

Prevalence of Gram-negative Bacilli with Multidrug Resistance Isolated from Neonates and children Referring to Besat Hospital in Sanandaj City, in 1397

Nasrin Bahmani¹, **Nooshin Abdolmaleki**²

1. Assistant Professor of Medical bacteriology, Zoonoses Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (Corresponding Author) Email: nasrinbahmani3@gmail.com. Tel: 09188722650 ORCID ID: 0000-0002-2867-0853

2. MSc. Medical microbiology, Head of Besat Hospital Medical Diagnosis Laboratory, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2767-0855

ABSTRACT

Background and Aim: Gram-negative bacilli with multidrug resistance are important pathogens in hospitals and can lead to high mortality rates. The main purpose of this study was to determine the prevalence rates of Gram-negative bacilli with multidrug resistance isolated from clinical specimens of neonates and children referring to Besat Hospital in Sanandaj City in 2018.

Materials and Methods: In this cross-sectional descriptive study 10,000 clinical specimens were studied, including; blood, urine, wounds discharge, respiratory secretions and body fluids in 2018. Gram-negative bacteria were identified by standard microbiological methods, then susceptibility testing to common antibiotics was performed using disk diffusion method to determine multidrug resistant strains.

Results: In this study, among 10000 clinical specimens we obtained 652 Gram-negative bacilli with positive cultures including urine 523 (80%), blood 78(12%), respiratory secretions 26(4%), wound discharge 15(2.5%) and body fluids 10(1.5%) from the outpatients and hospitalized patients. Gram-negative bacilli isolated from these samples included *Escherichia coli* (65.7%), *Enterobacter spp* (10.4%), *Citrobacter spp* (8.9%), *Acinetobacter spp* (7.2%), *Klebsiella spp* (3.5%), *Pseudomonas spp* (2.6%), *Proteus spp* (0.92%) and *Serratia spp* (0.78%). Most of Gram-negative bacilli with multidrug resistance were isolated from NICU (neonate intensive care unit) and PICU (pediatric intensive care unit) wards. The highest and lowest antibiotic resistance rates belonged, to ampicillin (84.5%) and meropenem (9.9%). The average multidrug resistance (MDR) rate was 68.9%, ranging from 55.9% for *Enterobacter spp.* to 83% for *Acinetobacter spp.*

Conclusion: Multidrug resistance was high among the microorganisms isolated in this center. To select appropriate and specific treatment, periodic interactions and monitoring of the pathogen resistance pattern should be considered and unnecessary use of antibiotics should be avoided.

Keywords: Bacterial infection, Gram-negative bacilli, Antimicrobial drugs, Multidrug resistance.

Received: Nov 26, 2020

Accepted: Nov 17, 2021

How to cite the article: Nasrin Bahmani, Nooshin Abdolmaleki .Prevalence of Gram-negative Bacilli with Multidrug Resistance Isolated from Neonates and Pediatrics Referred to Besat Hospital of Sanandaj City, in 1397. *SJKU* 2023;27(6):113-124.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

شیوع باسیل های گرم منفی با مقاومت چند دارویی جدا شده از نمونه های بالینی نوزادان و کودکان مراجعه کننده به بیمارستان بعثت شهرستان سنندج در سال ۱۳۹۷

نسرین بهمنی^۱ نوشین عبدالملکی^۲

۱-استادیار باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات زئونوز، مرکز توسعه و سلامت دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۳۶۶۶۶۵۳-کد ارکید: ۰۰۰۲-۰۰۰۲-۲۸۶۷-۰۰۸۵۳، E.mail: nasrinbahmani3@gmail.com
کارشناس ارشد میکروب شناسی پزشکی، مسئول آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۲۷۶۷-۰۸۵۵

چکیده:

زمینه و هدف: باسیل های گرم منفی با مقاومت چنددارویی، از پاتوژن های مهم در بیمارستان ها محسوب می شوند و عامل مرگ و میر بالا می باشند. هدف این پژوهش تعیین شیوع باسیل های گرم منفی با مقاومت چند دارویی جدا شده از نمونه های بالینی نوزادان و کودکان مراجعه کننده به مرکز رفراال آموزشی درمانی بعثت شهرستان سنندج در سال ۱۳۹۷ بود.
مواد و روش ها: این مطالعه از نوع مقطعی- توصیفی بوده که ۱۰۰۰۰ نمونه بالینی شامل خون، ادرار، زخم، ترشحات تنفسی و مایعات بدن در طی سال ۹۷ مورد بررسی قرار گرفتند. باکتری ها با روشهای استاندارد میکروب شناسی جدا و سپس مقاومت آنتی بیوتیکی با روش دیسک دیفیوژن جهت تعیین سویه های با مقاومت چند دارویی (Multidrug Resistance) بررسی گردید.

یافته ها: از ۱۰۰۰۰ نمونه بالینی تعداد ۶۵۲ باسیل گرم منفی باکشت مثبت از بیماران بستری و سرپایی جمع آوری شد که شامل ادرار (۸۰٪/۵۲۳)، خون (۱۲٪/۷۸)، ترشحات تنفسی (۴٪/۲۶)، زخم (۲/۵٪/۱۶) و مایعات بدن (۱/۵٪/۱۰) بود. باکتریهای جدا شده شامل اشریشیا کلی (۶۵/۷٪)، انتروباکتر (۱۰/۴٪)، سیتروباکتر (۸/۹٪)، اسیتوباکتر (۷/۲٪)، کلبسیلا (۳/۵٪)، سودومونا (۲/۶٪)، پروتئوس (۹۲٪/۰) و سراشیا (۰٪/۷۸) بود. بیشترین باکتریهای دارای مقاومت چنددارویی از بخش ICU کودکان و NICU جدا شدند. بیشترین و کمترین مقاومت آنتی بیوتیکی به ترتیب نسبت به آمپی سیلین (۸۴/۵٪) و مروپنم (۹/۹٪) بوده است. میزان مقاومت چند دارویی (MDR) بطور متوسط ۶۸/۹٪ بود که رنجی از ۵۵/۹٪ در انتروباکتر تا ۸۳٪ در اسیتوباکتر داشته است.
نتیجه گیری: مقاومت چند دارویی (MDR) در بین میکروارگانیزم های این مرکز از سطح بالایی برخوردار بود، بنابراین توصیه میشود از مصرف غیرضروری آنتی بیوتیک ها جلوگیری شود و تداخلات و نظارت های دوره ای بر الگوی مقاومت پاتوژنها جهت انتخاب درمان تجربی و اختصاصی مناسب صورت گیرد.

کلمات کلیدی: عفونت باکتریایی، باسیل های گرم منفی، داروهای ضد میکروبی، مقاومت آنتی بیوتیکی چند دارویی

وصول مقاله: ۹۹/۹/۵ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۰/۸/۱۷ پذیرش: ۱۴۰۰/۸/۲۶

بیماری های عفونی یکی از مهم ترین علل مرگ و میر در تمام دنیا بوده و طبق آمار سازمان بهداشت جهانی میزان ۴۹ درصد مرگ و میر کشورهای در حال توسعه به علت بیماری های عفونی است (۱). تغییر طیف عوامل باکتریایی و قارچی در بیمارستان ها به علت افزایش استفاده از آنتی بیوتیک های با طیف بالا ، وسایل تهجمی و داروهای سرکوب کننده ایمنی می باشد (۲). در کشورهای در حال توسعه اطلاعات محدودی در مورد شیوع عفونت های بیمارستانی وجود دارد و شیوع عفونت ها در بعضی از مراکز تا حدود ۶۵ درصد هم تخمین زده شده است (۳). امروزه سوش های مقاوم به دارو به دلیل شرایط آسان انتقال در شرایط فیزیکی و شیمیایی مختلف در بیمارستان های سراسر جهان در حال افزایش هستند و سازمان بهداشت جهانی باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک ها را جزو مهم ترین خطرات تهدیدکننده جهان معرفی کرده است که درصد فراوانی از مرگ و میرهای سالانه بیمارستانی را به خود اختصاص می دهند (۴). در ایران هم مقاومت دارویی در بیمارستان ها به ویژه در بخش های مراقبت های ویژه (Intensive Care Unit, ICU) در حال افزایش است و علت آن وجود مکانیسم های مقاومت دارویی چندگانه ذاتی و اکتسابی نسبت به عوامل ضد میکروبی است که پزشکان و متخصصین عفونی را در انتخاب داروی مناسب جهت درمان عفونت ها با مشکلات جدی روبرو ساخته است. این ایزوله های مقاوم به دارو امروزه در سایر بخشهای بیمارستانی نیز گزارش شده اند که حاکی از اهمیت بالای آنها در ایجاد عفونت های مختلف در بیماران بستری در محیط های بیمارستانی میباشد (۵). استفاده فراوان از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف منجر به کلونیزاسیون باکتری های گرم منفی مقاوم و در نتیجه عفونت های خطرناک می گردد. هدف اصلی درمان آنتی بیوتیکی، انتخاب دارویی است که اثر انتخابی فعال بر روی پاتوژن مورد نظر و حداقل احتمال ایجاد مقاومت

دارویی و عوارض جانبی را داشته باشد. باکتریهای گرم منفی مانند خانواده انتروباکتریاسه از جمله کلبسیلا پنومونیه، اشریشیا کلی و گونه های انتروباکتر همچنین باسیلهای غیر تخمیری مانند پseudomonas آئروژینوزا و گونه های اسیتوباکتر به دلیل فراوانی بالا و ایجاد عفونتهای مختلف دارای اهمیت ویژه ای هستند و هم اکنون به بسیاری از داروهای خط اول درمان مقاوم می باشند و بعنوان باکتریهای دارای مقاومت چندگانه شناسایی می شوند (۶). مقاومت این باکتریها به عوامل ضد میکروبی مختلف به علت مکانیسمهای مقاومت ذاتی و اکتسابی بسیار متغیر است. این امر سبب افزایش مرگ و میر خصوصاً در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی و همچنین باعث اتلاف منابع مالی می گردد به نحوی که ۲۰ تا ۵۰ درصد کل هزینه های دارویی بیمارستان ها را شامل می شود (۷).

مقاومت باکتریایی می تواند به صورت مقاومت داخلی (عدم حساسیت طبیعی تمام اعضای یک گونه باکتری به داروی ضد میکروبی) و یا مقاومت اکتسابی و عدم حساسیت سوش های خاصی از یک گونه باکتری به داروی ضد میکروبی باشد (۱). اخیراً دسته بندی که برای ارگانیسهای مقاوم به آنتی بیوتیکها توسط کمیته استاندارد آزمایشگاه وبالین (Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSI) ارائه شده است شامل ۱- مقاومت دارویی چند گانه (Resistance MDR) Multidrug یک باکتری که حداقل به ۳ آنتی بیوتیک یا بیشتر از دسته های آنتی بیوتیکها مقاوم باشد. ۲- مقاومت دارویی وسیع (Extensively Drug-Resistant, XDR) به سویه ای از باکتری گفته میشود که به یک یا دودسته از آنتی بیوتیکها حساس بماند ۳- Drug PDR (Pan Resistance) سویه ای از باکتری است که به تمام عوامل ضد میکروبی مقاوم باشد (۸ و ۹). الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و فراوانی سویه های دارای مقاومت چند دارویی در مطالعات مختلف در جهان و ایران بررسی شده اند و این الگوها نشان دهنده میزان متغیر فراوانی آنها

میباشد بنابراین تشخیص این نوع باکتریها و بررسی مکانیسم مقاومت در آنها به منظور دستیابی به بهترین راهکار جهت حذف آنها از اهمیت خاصی برخوردار است. هدف از این تحقیق تعیین شیوع باسیل های گرم منفی با مقاومت چند داویی جدا شده از نمونه های بالینی نوزادان و کودکان مراجعه کننده به مرکز رفراال آموزشی درمانی بعثت شهرستان سنندج در سال ۹۷ میباشد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مقطعی- توصیفی بوده و در طی سال ۹۷ در بیمارستان بعثت شهرستان سنندج واقع در استان کردستان انجام شد.

جمع آوری نمونه :

در این پژوهش کلیه نمونه ها (۱۰۰۰۰ نمونه) از ابتدای فروردین تا پایان اسفند ماه سال ۹۷ شامل خون ، ادرار ، زخم ، ترشحات ریه و مایعات بدن جمع آوری شده و به آزمایشگاه میکروبی شناسی جهت بررسی انتقال یافتند. معیار ورود به مطالعه وجود علائم بالینی با تشخیص پزشک متخصص و عدم مصرف آنتی بیوتیک توسط بیمار حداقل سه روز قبل از آزمایش تعیین شد و معیار خروج از مطالعه ترخیص بیمار از بیمارستان با رضایت والدین و مصرف آنتی بیوتیک توسط بیمار بود. نمونه گیری از بیماران سرپایی و بستری طبق روشهای استاندارد انجام شد. جهت شناسایی سریع میکروارگانیزمهای موجود در خون از دستگاه BACTEC (9050, Co; BD USA) استفاده گردید. برای تمام نمونه های مثبت رنگ آمیزی گرم و کشت روی محیط های کشت انتخابی و افتراقی مناسب مانند بلاد آگار، شکلات آگار و مک کانکی آگار انجام شد و به مدت ۲۴-۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوباسیون صورت گرفت. تعیین هویت باکتریها با استفاده از تستهای قراردادی میکروبی شناسی و بیوشیمیایی مانند تست های افتراقی تخمیر قندها، توانایی تولید آنزیم اوره آز، سیتراز، لیزین دکربوکسیلاز، توانایی تولید اندول، حرکت ، متیل رد و وژپرسکوئر ، ONPG، تست

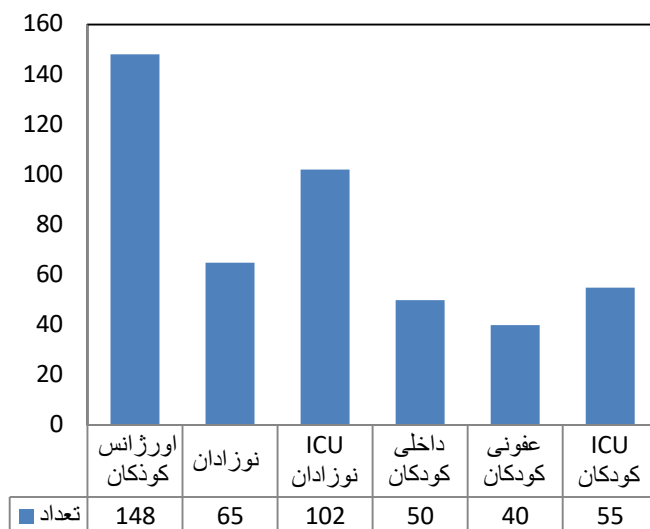
اکسیداز و تولید پیگمان انجام شد (۱۰). برای بررسی MDR مقاومت به حداقل ۳ آنتی بیوتیک بررسی گردید. حساسیت آنتی بیوتیکی:

تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی تمامی نمونه ها به روش دیسک دیفیوژن (Kirby-Bauer) مطابق با پروتکل Clinical and Laboratory (CLSI Standards Institute) انجام شد (۹). در روش Kirby-Bauer از نمونه ها کدورتی مطابق با کدورت استاندارد نیم مک فارلند تهیه و با سواب استریل روی محیط مولر هینتون آگار (شرکت های مدیا ، هند) کشت داده شد. پس ۲۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی گراد انکوبه و نتایج بر اساس حساس، نیمه حساس و مقاوم قطر هاله عدم رشد حاصله قرائت گردید. آنتی بیوتیکهای مورد استفاده شامل Meropenem (10 µg), Ceftazidime (µg 30), Amikacin (30 µg), Gentamicin (10 µg), Ciprofloxacin (5µg), Cefotaxime (30 µg), Imipenem (10 µg), Pipracilline (100 µg), Trimethoprim – Sulfamethoxazole (25 µg), Nalidixic acid (30 µg), Ampiciline (30 µg), پادتن طب ، ایران) بود.

یافته ها:

در این مطالعه تعداد ۶۵۲ (۶/۵۲٪) مورد کشت مثبت (باسیلهای گرم منفی) از نمونه های مختلف بالینی به دست آمد. (۵۲/۱٪) ۳۴۰ نفر از بیماران مذکر و (۴۷/۹٪) ۳۱۲ نفر مونث بودند. شیوع عفونت در بیماران بستری (۷۰/۶٪) ۴۶۰ (بیشتر از بیماران سرپایی (۲۹/۴٪) ۱۹۲) مشاهده شد. رنج سنی بیماران شرکت کننده در مطالعه از نوزاد ۱ روزه تا کودک ۱۳ ساله بوده است. تعریف نوزاد رنج سنی از ۱-۲۸ روز و کودک بیشتر از ۲۸ روز تا ۱۸ سال (۱۱). نمونه های بالینی از بخش های اورژانس کودکان ، نوزادان ، NICU، ICU کودکان ، داخلی کودکان ، عفونی کودکان جدا گردید و بیشترین تعداد باسیلهای گرم منفی جدا شده متعلق به بخش اورژانس کودکان (۳۲/۲٪) بود.

فراوانی باکتریهای جدا شده در بخشهای مختلف در نمودار شماره ۱ نمایش داده شده است.



نمودار ۱: فراوانی باسیلهای گرم منفی جدا شده از بخشهای مختلف بیمارستان بعثت شهرستان سنندج در سال ۱۳۹۷

سودومونا (۱۷٪/۲/۶) ، پروتئوس (۶٪/۰/۹۲) و سراسیا (۵٪/۰/۷۸) بودند. بیشترین تعداد باسیلهای گرم منفی از نمونه های ادرار و خون جدا سازی شد. شیوع سپسیس در این مطالعه ۱۲٪ (۷۸/۶۵۲) گزارش گردید. شیوع باسیلهای گرم منفی در نمونه های مختلف بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است .

بیشترین نمونه های بالینی با کشت مثبت به ترتیب شامل ادرار (۸۰/۲٪) ۵۲۳ ، خون (۱۲/۷۸٪) ، ترشحات تنفسی (۴/۲۶٪) ، زخم (۲/۱۵٪) و مایعات بدن (۱/۱۰٪) بودند. و باسیلهای گرم منفی جدا شده شامل اشیریشیا کلی (۶۵/۷٪) ۴۲۸ ، انتروباکتر (۱۰/۴٪) ۶۸ ، سیتروباکتر (۸/۹٪) ، اسیتوباکتر (۷/۲٪) ۴۷ ، کلبسیلا (۳/۵٪) ۲۳ ،

جدول ۱: میزان شیوع باسیلهای گرم منفی از نمونه های بالینی

نمونه	اشیریشیاکولی	انتروباکتر	اسیتوباکتر	کلبسیلا	سودوموناس	پروتئوس	سراسیا	سیتروباکتر	تعداد نمونه ها
	N%	N%	N%	N%	N%	N%	N%	N%	از کل
ادرار	۳۹۰ (۹۱/۱)	۵۱ (۷۵)	۱۰ (۲۱/۳)	۱۹ (۸۲/۶)	۱۱ (۶۴/۷)	۶ (۱۰۰)	۲ (۴۰)	۳۴ (۵۸/۶)	۵۲۳ (۸۰)
خون	۱۸ (۴/۲)	۱۱ (۱۶/۲)	۳۰ (۶۳/۸)	-	۱ (۵/۹)	-	۱ (۲۰)	۱۷ (۲۹/۳)	۱۲ (۷۸)
ترشحات تنفسی	۱۱ (۲/۶)	۴ (۵/۹)	۳ (۶/۳)	۲ (۸/۷)	۲ (۱۱/۸)	-	۱ (۲۰)	۳ (۵/۲)	۴۲۶
ترشحات زخم	۵ (۱/۲)	۲ (۲/۹)	۲ (۴/۳)	-	۱ (۵/۸)	-	۱ (۲۰)	۴ (۶/۹)	۱۶ (۲/۵)
مایعات بدن	۴ (۰/۹۳)	-	۲ (۴/۳)	۲ (۸/۷)	۲ (۱۱/۸)	-	-	-	۱۰ (۱/۵)
تعداد کل باکتری	۴۲۸ (۶۵/۷)	۶۸ (۱۰/۴)	۴۷ (۷/۲)	۲۳ (۳/۵)	۱۷ (۲/۶)	۶ (۰/۹۲)	۵ (۰/۷۸)	۵۸ (۸/۹)	۶۵۲

، تری متوپریم- سولفامتاکسازول (۷۱/۵٪) و سفنازیدیم (۶۳/۳٪) و کمترین مقاومت آنتی بیوتیکی به مروپنم (۹/۹٪)، امی پنم (۱۱٪) و آمیکاسین (۲۰/۶٪) بوده است (جدول ۲).

حساسیت آنتی بیوتیکی : در این پژوهش حساسیت باسیلهای های گرم منفی، نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف مورد بررسی قرارگرفت. بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی در بین سویه های باکتریها به آمپی سیلین (۸۴/۵٪)

جدول ۲: مقاومت آنتی بیوتیکی در ایزوله های باکتریهای گرم منفی

آنتی بیوتیک	اشریشیا کولی	انتروباکتر ۶۸	اسیتوباکتر	کلبسیلا	سودوموناس	سیتروباکتر	پروتئوس	سراشیا	مجموع
تعداد	۴۲۸		۴۷	۲۳	۱۷	۵۸	۶	۵	۶۵۲
تعداد %									
آمپی سیلین	(۸۸/۸)۳۸۰	(۸۲/۳)۵۶	(۸۵)۴۰	(۶۹/۶)۱۶	(۷۶/۵)۱۳	(۶۹)۴۰	(۵۰)۳	۳(۶۰)	۸۴/۵
جنتامایسین	(۴۶/۷)۲۰۰	(۳۶/۸)۲۵	(۴۴/۷)۲۱	(۲۶)۶	(۴۷)۸	(۵۵)۳۲	(۳۳/۳)۲	۱(۲۰)	۴۵/۲
کو تریموکسازول	(۷۹/۴)۳۴۰	(۶۶)۴۵	(۶۸)۳۲	(۵۶/۵)۱۳	(۷۰/۶)۱۲	(۳۴/۵)۲۰	(۳۳/۳)۲	۲(۴۰)	۷۱/۵
سفنازیدیم	(۶۵/۴)۲۸۰	(۵۸/۸)۴۰	(۷۸/۷)۳۷	(۴۳/۵)۱۰	(۵۸/۸)۱۰	(۵۳/۴)۳۱	(۵۰)۳	۲(۴۰)	۶۳/۳
سفوتاکسیم	(۶۱/۹)۲۶۵	(۲۹/۴)۲۰	(۶۳/۸)۳۰	(۶۰/۸)۱۴	(۶۴/۷)۱۱	(۴۸/۳)۲۸	(۳۳/۳)۲	۱(۲۰)	۵۶/۹
پیراسیلین	(۴۹)۲۱۰	(۲۷/۹)۱۹	(۶۳/۸)۳۰	(۶۳/۸)۳۰	(۵۲/۹)۹	(۴۳)۲۵	(۳۳/۳)۲	۱(۲۰)	۵۰
سیروفلوکسازین	(۲۹/۷)۱۲۷	(۲۵)۱۷	(۳۸/۲)۱۸	(۳۰/۴)۷	(۴۱)۷	(۳۶)۲۱	(۳۳/۳)۲	۱(۲۰)	۳۰/۷
امی پنم	(۹/۳)۴۰	(۷/۴)۵	(۲۳)۱۱	(۱۳)۳	(۲۹/۴)۵	(۱۰/۳)۶	۰	۲(۴۰)	۱۱
مروپنم	(۸/۲)۳۵	(۸/۸)۶	(۲۷/۷)۱۳	(۱۷/۳)۴	(۲۳/۵)۴	(۳/۴)۲	۰	۱(۲۰)	۹/۹
نالیدیکسیک اسید	(۷۴/۸)۳۲۰	(۵۸/۸)۴۰	(۵۳)۲۵	(۵۲)۱۲	(۵۸/۸)۱۰	-	(۵۰)۳	۱(۲۰)	۶۳
آمیکاسین	(۱۶/۴)۷۰	(۲۰/۶)۱۴	(۵۳/۱)۲۵	(۲۱/۷)۵	(۳۵/۳)۶	(۲۰/۷)۱۲	(۱۶/۶)۱	۱(۲۰)	۲۰/۶

بودند که با رنجی از ۵۵/۹٪ در انتروباکتر تا ۸۳٪ در اسیتوباکتر مشاهده شد. (جدول ۳).

اشریشیا کلی، اسیتوباکتر، انتروباکتر، سودومونا، سیتروباکتر و کلبسیلا باکتریهای با مقاومت چند دارویی (MDR)

جدول ۳: فراوانی باسیلهای گرم منفی با مقاومت چنددارویی (MDR) در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بعثت شهرستان سنج در سال ۱۳۹۷

تعداد ایزوله ها	باکتریهای جدا شده	MDR (%)
۴۲۸	اشرشیا کلی	۳۰۹(۷۲/۲)
۴۷	اسیتوباکتر	۳۹(۸۳)
۲۳	کلبسیلا	۱۳(۵۶/۵)
۶۸	انتروباکتر	۳۸(۵۵/۹)
۱۷	سودوموناس	۱۳(۷۶/۵)
۵۸	سیتروباکتر	۳۷(۶۴/۳)
۶۵۲	فراوانی	۴۴۹ (۶۸/۹)

مقاومت چند دارویی بودند. فراوانی باسیلهای گرم منفی مقاوم به چند دارو (MDR) در بخشهای مختلف بیمارستان و بیماران سرپایی در جدول شماره ۴ نمایش داده شده است.

بیشترین مقاومت چنددارویی در بخشهای ICU کودکان و NICU مشاهده شد. از ۱۰۲ نمونه در NICU ۹۵ مورد واز ۵۵ نمونه در ICU کودکان ۴۷ مورد دارای

جدول ۴: فراوانی باسیلهای گرم منفی با مقاومت چند دارویی (MDR) در بخشهای مختلف بیمارستان بعثت و بیماران سرپایی شهرستان سنج در سال ۱۳۹۷

سرپایی %	عفونی کودکان %	داخلی کودکان %	اورژانس کودکان %	نوزادان %	ICU کودکان %	NICU %	باکتری
۱۸/۸(۵۸)	۷/۲(۲۲)	۳۴ (۱۱)	۳۹/۲(۱۲۱)	۱۱/۳(۳۵)	۴/۵(۱۴)	۸(۲۵)	اشرشیا کولی
۵/۱(۲)	۲/۶(۱)	-	-	۵/۱(۲)	۳۰/۸(۱۲)	۵۶/۴(۲۲)	اسیتوباکتر
-	۷/۷(۱)	-	-	۷/۷(۱)	۳۸/۵(۵)	۴۶/۱(۶)	کلبسیلا
۵/۳(۲)	۵/۳(۲)	۵/۳(۲)	۲/۶(۱)	۵/۳(۲)	۳۴/۲(۱۳)	۴۲(۱۶)	انتروباکتر
-	۷/۷(۱)	-	-	-	۳۸/۵(۵)	۵۳/۸(۷)	سودومونا
۸(۳)	۵/۴(۲)	۲/۷(۱)	۸/۱(۳)	۸/۱(۳)	۱۸/۹(۷)	۴۸/۶(۱۸)	سیتروباکتر

های جدا شده به ترتیب شامل ادرار (۸۰٪)، خون (۱۲٪)، ترشحات تنفسی (۴٪)، زخم (۲/۵٪) و مایعات بدن (۱/۵٪) بوده است و شایعترین باکتریهای جدا شده از این نمونه ها به ترتیب شامل اشرشیا کلی (۶۵/۷٪)، انتروباکتر (۱۰/۴٪)،

بحث: آگاهی از اپیدمیولوژی و مقاومت آنتی بیوتیکی بیماریهایی عفونی برای کنترل و مدیریت موثر بیماری ضروری است. در این مطالعه از مجموع ۶۵۲ نمونه مثبت، بیشترین نمونه

سیتروباکتر (۸/۹٪)، اسیتوباکتر (۷/۲٪)، کلبسیلا (۳/۵٪)، سودومونا (۲/۶٪)، پروتئوس (۹۲٪) و سراسیا (۷۸٪) بوده است که با مطالعات انجام شده توسط Mamishi در ۲۰۱۹ (۱۲) و Didgar در ۲۰۱۴ (۱۳) مطابقت دارد. در این مطالعه شیوع عفونت در بین بیماران بستری (۷۰/۵٪) در مقایسه با بیماران سرپایی (۲۹/۵٪) از میزان بالاتری برخوردار بوده است و این می تواند به علت طولانی بودن مدت زمان بستری، استفاده از وسایل تهاجمی و همچنین استفاده از آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف باشد. در مطالعه حاضر شیوع عفونت در دستگاه ادراری (Urinary tract infection, UTI) ۸۰٪ بوده است که در مقایسه با مطالعاتی که در ایران در ۲۰۱۷ (۶۳٪) و ۲۰۱۵ (۳۴/۹۲٪) (۱۴-۱۵) و در غنا در ۲۰۱۸ (۳۴/۵٪) انجام شده است (۱۶) دارای میزان نسبتا بالایی است. علت اختلاف در فراوانی پاتوژنها در نقاط مختلف می تواند ناشی از شرایط جغرافیایی، وضعیت بهداشت جوامع، نحوه استفاده از آنتی بیوتیکهای مختلف و یا تغییرات ژنتیکی در باکتریها باشد. بعلاوه این مطالعه نشان داد از میان تمام باسیلهای گرم منفی جدا شده، اشیریشیا کلی شایعترین باکتری و بیشترین میزان جداسازی آن از دستگاه ادراری (۹۱٪) هم در بیماران بستری و هم در بیماران سرپایی بوده است این نتایج مشابه با اکثر مطالعاتی است که در ایران گزارش شده است (۱۷-۱۸) و این مسئله همچنان به عنوان یک مشکل عمده در سیستم سلامت باقی مانده است. احتمالا، دلیل شیوع بالاتر باکتری اشیریشیا کلی نسبت به دیگر عوامل باکتریال عفونت مجاری ادراری، توانایی بیشترین باکتری در اتصال به سلولهای مجاری ادراری، مقاومت بیشتر این باکتری در برابر خاصیت ضد باکتریایی سرم انسان، و تولید همولیزین می باشد (۱۹). در این پژوهش شیوع سپسیس ۱۲ درصد به دست آمد که کمتر از مطالعاتی است که در مصر (۴۴٪) در ۲۰۱۵ (۲۰) و در کامرون (۳۷٪) در ۲۰۱۱ (۲۱) گزارش شده است اما بیشتر از مطالعه ای است که در عمان (۳/۵٪) در ۲۰۱۹ (۲۲) به ثبت رسیده است. همچنین در این تحقیق شایعترین باکتری جدا شده از خون

اسیتوباکتر (۶۳/۹٪) بود که مشابه با مطالعات انجام شده در ایران در ۲۰۱۵ (۲۳) و ۲۰۱۹ (۱۲) می باشد اما در مطالعه ای که در هند در ۲۰۰۵ انجام شد شایعترین باکتری جدا شده از خون کلبسیلا و سودوموناس گزارش گردید (۲۴). در مطالعه حاضر اشیریشیا کلی، کلبسیلا، اسیتوباکتر، سودومونا و انتروباکتر شایعترین باکتریهای گرم منفی جدا شده از نمونه های بالینی و همچنین دارای بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای مورد استفاده بودند که با مطالعاتی که در کشورهای مکزیک و مراکش صورت گرفته است مطابقت دارد (۲۵-۲۶). همچنین در بین تمام باکتریهای جدا شده در این مطالعه اسیتوباکتر مقاومترین باکتری به اکثر آنتی بیوتیکها بوده است ولی مقاومت آن به امپی پنم (۲۳٪)، مروپنم (۲۷/۷٪) و سیپروفلوکساسین (۳۸/۲٪) کمتر مشهود بوده است که مشابه با مطالعه Mahmoudi و همکارانش که در ۲۰۱۷ انجام شده می باشد (۲۷). اما Jafari و همکاران در ۲۰۱۳ (۲۸) مقاومت آنتی بیوتیکی اسیتوباکتر نسبت به امپی پنم را ۴۱٪، مروپنم ۶۰٪ و سیپروفلوکساسین را ۷۰٪ گزارش کرده اند که در مقایسه با مطالعه ما از سطح بالایی برخوردار است. علت اختلاف در مقاومت آنتی بیوتیکی در مناطق مختلف دنیا می تواند ناشی از اختلافات محیطی و شرایط منطقه ای، سطح تحصیلات، تغییرات ژنتیکی میکروارگانیسمها و نوع آنتی بیوتیک استفاده شده باشد. در این مطالعه در بین آنتی بیوتیکهای استفاده شده بیشترین مقاومت به آمپی سیلین (۸۴/۵٪) مشاهده شد که با مطالعه انجام شده بر روی باکتریهای گرم منفی در تانزانیا در ۲۰۱۷ (۲۹) و اتیوپی در ۲۰۱۴ (۳۰) مطابقت دارد. در این تحقیق در بین آنتی بیوتیکهای استفاده شده کمترین مقاومت باکتریها به ترتیب نسبت به مروپنم (۹/۹٪)، امپی پنم (۱۱٪)، و آمیکاسین (۲۰/۶٪) بوده است. در مطالعه فاضلی و همکاران در ۲۰۱۴ (۳۱)، مقاومت به امپی پنم ۳۵/۸٪ و مروپنم ۴۴/۸٪ گزارش گردید که نسبت به مطالعه ما میزان بیشتری را نشان داد. در سالهای اخیر کرباپنمها (امپی پنم و مروپنم) بعنوان درمان جدی باکتری های گرم منفی تولید کننده بتا لاکتامازها و عفونت های ناشی از باسیل های گرم

به ترتیب مختص به اسینتو باکتر و سودومونا و ۵/۳۸٪ و ICU در ۵/۳۸٪ کودکان مختص به سودومونا و کلبسیلا بوده است که در راستای مطالعات Mamishi در ۲۰۱۹ از ایران (۱۲)، Oliveira در ۲۰۱۹ از برزیل (۳۸) می باشد افزایش شیوع سویه های با مقاومت چنددارویی می تواند ناشی از اثر تجویزنا صحیح آنتی بیوتیک ها در درمان عفونت های مختلف و به دنبال آن مصرف طولانی و مداوم آنتی بیوتیک های مطرح شده یا انتقال ژن های مقاومت توسط عوامل منتقل کننده گوناگون مانند پلاسمیدهای مقاومت، باکتریوفاژها، ترانسپوزون ها و اینتگرون ها باشد. (۳۹). در مطالعه حاضر پروتوس و سراسیا به میزان کمتری از نمونه های بیماران جدا شدند و دارای کمترین مقاومت چند دارویی (MDR) بودند که این مشابه با مطالعه Hosseini و همکارانش در ۲۰۱۳ بود (۴۰). با توجه به نتایج این مطالعه نشان داده شد که سویه های MDR در باکتریهای مورد مطالعه در راستای مطالعات دیگر مانند مطالعه جین و همکاران در ۲۰۱۲ (۴۱) به خصوص در محیط بیمارستان رو به افزایش است. عفونت های بیمارستانی ایجادشده در اثر ارگانسیم های مقاوم به داروهای ضد میکروبی، علاوه بر بی اثر شدن پروتکل های درمانی آنتی بیوتیکی باعث افزایش طول دوره بستری، افزایش چشمگیر هزینه های درمان بر دوش فرد و سیستم بهداشتی، همچنین ظهور هرچه بیشتر باکتری های مقاوم به چند دارو و در نهایت افزایش مرگ و میر می شود.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد باکتریهای گرم منفی اشریشیا کلی و اسینتوباکتر به عنوان شایعترین باکتریهای جداشده به ترتیب از ارادر و خون بوده اند. همچنین فراوانی سویه های MDR در بیماران مراجعه کننده به این مرکز بخصوص در افراد دارای UTI در سطح بالایی بود، بنابراین پیشنهاد میشود این باکتریها از نظر وجود کارباینامازها و

منفی مقاوم به پنی سیلین یا سفالوسپورین ها نقش موثری داشته اند ولی کاهش حساسیت به این دسته از آنتی بیوتیکها در مطالعات زیادی از ایران و جهان گزارش شده است اما کما کان همراه با آمیکاسین می توانند به عنوان آنتی بیوتیک های مناسب و موثر بر گرم منفی ها مطرح باشند (۳۳-۳۲). این رویه به سرعت در حال گسترش است زیرا در بسیاری از رژیم درمانی مورد استفاده جهت درمان عفونت های بیمارستانی آنتی بیوتیک ایمی پنم لحاظ شده است، در صورتی که این آنتی بیوتیک تنها باید در مواقعی که ارگانسیم به آنتی بیوتیک های دیگر مقاوم باشد، به عنوان آخرین خط درمانی مورد استفاده قرار گیرد. در مطالعه حاضر مقاومت بالای سفالوسپورینهای نسل سوم مانند سفنازیدیم (۶۳/۳٪) و سفوتاکسیم (۵۶/۹٪) مشاهده شد که میتواند نشان دهنده بیان بالای بتالاکتامازهای با طیف بالا در باکتریهای گرم منفی باشد. همچنین درجه بالایی از مقاومت به تری متوپریم - سولفا متاکسازول (۷۱/۵٪) دیده شد که با مطالعاتی که در رواندا در ۲۰۱۶ (۳۴) و در ایران در ۲۰۱۳ (۳۵) انجام گرفته است هم خوانی دارد. بعلاوه تست حساسیت آنتی بیوتیکی در مورد باسیلهای گرم منفی یک سطح بالایی از مقاومت چنددارویی (MDR) به آنتی بیوتیکها را نشان داد که در این مورد اسینتوباکتر (۸۳٪)، سودومونا (۷۶/۵٪)، اشریشیاکلی (۷۲/۲٪)، سیتروباکتر (۶۴/۳٪) و کلبسیلا (۵۶/۵٪) دارای بالاترین مقاومت بودند. پروفایل حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله ها با ۶۸/۹٪ مقاومت چنددارویی (MDR) دارای مقاومت بالایی نسبت به آمپی سیلین (۸۴/۵٪)، سفنازیدیم (۶۳/۳٪)، تری متوپریم سولفامتاکسازول (۷۱/۵٪)، نالیدیکسیک اسید (۶۳٪) و سفوتاکسیم (۵۶/۹٪) بوده است، این با مطالعاتی که شکری و همکاران در ۲۰۱۵ (۳۶) و فاضلی و همکاران در ۲۰۱۴ (۳۱) در ایران و Abbas و همکاران در پاکستان در ۲۰۱۳ (۳۷) انجام دادند مطابقت دارد. در مطالعه ما یافته ها نشان می دهد بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی چند دارویی با ۵۳/۸٪ و ۵۶/۴٪ در NICU

مکانیسمهای مقاومت از لحاظ ژنوتایپی بررسی گردند و نظارت‌های مستمر برای اصلاح الگوی مصرف آنتی بیوتیک ها انجام شود.

قدردانی میکنند. این تحقیق در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان به شماره IR.MUK.REC.1397/5033 به ثبت رسیده است. ضمناً نویسندگان این مقاله هیچگونه تعارض منافی جهت انتشار این مقاله ندارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از بخش میکروب شناسی آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان آموزشی درمانی بعثت تشکر و

منابع:

1. Steven MO. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In: Mandle GL, editor. Principles and practice of Infectious Disease. 7th ed. London:Churchill Livingstone; 2008: 236-52.
2. Malacarne P, Rossi C, Bertolini G, et al. Antibiotic usage in intensive care units: a pharmaco-epidemiological multicenter study. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 221-4.
3. Mahdavi MR, Ebrahimzadeh MA, Saeedi Saravi SS, et al. Decline in resistance problems in some frequently isolated bacterial pathogens to antimicrobials in Iran. J Cell Tissue Res 2006; 2: 803-6.
4. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug resistant organisms in health care setting. Am J Infect Control. 2007; 35:165-93.
5. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Curr Opin Microbiol. 2010; 13(5): 558-64.
6. Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, Gallagher G, Riede S, Diekema DJ, et al. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients united states between 1993 and 2004. J Clin Microbiol. 2007; 45 (10):3352-3359.
7. Sanaders CC, Sanders WE. B-Lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. Clin Infect Dis. 1992; 15(5):824-839.
8. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2011; 18: 268-281.
9. Clinical and laboratory Standards Institute (CLSI). performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 27th ed 2017.
10. Forbes BA, Saham DF, Wesisfeld AS. Bailey and Scotte's. Diagnostic Microbiology. 3rd ed. USA. from Mosby. Chicago; 1998. Health, 2014;6 (5).
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Critérios. Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, 2ª edição. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. ANVISA Brasil, 2017. 86 p.
12. Mamishi S, Mahmoudi S, Naserzadeh N, Hosseinpour Sadeghi R, et al. Antibiotic resistance and genotyping of gram-negative bacteria causing hospital-acquired infection in patients referred to Children's Medical Center. Infect Drug Resist. 2019; 12: 3377–3384.
13. Didgar F, Sarmadian H, Ghasemikhah R. Antimicrobial resistance pattern of Gram – negative bacilli isolated of Vali-Asr Hospital wards in Arak. Iranian South Med J. 2014; 17(5):938-947. (Persian).

14. Alishah M, Amini K, Salehi T. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* strains isolated from Children with urinary tract infection and their antibiotic resistance profile. J Urmia Nurs Midwifery Fac. 2017; 27(11):942-949
15. Ghafouri M, Hashemi S.A, Azimian A, Garevani T, Seyed Sharifi S.H. Evaluation of Antibiotic Resistance to Bacteria Isolated from Patients with Nosocomial Infections Hospitalized in Imam Reza in Bojnurd City in 2013. J Rafsanjan Univ Med Sci 2015; 14(7): 599-610. [Farsi]
16. Agyepong N, Govinden U, Owusu-Ofori A, Yusuf Essack S. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana. Antimicrob Resist Infect Control .2018; 7 (37):2-8.
17. Shokri D, Mobasherizadeh S, Fatemi SM, Moayednia R, Sadeghi Naeini M. Hospital based surveillance of carbapenem resistance in multidrug-resistant (MDR) strains of *Enterobacter* and *Escherichia coli* in Isfahan. J Microbial World. 2015(1) 8:64-75.
18. Molazade A, Gholami MS, Shahi A, Najafipour S, Mobasheri F, Ashraf Mansuri J, et al. Evaluation of Antibiotic Resistance Pattern of Isolated Gram-Negative Bacteria from Urine Culture of Hospitalized patients in Different Wards of Vali-Asr Hospital in Fasa During the Years 2012 and 2013. J Fasa Univ Med Scie. 2014; 4(3): 275-283
19. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009). BMC Infect Dis. 2013; 13:19–33.
20. El-Din S, Rabie EM, El-Sokkary MMA, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of neonatal sepsis and implicated pathogens: a study from Egypt. BioMed Res Int. 2015; 509484.
21. Chiabi A, Djoupomb M, Mah E, Nguefack S, Mbuagbaw L, Zafack J, et al. The clinical and bacteriological spectrum of neonatal sepsis in a tertiary hospital in Yaounde, Cameroon. Iranian J Pediatr. 2011; 21(4):441–8.
22. Abdellatif M, Al-Khabori M, Rahman AU, Khan AA, Al-Farsi A, Ali K. Outcome of Late-onset Neonatal Sepsis at a Tertiary Hospital in Oman. Oman Med J. 2019; 34(4):302.
23. Moradi N, Javadpour S., Vahdani, M. Prevalence and antibiogram pattern of gram negative bacteria isolated from blood cultures in Shahid mohammadi hospital Bandar Abbas. J Prevent Med. 2015; 2(2)55-61.
24. Vergnano, Sharland S M, Kazembe P, M wansambo C. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90(3): F220–F224.
25. Uc-Cachón A H., Osorno Cs and Luna-Chi I G. Jiménez-Guillermo J G. High Prevalence of Antimicrobial Resistance among Gram-Negative Isolated Bacilli in Intensive Care Units at a Tertiary-Care Hospital in Yucatán Mexico. *Medicina*. 2019; 55(588):1-13
26. Uwingabiye J, Frikh M, Lemnouer A, Bssaibis F, Belefquih B, Maleb A. et al. Acinetobacter infections prevalence and frequency of the antibiotics resistance: Comparative study of intensive care units versus other hospital units. Pan Afr. Med. J. 2016; 23: 1-10.
27. Mahmoudi S, Mahzari M, Banar M, et al. Antimicrobial resistance patterns of gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections in an Iranian referral paediatric hospital: a 5.5-year study. J Glob Antimicrob Resist. 2017; 11:17–22.
28. Jafari S, Najafipour S, Kargar M, et al. Phenotypical evaluation of multidrug Resistant *A.baumannii*. J Fasa Univ Med Sci. 2013; 2(4): 254–258.
29. Kumburu HH, Sonda T, Mmbaga BT, Alifrangis M, Lund O, Kibiki G, et al. Patterns of infections, aetiological agents, and antimicrobial resistance at a tertiary care hospital in northern Tanzania. Tropical Med Int Health. 2017; 22:454–64.

30. Muluye D, Wondimeneh Y, Ferede G, Nega T, Adane K, Biadgo B, et al. Bacterial isolates and their antibiotic susceptibility patterns among patients with pus and/or wound discharge at Gondar university hospital. BMC Res Notes. 2014; 7:619–24.
- 31.. Fazeli H, Dolatabadi RK, Taraghian A, Isfahani BN, Moghim S, Norouzi M. Carbapenem resistance pattern of multiple drug-resistant and extended-spectrum betalactamase-positive *K. pneumoniae* in Isfahan. Int J Ent Pathol. 2014; 2:21-8.
32. Gyavali N, Kumari Sanjana R. Bacteriological Profile and antibiogram neonatal of septicemia. Indian J Pediatr. 2013; 80(5):371-74.
33. Meletis G. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM and bla KPC genes. Hippokratia .2010; 14:139-40.
- 34.Carroll M, Rangaiahagari A, Musabeyezu E, Singer D, Ogbuagu O. Five-year antimicrobial susceptibility trends among bacterial isolates from a tertiaryhealth-care facility in Kigali, Rwanda. Am J Trop Med Hyg. 2016; 95:1277–83.
35. Azimi L, Rastegar Lari AA, Talebi M, Ebrahimzadeh namvar AM, Soleymanzadeh S. Evaluation of phenotypic methods for detection of *K. pneumoniae* carbapenemase producing *K. pneumoniae* in Tehran Iran. J Med Bacteriol. 2013; 2:26-31.
36. Shokri D, Rabbanikhorasgani M. Evaluation of Carbapenems resistance and frequency of *K*.Carbapenemase (KPC) enzyme in *K. pneumoniae* strains isolated from clinical samples and determination of their acquired resistant profiles. Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences 2015;24(3):18-30 (Persian).
37. Abbas M, Cheema KJ, Faiz M. Studies on the antimicrobial resistance pattern of bacterial pathogens isolated from cancer patients. Biologia (Pakistan).2013; 59(2):307-314.
38. Oliveira P, Buonora S, Souza C, Júnior R. etal. Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine.2019; 52:e20190205
39. Obeng-Nkrumah N, Twum-Danso K, Krogfelt KA, Newman MJ. High levels of extended-spectrum beta-lactamases in a major teaching hospital in Ghana: the need for regular monitoring and evaluation of antibiotic resistance. Am J Trop Med Hyg. 2013; 89:960–4.
40. Hosseini SMJ, Saberi M, Hosseini Doust SR, Yaribeigi H. Evaluation of antibiotic resistance in bacteria isolated from patients hospitalized in Imam Khomeini and burn hospitals in Ahvaz City, Iran. Qom Univ Med Sci J 2013; 7(6): 21-6. [Persian]
41. Jain S, Khety Z. Changing antimicrobial resistance pattern of isolates from an ICU over a 2-year period. J Assoc Physicians India. 2012; 60:27-8.