hernandes JR,Cisnero S,Pena C *etal*.Risk factor and prognosis of nosocomial blood stream infections caused by extended-spectrum B-lactamase –producing *E.coli* .*J Clin Microbiol*2010;**48**(5):1726-1731.
- 5-Gould FK,Brindle R,Chadwic PR,Fraise AP,Hill D,Nathwani D *etal*.Guidelines (2008)for the prophylaxis and treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)infections in the UK.*J antimicrob chemother* 2009;**63**:849-861.
- 6-Hiramatsu K.vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*:a new model of antibiotic resistance.*lancet infect dis*2001;**1**:618-623.
- 7-Lowly FD.Antimicrobial resistance ;the example of *Staphylococcus aureus*.*J clin invest*2003;**111**:1265-1273.
- 8-Yan JJ,Ko WC,Wu JJ,Tsai SH,Chuang CL.Epidemiological investigation of blood stream infections by extended-spectrum cephalosporin-resistant *E.coli* in a taiwans teaching hospital. *J Clin Microbiol*2004;**42**(7):3329-3332.
- 9-Forbe BA,Sahm DF,Weissfeld AS.*Bailey&scotts diagnostic microbiology*,12th USA.Elsevier2007.
- 10-Brown FJ,Edward D,Hawkey P,Morrison D,Ridgway G,Towner K*etal*.Guideline for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin resistant *staphylococcus aureus* .*j antimicrob chemother*2005;**56**:1000-1018.
- 11-Diekma DJ,Beekmann SE,Chapin KC,Morel KA,Munson E , Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset blood stream infection . *J Clin Microbiol*2003;**41**(8):3655-3660.
- 12-Marquet NV,Domelier AS,Girard N,Quentin R and The bloodstream infection study Group. Epidemiology and typing of *S.aureus* strains isolated from blood stream infections . *J Clin Microbiol*2004;**42**(12):5650-5657.
- 13-Dogru A,Sargin F,Celic M,Sagiro L,Goksel MM,Sayhon H.The rate of device-associated nosocomial infection in medical surgical intensive care unit of a training and research hospital in turkey :one year outcomes.*Jpn.j.infect*2010;**63**:95-98.
- 14-Hiramatsu K,Cui L,Kurada M,Ito T.the emergence and evolution of methicillin resistant *S.aureus* .*trend In Microbiology*2001;**9**(10):486-493.
- 15-Cooke NM,Smith SG,Kelleher M and Rogers TR.Major differences exist in frequencies of virulence factors and multi drug resistance between community and nosocomial *E.coli* blood stream isolates . *J Clin Microbiol*2010;**48**(4):1099-1104.
- 16-Falagas ME,Karveli EA,Siempas I , Vardakas K.*Acinetobacter* infections :growing threat for critically ill patients.*Epidemiol Infec*2008;**136**:1009-1019.
- 17-Coudron PH,Hanson NP,Climo MW.Occurrence of extended –spectrum

and Ampc Betalactamase in Bloodstream isolates Harbor plasmid-mediated Fox-5 and ACT-1 AmpCBetalactamase . *J Clin Microbiol*2003;**41**(2):772-777.