

شیوع تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز طیف گستردہ (ESBLs) در گونه‌های کلپسیلا پنمونیه و اشريشیا کلی جدا شده از نمونه‌های ادرار در بیمارستان میلاد تهران - ۱۳۸۸

آوا بهروزی^۱، محمد رهبر^{۲*}، جلیل وند یوسفی^۱

(۱) گروه میکروب شناسی، دانشکاه علوم پایه دانشگاه آزاد آسلامی، واحد کرج

(۲) بخش میکروب شناسی، آزمایشگاه مرجع سلامت نویسنده رابط: محمد رهبر، بخش میکروب شناسی، آزمایشگاه مرجع سلامت . تهران تلفن: ۰۲۱-۶۶۷۲۸۱۱۲ rahbar_reflab@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۱/۱۱/۸۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۰/۵/۸۹

چکیده:

زمینه و هدف: آنزیم‌های بتالاکتاماز طیف گستردہ (ESBLs) باعث مقاومت گستردہ به پنی سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و منوپاکتمان‌ها می‌شوند. مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان شیوع مقاومت ناشی از ESBLs بر روی پاتوژن‌های ادراری جدا شده از عفونت‌های ادراری در بیمارستان میلاد تهران در سال ۱۳۸۸ نجام شد.

روش بررسی: بیماران مورد مطالعه افراد بستری و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان میلاد بودند (اسفند ماه ۱۳۸۷ لغایت خرداد ماه ۱۳۸۸). سویه‌های جدا شده با آزمایش‌های بیوشیمیائی تعیین هویت شدند. برای آزمایش‌های حساسیت به آنتی بیوتیک‌ها و تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز طیف گستردہ به ترتیب از روش انتشار از دیسک و دیسک ترکیبی، طبق دستورالعمل Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) استفاده شد. اطلاعات مورد نیاز (سن، جنس، سابقه مصرف آنتی بیوتیک) از طریق مصاحبه و یا مراجعه به پرونده بیماران بستری جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: از ۱۱۳۰۸ نمونه ادرار بیماران سرپایی و بستری، کشت ۱۰۲۰ نمونه (۹٪) مثبت شد. ۷۳۵ سویه باسیل گرم منفی، شامل ۶۲۰ (۸۴٪) سویه/اشريشیا کلی و ۱۱۵ (۱۵٪) سویه کلپسیلا پنمونیه جدا شد. ۱۳۲ (۲۱٪) سویه/اشريشیا کلی و ۱۸ (۱۵٪) سویه کلپسیلا پنمونیه مولد آنزیم بتالاکتاماز طیف گستردہ بودند. بالاترین میزان مقاومت سویه‌های کلپسیلا پنمونیه به کاربنی سیلین (۱۷ سویه، ۹۹٪)، آمپی سیلین (۱۸ سویه، ۱۰۰٪) و آمیکاسین (۱۴ سویه، ۷۸٪)، و کمترین میزان مقاومت به افولکساسین (۵ سویه، ۲۸٪) بود. در مورد اشريشیا کلی بالاترین میزان مقاومت به آمپی سیلین در ۵۲۷ سویه (۸۵٪)، تتراسیکلین در ۳۸۵ سویه (۶۲٪) و تری متی پریم سولفامتوکسازول در ۳۳۵ سویه (۵۴٪) یود. این سویه‌ها کمترین مقاومت را به نیتروفورانتوئین در ۳ سویه (۰٪)، به آمیکاسین در ۱۲۴ سویه (۲۰٪) و به جنتامایسین در ۱۲۴ سویه (۲۰٪) نشان دادند.

نتیجه گیری: قریب یک پنجم سویه‌های اشريشیا کلی و یک ششم سویه‌های کلپسیلا پنمونیه جدا شده از نمونه‌های ادرار مولد آنزیم بتالاکتاماز طیف گستردہ هستند که به اغلب آنتی بیوتیک‌های متداول نیز مقاوم می‌باشد.

کلمات کلیدی: ESBLs، اشريشیا کلی، کلپسیلا پنمونیه، ادرار، بیمارستان میلاد

مواد و روش کار:

بیماران مورد مطالعه افراد بستری و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان میلاد بودند (اسفند ۱۳۸۷ لغاًیت خرداد ۱۳۸۸). نمونه ادرار با احتمال ابتلاء به عفونت ادراری جمع‌آوری شد. اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک از طریق مصاحبه و یا مراجعه به پرونده بیماران بستری جمع‌آوری شد.

نمونه‌ها بر روی محیط‌های کشت متداول شامل مکانکی آکار و آکار خوندار کشت داده شد و ۲۴ ساعت در دمای ۳۵-۳۷ درجه سانتی‌گراد گرم‌گذاشته شد. ابتدا کلونی‌ها شمارش شد، در صورت با ارزش بودن تعداد آنها رنگ آمیزی گرم بعمل آمد و سپس با استفاده از آزمایش‌های بیوشیمیائی تعیین هویت گردید (۵). سنجش حساسیت Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) انجام گرفت (۶). دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی شرکت MAST (انگلستان) استفاده شد. قطر هاله‌های ممانعت از رشد اندازه گیری و با مراجعه به جداول CLSI نتایج تفسیر گردیدند (۷).

در مواردی که قطر هاله دیسک‌های سفوتاکسیم، سفتازیدیم و سفپودوکسیم به ترتیب برابر یا کوچکتر از ۲۷، ۲۲، ۲۲ میلی‌متر بود، سویه مشکوک به تولید ESBL در نظر گرفته می‌شد. در مواردی که هاله عدم رشد در اطراف دیسک حاوی کلاوولانیک اسید (Clavulanic acid) حداقل ۵ میلی‌متر از هاله عدم رشد دیسک فاقد کلاوولانیک اسید بزرگتر بود آن سویه مولد ESBLs تلقی می‌شد. از دو سویه کلبسیلا پنمونیه ATCC 603 (ESBL) و اشريشیا کلی 700 (سویه مولد ATCC 25922) (سویه غیر مولد ESBL) به عنوان شاهد استفاده شد (۸، ۹).

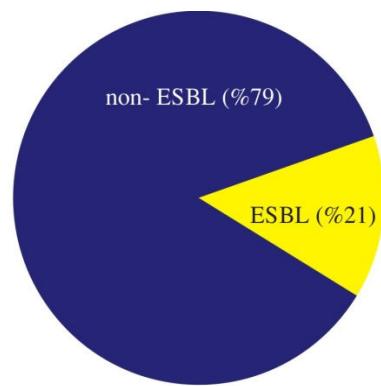
یافته‌ها:

از مجموع ۱۱۳۰۸ نمونه ادرار بیماران سرپایی و بستری که در زمان این مطالعه به بخش میکروب شناسی آزمایشگاه بیمارستان میلاد ارسال شد، کشت ۱۰۲۰ نمونه (۹٪) مثبت گردید. از ۶۲۹ نمونه (۶۱/۷٪) اشريشیا کلی و از ۱۱۵ نمونه (۱۱/۳٪) کلبسیلا پنمونیه جدا شد. شیوع آنزیم‌های بتالاکتاماز در سویه‌های مذکور به ترتیب ۱۳۲ (۲۱٪) و ۱۸ (۱۵٪) سویه بود (نمودارهای ۲ و ۱).

مقدمه:

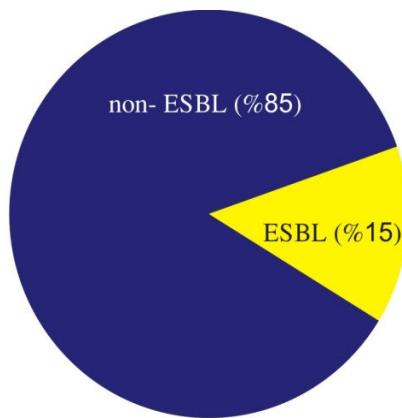
با شناسایی باکتری‌ها بشر همواره در تلاش جهت به دست آوردن دارویی مؤثر بر علیه عفونت‌های ناشی از آنها بوده است. در این راستا نیز باکتری‌ها با کسب مکانیسم‌های مقاومت دارویی باعث بروز مشکلاتی در این زمینه شده‌اند. انتروباکتریاسه، معمول‌ترین پاتوژن‌های گرم منفی جدا شده از عفونت‌های بیمارستانی به‌ویژه عفونت‌های دستگاه ادراری هستند (۱۰). بتا لاكتام‌ها برای درمان این عفونت‌ها از عوامل ضد میکروبی انتخابی موثر می‌باشند (۱۱). انواعی از آنزیم‌های بتالاکتاماز در گونه‌های خاصی از باکتری‌های گرم منفی و به‌خصوص در کلبسیلا پنمونیه و اشريشیا کلی وجود دارند. این آنزیم‌ها تحت عنوان بتالاکتاماز با طیف اثر گستردہ (ESBLs) خوانده می‌شوند. علت این نام‌گذاری توانایی باکتری در هیدرولیز حلقه بتالاکتام است. بدین معنی که کلیه آنتی‌بیوتیک‌های را که حلقه بتا لاكتام دارند، تجزیه می‌کنند. آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاكتام مکرراً تجویز می‌گردد و ظهور مقاومت در میان باسیل‌های گرم منفی باعث محدودیت اثر آنها می‌شود. بتالاکتاماز با طیف اثر گستردہ باعث مقاومت گستردہ به پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و مونوباکتم می‌گردد (۱۲). ژن‌های این آنزیم‌ها اغلب به صورت پلاسمیدی و گاهی به صورت کروموزومی هستند. TEM-2، TEM-1، SHV-1 خانواده‌ای از این آنزیم‌ها هستند که به واسطه انتروباکتریاسه و بیشتر توسط اشريشیا کلی و کلبسیلا پنمونیه تولید می‌شوند. اگرچه این آنزیم‌ها در دیگر باکتری‌های گرم منفی نظیر گونه‌های سالمونلا، پروتئوس، پسودomonas آنروژنیوزا و سایر انتروباکتریاسه هم جدا شده‌اند (۱۳). در سال ۱۹۸۳ اولین سویه تولید کننده آنزیم‌های بتا لاكتاماز طیف گستردہ در آلمان جداسازی شد. به دنبال آن گسترش سویه‌های مقاوم در دیگر نقاط جهان دیده شد. در سال‌های اخیر افزایش میزان جداسازی سویه‌های مولد این آنزیم‌ها از نقاط مختلف جهان گزارش شده است (۱۴ و ۱۵).

با توجه به شیوع بالای سویه‌های مولد این نوع آنزیم در اشريشیا کلی و کلبسیلا پنمونیه (۱۶) به‌نظر رسید که انجام مطالعه‌ای در خصوص فراوانی تولید آنزیم‌های بتا لاكتاماز طیف گستردہ در سویه‌های اشريشیا کلی و کلبسیلا پنمونیه جدا شده از نمونه‌های ادرار در بیمارستان میلاد تهران ضرورت دارد.



نمودار ۱: توزیع فراوانی تولید بتالاکتاماز طیف گسترده در سویه های اشریشیاکلی

■ non- ESBL (%) 79
■ ESBL (%) 21



نمودار ۲: توزیع فراوانی تولید بتالاکتاماز طیف گسترده در سویه های کلبسیلا پنمونیه

■ non- ESBL (%) 85
■ ESBL (%) 15

بیشترین میزان مقاومت در سویه های اشریشیاکلی مولد ESBLs به کاربینی سیلین (۱۳۰ سویه ۹۸/۹۹٪)، آمپی سیلین (۱۳۱ سویه ۹۹/۹۹٪) و تری متون پریم- سولفاماتکسازول (۱۰۶ سویه ۸۰٪) و کمترین میزان به نیتروفورانتوئین (۲۶ سویه ۲۰٪) بود. همچنین بیشترین میزان مقاومت در سویه های کلبسیلا پنمونیه نیز به کاربینی سیلین (۱۷ سویه ۹۵/۹۹٪)، آمپی سیلین (۱۸ سویه ۱۰۰٪) و آمیکاسین (۱۴ سویه ۷۸٪) و کمترین میزان مقاومت به افلوکسازین (۵ سویه ۲۸٪) بود. درصد مقاومت به آنتی بیوتیک های دیگر در جدول ۱ بیان شده است. میزان مقاومت دارویی در افراد بستری نسبت به افراد سرپایی بیشتر بود (جدول ۲).

از مجموع ۱۵۰ بیمار که از نمونه آنها سویه های مولد ESBLs جدا شد ۴۵ نفر (۳۰٪) مرد و ۱۰۵ نفر (۷۰٪) زن بودند. ۵ نفر (۳/۳٪) هم باردار بودند. بیشترین فراوانی سویه های مولد ESBLs در زنان در گروه های سنی بالای ۲۰-۲۹ سال و بالای ۶۰ سال و در مردان نیز در گروه سنی بالای ۶۰ سال بود. از میان ۷۴۴ نمونه کشت مثبت ۱۳٪ (۱۲٪) نمونه مربوط به بیماران بستری و ۶۰۴ نمونه (۵۹٪) مربوط به بیماران سرپایی بود. از میان ۱۵۰ سویه مولد ESBLs، ۴۶ (۳۱٪) سویه از نمونه بیماران بستری و ۱۰۴ (۶۹٪) سویه از نمونه بیماران سرپایی جدا شد. میزان شیوع سویه های مولد ESBLs در بیماران سرپایی (۱۰۴ از ۶۰۴ سویه) ۱۷٪ و در بیماران بستری (۴۶ از ۱۳۵ سویه) ۳۴٪ بود.

جدول ۱- مقایسه درصد مقاومت آنتی بیوتیکی در سویه‌های اشتریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه جدا شده از نمونه ادرار

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Tetracycline	79%	50%
Amikacin	54%	78%
Nalidixic acid	85%	45%
Gentamycin	50%	84%
Nitrofurantoin	20%	67%
Trimethoprime-Sulfamethoxazole	80%	45%
Ofloxacin	70%	28%
Ceflizoxime	99.91%	99.95%
Cefazolin	99.99%	100%
Cefalotine	99.99%	100%
Ceftizoxime	99.98%	99.95%
Ceftazidime	88%	100%
Carbenicillin	99.98%	99.95%
Ampicillin	99.99%	100%

جدول ۲: مقایسه درصد مقاومت آنتی بیوتیکی در سویه‌های جدا شده از نمونه ادرار بیماران سرپایی و بستری

	درصد مقاومت به آنتی بیوتیک در سویه‌های جدا شده از نمونه بیماران بستری (۳۰۶ سویه)	درصد مقاومت به آنتی بیوتیک در سویه‌های جدا شده از نمونه بیماران سرپایی (۷۱۴ سویه)
Tetracycline	70%	75%
Amikacin	55%	55%
Nalidixic acid	90%	83%
Gentamicine	53%	53%
Nitrofurantion	33%	31%
Trimethoprime- Sulfamethoxazole	83%	73%
Ofloxacin	72%	69%
Ceflizoxime	99.98%	99.92%
Cefazolin	100%	99.99%
Cefalotine	100%	99.99%
Ceftizoxime	100%	99.97%
Ceftazidime	99.98%	99.97%
Carbenicillin	100%	99.96%
Ampicillin	100%	99.97%

بحث:

در مطالعه Malzer و همکاران شیوع اشریشیا کلی مولد بتا لاکتاماز طیف گستردہ در نمونه های بالینی ۵۳/۹٪ بود(۱۳). همچنین درصد تولید بتا لاکتاماز طیف گستردہ در اشریشیا کلی در بعضی از کشورهای آسیا از جمله کره ۸/۴٪، تایوان ۸/۵٪ و در هنگ کنگ ۱۲٪ گزارش گردید(۱۳). در حالیکه در مطالعه حاضر میزان شیوع آن ۲۱٪ می باشد. همچنین در این مطالعه میزان فراوانی سویه های کلبسیلا پنومونیه مولد بتا لاکتاماز طیف گستردہ ۱۵٪ گزارش گردید. در مطالعات صورت گرفته در فرانسه شیوع آن ۱۵٪ و در ایتالیا و اسپانیا ۱۰٪ گزارش شده است(۱۵).

تفاوت های منطقه ای در نقاط مختلف دنیا، پاسخ های آنتی بیوتیکی متفاوتی را ایجاد می نماید و حتی ممکن است الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی از بیمارستانی تا بیمارستان دیگر دریک کشور متفاوت باشد. منشا این تفاوت ها در نقاط مختلف عبارتند از: تفاوت های ژنتیکی افراد، تفاوت های ژنتیکی سویه ها، تفاوت در زمینه های فرهنگی و اقتصادی. بنابراین، الگوهای درمانی مورد استفاده در مناطق مختلف متفاوت و بر اساس ویژگی های خاص یک منطقه می باشد. لذا، تحقیقات و مطالعات منظم و دنباله دار در مناطق مختلف جهان ضروری به نظر می رسد.

با توجه به نتایج بدست آمده می توان به این نتیجه رسید که به دلیل تجویز مکرر غیر بیمارستانی و حتی گاهی بدون نسخه آمینو گلیکوزیدها از یک سو و جهش های آنزیمی و سلولی مانند تولید آنزیم های تغییر دهنده آمینو گلیکوزیدها یا پمپ های برون ریز و همچنین انتقال مقاومت از طریق پلاسمیدها از سوی دیگر حساسیت به این آنتی بیوتیکها کاهش یافته است (۱۶، ۱۵). مطالعات نشان می دهد شیوع بتالاکتاماز در بیماران بستری بیشتر از بیماران سرپایی است. ژن آنزیم های بتا لاکتاماز طیف گستردہ به طور شایع بر روی عناصر خارج کروموزمی (پلاسمیدی) و به طور نادر بر روی کروموزوم قرار دارد. همانطور که گفته شد این مقاومت ها توسط مکانیسم های مختلف به باکتری ها منتقل می شود. شیوع این مقاومت ها ابتدا از آلمان گزارش شد و سپس از سراسر اروپا گزارش شد. در حال حاضر در تمام نقاط دنیا به طور گسترده شایع می باشد. انتروباتکریاسه و بهویژه کلبسیلا پنومونیه و اشریشیا کلی سهم مهمی در اپیدمی ها را به خود اختصاص می دهند (۱۹، ۱۸).

نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان دهنده بالا بودن میزان شیوع مقاومت در سویه های اشریشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه مولد ESBLs در بین بیماران بستری و سرپایی مراجعت کننده به بیمارستان میlad تهران است. میزان شیوع این مقاومت ها

در این مطالعه میزان فراوانی سویه های اشریشیا کلی تولید کننده بتا لاکتاماز طیف گستردہ ۲۱٪ بود. مطالعه Hawkey و همکارانش برای تعیین شیوع باکتری های تولید کننده ESBLs در کشورهای آسیائی، نشان داد میزان شیوع آن در کشورهای مختلف متفاوت است(۹) در مطالعه نامبرده گان گزارشی از ایران نیامده است. تعداد مطالعات انجام شده در باره شیوع سویه های اشریشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه تولید کننده ESBLs در کشور ما نسبتاً محدود است و مطالعات در این خصوص پیشینه زیادی ندارد. در مطالعه فاضلی و همکاران از ۲۷۸ نمونه اشریشیا کلی ۵۳/۹٪ قادر به تولید ESBLs بودند. در مطالعه مهرگان و همکاران هم شیوع سویه های اشریشیا کلی تولید کننده بتالاکتاماز ۱۶٪ گزارش گردید(۳). این میزان تقریباً شبیه به مطالعه حاضر است. در مطالعه نور امیر مظفری و همکاران میزان شیوع ESBL در اشریشیا کلی تولید کننده بتالاکتاماز ۱۶٪ گزارش گردید(۳). این میزان تقریباً شبیه به مطالعه حاضر است. در مطالعه نور امیر مظفری و همکاران میزان شیوع ESBL در اشریشیا کلی جدا شده ۴۱/۵٪ اعلام شده است(۱۰).

میزان حساسیت سویه های مولد ESBLs در این مطالعه نسبت به نیتروفورانتوئین ۸۰٪ برای اشریشیا کلی و ۳۳٪ برای کلبسیلا پنومونیه است. در مطالعه مهرگان و همکاران میزان حساسیت اشریشیا کلی به نیتروفورانتوئین ۹۴٪ گزارش شده است که اندکی از نتیجه مطالعه حاضر بالاتر است (۳). همچنین در مطالعه امین زاده و همکاران این میزان ۷۸٪ گزارش گردید(۴) که اندکی کمتر از نتیجه ما می باشد. در همان مطالعه این میزان برای کلبسیلا پنومونیه نیز ۱۹٪ گزارش شده است (۴). این تفاوت ها می تواند به علت نوع آنتی بیوتیک تجویز شده در بیمارستان ها باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد میزان حساسیت سویه اشریشیا کلی مولد بتا لاکتاماز طیف گستردہ به آمیکاسین ۴۶٪، به جنتامايسین ۵۰٪ و به تری متون ۴۶٪ سولفاماتاکسازول ۲۰٪ است. در مطالعه فاضلی و همکاران بر روی ۲۷۸ سویه اشریشیا کلی حساسیت به آمیکاسین، جنتامايسین و به تری متون پریم- سولفاماتاکسازول به ترتیب ۴۳٪ و ۴۳٪ و ۲۹٪ بود(۱۰). همچنین در مطالعه حاضر میزان حساسیت اشریشیا کلی مولد بتا لاکتاماز طیف گستردہ به افلوکساسین و نالیدیکسیک اسید به ترتیب ۳۰٪ و ۲۴٪ بود که در مطالعه فاضلی و همکاران به ترتیب ۲۰٪ و ۲۰٪ اعلام شده است (۱۰). در این مطالعه حساسیت سویه های اشریشیا کلی مولد بتا لاکتاماز طیف گستردہ به تراسیکلین ۲۱٪ بود. طی مطالعه ای در اسپانیا این میزان ۰٪ گزارش گردید (۱۲).

ارگانیسم‌های تولید کننده بتالاکتامار امری ضروری به نظر می‌رسد.

در افراد بستره در مقایسه با بیماران سرپائی بالا است. لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه و ضرورت کنترل بیشتر و همچنین کاهش مصرف آنتی بیوتیک برای کاهش میزان

فهرست مراجع:

- 1) Astal ZE, Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in the Gaza Strip. *Singapor Med J*. 2005; **46**:457-59.
- 2) Kader AA, Kumar AK. Extended – Spectrum beta – lactamase in urinary isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and other gram – negative bacteria in a hospital in Eastern Province, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005; **26** : 956 – 959.
- 3) Mehrgan H, Rahbar M. Prevalence of extended – spectrum beta – lactamase-producing *Escherichia coli* in a tertiary care hospital in Tehran. *Iran J Antimicrob Agents*. 2008; **31**: 147 – 51.
- 4) Aminzadeh Z, Sadat Kashi M , Sha'bani M. Bacteriuria by Extended spectrum Beta-lactamase – producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: isolates in a governmental hospital in South of Tehran, Iran. *Iran j Kidney Dis*. 2008 ; **2**: 197 – 200.
- 5) Khanfar HS, Bindaryna Km , Senok AC, Botta GA. Extended spectrum beta – lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. *J Infect Dev Ctries*. 2009; **3**: 295 -9.
- 6) Mahon C.R , Manuselis G. *Textbook of diagnostic mrcrobiology* . 1st ed. Philadelphia; W. B. Sanders . 1995;PP: 58-7
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Document M100 – S14. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
- 8) Bush K, Flamm PK, Ohringer S, Singer SB, Summerill R, Bonner DP. Effect of clavulanic acid. On activity of B- lactam antibiotics in *Serratia marcescens* isolates producing both a TEM – B – lactamase and a chromosomal cephalosporinase. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; **35**: 2203- 2208.
- 9)Hawkey PM. Prevalence and locality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia *Clin Microbiol Infect.* 2008 ;**14** (Suppl)1:159-65.
- 10) فاضلی. ح ، حسینی. م، محمدی قلابی، پ. فراوانی و الگوی مقاومت دارویی اشرشیاکلی‌های تولید کننده بتالاکتاماز وسیع الطیف در نمونه‌ای کلینیکی بیمارستانی الزهرا (س) اصفهان – ۱۳۸۶، مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران ۱۳۸۷، صص ۵۸ تا ۶۴
- (11) امیر مظفری. ن، فروهش تهرانی ، هـ ، طراف لنگرودی، ز. بررسی مقاومت دارویی ناشی از بتالاکتاماز وسیع الطیف در اشرشیا کولی با مقاومت چند گانه دارویی در بیماران بستره - مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران ۱۳۸۷ ، شماره ۵۹، صص ۳۹ تا ۴۵.
- 12) Sorlozano A, Gutierrez J, Romero JM, Dios Luna J, Damas M, Piedrolo G .Activity in vitro of twelve antibiotics against clinical isolates of extended-spectrum B-lactamase producing *Escherichia coli*.*J Basic Microbiol* 2007;47:413-416.
- 13) Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta – lactamase (ESBL) Producing *E. coli* compared to non - ESBL producing *E. coli*. *J Infect*. 2007; **55**: 254-9.
- 14) Tzouvelekis LS, Bonoma RA SHV –type beta –lactamases Curr PharmDes.1999;5(11):847-64.
- 15) Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, et al , Epidemiology and SuccessfulControl of a large Outbreak Due to *Klebsiella Pneumoniae* Producing Extended – Spectrum Beta Lactamases. *Antimicrob . Agents Chemother* 1998; **42** : 52 – 58.
- 16) Kausar J, Afia Z, Rumina H. Frequency and sensitivity pattern of extended – spectrum beta – lactamases – producing isolates in a tertiary care hospital laboratory of Pakistan. *Pak Med Assoe*. 2005; **55** : 436-439.
- 17) Poole K. Resistanco to β - lactam antibiotic. *Cell Mol lifeSei* 2004; **61** :2200 – 2223.
- 18) Gniadkowski M, Schnider I , Jungwirth R, Hryniewicz W, Bauernfeind A. Seftazidime – restitant *Enterobacteriaceae* isolates from three Polish hospitals: dentification of there novel TEM and ShV – 5- type extended spectrum beta- lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 520 – 20
- 19)Li WC, Huang FY , Liu CP , Weng LC, Wnag NY , Chiu NC , et al Ceftriaxone resistance of nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates in northern Taiwan attributable to production of CTX – M – 14 and CMY-2 β - lactamases . *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 3237 – 43.