مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره هفتم، شماره چهارم، مهر ـ آبان ۹۲
صفحه ۳۶ الی ۴۱

مقاله پژوهشی
(Original Article)

بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در سویه‌های بالینی سودوموناس *آئروژینوزا* ایزوله‌شده از مراکز درمانی شهر اراک

رادمهر تقوایی[۱]، مانا شجاع‌پور[۲]، عبدالرحیم صادقی[۳*]، احمدعلی پورباباییِ[۴]

[۱]کارشناس ارشد میکروب‌شناسی، دانشگاه آزاداسلامی، واحد قم، قم، ایران.

[۲]دانشجوی دکتری پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

[۳]استادیار ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

[۴]استادیار میکروب‌شناسی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
عبدالرحیم صادقی، مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
sadeghi@arakmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۱۸

تاریخ پذیرش: ۹۱/۲/۴

چکیده

زمینه و هدف: باکتری *سودوموناس آئروژینوزا* یکی از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی است که از معضلات مهم پزشکی در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه محسوب می‌شود. مقاومت این باکتری گرم منفی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف، به‌ویژه بتالاکتام و کربا‌پنم به شکلی روزافزون گزارش شده است. این مطالعه با هدف تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در ایزوله‌های بالینی سودوموناس *آئروژینوزا* انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی – مقطعی، ۱۰۸ سویه سودوموناس *آئروژینوزا* از مراکز درمانی در شهر اراک جمع‌آوری شد. حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های ایزوله‌شده به روش انتشار دیسک در آگار (Kirby-Bauer) نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم، ایمی‌پنم، مروپنم، سیپروفلوکساسین، آمیکاسین و جنتامایسین تعیین شد. سویه‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف به روش Combined Disk شناسایی شدند. همچنین تست MIC جهت آنتی‌بیوتیک‌های ایمی‌پنم، سفپیم، سیپروفلوکساسین و سفتازیدیم برای ۳۶ ایزوله انجام گرفت.

یافته‌ها: در بین ۱۰۸ ایزوله سودوموناس *آئروژینوزا*، مقاومت به سفتازیدیم (۳۳/۳٪)، ایمی‌پنم (۲۲/۲٪)، مروپنم (۲۴٪)، آمیکاسین (۲۰/۳٪)، سیپروفلوکساسین (۱۵/۷٪) و جنتامایسین (۱۹/۴٪) به دست آمد. در آزمایش MIC، میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها به ترتیب ۱۵، ۲۰، ۱۰ و ۱۵٪ گزارش شد. ۳۲ سویه از ۳۶ سویه مقاوم به سفتازیدیم (۸۸/۸٪)، ESBL (Extended Spectrum- beta Lactamases) مثبت تشخیص داده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه، نشان‌دهنده گستردگی بالای مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در بین سویه‌های سودوموناس آئروژینوزای ایزوله‌شده می‌باشد. بنابراین، لازم است نسبت به استفاده از پروتکل‌های درمانی مناسب‌تر اقدام شود.

کلید واژه‌ها: بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف؛ مقاومت دارویی میکروبی؛ *سودوموناس آئروژینوزا*؛ مقاومت دارویی باکتریایی.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Taghvaee R, Shojapour M, Sadeghi A, Pourbabay AA. The Study of Antibiotic Resistance Pattern and the Frequency of Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) in *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Medical Centers in Arak City, Iran. Qom Univ Med Sci J 2013;7(4):36-41. [Full Text in Persian]

مقدمه

سودوموناس آئروژینوزا که پیش از این باسیل پیوسیانیک نامیده می‌شد (۱)، یکی از مهم‌ترین عوامل عفونت‌زا، به‌ویژه در بخش‌های سوختگی بیمارستان‌ها محسوب می‌شود (۲). این باکتری دارای مقاومتی ذاتی نسبت به بسیاری از مواد ضدمیکروبی و ضدعفونی‌کننده نظیر ترکیبات آمونیوم، هگزاکلروفن، صابون‌ها و محلول‌های یددار است (۳).

استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها در سالهای اخیر موجب شده است که این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف از گروه‌های مختلف مقاوم شود، به‌طوری‌که در حال حاضر وجود سویه‌هایی با مقاومت چندگانه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها MDR (Multi Drug Resistance)، مشکل اصلی در درمان این باکتری در بخش‌های مهم بیمارستانی چون سوختگی و مراقبت‌های ویژه است (۵،۴). همچنین کاهش نفوذپذیری غشای خارجی، تولید بتالاکتاماز کروموزومی و تغییر در سیستم‌های تراوشی از عوامل اصلی مقاومت ذاتی این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها محسوب می‌شود (۶).

تاکنون بیش از ۳۴۰ آنزیم بتالاکتاماز شناسایی شده است، که براساس طبقه‌بندی Ambler به ۴ کلاس A، B، C و D تقسیم‌بندی شده‌اند. در این تقسیم‌بندی، کلاس‌های A، C و D شامل: بتالاکتامازهای حاوی جایگاه فعال سرین، کلاس B حاوی آنزیم‌هایی که برای فعالیت خود به یون فلز روی نیاز دارند و کلاس D شامل دسته‌ای که دارای تشابه اندکی با آنزیم‌های کلاس A و C هستند (تحت عنوان OXA یا اگزاسیلینازها) می‌باشد (۷).

شناخت وضعیت مقاومت *سودوموناس آئروژینوزا* در بیمارستان‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج و تعیین MIC (Minimmum Inhibitory Concentration) سویه‌ها در مناطق جغرافیایی مختلف، به‌منظور تعیین خط‌مشی درمانی در برخورد اولیه و کنترل مقاومت این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها ضروری است (۹،۸). پژوهش حاضر به‌منظور دستیابی به این هدف، بر روی نمونه‌های جداشده از مراکز درمانی شهر اراک صورت گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی – مقطعی، ۱۰۸ ایزوله باکتری *سودوموناس آئروژینوزا* از نمونه‌های کلینیکی شامل: زخم، خون، ادرار و خلط از مراکز درمانی شهر اراک (بیمارستان‌های آموزشی ـ درمانی ولی‌عصر، امیرالمؤمنین(ع) و کلینیک تخصصی امام رضا (ع) از شهریور سال ۱۳۸۹ تا شهریور سال ۱۳۹۰، با انجام رنگ‌آمیزی گرم و تست‌های افتراقی مانند اکسیداز، OF (Oxidative Fermentative)، SIM (Sulfide Indol Motility) و (Triple Sugar Iron Agar) TSI جدا شد. سپس برای به دست آوردن الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های جداشده، آزمون حساسیت به روش انتشار دیسک در آگار (Kirby_Bauer) (۱۰)، با استفاده از ۶ دیسک آنتی‌بیوتیک شامل: سفتازیدیم (۳۰µg)، ایمی‌پنم (۱۰µg)، مروپنم (۱۰µg)، سیپروفلوکساسین (۵µg)، آمیکاسین (۳۰µg) و جنتامایسین (۱۰µg) انجام شد.

در این روش ابتدا دیسک‌های آنتی‌بیوتیک به کمک پنس در سطح آگار قرار گرفت، سپس پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت و دمای ۳۷°c در انکوباتور گذاشته شدند. پس از گرماگذاری، قطر هاله عدم رشد حاصل از آنتی‌بیوگرام طبق دستورالعمل CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) اندازه‌گیری شد (۱۱). سپس واکنش سویه‌ها در مقابل هر دارو در سه گروه حساس، نیمه‌حساس و مقاوم طبقه‌بندی شد. در این مطالعه از *S. aeruginosa* ATCC 27853 به‌عنوان سویه کنترل استفاده شد (۱۲). در مرحله بعد ایزوله‌های سودوموناس *آئروژینوزای* مقاوم به سفتازیدیم براساس روش Combined Disk از نظر حضور بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف مورد بررسی قرار گرفت. در این روش از دیسک‌های مرکب، شامل یک دیسک سفتازیدیم (۳۰µg) و یک دیسک مرکب (۳۰µg سفتازیدیم + ۱۰µg کلاولانیک اسید)، تهیه‌شده از شرکت Mast انگلستان استفاده شد. سپس دیسک‌ها در فاصله ۲۰mm از هم، در سطح محیط مولرهینتون آگار قرار گرفتند. درصورتی‌که قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک حاوی کلاولانیک اسید به فاصله ۵mm یا بیشتر از دیسک سفتازیدیم بود بتالاکتاماز، وسیع‌الطیف مثبت در نظر گرفته می‌شد (۱۲).

همچنین MIC سویه‌های مقاوم به سفتازیدیم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم، ایمی‌پنم، سفپیم و سیپروفلوکساسین با استفاده از روش میکروپلیت تعیین گردید. MIC، غلظتی از آنتی‌بیوتیک است که می‌تواند مانع رشد ۹۰٪ از باکتری‌ها شود (۱۴،۱۳). برای انجام این آزمون، از میکروپلیت‌های ۹۶ خانه‌ای استریل استفاده شد، و برای هر ۴ آنتی‌بیوتیک نیز ۱۲۸-۱ محدوده در نظر گرفته شد. بدین‌ترتیب به اولین حفره ۱µl آنتی بیوتیک و ۱۹۹µl محیط کشت 2X، سپس به سایر حفرات ۱۰۰µl محیط کشت افزوده شد. به‌منظور رقیق‌سازی غلظت آنتی‌بیوتیک در حفره اول، ۱۰۰µl از اولین حفره برداشت شد و به حفره دوم اضافه گردید. به‌همین ترتیب رقیق‌سازی حفرات انجام گرفت و ۱۰۰µl از آخرین حفره دور ریخته شد. سپس از سوسپانسیون باکتری (میزان تلقیح استاندارد $5*10^5$cfu/ml) به میزان ۱۰۰µl به هر چاهک اضافه گردید. در ادامه، میکروپلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور در دمای ۳۵°c گرماگذاری شدند. پس از گرماگذاری کف پلیت در نور بررسی و وجود کدورت که نشانگر رشد باکتری است، مشاهده گردید. مقادیر به دست آمده در جدول مخصوصی یادداشت شد. غلظت ضدمیکروبی چاهک شفاف که هیچ کدورتی در آن مشاهده نمی‌شد، همچنین چاهک‌های کدرشده بعد از آن، به‌عنوان MIC در نظر گرفته شدند (۱۵).

یافته‌ها

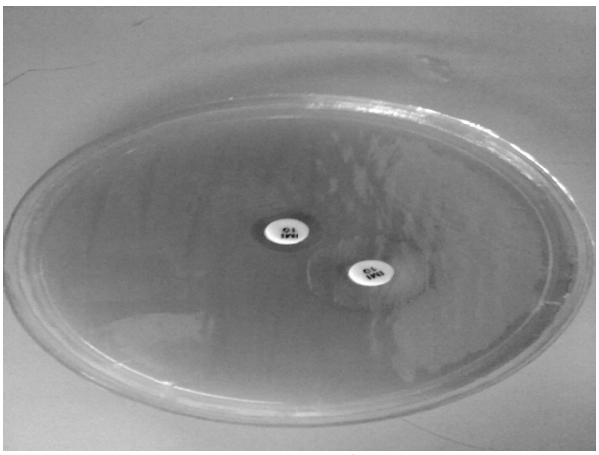
در این بررسی، ۱۰۸ نمونه سودوموناس *آئروژینوزا* از نمونه‌های مختلف بالینی شامل: ۳۵ مورد (۳۲/۴٪) ترشحات زخم، ۴۳ مورد (۳۹/۸٪) ادرار، ۱۸ مورد (۱۶/۷٪) خلط و ۹ مورد (۸/۳٪) خون ایزوله شد. ۳ مورد (۲/۸٪) نیز از مدفوع، مایع داخل چشم و ترشحات شکم (هرکدام یک مورد) جداسازی شد. همچنین از ۶ دیسک آنتی‌بیوتیک شامل: سفتازیدیم، ایمی‌پنم، مروپنم، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین استفاده گردید. از ۱۰۸ نمونه مورد بررسی، ۳۶ ایزوله (۳۳/۳٪)، مقاومت به سفتازیدیم را نشان دادند (جدول شماره ۱). برای تأیید فنوتیپی ESBL، روش Combined Disk به کار برده شد که در آن از ۳۶ نمونه مقاوم به سفتازیدیم *سودوموناس آئروژینوزا*، ۳۲ مورد (۸۸/۸٪) فنوتیپ بتالاکتاماز وسیع‌الطیف مثبت بودند (شکل). از ۱۰۸ نمونه، ۱۲ مورد (۱۱/۱٪) نیز مقاومت دارویی چندگانه (MDR) (مقاومت همزمان به سفتازیدیم، ایمی‌پنم و آمیکاسین) نشان دادند (جدول شماره ۱). نتایج حداقل غلظت مهار (MIC) ۳۶ نمونه مقاوم به سفتازیدیم براساس استانداردهای CLSI نسبت به ۴ آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم، سفپیم، ایمی‌پنم و سیپروفلوکساسین در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۱: فراوانی سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف

فراوانی	سفتازیدیم	سیپروفلوکساسین	جنتامایسین	آمیکاسین	ایمی‌پنم	مروپنم
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
مقاوم	۳۶ (۳۳/۳٪)	۱۷ (۱۵/۷٪)	۲۱ (۱۹/۴٪)	۲۲ (۲۰/۴٪)	۲۴ (۲۲/۲٪)	۲۶ (۲۴/۱٪)
حساس	۷۲ (۶۶/۷٪)	۹۱ (۸۴/۳٪)	۸۷ (۸۰/۶٪)	۸۶ (۷۹/۶٪)	۸۴ (۷۷/۸٪)	۸۲ (۷۵/۹٪)
جمع	۱۰۸ (۱۰۰٪)	۱۰۸ (۱۰۰٪)	۱۰۸ (۱۰۰٪)	۱۰۸ (۱۰۰٪)	۱۰۸ (۱۰۰٪)	۱۰۸ (۱۰۰٪)

جدول شماره ۲: تعداد سویه‌های مقاوم سودوموناس *آئروژینوزا* به تفکیک MIC (برحسب mg/ml)

آنتی‌بیوتیک	سفتازیدیم	ایمی‌پنم	سیپروفلوکساسین	سفپیم
MIC_{90} mg/ml	>۳۲	>۱۶	>۴	>۴
نمونه مقاوم	۸	۱۷	۱۴	۲۶
نمونه حساس	۲۸	۱۹	۲۲	۱۰



شکل: تست فنوتیپی تأییدی به روش Combined Disk

بحث

سودوموناس *آئروژینوزا* یکی از مهم‌ترین عوامل عفونت‌های بیمارستانی، به‌خصوص در افراد با نقص سیستم ایمنی مانند مبتلایان به سرطان و سوختگی است. در مطالعه حاضر، تعداد ۱۰۸ ایزوله باکتری *سودوموناس آئروژینوزا* مورد بررسی قرار گرفت. ۳۳/۳٪ سویه‌های ایزوله‌شده از مراکز درمانی شهر اراک شامل بیمارستان‌های ولی‌عصر (ع)، امیرالمؤمنین (ع) و کلینیک تخصصی امام رضا (ع)، نسبت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم مقاوم بودند. در مورد مقاومت دارویی *سودوموناس آئروژینوزا* جداشده از نمونه‌های بالینی، تاکنون مطالعات زیادی صورت گرفته است که نتایج این تحقیقات برحسب زمان و مکان متفاوت است. در مطالعاتی که توسط Niitsuma و همکاران در سال ۲۰۰۱ در ژاپن انجام شد، مقاومت به سفتازیدیم ۴/۶٪ و نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ایمی‌پنم و مروپنم ۱۵/۷ و ۸/۸٪ گزارش شد (۱۶). همچنین در بررسی که توسط Gonlugur و همکاران در سال ۲۰۰۳ در بیمارستانی در ترکیه صورت گرفت، میزان مقاومت به سفتازیدیم، جنتامایسین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و ایمی‌پنم به ترتیب ۵۰/۸، ۵۷/۵، ۲۵/۴، ۱۶/۱ و ۱۲/۶٪ اعلام شد (۱۷). در مطالعه دیگری توسط رحمان در بنگلادش (سال ۲۰۰۳)، میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم ۸۵/۸٪، جنتامایسین ۷۸/۷٪ و سیپروفلوکساسین ۷۱/۴٪ گزارش شد (۱۸). در این زمینه بررسی‌های متعددی در ایران نیز صورت گرفته است. مطابق مطالعات رنجبر و همکاران (سال ۲۰۱۱) در بیمارستان بقیه‌اله تهران، میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی شامل سفتازیدیم ۵۷/۵٪، آمیکاسین ۹۰٪، سیپروفلوکساسین ۶۵٪، جنتامایسین ۶۷/۵٪ و ایمی‌پنم ۹۷/۵٪ بوده است (۱۹). در مطالعه دیگری که توسط نهایی و همکاران (سال ۲۰۰۶) در تبریز انجام شد، میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفتازیدیم، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، آمیکاسین و ایمی‌پنم به ترتیب ۶۹، ۵۱، ۲۲، ۱۵ و ۲٪ گزارش شد (۲۰). همچنین در مطالعه‌ای که توسط شاهچراغی و همکاران در سال ۲۰۰۹ در ۲ بیمارستان تهران انجام گرفت، میزان مقاومت به سفتازیدیم ۲۵٪ گزارش گردید که میزان مقاومت باکتری نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها شامل: جنتامایسین، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و ایمی‌پنم به ترتیب ۳۱، ۲۳، ۱۹/۷ و ۶٪ تعیین شد (۳). در بررسی کیانپور و همکاران (سال ۱۳۸۹) در بیمارستان الزهرا اصفهان نیز ۵۳/۵۷٪ از باکتری‌های *سودوموناس آئروژینوزا* به سفتازیدیم مقاوم بودند و مقاومت باکتری نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها به ترتیب آمیکاسین ۵۷/۱۴٪، سیپروفلوکساسین ۴۲/۸۵٪ و ایمی‌پنم ۴۲/۲۸٪ گزارش شد (۲۱).

با یک نگاه اجمالی به تحقیقات پیشین می‌توان نتیجه گرفت میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی در این پژوهش و در کشورهای در حال توسعه، به مراتب بالاتر از کشورهای توسعه‌یافته است. دلیل این افزایش را می‌توان مصرف بیش از حد و درازمدت سفالوسپورین‌های نسل سوم (از جمله سفتازیدیم) و طولانی بودن مدت زمان بستری در بیمارستان‌ها دانست (۲۳،۲۲). میزان مقاومت به سفتازیدیم در شهر اراک با وجود بالا بودن نسبت به کشورهای توسعه‌یافته، در مقام مقایسه با سایر نقاط ایران به نسبت کمتر بود، که این مسئله می‌تواند ناشی از وضعیت بهتر بهداشت فضای بیمارستانی در این شهر باشد.

طبق نتایج این پژوهش، ضرورت انجام تحقیقاتی مشابه در نقاط دیگر کشور جهت اطلاع از وضعیت شیوع سویه‌های مقاوم، ضروری به‌نظر می‌رسد. لذا با استفاده از این اطلاعات و با استقرار نظام کنترل پایش و ارزیابی که عمدتاً توسط کمیته عفونت‌های بیمارستانی اداره می‌شود، می‌توان در کاهش میزان این مقاومت‌ها در کشور گام مؤثری برداشت.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این پژوهش، به‌خوبی می‌توان دریافت که سفتازیدیم به‌واسطه وجود مقاومت بالا نمی‌تواند به‌عنوان یک داروی ضدسودوموناسی در شهر اراک مطرح باشد. از این‌رو با توجه به اهمیت این باکتری در عفونت‌های بیمارستانی و میزان بالای شیوع سویه‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBL)، پیشنهاد می‌شود برای درمان این سویه‌ها از یک کارباپنم همراه با یک آنتی‌بیوتیک غیربتالاکتامی استفاده شود. همان‌طوری‌که با استفاده از پیپراسیلین ـ تازوباکتام به جای سفتازیدیم؛ فراوانی ESBLها کاهش می‌یابد (۲۴).

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از طرح تحقیقاتی (به شماره ۴۸۵)، همچنین قسمتی از پایان‌نامه آقای رادمهر تقوایی دانشجوی کارشناس ارشد میکروب‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی است. بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی اراک به دلیل پشتیبانی مالی و تمامی همکاران و مراکز درمانی که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند، تشکر می‌نماییم.

References:

1. Joklik WK. Zinsser Microbiology. New York: Appleton and Lange; 1984. p. 631-4.

2. Neu HC. The Role of Pseudomonas aeruginosa in Infections. J Antimicrob Chemother 1983;11(Suppl B):1-13.

3. Shahcheraghi F, Nikbin VS, Feizabadi MM. Prevalence of ESBLS Gene among Multidrug-Resistant Isolates of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Patients in Tehran. Microb Drug Resist 2009;15(1):37-9.

4. Tsukayama DT, Van Loon HJ, Cartwright C, Chmielewaski B, et al. The Evolution of Pseudomonas aeruginosa During Antibiotic Arotation in a Medical Intensive Care Unit: The Radar-trial. Int J Antimicrob Agents 2004;24(4):339-45.

5. Mirsalehian A, Feyzabadi M, Akbari Nakhjavani F, Jabal Ameli F. Prevalence of Extended Spectrum Beta Lactamaces among Strains of Pseudomonas Aeruginosa Isolated from Burn Patients. Tehran Univ Med J 2008;66(5):333-7. [Full Text in Persian]

6. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and Control of Severe Infections Caused by Multi-resistant Pseudomonas aeruginosa. Clin Microbiol Infect 2005;4:17-32.

7. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, Epidemiology and Clinical Importance of Emerging Strains of Gram-negative Bacilli Producing Extended-spectrum Beta-lactamases. Res Microbial 2004;155(6):409-21.

8. Strateva T, Ouzounova-Roykova V, Markova B, Todorova A, et al. Problematic Clinical Isolates of Pseudomonas aeruginosa from the University Hospital in Sofia, Bulgaria: Current Status of Antimicrobial Resistance and Prevaling Resistance Mechanisms. J Med Microbiol 2007;56:956-63.

9. Yu WL, Chuang YC, Walter-Rasmussen J. Extended-spectrum Beta-lactamases in Taiwan: Epidemiology, Detection, Treatment and Infection Control. J Microbial Immunol Infect 2006;39(4):264-77.

10. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. Am J Clin Pathol 1966;45(4):493-6.

11. Wikler MA, Cockerill FR, Criag WA, Dudley MA, Eliospoulos MA, Hecht DW, et al. Performance Standards for Antimicrobial Sensitvity Testing: Seventheenth Informational Supplement. CLSI. 2007;26(3):1-177.

12 .Cormican M, Whyte T, Hanahoe B. Antimicrobial Susceptibility Testing in Ireland: Introduction to in the Methods of the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Available From: http://www.ucg.ie/bac/Antimicrobial_ Susceptibility_Testing.html. Accessed December 10, 2005.

13. Henwood CJ, Livermore DM, James D, Warner M; Pseudomonas Study Group. Antimicrobial Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa: Results of a UK Survey and Evaluation of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy Disc Susceptibility Test. J Antimicrob Chemother 2001;47(6):789-799.

14. Koneman E, Stephen DA, William MJ. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. New York: Lippincott; 1997. p. 816-818.

15. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. Clin Infect Dis 2009;49(11):1749-1755.

16. Niitsuma K, Saitoh M, Kojimabara M, Kashiwabara N, Aoki T, Tomizawa M, et al. Antimicrobial Susceptibilcty of Pseudomonas aeruginosa Isolated in Fukashima Prefecture. Jpn J Antibiot 2001;54(2):79-87.

17. Gonlugur U, Zahir Bakici M, Ozdemir L, Akkurt I, Icagasioglu S, Gulteki F. Retrospective Analysis of Antibiotic Susceptibility Patterns of Respiratory Isolates of Pseudomonas Aeruginosa in a Turkish University Hospital. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2003;2(5):1-5.

18. Rahman M, Shamsuzzaman AK, Sirajee A, Miah AG, Hossain MA. Pattern of Bacteria and Their Antimicrobial Susceptibility Isolated from Inanimate Objects and Hospital Personnel. Mymensingh Med J 2003;12(2):104-147.

19. Ranjbar R, Owlia P, Saderi H, Mansouri S, Jonaidi-Jafari N, Izadi M, et al. Characterization of Pseudomonas Aeruginosa Strains Isolated from Burned Patients Hospitalized in a Major Burn Center in Tehran. Acta Med, Iran 2011;49(10):675-679.

20. Nahaei MR, Bohloli-Khiavi R, Sadeghi J, Asgarzadeh M, Hasan A, Akbari Dibavar M. Antibiotic Resistance and Plasmid Profile of Pseudomonas Aeruginosa Strain Isolated from Hospitalized Patients. J Ardabil Univ Med Sci 2007;7(1):90-98. [Full Text in Persian]

21. Kianpour F, Havaei SA, Hosseini MM. Evaluation of Pseudomonas aeroginosa Isolated from Coetaneous Infections and Determination of Drug Resistance Pattern in Patients of Alzahra Hospital in Esfahan. J Isfahan Med School 2010;(28)110:503-509. [Full Text in Persian]

22. Natisuwan S, Burgess DS, Lewis JS. Extended-spectrum Beta- lactamases: Epidemiology, Detection and Treatment. Pharmacotherapy 2001;21(8):920-928.

23. Galas M, Decousser JW, Breton N, Godard T, Allouch PY, Pina P, et al. Nationwide Study of the Prevalence, Characteristics and Molecular Epidemiology of Extended–spectrum Beta-lactamase Producing Entrobacteria Ceae in France. Antimicrobial Agents Chemother 2008;52(2):786-789.

24. Sturenberg E, Mack D. Extended-spectrum Beta - lactamases: Implication for Clinical Microbiology Laboratory, Therapy and Infection Control. J Infect 2003;47(4):273-295.