

## فراوانی بتالاکتام های وسیع الطیف تیپ CTX-M در سویه های بالینی سالمونلا جدا شده در تهران

مرسده تاجبخش<sup>۱</sup>، محمد حمیدیان<sup>۲</sup>، محمد رهبر<sup>۳</sup>، مونا محمد زاده<sup>۴</sup>، حسین دبیری<sup>۵</sup>، محمد رضا زالی<sup>۶\*</sup>

۱. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. کارشناس ارشد میکروبیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. دانشیار بخش میکروب شناسی آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی
۴. کارشناس ارشد میکروبیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج
۵. دکترای تخصصی میکروبیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۶. فوق تخصص بیماریهای گوارش، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\* نشانی برای مکاتبه: ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، بیمارستان طالقانی، طبقه هفتم، مرکز تحقیقات گوارش و کبد. تلفن: ۲۲۴۳۲۵۱۵،  
نمابر: ۲۲۴۳۲۵۱۷، nnzali@hotmail.com

دریافت مقاله: خرداد هشتاد و نه پذیرش برای چاپ: مرداد هشتاد و نه

### چکیده

**سابقه و هدف:** عفونتهای سالمونلا یکی از مهمترین مشکلات بهداشت عمومی در جهان و گاستروانتریت های غیر تیفوئیدی سالمونلا خود محدود شونده هستند، اما درمان با سفالوسپورین های نسل سوم گزینه ای مناسب برای درمان تب روده و سالمونلوزیس مهاجم است. مقاومت به این آنتی بیوتیکها و تولید بتالاکتامهای وسیع الطیف در باکتریها اخیراً افزایش یافته است. آنزیمهای blaCTX-M متعلق به کلاس A بتالاکتامهای وسیع الطیف هستند که گسترش سریع آنها در بین انتروباکتریاسه از مشکلات اپیدمیولوژی میباشند. هدف از این مطالعه شناسایی تیپ bla CTX-M در سویه های مولد ESBL سالمونلا میباشد.

**روش کار:** ۱۷۴ سویه سالمونلا از مدفوع بیماران با علائم گاستروانتریت از تیر ۸۶ تا آذر ۸۸ جمع آوری و جهت غربال سویه های مولد ESBL به روش دیسک دیفیوژن تعیین حساسیت میکروبی گردیدند. سویه های مشکوک با روش Kirby Bauer، دیسک مرکب و حد اقل غلظت بازدارنده (MIC) سنجیده شدند. سویه های ESBL مثبت جهت بررسی حضور ژنهای bla CTX-M، bal TEM و bla SHV با PCR آزمایش شدند.

**یافته ها:** با توجه به آزمایشهای حساسیت میکروبی، بیشترین میزان مقاومت به نالیدیکسیک اسید (۴۹,۴٪) و تتراسایکلین (۴۳٪) تعلق داشت. هفت سویه از نظر فنوتیپی ESBL مثبت بودند. بررسی تعیین توالی محصول PCR نشان داد که همه سویه های bla CTX-M مثبت به کلاس bla CTX-M-15 تعلق دارند.

**نتیجه گیری:** با توجه به گسترش بتالاکتامهای وسیع الطیف ایجاد شده توسط bla CTX-M-15 در نمونه های سالمونلا در ایران، پیشنهاد میشود که شیوع این عامل در انتروباکتریاسه مورد توجه قرار گیرد. انتقال افقی و بیان این ژن در انتروباکتریاسه منجر به بروز سطح بالایی از باکتریهای مولد ESBL در آینده میشود.

**واژگان کلیدی:** واژگان کلیدی: سالمونلا، بتالاکتامز های وسیع الطیف، bla CTX-M-15

## مقدمه

سالمونلا یکی از مهمترین عوامل پاتوژن انسانی است. عفونتهای ناشی از سالمونلا در اکثر نقاط جهان به خصوص در کشورهای در حال توسعه و پیشرفته از اهمیت ویژه ای برخوردار میباشد. تا کنون بیش از ۲۵۰۰ سروتایپ سالمونلا شناسایی گردیده که اغلب آنها برای انسان بیماری زا است. گزارش سازمان بهداشت جهانی از بروز سالیانه بیش از ۱/۴ میلیون مورد اسهال ناشی از سالمونلا در آمریکا حکایت دارد که این میزان در کشورهای کمتر توسعه یافته به مراتب بیشتر میباشد. سالانه گزارشات متعددی از بروز گاستروانتریت ناشی از سالمونلا در ایران و سایر نقاط مختلف جهان به ثبت میرسد. در ایران مطالعات مختلف در این زمینه نتایج مختلفی را نشان میدهند. به طوری که در بررسی جعفری و همکارانش در طی دو سال شیوع ۷/۶٪ را بین ۱۰۸۷ نمونه در کودکان زیر پنج سال نشان داد(۱). در بررسی اخیر آشتیانی و همکارانش طی پنج سال متوالی در گاستروانتریت های کودکان حدود ۲۸/۱۴٪ به جنس سالمونلا تعلق داشت(۲). بررسی عزیززاده و همکاران بر روی افراد بزرگسال مبتلا به اسهال حاد در همدان در سال ۱۳۸۲ نشان از عدم جدا سازی سالمونلا در نمونه های ذکر شده را داشت(۳). کلیه مطالعات انجام شده نشان از اهمیت میکروارگانیزم مزبور در گاستروانتریت های بالینی دارد.

عفونتهای غیر تیغیویدی سالمونلایی معمولاً خود محدود شونده هستند و نیازی به مصرف آنتی بیوتیک در گاسترو انتریت های ناشی از سالمونلا نمی باشد. اما در مواقع ضروری نظیر جلوگیری از انتشار بیماری در روده، موارد مننژیت، آرتریت و باکتری می ناشی از سالمونلا مصرف آنتی بیوتیک ها ضرورت میابد(۴). معمولاً از فلوروکینولون ها ، سفالوسپورین ها و بتالاکتامهای وسیع الطیف (ESBL) در درمان عفونتهای حاد سالمونلایی استفاده میشود. مصرف بی رویه این داروها در طولانی مدت منجر به بروز مقاومت به سفالوسپورین های وسیع الطیف گردیده است(۵). پیدایش چنین سویه هایی در سالمونلا در اواخر سال ۱۹۸۰ گزارش شد تا کنون گزارشات متعددی از آفریقا (۷و۶)، کویت ، عربستان(۸) ، اسپانیا(۹)، انگلیس (۱۰) دیده شده است.

در سالمونلا بیان طیف وسیعی از انواع ESBL شامل آنزیمهای TEM، OXA، PER، SHV و CTX-M شناسایی گردیده است(۱۱). CTX-M ها گروه جدیدی از پلاسמיד های کد کننده بتالاکتام ها هستند که در انواع مختلف انتروباکتریاسه دیده می شود. این آنزیم معمولاً در بسیاری از موارد شیوع سالمونلایی فعال بوده و عمل آن علیه سفوتاکسیم بیشتر از سفنازیدیم میباشد. فعالیت آنها توسط کلادولانیک اسید ، سالباکتام و تازوباکتام مهار میشود(۱۲). وجود این آنزیم در کشورهای متعدد نظیر انگلیس ، آمریکا ، ترکیه ، ایتالیا و بلغارستان گزارش شده و تیپ آن بر اساس منطقه جغرافیایی مختلف است(۱۳).

هدف از این مطالعه غربالگری سالمونلاهای جدا شده از بیماران با اسهال حاد جهت شناسایی و تعیین تیپ آن در نمونه های ESBL مثبت میباشد.

## روش کار

تعداد ۱۷۴ سویه سالمونلا از بیماران مبتلا به اسهال حاد در طی دو سال ونیم ( تیر ۸۶- آذر ۸۸) از بیمارستان های تهران جمع آوری گردید. نمونه ها بر روی محیط های انتخابی و افتراقی کشت داده شدند. برای غنی سازی نمونه ها ابتدا به محیط سلنیت F (Merck, Homburg, Germany)

(Germany) منتقل و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون به محیط های XLD و مک کانکی آگار (Merck, Homburg, Germany) منتقل و در دمای ۳۷ °C به مدت ۲۴ ساعت نگهداری گردیدند.

کلیه های مشکوک جهت بررسی بیشتر با تستهای افتراقی و بیوشیمیایی استاندارد سنجیده و پس از تأیید با استفاده از آنتی سرم (MAST House, Merseyside, UK) تعیین هویت گردید. از این تعداد ۴۲ نمونه (۲۴٪) S. enterica serovar Paratyphi C ، ۳۰ نمونه (۱۷٪) S. enterica serovar Enteritidis ، ۲۱ نمونه (۱۲٪) S. enterica serovar Paratyphi B ، ۱۰ نمونه (۵/۷٪) S. enterica serovar Paratyphi A ، ۱۸ (۱۰٪) S. typhi ، ۶ (۳/۴٪) S. infantis ، ۲ (۱٪) S. typhimurium و یک نمونه (۰/۵٪) S. bonn به دست آمد. برخی از سویه ها در سطح گروه تعیین تیپ شدند که به ترتیب ۱۵ (۸/۶٪) و ۲ (۱٪) سویه متعلق به گروه C و D بودند و در نهایت ۲۵ (۱۴٪) ایزوله غیر قابل سروتایپ حاصل شد. کلیه نمونه ها با روش مولکولی و پرایمر اختصاصی سالمونلا (inv A) مورد تأیید قرار گرفتند(۱۴). کلیه نمونه ها به روش دیسک دیفیوژن بروی مولر هینتون آگار (Oxoid, Basingstoke, UK) بر اساس روش استاندارد CLSI (۱۵) با دیسکهای آنتی بیوتیکی (MAST Merseyside, UK) شامل: آمپی سیسلین (۱۰ μg) ، پیپراسیلین (۱۰۰ μg) ، سفالوتین (۳۰ μg) ، سفنازیدیم (۳۰ μg) ، سفوتاکسیم (۳۰ μg) ، سفتریاکسون (۳۰ μg) ، سفپودوکسیم (۱۰ μg) ، سفوکستین (۳۰ μg) ، آزترونام (۳۰ μg) ، نالیدیکسیک اسید (۳۰ μg) ، تتراسیکلین (۳۰ μg) ، تریمتپریم-سولفامتوکسازول (۲۵ μg) ، کلرامفنیکل (۳۰ μg) ، سیپروفلوکساسین (۵ μg) و ایمینیم (۱۰ μg) تعیین حساسیت گردیدند. سویه های استاندارد K. pneumoniae ATCC 25922 و E. coli ATCC 700603 K6 به عنوان سویه های کنترل به کار رفتند.

سویه های مقاوم به سفالوسپورینها جهت بررسی تولید آنزیمهای بتالاکتام با استفاده از دیسک های مرکب (MAST Merseyside, UK) cefotaxime±clavulanic acid ، ceftazidime±clavulanic acid

و cefpodoxime ±clavulanic acid شناسایی گردیدند. همچنین جهت تأیید این سویه ها بررسی تست MIC با استفاده از پودر های سفالوتین ، سفنازیدیم ، سفنازیدیم+ کلادولانیک اسید ، سفوتاکسیم+کلادولانیک اسید (Glaxo-SmithKline, Greenford, UK) در اولویت قرار گرفت.

DNA ژنومی سویه های مذکور به روش جوشاندن سوسپانسیون باکتری به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۹۵ °C استخراج شد. روش کار به طور خلاصه به این شرح است: ۱،۵ cc از سوسپانسیون میکروبی رشد کرده در TSB بدون گلیسرول در دمای ۳۷ °C به مدت ۲۴ ساعت را برداشته و به مدت ۵ دقیقه در دور ۱۰۰۰۰ سانتریفوژ میشود. سپس مایع رویی را دور ریخته و ۳۰۰ μl آب مقطر به رسوب اضافه کرده و به مدت ۱۵ دقیقه جوشانده میشود. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ μl شامل ۲ از DNA الگو، ۱ واحد آنزیم (SuperTaq Company, London, UK) DNA Taq polymerase ، ۱x از PCR بافر ، ۰،۵ nM از dNTP و ۰،۵ μM از هر پرایمر (Bioneer Co, Ltd, Daejeon, Republic of Korea) با توالی مقابل- 5' bla<sub>CTX-M</sub> F: GAGTTTCCCCATTCCGTTTC-3 و 3' bla<sub>CTX-M</sub> R: CAGAATAAGGAATCCCATGGTT-5 جهت تکثیر قطعه ۸۸۰ bp انجام پذیرفت.

سالمونلایی رواج یافت. این عمل منجر به پیدایش سویه های مقاوم به چند دارو و نیز مولد ESBL در سالمونلا گردید. بتالاکتامهای وسیع الطیف آنزیمهایی با طیف وسیع مقاومت به سفالوسپورینها، پنی سیلین و منو باکتام ها هستند که غالباً پلاسمیدی بوده و به راحتی از گونه ای به گونه دگر به ویژه در خانواده انتروباکتریاسه قابل انتقال است (۱۲). هر چند که این میزان در جنس سالمونلا نسبت به دیگر جنسهای خانواده انتروباکتریاسه کمتر است، اما گزارشات متعددی از کشورهای مختلف جهان در سالهای اخیر به ثبت رسیده است (۱۸).

از بین ۱۷۴ سویه سالمونلای جدا شده از بیماران با اسهال حاد در طی یکسال، پس از آنتی بیوگرام ۳۴ نمونه به بیش از چهار آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند که نسبت به مطالعات قبل افزایش نشان میدهد (۲۰). یافته حاضر با بررسی آشتیانی و همکاری در طی تحقیق پنج ساله که روند رو به افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در بین نمونه های سالمونلا و شیگلا نشان میدهد برابری میکند این میزان در بین آنتی بیوتیک های رایج نظیر آمپی سیلین، کلرامفنیکل، آمپی سیلین و نالیدیکسیک اسید مشهود تر میباشد (۲). همچنین در بین نمونه های مورد مطالعه هفت نمونه (۴٪) از نظر فنوتیپی ESBL مثبت بودند. در حالی که مطالعه امیر مظفر و همکارانش بر روی ۴۵ نمونه سالمونلا جدا شده از مدفوع بیماران در سال ۱۳۸۶ نشان داد که هیچ یک از این سوی ها به سفالوسپورینها مقاوم نبودند (۱۹). نتیجه مشابه با نتایج امیر مظفر در تحقیق میر مهدوی و همکارانش در بررسی ۱۰۰ و ۴۱۳ سویه سالمونلا جدا شده از نمونه های بالینی متفاوت در سال ۱۳۸۱ و عدم مقاومت به سفالوسپورین های نسل سوم در سویه های S.typhi مشهود است (۲۱ و ۲۰). این در حالیست که گزارشات متعددی از ایران در بروز مقاومت به سفالوسپورینهای نسل سوم و ESBL های وسیع الطیف به ویژه در نمونه های ICU دیده شده است. نتیجه بررسی مبین و همکاران بر روی ۲۷۵ بیمار بخش ICU در طی یکسال نشان میدهد که کلیه سویه های انتروباکتر کلاک و سودوموناس اتروجینوزا (۱۰۰٪) و ۹۰/۹٪ سویه های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL بوده و احتمالاً از کلاس CTX-M میباشد (۲۲). بررسی مشابه مهرگان و همکارانش در بیمارستان میلاد بر روی ۲۰۲ نمونه کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بخش ICU شیوع ۷۷/۷٪ سویه های ESBL مثبت را نشان میدهد (۲۳).

از آنجا که این ژنها به راحتی در بین گونه ها منتقل میشوند، لذا افزایش آن در بخش مراقبت های ویژه یک هشدار جدی برای کادر درمان محسوب میشود.

بررسی نتایج تعیین توالی در مطالعه حاضر نشان داد که در اکثر سویه های مولد ESBL تیپ غالب bla TEM1 , CTX-M-15 میباشد. این در حالیست که هیچ سویه SHV مثبت در بین نمونه ها یافت نشد.

نتایج حاصل مطابق با یافته های Godiven و همکارانش در افریقای جنوبی در سال ۲۰۰۶ بر روی ۴۱ سویه سالمونلای مولد ESBL کلاس TEM1 و CTX-M-15 به میزان شیوع ۴۰/۹٪ بود (۶). اما این میزان با مطالعه مشابه Godiven در سال ۲۰۰۸ مغایر بوده و میزان تیپ TEM 1 در بین نمونه ها کاهش یافت (۶).

برنامه ترموسایکلر شامل یک مرحله دناتوراسیون اولیه دردمای ۹۴°C به مدت ۵ دقیقه، به دنبال آن ۳۵ سیکل شامل ۶۰ ثانیه دناتوراسیون DNA دردمای ۹۴°C، ۳۰ ثانیه دمای ۵۹°C جهت اتصال پرایمر، ۴۰ ثانیه دمای ۷۲°C و در نهایت تکثیر نهایی به مدت ۱۰ دقیقه دردمای ۷۲°C صورت گرفت.

محصول PCR با استفاده از رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید روی ژل آگاروز ۱،۵٪ مشاهده شد. محصول نهایی PCR با استفاده از کیت (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) تخلیص شد. تعیین توالی مستقیم برای هر دو رشته با دستگاه Applied Bio System ABI 3130 genetic analyzer (Foster City, CA, USA) نرم افزار های Lasergene (DNASTar, version 6.00 Madison, WI, USA) و Chromas version 2.2 قطعاً مشخص گردید.

## یافته ها

کلیه سویه ها نسبت به ایمپنم، جنتامیسین، سفوکسیتین و سیپروفلوکساسین حساس بودند. ۴۹/۴٪، ۴۳٪، ۳۶/۷٪ و ۱۶٪ به ترتیب مقاوم به نالیدیکسیک اسید، تتراسیکلین، تری متوپریم-سولفامتوکسازول و کلرامفنیکل بودند. میزان سویه های که به بیش از چهار آنتی بیوتیک مختلف مقاومت نشان دادند، ۱۹،۵٪ بود.

هفت سویه شامل دو سویه S.enteritidis، سه سویه متعلق به گروه C، یک سویه متعلق به گروه D و یک سویه S.bonn مقاوم به سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفیدوکسیم و سفتریاکسون مشاهده شد که جهت بررسی بیشتر مورد آنالیز MIC قرار گرفتند. سویه ها نتایج MIC مشابه و برابر یا بیش از ۱۲۸ میکروگرم بر میلی لیتر نسبت به سفالوسپورینهای نسل سوم ذکر شده از خود نشان دادند به طوری که این مقدار در حضور کلادولانیک اسید کاهش یافت. نتیجه حاصل بیانگر وجود بتالاکتامزهای فعال به ویژه کلاس A در این نمونه ها میباشد.

با استفاده از روشهای مولکولی و تست PCR، شش سویه از سویه های مذکور حامل ژن bla CTX-M بودند، چنانچه نتیجه بررسی توالی آنها با استفاده از نرم افزار BLAST در پایگاه <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast> حاکی از تعلق آنها به تیپ CTX-M-15 بود. تنها یک سویه از نمونه های گروه C از نظر وجود این ژن منفی بود. جهت شناسایی بیشتر ژنهای مولد بتالاکتاماز در این سویه ها وجود ژنهای bla TEM و bla SHV (۱۷ و ۱۶) نیز مورد بررسی قرار گرفت که در نمونه مذکور نیز منفی بود. این در حالی است که نتایج شناسایی سایر نمونه های بتالاکتاماز مثبت از نظر وجود ژن bla TEM حدود (n=۶) ۸۵٪ مثبت و ژن bla SHV همگی منفی به دست آمد.

## بحث

سالمونلا یکی از رایج ترین عوامل گاستروانتریت انسانی در جهان محسوب میشود. سالیان متمادی آمپی سیلین، تری متوپریم-سولفامتاکسازول و کلرامفنیکل به عنوان داروهای انتخابی در درمان گاستروانتریت ناشی از سالمونلا تجویز میگردد اما مصرف این دارو ها برای مدت طولانی غیر عملی است. لذا تجویز سفالوسپورینهای نسل سوم در درمان عفونتهای حاد

دارد(۳۰-۲۸). بررسی های بیشتر در آفریقا نشان میدهد که بروز تایپ CTX-M-32 و CTX-M-37 بیشتر میباشد(۶). نکته قابل توجه در این ژن تنوع وسیع آن در جهان است . به طوریکه این نظریه وجود دارد که آنزیمهای bla CTX-M از طریق یک عفونت اکتسابی در افراد یک جامعه و ارتباط آنها با مسافرتین خارجی انتقال میابد و به راحتی قابلیت گسترش در یک منطقه جغرافیایی وبه ویژه در نمونه های انتروباکتریاسه را دارد (۱۰).

### نتیجه گیری

با توجه به افزایش مقاومت به سفالوسپورینهای نسل سوم و بروز سویه های مولد بتالاکتام در خانواده انتروباکتریاسه ، به کار گیری تدابیر ویژه جهت جلوگیری از تجویز بی مورد و بی رویه این نسل از آنتی بیوتیکها به ویژه در کودکان ضروری به نظر میرسد. لذا با توجه به الگوی حساسیت میکروبی نسبت به آنتی بیوتیکها و همچنین روند رو به گسترش سریع ژنهای مولد بتالاکتام در گونه های مختلف، ضرورت انتخاب و تجویز بهینه آنتی بیوتیک میتواند از بروز وسیع این قبیل سویه ها در جمعیت های میکروبی ممانعت به عمل آورد.

در کشور های منطقه نظیر عربستان و کویت به ترتیب ، ۲۸۷ و ۱۲۳ نمونه سالمونلا مورد بررسی قرار گرفت که به ترتیب ۴/۲٪ و ۳/۴٪ در کشورهای یاد شده به سفالوسپورینهای نسل سوم مقاوم بودند. همچنین در این مطالعه نشان داده شد که میزان مقاومت به سفوتاکسیم و سفتریاکسون به میزان پنج برابر نسبت به مطالعه مشابه در سال ۱۹۹۸ افزایش یافته است که این نتیجه مؤید تحقیق اخیر در ایران میباشد(۸). یافته مشابه در ترکیه در نمونه های E.coli به دست آمده طی دوسال بود که ۶٪ سویه ها ESBLE مثبت گزارش شدند و متعلق به کلاس CTX-M-15 بود(۲۴). گسترش میزان تایپ CTX-M-9, 15, 17, 18 در کشورهای اروپایی مثل اسپانیا و انگلیس در نمونه های سالمونلا اناتوم، انتروتیدیس و تیفی موریوم گزارش شده است(۱۰). سایر تیپ ها نظیر CTX-M-2 در کشورهای نظیر بلژیک ،فرانسه در بین ۱۰۱ نمونه سالمونلا ویرچوبه دست آمده از نمونه های مواد غذایی و بالینی طی ۳ سال (۲۵) و نیوزلند وجود داشته است. گزارش CTX-M-3 در نمونه های بالینی لهستان (۲۶) دیده شد. گزارشی مشابه از کشورهای آمریکای جنوبی و آرژانتین از بروز این نوع بتالاکتام در سالمونلاهای بالینی ثبت شده است(۲۷). این در حالیست که بروز CTX-M-14 در کشورهای نظیر ژاپن و هنگ کنگ رواج بیشتری

## REFERENCES

1. Jafari F, Garcia-Gil LJ, salmanzadeh-Ahrabi S, Shokrzadeh L, Aslani MM, Pourhoseingholi MA , Derakhshan F, Zali MR. Diagnosis and prevalence of enteropathogenic bacteria in children less than 5 years of age with acute diarrhea in Tehran children's hospitals. J Infect: 2009 Jan 59
2. Hagi Ashtini MT, Monajemzadeh M , Kashi L, Trend in antimicrobial resistance of fecal shigella and salmonella isolates in Tehran, IRAN. IJPM; 2009 Jan 52; 52-58
3. علیزاده امیرهوشنگ، سلمانزاده سیاوش، رنجبر میترا، بهروز نگار، عظیمیان محمد حسین ، اجمالیان سعید، دوروزی طاهره ، یگانه محمد ربیع، چاوشی عباس، زالی محمد رضا ، بررسی فراوانی سوشهای مختلف E.coli ، شیگلا و سالمونلا در مبتلایان به اسهال حاد در تابستان ۱۳۸۲، همدان. مجله پژوهنده مهر و آبان ۱۳۸۴، سال دهم: شماره ۴ صفحات ۲۳۷ تا ۲۴۳.
4. Yates C, Amyes S . Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in non-typhoidal Salmonella spp. isolated in the UK are now a reality: why the late arrival? J Animicrob Chemother ; 2005 Aug 56; 262-264.
5. Angulo, F. J, Johnson K. R. , Tauxe R.V, Cohen M. L . Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal Salmonella: implications for the use of fluoroquinolones in food animals. Microb. Drug Resist; 2000 spring 6;77-83.
6. Govinden U, Mocktar C, Moodley P, Sturm A.W, Essack Sabiha Y. Characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Salmonella spp. at a tertiary hospital in Durban, South Africa . Diagn Microbiol Infect Dis ;2008 Apr 62; 86-91

7. Kariuki S, Revathi G, Kariuki N, Muyodi J, Mwituria J, Munyalo A, Kagendo D, Murungi L, Hart CA . Increasing prevalence of multidrug-resistant non-typhoidal salmonella, Kenya 1994–2003. *Int J Antimicrob Agents* ; 2005 Jan 25;38-43

8. Rotimi VO, Jamal W, Pal T, Sonnevend A, Dimitrov TS, Albert MJ. Increasing prevalence of multidrug-resistant non-typhoidal to ciprofloxacin in Kuwait and the United Arab Emirates. *Diagn Microbiol Infect Dis* ; 2008 Jan 60;71-77.

9. Valverde Romero E, Parras Padilla T, Garcia Garcia MI, Delgado Ronda N , Herrero A, Munoz Bellido JL, Garcia Rodriguez JA . Salmonella enterica serovar Infantis producing a CTX-M-9 beta lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* ; 2005 May 49;2142-2143.

10. Batchelor M , Hopkins K , Threlfall E. J , Clifton-Hadley F. A, Stallwood A. D, Davies R. H, Liebana E. blaCTX-M Genes in Clinical Salmonella Isolates Recovered from Humans in England and Wales from 1992 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother*; 2005 Apr 49; 1319–1322.

11. Kruger T, Szabo D, Keddy KH. Infections with nontyphoidal Salmonella species producing TEM-63 or a novel TEM enzyme, TEM-131, in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* ; 2004 Nov 48; 4263-4270.

12. Bonnet, R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother*; 2004 Jan 48;1–14.

13. Munday CJ, Boyd DA, Brenwald N. Molecular and kinetic comparison of the novel extended spectrum beta-lactamases CTXM-25 and CTX-M-26. *Antimicrob Agents Chemother* ; 2004 Dec 48;4829-34 .

۱۴. حمیدیان محمد ، تاجبخش مرسده ، پیغمبری سید مصطفی ، دبیری حسین ، شکرزاده لیلیا ، رضا دهباشی مریم ، زالی محمدرضا. میزان مقاومت به فلوروکینولونها در موارد اسهال حاد در بیماران مراجعه کننده به بیمارستانهای تهران. مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران بهار ۱۳۸۸، سال چهاردهم : شماره ۴۴ صفحات ۵۱ تا ۵۴.

15. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2006): Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 9th ed. Approved Standard M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Wayne, PA, USA.

16. Gebreyes, W.A., Thakur, S. Multidrug-resistant Salmonella enterica serovar Muenchen from pigs and humans and potential interserovar transfer of antimicrobial resistance. *Antimicrob. Agents. Chemother* ; 2005 Feb 49;503-11.

17. Hasman, H., Mevius, D., Veldman, K.  $\beta$ -Lactamases among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-resistant Salmonella from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands. *J. Antimicrob. Chemother*; 2005 June 56; 115-21.

18. Blomberg B, Jureen R, Manji KP, Tamin BS, Mwakagile DS, Urassa WK, Fataki M, Msangi V, Tellevik MG, Maselle SY, Langeland N . High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J Clin Microbiol* ; 2005 Feb 43:745–749.

۱۹. امیر مظفری نور، فروهش تهرانی هما ، نیاکانی مریم. بررسی میزان مقاومت به نالیدیسیک اسید در سالمونلاهای تیفوئید و غیر تیفوئیدی جدا شده از بیماران بستری در یک دوره یک ساله ۱۳۸۵-۱۳۸۴. مجله علوم پزشکی ایران دوره چهاردهم: شماره ۵۶ صفحات ۴۳ تا ۵۲.

۲۰. میر مهدوی فخرالسادات، حکیمی شهلا ، قاضی پور سعیدی کیومرث. بررسی الگوی مقاومت دارویی سالمونلاهای جدا شده از مراکز درمانی شهر تهران. مجله پزشکی ارومیه تابستان ۱۳۸۱، سال سیزدهم : شماره ۲ صفحات ۱۵۴ تا ۱۶۳.

۲۱. میر مهدوی فخرالسادات ، نهائی محمد رضا ، جلالی علی ، راد منش اللهوردی . بررسی تیپهای سرولوژیک سالمونلاهای جدا شده از نمونه های بالینی و اثرات ضد میکروبی سفالوسپورینهای نسل سوم . مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۱۳۸۱ ، شماره ۵۶ صفحات ۶۹ تا ۷۵ .

۲۲. مبین هائده ، نهائی محمد رضا ، امیر مظفری نور ، صادقی جاوید، رسولی مریم . انتروباکتریاسه های مولد آنزیمهای بتالاکتامهای طیف گسترده و الگوی پلاسمیدی آنها در بخش مراقبت های ویژه در بیمارستان کودکان شهر تبریز. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تابستان ۱۳۸۵ ، شماره ۲ صفحات ۹۵ تا ۱۰۱ .

23. Mehrgan H, Rahbar M , Arab Halvahi Z, High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Tehran, Iran . *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(3):132-138.

24. Gonullu N, Aktas Z, Kayacan C.B. Dissemination of CTX-M-15  $\beta$ - lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of *Escherichia coli* in a university hospital in Istanbul, Turkey. *J. Clin. Microbiol* ; 2008 March 46; 1110-2.

25. Bertrand S, Xavier Weill F, Cloeckaert A, Vrints M et al . Clonal Emergence of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase (CTX-M-2)-Producing *Salmonella enterica* Serovar Virchow Isolates with Reduced Susceptibilities to Ciprofloxacin among Poultry and Humans in Belgium and France (2000 to 2003). *J. clin. Microbiol* ; 2006 Aug 44; 2897–2903

26. Baraniak A, Fiett J, Sulikowska A , Hryniewicz W, Gniadkowski M. A countrywide spread of CTX-M-3 extended-spectrum lactamase (ESBL)-producing microorganisms of the family Enterobacteriaceae in Poland. *Antimicrob. Agents Chemother*; 2002 Jan 46; 151–159

27. Fonseca E.L, Mykytczuk O.L, Asensi M , Reis E.M.F, Ferraz L, Paula F.L, Rodrigues D.P. Clonality and Antimicrobial Resistance Gene Profiles of Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Infantis Isolates from Four Public Hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Clin. Microbiol*; 2006 Aug 44; 2767–2772

28. Cheung T , Chu Y, Yu Chu M, Ha Ma C, W .Yung R, Kam K. Plasmid-mediated resistance to ciprofloxacin and cefotaxime in clinical isolates of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis in Hong Kong. *J. Antimicrob. Chemother*; 2005 July 56; 586–589

29. Jin Y , Ling J.M. CTX-M-producing *Salmonella* spp. in Hong Kong: an emerging problem . *J. Med. Microbiol*; 2006 May 55; 1245–1250

30. Hidemasa I, Mori K, Higashide M, Tamura K , Takai N, Hirose K, Terajima J, Watanabe H. Identification of CTX-M-14 Lactamase in a *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis Isolate from Japan. *Antimicrob. Agents Chemother*; 2005 June 49; 2568–2570