مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هشتم، شماره سی ام - بهار۱۳۹۷

Research Article
مقاله تحقیقی

مطالعه و بررسی ژن مقاومت بتالاکتاماز TEM در اشریشیاکلی جدا شده از نمونه‌های ادراری از بیماران مراجعه کننده به درمانگاه رباط‌کریم

پروین موسوی[۱]، سعید ذاکر بستان آباد*[۱]، رضا میرنژاد[۲]

۱- گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، پرند، ایران
۲- گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا....

چکیده

سابقه و هدف: به‌تازگی باکتری‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBL) که توانایی هیدرولیز اکثر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را دارند، در سراسر جهان شیوع زیادی یافته‌اند و به‌عنوان یک مشکل اساسی در درمان عفونت‌های باکتریایی مطرح هستند.

مواد و روش‌ها :در مطالعه حاضر، ۱۰۰ باکتری *E. coli* از نمونه‌های بالینی جدا شد و با توجه به استانداردهای CLSI و با استفاده از روش Combined Disk ، باکتری‌های تولید کننده آنزیم بتالاکتاماز شناسایی و سپس فراوانی ژن *TEM* با استفاده از روش PCR مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۱۰۰نمونه *E.coli* جدا شده ،۶۰ نمونه مولد آنزیم بتالاکتاماز بودند واز این تعداد، ۴۸ نمونه(۸۰ درصد) دارای ژن *TEM* بودند.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها اهمیت ژن *TEM* را در هیدرولیز داروهای بتالاکتام در میان سویه‌های *E.coli* در شهرستان رباط‌کریم نشان می‌دهد. شناسایی این ژن وتعیین پراکندگی آن می‌تواند روند تشخیص و درمان بیماران را سرعت بخشید.

واژه‌های کلیدی : *ESBL، E.coli ، TEM*

مقدمه

اشریشیاکلی (*E.coli*)یکی از شایع‌ترین عامل باکتری‌های است که از عفونت‌های انسانی جدا شده و باعث عفونت دستگاه ادراری، گوارشی و مننژیت در نوزادان می‌شود. این باکتری یکی از پاتوژن‌های فرصت‌طلب گرم منفی بوده که به‌علت اکتساب پلاسمیدهایی کدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (*ESBL*)، به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از جمله سفالوسپورین-های وسیع‌الطیف مقاوم شده‌اند از این رو درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری با مشکل روبرو شده است (۴). آنتی-بیوتیک‌های بتالاکتام شامل پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها و منوباکتام‌ها و غیره می‌باشند که با اتصال به پروتئین باند شونده پنی‌سیلین (PBPs) که در دیواره سلولی باکتری می-باشد باعث مهار ترانس پپتیدازها و تخریب پپتید وگلیکان و در نتیجه دیواره سلول و به دنبال آن باکتری از بین می‌رود (۳۵). مکانیسم اصلی مقاومت باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک-های بتالاکتام تولید بتالاکتاماز می‌باشد این آنزیم‌ها آنتی-بیوتیک‌های بتالاکتام را قبل از این که به PBPs در غشای سیتوپلاسمی برسند هیدرولیز و غیر فعال می‌کنند. ژن بتالاکتاماز *TEM* معمولی‌ترین فرم بتالاکتاماز در باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه می‌باشد که عامل بیش از ۹۰ درصد مقاومت سویه‌های *E. coli* به آمپی‌سیلین قلمداد می‌گردد (۱۲). این آنزیم اولین آنزیم بتالاکتامازی بود که از *E. coli* جدا شده از کشت خون یک بیمار یونانی به نام Temoniera یافت شد و به‌همین دلیل به این نام، نامگذاری شد. پس‌از این-که اولین آنزیم *TEM* در سال۱۹۶۰ گزارش شد، تاکنون آنزیم‌های بتالاکتاماز مختلفی شناسایی شده، که اکثر این آنزیم‌های بتالاکتاماز دارای فعالیت بتالاکتامازی وسیع‌الطیف می‌باشند (۹).

نویسنده مسئول :
گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، پرند، ایران
پست الکترونیکی: saeedzaker20@yahoo.com

تاریخ دریافت:۱۳۹۶/۹/۱۱
تاریخ پذیرش:۱۳۹۶/۱۲/۶

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

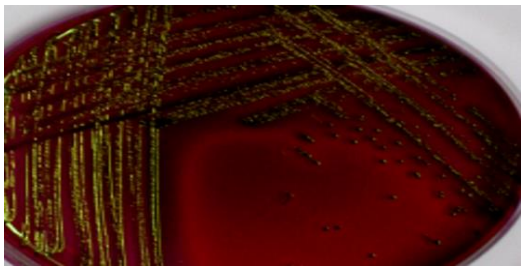
تاکنون بیش از ۱۳۰ نوع آنزیم *TEM* شناسایی شده که از نظر جایگزینی اسیدهای آمینه مختلف در جایگاه فعال آنزیم بتالاکتاماز با هم تفاوت دارند. تفاوت فوق باعث به‌وجود آمدن انواع مختلفی از بتالاکتامازهای نوع *TEM* گردیده است (۱۳). درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌هایی از باکتری‌ها، که قادر به تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز وسیع‌الطیف کدشونده توسط پلاسمید باشند، بسیار مشکل می‌باشد. این مسئله یکی‌از بحران‌های موجود در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری-هاست. انتقال و انتشار سریع ارگانیسم‌هایی که قادر به تولید آنزیم‌های مذکورند، باعث بالا رفتن میزان عفونت‌های ادراری مربوط در سراسر دنیا شده است. لذا بررسی الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی و تحقیق پیرامون ژن بتالاکتامازی *TEM* در نمونه-های اداری *E.coli* از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۴۷). در پاتوژن‌های گرم منفی، تولید بتالاکتاماز مهم‌ترین علت مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام تلقی می‌شوند (۹). فراوانی ژن *TEM* در بین سویه‌های *ESBL* ، از ۴/۷٪ (در ایالت برکلی آمریکا سال ۱۹۹۷) تا ۸۴/۶ (هنگ‌کنگ سال ۲۰۰۵) گزارش شده است. با توجه به شیوع متفاوت این آنزیم-ها در نواحی مختلف دنیا درمان عفونت‌های ناشی از این میکروارگانیسم‌ها نیازمند تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌باشد. این امر به‌ویژه در بیماران با ضعف سیستم ایمنی و هم‌چنین در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه با مشکلات زیادی همراه است. به‌همین دلیل آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی، نقش مهمی در شناسایی و گزارش باکتری‌های مولد این نوع بتالاکتامازها و سهولت در درمان مؤثر بیماران ایفا می‌کنند. همان‌طورکه گفته شد از مهم‌ترین بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف پلاسمیدی در باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه و به‌خصوص در *E. coli* محصول ژن *TEM* می‌باشد که نقش مهمی در مقاومت سویه‌های *E. coli* به داروهای بتالاکتام دارد و با توجه به نقش این باکتری، در عفونت‌های ادراری، بر آن شدیم تا نقش این ژن باکتریایی را در بروز مقاومت های دارویی در ایزوله‌های باکتری فوق در رباط‌کریم مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها:

در مطالعه حاضر نمونه‌ها به مدت پنج ماه از بین کسانی که با داشتن علائم عفونت ادراری مانند سوزش و تکرر ادرار به درمانگاه رباط‌کریم مراجعه کردند و به تشخیص پزشک معالج برای بررسی به آزمایشگاه ارجاع داده شدند، جمع آوری شد.

نمونه‌ها روی محیط کشت انتخابیEMB agar کشت داده شده و به‌مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۵±۰/۵ درجه سلسیوس گرم‌خانه گذاری شدند (۸).

حضور کلنی‌های دارای جلای سبز فلزی، بیـان‌گر حضور *E.coli* می‌باشد. (شکل ۱)



شکل ۱: ایجاد جلای فلزی سبز رنگ توسط باکتری *E.coli*

بعد از مشاهده جلای فلزی در محیط کشت EMB ،کلنی‌های باکتریایی، توسط تست‌های بیوشیمیایی نظیر TSI، سیمون سیترات، اوره آز، SIM، MR/VP مورد بررسی قرار گرفتند.

جهت تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی از روش دیسک دیفیوژن آگار (Kirby-Bauer disk diffusion method) استفاده شد. بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی نمونه‌ها نسبت به ۹ آنتی-بیوتیک در گروه‌های زیر صورت گرفت:

بتالاکتام‌ها: پنی‌سیلین‌ها شامل: آمپی‌سیلین (AM10µg)، سفالوسپورین‌ها شامل: سفازولین (CZ 30µg).

آمینوگلیکوزیدها: جنتامیسین (GM10µg) و آمیکاسین (AN30µg).

کینولون‌ها: نالیدیکسیک اسید (NA 30).

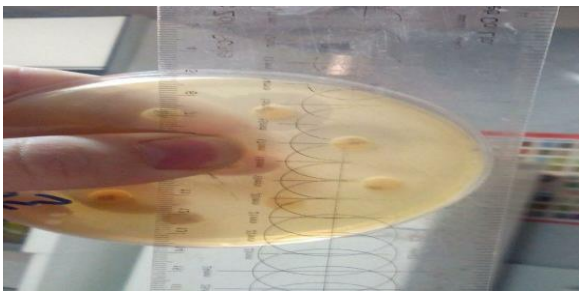
سولفانامیدها:کوتریموکسازول

محیط مورد استفاده در روش دیسکی، مولرهینتون است که باید pH آن بـین ۷/۴-۷/۲ تنظیم شده باشد. در پلیت به قطر ۱۰۰ میلی‌متر حدود ۳۰-۲۵ میلی‌لیتر محیط مولـر هینتون ریخته شد و قطر مورد نظر حاصل گردید. از محیط کشت براث کدورت نیم مک فارلند تهیه شده و به محیط کشت مولر هینتون انتقال داده شد و به‌طورکـامل به‌وسیله سواب، محیط کشت به صورت متراکم کشت گردید به‌طوری‌که هیچ محلی در محیط از قلم نیفتد. بعد از کشـت، دیسک‌های آنتی بیوگرام را که نیم ساعت قبل از تست بیرون یخچال قرار داده شده‌اند، انتخاب و بر روی محیط کشت انتـــقال داده شد. باید در نظر داشت که نحوه قرار دادن دیسک‌ها در محیط کشت مولر هـینتون، به‌صورت دایره‌ای است و فاصله این دیسک‌ها از هم دیگر حدود ۱۲ میلی‌مـــتر باشد و باید از دیواره پلیت هم

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

فاصله داشته باشند. بعد از قرار دادن دیسک‌ها، در پلیت را بسته و به‌مدت ۱۸ ساعت در دمـای ۳۷ درجه سلسیوس، انکوبه گردیدند. بعد از دوره انکوباسیون پلیت زیر چراغ بررسی می‌گردد. آن‌گاه می‌بایست قطر هاله عدم رشد را با خط‌کش اندازه‌گیری شود (شکل شماره۲) و با استفاده از جدول استاندارد CLSI تست آنتـــی‌بیوگرام برای هر یک از آنتی-بیوتیک‌ها، به‌صورت حساس (Susceptible)، مقاوم (Resistant) و یا نیمه حساس (Intermediate) گزارش نمود.



شکل ۲: هاله عدم رشد

بدین‌صورت‌که اگر در اطراف برخی از دیسـک‌ها هاله روشن وجود داشت نشان دهنده حساس بودن باکتری به آن دیسک است و باید حساس گزارش شود، اگر در اطراف بعضی از دیسک‌ها هیچ گونه هاله‌ای نبود در این حالت باکتری را باید نسـبت به آن دیسک مقاوم گزارش کرد و اگر هیچ‌یک از حالات فوق مشاهده نشد، در این‌صورت نیمه حساس گزارش می‌شود (۲).

جهت بررسی فنوتیپی سویه‌های مولد *ESBLs*، از روش دیسک ترکیبی استفاده شد. سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام با استفاده از دیسک‌های ترکیبی سفوتاکسیم/کلاولانیک اسید و سفوتاکسیم به تنهایی مورد مطالعه قرار گرفت. در محیط مولر هینتون آگار براساس روش دیسک دیفیوژن غربال‌گری صورت گرفت. پس از انکوباسیون به مدت ۱۸-۱۶ ساعت در دمای ۳۵ C^o تولید *ESBLs* از طریق افزایش قطر هاله به اندازه ۵ میلی‌متر یا بیش‌تر در اطراف دیسک ترکیبی سفوتاکسیم/کلاونیک اسید در مقایسه با دیسک سفوتاکسیم مشخص گردید (۱۸).

استخراج DNA (روش جوشاندن)

باکتری در لوله‌های حاوی ۵ میلی لیتر محیط کشت LB به مدت ۱۸-۱۶ ساعت در انکوباتور شیکردار در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد گرماگذاری شد. سپس نمونه به مدت ۵ دقیقه با دور ۷۰۰۰rpm سانتریفیوژ گردید. بعد از خارج نمودن مایع رویی، رسوب حاصله را با ۱۰۰ میکرولیتر آب مقطر آمپولی مخلوط کرده و نمونه‌ها را به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه داخل ترموبلاک قرار گرفت. دوباره به‌مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰rpm سانتریفیوژ گردید و مایع رویی به تیوپ جدید منتقل شد. مایع رویی حاوی DNA استخراج شده دردمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۳۵).

واکنش PCR: بعداز استخراج DNA از یک جفت پرایمر اختصاصی برای تعیین حضور ژن بتالاکتاماز TEM با توالی زیر استفاده شد:

جدول ۱:توالی پرایمر اختصاصی

target Gene	Forward (5'→3')	Reverse (5'→3')	Size (bp)
TEM	TTTCGTGTCGCCCTTATTCC	ATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGG	۳۹۰

مواد مورد نیاز و مقدار آن‌ها برای انجام واکنش PCR به شرح زیر می‌باشد:

DNA الگو: ۰/۵ میکرولیتر،

مستر میکس: ۱۲/۵ میکرولیتر

پرایمر فوروارد و ریورس (۱۰پیکومول برمیکرولیتر):۱ میکرولیتر،

آب دو بار تقطیر: ۱۱/۵ میکرولیتر

واکنش PCR با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر در دستگاه ترموسایکلر به شرح زیر انجام شد:

مراحل PCR	دما برحسب درجه	زمان	تعداد چرخه
واسرشت اولیه	۹۴°C	۱۰دقیقه	۱
واسرشت شدن	۹۴°C	۱ دقیقه	۳۰
اتصال	۵۵/۵°C	۱ دقبقه	
گسترش	۷۲°C	۴۵ ثانیه	
گسترش نهائی	۷۲°C	۵ دقیقه	۱

الکتروفورز

بعد از اتمام PCR و تکثیر ژن، برای بررسی محصول‌های PCR از الکتروفورز ژل آگاز یک درصد استفاده شد و به‌منظور رنگ-آمیزی محصول‌های PCR از DNA safe stain استفاده شده است. مقایسه اندازه محصول‌های PCR با استفاده از DNA مارکر ۱۰۰bp صورت گرفته است. حجم محصول‌های PCR که به داخل چاهک‌های آگارز ریخته شده ۵ میکرولیتر بوده است. حضور باند در منطقه ۳۹۰bp مارکر وزن مولکولی نشانه تکثیر شدن قطعه مورد نظر و در نتیجه وجود ژن مقاومت *TEM* در سویه باکتری مورد نظر می‌باشد.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر به‌مدت پنج ماه از بین ۲۵۳ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه رباط‌کریم، نمونه ادرار ۱۰۰ نفر پس-

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

از کشت بر روی محیط EMB،کلنی مثبت بودند که پس‌از انجام تست‌های بیوشیمیایی به‌عنوان باکتری *E.coli* تأیید شدند.

نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام، ایزوله‌های اشریشیاکلی، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی در جدول ۲ مشخص گردیدند

جدول ۲: نتایج آنتی‌بیوگرام ایزوله‌های *E.coli* جمع آوری شده

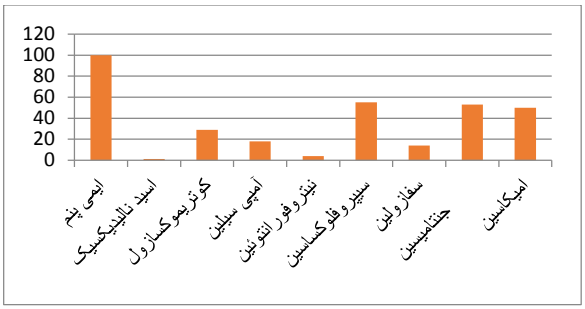
نوع آنتی بیوتیک	حساس	نیمه حساس	مقاوم
ایمی پنم	۱۰۰	۰	۰
اسید نالیدیکسیک	۱	۴۸	۵۱
کوتریموکسازول	۲۹	۰	۷۱
آمیکاسین	۵۰	۳۸	۱۴
آمپی سیلین	۱۸	۵	۷۷
نیتروفورانتوئین	۴	۸۹	۷
سفازولین	۱۴	۶۹	۱۷
سیپروفلوکساسین	۵۵	۴	۴۱
جنتامیسین	۵۳	۱۷	۳۰

۷۷ درصد از ایزوله‌های اشریشیاکلی، به آنتی‌بیوتیک آمپی-سیلین مقاوم بودند.

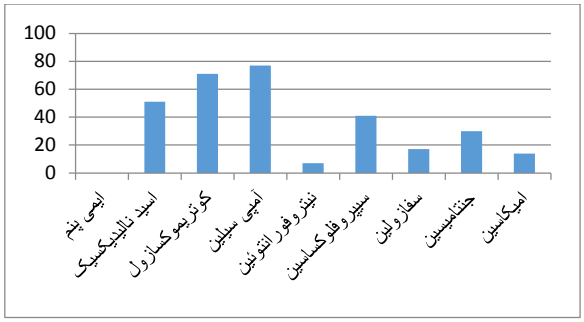
تمام ایزوله‌های *E.coli* جداسازی شده حداقل به یک آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند و ۵۸ درصد از ایزوله‌ها دارای مقاومت چندگانه آنتی‌بیوتیکی بودند (مقاومت به ۲ تا ۷ آنتی-بیوتیک).

بررسی نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام ایزوله‌ها، نسبت به آنتی-بیوتیک‌های رایج مصرفی در مراکز کلینیکی، نشان می‌دهد که ایزوله‌های اشریشیاکلی، علاوه بر آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین به-طور همزمان، مقاومت بالایی را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کوتریموکسازول و اسید نالیدیکسیک و سیپروفلوکساسین نشان دادند و همچنین نشان می‌دهد همه ایزوله‌ها به ایمی‌پنم حساس می‌باشند.

در نمودارهای شماره ۱ و ۲ نتایج تست آنتی‌بیوگرام جداگانه ترسیم شده است.



نمودار ۱: نتایج سویه‌های حساس به آنتی‌بیوتیک



نمودار ۲: نتایج سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک

از ۱۰۰ ایزوله *E.coli* تعداد ۶۰ ایزوله توانایی تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز را داشتند. یعنی ۶۰ درصد نمونه‌ها *ESBL* مثبت بودند.

نتایج PCR:

فرایند PCR بر روی DNA های استخراج شده به‌منظور تکثیر قطعاتی به طول ۳۹۰bp با استفاده از یک جفت پرایمر اختصاصی برای ژن *TEM* انجام شد. لازم به ذکر است که با استفاده از برنامه BLAST این اطمینان حاصل گشت که این پرایمرها می‌توانند طیف وسیعی از این ژن را پوشش دهند. هم‌چنین به‌منظور اطمینان از فقدان آلودگی در انجام واکنش PCR از کنترل منفی:

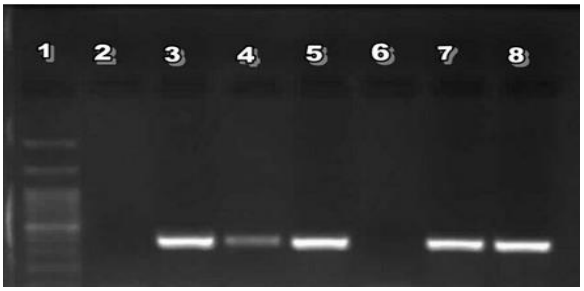
Escherichia coli ATCC(35218)

وکنترل مثبت:

Klebsiella pneumoniae ATCC(700603)

به‌همراه نمونه‌های مورد بررسی درPCR استفاده شد.

در طی روش PCR بر روی ۶۰ ایزوله *E.coli* که تولید آنزیم بتالاکتاماز کردند، مشخص گردید که از این میان ۴۸ ایزوله (۸۰ درصد) دارای ژن *TEM* می‌باشند (شکل شماره۳). ژن *TEM*، در ایزوله‌هایی مشاهده شد که نسبت به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین مقاوم بودند. هم‌چنین این ایزوله‌ها، علاوه بر آنتی-بیوتیک آمپی‌سیلین به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، اسید نالیدیکسیک وکوتریموکسازول نیز مقاوم بودند.



شکل ۳: ژل آگاروز محصول PCR مربوط به ژن TEM

شماره ۱: مارکر وزن مولکولی(**1 kb**)، شماره۲:کنترل منفی، شماره۴:کنترل مثبت، شماره۳،۵،۷،۸: واجد ژن TEM،شماره۶: فاقد ژن TEM

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

بحث:

شناسایی *ESBL* ها از اروپا آغاز گردید، زیرا به‌ظاهر از آنتی-بیوتیک‌های بتالاکتام وسیع‌الطیف به میزان زیادی جهت درمان بیماران استفاده می‌گردیده، اما طولی نکشید که بتالاکتاماهای وسیع‌الطیف در آمریکا و آسیا نیز شناسایی گردیدند. میزان شیوع *ESBL* در میان باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه از کشوری به کشور دیگر و از بیمارستانی به بیمارستان دیگر متفاوت است (۱۸).

هدف از انجام این مطالعه، شناسایی و بررسی فراوانی ژن *TEM* در ایزوله‌های *E.coli* جدا شده از ادرار بود. بدین‌منظور ۱۰۰ ایزوله *E.coli* جداسازی شدند و از نظر حضور ژن *TEM* و رابطه این ژن با مقاومت‌های چندگانه آنتی‌بیوتیکی مورد مطالعه قرار گرفتند. از۱۰۰ ایزوله *E.coli* مورد مطاله و ۵۸ درصد ازایزوله‌ها، دارای مقاومت چندگانه آنتی‌بیوتیکی بودند. هم‌چنین حدود ۱۰۰درصد از ایزولـــه‌های مورد مطالعه دارای مقاومت حداقل به یک آنتی‌بیوتیک بودند. در طی چند دهه گذشته سویه‌های مختلف *E.coli* به‌طور فزاینده‌ای نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مقاوم شده‌اند و ظهور مقاومت‌های چندگانه آنتی‌بیوتیکی در *E.coli* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر، به یک مسئـله بهداشتی نگران کننده برای مسئولین بهداشتی در کشورهای در حال توسعه مبدل گردیده است. افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است به علت استفاده بدون کنترل از مواد ضد میکروبی در محصول‌های غذایی حیوانات و یا استفاده غیر اصولی از آنتی بیوتیک‌ها در درمان عفونـت‌ها باشد (۳۷).

در مطالعه حاضر، تست آنتی‌بیوگرام، برای آنتی‌بیوتیک‌های رایج مصرفی که برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری در مراکز کلینیکی استفاده می‌شوند، انجام شد. نتایج این بررسی نشان داد که از ۱۰۰ ایزوله *E.coli* که مورد مطالعه قرار گرفتند، ۶۰ ایزوله *ESBL* مثبت بودند و ژن *TEM*، با استفاده از روش PCR در ۴۸ ایزوله (٪۸۰) از بین ایزوله‌های مقاوم، مشاهده گردید.

کاتولی و همکارانش در سال ۲۰۰۴، ۸۷ ایزوله *E.coli* را در طی یک سال مطالعه و با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی از بیماران مبتلا به التهاب مثانه و عفونت مجاری ادراری از مراکز کلینیکی شهر شیراز، جمع‌آوری و خالص‌سازی کردند که فراوانی (٪۵۵) آن کم‌تر از فراوانی به‌دست آمده از مطالعه حاضر بود (۳۰).

در سال ۲۰۰۱ لی و همکارانش در طی دو سال مطالعه که بر روی بیماران مبتلا به عفونت ادراری پرداختند و۱۲۲ ایزوله *E.coli* را توسط تست‌های بیوشیمیایی جمع‌آوری کردند (۳۴). از نظر فراوانی با مطالعه حاضر مطابقت نداشت. هم-چنین، مهرگان و همکارانش در سال ۲۰۰۸، در کشور ایران در طی یک سال مطالعه بر روی بیماران بستری در بیمارستان میلاد تهران، ۲۰۱ ایزوله *E.coli* را جمع‌آوری کردند که فراوانی آن بیش‌تر از مطالعه حاضر بود (۵).

تفاوت موجود در فراوانی ایزوله‌های *E.coli* را می‌توان به تفاوت در مدت زمان مطالعه و تفاوت از نظر منطقه جغرافیایی دانست.

در مطالعه حاضر، حساسیت آنتی‌بیوتیکی برای تمامی ایزوله‌های *E.coli* نسبت به ۹ نوع آنتی‌بیوتیک مورد استفاده در مراکز کلینیکی، برای درمان بیماران مبتلا به عفونت مجاری ادراری، مورد بررسی قرار گرفت. درصد مقاومت نسبت به آنتی-بیوتیک‌های ایمی‌پنم، آمیکاسین، اسید نالیدیکسیک، کوتریموکسازول، آمپی‌سیلین، نیتروفورانتوئین، جنتامیسین، سفازولین، سیپروفلوکساسین، به‌ترتیب ۰،۱۴،۵۱،۷۱،۷۷، ۷،۳۰،۱۷،۴۱ گزارش گردید.

در مطالعه حاضر همه ایزوله‌های *E.coli* نسبت به آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم حساس بودند ولی بیش‌ترین درصد مقاومت (٪۷۷) در بین ایزوله‌های *E.coli* مربوط آمپی‌سیلین بود.

آل آگامی در سال۲۰۱۰ در کشور عربستان، درصد شیوع مقاومت را برای آنتی‌بیوتیک‌های کلرامفنیکل، آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول، جنتامیسین، آمیکاسین، سفازولین، نیتروفورانتوئین، سیپروفلوکساسین، به‌ترتیب ۸۳، ۹۰، ۶۲، ۴۲، ۲۹، ۲۱، ۵، ۲۴ درصد گزارش کرد. هم‌چنین در این مطالعه، همه ایزوله‌ها نسبت به ایمی‌پنم حساس بودند و بیش‌ترین درصد مقاومت در ایزوله‌های *E.coli* مربوط به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین است (۸). این مطالعه از نظر فراوانی ایمی‌پنم و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها در ایزوله‌ها با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

دزا و همکارانش در سال ۲۰۰۱، درصد مقاومت در ایزوله‌های *E.coli* را نسبت به کوتریموکسازول، ۳۳ درصد و نسبت به سیپروفلوکساسین ۲۲ درصد گزارش کردند (۱۶). که مقایسه این مطالعه با مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مقاومت آنتی-بیوتیکی با گذشت زمان رو به افزایش است.

کارلوسکی و همکارانش در سال ۲۰۰۹، در صد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کوتریموکسازول، نیتروفورانتوئین، سیپروفلوکساسین را در بین ایزوله‌های *E.coli* به‌ترتیب ۷۸،

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

۹۶، ۸۱ درصد گزارش کردند (۲۸). این مطالعه از نظر فراوانی درصد مقاومت برای آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول و پیدایش مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. گلداستین و همکارانش در سال ۲۰۰۰، در ایزوله‌های اشریشیاکلی، درصد مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفازولین، نالیدیکسیک‌اسید، سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول و جنتامیسین، به‌ترتیب ۹۹، ۹۱/۹، ۹۸/۳، ۷۸/۲، ۹۸/۴ درصد گزارش کردند (۲۰).

در سال ۲۰۰۸، کالجلگ و همکارانش، درصد مقاومت را برای ایزوله‌های *E.coli* نسبت به کوتریموکسازول، آمپی سیلین، جنتامیسین به‌ترتیب ۳۳، ۴۰، ۱ درصد گزارش کردند (۳۲). مقایسه مطالعه‌های ذکر شده با مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مصرفی در درمان عفونت ادراری با گذشت زمان، رو به افزایش است.

سلطان دلال و همکارانش در سال ۲۰۱۰، درصد مقاومت را در ایزوله‌های *E.coli* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کلرامفنیکل، آمیکاسین، نالیدیکسیک اسید، کوتریموکسازول، آمپی‌سیلین، سفتازیدیم، سیپروفلوکساسین، جنتامیسین به‌ترتیب ۱۴/۹، ۰، ۶۵، ۸۱/۹۸، ۴۳/۴۷، ۵۵/۹، ۲۸/۵۸ گزارش کردند (۳). درصد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اشاره شده در این مطالعه کمابیش با مطالعه حاضر مطابقت داشت. هم‌چنین در این مطالعه همه ایزوله‌ها به ایمی‌پنم حساس بودند و بیش‌ترین درصد مقاومت در بین ایزوله‌های *E.coli* مربوط به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین بود که با مطالعه حاضر مطابقت داشت.

کرن و همکارانش در سال ۲۰۰۰، درصد مقاومت را در بین ایزوله‌های *E.coli* نسبت به کوتریموکسازول، ۵۰ درصد و نسبت به آمپی‌سیلین ۴۷ درصد و نسبت به نیتروفورانتوئین ۳ درصد گزارش کردند (۳۳). در این مطللعه نیز مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها وجود داشت ولی در مقایسه با مطالعه حاضر، می‌توان گفت که مقاومت آنتی‌بیوتیکی، با گذشت زمان در حال افزایش است.

در مطالعه حاضر، بیش‌تر ایزوله‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین به‌طور هم‌زمان به آنتی‌بیوتیک‌های کوتریموکسازول و نالیدیکسیک اسید مقاومت ایجاد کردند که می‌تواند به‌دلیل پیدایش مقاومت چندگانه در بین ایزوله‌های مقاوم *E.coli* به آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین باشد. در مطالعه حاضر همه ایزوله‌های *E.coli* به آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم حساس بودند.

در مطالعه آل آگامی و همکارانش در سال ۲۰۱۰ بیش‌تر ایزوله‌ها مقاوم به هر دو آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول بودند و نسبت به آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم حساس بودند که با مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت.

در مطالعه سلطان دلال و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در بیش‌تر ایزوله‌ها مقاومت به آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول همراه با مقاومت به آمپی‌سیلین و نالیدیکسیک‌اسید گزارش گردید. هم‌چنین همه ایزوله‌های *E.coli* به ایمی‌پنم حساس بودند. این مطالعه با مطالعه حاضر مطابقت داشت.

روی و همکارانش در سال۲۰۱۲ طی تحقیقی بر روی نمونه‌های اشریشیاکلی جدا شده از مواد غذایی دریایی، بیش‌ترین مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین (۳۰٪/۷) مشاهده کردند؛ به‌علاوه فراوانی ژن *TEM* (۲۴٪/۴) گزارش شد (۴۲).

هم‌چنین در مطالعه دیگری که در کره جنوبی (۲۰۰۵) انجام گرفت، ۷۸٪ نمونه‌های اشریشیاکلی دارای ژن *TEM* بودند (۱۱).

در تحقیقات دیگری که توسط سانگ و همکارانش در سال ۲۰۰۷ انجام شد مشخص شد که از ۱۲۵ نمونه مورد بررسی، ۸۰ نمونه (۶۴ درصد) دارای آنزیم *TEM* بودند (۴۶).

در ایران نیز بررسی‌هایی در این زمینه انجام شده است . مطالعه خانم هایده مبین و همکاران در طول یک دوره یک‌ساله، که بر روی ۳۲ سویه جدا شده از بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه *E.coli* بیمارستان امام رضای تبریز انجام شد، نشان دادکه ۹۳/۷ درصد سویه‌ها، تولید کننده *ESBL* و ۸۷ درصد bla *TEM* gene بودند (۶).

در سال ۱۳۸۹ در مطالعه‌ای میزان فراوانی ژن *TEM* در سویه‌های*E. coli* جدا شده از بیمارستان شهرکرد مورد بررسی قرار گرفت که این میزان ۴۸ درصد می‌باشد. در سال ۱۳۸۶ در مطالعه‌ای که در مرکز باکتری شناسی دانشگاه الزهرا اصفهان انجام شد میزان فراوانی ژن *TEM* سویه‌های *E. coli* شناسایی شده در حدود ۸۴ درصد گزارش شد.

مطالعه آقای دکتر سلطان دلال و همکاران که بر روی ۱۸۸ سویه *E.coli* جدا شده از عفونت ادراری بیماران بستری در بیمارستان‌های تبریز انجام شد، نشان دادکه ۴۳/۶ درصد ژن *TEM* بودند.

در مطالعه حاضر فراوانی ژن *TEM* در بین نمونه‌های+*ESBL* که مورد بررسی قرار گرفت ۸۰ درصد دارای ژن *TEM* می‌باشند. با بررسی‌های انجام شده بر روی نتایج این تحقیق و

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

سایر مطالعه‌های انجام شده در نقاط مختلف دنیا مشخص شد که فراوانی ژن *TEM* در این تحقیق نسبت به اکثر کشورها بیش‌تر بوده است. مقایسه نتایج به‌دست آمده در این تحقیق با تحقیقات دیگری که در ایران انجام شده، نشان می‌دهد که نتایج به‌دست آمده در این تحقیق نسبت به تحقیقات دیگر (زمان زاد و همکاران در سال ۱۳۸۶ در شهرکرد (۴۹)، و هم‌چنین مسجدیان و همکاران در اصفهان در سال ۱۳۸۶کم‌تر می‌باشد (۷). هم‌چنین با توجه به نتایج به‌دست آمده در سایر تحقیقات انجام شده در این زمینه در ایران به این نتیجه می‌رسیم که فراوانی ژن *TEM* در برخی از این تحقیق‌ها، اگر چه نسبت به برخی کشورها کم‌تر می‌باشد ولی نباید فراموش کرد که این فراوانی‌ها نسبت به اکثر کشورهای دیگر، بیش‌تر بوده و این امر بسیار ناخوشایند می‌باشد چرا که نشان‌دهنده میزان بالای مقاومت ارگانیسم‌های تولیدکننده *ESBL* که عامل عفونت هستند، به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف می‌باشد. بر اساس نتایج این مطالعه ژن بتالاکتاماز *TEM* ۸۰ درصد از بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف را در باکتری *E. coli* کد می‌نماید هم‌چنین این یافته‌ها اهمیت آنزیم *TEM* را در هیدرولیز داروهای بتالاکتام و به‌خصوص سفالوسپورین‌های با طیف بالا را در میان سویه‌های *E. coli* در شهرستان رباط‌کریم نشان می‌دهد. بنابراین توصیه می‌شود شناسایی این ژن در سویه‌های *E. coli* جدا شده از نمونه‌های کلینیکی در آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی، بیش‌تر مورد توجه قرارگیرد. این اقدام می‌تواند باعث سرعت بخشیدن به روند تشخیص و درمان بیماران گردد.

نتیجه‌گیری

مقاومت به داروهای بتالاکتام و مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم یک معضل جدی و رو به افزایش است. یافته‌های چنین مطالعه‌هایی بر ضرورت اتخاذ راهکارهای عملی در مورد تجویز منطقی داروها، ضرورت تجهیز آزمایشگاه‌ها به روش‌های تشخیصی (فنوتیپی، تکنیک‌های مولکولی،...) جهت شناسایی و تعیین نوع مقاومت ژنتیکی، برآورد میزان شیوع سویه‌های مقاوم باکتری‌ها اتخاذ تدابیر لازم جهت درمان بیماران و کنترل مقاومت درباکتری‌ها تأکید می‌نماید .

پیشنهادها

باتوجه به این‌که این مطالعه برای اولین بار در شهرستان رباط‌کریم برای ژن *TEM* در باکتری‌های *E.coli* جداسازی شده از بیماران مبتلا به عفونت مجاری ادراری صورت گرفته است از این مطالعه نمی‌توان به‌عنوان مرجعی مناسب جهت مقایسه نتایج با سایر مطالعه‌هایی که در کشورهای بزرگ از لحاظ مقایسه‌ای و معنی دار بودن نتایج و بیان این مطلب که آیا در کشور ایران، شیوع این مقاومت، روند صعودی و یا نزولی را در طی این چند سال از خود نشان داده است، استفاده نمود. لذا پیشنهاد بر این است که مطالعه‌ای جامع در تمامی استان‌های کشور ایران انجام شود تا از نتایج این طرح به‌عنوان رفرنسی برای مقایسه نتایج مطالعه‌ها استفاده شود.

سپاسگزاری:

با تشکر از مسئولین مرکز تحقیقات دانشگاه بقیه ا... که امکانات لازم را جهت انجام آزمایشات در اختیار ما قرار دادند. و هم‌چنین با تشکر ازمسئولین آزمایشگاه درمانگاه مهر پرند و رباط‌کریم که ما را در جمع آوری نمونه‌ها یاری کردند.

منابع

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

۱-آموزگار، م.، زرینی، غ.، میکروبیولوژی پره اسکات.ویرایش هفتم، خانه زیست شناسی، ۱۳۸۸، صفحات: ۱۷۷-۱۶۰.
۲- انوری نژاد، م.،اینتگرون و الگوهای ژنتیکی E.coliمقاوم به کیـــنولون‌ها در عفونت‌های ادراری، ششمین کنگره میکروب‌شناسی بالینی ایران و اولین کنگره بین المللی میکروبشناسی بالینی، ۱۳۹۱. ۵۵: ۳۹-۶۵

۳- سلطان دلال، م.، رستگار، ع.. تعیین ژن بتالاکتاماز -CTX-M در فرم ایزوله اشریشیاکلی از نظر بالینی نمونه‌های پلیمریزاسیون (PCR). ۲۰۱۱، ۳۹: ۱۶-۷۱
۴ - شاه‌چراغی فاطمه، نصیری ساری، ارزیابی حضور blaSHV و blaTEM ژن‌های موجود در انسولین بالقوه Escherichia coli مقاوم به آنتی بیوتیک از بیمارستان تهران. مجله میکروبیولوژی ۱۳۸۶؛ ۱: ۱-۸
۵- مهرگان ه، شیوع Escherichia coli تولید کننده بتالاکتاماز طیف گسترده در بیمارستان ترمیمی مراقبت‌های ویژه در تهران، مجله بین المللی،۲۰۰۸، ۳۱: ۱۴۷-۱۵۱
۶- مبین هایده. بررسی میزان شیوع طیف تشدید شده، آنزیم‌های بتالاکتاماز (انواع SHV / CTX-M / TEM) در اشرشیاکلی تهران مجله میکروبی بالینی،۴۲،۲۰۱۰: ۲۰-۲۵
۷- مسجدیان ،ف ، بررسی مقاومت مولکولی به گسترش طیف آنتی بیوتیک‌ها در اشرشیاکلی و کلیبسیلا پنومونی. ج از پزشکی ایرانی میکروبیولوژی. ۲۰۰۷؛۳۶: ۲۷-۳۴
8- Al-Agamy MMolecular resistance mechanisms to older antimicrobial agents in *Escherichia coli* isolates, African Microbiol Journal., 2012; 6(1): 106-111
9-Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980;289(1036):321-31..
10- Bien J., Sokolova O., Bozko P, Role of uropathogenic Escherichia coli virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage, International Journal Nephrology, 2012 68:1-15.
12- Burcu B, Acik L, Sultan N. Phenotypic and molecular characterization of SHV, TEM, CTX-M and extended spectrum ß-lactamase produced *by Escherichia coli, Acinobacter baumannii* and *Klebsiella* isolates in a Turkish hospital. *Afr J Microbiol Res*. 2010; 4: 650-654.
13-Bennett, R. Growing group of extended-spectrum-lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrbiol agents and chemtherapy, Antimicrob agents chemother. 2004 1(48): 1-14
14-Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Mprse SA, Mietzner TA. Medical Microbiology. United States.25th ed, The McGraw-Hill Companies, 2010; Chapter15, Page 219
15- Calbo E, Roman V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harboring extended-spectrum â-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57: 780-783.
16- Daza R., Gutierrez J, Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community acquired urinary tract infections, International Journal Antimicrobial Agents., 2001; 18: 211-215
17-Foxman B, Epidemiology of urinary tract infections incidence and morbidity and economic costs, J Dis Microbiol, ., 2008; 49:53-70.
18- Franceschini N, Perilli M, Segatore Amicosante G, Mazzariol A. *Ceftazidime and aztreonam resistance in Providencia stuartii: characterization of a natural TEM derived xtended spectrum beta-lactamase, TEM-60.* Antimicrob Agents *production by nosocomial isolates of Enterobacteriaceae from Italian Nationwide Survey*. J Clin Microbiol. 2002; 40(2): 611-614
19- Gad G., Mohamed H., Ashour H., Aminoglycoside resistance rates, phenotypes and mechanisms of gram negative bacteria from infected patients in Egypt, J Plos One, 2011; 6(2): 17-24
20- Goldstrein F.W Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community acquired urinary tract infections in France, J Eur Clin Microbiol Infect Dis, ., 2000;9(2): 112-117
21-George, A., Jocoby, M. and Munoz, L The New Beta lactamases. New engeland journal medicine, . 2005; 352(4): 380-391.
22- Hu Y., Coates A.R., Transposon mutagenesis identifies genes wich contorol antimicrobial drug tolerance in stationary phase Escherichia coli, FEMS Microbiol Lett, 2005;243: 117-124..
23- Hummer E., Kochen., Urinary tract infection in adult general practice patients, British Journal of General Practice, 2002; 52: 752-761.
24- Hosseini-mazinani SM, Eftekhar F, Milani M. Characterizationof â-lactamase from urinary isolated of *Escherichia coli* in Tehran. *Iran Biomed J.* 2007; 11: 95-99
25- Htriewicza K., Szcypa k., Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infection in Poland, J Antimicrob Agents Chemother Journal, 46: 70-76. infection, Antimicrob Agents Chemother, 2001,47(3): 1002-1009
26- Liosa M., Coll M., Gmis F., Cruz F., Bacterial conjugation: Two – step mechanism for DNA transport, Molecular Microbiology Journal. 2002;45(1): 4-8.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

27- Jabry R., Role of conjugative plasmides in antibotic resistance between two strains of Escherichia coli, J Eng & Tech, 2008; 26(11): 1429-1434.
28- Karlowsky J.A., Simner P., Wiens L., Simner P., Adam H., et al., Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009, Antimicrob Agents Chemoter, 2011;55(7): 3169-3175.
29-Knote, H., Shah, P., Krcmery, V., Natal, M. Mitsuhshi cefoxitin, cefamandole and sefuroxime in clinical isolates of Klebseilla pneumonia and Serratia marceseens. Infection, 1983;11: 315-317.
30- Katouli M., Brauner A., Haghighi L., Kaijser B., Muratov V., Virulence characteristics of *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in young adults in Iran, Elsevier Journal, 2005;50: 312-321
31-Karlowsky J.A., Simner P., Wiens L., Simner P., Adam H., et al., Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009, Antimicrob Agents Chemoter, 2011;55(7): 3169-3175.
32- Koljalg S., Trusaluk K., Vainumae I., Stsepetova J., Mikelsaar M., Presistance of *Escherichia coli* colones and phenotype and genotypic antibiotic resistance in recurrent urinary tract infections in childhood, J Clin microbial, 2009;47(1): 99-105.
33. Kado Cl, liu ST. *Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids*.
Bacteriol. 1981; 145(3): 1365-1373
34. Lee J.C, Ohy Y., Cho J., Park C., Yang S., et al., The prevalence of trimethoprim resistance conferring dihydrofolate reductuse gene in urinary isolates of *Escherichia coli* in Korea, Antimicrob Agents Chemother, 2001; 47: 599-6
35. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8(4):557-84.
36-Magdalena T, Fritz H, Herbert H. *Survey andMolecular Genetics of SHV beta lactamases in Enterobacteriaceae in Switzerland: Two Novel Enzymes, SHV-11 and SHV-12.* Antimicrob
Agents Chemother. 1997; 41(5): 943-949..
37-Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum β-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1989 Sep; 24 Suppl A: 1-7.
38-Nordmann, P., Poirel, L., Toleman, M. A., Walsh, T. R. Does broad-spectrum β-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2011; 520: 141-144
39-Pillai, SD., Widmer, KW., Maciorowski, KG., Ricke, SC., *Antibiotic resistance profiles of Escherichia coli isolated from rural and urban environments*. J.Environ. Sci.Health, 1997, 32, P:1665–75.
40- Pagani L, Migliavacca R, Pallecchi L, Matti C, Giacobone E, Amicosante G, Romero E, Maria G, Rossolini. *Emerging Extended Spectrum β Lactamases in Echerichia coli.* J Clin Microb. 2002; P: 1549-1552.
41- Park YJ, Lee S, Kim YR, Oh EJ, Woo GJ, Lee K. *Occurrence of Extended Spectrum β-Lactamases among Korean isolatesof Echerichia coli.* J Antimicrobial Chemother 2005; 10: 1093-1099.
42- Ryu SH, Park SG, Choi SM, Hwang YO, Ham HJ , Kim SU, Lee YK, Kim MS, Park GY, Antimicrobial resistance and resistance genes in Escherichia coli strains isolated from commercial fish and seafood. Int J Food Microbiol 2012;152:14-8.
43- Ryoo NH, Kim EC, Hong SG, et al. Dissemination of SHV-12 and CTX-M-type
extended-spectrum beta- lactamases among clinical isolates of *Escheirchia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and emergence of GES-3 in Korea. *J Antimicrobl Chemother.* 2005; 56: 698-702.
44-Perez, F., Hanson, N. Detection of plasmid-mediated ampc-lactamase Genes in clinical isolates by using multiplex PCR. Journal of clinical microbiology, 2002; 40: 2153-2162.
45- Schito GC, Naber K, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int Antimicrob Agents*. 2009; 34: 407-13
46- Song W, Bae IK, Lee CH, Lee SH, Jeong SH. *Detection of Extended spectrum β lactamases by using boronic acid as an Amp-C β-lactamase inhibitor in clinical isolates of Escherichia coli in Korea, Antimicrob Agents Chemother, 2008; 47: 599-6f*
47-Thew M. Plasmid mediated β-lactamases of gram-negative bacteria. distribution and properties. J Antimicrob Chemother. 1979; 5: 349-358*Klebsiella spp. and Escherichia coli.* J Cli Microbiol. Feb 14 2007.
48-Van den Bogaard, A.E., Stobberingh, E.E., *Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans.* Int1. J Antimicrob Agents 2000, 14, P: 327-335
49-Zamanzad B, Nafisi M, Karimi A, Deyhim B. *A Survey Frequency of TEM-1 Gene In Escherichia coli, Klebsiella pneumonia And Enterobacter Strains Producing Extended Spectrum β-Lactamases Isolated From Clinical Specimens In Hospital Shahrkord By PCR Method.* J of Hamedan University of Medical Sciences. 2007; pp:19-25.
50-Zamberi S, Rusmah Y, Rusmah M. Eextended spectrum beta- lactamases producing *Escherichia coli* from a tertiary hospital in Malaysia: emergence of CTX- M- type beta- lactamases variation. *Research of Microbiology*. 2008; 125: 1-5.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1397.8.30.10.5] [Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]