ORIGINAL ARTICLE

Determination of Carbapenemase-Producing OXA- 48 and KPC Genes in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli Isolated from Infectious Samples of Cardiovascular Patients Hospitalized in Sari Fatemeh Al-Zahra Heart Hospital

Mina Owrang[1],
Ebrahim Taheri Hossein Abad[2],
Shakiba Shafaie[3]

[1] Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Sari Branch, Iran
[2] MSc, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran
[3] PhD in Microbiology, Fatemeh Al-Zahra Hospital, Sari, Iran

(Received May 21, 2024; Accepted December 2, 2024)

Abstract

Background and purpose: Antibiotic resistance remains a serious problem for human health and continues to impact patients in hospitals worldwide. Carbapenem antibiotics are frequently used as the last line of treatment for infections caused by Gram-negative bacteria. The primary mechanism of resistance to carbapenems is the production of carbapenemase enzymes. This study aimed to determine the frequency of carbapenemase-encoding genes including *OXA-48* and *KPC*, in antibiotic-resistant Gram-negative bacilli isolated from infectious samples collected from cardiovascular patients hospitalized in the wards of Fatemeh Al-Zahra Heart Hospital in Sari in 2022.

Materials and methods: In this descriptive cross-sectional study, conducted from January 2022 to June 2022, 61 samples were collected from hospitalized cardiovascular patients. All bacterial isolates were identified using standard biochemical methods. The antimicrobial susceptibility pattern of the isolates was assessed using the disc diffusion test (DDT) in accordance with Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Polymerase chain reaction (PCR) was employed to confirm the presence of *OXA-48* and *KPC* genes.

Results: A total of 61 clinical samples were analyzed. The most frequently collected samples from patients included urine (52.45%), trachea (29.50%), wound (11.47%), and surgical site secretions (3.27%). The most common types of bacteria isolated were *E. coli* (86.27%), *Enterobacter* (67.19%), *Pseudomonas* (67.19%), and *Citrobacter* (16.39%). Additionally, highest rates of bacterial resistance were observed against ceftazidime (100%) and imipenem (96.72%). The frequency of *OXA-48*-encoding genes was detected in 8 clinical isolates (13.11%). The bacteria harboring the *OXA-48* gene exhibited 100% resistance to ceftazidime and imipenem. In contrast, the *KPC* gene was not detected in any of the isolates. Among the bacterial species analyzed, the highest frequency of the *OXA-48* gene was observed in *Enterobacter* isolates.

Conclusion: The present study demonstrates that the rate of drug resistance as well as the production of beta-lactamase enzymes, is significantly high in Gram-negative strains, including members of the Enterobacteriaceae family and *Pseudomonas aeruginosa.* As a result, the management and treatment of infections caused by these bacteria may pose substantial challenges.

Keywords: cardiovascular patients, gram-negative bacilli resistant to antibiotics, carbapenemase, *KPC*, *OXA-48*

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (240): 45-55 (Persian).

Corresponding Author: Mina Owrang- Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Sari, Iran.
(E-mail: mi_owrang@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۴۰ دی سال ۱۴۰۳ (۵۵-۴۵)

فراوانی ژن‌های *OXA48* و *KPC* در باسیل‌های گرم منفی مقاوم به کارباپنم جدا شده از بیماران قلبی- عروقی بستری در بیمارستان فاطمه زهرا ساری

مینا اورنگ[1]
ابراهیم طاهری حسین آباد[2]
شکیبا شفایی[3]

چکیده

سابقه و هدف: مقاومت آنتی‌بیوتیکی همواره به عنوان یک مشکل جدی برای سلامت انسان مطرح بوده است و بیماران را در بیمارستان‌های سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهند؛ آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم اغلب به عنوان آخرین خط درمانی برای عفونت‌های ایجاد شده توسط باکتری‌های گرم منفی مورد استفاده قرار می‌گیرند که مهم‌ترین مکانیسم مقاومت به کارباپنم‌ها تولید آنزیم‌های کارباپنماز می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی ژن‌های کدکننده کارباپنماز شامل *OXA-۴۸* و *KPC* در باسیل‌های گرم منفی مقاوم به آنتی‌بیوتیک، در نمونه‌های عفونی جمع‌آوری شده از بیماران قلبی و عروقی بستری در بخش‌های بیمارستان قلب فاطمه‌الزهرا ساری در سال‌های ۱۴۰۱ الی ۱۴۰۲ انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی- مقطعی، از دی ماه ۱۴۰۱ تا خرداد ۱۴۰۲، ۶۱ نمونه از بیماران قلبی و عروقی بستری در بخش‌های بیمارستان قلب فاطمه‌الزهرا ساری گرفته شد. با استفاده از روش‌های استاندارد بیوشیمیایی، تمامی باکتری‌های جدا شده شناسایی شدند. الگوی حساسیت پادزیستی ایزوله‌ها، به روش DDT(Test Diffusion Disc) با استفاده از دستورالعمل CLSI انجام شد و برای تأیید حضور ژن‌های *OXA-۴۸* و *KPC*، روش PCR انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، در مجموع تعداد ۶۱ نمونه بالینی به‌دست آمد که بیش‌ترین نمونه‌های جمع‌آوری شده از بیماران، نمونه ادرار (۵۲/۴۵ درصد)، تراشه (۲۹/۵۰ درصد)، زخم (۱۱/۴۷ درصد) و ترشحات ناحیه جراحی (۳/۲۷ درصد) بوده است و بیش‌ترین نوع باکتری‌های جدا شده مربوط به *E.coli* (۲۷/۸۶ درصد)، *Entrobacter* (۱۹/۶۷ درصد)، *Pseudomonas* (۱۹/۶۷ درصد)، *Citrobacter* (۱۶/۳۹ درصد) بوده است. هم‌چنین بیش‌ترین مقاومت باکتری‌ها، نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم (۱۰۰ درصد) و ایمی پنم (۹۶/۷۲ درصد) بود. فراوانی ژن‌های *OXA-۴۸* در ۸ ایزوله (۱۳/۱۱ درصد) بالینی نشان داده شده است. بیش‌ترین مقاومت باکتری دارای ژن *OXA-۴۸* نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم و ایمی‌پنم (۱۰۰ درصد) بود. ژن *KPC* در هیچ یک از ایزوله‌ها یافت نشد. هم‌چنین بیش‌ترین فراوانی ژن *OXA-۴۸* در ایزوله‌های انتروباکتر بوده است.

استنتاج: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که میزان مقاومت دارویی و هم‌چنین تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز در سویه‌های گرم منفی مانند خانواده انتروباکتریاسه و *سودوموناس آئروجینوزا* بالا است، بنابراین درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها ممکن است دشوار باشد.

واژه های کلیدی: بیماران قلبی- عروقی، باسیل‌های گرم منفی مقاوم به آنتی‌بیوتیک، کارباپنماز، *KPC*، *OXA-۴۸*

مولف مسئول: مینا اورنگ- ساری: دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاداسلامی واحد ساری E-mail: mi_owrang@yahoo.com
۱. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۲. کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۳. دکتری میکروبیولوژی، بیمارستان فاطمه الزهرا، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۳/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۴/۲ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۹/۱۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

مقدمه

مقاومت آنتی‌بیوتیکی همواره به عنوان یک مشکل جدی برای سلامت انسان مطرح بوده است و بیماران را در بیمارستان‌های سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. از این رو سازمان بهداشت جهانی سال ۲۰۱۱ را به عنوان سال مقاومت آنتی‌بیوتیکی نامید. داروهای کاربا‌پنم با ارزش‌ترین داروها برای درمان عفونت‌های باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو (Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: MDR-GNB) هستند و در ۱۰ سال گذشته مورد استفاده قرارگرفته اند. با این حال، رشد قابل توجهی از ارگانیسم‌های مقاوم به کاربا‌پنم وجود دارد که آسیب شدیدی به سلامت عمومی وارد می‌کند(۲،۱). این کاربا‌پنم‌ها که شامل مروپنم، ارتاپنم و ایمی‌پنم می‌شوند، در دسته آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام قرار می‌گیرند و دارای حلقه بتالاکتام بوده و وسیع‌الطیف هستند. این آنتی‌بیوتیک‌ها به‌عنوان آخرین خط دفاعی برای درمان عفونت‌های ناشی از MDR-GNB و هم‌چنین ارگانیسم‌هایی که بتالاکتامازهای با طیف گسترده تولید می‌کنند، استفاده می‌شوند که برای غربالگری مقاومت به کاربا‌پنم در آزمایشگاه‌ها و بررسی بروز مقاومت از طریق انتقال ژن یا جهش استفاده می‌شوند(۴،۳). مقاومت به کاربا‌پنم‌ها را به دلایل مختلفی از قبیل کاهش بیان پروتئین‌های غشای خارجی، افزایش فعالیت سیستم Efflux و تولید بتا لاکتامازهای کاربا‌پنمازی که می‌توانند کاربا‌پنم‌ها را با عمل هیدرولیز غیر فعال کنند، مرتبط می‌دانند. مقاومت کاربا‌پنمی عمدتاً به دلیل بیان آنزیم کاربا‌پنماز، پمپ افلاکس یا از دست دادن منافذ ورودی یا پورین است. در این میان مهم‌ترین و دشوارترین مکانیسم، تولید آنزیم کاربا‌پنماز است، زیرا روی عناصر ژنتیکی متحرک وجود دارد که به راحتی از یک باکتری به باکتری دیگر مانند *سودوموناس*، *اسینتوباکتر*، *اشرشیاکلی* و گونه‌های *کلبسیلا* قابل انتقال است. بسیاری از محققان روش‌های مختلف تشخیص مقاومت به کاربا‌پنم از جمله کاربا‌پنمازها را مطالعه کرده‌اند(۷-۵). روش‌های تشخیص مقاومت به کاربا‌پنم‌ها، از روش‌های متداول انتشار دیسک و تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (Minimum inhibitory concentration: MIC)، تا روش‌های تشخیص پیشرفته و سریع مانند روش‌های ژنتیکی با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) را در بر می‌گیرد. به علت ارتباط کاربا‌پنمازها با مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و ارتباط با سایر کلاس‌های آنتی‌بیوتیک‌ها، مانند فلوروکینولون‌ها، کوتریموکسازول و آمینوگلیکوزیدها، این مسئله در حال حاضر به یک نگرانی فزاینده در مراکز بهداشتی درمانی در سراسر جهان تبدیل شده است(۱۰-۸). بدین‌منظور این مطالعه با هدف تعیین میزان مقاومت *Enterobacteriaceae*ها و باکتری‌های گرم منفی غیر تخمیری جدا شده از نمونه‌های بالینی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کاربا‌پنم و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و هم‌چنین بررسی ژن‌های کاربا‌پنمازی *KPC* و *OXA-48* در میان باکتری‌های گرم منفی مقاوم به کاربا‌پنم در بیماران قلبی و عروقی بیمارستان فاطمه‌الزهرا ساری انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی- مقطعی، ۶۱ ایزوله‌ی مقاوم به کاربا‌پنم از دی ماه ۱۴۰۱ تا خرداد ۱۴۰۲ از نمونه‌های بالینی بیماران قلبی و عروقی بستری در بخش‌های بیمارستان فاطمه‌الزهرا ساری جمع‌آوری شد و با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی تشخیص داده شدند. پژوهش حاضر دارای کد اخلاق با شناسه IR.IAU.SARI.REC.1402.159 می‌باشد.

آزمایش‌های تشخیص فنوتیپی و تعیین هویت باکتری‌های انترو باکتریاسه

تمامی نمونه‌ها با استفاده از تست‌های استاندارد بیوشیمیایی و میکروبیولوژیکی نظیر اکسیداز، تست

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

SIM، سیمون سیترات، واکنش TSI، اوره آز و MR-VP تعیین هویت شدند. جدایه‌های تعیین هویت شده در محیط عصاره قلب- مغز آگار (BHI) (مرک، آلمان) کشت داده شد و به مدت یک شب در انکوباتور ۳۷ °C نهاده شدند. سپس در روز بعد، نمونه‌ها در محیط LB Broth حاوی ۲۰ درصد گلیسرول کشت داده شد و در فریزر ۷۰°C- نگهداری شدند تا در مراحل بعدی کار مورد استفاده قرار گیرند(۱۲،۱۱).

تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی

تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی نمونه‌های جمع‌آوری شده با آزمون آنتی‌بیوگرام و با روش دیسک دیفیوژن، بر روی محیط مولر هینتون آگار و برطبق دستورالعمل CLSI 2021 انجام شد. دیسک‌های مورد استفاده شامل، سفوتاکسیم(۳۰µg)، سولفامتوکسازول (۳۰µg)، سفازیدیم(۳۰µg)، ایمی‌پنم(۱۰µg)، مروپنم (۱۰µg)، تریمتوپریم(۱۰µg)، ازترونام(۱۰µg)، جنتامایسین(۱۰µg)، آمیکاسین(۳۰µg)، سفپیم و سفوکسیتین(۳۰µg) بودند. سوسپانسیون میکروبی استاندارد با مقایسه لوله نیم مک فارلند تهیه و به روش کشت چمنی، کشت داده شد و پس از گذاشتن دیسک‌های مذکور به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در دمای ۳۵°C انکوبه شدند. قطر هاله عدم رشد هر دیسک با توجه به معیارهای CLSI 2021 اندازه‌گیری و تفسیر شدند. جهت کنترل کیفی در این آزمون از سویه *E.coli* ATCC 25922 استفاده شد.

استخراج DNA

استخراج DNA سویه‌های باکتری، با استفاده از کیت (شرکت پویا ژن آزما) و پس از یک دوره انکوباسیون سویه‌های مورد نظر در محیط نوترینت براث به مدت یک شبانه روز در دمای ۳۷ °C انجام شد(۹).

تست PCR

به منظور شناسایی ژن‌های مورد نظر، واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر انجام شد که واکنش PCR شامل ۱۲/۵ میکرولیتر premix (حاوی dNTP و MgCL2 و آنزیم Taq) (شرکت Ampliqon دانمارک) و ۱ میکرولیتر پرایمر forward (متابیون آلمان)، ۱ میکرولیتر پرایمر reverse (متابیون آلمان)، ۱۰ میکرولیتر آب مقطر rnase free و ۵۰۰ نانو گرم DNA الگو می‌باشد. تکثیر ژن مذکور تحت شرایط استاندارد با استفاده از دستگاه ترمال سیکلر (senso quest آلمان) انجام شد. تمامی واکنش‌ها در ۳۰ سیکل انجام گردید. توالی پرایمرها با اطلاعات توالی نوکلئوتیدی موجود در gene bank مورد بررسی و تایید قرار گرفت که مشخصات آن در مطالعات قبلی نیز آورده شده است. جدول شماره ۱، توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه را نشان می‌دهد(۱۳).

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه

نام ژن	SEQUENCE (5->3)
48- OXA -F	F: TGGTGGCATCGATTATCG
48- OXA -R	R: AGCACTTCTTTTGTGATG
KPC--F	F: TCGAACAGGACTTTGGC
KPC -R	R: GAACCAGCGCATTTTTG

الکتروفورز

پس از انجام PCR، ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱ درصد، حاوی ماده safe ed (Korea, INTRON) به همراه بافر TBE به مدت ۵۰ دقیقه و با ولتاژ ۱۱۰ v الکتروفورز شد. سپس ژل را در دستگاه UV transilluminator قرار داده و با استفاده از طول موج ۳۱۲ نانومتر، باندهای مورد نظر در کنار مارکر مولکولی و کنترل مثبت و منفی مورد بررسی قرار گرفت.

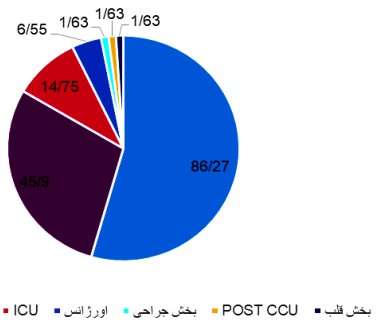
داده‌های پژوهش با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰۲۳ مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به صورت آمار توصیفی (عدد و درصد) گزارش شد.

یافته‌ها

در مجموع تعداد ۶۱ نمونه بالینی از بیماران قلبی و عروقی بستری بیمارستان‌های ساری به دست آمد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

میانگین سنی کل بیماران ۶۶/۰۳ سال بود. تعداد ۲۳ بیمار (۳۷/۷۰ درصد) مرد و ۳۸ بیمار (۶۲/۲۹ درصد) زن بودند. میانگین سنی در مردان و زنان به ترتیب برابر با ۶۶/۵۶ و ۶۵/۵ سال بوده است. از این لحاظ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ میانگین سنی مشاهده نگردید (P=۰/۰۷). بیش‌ترین نمونه‌های به دست آمده به ترتیب مربوط به بخش‌های CCU (۴۵/۹ درصد)، CICU (۸۶/۲۷ درصد)، ICU (۱۴/۷۵)، اورژانس (۶/۵۵ درصد) بوده است (نمودار شماره ۱). کم‌ترین فراوانی به ترتیب مربوط به نمونه حاصل از بخش قلب (۱/۶۳ درصد)، بخش جراحی (۱/۶۳ درصد)، POST CCU (۱/۶۳ درصد) بود. بیش‌ترین نوع نمونه مربوط به کشت نمونه‌های ادرار (۵۲/۴۵ درصد) بوده است. پس از آن هم نمونه‌های تراشه (۲۹/۵۰ درصد)، زخم (۱۱/۴۷ درصد) و ترشحات ناحیه جراحی (۳/۲۷ درصد) بیش‌ترین فراوانی را داشتند. کم‌ترین فراوانی مربوط به نمونه‌های ترشحات استرنوم (۱/۶۳ درصد) و کاتتر (۱/۶۳ درصد) بود. بیش‌ترین نوع باکتری مربوط به *E.coli* (۲۷/۸۶ درصد)، *Entrobacter* (۱۹/۶۷ درصد)، *Pseudomonas* (۱۹/۶۷ درصد)، *Citrobacter* (۱۶/۳۹ درصد) و کم‌ترین فراوانی مربوط به *Kelebsiella* (۸/۱۹ درصد) و *Acinetobacter* (۸/۱۹ درصد) بود.



نمودار شماره ۱: فراوانی نمونه‌های بالینی حاصل از بخش‌های مختلف بیمارستان‌های مورد مطالعه

بیش‌ترین مقاومت باکتری *Entrobacter* نسبت به آنتی‌بیوتیک ایمی پنم و سفتازیدیم (۱۰۰ درصد)، جنتامایسین (۷۵ درصد) و سولفامتوکسازول (۷۵ درصد) و بیش‌ترین حساسیت باکتری، نسبت به آنتی‌بیوتیک سفپیم (۳۳/۳ درصد) مشاهده گردید. بیش‌ترین مقاومت باکتری *Acinetobacter* نسبت به آنتی‌بیوتیک سفپیم، لووفلوکساسین، آزترونام، آمیکاسین، ایمی‌پنم و سفتازیدیم (۱۰۰ درصد) و بیش‌ترین حساسیت باکتری، نسبت به آنتی‌بیوتیک سفوکسیتین، پیپراسیلین، مروپنم، جنتامایسین، سفوتاکسیم (۲۰ درصد) مشاهده گردید. بیش‌ترین مقاومت باکتری *Citrobacter* نسبت به آنتی‌بیوتیک لووفلوکساسین، سولفامتوکسازول، ایمی‌پنم و سفتازیدیم (۱۰۰ درصد) و بیش‌ترین حساسیت باکتری، نسبت به آنتی‌بیوتیک آمیکاسین (۵۰ درصد) مشاهده گردید. بیش‌ترین مقاومت باکتری *Kelebciella* نسبت به آنتی‌بیوتیک سفوکسیتین، جنتامایسین، ایمی پنم و سفتازیدیم (۱۰۰ درصد) و بیش‌ترین حساسیت باکتری، نسبت به آنتی‌بیوتیک آمیکاسین (۴۰ درصد) مشاهده گردید. بیش‌ترین مقاومت باکتری *E. coli* نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم، ایمی پنم (۹۴/۱۱ درصد)، لووفلوکساسین (۸۸/۲۳ درصد)وآزترونام، سفوتاکسیم و سولفامتوکسازول (۸۲/۳۵ درصد) و بیش‌ترین حساسیت باکتری، نسبت به‌آنتی‌بیوتیک آمیکاسین و مروپنم (۴۱/۱۷ درصد) مشاهده گردید. بیش‌ترین مقاومت باکتری *Psodomonas* نسبت به آنتی‌بیوتیک سفوکسیتین، سفتازیدیم (۱۰۰ درصد)، سولفامتوکسازول و ایمی‌پنم (۹۱/۶۶ درصد) و بیش‌ترین حساسیت باکتری، نسبت به آنتی‌بیوتیک پیپراسیلین (۵۸/۳۳ درصد) مشاهده گردید (جدول شماره ۲).

فراوانی ژن‌های OXA-۴۸ و KPC در کل ایزوله‌های بالینی

در بررسی فراوانی ژن‌های *OXA-۴۸* و *KPC* در ایزوله‌های بالینی، تقریباً ۱۳/۱۱ درصد از ایزوله‌ها دارای ژن *OXA-۴۸* بودند(جدول شماره۳ و تصویر شماره ۱). بیش‌ترین فراوانی ژن *OXA-۴۸* در ایزوله‌های انتروباکتر بوده است. ژن *KPC* درهیچ‌یک ازایزوله‌ها یافت نشد (جدول شماره۴).

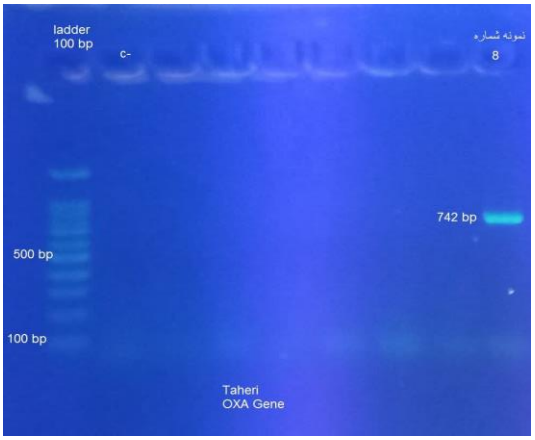
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

جدول شماره ۲: الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی جدا شده از بیماران بر اساس نوع باکتری

آنتی بیوتیک	*Entrobacter* تعداد(درصد)	*Acinetobacter* تعداد(درصد)	*Citrobacter* تعداد(درصد)	*Kelebciella* تعداد(درصد)	*E. coli* تعداد(درصد)	*Psodomonas* تعداد(درصد)
سفیم	۸(۶۶/۷)	۵(۱۰۰)	۸(۸۰)	۴(۸۰)	۱۰(۵۸/۸۲)	۸(۶۶/۶)
لووفلوکساسین	۹(۷۵)	۵(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)	۴(۸۰)	۱۵(۸۸/۲۳)	۸(۶۶/۶)
سفوکسیتین	۹(۷۵)	۴(۸۰)	۸(۸۰)	۵(۱۰۰)	۸(۴۷/۰۵)	۱۲(۱۰۰)
پیپراسیلین	۷(۵۸/۳۳)	۴(۸۰)	۷(۷۰)	۴(۸۰)	۶(۳۵/۲۹)	۴(۳۳/۳)
آزترونام	۸(۶۶/۷)	۵(۱۰۰)	۸(۸۰)	۴(۸۰)	۱۴(۸۲/۳۵)	۵(۴۱/۶۶)
مروپنم	۸(۶۶/۷)	۴(۸۰)	۶(۶۰)	۴(۸۰)	۵(۲۹/۴۱)	۷(۵۸/۳۳)
سولفامتوکسازول	۹(۷۵)	۴(۸۰)	۱۰(۱۰۰)	۴(۸۰)	۱۴(۸۲/۳۵)	۱۱(۹۱/۶۶)
آمیکاسین	۸(۶۶/۷)	۵(۱۰۰)	۵(۵۰)	۳(۶۰)	۷(۴۱/۱۷)	۷(۵۸/۳۳)
جنتامایسین	۹(۷۵)	۴(۸۰)	۹(۹۰)	۵(۱۰۰)	۹(۵۲/۹۴)	۵(۴۱/۶۶)
ایمی پنم	۱۲(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	۱۶(۹۴/۱۱)	۱۱(۹۱/۶۶)
سفتازیدیم	۱۲(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	۱۷(۱۰۰)	۱۲(۱۰۰)
سفوتاکسیم	۸(۶۶/۷)	۴(۸۰)	۹(۹۰)	۴(۸۰)	۱۴(۸۲/۳۵)	۶(۵۰)

جدول شماره ۳: فراوانی ژن‌های *OXA-۴۸* در ایزوله‌های بالینی

ژن‌ها	Positive تعداد (درصد)	Negative تعداد(درصد)
OXA-۴۸	۸(۱۳/۱۱)	۵۳(۸۶/۸۸)



تصویر شماره ۱: الکتروفورز ژن *OXA-۴۸*

جدول شماره ۴: فراوانی ژن *OXA-۴۸* براساس نمونه‌های بالینی

باکتری‌ها	تراشه تعداد(درصد)	ادرار تعداد(درصد)	زخم تعداد(درصد)	ترشحات ناحیه جراحی تعداد(درصد)	ترشحات استرنوم تعداد(درصد)	کاتتر تعداد(درصد)
Entrobacter	۱(۵۰)	۱(۳۳/۳۳)	۱(۵۰)	۰	۰	۰
Acinetobacter	۰	۰	۰	۰	۰	۰
Citrobacter		۱(۳۳/۳۳)	۰	۰	۰	۰
Kelebciella	۰	۰	۰	۰	۰	۰
E.coli	۰	۱(۳۳/۳۳)	۰	۱(۱۰۰)	۰	۰
Pseudomonas	۱(۵۰)	۰	۱(۵۰)	۰	۰	۰
جمع کل	۲(۱۰۰)	۳(۱۰۰)	۲(۱۰۰)	۱(۱۰۰)	۰	۰

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی دارای ژن *OXA-۴۸* جدا شده از بیماران نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت که بیش‌ترین مقاومت باکتری دارای ژن *OXA-۴۸* نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم و ایمی پنم (۱۰۰ درصد)، سولفامتوکسازول و لووفلوکساسین (۸۷/۵ درصد) مشاهده گردید (جدول شماره ۵).

جدول شماره ۵: مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های جدا شده از بیماران دارای ژن *OXA-۴۸*

آنتی‌بیوتیک	مقاوم تعداد(درصد)	مقاوم حد واسط تعداد(درصد)	حساس تعداد(درصد)
سفیم	۵(۶۲/۵)	۰	۳(۳۷/۵)
لووفلوکساسین	۷(۸۷/۵)	۱(۱۲/۵)	۰
سفوکسیتین	۶(۷۵)	۰	۲(۲۵)
پیپراسیلین	۵(۶۲/۵)	۰	۳(۳۷/۵)
آزترونام	۵(۶۲/۵)	۲(۲۵)	۱(۱۲/۵)
مروپنم	۵(۶۲/۵)	۲(۲۵)	۱(۱۲/۵)
سولفامتوکسازول	۷(۸۷/۵)	۰	۱(۱۲/۵)
آمیکاسین	۵(۶۲/۵)	۱(۱۲/۵)	۲(۳۷/۵)
جنتامایسین	۶(۷۵)	۰	۲(۲۵)
ایمی پنم	۸(۱۰۰)	۰	۰
سفتازیدیم	۸(۱۰۰)	۰	۰
سفوتاکسیم	۵(۶۲/۵)	۱(۱۲/۵)	۲(۱۲/۵)

بحث

مقاومت آنتی‌بیوتیکی از درمان موثر بیماران عفونی خصوصاً بیماران بستری در بیمارستان‌ها جلوگیری می‌کند. شیوع و اهمیت انتروباکتریاسه به عنوان پاتوژن‌هایی در بیماران بستری شده، تمایل برای انتقال ارگانیسم‌های مقاوم از یک بیمار به بیمار دیگر و انتقال فاکتورهای مقاومت (نظیر پلاسمید و ترانسپوزون) در بین ایزوله‌های مختلف باعث شده است تا نظارت و بازبینی مداوم و روتین حساسیت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های پاتوژن، نسبت به همه‌ی کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی ضروری و مهم قلمداد شود(۱۴). کاربا‌پنم داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های باکتریایی با بتالاکتامازهای با طیف گسترده و ارگانیسم‌های MDR است. مقاومت به کاربا‌پنم‌ها به‌تدریج مشاهده می‌شود؛ به ویژه در عفونت‌های بیمارستانی، که درمان آن دشوار است، بار اقتصادی زیادی ایجاد می‌کند و با افزایش مرگ‌ومیر و عوارض همراه است(۱۵). برای کاهش خطر گسترش عفونت در بیمارستان و کاهش میزان مرگ و میر، این مطالعه با استفاده از روش‌های فنوتیپی، وجود ارگانیسم‌های مولد کاربا‌پنماز را شناسایی و با آزمایش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

ژنوتیپی، توزیع ژن‌های کارباپنماز را تعیین کرد. در این مطالعه بیش‌ترین موارد جمع‌آوری شده از نمونه‌های ادرار (۵۲/۴۵ درصد)، تراشه (۲۹/۵۰ درصد)، زخم (۱۱/۴۷ درصد) و ترشحات ناحیه جراحی (۳/۲۷ درصد) بوده است که بیش‌ترین نوع باکتری‌ها جدا شده مربوط به *E.coli* (۲۷/۸۶ درصد)، *Entrobacter* (۱۹/۶۷ درصد)، *Pseudomonas* (۱۹/۶۷ درصد)، *Citrobacter* (۱۶/۳۹ درصد) بوده است. کم‌ترین فراوانی مربوط به *Kelebsiella* (۸/۱۹ درصد) و *Acinetobacter* (۸/۱۹ درصد) بود. در پژوهش حاضر الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی جدا شده از بیماران نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف، بیش‌ترین مقاومت باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم (۱۰۰ درصد) و ایمی‌پنم (۹۶/۷۲ درصد) بود. پس از آن بیش‌ترین مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سولفامتوکسازول (۵۸/۲۴ درصد) و لووفلوکساسین (۸۳/۶۰ درصد) مشاهده گردید. از طرفی دیگر، بیش‌ترین حساسیت باکتری، نسبت به آنتی‌بیوتیک پیپراسیلین (۳۱/۱۴ درصد) مشاهده شد. در گزارشی از شاهچراغی و همکاران که انتروباکتریاسه‌های جدا شده از بیمارستان‌های تهران را مورد مطالعه قرار دادند، ۳/۶ درصد نمونه‌ها به مروپنم، ۰/۳ درصد، به ارتاپنم و ۱/۱ درصد به ایمی‌پنم مقاوم بودند(۱۶). Solgi و همکاران دریافتند که ۸۸ درصد از سویه‌های انتروباکتریاسه، *سودوموناس آئروژینوزا* و *اسینتوباکتر بومانی* به ایمی پنم و مروپنم مقاوم هستند؛ نشان دهنده افزایش مقاومت باکتری‌ها به کارباپنم‌ها در سال‌های اخیر است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد(۱۷). در راستای پژوهش حاضر، شکری و همکاران (۱۳۹۲) از تعداد۲۸۵ ایزوله، ۱۲۸ ایزوله (۶۰ درصد) *اشرشیاکلی*، ۷۵ ایزوله(۲۷ درصد) *کلبسیلا پنومونیه*، ۱۶ ایزوله (۳/۴ درصد) *انتروباکتر آئروژنز*، ۱۲ ایزوله (۲/۵ درصد) *پروتئوس ولگاریس*، ۹ ایزوله (۱/۹ درصد) *انتروباکترکلو آکه*، ۸ ایزوله (۱/۷ درصد) *سیتروباکتر فروندی*، ۴ ایزوله (۰/۸۴ درصد) *پروتئوس میرابیلیس*، ۴ ایزوله (۰/۸۴ درصد) *شیگلا سونئی*، ۳ ایزوله (۰/۶ درصد) *سیتروباکتر دایورسوس*، ۳ ایزوله(۰/۶ درصد) *سراشیا مارسسنس*، ۲ ایزوله (۰/۴۲ درصد) *سالمونلا پاراتیفی* A و یک ایزوله (۰/۲ درصد) هم *پروویدنسیا استوارتی* بودند. برای باکتری *اشرشیاکلی* مقاومت به دو دیسک سفتازیدیم و سفوتاکسیم و نیز میزان غیرحساس بودن (نیمه حساس یا مقاوم) برای دو دیسک ایمی پنم و مروپنم به‌ترتیب ۶۰، ۶۳، ۶ و ۹ درصد، برای باکتری *کلبسیلا* به ترتیب ۷۰، ۷۵، ۵۵ و ۵۸ درصد و در مورد گونه *کلبسیلا پنومونیه* به ترتیب ۱۰۰، ۱۰۰، ۹۵ و ۹۴ درصد و برای دیگر سویه‌ها به ترتیب ۲۰، ۱۷، ۵ و ۳ درصد بود(۱۸). در مطالعه کشکوری و همکاران (۲۰۲۲) از ۱۵۰۲ (۶۴/۷) باسیل گرم منفی، ۳۷/۳ درصد ایزوله‌ها *سودوموناس آئروژینوزا*، ۳۰/۶ درصد *اسینتوباکتر بومانی*، ۱۶/۵ درصد *کلبسیلا*، ۹/۳ درصد *اشریشیاکلی*، ۰/۶ درصد ایزوله‌ها *سودوموناس آئروژینوزا* بودند، ۰/۶ درصد موارد *سودوموناس* بودند در حالی که ۳۹۷ ایزوله (۲۶/۵ درصد) باقیمانده به کارباپنم مقاوم بودند که با نتایج مطالعه حاضر، مطابقت دارد(۱۹). در پژوهش حاضر فراوانی ژن‌های *OXA-48* در ۸ ایزوله (۱۳/۱۱ درصد) بالینی نشان داده شده است. بیش‌ترین مقاومت باکتری دارای ژن *OXA-۴۸* نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم و ایمی‌پنم (۱۰۰ درصد) بود. پس از آن بیش‌ترین مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سولفامتوکسازول و لووفلوکساسین (۸۷/۵ درصد) مشاهده گردید. Glupczynski و همکاران در سال ۲۰۱۲، ظهور و گسترش سریع ایزوله‌های انتروباکتریاسیه مقاوم به کارباپنم و تولید کننده‌ی *OXA-۴۸* را در بیمارستان‌های بلژیک مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه از مجموع ۶۱ ایزوله‌ی بالینی، برای آنالیز مکانیسم مقاومت نسبت به عوامل بتالاکتام مورد بررسی قرارگرفت در این بین ژن *OXA-۴۸* به‌عنوان فراوان‌ترین کارباپنماز کدکننده در این ایزوله‌ها شناسایی شدند به‌طوری‌که ۸ ایزوله (۱۳/۱۱ درصد) از کل نمونه‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

جمع‌آوری شده (۳ ایزوله از *سودوموناس*، ۲ ایزوله از *سیتروباکتر*، ۲ ایزوله از *آسینتروباکتر* و ۱ایزوله از *اشرشیاکلی*) حاوی این ژن بودند که شناسایی شدند(۲۰). نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد. هم‌چنین در راستای پژوهش حاضر، Solgi و همکاران، از مجموع ۴۴ سویه گرم منفی که به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند، ۱۷ سویه از نظر کارباپنماز مثبت بودند. در این میان، تنها چهار ایزوله دارای ژن *imp* بودند، در حالی که هیچ یک از ژن‌های دیگر (*oxa-48*، *vim*، *ges*، *ndm*، *spm* و *kpc*) در هیچ ایزوله‌ای شناسایی نشد(۱۷). Kumarasamy و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان دادند که شیوع بتالاکتامازها (*ndm1*، *vim* و *imp*) در بین انتروباکتریاسه‌های مقاوم به چند دارو بین ۳۱ تا ۵۵ درصد متغیر است(۲۱). خلاف نتایج به‌دست آمده در پژوهش حاضر، شکری و همکاران (۱۳۹۲) آزمون آنزیم کارباپنماز *KPC* برای ۲ سویه (۰/۷ درصد) از سویه‌های اشرشیاکلی، ۶۵ سویه (۸۷ درصد) از سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* و یک سویه *پروتئوس ولگاریس* (۶ درصد) از سویه‌های پروتئوس مثبت بود. همگی سویه‌هایی که آزمون‌های تغییر یافته‌ی آن‌ها در مرحله‌ی قبلی مثبت بود، MIC ایمی‌پنم آن‌ها نیز در محدوده‌ی مقاوم بود و بنابراین، مقاومت به کارباپنم در آن‌ها ثابت شد(۱۸). در پژوهش Vamsi و همکاران (۲۰۲۲) نتایج نشان داد از بین ۱۰۹۳ باسیل گرم منفی شناسایی شده، ۲۲۰ باسیل به کارباپنم‌ها مقاوم بودند. رایج‌ترین ژن‌های کارباپنماز شناسایی‌شده متالو-β-لاکتاماز دهلی نو و به دنبال آن هم‌زیستی ژن‌ها در ترکیب NDM، با متالو-β-لاکتاماز با واسطه اینتگرون ورونا، VIM و آنزیم‌های هیدرولیزکننده *اگزاسیلین-۴۸* و *OXA-48* بودند(۲۲). در پژوهشی Hatrongjit و همکاران (۲۰۲۳) از ۸۴۰ گونه انتروباکتر هدف، ۱۹۰ گونه *E. coli*، ۵۹۸ گونه *K. pneumoniae*، ۲۸ گونه *K. quasipneumoniae* و ۲۳ گونه *K. variicola* با و بدون *NDM*، *KPC* و یا شبیه *OXA-48* به درستی برای گونه‌ها و ژن‌های کارباپنماز شناسایی شدند(۲۳). بروز و شیوع انتروباکتریاسه‌های حساس به کارباپنم (CSE) را می‌توان تحت تأثیر عوامل جغرافیایی قرار داد(۲۵،۲۴). بر اساس گزارش‌های مکزیک و اوگاندا، شیوع CSE حدود ۱۰ درصد است. در حالی که نرخ CSE تقریباً ۰/۶ درصد در آسیا گزارش شده است، این نرخ ۲/۹۳ درصد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در ایالات متحده است(۲۷،۲۶). بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید، مانند بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی، مراقبت‌های ویژه و پیوند قرار می‌گیرند، یا بیمارانی‌که برای مدت طولانی دربیمارستان بستری شده‌اند و از آنتی‌بیوتیک‌های طولانی مدت استفاده کرده‌اند، در معرض خطر عفونت‌های انتروباکتریاسه مقاوم به کارباپنم (CRE) هستند(۲۹،۲۸). این مطالعه، یک مطالعه تک مرکزی بود که در یک مرکز مراقبت‌های عالی انجام شد و تنها مقاومت به کارباپنم‌ها توسط تولید کارباپنماز مورد مطالعه قرار گرفت. نقش سایر مکانیسم‌ها مانند از دست دادن پورین یا پمپ‌های افلاکس در ایجاد مقاومت کارباپنم ارزیابی نشده است. ژن‌های کارباپنماز به دلیل افزایش شیوع انتقال به سرعت در سراسر جهان در حال گسترش هستند. از آن‌جایی که هیچ داروی جدیدی در دسترس نیست، و میزان شیوع مقاومت در منطقه متفاوت است، تشخیص این ژن‌ها بر اساس تست PCR برای تشخیص زود هنگام، توسعه پروتکل‌های کنترل عفونت و ترویج استفاده مناسب از آنتی‌بیوتیک مفید است.

سپاسگزاری

این پژوهش مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد میکروبیولوژی دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری می‌باشد. از کلیه عزیزانی که در انجام این پروژه یاری نمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آوریم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

References

1. Paveenkittiporn W, Lyman M, Biedron C, Chea N, Bunthi C, Kolwaite A, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in Thailand, 2016-2018. Antimicrob Resist Infect Control 2021; 10(1): 88. PMID: 34090537.
2. Al-Ouqaili MTS, Al-Taei SA, Al-Najjar A. Molecular detection of medically important carbapenemases genes expressed by Metallo-β-lactamase producer isolates of Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella pneumonia. Asian Journal of Pharmaceutics 2018; 12(3): S991-S1001.
3. Eatemadi A, Al Risi E, Kasliwal AK, Al Záabi A, Moradzadegan H, Aslani Z. A proposed evidence-based local guideline for definition of multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pan drug-resistant (PDR) bacteria by the Microbiology Laboratory. International Journal of Current Science Research and Review 2021; 4(3): 146-153.
4. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. Crit Care 2008; 12(2): R56. PMID: 18426596.
5. Shugart A, Mahon G, Huang JY, Karlsson M, Valley A, Lasure M, et al. Carbapenemase production among less-common Enterobacterales genera: 10 US sites, 2018. JAC Antimicrob Resist 2021; 3(3): dlab137. PMID: 34514407.
6. Bouganim R, Dykman L, Fakeh O, Motro Y, Oren R, Daniel C, et al. The clinical and molecular epidemiology of noncarbapenemase-producing carbapenem- resistant *Enterobacteriaceae*: A case-case-control matched analysis. Open Forum Infect Dis 2020; 7(8): ofaa 299. PMID: 32855986.
7. Gajdács M, Ábrók M, Lázár A, Jánvári L, Tóth Á, Terhes G, et al. Detection of VIM, NDM and OXA-48 producing carbapenem resistant Enterobacterales among clinical isolates in Southern Hungary. *Acta* Microbiol Immunol Hung 2020; 67(4): 209-215. PMID: 33258795.
8. Dahiya S, Singla P, Chaudhary U, Singh B. Carbapenemases: A Review. Int J Adv Health Sci 2015; 2(4): 11-17.
9. Rodloff AC, Goldstein EJ, Torres A. Two decades of imipenem therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 58(5): 916-929. PMID: 16997845.
10. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007; 20(3): 440-458. PMID: 17630334.
11. WHO. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017–2018 (2018). Avilabale at: www. apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279656/9789241515061-eng.pdf?ua=1. Accessed May 2, 2023.
12. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet 2016; 387(10014): 176-187. PMID: 26603922.
13. Nowak P, Paluchowska P, Budak A. Distribution of blaOXA genes among carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii nosocomial strains in Poland.New Microbiol 2012; 35(3): 317-325. PMID: 22842601.
14. Bebrone C, Bogaerts P, Delbrück H, Bennink S, Kupper MB, Rezende de Castro R, et al. GES-18, a new carbapenem-hydrolyzing GES-Type β-lactamase from Pseudomonas aeruginosa that contains Ile80 and Ser170

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

residues. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(1): 396-401 PMID: 23114760.

15. Al-Ouqaili MTS, Khalaf EA, Al-Kubaisy SH. DNA sequence analysis of BlaVEB gene encoding multi-drug resistant and extended-spectrum β-lactamases producer isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. The Open Microbiology Journal 2020; 14: 40-47.
16. Shahcheraghi F, Aslani MM, Mahmoudi H, Karimitabar Z, Solgi H, Bahador A, et al. Molecular study of carbapenemase genes in clinical isolates of Enterobacteriaceae resistant to carbapenems and determining their clonal relationship using pulsed-field gel electrophoresis. J Med Microbiol 2017; 66(5): 570-576. PMID: 28485708.
17. Solgi H, Badmasti F, Aminzadeh Z, Giske CG, Pourahmad M, Vaziri F, et al. Molecular characterization of intestinal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among inpatients at two Iranian university hospitals: first report of co-production of bla NDM-7 and bla OXA-48. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36(11): 2127-2135. PMID: 28639165.
18. Shokri D, Mobasharizadeh S, Nowrozi M, Yaran M. Isolation and identification of Enterobacteriaceae strains producing KPC carbapenemase enzyme and determination of their antibiotic sensitivity pattern. Journal of Isfahan Medical School 2013; 31(248): 1256-1247 (Persian).
19. Kashkouri N, Tabarsi P, Pourabdollah Toutkaboni M, Kazempour Dizaji M, Bahrami N, Narimani A, et al. The Prevalence of Carbapenemase Genes in Carbapenem-resistant Gram-negative Bacilli, Masih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran, 2019-2020. Iran J Med Microbiol 2022; 16(6): 573-580.
20. Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, Gérard M, et al. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. Int J Antimicrob Agents 2012; 39(2): 168-72. PMID: 22115539.
21. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10(9): 597-602. PMID: 20705517.
22. Vamsi SK, Moorthy RS, Hemiliamma MN, Chandra Reddy RB, Chanderakant DJ, Sirikonda S. Phenotypic and genotypic detection of carbapenemase production among gram negative bacteria isolated from hospital acquired infections. Saudi Med J 2022; 43(3): 236-243. PMID: 35256490.
23. Hatrongjit R, Chopjitt P, Boueroy P, Kerdsin A. Multiplex PCR Detection of Common Carbapenemase Genes and Identification of Clinically Relevant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Complex. Antibiotics 2023; 12(1): 76. PMID: 36671277.
24. Rouhi S, Ramazanzadeh R. Prevalence of blaOxacillinase-23 and blaOxacillinase-24/40 carbapenemase genes in Pseudomonas aeruginosa isolated from patients with nosocomial and non-nosocomial infections in West of Iran. Iran J Pathol 2018; 13(3): 348-356.
25. Lashtoo Aghaee B, Alikhani MY, Van Leeuwen WB, Mojtahedi A, Kazemi S, Karami P. Conventional Treatment of Burn Wound Infections versus Phage Therapy. Iran J Med Microbiol 2022; 16(3): 186-196.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

26. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. JAMA 2015; 314(14): 1479-1487. PMID: 26436831.
27. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, et al. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. PLoS One 2015; 10(10): e0139883. PMID: 26431402.
28. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2011; 53(1): 60-67. PMID: 21653305.
29. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Lab Med 2017; 37(2): 303-315. PMID: 28457352.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]