

الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در میکروارگانیزم‌های گرم منفی بیمارستانی طی سال‌های ۸۳-۱۳۷۹ در بیمارستان خاتم‌الانبیای تهران

دکتر افشین ممدعلیزاده^۱، دکتر داود یادگاری^۲، دکتر سیدمحمدمهدی مسینی مقدم^۳، دکتر مهدی شادنوش^۴،

دکتر نازلی فراهانچی^۴، دکتر رضا رفیع زاده^۴، دکتر سیمین دانشور^۴

چکیده

سابقه و هدف: مشکل مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در سراسر دنیا وجود دارد. شناخت الگوی مقاومت و حساسیت میکروارگانیزم‌ها، خصوصاً باکتری‌های گرم منفی، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در هر بیمارستان، در انتخاب مناسب و صحیح آنتی‌بیوتیک و کنترل عفونت‌ها از جمله عفونت‌های بیمارستانی نقش مؤثری دارد. این تحقیق جهت تعیین الگوی مقاومت انواع میکروارگانیزم‌های گرم منفی جدا شده در بیمارستان خاتم‌الانبیای طی سال‌های ۱۳۷۹ الی ۱۳۸۳ صورت پذیرفته است.

مواد و روش‌ها: تحقیق در بیمارستان خاتم‌الانبیای شهر تهران بر روی میکروارگانیزم‌های جدا شده مربوط به تمامی بخش‌های بیمارستان انجام شده است. این مطالعه مقطعی بوده و با استفاده از روش انتشار روی صفحه میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها سنجیده شده و فراوانی مطلق و نسبی مربوط به مقاومت آنتی‌بیوتیک محاسبه شده است.

یافته‌ها: طی مدت ۴ سال ۲۸۹۰۵ نمونه مورد بررسی قرار گرفت که از این میان ۱۹۰۶ نمونه به طور میانگین (۳/۳۸۱ در هر سال) کشت مثبت داشتند. به طور کلی ۵۲ درصد نمونه‌های مثبت مربوط به زنان و ۴۸ درصد آنها مربوط به مردان بود. الگوی مقاومت ای‌کولای در مورد آمینوگلیکوزیدها از ۸ تا ۳۱ درصد در نوسان بود به طوری که حداکثر آن در سال‌های آخر ثبت شد. چهار درصد کل ای‌کولای جدا شده به سفنی زوکسیم مقاوم بود که در سال آخر این میزان به ۲۵ درصد رسید. در سال آخر مطالعه ۲۹ درصد گونه‌های ای‌کولای جدا شده از محیط کشت خون به سفتریاکسون و ۴۳ درصد به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. مقاومت کلبسیلای جدا شده از کشت ادرار در مقابل جنتامایسین از ۴ درصد به ۳۶ درصد رسید. در مورد کشت ادرار مقاومت ای‌کولای در مورد سفنی زوکسیم از ۴ درصد به ۳۱ درصد و از ۱۰ درصد به ۱۰ درصد در مورد سفنازیدیم رسید. بیشترین مقاومت ای‌کولای محیط کشت خون نسبت به جنتامایسین در سال‌های آخر بود که حدود ۱۰ درصد گزارش شد. ای‌کولای در محیط کشت‌های مختلف تا حد ۱۰۰ درصد نسبت به آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌های نسل اول نظیر سفازولین و سفالکسین مقاوم بوده است. سودومونا جدا شده از کشت خلط در مورد سیپروفلوکساسین و سفنی زوکسیم و جنتامایسین و کوتریموکسازول به ترتیب صفر، ۰، ۳۳ و ۳۳ درصد مقاومت داشت که در سال نهایی به ۳۰ درصد، ۷۷ درصد، ۵۳ درصد و ۱۰۰ درصد رسید. در طول این سالها سودومونا جدا شده از کشت خلط همواره به سفنازیدیم و سفازولین مقاوم بود. مقاومت گونه‌های کلبسیلای جدا شده از کشت خلط نسبت به کوتریموکسازول، جنتامایسین، سیپروفلوکساسین، سفنی زوکسیم و سفنازیدیم به ترتیب از ۲۵ درصد و ۶۲ درصد و صفر درصد و ۲۵ درصد و صفر درصد به ۸۹ درصد و ۶۷ درصد و صفر درصد و ۸۵ درصد و ۱۰۰ درصد رسیده بود.

نتیجه‌گیری: مقاومت نسبت به سفالوسپورین‌های نسل اول به حدی است که انتخاب این آنتی‌بیوتیک‌ها کاملاً غیر منطقی به نظر می‌رسد. استفاده از سفنازیدیم به عنوان آنتی‌بیوتیک مؤثر بر میکروارگانیزم‌های گرم منفی روده‌ای بی‌فایده است. در نهایت کینولون‌ها هنوز تا حدودی قابل استفاده هستند و مصرف آنها باید به گونه‌ای محدود شود تا از مقاومت بیشتر نسبت به آنتی‌بیوتیک جلوگیری شود.

واژگان کلیدی: حساسیت، مقاومت، آنتروباکتریاسه، سودومونا، کشت میکروب

*۱. نویسنده مسؤول: متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس برای مکاتبه: تهران، اوین، بلوار

دانشجو، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، طبقه هفتم، مرکز تحقیقات عفونی و گرمسیری، نامبر: ۰۲۱-۲۲۴۲۴۲۰۶. E-mail: idtmrc@sbmu.ac.ir

۲. استاد، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، رییس مرکز تحقیقات عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. استادیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴. پزشک عمومی، محقق

مقدمه

در پاسخ به مقاومت آنتی‌بیوتیک‌های مختلف توسط میکروارگانیسم‌ها، تعداد زیادی آنتی‌بیوتیک در طی دو دهه قبل تولید و معرفی شده است. معهذاً روند رو به رشد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های خاص از یک سو و شناسایی عوامل مقاومت در جهت محدود ساختن آنها از سوی دیگر، پزشکان را در معرض چالش نوینی قرار داده است. مقاومت به بتالاکتام‌ها در غشای سلولی (۲) مقاومت به آمینوگلیکوزیدها از طریق تغییرات در اهداف ریبوزومال از طریق تغییر در زیر واحد S ۵۰ ریبوزومال (۳)، مقاومت به کینولون‌ها از طریق تغییر در آنزیم‌های توپرایزومراز ۲ و ۴ (۴) و مقاومت به گلیکوپپتیدها نظیر وانکومایسین از طریق تغییر در جزء D-alanine-D-alanine پپتیدوگلیکان‌ها رخ می‌دهد. انتقال عامل مقاومت بین آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نیز نکته مهم دیگری است که به خصوص در عفونت‌های بیمارستانی رخ می‌دهد (۵). هر چند شناسایی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف به تفکیک میکروارگانیسم‌های متفاوت خود نکته مهمی در پایش بخش‌های بیمارستانی است، ولی یافتن روند افزایش یا کاهش مقاومت نکته مهم دیگری است که این مقاله تلاش دارد به آن بپردازد. در این تحقیق تمامی گزارش‌های مربوط به کشت و آنتی‌بیوگرام میکروارگانیسم‌های جدا شده از یک مرکز بیمارستانی مرجع تحلیل شده‌اند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش متکی بر داده‌های موجود روی نتایج کشت و آنتی‌بیوگرام نمونه‌های خون، ادرار، خلط و زخم که از ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ از تمام بخش‌های بیمارستان خاتم الانبیا شهر تهران به آزمایشگاه آن بیمارستان ارسال شده بود انجام گرفت. در بیمارستان فوق طی سال‌های مورد نظر بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بر اساس روش انتشار روی صفحه انجام می‌گرفت.

یافته‌ها

از سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ تعداد ۳۸۹۰۵ نمونه (به طور میانگین ۷۷۸۱ نمونه در هر سال) تحویل آزمایشگاه شده بود. از این میان ۱۹۰۶ نمونه (به طور میانگین ۳۸۱/۳ در هر سال) کشت مثبت داشته‌اند. پنجاه و دو درصد نمونه‌های مثبت مربوط به زنان و ۴۸ درصد آنها مربوط به مردان بوده است. در کشت خون در سال اول مطالعه ۱۲ درصد نمونه‌ها کلبسیلا بود که در سال پایانی مطالعه این رقم به ۱۵

درصد رسیده بود. ای‌کولای نیز در سال اول ۱۰ درصد و در سال نهایی مطالعه فراوانی ۳۵ درصد داشته است. فراوانی سودومونا در کشت خون در سال نخست مطالعه ۱۰ درصد بوده که این رقم تا پایان مطالعه تقریباً ثابت مانده بود. در نمونه‌های ادراری در سال اول بررسی در ۵۲ درصد نمونه‌های مثبت ای‌کولای گزارش شده بود که در سال آخر بررسی این رقم به ۶۶ درصد رسید. در این محیط‌های کشت، طی مدت بررسی فراوانی کشت مثبت کلبسیلا از ۱۹ درصد به ۱۱/۵ درصد و از نظر سودومونا بین ۸-۷ درصد در نوسان بوده است. از نظر کشت خلط، ۲۷ درصد نمونه‌های کشت مثبت در سال ۱۳۷۹ کلبسیلا بوده و در سال ۱۳۸۳ این رقم به ۱۵/۵ درصد رسیده بود. این رقم در مورد سودومونا بین ۱۴ درصد و ۳۱ درصد و در مورد ای‌کولای بین ۱۰ درصد تا ۲۰ درصد در نوسان بوده است.

جدول ۱- توزیع میکروارگانیسم‌های گرم منفی جدا شده از

نمونه‌های ادراری بر اساس مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سال‌های اول

و آخر مطالعه. بیمارستان خاتم الانبیا در سال‌های ۸۳-۱۳۷۹

نوع سوش	سودومونا	کلبسیلا	ای کولای
نوع آنتی‌بیوتیک			
آمی‌کاسین	سال اول ۲۵	-	-
	سال آخر ۲۰	-	-
جنتامایسین	سال اول ۵۳	۱۸	۴
	سال آخر ۴۷	۱۰۰	۳۶
سفتی‌زوکسیم	سال اول ۴	۲۹	-
	سال آخر ۳۱	۸۳	-
سفتازیدیم	سال اول ۱۰	۷۰	۰
	سال آخر ۴۱	۸۳	۴۰
کوتیموکسازول	سال اول ۴۸	-	۴۸
	سال آخر ۴۶	-	۴۵
سیپروفلوکساسین	سال اول ۱۰	۷۶	۹
	سال آخر ۳۷	۲۹	۲۰

۱۸ درصد نمونه‌ها کشت مثبت زخم در ۱۳۷۹ سودومونا بوده و این رقم در ۱۳۸۳ به ۱۱ درصد کاهش یافته است. این رقم در مورد کلبسیلا ۷-۳ درصد در نوسان بوده، در حالی که در مورد ای‌کولای از حدود ۳ درصد به ۴۶ درصد افزایش یافت. در سال اول مطالعه کمترین میزان مقاومت (۴٪) ای‌کولای جدا شده از نمونه‌های ادراری در مقابل سفتی‌زوکسیم گزارش شده بود. در

جدول ۳- توزیع میکروارگانیسم های گرم منفی جدا شده از نمونه های فلط بر اساس مقاومت آنتی بیوتیکی در سال های اول و آخر مطالعه. بیمارستان فاطم الانبیا در سال های ۸۳-۱۳۷۹

نوع سوش	سودومونا	کلبسیلا	ای کولای
نوع آنتی بیوتیک			
سفتی زوکسیم	سال اول	-	۱۰۰
	سال آخر	۵۰	۱۰۰
سفتازیدیم	سال اول	-	۰
	سال آخر	۳۳	۳۰
کوتریموکسازول	سال اول	۱۰۰	۳۳
	سال آخر	۳۰	۱۰۰
جنتامایسین	سال اول	۱۰۰	۰
	سال آخر	۰	۷۷
سیپروفلوکسازین	سال اول	-	۳۳
	سال آخر	-	۵۳

بحث

این مطالعه به بررسی نمونه های کشت زخم، ادرار، خلط و خون در یک مرکز بیمارستان ارجاعی پرداخته است. در این مطالعه رشد میکروارگانیسم های گرم منفی در نمونه های جمع آوری شده از زخم تغییر چندانی نکرده، در حالی که میزان آن در مورد نمونه های خلط و ادرار و خون روبه افزایش گذاشته است. موارد مثبت ای کولای در محیط کشت ادرار در سال آخر مطالعه به بالاترین میزان آن رسیده بود که حدود ۶۶ درصد گزارش شد.

چنانکه در جدول ۱ نیز ملاحظه می شود، موارد مثبت ای کولای در محیط های کشت خون و ادرار و خلط و زخم، در بالاترین میزان خود در سال آخر مطالعه قرار دارد که از نظردرشنینی مشابه تحقیقات مشابه انجام گرفته در ایران نظیر مطالعه امین زاده است (۱). بیشترین موارد کشت مثبت از نظر ای کولای در محیط کشت ادرار و کمترین موارد کشت مثبت در محیط کشت خلط گزارش شد. آنچه که در این تحقیق حایز اهمیت است افزایش ۴۳ درصدی موارد کشت مثبت ای کولای در محیط کشت زخم است که خود می تواند ناشی از تغییر نوع میکروارگانیسم های رشد یافته از زخم در طول زمان باشد که کشف علت آن نیز در خور توجه است. همان گونه که در مطالعه علیزاده (۲) اعلام شده است در طول همین سالها کاهش چشمگیر استافیلوکوک کواگولاز منفی رشد کرده در محیط زخم را شاهد بوده ایم. در مطالعه مشابه دیگر که در ۱۳۷۸ توسط موسویان و قنواتی (۱۵) در دو بیمارستان اهواز صورت گرفت، شیوع سودومونا جدا شده از زخم های ناشی از سوختگی ۳۵ درصد

سال آخر مطالعه ۴۷ درصد اشیریشیا کلی های جدا شده از نمونه های ادراری به سفتی زوکسیم مقاوم بودند. در سال اول مطالعه ۱۸ درصد سودومونا های جدا شده از ادرار به جنتامایسین مقاوم داشتند، در حالی که این میزان در سال آخر مطالعه به ۱۰۰ درصد رسیده بود. هم چنین در سال اول مطالعه ۴ درصد کلبسیلا های جدا شده از ادرار به جنتامایسین مقاوم بودند. میزان مقاومت کلبسیلا به جنتامایسین در سال آخر مطالعه به ۳۶ درصد رسیده بود (جدول ۱). در نمونه های جدا شده از خون در سال اول مطالعه بیشترین مقاومت سودومونا، کلبسیلا و اشیریشیا کلی به ترتیب در برابر سیپروفلوکسازین، جنتامایسین و کوتریموکسازول گزارش شده بود (جدول ۲).

جدول ۲- توزیع میکروارگانیسم های گرم منفی جدا شده از نمونه های فون بر اساس مقاومت آنتی بیوتیکی در سال اول و آخر مطالعه. بیمارستان فاطم الانبیا در سال های ۸۳-۱۳۷۹

نوع سوش	سودومونا	کلبسیلا	ای کولای
سفتی زوکسیم	سال اول	۵۰	۰
	سال آخر	۸۳	۳۳
سفتازیدیم	سال اول	-	۰
	سال آخر	۸۳	۶۷
کوتریموکسازول	سال اول	-	۴۰
	سال آخر	-	۶۷
جنتامایسین	سال اول	۶۷	۴۰
	سال آخر	۱۰۰	۸۰
سیپروفلوکسازین	سال اول	-	۷۶
	سال آخر	-	۴۳

در نمونه های جدا شده از خلط در سال اول مطالعه بیشترین مقاومت سودومونا در برابر کوتریموکسازول و جنتامایسین، کلبسیلا در برابر سفتی زوکسیم و اشیریشیا کلی در برابر سیپروفلوکسازین گزارش شده بود. در سال آخر مطالعه بیشترین موارد سودومونا در برابر سفتی زوکسیم، کلبسیلا در برابر سفتی زوکسیم و کوتریموکسازول و اشیریشیا کلی در برابر سفتی زوکسیم گزارش شده بود (جدول ۳).

گونه های جدا شده از کشت خلط در پیوندهای بیمارستانی بیش از ۲۰ درصد به سفتریاکسون مقاوم بوده اند. مقاومت به توبرامایسین نیز در این میکروارگانیسم جدا شده از خلط بیماران در حدود ۵۰ درصد به دست آمد.

روش‌های نمونه‌گیری در طی این سال‌ها باشد. مقاومت ای‌کولای در محیط کشت خلط در مقابل کوتریموکسازول به میزان زیادی کاهش یافته‌است و در مقابل آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر سیپروفلوکساسین، سفنازیدیم و سفتریاکسون دیده می‌شود که در حد نه چندان زیادی محاسبه شد. در حالی که مقاومت سودومونا در مقابل سفنازیدیم تا حد ۱۰۰ درصد گزارش شد که استفاده از این آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی را با مشکل مواجه می‌کند. میزان مقاومت سودومونا در مقابل سیپروفلوکساسین در حد ۳۰ درصد محاسبه شد که در مقایسه با مطالعه امین‌زاده در ۱۳۸۲ افزایش نسبی نشان داده است که خود می‌تواند به علت نوع نمونه‌گیری و تعداد نمونه‌های جمع‌آوری شده در مطالعه مزبور باشد. مقاومت کلبسیلای جدا شده از کشت خلط نیز در مقابل سفنازیدیم در حد ۱۰۰ درصد در سال آخر محاسبه شد و مقاومت این میکروارگانیسم به آنتی‌بیوتیک نظیر سفستی‌زوکسیم و کوتریموکسازول نیز در حد چشمگیری افزایش پیدا کرد. ولی همانطور که در جدول ۴ نیز دیده می‌شود سیپروفلوکساسین به عنوان آنتی‌بیوتیک انتخابی در عفونت‌های ناشی از آن میکروارگانیسم سودمند است.

نتیجه‌گیری

اولاً مقاومت نسبت به سفالوسپورین‌های نسل اول به حدی است که انتخاب این آنتی‌بیوتیک‌ها کاملاً غیر منطقی به نظر می‌رسد و باید از این دسته داروها در درمان عفونت‌های گرم منفی بیمارستانی اجتناب کرد. ثانیاً به نظر می‌رسد که استفاده از سفنازیدیم به عنوان آنتی‌بیوتیک مؤثر بر میکروارگانیسم‌های گرم منفی روده‌ای بی‌فایده باشد و باید از آنتی‌بیوتیک‌های دیگری استفاده کرد. استفاده از سفتریاکسون در این مورد نیز شاید بی‌فایده باشد. ثالثاً کینولون‌ها هنوز تا حدودی قابل استفاده بوده و مصرف آنها باید به گونه‌ای محدود شود تا از مقاومت بیشتر نسبت به این آنتی‌بیوتیک جلوگیری شود.

گزارش شد که در مقایسه با مطالعه حاضر که میزان درصد سودومونا کشت زخم از ۱۸ درصد به ۱۱ درصد کاهش پیدا کرد، می‌توان امیدوار بود که احتمالاً در اثر به کار بردن آنتی‌بیوتیک‌های مناسب میزان رشد سودومونا در زخم‌های ناشی از سوختگی کاهش پیدا کرده است. مقاومت سودومونا جدا شده از کشت خون در مقابل آمینوگلیکوزیدها نظیر جنتامایسین حدود ۱۰۰ درصد محاسبه شد که با میزان محاسبه شده در مطالعه امین‌زاده در ۱۳۸۲ تفاوت چشمگیری نشان داده است. با توجه به آنچه که در جدول ۳ مشاهده می‌شود مقاومت کلبسیلا نسبت به جنتامایسین به نیز در سال آخر مطالعه به ۱۰۰ درصد رسید که نشان دهنده آن است که جنتامایسین نمی‌تواند درمان مناسبی جهت عفونت‌های گرم منفی باشد. مقاومت سودومونا به سفنازیدیم و سفستی‌زوکسیم در سال آخر مطالعه به شدت افزایش پیدا کرد که از مطالعه مشابه امین‌زاده کمی بیشتر گزارش شده است. مقاومت سودومونا به سیپروفلوکساسین در حد ۲۹ درصد محاسبه شد که خود می‌تواند تأییدی در جهت نتیجه درمانی مثبت آن باشد. کمترین میزان مقاومت ای‌کولای در محیط کشت خون نسبت به سفتریاکسون به دست آمد که ارزش درمانی این آنتی‌بیوتیک را ثابت می‌کند. میزان مقاومت ای‌کولای جدا شده از کشت ادرار در سال آخر مطالعه در مقابل سفالوسپورین‌های نسل اول و آمپی‌سیلین به نحو چشمگیری افزایش نشان داد. در مورد سودومونا نیز با توجه به افزایش زیاد مقاومت در مقابل جنتامایسین و سفستی‌زوکسیم، و سفنازیدیم، استفاده از سیپروفلوکساسین به عنوان خط اول درمانی مفید تر به نظر می‌رسد. مقاومت کلبسیلا جدا شده از کشت ادرار در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های ذکر شده در بالا در حدی نیست که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های فوق جهت مهار عفونت کلبسیلایی را با مشکل مواجه کند. مقاومت ای‌کولای جدا شده از ادرار از ۸ درصد در سال اول مطالعه به ۴۷ درصد افزایش پیدا کرد که در مقایسه با مطالعه مشابه خواجه کرم الدینی (۱۶) که در سال ۱۳۷۷ انجام گرفته بود و حدود ۳۷ درصد موارد ای‌کولای مقاوم نسبت به نیتروفوران‌تویین گزارش شده بود تفاوت چشمگیری داشت که این تفاوت می‌تواند مربوط به

REFERENCES

1. Eliopoulos GM, Wennersten C, Moellering RC. Resistance to β -lactam antibiotics in streptococcus faecium. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 22: 295.
2. Georgopapadakou NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to β -lactams. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 2045.
3. Arthur M, Andermont A, Courvalin P. Distribution of erythromycin esterase and rRNA methylase genes in members of the family Enterobacteriaceae highly resistant to Erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31: 404.

4. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect* 2001; 32: 9.
5. Fluit AC, Schmitz FJ. Class 1 integrons, gene cassettes, mobility, and epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18: 761.
6. Crumplin GC. plasmid-mediated resistance to nalidixic acid and new 4-quinones. *Lancet* 1987; 2: 854.
7. Kohler T, Pechere JC. Bacterial resistance to quinolones. In: Andriole VT. *The quinolones*. San Diego: Academic Press, 2000; PP: 139-67.
8. Andriole VT. Quinolones. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR (Ed). *Antibiotic and chemotherapy*, 8 th ed. New York: Elsevier science, 2003; PP: 351-75.
9. Stone SP, Beric V, Quich A. The effect of an enhanced infection control policy on the incidence of clostridium difficile infection and methicillin-resistant staphylococcus colonization in acute elderly medical patients. *Age ageing*. 1998; 27:561.
10. Voss A, Milatoric D, Wall Rauch-Schwarz C. Methicillin resistant staphylococcus aureus in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13:50.
11. Eliopoulos GM, Gold HS. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs. In: *Infections disease*, Gorbach SL, Bartlett JG, Blachlow NR. 3 rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia . 2005; pp: 289-29.