

Study Of Spread Fluoroquinolones Resistant Enterobacteriaceae

Dr. Haissm Y azigi *
Anna Mahmoud Ahmad **

(Received 17 / 1 / 2018. Accepted 20 / 3 / 2018)

□ ABSTRACT □

Multidrug resistant (MDR) strains of the Gram-negative pathogenic bacterium, Enterobacteriace, particularly fluoroquinolone-resistant strains, are the major causative agents for hospital acquired (HA) infections, as well as epidemics linked to gastrointestinal (GI), urinary tracts, also pneumonia , abscess, meningitis and sepsis.

The prevalence of fluoroquinolone-resistance among 3107 strains of enterobacteriace, isolated from clinical samples of patients with infections caused by enterobacteriace at Al-Assad and Tichreen University Hospitals, Lattakia, Syria, over 6 years (2011-2016) is recorded, along with sensitivity patterns to currently used antibiotics, including cephalosporins aminoglycosides, penceillins and fluoroquinolones with disc-diffusion method.

A total of 3107 strains of enterobacteriace were isolated from the clinical samples, 925 strains of them were fluoroquinolone-resistant (30%) , of which 272 isolates were from CA samples (29%) and 653 isolates were from hospitalized patients HA (71%) during the study period. We found a high prevalence of resistance towards the drugs used as “first-line” when treating UTIs: ampicillin, cotrimoxazole, and ciprofloxacin (90%, 96%, and 32% resistance, respectively)

Keywords: Escherichia coli; Fluoroquinolone resistance; Hospital and community infection; Multidrug resistance

*Assistant professor, Department of laboratory medicine, faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**postgraduate student, laboratory diagnosis, faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

دراسة انتشار المقاومة للفلوروكينولونات عند الأمعائيات

الدكتور هيثم يازجي*

آنا محمود أحمد**

(تاريخ الإيداع 17 / 1 / 2018. قُبِلَ للنشر في 20 / 3 / 2018)

□ ملخص □

تعتبر الجراثيم سالبة الغرام ذات المقاومة الدوائية المتعددة و خاصة الأمعائيات المقاومة للفلوروكينولونات من المسببات الرئيسية للإنتانات المكتسبة في المشافي خاصة الإنتانات المعوية وإنتانات السبيل البولي وغيرها من إنتانات الجروح والتهاب السحايا والالتهاب الرئوي.

شملت هذه الدراسة الراجعة (3107) عينة من عزولات الأمعائيات في قسم الأحياء الدقيقة في مشفى الأسد وتشرين الجامعيين في اللاذقية بين عامي (2011- 2016). والتي أجري لها اختبار الحساسية للصادات بطريقة الانتشار القرصي مع استخدام واحد أو أكثر من عائلة الفلوروكينولونات (السيبروفلوكساسين والليفوفلوكساسين والنورفلوكساسين)

من بين ال (3107) عزولة جرثومية كان هناك (925) عزولة جرثومية مقاومة للفلوروكينولونات بنسبة (30%). وكان منها (653) عزولة من مرضى مقيمين للاستشفاء في المشفى مقاومة للفلوروكينولونات بنسبة (71%) و(272) عزولة من مرضى خارج المشفى مقاومة للفلوروكينولونات بنسبة(29%). وجدنا نسبة عالية من المقاومة تجاه الصادات التي تعتبر الخط الأول في علاج إنتانات السبيل البولي: الأميسيللين ، الكوتريموكسازول، السيبروفلوكساسين (90% ، 96% ، 32% عل التوالي).

الكلمات المفتاحية: الإشريكية القولونية، المقاومة للفلوروكينولونات، الإنتانات المكتسبة في المجتمع والإنتانات المشفوية، المقاومة الدوائية المتعددة.

* أستاذ مساعد، قسم الطب المخبري، أخصائي في الجراثيم ، كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية - سورية.
** طالبة دراسات عليا (ماجستير)، اختصاص التشخيص المخبري- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية - سورية

مقدمة :

الأمعائيات أو الجراثيم الأمعائية (الاسم العلمي Enterobacteriaceae) هي عائلة كبيرة من العصيات سلبية غرام تتضمن الكثير من الجراثيم غير المؤذية والمتعايشة، وتتضمن الكثير من مسببات الأمراض مثل السلمونيلة واليرسينية والإشريكية والشيغلة، تشمل هذه العائلة مسببات أخرى للأمراض مثل المتقلبة والأمعائية والسريرية. (1) تنتشر جراثيم الأمعائيات بصورة كبيرة جداً في الطبيعة وتوجد في التربة والنباتات وتستوطن بشكل رئيسي في الجهاز الهضمي عند الحيوانات والبشر. (2)

الجراثيم سلبية غرام من عائلة الأمعائيات مسببات هامة لإنتانات السبيل البولي (UTIs)، الإنتانات الدموية، وذات الرئة المرتبطة بالمجتمع ومراكز العناية، في هذه العائلة تشكل الإشريكية الكولونية *Escherichia coli* السبب الأشيع لل (UTIs)، الكلبسيلا *Klebsiella spp* والأمعائية *Enterobacter spp* مسببات هامة لذات الرئة، وكل الأمعائيات مرتبطة بإنتان الدم، التهاب البريتوان، والالتهابات داخل البطن الأخرى بالإضافة لذلك تسبب السلمونيلة التهاب الأمعاء وإنتانات غازية عند بعض المرضى. (4)

تستخدم الكينولونات بشكل واسع في علاج إنتانات السبيل البولي المسببة بال E-coli وفي علاج الكثير من الإنتانات المسببة بعناصر أخرى من عائلة الأمعائيات. أدى الاستعمال الزائد للفلوروكينولونات إلى تطور المقاومة لهذه الأدوية مع اختلاف معدلات المقاومة تبعاً لنوع الجرثوم وللمنطقة الجغرافية .

أدى تطور المقاومة للكينولونات إلى فشل المعالجة وسبب مشكلة هامة سريرياً خاصة بعد الاكتشاف الحديث للمقاومة المتواسطة بالبلازميد. (5)

أهمية البحث وأهدافه:

تهدف دراستنا إلى معرفة نسب انتشار المقاومة للفلوروكينولونات عند جراثيم الأمعائيات ومقارنتها بين المرضى المقيمين بالمشفى والمرضى من خارج المشفى ومعرفة نسب انتشار المقاومة المتعددة مع باقي الزمر الدوائية المستعملة في علاج الإنتانات بالأمعائيات. وتأتي أهميتها من أن معرفة نسب المقاومة للفلوروكينولونات عند جراثيم الأمعائيات تساعد في محاولة الحد من انتشارها لاسيما في المشافي كونها من مسببات الإنتانات المهددة للحياة .

طرائق البحث ومواده :**اختيار العينات :**

تمت دراسة جميع عزولات جراثيم الأمعائيات في مشفى الأسد وتشرين الجامعيين في اللاذقية منذ عام 2011 للأول و2015 للثاني وحتى نهاية عام 2016.

تم اختيار الأمعائيات المعزولة من العينات أياً كان نوعها (بول، دم ، قشع ، جروح ، مسحات) وذلك بالفحص المباشر والزرع على وسطي الأغار الدموي وال EMB، والتي أجري لها اختبار الحساسية للصادات بطريقة الانتشار القرصي على وسط مولر هينتون مع استعمال أحد أفراد عائلة الكينولونات المتوفرة وهي (السيبروفلوكساسين، الليفوفلوكساسين، النوروفلوكساسين) في اختبار الحساسية، والعزولات التي كانت مقاومة للفلوروكينولونات تم تسجيل حساسيتها ومقاومتها للصادات الأخرى لمعرفة فيما إذا كان هناك مقاومة متصالبة أو مقاومة متعددة مع باقي الزمر الدوائية المستعملة .

منهجية البحث :

تم إجراء دراسة راجعة لعينات الأمعائيات المعزولة في قسم الأحياء الدقيقة في مشفىي الأسد وتشرين الجامعيين بين عامي 2011 و 2016.

تم تشخيص عينات الأمعائيات في مخبر الجراثيم اعتماداً على البروتوكولات المعتمدة في تشخيص الجراثيم في المخبر بالجوء للفحص المجهرى المباشر ومن ثم الزرع على طبقي الآغار الدموي وآغار EMB اعتماداً على الخواص الزرعية للأمعائيات (اللمعة المعدنية المخضرة للإشريكية القولونية والشكل المخاطي وظاهرة التمثط للكبسيلة وظاهرة الحركة التموجية على طبق الآغار للمتقلبة) وللجوء للتميط الحيوي باستخدام الاختبارات الكيميائية الحيوية API 20E .

شملت الدراسة 3107 عينات بمختلف أشكال العينات (بول ، سوائل ، مسحات ، جروح ، قشع ، براز ، دم) من مرضى مقيمين في المشفى ومرضى خارج مشفويين .

تم إجراء اختبار الحساسية للصادات لجميع العينات بطريقة الانتشار القرصي على طبق مولر هنتون بتطبيق الصادات الشائعة الاستعمال في علاج إنتانات الأمعائيات وهي : الفلوروكينولونات: (سيبروفلوكساسين، ليفوفلوكساسين، نوروفلوكساسين)، البنسلينات :أمينوسيلينات (أمبيسلين)، يوريدونسلينات (بيراسيلين)، البنسلينات المقاومة للبيتالاكتاماز (أمبيسلين- سولباكتام ، بيبراسيلين- تازوباكتام ، أوغمنتين). السيفالوسبورينات :جيل أول (سيفازولين)، جيل ثان (سيفوروكسيم ، سيفوبودوكسيم ، سيفاكلور)، جيل ثالث (سيفترياكسون، سيفوتاكسيم، سيفتازيديم، سيفيكسيم)، جيل رابع (سيفيبيم). الأمينوغليكوزيدات : (جنتاميسين ، أميكاسين). كارباينيمات : (أيميبينيم). بوليمكسينات: (كوليستين)، مونوباكتام: (أزترينام). كلورامفينيكول، سلفوناميدات : (تريميتوبريم- سلفاميتوكسازول)، نتروفورانتوئين .

الدراسة الإحصائية :

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج Microsoft Excel 2016 ، تم استخدام اختبار كاي مربع Chi- Square tests لتقييم الفروقات في توزيع المتغيرات الفئوية لمجموعة الدراسة.

النتائج والمناقشة :**النتائج :**

شملت الدراسة 3107 عينة من الزروعات لجراثيم الأمعائيات التي خضعت لاختبار الحساسية للصادات بطريقة الانتشار القرصي والذي استعملت فيه أفراد من عائلة الفلوروكينولونات وهي السيبروفلوكساسين والليفوفلوكساسين والنوروفلوكساسين.

بالنسبة للعينات المقاومة للفلوروكينولونات درسنا تفاعلها مع الصادات الأخرى المستعملة لمعرفة نسب انتشار المقاومة الدوائية المتعددة مع باقي عائلات الصادات: السيفالوسبورينات، الأمينوغليكوزيدات، البنسلينات، كارباينيمات، بوليمكسينات، مونوباكتام، كلورامفينيكول، سلفوناميدات، نتروفورانتوئين.

توزع العينات :

توزع العينات بين داخل وخارج المشفى حسب الجدول :

النسبة المئوية %	العدد	مصدر العدوى
63%	1971	مقيم
37 %	1136	خارجي

توزع أنواع العينات على الشكل التالي :

النسبة المئوية %	العدد	نوع العينة
72 %	2238	بول
11%	342	جروح
13 %	402	مسحات
2 %	58	سائل
0 %	4	براز
1%	45	قشع
1 %	18	دم

توزع أنواع العينات حسب مصدر العدوى بحسب العدد والنسبة المئوية:

مقيم		خارجي		نوع العينة
النسبة	العدد	النسبة	العدد	
56%	1264	43%	973	بول
80%	272	20%	70	جرح
81%	324	19%	78	مسحة
86%	50	14%	8	سائل
50%	2	50%	2	براز
89%	40	11%	5	قشع
100%	18	0%	0	دم

وباستخدام اختبار كاي مربع كانت قيمة $p < 0,05$ ، أي هناك فرق إحصائي هام بين نوع العينة ومصدر

العدوى.

توزع أجناس الجراثيم حسب التكرار والنسب المئوية :

كانت الأمعائيات المضمنة في البحث فقط 3 أجناس (الإشريكية القولونية، الكلبسيلا الرئوية، والمتقلبة) حيث لم

يشمل البحث أي من عينات السلمونيلة أو الشيغلة أو غيرها من أجناس عائلة الأمعائيات الكبيرة.

حيث كانت أغلب العينات من جنس الإشريكية القولونية بنسبة 67% وكانت هذه الأجناس الثلاثة موزعة

بالنسب التالية :

النسبة المئوية %	العدد	جنس الجرثوم
67 %	2066	E.coli
23 %	715	Klebseila
10 %	326	proteus

المقاومة للفلوروكينولونات :

كان عدد العزلات المقاومة للفلوروكينولونات المستعملة (واحد أو أكثر) 925 عزولة من مجمل عينات الدراسة بنسبة 30%.

توزع المقاومة للفلوروكينولونات حسب أنواع العينات:

نوع العينة	حساسية	مقاومة	المجموع
بول	1684	554	2238
جروح	180	162	342
مسحات	253	149	402
سائل	27	31	58
براز	2	2	4
قشع	23	22	45
دم	13	5	18

وباستخدام كاي مربع كانت $P < 0,05$ ، اي هناك فرق هام إحصائياً بين أنواع عينات الأمعائيات ومقاومتها للفلوروكينولونات.

توزع المقاومة للفلوروكينولونات حسب أجناس الأمعائيات :

المجموع	مقاومة		حساسية		الجنس
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
2066	73%	674	27%	1392	E.coli
715	24%	220	76%	495	Kleb
326	3%	31	97%	295	Prot

وباستخدام اختبار كاي مربع كانت $P < 0,05$ ، أي هناك فرق هام إحصائياً، إذاً يوجد علاقة بين أجناس الأمعائيات و مقاومتها للفلوروكينولونات.

المقاومة للفلوروكينولونات عند الإشريكية القولونية :

النسبة المئوية %	العدد	السيبروفلوكساسين	الليفوفلوكساسين	الننوروفلوكساسين
30%	621	311	46	2%
15 %	311	46	2%	

المقاومة للفلوروكوينولونات عند الكلبسيلا :

النوروفلوكساسين	الليفوفلوكساسين	السيبروفلوكساسين	الصاد الحيوي
11	129	193	العدد
% 2	% 18	% 27	النسبة المئوية %

المقاومة للفلوروكوينولونات عند المتقلبة :

النوروفلوكساسين	الليفوفلوكساسين	السيبروفلوكساسين	الصاد الحيوي
2	17	26	العدد
%1	% 5	% 8	النسبة المئوية %

توزيع المقاومة للفلوروكوينولونات حسب مصدر العدوى :

المجموع	مقاومة	حساسية	مصدر العدوى
1971	653	1318	مقيم
1136	272	864	خارجي
3107	925	2182	المجموع

كان عدد العزولات الكلية المقاومة للفلوروكوينولونات 925 ، عزولة منها من مرضى مقيمين بالمشفى بنسبة (71 %) ، 272 عزولة من مرضى خارج المشفى بنسبة (29 %) . وباستخدام كاي مربع كانت $P < 0,05$ اي هناك فرق هام إحصائياً بين توزيع مصدر العدوى وتوزيع عزولات الأمعائيات المقاومة للفلوروكوينولونات.

المقاومة المتصالبة بين أنواع الفلوروكوينولونات :

النسبة	المقاوم	المستخدم	
32%	840	2603	Cipro
16%	418	592	Cipro لوحده
15%	387	1896	Levo+Cipro
1%	33	57	Nor+Cipro
0.1%	2	58	Nor+Lev+Cip
19%	457	2455	Levo
2%	61	373	Levo لوحده
16%	387	1896	Levo+Cipro
0.3%	7	128	Nor+Levo
0.1%	2	58	Nor+Lev+Cip
24%	59	245	Nor
7%	17	2	Nor لوحده
13%	33	57	Nor+Cipro

3%	7	128	Nor+Levo
1%	2	58	Nor+Lev+Cip

المقاومة المتعددة مع باقي عائلات الصادات :

النسبة	مقاوم	مستخدم	الصادات
100%	8	8	سيفالوسبورينات ج1
98%	361	370	سيفالوسبورينات ج2
95%	749	785	سيفالوسبورينات ج3
85%	273	323	سيفالوسبورينات ج4
77%	263	341	أمينوغليكوزيدات
96%	343	356	تري سلفا
90%	278	310	أمينوبنسليين
100%	6	6	يوريدوبنسليين
80%	402	505	بنسيلينات مقاومة للبيتا لكتاماز
30%	8	27	أزيترونام
50%	5	10	نتروفورانتوثين
63%	5	8	إيميبينيم
25%	1	4	كوليستين

المناقشة :

تراوحت نسب المقاومة للفلوروكينولونات بين (19 - 32%) . والمرضى المقيمين في المشفى لديهم فرصة أكبر للإصابة بالإنتان بذراري الأمعائيات المقاومة للفلوروكينولونات.(6)

تحدثت المقاومة عند الأمعائيات بشكل رئيسي بسبب طفرات في منطقة مقاومة الكينولونات QRDR من جينات *gyrA* و *gyrB* التي تشفر تحت وحدات الدنا جيراز، و جينات *parC* و *parE* التي تشفر تحت وحدات التوبوايزوميراز IV(7). كذلك ظهرت المقاومة للكينولونات المتواسطة بالبلازميد (PMQR Plasmid Mediated Quinolone Resistance) في الجراثيم سلبية غرام بما فيها الأمعائيات.

تمت دراسة العلاقة بين استعمال السيبروفلوكساسين وتطور المقاومة للفلوروكينولونات عند الأمعائيات في أيرلندا على مدى أربع سنوات ، تبين أن الحالات التي وصف فيها السيبروفلوكساسين مرة واحدة في الشهر أبدت مقاومة للسيبروفلوكساسين بنسبة 3% ، بينما الحالات مع 10 وصفات خلال الشهر أبدت مقاومة للسيبروفلوكساسين بنسبة 5,5% . سجلت نتائج مشابهة في دراسة على مرضى UTI مدتها 6 سنوات في الولايات المتحدة .(3)

في عام 1999 استعمل الليفوفلوكساسين كعلاج أول لمرضى UTI، ازدادت وصفات الليفوفلوكساسين من 3,1 إلى 12,7 خلال 1000 مراجعة فازدادت المقاومة للفلوروكينولونات من 1% إلى 9% .

من عوامل الخطورة أيضاً لظهور المقاومة للفلوروكينولونات الإقامة في المشفى (كل أسبوع إقامة في المشفى تزيد المقاومة بمقدار الضعف). ظهرت نفس عوامل الخطورة في بلدان عديدة أخرى. (8)

أبدت جراثيم الأمعائيات والتي تعتبر المسبب الأول لإنتانات السبيل البولي UTI انخفاضاً هاماً في الحساسية للأدوية المستعملة (أمينوبنسليينات، الكوتريموكسازول، والسيبروفلوكساسين) لذلك لا يجوز الاستمرار في اعتبار هذه الأدوية الخيار الأول في علاج إنتانات السبيل البولي UTI. (9)

في دراسة الحساسية للصادات عند جراثيم الإنتانات البولية غير المختلطة سنة 2003 في 252 من المراكز الصحية في أوروبا وكندا، شملت 2478 عينة من عزولات الأمعائيات، كانت نسبة المقاومة للأمبيسلين 30%، للكوتريموكسازول 14%، للسيبروفلوكساسين 2%. وفي دراسات مماثلة في الولايات المتحدة كانت النتائج مشابهة في نسب الحساسية (10).

في دراسة مكسيكية سنة 1997 كانت مقاومة الأمعائيات للأمبيسلين 60%، وللکوتريموكسازول 55%، وللسيبروفلوكساسين 32%. وفي الأرجنتين بين عامي 1996 و 1998 كانت نسب المقاومة عند الأمعائيات (44-76%) للأمبيسلين، (27-46%) للكوتريموكسازول، (2-26%) للسيبروفلوكساسين. (11)

في دراستنا كانت مقاومة الأمعائيات للأمبيسلين 90% وللکوتريموكسازول 96% وللسيبروفلوكساسين 32%. يعود هذا الاختلاف في نسب المقاومة لأسباب عديدة: (1) أهمها سوء استعمال الصادات الحيوية حيث تشير العديد من الدراسات إلى أن ارتفاع نسب المقاومة مرتبط بالاستعمال الزائد للصاد الحيوي (12). (2) الوصف الذاتي للصادات الحيوية ومن الأدوية الأكثر استخداماً بالوصف الذاتي هي الأمينوبنسليينات والسلفوناميدات (هذين الصنفين من الأدوية مع نسب مقاومة عالية في دراستنا). كما أن الأدوية الموصوفة ذاتياً عادةً ما تستعمل لفترة قصيرة مقارنةً بالأدوية الموصوفة طبيياً. مما يساهم في انتقاء الجراثيم المقاومة. (3) الاستعمال الزائد للصادات دون آلية ناظمة (أو سياسة ضبط) مناسبة يؤدي إلى عدم الحصول على التراكيز العلاجية المناسبة من الدواء في البلازما والنسج .

كان Wang et al أشار سابقاً إلى الـ E.coli المقاومة للسيبروفلوكساسين بسبب طفرات متعددة في أنزيمات الـ gyr A والـ gyr B . نظراً للفعالية المنخفضة للفلوروكينولونات ضد الأمعائيات فإنه يجب عدم استعمال الليفوفلوكساسين والسيبروفلوكساسين كأدوية الخط الأول من العلاج التجريبي في إنتانات السبيل البولي المختلطة.

تبعاً لنتائج الدراسة التي أجراها **Przemysław Adamczyk** وزملاؤه سنة 2017 فإن أدوية الخط الأول في علاج التهابات السبيل البولي التالية لخزعة البروستات يجب أن تكون السيفالوسبورينات. يبدي كلا الجيلين الأول والثاني من السيفالوسبورينات معدل حساسية عال بنسبة 93% للجيل الأول و95% للجيل الثاني. يبدو أن الجيل الثاني من السيفالوسبورينات (سيفوروكسيم) هو الدواء المختار في علاج التهابات السبيل البولي التالية لخزعة البروستات. يعتبر الجيل الأول من السيفالوسبورينات مثل سيفازولين، سهل الإعطاء، ويخترق نسيج البروستات بشكل جيد لذلك يمكن استخدامه للوقاية عند مرضى خزعة البروستات. (15)

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات :

ظهرت في السنوات الخمس الأخيرة تغيرات هامة في وبائية الأمعائيات المقاومة للأدوية، من إنتاج ال ESBL، وأنزيمات AmpC، والمقاومة للفلوروكينولونات، والتي كانت مقتصرة نوعاً ما على الإنتانات المشفوية والمرضى بإنتانات خطيرة في وحدات العناية المركزة و وحدات رعاية الأطفال، لكن تطور أساليب مقاومة أعقد عند الأمعائيات أدى إلى امتدادها لتشمل الإنتانات خارج المشفى(13). وفي حال استمرار مستوى المقاومة في الزيادة على هذا النحو فإن المعالجة التجريبية بالصادات مثل السيفالوسبورينات والفلوروكينولونات ستؤدي إلى فشل المعالجة و ارتفاع نسبة الوفيات حتى في الإنتانات خارج المشفوية. هذا سيؤدي إلى زيادة وصف الكاربابينيم للمرضى الذين لديهم إنتانات خطيرة بالأمعائيات، وهذا بدوره سيؤدي إلى مشكلة تطور المقاومة للكاربابينيم(14). وفي هذه الحالات فإن بدائل الكاربابينيم مثل التيغيسيكلين Tigecyclin يجب استعمالها لتقليل احتمال تطور المقاومة للكاربابينيم. يمكن استعمال أدوية أخرى مثل التيموسيلين Temocillin والكوليسيتين Colistin التي ثبتت فعاليتها في علاج مثل هذه الإنتانات.

التوصيات:

ضرورة إجراء عمليات الزرع الجرثومي والتحسس للصادات الحيوية؛ لأن مقاومة جراثيم الأمعائيات للصادات الحيوية تشكل مشكلة كبيرة ودالة خطيرة بسبب انتقال المقاومة إلى أنواع الجراثيم الأخرى، وتعدد آلياتها و تطور أساليبها وازدياد مقاومتها. يجب الحد من الاستعمال العشوائي والمفرط للصادات الحيوية العامل الأهم بين الأسباب الرئيسية في نشوء المقاومة وعدم استعمالها كإجراء وقائي و ضبط مدة الاستعمال والمعالجة بالصادات الحيوية وتحديدها.

المراجع:

1. ميخائيل ،.عبيد، .علم الجراثيم ،الجزء النظري ،منشورات جامعة دمشق، كلية الصيدلة.2000 .
2. عمر ،الدبش، محمد خليل؛ تنبكي، إياد .بسائط في الجراثيميات الطبية .جامعة دمشق. 2001 .
3. BOUZA E, CERCENADO E. *Klebsiella and Enterobacter: antibiotic resistance and treatment implications*. Semin Respir Infect. 17, 2002.
4. WANG M, TRAN JH, JACOBY GA, ZHANG Y, WANG F, HOOPER DC. *Plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of Escherichia coli from Shanghai, China*. Antimicrob Agents Chemother. 47, 2003.
5. TRAN JH, JACOBY GA. *Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance*. Proc Natl Acad Sci U S A. 99, 2002.
6. PATERSON DL, BONOMO RA. *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update*. Clin Microbiol Rev. 18, 2005.
7. SHAH AA, HASAN F, AHMED S, HAMEED A. *Extended-spectrum betalactamases (ESBLs): characterization, epidemiology, and detection*. Crit Rev Microbiol. 30, 2004.
8. SOTTO, A. MAHAMAT.J. P. LAVIGNE.P. FABBRO-PERAY.J. M. KINOWSKI.J. P. DAURE.A. *Evolution of fluoroquinolone resistance among Escherichia coli urinary tract isolates from a French university hospital: application of the dynamic regression model*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2005.

9. ALVAREZ M, TRAN JH, CHOW N, JACOBY GA. *Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in the United States*. Antimicrob Agents Chemother, 48, 2004.
10. S B YOON, B S LEE, K D LEE, S I HWANG, H J LEE AND Z A HAN. *Comparison of bacterial strains and antibiotic susceptibilities in urinary isolates of spinal cord injury patients from the community and hospital*. zeeahan@catholic.ac.kr. 2014
11. AL YOUSEF SA, YOUNIS S, FARRAG E, MOUSSA H, BAYOUMI FS, ALI AM. *Clinical and laboratory profile of urinary tract infections associated with extended Spectrum beta-Lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae*. Ann Clin Lab Sci. 46, 2016
12. QIWEN YANG, HUI ZHANG, YAO WANG, ZHIPENG XU, GE ZHANG, XINXIN CHEN, YINGCHUN XU, BIN CAO, HAISHEN KONG, ZIYONG SUN, BIJIE HU, WENXIANG HUANG, YONG WANG, ANHUA WU, XIANJU FENG, KANG LIAO, YANPING LUO, ZHIDONG HU, JIANRONG SU, BINGDONG GUI, QIONG DUAN, SHUFANG ZHANG. *Antimicrobial susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from Chinese patients with urinary tract infections between 2010 and 2014*. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 17, 2017.
13. FOXMAN, B. *Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden*. Infect Dis Clin North Am. 28, 2014
14. NEUHAUSER MM, WEINSTEIN RA, RYDMAN R, DANZIGER LH, KARAM G, QUINN JP. *Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use*. JAMA. 8, 2003.
15. BEAN DC, KRAHE D, WAREHAM DW. *Antimicrobial resistance in community and nosocomial Escherichia coli urinary tract isolates*, London 2005e2006. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 7, 2008.