

Evaluation of Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urinary Tract Infections in Outpatients Referring to Nabi Akram Hospital in Zahedan

Keikha M¹, Rava M²

Abstract

Purpose: Urinary tract infections are the second most common human infection by family of the *Enterobacteriaceae*, particularly *Escherichia coli*. According to the increasing antibiotic resistance among strains of *E. coli*, the purpose of this study was to determine the current pattern and also to investigate changes in the antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections in outpatients referring to Nabi-akram hospital in Zahedan city during the past years.

Methods: This descriptive study was conducted on 87 cases of *E. coli* isolated from patients with urinary tract infections in a hospital in the city of Zahedan. The drug sensitivity test for antibiotics: imipenem (IPM), gentamicin (GM), ceftazidime (CAZ), nalidixic acid (NA), amikacin (AN), nitrofurantoin (FM) and cotrimoxazole (SXT) for isolates of *Escherichia coli* was performed.

Results: Of a total of 87 samples, 70.2% of isolates were women and 29.8% of isolates were isolated from men. Patients' age range was of 12-45 years. The popular resistance to antibiotics: cotrimoxazole (66.6%), nalidixic acid (63%), ceftazidime (44.8%), nitrofurantoin (26.1%), amikacin (19.5%), gentamicin (13.7%) and imipenem (4.5%) were evaluated.

Conclusion: Based on the results of this study, the antibiotics imipenem and cotrimoxazole had the highest resistance and susceptibility, respectively. Therefore, it is recommended to stop the administration of cotrimoxazole antibiotics to treat urinary tract infections and use Imipenem.

Keywords: *Escherichia coli*, Antibiotic resistance pattern, Urinary tract infections, *Outpatient*

Received: 2017.02.04; Accepted: 2017.09.06

بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های اشرشیا کلی جدا شده از عفونت ادراری بیماران سرپائی مراجعه کننده

بیمارستان نبی اکرم (ص) شهرستان زاهدان

مسعود کیخا^۱، مصطفی روا^۲

هدف: عفونتهای مجاری ادراری (Urinary tract infections) دومین عفونت شایع انسانی است که توسط خانواده انتروباکتریاسه و به خصوص *Escherichia coli* به وجود می آید. با توجه به افزایش مقاومتهای آنتی بیوتیکی بین سویه های اشرشیا کلی، هدف از این مطالعه تعیین الگوی کنونی و همچنین بررسی تغییرات الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های اشرشیا کلی جدا شده از عفونتهای ادراری بیماران سرپائی مراجعه کننده به بیمارستان نبی اکرم شهر زاهدان در طی سالهای گذشته بود.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی بر روی ۸۷ نمونه ی باکتری اشرشیا کلی جدا شده از بیماران مبتلا به عفونتهای ادراری بیماران یکی از بیمارستانهای شهر زاهدان انجام شد. در نهایت آزمون حساسیت دارویی برای آنتی بیوتیک های: ایمپنم (IPM)، جنتامایسین (GM)، سفنازیدیم (CAZ)، نالیدیکسیک اسید (NA)، آمیکاسین (AN)، نیتروفورانتوئین (FM) و کوتریموکسازول (SXT) برای ایزوله های اشرشیا کلی انجام شد.

یافته ها: از مجموع ۸۷ نمونه، ۷۰/۲٪ ایزوله ها مربوط به زنان و ۲۹/۸٪ ایزوله ها از مردان جداسازی شده بودند. بیماران در محدوده ی سنی ۴۵-۱۲ سال بودند و میزان مقاومت به آنتی بیوتیک ها به ترتیب: کوتریموکسازول (۶۶/۶٪)، نالیدیکسیک اسید

(۶۳٪)، سفنازیدیم (۴۴/۸٪)، نیتروفورانئتوئین (۲۶/۱٪)، آمیکاسین (۱۹/۵٪)، جنتامایسین (۱۳/۷٪) و ایمی پنم (۴/۵٪) ارزیابی شد.

نتیجه گیری: براساس نتایج این مطالعه آنتی بیوتیک‌های ایمی پنم و کوتریموکسازول به ترتیب کمترین و بیشترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی را داشتند. لذا پیشنهاد می‌شود برای درمان عفونت‌های ادراری تجویز آنتی بیوتیک کوتریموکسازول متوقف گردد و از داروی ایمی پنم استفاده شود.

کلمات کلیدی: اشرشیا کلی، الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی، عفونت دستگاه ادراری، بیماران سرپائی نویسنده مسئول: مسعود کیخا، masoudkeikha@outlook.com

آدرس: اصفهان، خیابان هزارجریب، گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران
 ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 ۲- کارشناس آزمایشگاه، بیمارستان نبی اکرم (ص) زاهدان، زاهدان، ایران

مقدمه

بیوتیک‌ها مقاوم هستند و این مقاومت ناشی از مکانیسم‌های متعدد ذاتی و اکتسابی است. با توجه به غیر قابل پیش‌بینی بودن نتایج تست‌های حساسیت باسیل‌های روده‌ای، انجام تست‌های حساسیت ضد میکروبی برای این باکتریها الزامیست (۶). به طور معمول برای درمان عفونت‌های اشرشیا کلی آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام تجویز می‌شود، اما امروزه ظهور و گسترش سویه‌های تولید کننده بتالاکتاماز اثر این خانواده ی آنتی بیوتیکی را محدود کرده است (۵). با توجه به اینکه مقاومت‌های آنتی بیوتیکی پاتوژن‌های به وجود آورنده‌ی عفونت‌های ادراری به ویژه اشرشیا کلی در حال افزایش است لذا کشت ادرار، تعیین نوع میکروارگانسیم مولد عفونت ادراری و تعیین الگوی مقاومت دارویی عوامل مولد عفونت‌های ادراری به منظور تجویز پروفایل درمانی صحیح الزامی می‌باشد (۷-۸).

هدف از این مطالعه تعیین الگوی کنونی و همچنین بررسی تغییرات الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های اشرشیا کلی جدا شده از عفونت‌های ادراری بیماران شهر زاهدان در طی سال‌های گذشته بود.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی که در بازه‌ی زمانی ۳ ماه، از اول تیر تا آخر شهریور سال ۱۳۹۵ صورت گرفت، صد و بیست نمونه ادراری بیماران سرپائی ارسال شده برای آزمایشگاه میکروبیولوژی بیمارستان نبی اکرم (ص) زاهدان مورد بررسی قرار گرفتند. طی این مطالعه قسمت میانی نمونه‌های ادراری که به صورت استریل جمع‌آوری شده بود وارد مطالعه شدند. هر یک از نمونه‌های ادراری بر روی

عفونت‌های ادراری شایع‌ترین علت عفونت‌های بیمارستانی و دومین عفونت رایج در انسانهاست (۱-۲). اغلب عفونت‌های مجاری ادراری ناشی از باکتریهای فلور نرمال کولون از قبیل: *Klebsiella pneumoniae*، *Escherichia coli*، *Proteus spp.* و *Pseudomonas aeruginosa* می‌باشد (۱،۳). حدود ۹۰-۸۰ درصد از عفونت‌های مجاری ادراری غیر بیمارستانی ناشی از اشرشیا کلی می‌باشد (۴). اشرشیا کلی یک باسیل گرم منفی از خانواده انتروباکتریاسه است که بسیاری از عفونت‌های انسانی نظیر: سپسیس، گاستروانتریت، مننژیت نوزادان، عفونت کیسه صفرا و مجاری صفراوی، عفونت زخم، پنومونی، پریتونیت و به ویژه عفونت‌های ادراری و نارسایی‌های کلیوی در کودکان را موجب می‌شود (۵). عفونت‌های ادراری به طور کلی به سه گروه: ۱- عفونت ادراری بی‌علامت، ۲- سیستیت (Cystitis) و ۳- پیلونفریت (Pyelonephritis) تقسیم‌بندی می‌شوند، که از این میان باکتری یوری بدون علامت رایج‌ترین شکل از عفونت‌های ادراری است (۱). زنان جوان یکی از مهمترین میزبانان عفونت‌های ادراری می‌باشند، طبق آمارها و ارقام منتشر شده سالانه ۱۵۰ میلیون نفر به عفونت‌های ادراری مبتلا می‌شوند. شیوع عفونت‌های ادراری در زنان حدود ده برابر مردان است (۱). مقاومت‌های آنتی-بیوتیک بین باکتریها یک مشکل جهانی است و علاوه بر شکست درمان، موجب گسترش مقاومت بین سایر باکتریها و پدید آمدن سویه‌های مقاومتر می‌شود (۲). اعضای خانواده انتروباکتریاسه شامل مهمترین باکتریهای بیماریزای انسانی می‌باشند، اعضای این خانواده به طور معمول نسبت آنتی-

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) به سه گروه حساس، مقاوم و حد واسط تقسیم بندی شد (جدول ۱) (۹-۱۰). در نهایت داده‌های جمع‌آوری شده به وسیله نرم‌افزار SPSS 17 و با استفاده از آزمون مجذور کای تجزیه و تحلیل گردید. $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد (۹).

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۲۰ نمونه ادرار بیماران سرپائی مشکوک به عفونت ادراری مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند تا میزان شیوع عفونت ادراری اشرشیا کلی و الگوی مقاومت آنتی-بیوتیکی این باکتری در بین بیماران سرپائی تعیین گردد. طی این مطالعه مشخص شد که میزان شیوع عفونتهای ادراری اشرشیا کلی بین بیماران سرپائی مشکوک به عفونت ادراری به میزان ۷۲/۵٪ (۸۷ نمونه از نظر اشرشیا کلی مثبت شدند) می‌باشد. که از این بین ۷۰/۲٪ ایزوله‌ها از زنان و ۲۹/۸٪ ایزوله مربوط به مردان بودند. بیماران در محدوده‌ی سنی ۴۵-۱۲ بوده که بیشترین میزان مربوط به جوانان بود. بیشترین میزان مقاومت نسبت به داروی کوتریموکسازول (۶۶/۱۶٪) بود و کمترین مقاومت نسبت به داروی ایمپی پنم (۴/۱۵٪) ارزیابی شد؛ طی این پژوهش با استفاده از آزمون آماری مجذور کای ارتباط معنی‌داری مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های اشرشیا کلی برای هر آنتی‌بیوتیک به صورت جداگانه تعیین شد. با استفاده از نتایج بدست آمده می‌توان نتیجه گرفت این ارتباط برای آنتی‌بیوتیک‌های ایمپی پنم، نالیدیکسیک اسید و کوتریموکسازول معنی‌دار است (طبق نتایج جدول ۲؛ $p < 0.05$) و بهترین گزینه‌ها برای درمان عفونتهای ادراری به حساب می‌آیند متفاوت است، با توجه به اینکه میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به داروی کوتریموکسازول همچنان بالاست، بر اساس هر دو مطالعه میزان مقاومت به نیتروفوران‌توئین و نالیدیکسیک اسید در حد متوسط است.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه مشخص شد، باکتری اشرشیا کلی جداسازی شده از بیماران زاهدانی در اغلب موارد به آنتی‌بیوتیک‌های کوتریموکسازول (۶۶/۱۶٪)، نالیدیکسیک اسید (۶۳٪) و سفنازیدیم (۴۴/۸٪) مقاوم بودند و همچنین میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های ایمپی پنم (۴/۱۵٪) و جنتامایسین

محیطهای ژلوز خوندار (Blood Agar) و مک کانکی آگار (MacConkey agar) به وسیله لویی استاندارد با حجم ۰/۰۱ کشت داده شدند. در این مرحله، ابتدا ۰/۰۵ میلی لیتر از هر نمونه، در تمام سطح پلیت های ژلوز خوندار گسترش داده شد. از این پلیت ها برای جداسازی و شمارش کلنی‌ها استفاده گردید. برای شمارش کلنی (Colony Count)، کلنی های رشد یافته بر روی هر پلیت را در عکس ضریب رقت لوپ (۱۰۰) ضرب می کردیم و پاسخ حاصلضرب این اعداد نشان دهنده‌ی تعداد باکتریهای موجود در هر میلی لیتر ادرار (Colony forming units) در نظر گرفته می‌شد؛ میزان کلونیزاسیون مساوی و یا بیشتر از 10^5 کلنی در هر میلی لیتر به عنوان نمونه مثبت در نظر گرفته شد. همچنین ۰/۱ میلی لیتر از هر نمونه ادرار نیز بر روی محیط مک کانکی آگار، تلقیح گردید. باکتری اشرشیا کلی توسط تستهای Urea، TSI، IMViC و حرکت شناسایی شدند (۹). پس از شناسایی، برای هر یک از ایزوله‌های اشرشیاکلی تست حساسیت دارویی بر اساس دستورالعمل CLSI و با استفاده از روش Disc Diffusion و محیط کشت مولر هینتون آگار (Muller Hinton Agar) انجام شد. آنتی‌بیوتیک‌های استفاده شده در این مطالعه، از دیسکهای کاغذی حاوی آنتی‌بیوتیک‌های: ایمپی پنم (10μg)، جنتامایسین (10μg)، سفنازیدیم (30μg)، نالیدیکسیک اسید (30μg)، آمیکاسین (30μg)، نیتروفوران‌توئین (300μg) و کوتریموکسازول (25μg) خریداری شده از شرکت MAST انگلستان استفاده شد. نمونه‌ها به مدت یک شبانه روز در گرمخانه تحت درجه حرارت ۳۵ درجه سانتیگراد گرماگذاری شدند. جهت کنترل کیفی محیطهای کشت و دیسکهای آنتی‌بیوگرام سویه‌های استاندارد ATCC 25922 *E. coli* و *K. pneumoniae* ATCC 70063 (سویه‌های کنترل از آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان تهیه شدند) استفاده شد. در این روش پس از تهیه سوسپانسیون باکتریایی مطابق با لوله نیم مک فارلند در سرم فیزیولوژی آن را بر روی پلیت مولر هینتون آگار منتقل نموده و سپس دیسکهای آنتی‌بیوتیکی را به ترتیب به وسیله پنس استریل بر سطح پلیت قرار دادیم و پس از گذشت ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۵ درجه سانتیگراد، مناطق عدم رشد در اطراف دیسک با خط‌کش مخصوص اندازه‌گیری شد و سپس نتایج بدست آمده برای هر آنتی‌بیوتیک را با استفاده از استاندارد های

جدول ۱: قطر هاله های عدم رشد (اندازه قطر حاله برحسب میلی متر) براساس استاندارد های CLSI 2016

آنتی بیوتیک	حساس	حد واسط	مقاوم
ایمی پنم	≥ 23	۲۰-۲۲	≥ 19
جنتامایسین	≥ 15	۱۳-۱۴	≥ 12
سفتازیدیم	≥ 21	۱۸-۲۰	≥ 17
نالیدیکسیک اسید	≥ 19	۱۴-۱۸	≥ 13
آمیکاسین	≥ 17	۱۵-۱۶	≥ 14

جدول ۲: جدول مربوط به اطلاعات مقاومت‌های آنتی بیوتیکی سویه‌های اشرشیا کلی

نام آنتی بیوتیک	درصد حساسیت	درصد حد واسط	درصد مقاومت	p- مقدار
ایمی پنم (IPM)	۸۵	۶/۸	۴/۵	*۰/۰۲
جنتامایسین (GM)	۷۸/۳	۴/۵	۱۳/۷	۰/۴۳
سفتازیدیم (CAZ)	۴۶/۶	۶/۸	۴۴/۸	۰/۲۵
نالیدیکسیک اسید (NA)	۳۵	۰	۶۳	*۰/۰۴
آمیکاسین (AN)	۷۰	۶/۸	۱۹/۵	۰/۳۲
نیتروفوانتوئین (FM)	۲۸/۳	۴/۵	۲۶/۱	۰/۱۸
کوتریموکسازول (SXT)	۵۱/۶	۱/۱	۶۶/۶	*۰/۰۱

علامت (*) بیانگر اعدادی است که میزان P-value کمتر از ۰/۰۵ دارند و طبق نتایج آزمون آماری ارتباط معنا داری داشته و به منظور درمان بهتر است.

مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های نیتروفوران‌توئین و نالیدیکسیک اسید نیز مشابه به یافته‌های مطالعه برجی است لذا می‌توان نتیجه‌گیری کرد که الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های اشرشیا کلی جدا شده از عفونتهای ادراری در بین بیماران سرپایی شهر زاهدان همچنان ثابت باقی مانده است که از این پدیده می‌توان نتیجه گرفت که شاید الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در مناطق جغرافیایی مختلف ثابت باشد و هر منطقه مختلف جغرافیایی الگوی مقاومت آنتی بیوتیک منحصر به خود را داشته باشد (۱۱). طبق مطالعه رنجبران و همکارانش بر روی مقاومت‌های آنتی بیوتیکی کلبسیلا پنومونیه و اشرشیاکلی عفونتهای ادراری بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نیز نتیجه‌ای مشابه مطالعه ما حاصل شد؛ در این مطالعه تمام سویه‌های

(۱۳/۷٪) نسبت به سایر آنتی بیوتیک‌ها کمتر بود. برجی و همکارانش در مطالعه‌ای در زمینه مقاومت‌های آنتی بیوتیکی سویه‌های اشرشیا کلی جدا شده از عفونتهای ادراری بیماران شهر زاهدان متوجه شدند که ایزوله‌های اشرشیا کلی نسبت به آنتی بیوتیک‌های آمپی‌سیلین (۹۱/۰۵٪) و کوتریموکسازول (۸۰/۷٪) بیشترین میزان مقاومت را از خود نشان دادند و همچنین کمترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین (۹/۳۵٪) و سفتریاکسون (۲/۴۴٪) مشاهده شد؛ در پژوهش حاضر نیز که در شهر زاهدان صورت گرفت مشخص شد که میزان مقاومت آنتی بیوتیکی کوتریموکسازول در بین ایزوله‌های بالینی اشرشیا کلی جدا شده از بیماران مبتلا به عفونتهای ادراری همچنان بالاست. همچنین با توجه به اینکه میزان

استفاده شود. هرچند در مورد ایمنی پنم‌ها به دلیل عوارض جانبی محدودیت مصرف داریم (۱۳، ۱۴). نتایج این مطالعه نشان دهنده این است آنتی بیوتیک‌های کوتریموکسازول و ایمنی پنم به ترتیب بیشترین و کمترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی را میان ایزوله‌های اشرشیاکلی جدا شده از بیماران سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان نبی اکرم (ص) شهر زاهدان داشتند.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان این مقاله کمال تشکر و قدردانی را از مدیریت بیمارستان، مسئول فنی و پرسنل زحمتکش آزمایشگاه نبی اکرم (ص) زاهدان به عمل می‌آورند.

منابع

1. Jalalpoor S. Antibiotic Resistant Pattern in ESBLs Producer *Klebsiella Pneumoniae* Strains Isolated of Hospitalized and Out Patients Acquired Urinary Tract Infection. J Isfahan Med Sch. 2011; 29: 142-145. [Persian]
2. Mobasherizadeh M, Bidoki SK, Mobasherizadeh S. Prevalence of CTX-M Genes in *Escherichia Coli* Strains in Outpatient and Inpatient Cases with Urinary Tract Infections in Isfahan, Iran. J Isfahan Med Sch 2016; 33(360): 2020-5. [Persian]
3. Hosseini Jazani N, Toloimahd A. The Sensitivity Pattern Of Urinary *E. coli* Isolates To Cefepime With Determining Minimum Inhibitory Concentrations. Urmia Medical Journal 2014; 25(6): 495-501. [Full text in Persian]
4. Jalalpour SH, Mobasherizadeh S. Prevalence of extended-spectrum betalactamase in *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infection. Zahedan J Res Med Sci 2011; 13(6): 47-53. [Persian]
5. Heidari-soureshjani E, Heidari M, Doosti A. Epidemiology of urinary tract infection and antibiotic resistance pattern of *E. coli* in patients referred to Imam Ali hospital in Farokhshahr, Chaharmahal va Bakhtiari, Iran. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences 2013; 15(2): 9-15. [Persian]

اشرشیاکلی نسبت به داروی ایمنی پنم حساس بودند، همچنین بیشترین میزان مقاومت آنتی بیوتیک سویه‌های اشرشیاکلی در این مطالعه نسبت به داروهای کوتریموکسازول، سفتریاکسون، آموکس کلاو، سفتازیدیم و سفوتاکسیم بود (۱۰). مباحثی زاده و همکارانش در مطالعه‌ای پیرامون بررسی شیوع ژن CTX-M سویه‌های اشرشیا کلی عفونتهای ادراری دریافتند که اغلب سویه‌های مورد مطالعه به آنتی بیوتیک‌های آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول مقاوم بودند (۲). طبق مطالعه کسمائی و همکارانش در زمینه تعیین حساسیت دارویی ایزوله‌های کلینیکی اشرشیا کلی جدا شده از عفونت ادراری بیماران سرپایی مشخص شد که از بین ۱۳/۶۳ درصد از ایزوله‌های اشرشیاکلی ۴۵/۵۲٪ از این ایزوله‌ها واجد مقاومت دارویی چند گانه بودند؛ در این مطالعه مشخص شد که میزان مقاومت به آنتی بیوتیک‌هایی نظیر سفتریاکسون، سفالوتین نالیدیکسیک اسید صد درصد و آنتی بیوتیک‌هایی نظیر آمیکاسین (۱۳/۳۳٪) و سفوکسیتین (۲۸/۳۳٪) کمترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی را داشتند (۱۲). مباحثی زاده و همکارانش در مطالعه‌ای دیگر در خصوص ردیابی ایزوله‌های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف جدا شده از عفونت‌های ادراری بیماران سرپایی و بستری دریافتند که میزان اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف به ترتیب ۴۷/۹۷٪ و ۴۱/۶٪ بودند؛ همچنین طی این مطالعه مشخص شد که بیشترین و کمترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در بین ایزوله‌های اشرشیاکلی به ترتیب مربوط به آنتی بیوتیک‌های کوتریموکسازول (۷۵٪) و نیتروفانتوئین (۱۶/۷٪) بود (۱۳).

باید توجه داشت که امروزه سویه‌های انتروباکتریاسه مقاوم به ایمنی پنم نیز پدید آمده و مصرف نادرست این دارو می‌تواند منجر به گسترش سویه‌های مقاوم به این دارو و در نهایت ناکارآمدی این دارو نیز شود (۱۴). نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعاتی که در زمینه مقاومت‌های اشرشیاکلی ناشی از عفونتهای ادراری نسبت به بتالاکتام‌ها صورت گرفت نتایج مشابهی را نشان می‌دهد (۱۵-۱۸). با توجه به نتایج حاصل توصیه می‌شود برای درمان آنتی بیوتیکی عفونت‌های ادراری داروهای کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید و سفتازیدیم کمتر تجویز شود و برای درمان عفونتهای ادراری این منطقه از دارو‌هایی نظیر ایمنی پنم و جنتامایسن

6. Madani SH, Khazae S, Kanani M, Shahi M. Antibiotic resistance pattern of *E. coli* isolated from urine culture in Imam Reza Hospital Kermanshah-2006. J Kermanshah Univ Med Sci 2008; 12(3): 25-32. [Persian]
7. Haghgoo SM, Varshochi M, Sabour S, Askari E, et al. The Prevalence and Antibiotic Susceptibility Pattern of Isolated Microorganisms from Hospitalized Patients with Heart Diseases. J Isfahan Med Sch 2014; 31: 260-68. [Persian]
8. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GKM. 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): 1089-92.
9. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46(8): 2540-5.
10. Ranjbaran M, Zolfaghari M, Japoni-Nejad A, Amouzandeh-Nobaveh A, et al. Molecular investigation of integrons in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infections. J Mazand Univ Med Sci 2013; 15; 23(105):20-7. [Persian]
11. Borji A, Zahedani SS, Morad AV. *Escherichia coli* drug resistance isolated from urinary tract infections. ZUMS Journal 2001; 9(37):2 8-32. [Persian]
12. Kasmaei Z, Nouri AM, Tehrani HF, Arashkia A, et al. Determination of drug sensitivity in *Escherichia coli* with multiple drug resistance in outpatients with urinary tract infections in Tehran. Iranian J Microbiol 2012; 6(3): 37-44. [Persian]
13. Jalalpoor SH, Mobasherizadeh S. Frequence of ESBLs and Antibiotic Resistant Pattern in to *E. coli* and *K. pneumoniae* Strains Isolated of Hospitalized and Out patients Acquired Urinary Tract Infection (Esfahan/2008-2009). Journal of Microbial world 2009; 2(2): 105-111. [Persian]
14. Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, Gazi H, et al. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community acquired urinary tract infections during 1998 - 2003 in Manisa, Turkey. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 159-61.
15. Afshartous D, Bauer SR, Connor MJ, Aduroja OA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem and meropenem in critically ill patients treated with continuous venovenous hemodialysis. Am J Kidney Dis 2014; 63(1): 170-1.
16. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. Antimicrob agents chemother 2013; 57(3): 1488-95.
17. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. Lancet Infect Dis 2013; 13(2): 155-65.
18. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GKM. 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):1089-92.