

Multidrug and Cross-resistance Pattern of ESBL-producing Enterobacteriaceae Agents of Nosocomial Infections in Intensive Care Units

Mohammad Sadegh Rezai¹,
Masoumeh Bagheri-nesami²,
Azin Hajalibeig³,
Fatemeh Ahangarkani⁴

¹ Associate Professor, Infectious Diseases Research Center with focus on Nosocomial Infection, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Medical- Surgical Nursing, Infectious Diseases Research Center with focus on Nosocomial Infection, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Resident in Pediatrics, Infectious Diseases Research Center with focus on Nosocomial Infection, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ PhD Student in Medical Mycology, Antimicrobial Resistance Research Center, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 27, 2016 ; Accepted December 14, 2016)

Abstract

Background and purpose: Multiple drug resistance in Enterobacteriaceae has restricted the available options for treatment of infections caused by these bacteria. The aim of this study was to investigate the pattern of multidrug resistance and cross-resistance in Enterobacteriaceae causing nosocomial infections in intensive care units during 2014-2015 in eighteen governmental hospitals in Mazandaran province, Iran.

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study was performed in which antibiotic susceptibility test to routinely antibiotics was determined by MIC method and "broth micro-dilution" was done according to CLSI.

Results: A total of 35 strains including *Klebsiella pneumoniae* (24), *Escherichia coli* (6), and *Enterobacter* spp (5) were extended-spectrum β -lactamases producer. The prevalence of multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterobacter* spp were 95.83%, 66.6%, and 80%, respectively. Among the isolates 28.57% exhibited cross-resistance to aminoglycoside antibiotics and 40% were found with cross-resistance to third- and fourth-generation cephalosporins.

Conclusion: Regarding the high prevalence of multidrug resistance and the emergence of cross-resistance to different categories of antibiotics among Enterobacteriaceae causing nosocomial infection, more effective measures should be taken including implementation of infection control programs, isolation of patients infected by multidrug resistance bacteria, and antibiotic stewardship in hospitals.

Keywords: multiple drug resistance, cross-resistance, nosocomial infections, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, intensive care units

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (144): 39-49 (Persian).

بررسی الگوی مقاومت چندگانه و متقاطع انتروباکتریاسه های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف عامل عفونت های بیمارستانی در بخش های مراقبت ویژه

محمد صادق رضایی^۱

معصومه باقری نسامی^۲

آذین حاج علی بیگ^۳

فاطمه آهنگرکانی^۴

چکیده

سابقه و هدف: مقاومت چند دارویی در انتروباکتریاسه ها، گزینه های موجود برای درمان عفونت های جدی ناشی از این باکتری ها را محدود کرده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی الگوی مقاومت چندگانه و مقاومت متقاطع انتروباکتریاسه های مسبب عفونت های بیمارستانی در بخش های مراقبت ویژه در هجده بیمارستان های دولتی استان مازندران طی سال های ۱۳۹۳-۱۳۹۴ می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت توصیفی مقطعی انجام شد. حساسیت انتروباکتریاسه های جدا شده به آنتی بیوتیک های روتین، با روش MIC و به صورت "براث میکرو دیلوژن" طبق استانداردهای CLSI تعیین شد.

یافته ها: ۳۵ ایزوله شامل باکتری های کلبسیلا پنومونیه (۲۴ عدد)، اشریشیاکلی (۶ عدد) و انتروباکتر (۵ عدد) تولید کننده آنزیم بتالاکتامازهای وسیع الطیف بودند. شیوع مقاومت چندگانه در کلبسیلا پنومونیه، اشریشیاکلی و انتروباکتر به ترتیب ۹۵/۸۳ درصد، ۶۶/۶ درصد و ۸۰ درصد بوده است. ۲۸/۵۷ درصد از کل نمونه ها نسبت به هر سه آنتی بیوتیک متعلق به خانواده آمینوگلیکوزیدها و ۴۰ درصد از نمونه ها به آنتی بیوتیک های نسل سوم و چهارم سفالوسپورین ها مقاومت متقاطع داشتند.

استنتاج: با توجه به شیوع بالای مقاومت چندگانه و ظهور مقاومت متقاطع آنتی بیوتیکی نسبت به خانواده های مختلف آنتی بیوتیک ها در بین انتروباکتریاسه های عامل عفونت های بیمارستانی، لزوم توجه بیش تر به اقدامات موثر مانند اجرای روش های دقیق تر کنترل عفونت، جداسازی بیماران مبتلا به عفونت های با باکتری های مقاوم چندگانه از دیگر بیماران و اجرای دقیق نظارت آنتی بیوتیک در بیمارستان ها ضروری است.

واژه های کلیدی: مقاومت های چندگانه، مقاومت متقاطع، عفونت های بیمارستانی، اشریشیاکلی، کلبسیلا پنومونیه، انتروباکتر، بخش مراقبت ویژه

مقدمه

عفونت های باکتریایی از علل شایع عفونت های بیمارستانی به خصوص در بخش های مراقبت ویژه می باشند. مقاومت به چند دارو در انتروباکتریاسه ها در بخش های مراقبت ویژه، گزینه های موجود برای درمان عفونت های

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۸۷۹ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail:fkani63@gmail.com

مؤلف مسئول: فاطمه آهنگرکانی - قائم شهر: مرکز آموزشی درمانی رازی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات عفونی با گرایش عفونت های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه پرستاری داخلی و جراحی، مرکز تحقیقات عفونی با گرایش عفونت های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. رزیدنت اطفال، مرکز تحقیقات عفونی با گرایش عفونت های بیمارستانی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشجوی دکتری قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۷/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۷/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۹/۲۴

جدی را محدود کرده است (۲،۱). افزایش مرگ و میر ناشی از عفونت‌های مسبب این باکتری‌ها و افزایش هزینه‌های درمانی به‌طور مستقیم و غیرمستقیم ناشی از بستری شدن طولانی مدت به علت شکست درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، یک نگرانی عمده برای جامعه پزشکی است (۷-۳). نرخ انتروباکتریاسه‌های مقاوم به چند داروی گزارش شده در حال افزایش است و افزایش عفونت با این باکتری‌ها، دیگر به عفونت‌های بیمارستانی در بیماران بستری محدود نشده و شامل عفونت اکتسابی از جامعه نیز می‌باشد (۸). اعضای خانواده انتروباکتریاسه از مهم‌ترین پاتوژن‌های انسانی باکتریایی هستند. سویه‌های اشریشیاکلی، کلبسیلا پنومونیه، پروتئوس و انتروباکتر به خصوص در بخش‌های مراقبت ویژه، بیش‌ترین ایزوله‌های جدا شده از نمونه‌های بالینی هستند که ظهور مقاومت‌های چندگانه در آن‌ها رو به ازدیاد می‌باشد. بر اساس گزارش اتحادیه اروپا، باکتری‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه، بیش‌ترین باکتری‌های با مقاومت‌های چندگانه از خانواده انتروباکتریاسه در اروپا می‌باشند (۹). هم‌چنین افزایش نرخ انتروباکتریاسه‌های مقاوم به چند دارویی گزارش شده در ایالات متحده، حاکی از افزایش نرخ مقاومت چندگانه در اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه از ۷ درصد در سال ۲۰۰۰ به ۱۳ درصد در سال ۲۰۰۸ است (۱۰). در حال حاضر، مشکلات عدم پاسخ به درمان برای انتروباکتریاسه شامل بروز و گسترش مقاومت در مقابل بسیاری از کلاس‌های آنتی‌بیوتیک از جمله پنی‌سیلین‌های وسیع الطیف، سفالوسپورین نسل سوم، فلوروکینولون، آمینوگلیکوزید و کارباپنم‌ها می‌باشد (۹). میکروارگانیزم‌هایی که به یک آنتی‌بیوتیک مقاوم هستند، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگری که مکانیسم اثرشان با آنتی‌بیوتیک اول مشابه باشد، مقاومت نشان می‌دهند که به این مکانیسم، مقاومت‌های متقاطع می‌گویند. این گونه رابطه، اساساً بین آنتی‌بیوتیک‌هایی که از نظر شیمیایی شبیه هستند، دیده می‌شود. اغلب انتروباکتریاسه‌های با مقاومت چندگانه، تولیدکننده آنزیم بتالاکتاماز هستند و

حضور این آنزیم سبب ایجاد مقاومت‌های متقاطع می‌شود که باکتری با یک مکانیسم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کامل یک کلاس از آنتی‌بیوتیک‌ها (سفالوسپورین‌ها) مقاوم می‌شود (۱۱). مقاومت متقاطع در انتروباکتریاسه‌های با مقاومت چندگانه می‌تواند خود را به صورت مقاومت نسبت به خانواده‌های مختلف از آنتی‌بیوتیک‌ها نیز نشان دهد؛ مانند حضور افلوکس پمپ‌ها در انتروباکتریاسه‌ها که آنتی‌بیوتیک‌های کلاس‌های مختلف را به میزان گسترده‌ای به خارج از سلول باکتری پمپ می‌کنند (۱۲). مطالعات انجام شده نشان‌دهنده روند افزایشی مقاومت انتروباکتریاسه‌ها به خصوص به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌باشند (۱۶-۱۳). ظهور انتروباکتریاسه‌های مقاوم به بتالاکتام‌ها توسط مکانیسم‌های ژنتیکی مختلف صورت می‌گیرد، به خصوص که این گونه‌های باکتریایی، توانایی کسب پلاسمید دارای ژن‌های کدکننده بتالاکتامازها به خصوص ژن‌های عامل بتالاکتامازهای وسیع الطیف را دارا می‌باشد و می‌توانند این ژن‌های مقاومت را به باکتری‌های دیگر در همین خانواده باکتریایی انتقال دهند. استفاده گسترده و اغلب بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها نیز مسبب به وجود آمدن سویه‌های مقاوم به دارو است که قابلیت به دست آوردن مقاومت چندگانه را دارند. تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی متقاطع و شناسایی سویه‌های با مقاومت چندگانه به منظور دست‌یابی به روش‌های صحیح کنترل عفونت بسیار حائز اهمیت هستند (۱۳). اگرچه انتخاب درمان اولیه یک عفونت اغلب به صورت تجربی است، اما در دسترس بودن نتایج آزمایش‌های تعیین حساسیت به انواع آنتی‌بیوتیک‌ها و اطلاع از اپیدمیولوژی و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های شایع عامل عفونت بیمارستانی در هر بیمارستان، جهت جلوگیری از به‌وجود آمدن مقاومت‌های چندگانه ضروری می‌باشد (۱۷). متأسفانه فاصله زیادی بین گسترش مقاومت‌های میکروبی چندگانه و متقاطع با تکامل آنتی‌بیوتیک‌های جدید موثر بر این میکروب‌های مقاوم وجود دارد. بهترین راه حل برای جلوگیری از این مقاومت‌ها، استفاده از شیوه‌های

خوب و پیشرفته و هدفمند کنترل عفونت در بیمارستان هاست. هدف از مطالعه حاضر، در جریان قرار گرفتن و به روز شدن اطلاعات پزشکان و کادر کنترل عفونت از وضعیت الگوی مقاومت های چندگانه و مقاومت متقاطع در سویه های انتروباکتریاسه تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف جدا شده از عفونت های بیمارستانی در بیماران بستری در بخش های ICU، جهت درمان و پیشگیری از گسترش عفونت های مسبب این باکتری ها می باشد.

مواد و روش ها

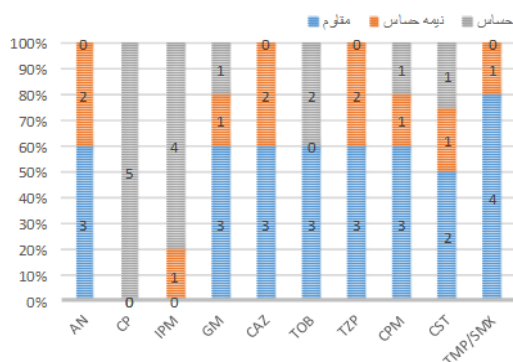
در این مطالعه توصیفی مقطعی، کلیه باکتری های متعلق به خانواده انتروباکتریاسه که به صورت غیر تکراری و متناوب از نمونه های بالینی بیماران بستری مبتلا به عفونت بیمارستانی در بخش های مراقبت ویژه ۱۸ بیمارستان دولتی در استان مازندران طی یک سال جدا شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. عفونت بیمارستانی بر اساس راهنمای کشوری نظام مراقبت عفونت های بیمارستانی تعریف شد (۱۳). انجام این مطالعه با کد طرح ۸۷۹ مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران قرار گرفته است. نمونه های بالینی مورد بررسی شامل زخم های محل جراحی، خلط، ترشحات تراشه، دبریدمان در محل زخم با بافت آلوده، ادرار و خون بود. نمونه برداری توسط سرپرستار بخش مراقبت ویژه انجام شد و نمونه ها به سرعت در محیط کشت انتقالی استوارت به آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان جهت رنگ آمیزی گرم و کشت در محیط های اختصاصی و افتراقی منتقل شد. شناسایی باکتری های مسبب عفونت با توجه به روش های استاندارد میکروبیولوژی شامل روش های شناسایی بیوشیمیایی و آنزیمی تا سطح گونه انجام پذیرفت (۱۴، ۱۵). حساسیت انتروباکتریاسه های جدا شده به آنتی بیوتیک های روتین توسط روش رقت در لوله استاندارد (براث میکرودايلوشن) تعیین شد. MIC به عنوان پایین ترین غلظت یک آنتی بیوتیک که مانع از رشد قابل مشاهده باکتری پس از کشت به مدت ۱۶-۲۰

ساعت است، تعریف شد. معادل سوسپانسیون باکتریایی ۰/۵ استاندارد مک فارلند تهیه و در محیط مولر هینتون براث (MHB) (مرک، آلمان) کشت داده شد. غلظت سریالی آنتی بیوتیک ها از ۱۲۵ μgr/ml تا ۱ μgr/ml تهیه شد. MIC با توجه به توصیه های پروتکل استاندارد CLSI تعیین شد (۱۸). جهت تعیین سویه های انتروباکتریاسه های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف، از روش double-disk synergy test استفاده شد. در این روش از دیسک های ترکیبی cefotaxime (30 μg), cefotaxime / clavulanic acid (30/10 μg), ceftazidime (30 μg), و ceftazidime/clavulanic acid (30/10 μg) استفاده شد و سویه *Escherichia coli* ATCC 25922 به عنوان کنترل مثبت مورد استفاده قرار گرفت (۱۵).

پودر آنتی بیوتیک های مورد استفاده از کمپانی سیگما تهیه شد. آنتی بیوتیک های مورد آزمایش شامل آمیکاسین (AN)، سیپروفلوکساسین (CP)، ایمی پنم (IPM)، جنتامایسین (GM)، سفمتازیدیم (CAZ)، توبرامایسین (TOB)، تازوباکنام-پیراسیلین (TZP)، سفپیم (CPM)، کلیستین (CST) و تری متو پریم-سولفونامید (TMP/SMX) بودند. باکتری هایی که به ۳ یا تعداد بیش تر کلاس آنتی بیوتیکی مقاوم بودند، به عنوان باکتری با مقاومت چندگانه (MDR) تعریف شدند (۱۹). اطلاعات و داده ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ و با استفاده از آزمون های توصیفی جمع آوری و آنالیز شدند. مقاومت متقاطع با استفاده از جدول متقاطع نمونه های مقاوم به دست آمد.

یافته ها

در مجموع از ۱۴۹ ایزوله جدا شده، ۳۵ ایزوله شامل باکتری های کلبسیلا پنومونیه (۲۴ عدد)، اشريشیاکلی (۶ عدد)، انتروباکتر (۵ عدد) تولید کننده آنزیم بتالاکتامازهای وسیع الطیف بودند. اطلاعات مربوط به ایزوله ها در جدول شماره ۱ آمده است. از بین این ۳۵



نمودار شماره ۳: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در جنس انتروباکتر

Amikacin (AN), Ciprofloxacin (CP), Imipenem (IPM), Gentamicin (GM), Ceftazidime (CAZ), Tobramycin (TOB), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefepime (CPM), Colistin (CST), Co-trimoxazole (TMP/SMX)

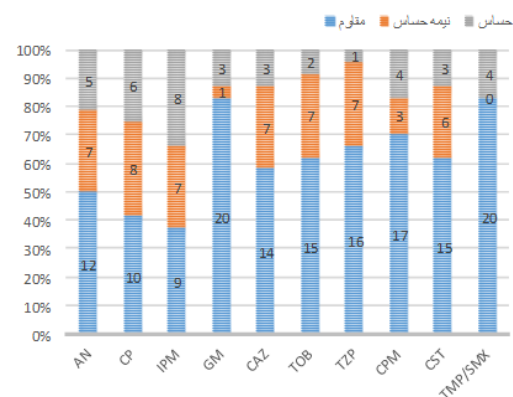
جدول شماره ۳، ۴ و ۵ مقاومت متقاطع را در بین سویه‌های باکتری‌های کلبسیلا پنومونیه، اش‌ریشیاکلی و جنس انتروباکتر نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها نشان می‌دهند. ۲۸/۵۷ درصد از کل نمونه‌ها نسبت به هر سه آنتی‌بیوتیک (آمیکاسین، جنتامایسن و توبرامایسن) متعلق به خانواده آمینوگلیکوزیدها و ۴۰ درصد از نمونه‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم (سفتازیدیم) و چهارم سفالوسپورین‌ها (سفیپم) همزمان مقاوم بودند. ۴۴-۱۰۰ درصد از ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به ای‌می‌پنم نسبت به دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها، مقاومت متقاطع داشتند. در بین ایزوله‌های اش‌ریشیاکلی، مقاومت به سیروفلوکساسین مشاهده نشد و ۲۵-۱۰۰ درصد از ایزوله‌های مقاوم به آمینوگلیکوزیدها نسبت به دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها دارای مقاومت متقاطع بودند. در ایزوله‌های انتروباکتر، مقاومت به ای‌می‌پنم و سیروفلوکساسین دیده نشد، در حالی که ۳۳-۱۰۰ درصد از سویه‌های مقاوم به آمینوگلیکوزیدها، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مقاومت متقاطع داشتند.

بحث

مقاومت‌های چندگانه در انتروباکتریاسه‌ها در دهه‌های اخیر افزایش چشمگیری داشته است که منعکس‌کننده استفاده وسیع از عوامل ضد میکروبی است (۲۲-۲۰). در

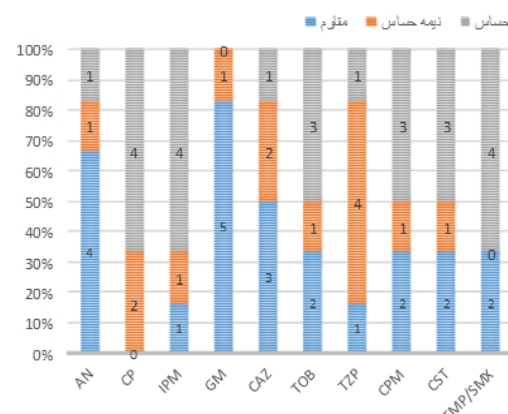
باکتری جدا شده، ۳۱ باکتری شامل کلبسیلا پنومونیه (۲۳ عدد)، اش‌ریشیاکلی (۴ عدد) و انتروباکتر (۴ عدد) دارای مقاومت‌های چندگانه بودند. الگوی حساسیت و مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش در نمودار شماره ۱ تا ۳ برای باکتری‌های کلبسیلا پنومونیه، اش‌ریشیاکلی و انتروباکتر به ترتیب به تصویر کشیده شده است.

در مجموع ۳۰ نوع الگوی مقاومت چندگانه شامل کلبسیلا پنومونیه (۲۲ الگو)، اش‌ریشیاکلی (۴ الگو) و انتروباکتر (۴ الگو) مشاهده شد. الگوی مقاومت چندگانه در جدول شماره ۲ آورده شده است.



نمودار شماره ۴: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در سویه‌های کلبسیلا پنومونیه

Amikacin (AN), Ciprofloxacin (CP), Imipenem (IPM), Gentamicin (GM), Ceftazidime (CAZ), Tobramycin (TOB), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefepime (CPM), Colistin (CST), Co-trimoxazole (TMP/SMX)



نمودار شماره ۵: الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در سویه‌های اش‌ریشیاکلی

Amikacin (AN), Ciprofloxacin (CP), Imipenem (IPM), Gentamicin (GM), Ceftazidime (CAZ), Tobramycin (TOB), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefepime (CPM), Colistin (CST), Co-trimoxazole (TMP/SMX)

جدول شماره ۱: توزیع انتروباکتریاسه های عامل عفونت های بیمارستانی در بخش های مراقبت ویژه

نوع نمونه ها	ترشحات تراشه N=115	ادرار No=29	خون N=5	تعداد کل N=149
باکتری	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
سویه های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده آنزیم بتالاکتامازهای وسیع الطیف	۱۸ (۱۵/۶۵)	۳ (۱۰/۳۴)	۳ (۶۰)	۲۴ (۱۶/۱۰)
سویه های کلبسیلا پنومونیه فاقد آنزیم بتالاکتامازهای وسیع الطیف	۲۵ (۲۱/۷۳)	۲۶ (۸۹/۶۵)	۰	۵۱ (۳۴/۲۲)
جنس انتروباکتر تولید کننده آنزیم بتالاکتامازهای وسیع الطیف	۳ (۲/۶)	۰	۲ (۴۰)	۵ (۳/۳۵)
جنس انتروباکتر فاقد آنزیم بتالاکتامازهای وسیع الطیف	۰	۰	۰	۰
سویه های اشریشیا کلی تولید کننده آنزیم بتالاکتامازهای وسیع الطیف	۶ (۵/۲۱)	۰	۰	۶ (۴/۰۲)
سویه های اشریشیا کلی فاقد آنزیم بتالاکتامازهای وسیع الطیف	۶۳ (۵۴/۷۸)	۰	۰	۶۳ (۴۲/۲۸)

جدول شماره ۲: الگوی مقاومت چندگانه در انتروباکتریاسه های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف عامل عفونت های بیمارستانی

باکتری های با مقاومت چندگانه	تعداد آنتی بیوتیک	تعداد سویه های مقاوم	آنتی بیوتیک ها
۲۳ سویه کلبسیلا پنومونیه	۳	۱	IPM, CAZ, TMP/SMX
	۴	۱	IPM, TZP, CPM, TMP/SMX
	۴	۱	IPM, GM, CAZ, CST
	۵	۱	AN, GM, CAZ, TZP, CPM
	۵	۱	CP, GM, TOB, CST, TMP/SMX
	۶	۱	AN, CP, GM, CAZ, CPM, TMP/SMX
	۶	۱	IPM, GM, TOB, TZP, CST, TMP/SMX
	۶	۱	AN, CP, GM, TZP, CPM, TMP/SMX
	۶	۱	IPM, GM, CAZ, TOB, TZP, CST
	۶	۱	CP, GM, CAZ, TOB, CST, TMP/SMX
	۶	۱	AN, GM, TOB, TZP, CST, TMP/SMX
	۶	۱	GM, CAZ, TOB, TZP, CPM, TMP/SMX
	۷	۱	AN, IPM, GM, CAZ, TZP, CPM, TMP/SMX
	۷	۱	CP, GM, CAZ, TOB, CPM, CST, TMP/SMX
	۷	۱	AN, IPM, GM, TOB, CPM, CST, TMP/SMX
	۸	۱	AN, IPM, GM, CAZ, TZP, CPM, CST, TMP/SMX
	۸	۱	CP, GM, CAZ, TOB, TZP, CPM, CST, TMP/SMX
	۸	۱	AN, CP, GM, TOB, TZP, CPM, CST, TMP/SMX
	۸	۱	AN, IPM, GM, TOB, TZP, CPM, CST, TMP/SMX
	۹	۱	AN, CP, IPM, GM, TOB, TZP, CPM, CST, TMP/SMX
	۹	۱	CP, IPM, GM, CAZ, TOB, TZP, CPM, CST, TMP/SMX
	۱۰	۱	AN, CP, IPM, GM, CAZ, TOB, TZP, CPM, CST, TMP/SMX
۴ سویه اشریشیا کلی	۷	۱	IPM, GM, CAZ, TOB, TZP, CPM, CST
	۵	۱	AN, GM, TOB, CST, TMP/SMX
	۵	۱	AN, GM, CAZ, CPM, TMP/SMX
	۳	۱	AN, GM, CAZ
۴ جنس انتروباکتر	۳	۱	CAZ, TZP, CPM
	۶	۱	AN, IPM, GM, TOB, TZP, TMP/SMX
	۷	۱	AN, GM, CAZ, TOB, CPM, CST, TMP/SMX
	۷	۱	AN, GM, TOB, TZP, CPM, CST, TMP/SMX

Amikacin (AN), Ciprofloxacin (CP), Imipenem (IPM), Gentamicin (GM), Ceftazidime (CAZ), Tobramycin (TOB), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefepime (CPM), Colistin (CST), Co-trimoxazole (TMP/SMX)

جدول شماره ۳: مقاومت متقاطع آنتی بیوتیکی در بین سویه های کلبسیلا پنومونیه

N	AN	CP	IPM	GM	CAZ	TOB	TZP	CPM	CST	TMP/SMX
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
۱۲	■	(۵۰) ۶	(۵۰) ۶	(۹۱/۷) ۱۱	(۵۰) ۶	(۵۸/۳) ۷	(۸۳/۳) ۱۰	(۹۱/۷) ۱۱	(۶۶/۷) ۸	(۹۱/۷) ۱۱
۱۰	■	(۶۰) ۶	(۴۰) ۴	(۹۰) ۹	(۶۰) ۶	(۸۰) ۸	(۷۰) ۷	(۹۰) ۹	(۸۰) ۸	(۱۰۰) ۱۰
۹	(۶۶/۷) ۸	(۴۴/۴) ۴	■	(۷۷/۸) ۷	(۵۵/۶) ۵	(۷۷/۸) ۷	(۷۷/۸) ۷	(۷۷/۸) ۷	(۸۸/۹) ۸	(۱۰۰) ۹
۲۰	(۵۵) ۱۱	(۴۵) ۹	(۳۵) ۷	■	(۶۵) ۱۳	(۷۰) ۱۴	(۷۰) ۱۴	(۷۰) ۱۴	(۷۰) ۱۴	(۵۵) ۱۷
۱۴	(۴۲/۹) ۶	(۴۲/۹) ۶	(۳۵/۷) ۵	(۹۲/۹) ۱۳	■	(۵۷/۱) ۸	(۶۴/۳) ۹	(۷۱/۴) ۱۰	(۷۱/۴) ۱۰	(۷۸/۶) ۱۱
۱۵	(۴۶/۷) ۷	(۵۳/۳) ۸	(۴۶/۷) ۷	(۹۳/۳) ۱۴	(۵۳/۳) ۸	■	(۷۳/۳) ۱۱	(۶۶/۷) ۱۰	(۹۳/۳) ۱۴	(۹۳/۳) ۱۴
۱۶	(۶۲/۵) ۱۰	(۴۳/۸) ۷	(۴۳/۸) ۷	(۸۷/۵) ۱۴	(۵۶/۳) ۹	(۶۸/۸) ۱۱	■	(۸۱/۳) ۱۳	(۶۸/۸) ۱۱	(۸۷/۵) ۱۴
۱۷	(۶۴/۷) ۱۱	(۵۲/۹) ۹	(۴۱/۲) ۷	(۸۲/۴) ۱۴	(۵۸/۸) ۱۰	(۵۸/۸) ۱۰	(۷۶/۵) ۱۳	■	(۵۸/۸) ۱۰	(۸۸/۲) ۱۵
۱۵	(۵۳/۳) ۸	(۵۳/۳) ۸	(۵۳/۳) ۸	(۹۳/۳) ۱۴	(۵۳/۳) ۸	(۹۳/۳) ۱۴	(۷۳/۳) ۱۱	(۶۶/۷) ۱۰	■	(۹۳/۳) ۱۴
۲۰	(۵۵) ۱۱	(۵۰) ۱۰	(۴۵) ۹	(۸۵) ۱۷	(۵۵) ۱۱	(۷۰) ۱۴	(۷۰) ۱۴	(۷۵) ۱۵	(۷۰) ۱۴	■

Amikacin (AN), Ciprofloxacin (CP), Imipenem (IPM), Gentamicin (GM), Ceftazidime (CAZ), Tobramycin (TOB), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefepime (CPM), Colistin (CST), Co-trimoxazole (TMP/SMX)

جدول شماره ۴: مقاومت متقاطع آنتی بیوتیکی در بین سویه های اشریشیا کلی

	N	AN	CP	IPM	GM	CAZ	TOB	TZP	CPM	CST	TMP/SMX
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
AN	۴	■	۰	۰	۳ (۷۵)	۲ (۵۰)	۱ (۲۵)	۰	۱ (۲۵)	۱ (۲۵)	۲ (۵۰)
CP	۰	۰	■	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
IPM	۱	۰	۰	■	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰
GM	۴	۳ (۷۵)	۰	۱ (۲۵)	■	۳ (۷۵)	۲ (۵۰)	۱ (۲۵)	۲ (۵۰)	۲ (۵۰)	۲ (۵۰)
CAZ	۳	۲ (۶۶/۷)	۰	۱ (۳۳/۳)	۱ (۱۰۰)	■	۱ (۳۳/۳)	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۱ (۳۳/۳)
TOB	۲	۱ (۵۰)	۰	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	■	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۱ (۵۰)
TZP	۱	۰	۰	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	■	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰
CPM	۲	۱ (۵۰)	۰	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۲ (۱۰۰)	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	■	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)
CST	۲	۱ (۵۰)	۰	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	■	۱ (۵۰)
TMP/SMX	۲	۲ (۱۰۰)	۰	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	۰	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	■

Amikacin (AN), Ciprofloxacin (CP), Imipenem (IPM), Gentamicin (GM), Ceftazidime (CAZ), Tobramycin (TOB), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefepime (CPM), Colistin (CST), Co-trimoxazole (TMP/SMX)

جدول شماره ۵: مقاومت متقاطع آنتی بیوتیکی در جنس انتروباکتر

	N	AN	CP	IPM	GM	CAZ	TOB	TZP	CPM	CST	TMP/SMX
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
AN	۳	■	۰	۰	۳ (۱۰۰)	۱ (۳۳/۳)	۳ (۱۰۰)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۳ (۱۰۰)
CP	۰	۰	■	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
IPM	۰	۰	۰	■	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
GM	۳	۳ (۱۰۰)	۰	۰	■	۱ (۳۳/۳)	۳ (۱۰۰)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۳ (۱۰۰)
CAZ	۳	۱ (۳۳/۳)	۰	۰	۱ (۳۳/۳)	■	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)
TOB	۳	۳ (۱۰۰)	۰	۰	۳ (۱۰۰)	۱ (۳۳/۳)	■	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۳ (۱۰۰)
TZP	۳	۲ (۶۶/۷)	۰	۰	۲ (۶۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)	■	۲ (۶۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)
CPM	۳	۲ (۶۶/۷)	۰	۰	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)	■	۲ (۶۶/۷)	۲ (۶۶/۷)
CST	۲	۲ (۱۰۰)	۰	۰	۲ (۱۰۰)	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	■	۲ (۱۰۰)
TMP/SMX	۴	۳ (۷۵)	۰	۰	۳ (۷۵)	۲ (۵۰)	۳ (۷۵)	۲ (۵۰)	۲ (۵۰)	۲ (۵۰)	■

Amikacin (AN), Ciprofloxacin (CP), Imipenem (IPM), Gentamicin (GM), Ceftazidime (CAZ), Tobramycin (TOB), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Cefepime (CPM), Colistin (CST), Co-trimoxazole (TMP/SMX)

این مطالعه انتروباکتریاسه های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف، علاوه بر مقاومت نسبت به سفالوسپورین ها، مقادیر بالایی از مقاومت نسبت به خانواده های مختلف فلوروکینولون، آمینو گلیکوزید و کارباپنم ها از خود نشان دادند. نزدیک به ۸۰ درصد از موارد مقاومت چند گانه در سویه های کلبسیلا نسبت به ۵ تا ۱۰ آنتی بیوتیک مختلف مقاوم بودند. با این که کرباپنم ها به عنوان آخرین راه حل درمان در برابر عفونت های ناشی از مقاومت های چند گانه در ارگانیزم های گرم منفی در نظر گرفته شده اند، ۵۰ درصد از سویه های کلبسیلا با مقاومت چند گانه در مطالعه ما دارای مقاومت به ایمی پنم بوده اند. این یافته نگران کننده است و نشان دهنده محدودیت رژیم های درمانی آنتی بیوتیکی است. همانند مطالعه ما، افزایش مقاومت نسبت به کارباپنم ها

در مطالعات Naas و همکاران در فرانسه، Bratu و همکاران در ایالات متحده امریکا، Kwak و همکاران در کره جنوبی نیز گزارش شده است (۲۳-۲۵). مقاومت به کارباپنم در کلبسیلا پنومونیه به طور طبیعی وجود ندارد و عمدتاً به دلیل کسب کارباپنم-هیدرولیز β لاکتاماز می باشد و این نشان دهنده حمل ژن های مقاومت به کارباپنم علاوه بر ژن های تولید کننده آنزیم های بتالاکتامازهای وسیع الطیف در ایزوله های جدا شده در مطالعه ما می باشد (۲۶). در عفونت های شدید ناشی از انتروباکتریاسه های تولید کننده آنزیم های بتالاکتامازهای وسیع الطیف، استفاده از سفیم بحث برانگیز بوده و به علت شکست درمانی، به تنهایی نمی توان بهره برد و باید در کنار آنتی بیوتیک های کینولون و آمیکاسین تجویز شود (۲۷). در حالی که در مطالعه ما، مقاومت متقاطع

سفیم نسبت به سیپروفلوکساسین، ۵۲ درصد، نسبت به آمیکاسین ۶۴ درصد و نسبت به ایمینم ۴۱ درصد بوده است. کلیستین که آنتی-بیوتیکی با عوارض نورو توكسیك یا نورو توكسیك می باشد، در موارد ضروری می تواند در درمان عفونت های مقاوم چند گانه به صورت امپایریك استفاده شود، با این حال مقاومت متقاطع کلیستین نسبت به آنتی بیوتیک های دیگر در مطالعه ما از ۵۳ درصد تا ۹۳ درصد گزارش شده است. در مطالعه ما، ۴۰ درصد از کلبسیلاها نسبت به آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. نزدیک به نتایج ما، Tolun و همکاران مقاومت نسبت به این آنتی بیوتیک را در ترکیه، ۳۴ درصد گزارش کردند، اما ۳۰ درصد از کلبسیلاهای مقاوم به سیپروفلوکساسین در ترکیه تولید کننده آنزیم های بتالاکتامازهای وسیع الطیف بوده اند (۲۸).

در مطالعه ما، بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ها، در باکتری اشیشیاکلی نسبت به خانواده آمینو گلیکوزیدها بوده است. به ترتیب ۶۷ درصد و ۸۳ درصد از ایزوله های اشیشیاکلی نسبت به آمیکاسین و جنتامایسین مقاوم بودند. Gad و همکاران در مصر، مقاومت نسبت به آمینو گلیکوزیدها را در باکتری اشیشیاکلی نزدیک به ۳۰ درصد گزارش کردند (۲۹). در حالی که در مطالعه ما، نسبت به سیپروفلوکساسین هیچ مقاومتی دیده نشد. مقاومت به کوتریموکسازول ۳۳ درصد بوده است. بیشترین مقاومت چند گانه در ایزوله های اشیشیاکلی، مقاومت ۷ دارویی بوده است. در مطالعه قبلی ما، میزان مقاومت نسبت به آمینو گلیکوزیدها و فلورو کینولون ها به ترتیب ۳۴ درصد و ۷۶ درصد در باکتری اشیشیاکلی بود (۱۳). این عدم همخوانی نتایج حتی در یک منطقه جغرافیایی می تواند به علت کم بودن تعداد نمونه ها در مطالعه حاضر و نوع نمونه های مورد بررسی باشد. به طور مثال، تمامی نمونه های مورد بررسی ما، تولید کننده آنزیم های بتالاکتامازهای وسیع الطیف بوده اند و همراهی ژن های مقاومت

آمینو گلیکوزیدی در سویه های تولید کننده آنزیم های بتالاکتامازهای، قبلاً در مطالعات مختلف تایید شده است و بالا بودن میزان مقاومت نسبت به آمینو گلیکوزیدها در مطالعه ما تعجب برانگیز نیست (۳۱،۳۰). در مطالعه ما بین انتروباکترهای جدا شده، بیشترین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک های سیپروفلوکساسین و ایمینم با حساسیت ۱۰۰ درصد بوده است. بیشترین الگوی مقاومت چند گانه، مقاومت ۷ آنتی بیوتیکی بوده است. در مطالعه قبلی ما که بر روی باکتری های جدا شده از بیماران مبتلا به سینوزیت بود، نیز بیشترین میزان مقاومت چند گانه مقامت نسبت به ۷ آنتی بیوتیک بوده است؛ اما مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین در انتروباکترها در مطالعه قبلی، ۳۷ درصد بود، در حالی که در این مطالعه، نمونه مقاوم به سیپروفلوکساسین مشاهده نشد (۱۵). بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک کوتریموکسازول بوده است که با میزان مقاومت در سویه های تولید کننده آنزیم های بتالاکتامازهای وسیع الطیف در استرالیا (۸۶ درصد)، آفریقای جنوبی (۹۱ درصد) و سنگاپور (۸۳ درصد) مطابقت دارد (۳۲) و بیشترین مقاومت متقاطع را این آنتی بیوتیک نسبت به آمیکاسین و جنتامایسین که هر دو از خانواده آمینو گلیکوزیدها می باشند، از خود نشان داد. در کل باید خاطر نشان کرد که اگرچه ایمینم، موثرترین آنتی بیوتیک در برابر انتروباکتریاسه ها گزارش شد، اما ظهور مقاومت نسبت به کاربامپنم ها (۲۸/۶ درصد) در ایزوله های با مقاومت چند گانه در مطالعه ما هشدار دهنده می باشد. عفونت های ناشی از باکتری های مقاوم به کاربامپنم ها، معمولاً مرتبط با عفونت های همراه با ونتیلاتور، کاتترهای ادراری یا دیگر وسایل در بخش های مراقبت ویژه می باشد. اهمیت شناسایی و اسکرین مقاومت به کاربامپنم ها در سویه های تولید کننده آنزیم های بتالاکتامازها برای پزشکان و ستینگ کنترل عفونت، نه تنها برای درمان بیماران مبتلا به این عوامل عفونی است، بلکه برای اتخاذ تصمیمات آینده برای درمان و پیشگیری نیز مهم می باشد، زیرا

از دیگر بیماران و اجرای دقیق نظارت آنتی‌بیوتیک در بیمارستان‌ها ضروری است.

سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تصویب این پروژه (کد طرح ۸۷۹) نهایت تشکر و سپاسگزاری را می‌نماییم. این مقاله منتج از پایان‌نامه دستیاری اطفال دکتر آذین حاج علی بیگ می‌باشد.

باکتری‌های مولد مقاومت این آنتی‌بیوتیک‌ها به آسانی ژن‌های مقاومت خود را به باکتری‌های دیگر منتقل می‌کنند (۳۳). شیوع بالای مقاومت چندگانه و ظهور مقاومت متقاطع آنتی‌بیوتیکی نسبت به خانواده‌های مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها در بین انتروباکتریاسه‌های عامل عفونت‌های بیمارستانی در مطالعه ما، لزوم توجه بیش‌تر به اقدامات موثر مانند اجرای روش‌های دقیق‌تر کنترل عفونت، جداسازی بیماران مبتلا به عفونت‌های چندگانه

References

1. MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med* 2016; 32(1): 25-37.
2. Davoudi AR, Najafi N, Shirazi MH, Ahangarkani F. Frequency of bacterial agents isolated from patients with nosocomial infection in teaching hospitals of Mazandaran University of medical sciences in 2012. *Caspian J Intern Medicine* 2014; 5(4): 227-231.
3. Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75(2): 115-120.
4. Bradford PA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Wise MG, Hackel M, Sahm DF. Correlation of beta-Lactamase Production and Colistin Resistance among Enterobacteriaceae Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60(3): 1385-1392.
5. Cherati JY, Shojai J, Chaharkameh A, Rezai MS, Khosravi F, Rezai F, et al. Incidence of nosocomial infection in selected cities according NISS software in Mazandaran province. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2015; 24(122): 64-71 (Persian).
6. Eslami G, Rezaie MS, Salehifar E, Rafiei A, Langaee T, Rafati MR, et al. Epidemiology of extended spectrum beta lactamases producing *E. coli* genes in strains isolated from children with urinary tract infection in north of Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2016; 25(132): 270-279 (Persian).
7. Ghasemian R, Ahanjan M, Fatehi E, Shokri M. Prevalence and Antibiotic Resistance Pattern of *Acinetobacter* Isolated from Patients Admitted in ICUs in Mazandaran, Northern Iran. *Global Journal of Health Science* 2016; 8(11): 112-119.
8. Savard P, Perl TM. A call for action: managing the emergence of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in the acute care settings. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25(4): 371-377.
9. Mancini A, Verdini D, La Vigna G, Recanatini C, Lombardi F, Barocci S. Retrospective analysis of nosocomial infections in an Italian tertiary care hospital. *New Microbiol* 2016; 39(9): 197-205.
10. Savard P, Perl TM. A call for action: managing the emergence of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in the acute care settings. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25(4): 371-377.

11. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infec Dis* 2016; 26(6): 583-594.
12. Blair JM, Richmond GE, Piddock LJ. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiol* 2014; 9(10): 1165-1177.
13. Rezai MS, Salehifar E, Rafiei A, Langaee T, Rafati M, Shafahi K, et al. Characterization of Multidrug Resistant Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* among Uropathogens of Pediatrics in North of Iran. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 309478.
14. Behzadnia S, Davoudi A, Rezai MS, Ahangarkani F. Nosocomial infections in pediatric population and antibiotic resistance of the causative organisms in north of iran. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(2): e14562.
15. Rezai MS, Pourmousa R, Dadashzadeh R, Ahangarkani F. Multidrug resistance pattern of bacterial agents isolated from patient with chronic sinusitis. *Caspian J Intern Med* 2016; 7(2): 114-119.
16. Saffar MJ, Enayti AA, Abdolla IA, Razai MS, Saffar H. Antibacterial susceptibility uropathogens in 3 hospitals, Sari, Islamic Republic of Iran, 2002-2003. *East Mediterr Health J* 2008; 14(3): 556-563.
17. Licker M, Anghel A, Moldovan R, Hogeia E, Muntean D, Horhat F, et al. Genotype-phenotype correlation in multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in Western Romania. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(10): 1888-1894.
18. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute 2015; 35(3): M100-S23.
19. Huang L-Y, Lu P-L, Chen T-L, Chang F-Y, Fung C-P, Siu L. Molecular characterization of β -lactamase genes and their genetic structures in *Acinetobacter* genospecies 3 isolates in Taiwan. *Antimicrob Agents CH* 2010; 54(6): 2699-2703.
20. Hou X-h, Song X-y, Ma X-b, Zhang S-y, Zhang J-q. Molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Braz J Microbiol* 2015; 46(3): 759-768.
21. Eslami G, Salehifar E, Behbudi M, Rezai MS. The rational use of amikacin in bualisina hos J Mazandaran Univ Med Sci. 2013; 23(100): 2-9 (Persian).
22. Ghaffari J, Khalilian A, Salehifar E, Khorasani E, Rezaii MS. Effect of zinc supplementation in children with asthma: A randomized, placebo-controlled trial in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2014; 20(6): 391-396.
23. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1257-1263.
24. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1430-1435.
25. Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, Chung JW, Jeong JY, Kim NJ, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist* 2005; 11(2): 165-169.

26. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(6): 321-331.
27. Nogueira Kda S, Daur AV, Reason IT, Gales AC, Costa LM. Cefepime versus extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(2): 167-169.
28. Tolun V, Kucukbasmaci O, Torumkuney-Akbulut D, Catal C, Ang-Kucuker M, Ang O. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(1): 72-75.
29. Gad GF, Mohamed HA, Ashour HM. Aminoglycoside resistance rates, phenotypes, and mechanisms of Gram-negative bacteria from infected patients in upper Egypt. *PLoS One* 2011; 6(2): e17224.
30. Livermore D, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β -lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(3): 409-424.
31. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Drugs* 2003; 63(4): 353-365.
32. Bell J, Turnidge J, Jones R. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in the Asia-Pacific region: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(12): 3989-3993.
33. Bagheri-Nesami M, Rafiei A, Eslami G, Ahangarkani F, Rezai MS, Nikkhah A, Hajalibeig A. Assessment of extended-spectrum β -lactamases and integrons among Enterobacteriaceae in device-associated infections: multicenter study in north of Iran. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 2016; 5(1): 52.