مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره بیستم / بهمن و اسفند 1394/115-107

بررسی شیوع ژن مقاومت بتالاکتامازی CTX-M-2 در اشریشیاکلی جدا شده از عفونت ادراری در شهرستان سنندج

سیده سارا موسوی[1,3]، کامبیز داوری[2]، صبریه امینی[3]

1.گروه بیولوژی، پردیس علوم تحقیقات کردستان، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

2. گروه بیولوژی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران (مولف مسئول) تلفن: 087-33184858 k.microbiology@gmail.com

3.گروه بیولوژی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

[DOI: 10.22102/20.6.107]

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018

چکیده

زمینه و هدف: در سال های اخیر، تولید آنزیم های بتالاکتامازی با طیف وسیع (ESBLs) در میان ایزوله های بالینی به ویژه باکتری اشریشیاکلی شیوع فراوانی یافته است. تولید آنزیم بتالاکتاماز در باکتری اشریشیاکلی مشکلات فراوانی را در درمان ایجاد نموده است. ژن CTX-M-2 یکی از چندین عوامل مولد مقاومت های ناشی از بتالاکتامازهای وسیع الطیف می باشد. هدف از این مطالعه بررسی الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی نسبت به آنتی بیوتیک های بتالاکتام و بررسی میزان ژن CTX-M-2 در نمونه ادراری اشرشیاکلی بود.

روش بررسی: در این مطالعه 260 نمونه ادراری از مراکز درمانی شهرستان سنندج جمع آوری شد و 100 ایزوله *E.coli* توسط آزمایش های بیوشیمیایی تأیید گردید. در مرحله بعد تست تعیین حساسیت نسبت به 11 آنتی بیوتیک با روش Disk Diffusion منتخب انجام شد و سپس طبق دستور العمل CLSI با روش Combined Disk ، اشریشیاکلی های تولید کننده ESBLs در بین آنها مورد شناسایی قرار گرفت. در نهایت سویه های ESBLs مثبت ، توسط روش PCR ، از نظر ژن CTX-M-2 مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج حاصل از تست های فنوتیپی نشان داد که از کل 100 سویه اشریشیاکلی تعداد 27 (27%) سویه تولید کننده ESBLs بودند. طی روش PCR نیز مشخص شد که از این میان تعداد 2 (7/40) سویه تولید کننده CTX-M-2 هستند.

نتیجه گیری: با توجه به درصد بالای مقاومت به سفالوسپورین های نسل سوم، انجام دقیق آزمایش های آنتی بیوگرام قبل از تجویز آنتی بیوتیک در عفونت های ناشی از ارگانیسم های تولید کننده ESBLs، یک ضرورت اجتناب ناپذیر است.

کلید واژه: اشریشیاکلی، بتالاکتامازهای وسیع الطیف، CTX-M-2 .

وصول مقاله:94/5/25 اصلاحیه نهایی:94/8/3 پذیرش:94/8/17

[DOI: 10.22102/20.6.107]
Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018

مقدمه

اشریشیاکلی شایع ترین عامل عفونت ادراری است (1). این باکتری یکی از پاتوژن های فرصت طلب بیمارستانی بوده که به علت اکتساب پلاسمیدهایی که کدکننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف، به آنتی بیوتیک های بتالاکتام از جمله سفالوسپورین های با طیف وسیع مقاوم شده اند (2). آنتی بیوتیک های بتالاکتام بهترین گزینه برای درمان بسیاری از باکتری ها می باشند، آنها به دلیل قدرت سمیت پایین برای سلول های یوکاریوتی، طیف اثر گسترده و اثر ضد میکروبی قوی، از پر مصرف ترین گروه آنتی بیوتیکی در دسترس هستند. در بین انواع مقاومت های تولید شده به وسیله باکتری ها، انواعی که تولید آنزیم بتالاکتاماز موثر علیه سفالوپورین های نسل سوم به خصوص سفتازیدیم و سفوتاکسیم را دارند از نظر بالینی اهمیت خاصی دارند به این گروه باکتری های مولد ESBLs (Expanded Spectrum Beta-Lactamase) گفته می شود (3). اولین سویه ESBLs در سال 1983 در آلمان در کلبسیلا ها و متعاقب آن در سودوموناس ائروژینوزا، اشریشیاکلی و سراشیا و سایر باسیل های گرم منفی بدست آمد (4). باکتری های مولد آنزیم ESBL در تمام جهان پراکنده اند و علاوه بر ایجاد عفونت بیمارستانی، به راحتی در اجتماع انتشار می یابند و از مشکلات مهم جهان امروز محسوب می شوند. فراوانی این باکتری در نقاط مختلف متفاوت است. ژن مسوول مقاومت به سفالوسپورین های وسیع الطیف (ESBLs) عمدتا در پلاسمید قرار داشته و به همین دلیل با سرعت بیشتری قابلیت انتشار در بین باکتری ها را دارد (5). از طرفی ممکن است در این پلاسمیدها بطور همزمان، ژن مقاومت به سایر آنتی بیوتیک ها (مثل آمینوگلیکوزیدها) قرار گرفته و مقاومت همزمان باکتری به آنتی بیوتیک ها را ایجاد نماید که در این صورت داروهای مناسب برای درمان این باکتری ها بسیار محدود خواهد شد و این از دلایل مهم نگرانی از گسترش سویه های ESBL می باشد (6).

الگوهای مختلفی برای طبقه بندی بتالاکتامازها وجود دارد. یکی از روش ها که عمدتاً از آن استفاده می شود به وسیله بوش، جاکوبی و مدیروس، ابداع شده است که بر اساس نوع سو بسترا، ممانعت کنندگی و خصوصیات فیزیکی نظیر وزن مولکولی و نقطه ایزوالکتریک بتالاکتامازها به چهار گروه یا چهار کلاس اصلی D,C,B,A طبقه بندی می شوند. بر اساس این طبقه بندی، آنزیم های وسیع الطیف در گروه A قرار گرفته و شامل مشتقات آنزیم های موتاسیون یافته TEMوSHV می باشند (8و7). بتالاکتامازهای تیپ CTX-M به طور گسترده از طریق پلاسمیدهای حامل ESBL که فاقد SHV,TEM می باشند منتشر گردید و برای اولین بار در اواخر دهه 1980 در اروپا گزارش شد (10و9). بتالاکتامازهای CTX-M توسط پلاسمید کد می شوند. آن ها قادر به هیدرولیز سفالوسپورین های وسیع الطیف بوده و به وسیله کلاوولانیک اسید و تازوباکتام مهار می شوند (11). بتالاکتامازهای CTX-M به طور فزآینده ای در اشریشیاکلی وکلبسیلا پنومونیه شایع هستند. این آنزیم ها بر اساس تغییرات اسید آمینه به پنج گروه اصلی (CTX-M-1، CTX-M-2، CTX-M-8، CTX-M-9، CTX-M-25) تقسیم می شوند (12).

تیپ های CTX-M-3,CTX-M-2 در سراسر جهان شیوع یافته و در کشورهای مختلف از جمله آرژانتین تیپ های غالب می باشند. تا به حال بیش از 50 نوع CTX-M شناسایی شده اند (14و13). در طی بررسی هایی که در سال های اخیر در ایران انجام شده، آنزیم های ESBL به خصوص CTX-M افزایش پیدا کرده اند (13). لذا هدف از این مطالعه بررسی فراونی ESBL و نیز میزان شیوع CTX-M-2 در اشرشیاکلی جدا شده از عفونت ادراری در شهرستان سنندج می باشد.

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه توصیفی بوده و جامعه مورد بررسی شامل ایزوله های اشریشیاکلی جدا شده از نمونه های بخش

[DOI: 10.22102/20.6.107]
Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018

میکروب شناسی آزمایشگاه مراکز درمانی سنندج می باشد. 260 نمونه ادراری در نیمه دوم سال 1393 از مراکز درمانی - آزمایشگاهی شهرستان سنندج جمع آوری و به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج انتقال داده شد. سپس نمونه ها بر روی محیط کشت انتخابی ائوزین متیلن بلو (EMB)، بلاد آگار و نوترنیت آگار کشت داده شدند و پلیت ها در دمای 37 درجه سانتی گراد به مدت 24 ساعت انکوبه شدند. سپس از طریق انجام تست های بیوشیمیایی از قبیل تست کاتالاز و اکسیداز، سیمون سیترات، MR، VP، TSI و SIM ، 100 ایزوله های *E.coli* شناسایی گردید.

تعیین حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن (Kriby-Baur) صورت گرفت.

دیسک های مورد استفاده شامل سفتریاکسون (30µg)، پیراسیلین (100µg)، پیپراسیلین/ تازوباکتام (100/10µg)، جنتامایسین (10µg)، آمیکاسین (30µg)، ایمی پنم (10µg)، سیپروفلوکساین (5µg)، کاربنی سیلین (10µg)، سفپیم (30µg)، سفتازیدیم (30µg)، سفوتاکسیم (30µg) از شرکت Bio Maxina اسپانیا بودند.

آزمایش تولید آنزیم های بتالاکتاماز وسیع الطیف

برای این منظور از تست فنوتیپی تاییدی استفاده شد. دیسک های مورد آزمایش شامل سفتازیدیم /کلاوولانیک اسید (40µg)، سفوتاکسیم/کلاوولانیک اسید (40µg)، سفوتاکسیم و سفتازیدیم بود (محصول شرکت BioMaxima). بعد از انکوباسیون به مدت 24 ساعت در 37 درجه سانتی گراد تولید ESBLs از طریق افزایش قطر هاله به اندازه 5 میلی متر یا بیشتر در اطراف دیسک سفتازیدیم/کلاوولانیک اسید و سفوتاکسیم/کلاوولانیک اسید بر طبق CLSI (Clinical and Laboratory standard Institute) تعیین گردید.

استخراج DNA و انجام PCR: استخراج DNA طبق پروتکل کیت Gene All (ساخت آلمان) انجام شد پس از استخراج غلظت نمونه‌ها با نانودراپ قرائت شد و نمونه‌ها روی ژل آگارز 1% برده شد.

واکنش PCR برای شناسایی ژن بتالاکتامازی CTX-M-2 با اندازه 884 bp با استفاده از پرایمرهایی که در جدول 1 ارائه شده اند، انجام گردید.

تجزیه تحلیل آماری: داده های آماری توسط نرم افزار SPSS نسخه 20 و با استفاده از آمار توصیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول 1: مشخصات پرایمر CTX-M-2 (14)

نام ژن	طول محصول	توالی پرایمر	جفت باز	TM
Forwoid	884bp	5'-ATGATGACTCAGAGCATTCG-3'	20	52.8¢
Reverse	884bp	5'-TTATTGCATCAGAAACCGTG-3	20	53.5¢

واکنش PCR طبق جدول 2، تحت شرایط مندرج در جدول 3 انجام شد. سپس نتیجه PCR برای شناسایی قطعه اختصاصی با اندازه 884 bp بر روی ژل آگارز با مارکر 100 bp تعیین گردید.

[DOI: 10.22102/20.6.107]

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018

جدول2: واکنش PCR

Name	Volume(µl)
10X buffer	1.25
Mgcl2(25mM)	0.5
dNTP(10mM)	0.3
Taq(5u/µl)	0.15
Primer	1F+1R
DNA	1
Water	7.3

جدول 3 : شرایط انجام PCR نمونه های اشریشیاکلی برای تکثیر ژن CTX-M-2

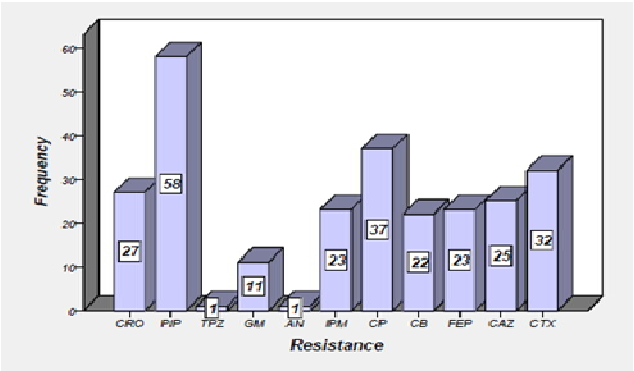
ژن CTX-M-2	سیکل حرارتی
Denaturation1	94ć-4min
Denaturation2	94ć-45sec
Aneleaing	52ć-45sec
Extension	72ć-4min
Final Extension	72ć-10min

یافته ها

از مجموع 100 سویه اشریشیاکلی جدا شده از نمونه های ادراری، 58 سویه مقاوم به پیپراسیلین (58%) 37 سویه مقاوم به سیپروفلوکساسین (37%)، 32 سویه مقاوم به سفوتاکسیم (32%)، 27 سویه مقاوم به سفتریاکسون (27%)، 25 سویه مقاوم به سفتازیدیم (25%)، 23 سویه مقاوم به سفپیم (23%)، 22 سویه مقاوم به کاربنی سیلین (22%)، 11 سویه مقاوم به جنتامایسین (11%)، 1 سویه مقاوم به پیپراسیلین/ تازوباکتام (1%) و 1 سویه مقاومت به آمیکاسین (1%) نشان دادند (نمودار1). نتایج حاصله از آزمایش Combined disk نشان داد که از میان 100 سویه اشریشیاکلی 27 (27%) نمونه مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف می باشد (شکل1). در آزمایش PCR برای تشخیص ژن CTX-M-2 مشخص شد که 2 (7/4%) سویه اشرشیاکلی مولد ESBLs حاوی ژن مورد نظر بودند (شکل 2).

[DOI: 10.22102/20.6.107]

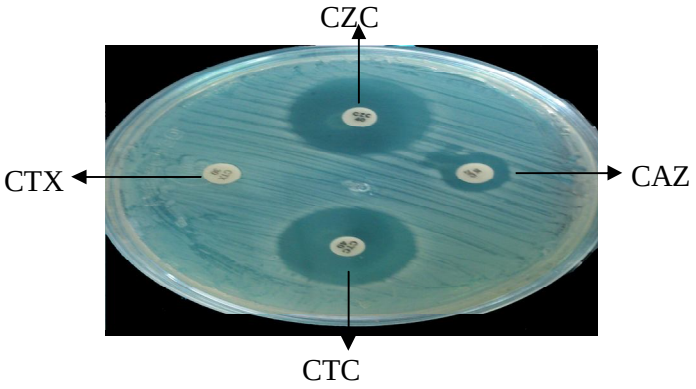
Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018



نمودار 1: مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های مورد بررسی در این مقاله

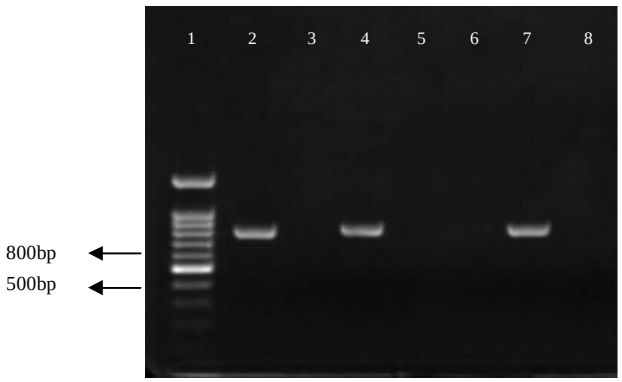
سفتریاکسون (CRO)، پیپراسیلین (PIP)، پیپراسیلین/تازوباکتام (TPZ)،

جنتامایسین (GM)،آمیکاسین (AN)، ایمی پنم (IPM)، سیپروفلوکساسین (CP) کاربنی سیلین (CB)، سفپیم (FEP)، سفتازیدیم (CAZ)، سفوتاکسیم (CTX)



شکل 1: تشخیص فنوتیپی مولدین ESBLs مثبت

سفتازیدیم - کلاوولانیک اسید (CZC)، سفتازیدیم (CAZ)، سفوتاکسیم - کلاوولانیک اسید (CTC)، سفوتاکسیم (CTX)



شکل 2: ژل آگارز حاوی نمونه های PCR ژن CTX-M-2 دراشریشیاکلی

1: مارکر 100bp، 2: کنترل مثبت برای bla-CTX-M، 3:کنترل منفی 4و7: نمونه های مثبت bla-CTX-M-2، 5 و6 و 8 نمونه های منفی

[DOI: 10.22102/20.6.107]
Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018

بحث

در این مطالعه مشخص گردید که سوش های *E.coli* مورد بررسی، بالاترین میزان مقاومت را به آنتی بیوتیک های پیپراسیلن 58% و سیپروفلوکساسین (37%) داشته است. سیپروفلوکساسین در بالین و درمان امپریکال (تجربی) نیز به عنوان داروی اول در درمان عفونت ادراری بیماران سرپایی مورد استفاده قرار می گیرد (15). در صورتی که در این مطالعه مقاومت زیادی نسبت به این آنتی بیوتیک دیده شد. مطالعه ای که توسط فرال و همکاران طی 2 سال از 8 مرکز در کشور انگلستان روی نمونه های ادرار صورت گرفت، نشان داد باکتری *E.coli* بالاترین میزان حساسیت را به سیپروفلوکساسین (97/7-88/6%) دارا می باشد (16).

همچنین در کشور نروژ با مطالعه در روی 184 نمونه ادرار بیماران مونث مشاهده گردید که باکتری *E.coli*، سیپروفلوکساسین 100%، نسبت به نیتروفورانتئین 97%، تری متوپریم 88% و سولفونامید 81% و به میزان کمتر به آمپی سیلین 72% حساسیت دارد (17).

در مطالعه حاضر مقاومت ایزوله های اشریشیاکلی نسبت به آنتی بیوتیک های سفوتاکسیم و سفتازیدیم به ترتیب 32% و 25% بدست آمده است، در صورتی که مقاومت به این آنتی بیوتیک ها در روسیه به ترتیب 5% و 19% بدست آمده است (18). از دیگر آنتی بیوتیک های مورد مطالعه آمیکاسین می باشد که کمترین میزان مقاومت را داشت (1%) ، در کشورهای چین، تایوان، برزیل، آمریکای شمالی و روسیه نیز درصد مقاومت به این آنتی بیوتیک بسیار پایین می باشد. مقاومت به ایمی پنم در این مطالعه 23% می باشد در حالی که مقاومتی نسبت به این آنتی بیوتیک در اکثر کشورها گزارش نشده است. قابل ذکر است آمیکاسین و ایمی پنم از داروهای موثر علیه باکتری های تولید کننده ESBLs می باشد. در مورد نمونه های اشریشیاکلی درصد مقاومت به آنتی بیوتیک های انتخابی تقریباً بالا می باشد.

اختلافات مشاهده شده این نتایج با سایر کشورها مربوط به تفاوت الگوی مصرف آنتی بیوتیک، منطقه جغرافیایی، تفاوت در الگوی مقاومت در مناطق مختلف و مصرف بی رویه آنتی بیوتیک در کشور ما می باشد. همچنین بالا بودن میزان مقاومت سویه های مقاوم به بعضی از آنتی بیوتیک ها نشان دهنده مصرف بی رویه آن آنتی بیوتیک در کشور ما است. از دیگر نتایج مهم این مطالعه، باکتری های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف می باشند که در دو دهه اخیر افزایش قابل ملاحظه ای داشته اند. در این مطالعه 27% از سویه های اشریشیاکلی از گروه باکتری های تولیدکننده ESBLs شناسایی شدند.

در مطالعه Ling و همکاران در چین فراوانی تولید ESBLs در اشریشیاکلی 16% گزارش شده است (19).

در مطالعاتی که در Brookly صورت گرفت فراوانی تولید ESBLs در بین *E.coli* (4/7%) بود (20). در مطالعاتی که در فرانسه برروی 3062 ایزوله انتروباکتریاسه صورت گرفت، 16/2% از اشریشیاکلی تولید کننده ESBLs بودند (21). بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه و سایر مطالعات انجام شده، استفاده گسترده از آنتی بیوتیک های بتالاکتام وسیع الطیف باعث گسترش روزافزون آنزیم های ESBLs در ایران و نیز در سراسر جهان شده است و کاربرد این دسته از آنتی بیوتیک ها روز به روز محدودتر می شود. ژن CTX-M شیوع متفاوتی در اعضا مختلف انتروباکتریاسه دارد بطوریکه در مطالعه حاضر شیوع ژن CTX-M-2 برای اشریشیاکلی 7/4% بود. Mirzaee، 160 ایزوله اشریشیاکلی را از نظر تولید بتالاکتامازهای CTX-M با روش PCR بررسی کرد که 37/8% نمونه ها مثبت بودند. گروه CTX-M-1، 35/78% و گروه CTX-M-5، 2/1% از موارد مثبت را تشکیل می دادند (13).

در مطالعه مشابهی، Pak-Leung Ho در هنگ کنگ در دانشگاه Pokfulam به بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی وسیع الطیف در اشریشیاکلی و کلمبیا با بررسی 46 نمونه اشریشیاکلی و هشت نمونه کلبسیلا با روش DDST توانستند باکتری های مولد ESBL را شناسایی کنند که چهار مورد مولد ESBL بودند. همچنین از میان این باکتری

[DOI: 10.22102/20.6.107]
Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018

های مقاوم هفت مورد دارای پلاسمید CTX-M بودند که توانستند انواع CTX-M-9، CTX-M-38، CTX-M-24، CTX-M-14 را شناسایی کنند و همچنین ژن های TEM1b، TEM1c و نیز SHV را در این نمونه ها مشاهده نمایند (21).

مطالعه ای که Chmelnitsky به روش PCR بر روی 20 ایزوله ESBL در اشریشیاکلی انجام داد. نشان داد که 16 ایزوله (80%) CTX-M-2 بود (22).

Jonas Bonnedahl با مطالعه بر روی انتروباکتریاسه های دارای مقاومت وسیع الطیف در جنوب فرانسه به بررسی کلبسیلا پنومونیه و اشریشیاکلی در نمونه های بالینی پرداخت و با استفاده از نوارهای MIC و نیز با انجام PCR و با بررسی ژن های bla TEM، bla SHV، bla CTX-M به این نتیجه رسید که 47/1% نمونه های دارای مقاومت نسبت به یک یا چند آنتی بیوتیک نظیر تتراسایکلین، آمپی سیلین و غیره داشتند که از این میان 9/4% آنها مولد آنزیم های ESBL بوده، 6% از این گروه نیز حامل پلاسمید CTX-M می باشند (23).

با توجه به نتایج مطالعه حاضر ژن مولد بتالاکتاماز CTX-M-2 که تنها جزئی از خانواده بزرگ بتالاکتامازهای وسیع الطیف می باشد در سویه های اشریشیاکلی این منطقه گزارش گردید که می تواند بیانگر وجود کلون های مختلف باکتری های مولد ژن های بتالاکتامازهای وسیع الطیف در منطقه باشد. بنابراین جهت کسب آگاهی بیشتر از میزان شیوع دیگر ژن های مولد بتالاکتامازی وسیع الطیف در گونه های مختلف باکتری ها در این منطقه به بررسی های مولکولی و اپیدمیولوژیکی بیشتری نیاز است. بطوریکه مطالعات وسیع تر و شناسایی انواع گونه ها و زیر گونه های آنزیم های بتالاکتامازی وسیع الطیف در شناسایی نوع آنتی بیوتیک های موثر در درمان عفونت های مقاوم و جلوگیری از گسترش مقاومت ها مفید و ثمر بخش می باشد.

نتیجه گیری

با توجه به درصد بالای مقاومت به سفالوسپورین های نسل سوم، انجام دقیق آزمایش های آنتی بیوگرام قبل از تجویز آنتی بیوتیک در عفونت های ناشی از ارگانیسم های تولید کننده ESBLs یک ضرورت اجتناب ناپذیر است. لذا شناسایی کامل ESBL ها توسط آزمایشگاه ها، محدود کردن استفاده از آنتی بیوتیک های بتالاکتامازها، می تواند کارایی آنتی بیوتیک های بتالاکتاماز های بتالاکتام را تا حد ممکن حفظ کند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات جناب آقای دکتر کامبیز محمدی و همچنین کارشناسان محترم آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی سنندج و تمامی عزیزانی که در انجام این پژوهش ما را یاری رساندند صمیمانه قدردانی می شود.

References

1. Toval F, Schiller R, Meisen I, Putze J, Kouzel IU, Zhang W, et al. Characterization of urinary tract infection- associated Shiga toxin-producing Escherichia coli. Infect Immun 2014;82:4631-42.

2. Sanchez UM, Bello TH, Dominguez YM, Mella MS, Zemelman ZR, Gonzalez RG. Transference of extended spectrum beta-lactamases from nosocomial strains of Klebsiella pneumoniae to other species of Enterobacteriaceae. Rev Med Chil 2006; 134:415-20.

3. Shafaq AH, Syed A J, Mustafa K. Occurrence of multidrug resistant and ESBL producing E.coli causing urinary tract infections. Journal of Basic and Applied Sciences 2011;7: 39-43.

[DOI: 10.22102/20.6.107]
Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018

4. Bali EB, Açık L, Sultan N. Phenotypic and molecula r cha ra cteriza tion of SHV, TEM, CTX-M and extended- spectrum BETA-la cta ma se produced by Escherichia coli, Acinoba cterbaumanniiand Klebsiella isola tes in a Turkish hospital. African Journal of Microbiology Research 2010;4:650-654.

5. Chong Y, Ito Y, Kamimura T. Genetic evolution a nd clinica l impa ct in extended-spectrum b-la cta ma se- producing Escherichia coli a nd Klebsiella pneumonia**.** Infect Genet E 2011;10 **:**11-13.

6. Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum β-lactamases in a tertiary-care medical center . J Clin Microbiol 1997;35: 2061–7.

7. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.

8. Thomson KS, Prevan AM, Sanders CC. Novel plasmid mediated beta-lactamases in enterobacteriaceae: emerging problems for new beta-lactam antibiotics**.** Curr Clin Top Infect Dis 1996; 16:151-63.

9. Al-Jasser AM. Extended-spectrum beta- lactamase (ESBLS): a global problem. Kuwait Med Journal 2006**;** 38: 171-185.

10. Medeiros AA. Nosocomial outbreak of multiresistant bacteria extended – spectrum betalactamases have arrived in North America. J Ann Inter Med 1993; 119: 428 -43.

11. Tzouvelekis LS, Tzelepi E, Tassios PT, Legakis NJ. CTX-M-type beta-lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes. Int J Antimicrob Agents 2000; 14:137-42.

12. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum betalactamase- producing organisms. J Hosp Infect 2009; 73:345-54.

13. Mirzaee M, Pourmand MR, Chitsaz M, Mansouri S. Antibiotic resistance to third generation cephalosporins due to CTX-M-Type extended-spectrum β-lactamases in clinical isolates of Escherichia coli. Iranian J Publ Health 2009; 38:10-7.

14. Yu X, Susa M, Weile J, Knabbe C, Schmid RD, Bachmann TT. Rapid and sensitive etection of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli from urine samples using a genotyping DNA microarray. Int J Med Microbiol 2007;297:417-29.13.

15. Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. New York: Elsevier; 2005.p.887-92.

16. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, Felmingham D. A UK multi-centre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. J Infect 2003; 46:94-100.

17. Grude N, Tveten Y, Jenkins A, Kristenson BE. Uncomplicated urinary tract infections. Scand J Primary Health Care 2005; 23:115-19.

18. Lavigne JP, Bouziges N, Chanal C, Mahamat A, Michaux- Charachon S, Sotto A. Molecular epidemiology of Enterobacteriaceae isolates producing extended-spectrum beta-lactamases in a French hospital. J Clin Microbiol 2004; 42: 3805-8.

19. Ling TK, Xiong J, Yu Y, Lee CC, Ye H, Hawkey PM. Multicenter antimicrobial susceptibility survey of gram-negative bacteria isolated from patients with community-

acquired infections in the People's Republic of China. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 374-8.
20. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. J Antimicrob Chemother 2000;45:895-8.
21. Ho PL, Wong RC, Chow KH, Yip K, Wong SS, Que TL. CTX-M type beta-lactamases among fecal Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates in non-hospitalized children and adults. J Microbiol Immunol Infect 2008; 41:428-32.
22. Chmelnitsky Inna, Yehuda Carmeli, Azita Leavitt, Mitchell J Schwaber, and Shiri Navon-Venezia. CTX-M-2 and a new CTX-M-39 enzyme are the major extended-spectrum beta-lactamases in multiple Escherichia coli clones isolated in Tel Aviv, Israel. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005; 49: 4745-4750.
23. Bonnedahl J, Drobni M, Gauthier-Clerc M, Hernandez J, Granholm S, Kayser Y, et al. Dissemination of Escherichia coli with CTX-M type ESBL between humans and yellow-legged gulls in the south of France. PLoS One 2009;4:e5958.

[DOI: 10.22102/20.6.107]
Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:32 +0430 on Friday June 22nd 2018