فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال چهاردهم، شماره ۲، صفحه ۹۹ - ۹۴ (تابستان ۱۳۹۰)

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 17:48 +0430 on Friday September 18th 2020

تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و بررسی تولید بتالاکتاماز سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های کلینیکی بیمارستان‌های کاشانی و هاجر شهرکرد در سال ۱۳۸۷

مانا شجاع‌پور[۱و۲]، مجید ولیدی[۲]، لاله شریعتی[۲و۳]، علی کریمی[۲]، بهنام زمان‌زاد[۲*]

[۱] مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک
[۲] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
[۳] گروه پزشکی ملکولی، دانشکده فن‌آوری نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه: پسودوموناس آئروژینوزا مهم‌ترین عامل عفونت‌های بیمارستانی در بیماران بستری به‌مدت ۱۰ روز یا بیشتر می‌باشد، همچنین مهم‌ترین عامل عفونت زخم ناشی از سوختگی به‌شمار می‌رود. حدود ۷۵ درصد موارد مرگ در بیماران سوخته به‌دلیل عفونت زخم و یا سپتی‌سمی متعاقب آن است. با مصرف کلینیکی آنتی‌بیوتیک‌ها سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا بیمارستانی دارای مقاومت چندگانه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها (MDR) در سراسر جهان به‌طور فزاینده‌ای انتشار یافته است. این مطالعه با هدف تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی و بررسی وجود بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBLs: Extended-Spectrum Beta Lactamases) سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های کلینیکی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۷۵ سویه پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های کلینیکی بر طبق روش‌های استاندارد کشت وتعیین هویت گردیدند. سپس ایزوله‌ها از نظر مقاومت آنتی‌بیوتیکی به‌روش دیسک دیفیوژن و طبق معیارهای پیشنهادی استانداردهای آزمایشگاهی بالینی(CLSI:Clinical and Laboratory Standards Institute) مورد بررسی قرار گرفتند. جهت غربال‌گری اولیه ارگانیسم‌های تولیدکننده‌ی ESBL میزان مقاومت این سویه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم بررسی شد. سپس ایزوله‌های مقاوم به‌منظور تأیید نهایی تولید ESBL، به‌روش combined disk method مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: در این مطالعه میزان مقاومت پسودوموناس به آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، سفتازیدیم، تیکارسیلین، تیکارسیلین/کلاولانیک اسید، ایمی‌پنم، سفپیم، پلی‌میکسین B به‌ترتیب ۶۸/۶ درصد، ۶۷/۴ درصد، ۷۷/۷ درصد، ۶۸/۶ درصد، ۶۴ درصد، ۶۸/۶ درصد، ۴۸ درصد، ۵۲/۲ درصد، ۵/۱ درصد بود. در تست غربال‌گری اولیه تعداد۱۲۰ (۶۸/۶ درصد) ایزوله پسودوموناس آئروژینوزا به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم (تست فنوتیپی اولیه) مقاومت نشان دادند. از ۱۲۰ ایزوله مقاوم به سفتازیدیم، در روش combined disk method ۶۶ ایزوله (۵۵ درصد) فنوتیپ ESBL مثبت بودند و ۵۴ ایزوله (۴۵ درصد) فنوتیپ منفی بودند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، پلی‌میکسین B بیشترین فعالیت ضدپسودوموناسی را در میان عوامل ضدمیکروبی بکار رفته نشان داد. از طرفی ارگانیسم‌هایی که حامل ژن‌های ESBL می‌باشند، باعث افزایش مرگ و میر می‌شوند. بنابراین تشخیص‌های درست آزمایشگاهی برای جلوگیری از شکست درمان ناشی از انتخاب نامناسب آنتی‌بیوتیک بسیار حائز اهمیت است.

واژگان کلیدی: آنتی‌بیوتیکی، روش دیسک ترکیبی، ESBLs، پسودوموناس آئروژینوزا

دریافت مقاله: ۸۸/۱۲/۱۱- پذیرش مقاله: ۸۹/۴/۲۶

* شهرکرد، گروه میکروب و ایمنی‌شناسی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

E-mail: bzamanzad@yahoo.com

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 17:48 +0430 on Friday September 18th 2020

مقدمه

پسودوموناس آئروژینوزا یکی از رایج‌ترین گونه‌های باکتریایی مسئول عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد (۱). علیرغم پیدایش طیف وسیعی از عوامل ضدمیکروبی واجد فعالیت ضدپسودوموناسی، عفونت‌های تهدیدکننده حیات به‌وسیله پسودوموناس آئروژینوزا سبب مرگ و میر بالایی در بیماران بستری می‌گردد (۲). این باکتری به‌فراوانی در طبیعت پخش شده و از محیط بیمارستان، وسایل پزشکی، پرستاران و سایر پرسنل بیمارستانی جدا می‌شود (۳). با مصرف بالینی آنتی‌بیوتیک‌ها سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا بیمارستانی دارای مقاومت چندگانه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها (MDR) در سراسر جهان به‌طور فزاینده‌ای انتشار یافته است (۴).

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در پسودوموناس آئروژینوزا به‌طریق مکانیسم‌های مختلفی رخ می‌دهد، از جمله تولید بتالاکتامازهای Amp C، کسب بتالاکتامازهای پلاسمیدی یا ترانسپوزون‌ها، کاهش برداشت آمینوگلیکوزیدها از طریق غشای خارجی و سیتوپلاسمی، تغییر در DNA ژیراز (در مورد مقاومت به کینولون‌ها)، از دست دادن پورین D2 (منجر به مقاومت به ایمی‌پنم) می‌باشد. همچنین مقاومت دارویی چندگانه مرتبط با سیستم‌های Multi-drug efflux می‌باشد (۵ و ۶).

با توجه به اینکه شیوع مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در بیمارستان‌ها فراوان می‌باشد. از طرفی پسودوموناس آئروژینوزا از مهم‌ترین عوامل ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی است. همچنین با توجه به‌اینکه تحقیقاتی که در مورد این پدیده پیچیده در یک مقطع زمانی در منطقه‌ای انجام می‌شود به زمان‌ها و مکان‌های دیگر قابل تعمیم نیست.

بنابراین ضروریست همه پزشکان و سایر افرادی که با درمان سر و کار دارند پیوسته از وضعیت مقاومت دارویی خود اطلاع کامل داشته باشد تا از اتلاف وقت، مصرف بی‌نتیجه دارو و حتی بروز مقاومت بیشتر در باکتری‌ها جلوگیری کرد. این مطالعه به‌منظور تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و بررسی وجود بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های کلینیکی بیمارستان‌های هاجر و کاشانی شهرکرد انجام شد.

مواد و روش‌کار

نمونه‌ها شامل ۱۷۵ مورد ایزوله پسودوموناس آئروژینوزا غیرتکراری و متناوب بودند که طی یک دوره ۷ ماه از نمونه‌های بالینی (زخم، ادرار، خلط و خون) بیماران بیمارستان‌های آموزشی شهرکرد جدا شدند. نمونه‌ها بر اساس تست اکسیداز مثبت، تولید پیگمان در محیط مولر هینتون آگار، تست OF (Oxidation Fermentation) هوازی مثبت و بی‌هوازی منفی، وضعیت غیرتخمیری در محیط Triple TSI (Sugar Iron Agar) تعیین هویت شدند.

ایزوله‌های پسودوموناس آئروژینوزا جهت آزمایشات بعدی در محیط نگهدارنده (محیط کشت مایع حاوی گلیسرول) به‌صورت لیوفیلیزه در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. جهت بررسی مقاومت باکتری‌های جدا شده از روش استاندارد کربی-بوئر (دیسک دیفیوژن) استفاده گردید. پس از تهیه سوسپانسیون میکروبی معادل کدورت نیم مک فارلند، این سوسپانسیون به‌وسیله سواپ‌استریل به محیط مولر هینتون آگار تلقیح گردید. سپس دیسک‌های

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 17:48 +0430 on Friday September 18th 2020

آنتی‌بیوتیکی در سطح محیط کشت با رعایت فاصله استاندارد قرار داده شده و پلیت‌ها در ۳۷ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۲۴-۱۸ ساعت انکوبه گردیدند.

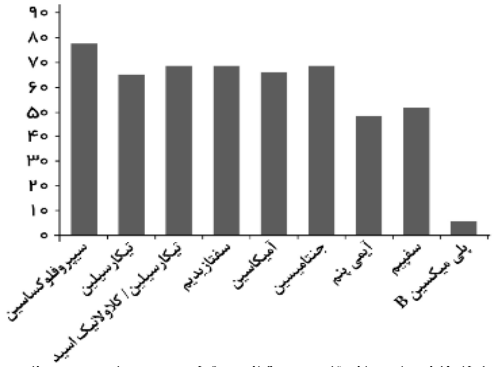
پس از اندازه‌گیری قطر هاله عدم رشد، وضعیت مقاومت و حساسیت ایزوله‌ها با جدول استاندارد بررسی شدند. آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش شامل: جنتامایسین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، تیکارسیلین، تیکارسیلین / کلاولانیک اسید، ایمی‌پنم، سفپیم، سفتازیدیم، پلی‌میکسین B (تهیه شده از شرکت Himedia، هندوستان) بودند. از باکتری Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 به‌عنوان سویه کنترل استفاده گردید. همچنین جهت بررسی حضور بتا لاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBLs: Extended-Spectrum Beta Lactamases) در سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های بالینی از روش(Combination Disk Method) دیسک سفتازیدیم + دیسک ترکیبی سفتازیدیم کلاولانیک اسید) استفاده شد (تهیه شده از شرکت Mast انگلستان) (۷).

به این ترتیب که ابتدا سوسپانسیونی از باکتری معادل با کدورت نیم مک فارلند تهیه شد. سپس بر روی محیط مولر هینتون آگار کشت داده شد. بعد از تلقیح سوسپانسیون میکروبی روی محیط کشت، دیسک‌های سفتازیدیم و سفتازیدیم- کلاولانیک اسید به‌فاصله ۲۰ میلی‌متر از یکدیگر روی محیط قرار داده شد. پس از ۲۴ ساعت انکوبه کردن در دمای $35^{\circ}C$، قطر هاله‌ی عدم رشد هر یک از دیسک‌ها اندازه گرفته شد، در صورتی‌که قطر هاله عدم رشد باکتری اطراف دیسک ترکیبی ۵ میلی‌متر بیشتر از قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک منفرد همان آنتی‌بیوتیک باشد، باکتری واجد بتا لاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBLs) می‌باشد. از Klebsiella pneumoniae ATCC 700603 (مقاوم به سفتازیدیم) تهیه شده از مرکز پژوهش‌های علمی و صنعتی تهران و Escherichia coli ATCC 35218 (حساس به سفتازیدیم) تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به‌عنوان سویه‌های کنترل استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی که به‌منظور تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های کلینیکی (ترشحات زخم، ادرار، خلط، خون) صورت گرفت، ۱۷۵ سویه باکتری پسودوموناس آئروژینوزا از نمونه‌های بالینی جدا گردید. که از این میان ۵ سویه پسودوموناس آئروژینوزا از ۱۰۱ مورد (۵۷/۷ درصد) ترشحات زخم، ۳۸ مورد (۲۱/۷ درصد) نمونه ادرار، ۲۸ مورد (۱۶ درصد) نمونه خلط و ۸ مورد (۴/۶ درصد) نمونه خون مجزا گردیدند. نمونه‌ها از ۹۸ بیمار بستری در بخش (۵۶ درصد) و ۷۷ بیمار سرپایی (۴۴ درصد) اخذ گردید. کلیه سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های بالینی از نظر الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی به‌روش دیسک دیفیوژن در محیط مولر هینتون آگار مورد بررسی قرار گرفتند.

در شکل ۱ در یک نمای کلی میزان مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها نشان داده شده است. کمترین میزان مقاومت در پلی‌میکسین B، ایمی‌پنم و سفپیم مشاهده گردید.

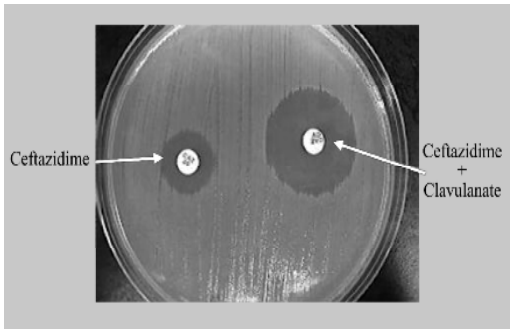


شکل۱) نمودار میزان مقاومت به ۹ انتی‌بیوتیک در سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 17:48 +0430 on Friday September 18th 2020

با توجه به‌نتایج به‌دست آمده میزان مقاومت در سویه‌های پسودموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران بستری بیشتر از بیماران سرپایی می‌باشد.

در تست فنوتیپی تأییدی به‌روش (combination disk method) کلیه ایزوله‌های مقاوم به‌سفتازیدیم به‌منظور تعیین فراوانی فنوتیپ ESBL، بررسی شدند. از ۱۲۰ ایزوله مقاوم به سفتازیدیم، ۶۶ ایزوله (۵۵ درصد) فنوتیپ ESBL مثبت بودند و ۵۴ ایزوله (۴۵ درصد) فنوتیپ منفی بودند. در مجموع از ۱۷۵ ایزوله پسودوموناس آئروژینوزا، ۶۶ ایزوله (۳۷/۷ درصد) فتوتیپ ESBL مثبت بودند و ۱۰۹ ایزوله (۶۲/۳ درصد) فنوتیپ منفی گزارش شدند (شکل۲).



شکل۲) تست فنوتیپی تأئیدی به‌روش Combined disk method

همچنین آزمون مجذور کای بین وجود فنوتیپ ESBL و وضعیت بیمار ارتباط معنی‌داری نشان داد ($P<۰/۰۰۱$)، به‌گونه‌ای که بیشترین فراوانی فنوتیپ ESBL مثبت در بین بیماران بستری مشاهده شد (جدول ۱).

جدول۱) توزیع فراوانی سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا تحت بررسی بر اساس فنوتیپ

فراوانی ESBL	وضعیت بیمار			
	بستری		سرپایی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
فنوتیپ ESBL مثبت	۲۰/۸	۱۶	۵۱	۵۰
فنوتیپ ESBL منفی	۷۹/۲	۶۱	۴۹	۴۸

بحث

پدیده مقاومت دارویی بلافاصله پس از چند سال از مصرف انبوه آنتی‌بیوتیک‌ها در جوامع انسانی شناخته شده است و به‌صورت‌های تکی یا چند دارویی دیده می‌شود (۸). پسودوموناس آئروژینوزا مقاومت زیادی به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها دارد. مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این ارگانیسم با سرعت زیادی در حال افزایش است.

نتایج حاصل از مطالعه ما نیز نشان داد که درصد بالایی از سویه‌های ایزوله شده در برابر آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه مقاومت دارند، به‌طوریکه در این مطالعه میزان مقاومت پسودوموناس آئروژینوزا به آنتی بیوتیک‌های جنتامایسین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، سفتازیدیم، تیکارسیلین، تیکارسیلین/ کلاولانیک اسید، ایمی‌پنم، سفپیم، پلی‌میکسین B به ترتیب ۶۸/۶ درصد، ۶۷/۴ درصد، ۷۷/۷ درصد، ۶۸/۶ درصد، ۶۴ درصد، ۶۸/۶ درصد، ۴۸ درصد، ۵۲/۲ درصد، ۵/۱ درصد می‌باشد.

در مورد مقاومت دارویی پسودوموناس آئروژینوزاهای جدا شده از نمونه‌های بالینی تاکنون مطالعات زیادی صورت گرفته است. نتایج این مطالعات بر حسب زمان و مکان مطالعه متفاوت است. در اینجا به بیان چند مطالعه که در سال‌های اخیر انجام گرفته و مقایسه آنها با نتایج به‌دست آمده در این مطالعه می‌پردازیم.

در مطالعه انجام شده توسط دکتر وحدت و همکاران در طی سال ۲۰۰۳ میلادی میزان مقاومت به جنتامایسین ۵۶ درصد بوده که با نتیجه به‌دست آمده در مطالعه ما مطابقت داشت (۹). مطالعات گذشته‌نگر نیز در مورد مقاومت به این آنتی‌بیوتیک روند رو به افزایشی را نشان می‌دهند (۱۰ و ۱۱). بر اساس مطالعات انجام شده در فرانسه، کره و بلغارستان میزان مقاومت به آمیکاسین بین ۶۴/۵- ۱۰/۶ درصد برآورد

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 17:48 +0430 on Friday September 18th 2020

گردیده است (۱۲-۱۰) که با نتیجه به‌دست آمده در این مطالعه هماهنگی دارد. بیشترین میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین در مطالعه دکتر میرصالحیان و همکاران در سال ۲۰۰۷ میلادی گزارش گردید که با مطالعه ما هم‌خوانی داشت (۱۳). در سایر مطالعات این میزان مقاومت بین ۸۰/۳-۲۷ درصد مشاهده شد (۱۲-۹).

در بررسی‌های انجام شده توسط سایر محققین بیشترین میزان مقاومت به‌تیکارسیلین ۵۳ درصد و تیکارسیلین/تیکارسیلین کلاولانیک اسید ۲۲/۸ درصد بوده (۱۰ و ۱۱) که مورد اول با مطالعه ما مطابقت داشته ولی در مورد دوم اختلاف قابل توجهی مشاهده می‌شود که از نظر علت آن می‌توان به مصرف بی‌رویه این آنتی‌بیوتیک بدون توجه به الگوی مقاومتی در بیمارستان‌های ما اشاره نمود. همچنین در مطالعه استراتوا (Starveta.t) و همکاران در سال ۲۰۰۷ میلادی در بلغارستان (۱۱) در ارتباط با پلی‌یکسین B مقاومتی مشاهده نشد اما در این مطالعه میزان مقاومت ۵/۱ درصد بود.

در بررسی مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر، میزان مقاومت به سفتازیدیم میزانی بین ۸۵-۱۳/۴ درصد داشته همچنین در مورد سفپیم ۸۸-۱۵/۵ درصد می‌باشد (۱۳-۱۰). این ارقام نشان‌دهنده افزایش صعودی در میزان مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد و در مطالعه ما نیز افزایش میزان مقاومت مشاهده می‌گردد، که علت این افزایش مقاومت تجویز گسترده این آنتی‌بیوتیک مخصوصاً در کلینیک‌ها که باعث افزایش فشار انتخابی بر روی نمونه‌های حساس بوده و سبب افزایش نمونه‌های مقاوم می‌شود (۱۴ و ۱۵).

در این مطالعه مقاومت به ایمی‌پنم نسبت به مطالعات انجام شده در فرانسه و بلغارستان پایین‌تر (۸۱/۵ و ۴۲/۳ درصد) بوده (۱۱ و ۱۲) به این دلیل که ایمی‌پنم در کشور ما یک آنتی‌بیوتیک بیمارستانی بوده و به راحتی و بدون تجویز پزشک در دسترس مردم قرار نمی‌گیرد. آن‌چه که از بررسی مطالعات مختلف ذکر شده استنباط می‌شود، مؤید این موضوع است که میزان مقاومت در کشورهای در حال توسعه و کشورهای جهان سوم در مقایسه با کشورهای توسعه یافته به مراتب بیشتر می‌باشد، که این امر احتمالاً حاصل کنترل مصرف آنتی‌بویتیک در کشورهای توسعه یافته می‌باشد.

از طرفی در مطالعه ما میزان مقاومت در سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران بستری بیشتر از بیماران سرپایی می‌باشد، که نکته قابل توجهی که در خصوص بالا بودن این مقاومت در ایزوله‌های پسودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران بستری در بخش می‌توان ارائه نمود این است که به احتمال زیاد این عفونت‌ها دارای منشاء محیطی هستند و به‌دنبال بستری شدن بیمار و افزایش ابتلا به این باکتری، آلودگی و سپس عفونت پیش می‌آید.

از طرفی با مقایسه نتایج حاصل از این تحقیق و نتایج مطالعات قبل، آمار به‌دست آمده نشان دهنده‌ی آن است که درصد سویه‌های ESBL مثبت رو به افزایش است و این افزایش می‌تواند در نتیجه مصرف بیش از حد و طولانی مدت سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف در درمان بیماران و کسب مقاومت در سویه‌های باکتریایی باشد. در این مطالعه، سویه‌های مولد بتالاکتامازها با استفاده از روش فنوتیپی بررسی شده‌اند، اما از آنجا که روش‌های فنوتیپی نمی‌توانند تایپ و ساب تایپ‌های یک ESBL را نشان دهند، لذا انجام تکنیک‌های مولکولی از قبیل PCR جهت تشخیص انواع ESBL ضروری به‌نظر می‌رسد.

در نتیجه با توجه به‌میزان بالای مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشاهده شده در این مطالعه و سایر بررسی‌ها و خطرناک بودن پسودوموناس آئروژینوزا در محیط بیمارستانی بنابراین نیاز است پیگری‌های مکرری از

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 17:48 +0430 on Friday September 18th 2020

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی پسودوموناس آئروژینوزا به‌عمل آید تا بتوان دستورالعمل درمانی مناسب‌تری را برای بیماران تهیه نمود.

در مجموع با توجه به نتایج الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشاهده شده در این مطالعه، پلی‌میکسین B بیشترین فعالیت ضدپسودوموناسی را در میان عوامل ضدمیکروبی به‌کار رفته نشان داد. همچنین به دلیل شیوع بالای سویه‌های تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف می‌بایست از روش‌های تشخیصی سریع در تعیین این سویه‌ها در آزمایشگاه‌ها به‌صورت روتین استفاده گردد.

تشکر و قدردانی:

این پژوهش حاصل بخشی از پایان‌نامه دانشجویی سرکار خانم مانا شجاع پور (به‌شماره ۵۷۹) می‌باشد. لذا بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به‌دلیل پشتیبانی مالی و کلیه همکارانی که ما را در انجام این تحقیق یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References:

1.Yan JJ, Tsai SH, Chuang CL, et al. OXA-type beta-lactamases among extended-spectrum cephalosporin-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates in a university hospital in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2006; 39: 130-4.
2.S Shenoy, S Baliga, DR Saldanha, et al. Antibiotic sensitivity patterns of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from various clinical specimens. Indian J Med Sci 2002; 56: 427-30.
3.Pirnay J, De Vos D, Cochez C, et al. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa colonization in a burn unit: Persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. J Clin Microbiol 2003; 41: 1192-202.
4.Chanawong A, M'zali FH, Heritage J, et al. SHV-12, SHV-5, SHV-2a and VEB-1 extended-spectrum β- lactamases in Gram-negative bacteria isolated in a university hospital in Thailand. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 839-52.
5.Prinsloo A, van Straten AMS, Weldhagen GF. Antibiotic synergy profiles of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in a nosocomial environment. South Afr J Epidemiol Infect 2008; 23: 7-9.
6.Bonfiglio G, Carciotto V, Russo G, et al. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: an Italian survey. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 307-10.
7.Geha DJ, Uhl JR, Gustaferro CA, et al. Multiplex PCR for Identification of Methicilin-Reesistant Staphylococci in the Clinical Laboratory. J Clin Microbiol 1994; 32: 1768-72.
8.Knothe H, Shah P, Krcmery V, et al. Trasferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of klebsiella pneumoniae and serratia marcescense. Infection 1983; 11: 315-7.
9.Vahdat K, Rezaie R, Gharibi O. Bacteriology of hospital-acquired infection and antibiotic resistance in a hospital university of Bushehr Port "Fatemeh Zahra (s)" in 2002-2003. Iran South Med J 2005; 7: 135-40.
10.Lee S, Park YJ, Kim M, et al. Prevalence of Ambler class A and D ß-lactamases among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa in Korea. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 122-7.
11.Strateva T, Ouzounova-Raykova V, Markova B, et al. Problematic clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa from the university hospitals in Sofia, Bulgaria: current status of antimicrobial resistance and prevailing resistance mechanisms. J Med Microbiol 2007; 56: 956-63.
12.Cavallo JD, Fabre R, Leblanc F, et al. Antibiotic susceptibility and mechanism of B-lactam resistance in 1310 strain of Pseudomonas aeruginosa: a French multicentre study (1996). J Antimicrob Chemother 2000; 46:133 -6.
13.Mirsalehian A, Feizabadi M, Akbari Nakhjavani F, et al. Prevalence of extended spectrum beta lactamases among strains of Pseudomonas aeruginosa isolated from burn patients (Persian). Tehran Uni Med J 2008; 66: 333-7.
14.Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM et al. Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43, 1379-82.
15.Srikumar R, Kon T, Gotoh N et al. Expression of Pseudomonas aeruginosa multidrug Efflux Pumps MexA-MexB-OprM and MexC-MexD-OprJ in a multidrug-sensitive Escherichia coli starin. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42, 65-71.