

بررسی الگوی حساسیت ضد میکروبی در باکتری های پاتوژن انسانی جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری

محمد کریم رحیمی^۱، سروناز فلسفی*^۲، زهرا طیبی^۲، مژگان معصومی^۲، محمد رضا فراست پور^۳، اباسط میرزایی^۴

استادیار، گروه میکروب شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران- ایران
آمربی، گروه میکروب شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران- ایران
کارشناس، گروه میکروب شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران- ایران
کارشناس، گروه زیست شناسی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران- ایران
آمربی، گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران- ایران

چکیده

سابقه و هدف: عفونت های دستگاه ادراری، از نگرانیهای بهداشتی گسترده ای محسوب می شود که منطبق بر مناطق جغرافیایی متفاوت می باشد. عفونت های باکتریایی دستگاه ادراری همراه با توسعه ی گونه های مقاوم در برابر درمان آنتی بیوتیکی در تمام گروه های سنی یافت می شوند. هدف از مطالعه حاضر تعیین الگوی مقاومت ضد میکروبی در سویه های جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری و تشخیص ظهور سویه های باکتریایی مقاوم به چند داروی آنتی بیوتیکی می باشد.

مواد و روش ها: نمونه ی ادرار از ۲۲۳۵ بیمار جمع آوری شد و جهت جداسازی و تشخیص سویه های مقاوم به چند دارو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سویه های مقاوم به دارو با روش کربی بائر بر اساس تعریف کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینی بازشناخته شدند.

یافته ها: در این بررسی موارد مورد مطالعه متشکل از ۱۳۹۰ بیمار زن می باشد. نتایج، حاکی از غالب بودن باکتری اشرشیا کلی در ایجاد عفونت دستگاه ادراری است. به دنبال آنکلبسیلا، استرپتوکوکوس ویریدانس، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، پروتئوس و سودوموناس عوامل باکتریایی ایجاد کننده ی عفونت ادرادی هستند. نتایج این بررسی اشاره بر سطوح بالایی از مقاومت تک دارویی و چند دارویی در باکتری های مذکور است.

نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان میدهد که مقاومت باکتریایی از مشکلات بهداشتی بالقوه در کشور است. بنابراین نظارت بر درمان های ضد میکروبی و بررسی تست های حساسیت در شرایط آزمایشگاهی با پایبندی به سیاست های درمان های آنتی بیوتیک می تواند کنترل گسترش میکروب های مقاوم به دارو را تسهیل نماید.

واژه کلیدی: عفونت مجاری ادراری، مقاومت به آنتی بیوتیک ها، مقاومت های چند دارویی

مقدمه:

در برابر آنتی بیوتیک از شایع ترین عفونت های باکتریایی انسان در بین تمام گروه های سنی است و در صورت عدم درمان به موقع و مناسب می توانند عواقب خطرناکی داشته باشند (۲۷). بیشتر عفونت های ادراری به وسیله میکروارگانیزم هایی ایجاد می شوند که از محیط اطراف به مجرای خروجی مثانه وارد

عفونت های دستگاه ادراری (UTI) ناشی از باکتری های مقاوم

آدرس نویسنده مسئول: گروه میکروب شناسی، دانشکده علوم زیستی،

دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران- ایران

Email: sarvenaz_falsafi@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۷/۱۷

تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۱۰

می شوند. انتقال این عفونت ها بیشتر به این ترتیب است که از طریق مدفوع به پیشابراه رسیده و به طریق بالا رونده از مجرای پیشابراه صعود می کنند و در زنان از مردان شایع تر است (۳۲). در سراسر جهان، حدود ۱۵۰ میلیون نفر در هر سال با تشخیص UTI گزارش می شوند (۴). پاتوژن ادراری بسته به سن، جنس، کاتتریزاسیون، بستری شدن در بیمارستان و قرار گرفتن در معرض قبلی با آنتی بیوتیک ها متفاوت است (۱۷). شیوع مقاومت ضد میکروبی در مبتلا یان به عفونت دستگاه ادراری در حال افزایش است و با توجه به موقعیت جغرافیایی و منطقه ای میزان این مقاومت متفاوت می باشد (۱۲). اکثر عفونت های ادراری سطحی و بدون آسیب جدی می باشند. با این حال، اهمیت عفونت های ادراری در آن است که اگر دیر تشخیص داده شوند یا بد درمان شوند، عوارضی در بیمار ایجاد می کنند که در بعضی مواقع منجر به از کار افتادن کلیه ها می شود. همینطور ممکن است شاهد آسیب جبران ناپذیر و باکتری می در این افراد باشیم (۹). در دهه های گذشته، در ادبیات علمی شاهد گزارشات بسیاری از استفاده نامناسب از عوامل ضد میکروبی بوده ایم. ظهور مقاومت در برابر آنتی بیوتیک یک مسئله جدی سلامت عمومی، در مدیریت عفونت است. مطالعات با هدف به دست آوردن دانش در مورد نوع پاتوژن مسئول عفونت و الگوی حساسیت آنها ممکن است پزشکان را به درمان تجربی برای انتخاب داروی آنتی بیوتیکی کمک کند.

مواد و روش:

این مطالعه به صورت مقطعی در سه ماهه زمستان سال ۱۳۹۰ و سه ماهه بهار سال ۱۳۹۱ روی ۲۲۳۵ نمونه از مراجعین کنندگان به بیمارستان تخصصی دکتر شریعتی اصفهان که مشکوک به عفونت ادراری بودند، انجام گرفته است.

روش های عملیاتی استاندارد کشت برای جداسازی و شناسایی باکتری ها مورد بررسی قرار گرفت. هر نمونه در دو محیط آگار خون دار (با ۵٪ خون گوسفند) و محیط مک کانکی آگار کشت داده شدند و در ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۴۸- ۲۴ ساعت هوازی انکوبه شدند. تعداد کلنی ها شمارش شد. اگر در ۱ میکرولیتر ادرار، ۱۰^۵ کلنی و یا بیش از این کلنی

موجود باشد به عنوان UTI تلقی می گردد. برای شناسایی دقیق و بیشتر باکتری ها تست های استاندارد بیوشیمیایی مانند اکسیداز، تخمیر قندها، حرکت، ایندول، اورهاز، احیانیترات، H₂S، VP، MR، سیمون سیترات، تجزیه اسیدهای آمینه (لیزین، آرژنین، فنیل آلانین و اورنیتین) و کشت در محیط KIA انجام شد. برای کوکسیهای گرم مثبت نیز، تست کاتالاز انجام شد. برای شناسایی استافیلوکوکوس اورئوس از استافیلوکوکوس های کوآگولاز منفی، کوکسیهای گرم مثبت از نظر تخمیرمانیتول و فعالیت لخته سازی بررسی شدند. سپس حساسیت آنتی بیوتیکی از باکتری های شایع جدا شده که باعث UTI می شود به برخی عوامل ضد میکروبی مورد بررسی قرار گرفت. تست حساسیت ضد میکروبی به روی مولر هینتون آگار و با روش دیسک دیفیوژن بائر بر اساس استاندارد CLSI برای آنتی بیوتیک های مختلف انجام شد.

یافته ها:

در این بررسی ۲۲۳۵ نمونه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ۱۳۹۰ نمونه مورد مطالعه (۶۲٪) مربوط به افراد زن و ۸۴۲ نفر (۳۸٪) مربوط به مردها بود. از این تعداد ۳۰۱ نفر آلوده بودند، که بیماران زن ۲۲۴ نفر (۷۴٪) و بیماران مرد، ۷۷ نفر (۲۶٪) از جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می دادند.

باکتری	زن	مرد
اشرشیاکلی	۱۴۹ (٪۷۷)	۴۵ (٪۲۳)
کلبسیلا	۱۸ (٪۸۲)	۴ (٪۱۸)
استافیلوکوکوس اورئوس	۱۳ (٪۷۶)	۴ (٪۲۴)
انتروکوک	۸ (٪۴۷)	۹ (٪۵۳)
پروتئوس	۳ (٪۴۳)	۴ (٪۵۷)
سودوموناس	۳ (٪۵۰)	۳ (٪۵۰)
استرپتوکوکوس ویریدانس	۱۵ (٪۷۱)	۶ (٪۲۹)
استافیلوکوکوس اپیدرمیس	۱۲ (٪۸۶)	۲ (٪۱۴)
استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس	۳ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)

جدول ۱- تفکیک مردان و زنان آلوده، برحسب نوع باکتری و

جدول ۴- حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس

نسبت آلودگی این دو جنس

اورئوس ایزوله شده از افراد مبتلا به UTI

مقاوم	نیمه حساس	حساس	آنتی بیوتیک
%۴۴	%۱۱	%۴۵	Ciprofloxacin
%۵۷	-	%۴۳	Gentamycin
%۱۰۰	-	-	Penicillin
-	-	%۱۰۰	Vancomycin
%۶۴	-	%۳۶	Cloxacillin
%۶	-	%۹۴	Nitrofurantoin
%۱۰۰	-	-	Tetracycline
%۷۲	-	%۲۸	Co-Trimoxazole

باکتری های جدا شده از بیماران مبتلا به UTI سطوح بالایی از مقاومت ضد میکروبی را نسبت به یک یا چند آنتی بیوتیک نشان دادند که نتایج حاصل از آنتی بیوگرام آنها به تفکیک نوع باکتری و دیسک های مورد استفاده در جداول زیر ارائه شده است (جدول های شماره ۲ تا ۷).

جدول ۲- حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های اشرشیاکلی ایزوله

شده از افراد مبتلا به UTI

مقاوم	نیمه حساس	حساس	آنتی بیوتیک
۱%	%۳۹	%۶۰	Ciprofloxacin
%۳۱	%۲	%۶۷	Cefotaxime
%۷۰	%۱	%۲۹	Co-Trimoxazole
%۴	%۱	%۹۵	Nitrofurantoin
%۱۱	-	%۸۹	Ceftizoxim
%۲۸	%۱	%۷۱	Gentamycin
%۷۲	%۵	%۲۳	Ampicilin
%۳۲	%۳	%۶۵	Ceftriaxon
%۷۳	%۲	%۲۵	Nalidixic Acid

در این بررسی باکتری استافیلوکوکوس اورئوس به پنی سیلین و تتراسایکلین کاملا مقاوم است. بنابراین برای تجویز دارویی مناسب نمی باشد و بهتر است از ونکومايسين و نیتروفورانتوئین استفاده گردد .

جدول ۵- حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس

اپیدرمیدیس ایزوله شده از افراد مبتلا به UTI

مقاوم	نیمه حساس	حساس	آنتی بیوتیک
%۱۵	-	%۸۵	Nitrofurantoin
%۲۰	-	%۸۰	Gentamycin
%۹۲	-	%۸	Penicillin
-	-	%۱۰۰	Vancomycin
%۱۸	-	%۸۲	Cloxacillin

جدول ۳- حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های کلبسیلا ایزوله

شده از افراد مبتلا به UTI

مقاوم	نیمه حساس	حساس	آنتی بیوتیک
%۱۱	%۵	%۸۴	Ciprofloxacin
%۱۱	-	%۸۹	Ceftizoxim
%۳۱	-	%۶۹	Co-Trimoxazole
%۳۵	%۳۰	%۳۵	Nitrofurantoin
%۱۰	%۵	%۸۵	Gentamycin
%۱۰۰	-	-	Ampicilin
-	-	%۱۰۰	Ceftriaxon
%۳۷	-	%۶۳	Nalidixic Acid

با توجه به جدول شماره ۵، به غیر از پنی سیلین بقیه آنتی بیوتیک های جدول فوق برای درمان باکتری استافیلوکوک اپیدرمیدیس موثر گزارش شد .

جدول ۶- حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس

سارپروفیتیکوس ایزوله شده از افراد مبتلا به UTI

با توجه به جدول شماره ۳، مشاهده شد که باکتری کلبسیلا در جمعیت مورد مطالعه به آنتی بیوتیک های سفتریوکسیم، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، سفتریاکسون حساس است.

مختلف جغرافیایی، در رده های بعدی قرار می گیرند (۱۶)، (۳). در مطالعه صورت گرفته، نشان داده شد که عفونت های ادراری در زن ها نسبت به مرد ها بیشتر می باشد. این واقعیت ممکن است به این دلیل باشد که مجرای خروجی مثانه در زنان گسترده تر و کوتاه تر است و نزدیکی آن به مقعد عامل مستعد کننده برای عفونت می باشد (۲۹). در بیشتر کتاب های مرجع، شایعترین ارگانیزم عفونت های ادراری اشریشیاکلی ذکر شده است، این ارگانیزم باعث ایجاد ۷۵ تا ۹۰ درصد از عفونت های ادراری در هر دو جنس زن و مرد می شود (۳۰)، ۲۶، ۲۴، ۱۳). در کشور آمریکا، اشریشیاکلی باعث ۹۰-۷۵٪ (۶) و در کشور روسیه باعث ۸۵/۹٪ از عفونتهای ادراری شده است (۲۸). نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که ۶۴/۴۵٪ از عفونت های ادراری مربوط به عفونت با باکتری اشریشیاکلی میباشد. این نتیجه با نتایج مطالعات مشابهی که توسط محمدی و همکاران (۱۹)، حمیدی فراهانی و همکاران (۵)، مختاریاندل وئی و همکاران (۲۱)، مدنی و همکاران (۱۵)، کادر و همکاران در کشور عربستان (۱۱)، جوها در کشور ژاپن (۱۰) انجام گرفت و میزان عفونت با باکتری اشریشیاکلی در آن ها به ترتیب ۵۱/۴٪، ۶۰/۳٪، ۶۶٪، ۴۵/۴٪، ۵۸٪ و ۵۰٪ گزارش شده بود مطابقت دارد. بررسی های صورت گرفته نشان میدهد که اشریشیاکلی جدا شده از انسان، مهمترین پاتوژنی است که افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به اغلب داروهای ضدمیکروبی را نشان می دهد (۲۳). از طرفی این مطالعه نشان می دهد که موثرترین آنتی بیوتیک برای اشریشیاکلی های جدا شده از عفونت های ادراری بیمارستان دکتر شریعتی شهر اصفهان نیتروفورانئوتین، سفنی زوکسیم، جنتامایسین و سفتریاکسون می باشد. با در نظر گرفتن نتایج این مطالعه بهتر است در درمان اولیه این عفونت ها از آنتی بیوتیکهای آمپی سیلین، نالیدیکسیک اسید و کوتریموکسازول کمتر استفاده شود. در بررسی که محمدی مهر و همکاران در سال ۱۳۸۶ در تهران انجام دادند، مقاومت نسبت به جنتامایسین و نیتروفورانئوتین در باکتری اشریشیاکلی به ترتیب ۲۷/۷۷٪ و ۱۳/۸۸٪ گزارش شد. نتایج بدست آمده از این مطالعه میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک ها را به ترتیب ۲۸٪ و ۴٪ معرفی کرد که نشان دهنده مطابقت نتایج بدست آمده از هر دو مطالعه می باشد (۲۰). در مطالعه ای که توسط

مقاوم	نیمه حساس	حساس	آنتی بیوتیک
-	-	۱۰۰٪	Nitrofurantoin
۸۰٪	-	۲۰٪	Gentamycin
۸۰٪	-	۲۰٪	Penicillin
-	-	۱۰۰٪	Vancomycin
۸۰٪	-	۲۰٪	Cloxacillin

داروهای انتخابی برای باکتری استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، نیتروفورانئوتین و ونکومایسین در این مطالعه گزارش شد.

جدول ۷- حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های استرپتوکوکوس ویریدانس ایزوله شده از افراد مبتلا به UTI

مقاوم	نیمه حساس	حساس	آنتی بیوتیک
۴۴٪	-	۵۶٪	Ciprofloxacin
۳۰٪	-	۷۰٪	Ampiciline
۲۶٪	-	۷۴٪	Penicillin
-	-	۱۰۰٪	Vancomycine
۷۹٪	۴٪	۱۷٪	Tetracycline
۹٪	-	۹۱٪	Nitrofurantoin

جدول شماره ۷ نشان می دهد که نیتروفورانئوتین و ونکومایسین داروی مناسبی برای باکتری استرپتوکوکوس ویریدانس است ولی این باکتری نسبت به تتراسایکلین مقاوم است.

بحث:

باتوجه به بررسی حاضر و مقالات ذکر شده در این زمینه می توان گزارش نمود که عوامل میکروبی ایجاد کننده عفونت های ادراری در دنیا تقریباً یکسان هستند. شایع ترین این عوامل به طور کلی باکتری اشریشیاکلی است. سپس کلبسیلا، پروتئوس، استافیلوکوکوس ها و سودوموناس با اختلاف اندکی در نقاط

سلطان دلال وهمکاران در سال ۱۳۸۹-۱۳۸۸ در شهر خوی صورت گرفت، میزان مقاومت به کوتریموکسازول را $59/62\%$ گزارش نمودند. این نتایج با نتایج مطالعه حاضر که 70% مشاهده شد، هم خوانی دارد (۲۵). مهاجری وهمکاران میزان حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک سفتریاکسون را بر روی اشیشیاکلی های جدا شده از عفونت های ادراری در سال ۱۳۸۸ در شهر کرمانشاه، 71% گزارش نمودند، این نتایج با نتایج مطالعه حاضر که حساسیت اشیشیاکلی های جدا شده از عفونتهای ادراری به سفتریاکسون را 65% گزارش می کند، مطابقت دارد (۱۸). نتایج این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات نشان می دهد که مقاومت آنتی بیوتیکی درسویه های اشیشیاکلی جدا شده از عفونتهای ادراری وجود دارد، لذا استفاده از داروهای جدید مثل ایمپی پنم که مقالات مختلف کارایی آنها بسیار مثبت ارزیابی کرده اند، توصیه می گردد (۸). ترتیب قرارگیری سایر پاتوژن های عفونت ادراری بعد از اشیشیاکلی در دیگر مقالات، متفاوت ذکر شده است. در مطالعه ما باکتری کلبسیلا دومین علت شایع عفونت ادراری بود. در اکثر موارد به علت استفاده بیرویه و خودسرانه آنتی بیوتیکها، شاهد موارد زیادی از مقاومت های دارویی در پاتوژنهای هستیم، که این خود سبب عدم موفقیت در درمان و پیدایش بسیار یاز عوارض علیرغم صرف هزینه های زیاد درمانی می شود. مقاومت های دارویی نسبت به آنتی بیوتیک ها در مناطق مختلف ایران و جهان به دلیل تغییرات ژنتیکی در سویه های ایجاد کننده و تفاوت در میزان مصرف آنتی بیوتیک ها و وجود اختلاف در میزان دسترسی به آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و جدید متفاوت می باشند. نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می دهد که موثرترین آنتی بیوتیک برای سویه های کلبسیلا جدا شده از نمونه های ادراری، آنتی بیوتیک های جنتامایسین، سفتریاکسون و سیپرو فلوکسازین و سفتی زوکسیم می باشد. گونه های باکتریایی جدا شده از عفونت های ادراری میزان بالایی از مقاومت ضد میکروبی را به عوامل ضد میکروبی نشان دادند که مطابق با گزارش های مربوط به مطالعات دیگر می باشد (۱۷). این امر ممکن است با توجه به سوء استفاده گسترده از آنتی بیوتیک ها در مناطق مختلف دنیا باشد (۷). مطالعه ما نشان داد که اکثریت ایزوله های باکتریایی حساس به نیترو فورانتوئین هستند که مطابق

با بررسی گذشته نگری است که برای ارزیابی الگوهای مقاومت در برابر آنتی بیوتیک های شایع استفاده شده در عفونت ادراری توسط Chakupurak و همکاران در بخش اطفال بیمارستان بورتون در انگلیس در سال ۲۰۱۰ انجام شده است (۲). نکته جالب توجه این است که عوامل ضد میکروبی قدیمی تر مانند جنتامایسین به دلیل مکانیسم های اثرگذار متعدد خود هنوز هم کارایی بالایی در برابر پاتوژن های UTI نشان می دهد و توسط سایر مقالات نیز گزارش شده است (۳۱). قابل ذکر است که مقاومت آنتی بیوتیکی این عوامل باکتریایی در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. بنابراین در درمان عفونت های ادراری، انتخاب آنتی بیوتیک باید براساس آگاهی از وضعیت منطقه ای باشد و گزارش های بین المللی معیار مناسبی برای انتخاب داروی ضد میکروبی نمی باشد (۳، ۱۶، ۲۳). با توجه به افزایش شیوع مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ها، تشخیص سریع و به موقع سویه های مقاوم به منظور انتخاب گزینه های درمانی مناسب و جلوگیری از گسترش مقاومت، امری ضروری به نظر می رسد. نتایج این مطالعه تاکید مجددی در توجه به نتایج تست های حساسیت باکتری ها در برابر عوامل ضد میکروبی می باشد تا با انتخاب آنتی بیوتیک های مناسب علاوه بر درمان موثر، از افزایش مقاومت دارویی جلوگیری شود.

منابع

1. Behrman R, Kliegman R. Nelson essentials of pediatrics. 5th ed. W.B. Saunders Company, 2006,707-709.
2. Chakaprakal, A.M, sobithadevi DN, chinnappan S, Reynold ST. Department of paediatrics, Burton Hospitals NHS Foundation Trust, Queen's Hospital, Burton —upon Trent, Staffordshire, uk. Jelinpathol, 2010; 63, 7:652-4.
3. Goswami R, Bal CS, Tejaswi S, Punjabi GV, Kapil A, Kochupillai N. Prevalence of urinary tract infection and renal scars in patients with diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract, 2001; 53, 3: 181-186.
4. Gupta K. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated communityacquired urinary tract infections. Int. J. Antimicrob Agents, 2001; 135: 41-50.
5. Hamid-Farahani R, Tajik AR, Noorifard M, Keshavarz A, Taghipour N, Hosseinishokoh S J. Antibiotic resistance pattern of E.coli isolated from urine culture in 660 Army clinical laboratory center in Tehran 2008. J Army Uni Med Sci, 2012;10, 1: 45-49.
6. Hicherson AD, Carson CC. The treatment of urinary tract infections and use of ciprofloxacin extendedrelease. J Expert OpinInvestig Drugs, 2006; 15, 5: 519-532.
7. Hooton T.M. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents, 2003; 22: S65-S72.
8. Horcajada JP, Soto S, Gajewski A, Smithson A, Mensa J, Vila J, et al. Quinolone resistant uropathogen Escherichia coli strains from phylogenetic group B2 have fewer virulence factors than their susceptible counterparts. J ClinMicrobiol, 2005; 43, 6: 2962-2964.
9. Hvidberg H, Struve C, Krogfelt K.A, Christensen N, Rasmussen S.N and Frimodt-M lerN.Development of a long-term ascending urinary tract infection mouse model for antibiotic treatment studies. Antimicrob Agents Chemother, 2000; 44,1 : 156-163.
10. Jha N, Bapat S K. A study of sensivity and resistance of pathogenic microorganisms causing urinary tract infection in Kathamanda valley. Kathmandu Uni Med J, 2005; 3, 2 :123-129.
11. Kader AA, Kumar A, Dass SM. Antimicrobiol resistance pattern of gram- negative bacteria isolated from urine cultures at a general hospital. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2004; 15, 2: 135-139.
12. Khan AU, Zaman MS. Multidrug resistance pattern in urinary tract infection patients in Aligarh, India. Bio Med Research, 2006; 17: 179-181.
13. Kurin C. urinary treat infection. Goldman & Bennett. Cecil TextBook of medicine. 21th Ed, 2000: 613-617
14. Kunin, C.M.. Urinary tract infections in females. Clin Infect Dis, 1994; 18: 1-12.
15. Madani S H, Khazae S, Kanani M, Shahi M. Antibiotic Resistance Pattern of E.coli Isolated from Urine Culture in Imam Reza Hospital Kermanshah-2006. J Kermanshah Uni Med Sci, 2008; 12,3 : 287-295.
16. Mandal P, Kapil A, Goswami K, Das B and Dwivedi S.N. Uropathogenic Escherichia coli causing urinary tract infections. Indian J Med Res. 2001; 114: 207-211.
17. Moges F, Genetu A, Mengstu G. Antibiotics sensitivity of common bacterial pathogens in urinary tract infections at Gondar Hospital, Ethiopia. East.Afr Med J, 2002; 79:140-142.
18. Mohajeri P, Izadi B, Rezai M, Falahi B, Khademi H, Ebrahimi R. Assessment of the frequency of Extended Spectrum Beta Lactamases Producing Escherichiacoli Isolated from Urinary Tract Infections and its Antibiotic Resistance Pattern in Kermanshah. J Ardabil Uni Med Sci, 2011; 11, 1: 86-94.
19. Mohamadi M. Survey Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections. Islamic Azad Uni J Med Sci. 2006; 16,2 : 95-99.
20. MohamadiMehr M, Faizabadi MM, Bahadori O. Antibiotic resistance patterns of gram-negative bacilli responsible for nosocomial infections in hospital intensive care department of family and Golestan Tehran 2007. J Army Uni Med Sci, 2010; 8, 4: 283-290.
21. Mokhtarian H, Ghahramani M, Nourzad H. A study of antibiotic resistance of Escherichiacoli isolated from urinary tract infection. J GonabadUni Med Sci, 2006; 12, 3: 5-10.
22. Norouzi J, Kargar M, Pourshahin F, Kamali. Study on the prevalence of urinary tract infection by Escherichia coli, antibiotic resistance and plasmid profile of isolated bacteria in Jahrom city. J Army Uni Med Sci, 2006; 4, 13: 745-749.
23. Novakova I, Kacaniova M, Hascik P, Pavlcova S, Hleba L. The resistance to antibiotics in strains of E. coli and enterococcus sp. Isolated from rectal swabs of lambs and calves. J LucrariStiintificeZootehnieBiotechnol, 2009;42(2):322-326.
24. Sobel J, Kaye D. urinary treat infections. Mandell G, Bennet J, Dolin R. principles & practice of infectious diseases. 5th Ed. Churchil-livingstone, 2000: 777-800
25. SoltanDallal MM, SharifiYazdi MK, Azarsa M, Shirazi MH, Rastgharelari AA, Oulia P, et al. The Frequency of Extended Spectrum Beta Lactamase and CTX M-I of EscherichiaColi Isolated from the Urine Tract Infection of Patients by Phenotypic and PCR Methods in the City of Khoy in Iran. J ZanjanUni Med Sci, 2011; 1,77: 53-61.
26. Stamm W. Urinary treat infection. Branwald, Fauci, Kasper. Harrison,s principles and practice of internal medicine. 15th Ed, 2001: 1620 –1626
27. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and Challenges. J Infect Dis, 2001;183: S1-4.
28. Stratchounski LS, Rafalski VV. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patientswith uncomplicated community- acquired urinary tract infections in the Russian federation. Int J Antimicrob Agents, 2006; 28, 1: 4-9.
29. Tessema B, Kassu A, Mulu A. and Yismaw G. Predominant isolates of urinary tract pathogens and their antimicrobial susceptibility patterns in Gondar university teaching Hospital, North West Ethiopia.Ethiop Med J, 2007; 45: 61-67.
30. Tolkoff-Rubin N, Costron R, Rubin R. urinary treat infection. Brenner B. The Kidney. 6th Ed, 2000: 1449-1508
31. Valdivieso F, Trucco O, Prado V, Diaz MC, Ojeda A. Antimicrobial resistance of agents causing urinary tract infections in 11 Chilean hospitals. Rev Med Chil. 1999; 127, 9: 1033-1040.
32. Volk WA, GebhradtdBM, Hammarskjold M.Kadner RJ. Essentials of Medical Microbiology, 5^h ed. Lippin-

cott-Raven, Philadelphia, 1996; 345-348.

33. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GK, Carrie A, Mazzulli T, Low DE, Hoban DJ. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44, 4: 1089-1092.