

Original article

## Tracking Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A Four-Year Surveillance Study in Ardabil City Hospitals

Saghar Jafari-Ramedani<sup>1, 2</sup>, Fereshteh Hasanpour<sup>1, 2</sup>, Alireza Mohammadnia<sup>3</sup>,  
Farzad Khademi<sup>1, 4\*</sup>, Aida Alinezhad<sup>5</sup>

1. Department of Microbiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
  2. Students Research Committee, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
  3. Department of Health Information Management, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
  4. Arthropod-Borne Diseases Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
  5. Students Research Committee, Faculty of Pharmacy, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
- \* **Corresponding author.** Tel/Fax: +984533534684, E-mail: [f.khademi@arums.ac.ir](mailto:f.khademi@arums.ac.ir)

### Article info

#### Article history:

Received: Jan 15, 2025

Accepted: Feb 15, 2025

#### Keywords:

*Pseudomonas aeruginosa*  
Drug Resistance  
Antibiotic  
Multidrug-Resistant

### ABSTRACT

**Background:** The Gram-negative pathogen *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) is a common cause of hospital-acquired infections. This bacterium is continuously increasing its resistance to commonly used antimicrobial drugs, posing significant challenges for clinical treatment. Therefore, this study aimed to investigate the trend of antibiotic resistance in *P. aeruginosa* from 2019 to 2023 in hospitals in Ardabil city.

**Methods:** This cross-sectional descriptive study utilized 200 clinical isolates of *P. aeruginosa* obtained from urine, respiratory, wound, blood, and cerebrospinal fluid samples of patients who visited Ardabil hospitals between June 2019 and May 2023. The sensitivity and resistance of *P. aeruginosa* isolates to antibiotics-including piperacillin, piperacillin / tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem, amikacin, tobramycin, netilmicin, ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, and colistin-were assessed using the disk diffusion and agar dilution methods.

**Results:** Over a period of 4 years, the resistance of *P. aeruginosa* to various antibiotics was observed as follows: piperacillin 45.5%, piperacillin/tazobactam 31%, ceftazidime 44%, cefepime 46%, aztreonam 12%, imipenem 67.5%, meropenem 52%, amikacin 43%, tobramycin 45.5%, netilmicin 39.2%, ciprofloxacin 55.5%, ofloxacin 62%, norfloxacin 53.5%, levofloxacin 55.5%, and colistin 9%. It is worth mentioning that the trend of antibiotic resistance in *P. aeruginosa* to all tested antibiotics increased during the first and second years, decreased in the third year, and then experienced a significant increase again in the fourth year. Throughout this period, the emergence of multidrug-resistant (MDR) strains of *P. aeruginosa* has also been on the rise.

**Conclusion:** The present study confirmed that the overall trend of resistance to various antibiotics among *P. aeruginosa* strains isolated from patients in Ardabil is on the rise.

How to cite this article: Jafari-Ramedani S, Hasanpour F, Mohammadnia A, Khademi F, Alinezhad A. Tracking Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A Four-Year Surveillance Study in Ardabil City Hospitals. J Ardabil Univ Med Sci. 2024;24(3):349-363.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

## Extended Abstract

**Background:** Antimicrobial agents are pharmaceutical compounds used to prevent and treat infectious diseases in humans, animals, and plants. However, one of the most urgent global health challenges today is antibiotic resistance, which greatly complicates the treatment of infections caused by drug-resistant pathogens. Estimates indicate that bacterial infections resistant to antimicrobial drugs directly caused approximately 1.27 million deaths worldwide in 2019. In response to this growing concern, the World Health Organization (WHO) classified antibiotic-resistant bacterial pathogens into three priority levels in 2017-critical, high, and medium-based on the urgency of developing new antibiotics to combat these infections. The critical priority group includes *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, and various members of the Enterobacteriaceae family (such as *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia*, and *Proteus*). These pathogens exhibit multidrug resistance and are responsible for severe and often fatal infections, including bloodstream infections and pneumonia. Among these pathogens, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) is a Gram-negative opportunistic bacterium commonly found in hospital settings, especially in intensive care units (ICUs). It is a major causative agent of hospital-acquired infections, affecting the lungs, bloodstream, urinary tract, surgical sites, and soft tissues. The standard treatment for *P. aeruginosa* infections typically involves beta-lactam antibiotics, fluoroquinolones, and aminoglycosides, either as monotherapy or in combination. However, studies indicate that 13% of nosocomial infections are attributed to multidrug-resistant (MDR) strains of *P. aeruginosa*, making treatment increasingly challenging due to limited therapeutic options. Given the high prevalence of MDR *P. aeruginosa* strains observed in our previous study in Ardabil, continuous monitoring of antibiotic resistance trends among clinical isolates is essential to guide

optimal drug selection and prevent treatment failure. Therefore, this study aims to analyze the trends in antibiotic resistance of *P. aeruginosa* isolates collected from hospitals in Ardabil from 2019 to 2023.

**Methods:** In this cross-sectional descriptive study, 200 clinical isolates of *P. aeruginosa* were analyzed. These isolates were collected from urine, respiratory, wound, blood, and cerebrospinal fluid samples of patients who were referred to Ardabil hospitals between June 2019 and May 2023. The initial identification of *P. aeruginosa* was conducted using biochemical tests (oxidase positive, catalase positive, and urease positive), Gram staining (Gram-negative bacillus), the OF test (oxidative), and IMViC tests (citrate positive, TSI: alkaline/alkaline). Subsequently, the identification was confirmed through PCR amplification of the ITS region. The antibiotic susceptibility of the isolates was assessed using the disk diffusion method for piperacillin (100 µg), piperacillin/tazobactam (100/10 µg), ceftazidime (30 µg), cefepime (30 µg), aztreonam (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), amikacin (30 µg), tobramycin (10 µg), netilmicin (30 µg), ciprofloxacin (5 µg), ofloxacin (5 µg), norfloxacin (10 µg), and levofloxacin (10 µg). In addition, the agar dilution method was used to determine the resistance pattern of *P. aeruginosa* to colistin.

**Results:** In this study, 103 clinical isolates of *P. aeruginosa* were obtained from male (51.5%) and 97 isolates from female patients (48.5%). These isolates were sourced from various hospitals: 107 strains from Imam Khomeini hospital, 54 strains from Alavi hospital, 24 strains from Imam Reza hospital, 6 strains each from Bu-Ali and Sabalan hospitals, 2 strains from Fatemi hospital, and 1 strain from Qaem hospital. Additionally, the isolates were recovered from various sample types, including urine (91 isolates, 45.5%), sputum (53 isolates, 26.5%), wounds (30 isolates, 15%), blood (25 isolates, 12.5%), and cerebrospinal fluid (1 isolate, 0.5%). The highest isolation rates of bacterial strains were observed in men (51.5%), patients aged 61 to 75 years (33.5%), urine

samples (45.5%), and Imam Khomeini hospital (53.5%). The highest rate of antibiotic resistance in *P. aeruginosa* isolates from men (33%) and women (34.5%) was related to imipenem. The highest antibiotic resistance rate of clinical *P. aeruginosa* isolates in different age groups was observed in the 61 to 75 years age group. The highest antibiotic resistance of clinical isolates in various samples was as follows: respiratory to ofloxacin (28.5%), urine to ofloxacin (57.9%), wound to ofloxacin (14.2%), and blood to ofloxacin (11.9%). The highest antibiotic resistance of clinical *P. aeruginosa* isolates from various hospitals in Ardabil was as follows: Imam Khomeini hospital to imipenem (35.5%), Imam Reza hospital to ciprofloxacin (10.5%), Bu-Ali hospital to imipenem (2%), Alavi hospital to netilmicin (25%), and Sabalan hospital to imipenem (1.5%). It is noteworthy that the prevalence of MDR *P. aeruginosa* strains was 28% in men and 28.5% in women. The highest isolation rate of MDR strains was from individuals aged 61 to 75 years (20%). Many MDR strains were isolated from urine samples of patients (22.5%), and Imam Khomeini hospital accounted for 29.5% of all MDR cases. Over the four-year period, the

resistance rates of *P. aeruginosa* to various antibiotics were as follows: piperacillin 45.5%, piperacillin/tazobactam 31%, Ceftazidime 44%, cefepime 46%, aztreonam 12%, imipenem 67.5%, meropenem 52%, amikacin 43%, tobramycin: 45.5%, netilmicin: 39.2%, ciprofloxacin 55.5%, ofloxacin 62%, norfloxacin 53.5%, levofloxacin 55.5%, and colistin 9%. The trend of drug resistance in *P. aeruginosa* to all tested antibiotics increased in the first and second years, decreased in the third year, and then relatively sharply increased again in the fourth year. Overall, the trend of the emergence of MDR *P. aeruginosa* strains was also increasing.

**Conclusion:** The findings of this study indicate a rising trend in antibiotic resistance among *P. aeruginosa* isolates in Ardabil over the past four years. To mitigate this increasing resistance, the following measures are recommended: 1) raising public awareness about antibiotic resistance and its consequences, 2) ensuring appropriate prescription and rational use of antibiotics, and 3) implementing continuous surveillance of bacterial resistance trends and resistance mechanisms.

## ردیابی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سودوموناس آئروژینوزا: یک پایش چهارساله در بیمارستان‌های شهر اردبیل

ساغر جعفری-رمدانی<sup>۱،۲</sup>، فرشته حسن پور<sup>۱،۲</sup>، علیرضا محمدنیا<sup>۳</sup>، فرزاد خادمی<sup>۱،۴</sup>، آیدا علینژاد<sup>۵</sup>

۱. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
  ۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
  ۳. گروه مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
  ۴. مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقله از بندپایان، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
  ۵. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
- \* نویسنده مسئول. تلفکس: ۰۴۵۳۳۵۳۴۶۸۴ پست الکترونیک: f.khademi@arums.ac.ir

### چکیده

**زمینه و هدف:** پاتوژن گرم منفی سودوموناس آئروژینوزا یکی از علل شایع عفونت‌های بیمارستانی است. این باکتری به طور مداوم مقاومت در برابر داروهای ضد میکروبی رایج را افزایش داده و مشکلات زیادی را برای درمان بالینی ایجاد می‌کند. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی روند تغییرات مقاومت آنتی‌بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا در طی سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۲ در بیمارستان‌های شهر اردبیل انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه توصیفی مقطعی از ۲۰۰ ایزوله بالینی سودوموناس آئروژینوزا استفاده شد. ایزوله‌ها از نمونه‌های ادرار، تنفسی، زخم، خون، و مایع مغزی نخاعی بیمارانی که در فاصله خرداد ۱۳۹۸ تا اردیبهشت ۱۴۰۲ به بیمارستان‌های اردبیل مراجعه کرده بودند به دست آمدند. بررسی حساسیت/مقاومت دارویی ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پپراسیلین، پپراسیلین/تازوباکتام، سفتازیدیم، سفپیم، آزترئونام، ایمپنم، مروپنم، آمیکاسین، توبرامایسین، نتیل مایسین، سیپروفلوکساسین، افلوکساسین، نورفلوکساسین، و لووفلوکساسین با استفاده از روش دیسک دیفیوژن و کلیستین با استفاده از روش آگار دایلوژن انجام شد.

**یافته‌ها:** در طی ۴ سال، مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به پپراسیلین ۵/۴۵٪، پپراسیلین/تازوباکتام ۳۱٪، سفتازیدیم ۴۴٪، سفپیم ۴۶٪، آزترئونام ۱۲٪، ایمپنم ۶۷/۵٪، مروپنم ۵۲٪، آمیکاسین ۴۳٪، توبرامایسین ۴۵/۵٪، نتیل مایسین ۳۹/۲٪، سیپروفلوکساسین ۵۵/۵٪، افلوکساسین ۶۲٪، نورفلوکساسین ۵۳/۵٪، لووفلوکساسین ۵۵/۵٪ و کلیستین ۹٪ بود. قابل ذکر است روند مقاومت دارویی سودوموناس آئروژینوزا به تمام آنتی‌بیوتیک‌های تست شده در سال اول و دوم افزایشی، سال سوم کاهش و مجدداً در سال چهارم نسبتاً شدید افزایشی بوده است. در طی این سال‌ها، روند ظهور سویه‌های MDR سودوموناس آئروژینوزا نیز افزایشی بود.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که روند کلی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در بین سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران در اردبیل رو به افزایش است.

**واژه‌های کلیدی:** سودوموناس آئروژینوزا، مقاومت دارویی، آنتی‌بیوتیک، مقاوم به چند دارو

دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۲۶ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۷

## مقدمه

عوامل ضد میکروبی (شامل آنتی‌بیوتیک‌ها، ضد ویروس‌ها، ضد قارچ‌ها، و ضد انگل‌ها) داروهای هستند که برای پیشگیری و درمان بیماری‌های عفونی در انسان، حیوانات و گیاهان استفاده می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌ها سنگ بنای پزشکی مدرن محسوب می‌شوند، اما ظهور و گسترش پاتوژن‌های مقاوم به دارو توانایی بشر برای درمان عفونت‌های رایج و انجام روش‌های نجات‌بخش از جمله شیمی درمانی سرطان و سزارین، تعویض مفصل ران، پیوند اعضا و سایر جراحی‌ها را تهدید می‌کند. مقاومت دارویی یکی از مهمترین تهدیدات بهداشت عمومی در سطح جهانی است و تخمین زده می‌شود که عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به دارو مسئول مستقیم ۱/۲۷ میلیون مورد مرگ در جهان در سال ۲۰۱۹ بوده و در ۴/۹۵ میلیون مورد مرگ نیز نقش داشته‌اند [۱]. این تهدید به‌طوری جدی است که پیش بینی شده در صورت عدم اقدامات مناسب تا سال ۲۰۵۰ مرگ و میر و عوارض ناشی از مقاومت آنتی‌بیوتیکی از بیماری‌های حاد یا مزمن از قبیل مشکلات قلبی یا سرطان‌ها پیشی خواهد گرفت و سالانه به حدود ۱۰ میلیون نفر خواهد رسید. یکی از نگرانی‌های عمده‌ی جهانی در مورد مقاومت آنتی‌بیوتیکی، گسترش فزاینده‌ی سویه‌های مقاوم به چند دارو<sup>۱</sup> (MDR) در باکتری‌های گرم منفی می‌باشد [۲-۴]. در سال ۲۰۱۷، سازمان بهداشت جهانی<sup>۲</sup> (WHO) فهرستی از پاتوژن‌های باکتریایی مقاوم به آنتی‌بیوتیک را با توجه به نیاز فوری به آنتی‌بیوتیک‌های جدید جهت درمان عفونت‌های ناشی از آن‌ها به سه دسته تقسیم کرده است: اولویت اول یا بحرانی، اولویت دوم یا بالا، و اولویت سوم یا متوسط. گروه اول شامل باکتری‌های MDR می‌باشد که در بیمارستان‌ها، خانه‌های سالمندان و در میان بیمارانی که مراقبت از آنها نیاز

به دستگاه‌هایی مانند ونتیلاتور و کاتتر خون دارد، تهدیدی مهم محسوب می‌شوند. این گروه شامل آسینتوباکتر، سودوموناس و انتروباکتریاسه‌های مختلف (از جمله کلبسیلا، اشریشیا کلای، سراسیا، و پروتئوس) هستند که می‌توانند باعث عفونت‌های شدید و اغلب کشنده مانند عفونت‌های خون و پنومونی شوند [۵]. حضور این باکتری‌های مقاوم، علاوه بر چالش‌های درمانی منجر به افزایش مدت زمان بستری در بیمارستان و متعاقباً افزایش هزینه‌های درمانی بیمارانی نیز می‌شود [۶]. متأسفانه توسعه‌ی داروهای جدید بسیار کندتر از سرعت ظهور مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌باشد که این روند مشکلات بزرگی را برای درمان بالینی عفونت‌های باکتریایی تهدید کننده‌ی سلامت انسان ایجاد کرده است. بنابراین نظارت بر روند مقاومت آنتی‌بیوتیکی بخصوص در کشورهای خاورمیانه و شمال آفریقا به دلیل حجم بالای مسافر، جمعیت زیاد افراد مهاجر، و دسترسی راحت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها بدون نیاز به نسخه پزشک امری بسیار مهم و ضروری می‌باشد [۷-۹]. سودوموناس آئروژینوزا یک پاتوژن فرصت طلب گرم منفی است که معمولاً در محیط‌های بیمارستانی، به‌ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه<sup>۳</sup> (ICU)، یافت می‌شود. این باکتری مسئول عفونت‌های بیمارستانی مختلفی از جمله عفونت‌های ریوی، جریان خون، مجاری ادراری، محل جراحی و عفونت‌های پوست و بافت نرم می‌باشد. درمان عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا معمولاً شامل استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لاکتام، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها (به تنهایی یا ترکیبی) است [۱۰، ۱۱]. علاوه بر مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها، وجود مکانیسم‌های مقاومت متعدد اعم از ذاتی، اکتسابی، و انطباقی در سودوموناس آئروژینوزا درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری را با چالش‌های زیادی

<sup>1</sup> Multidrug-resistant

<sup>2</sup> World Health Organization

<sup>3</sup> Intensive Care Unit

## روش کار

### جمع آوری ایزوله بالینی

در این مطالعه توصیفی مقطعی از ۲۰۰ ایزوله بالینی سودوموناس آئروژینوزا استفاده شد. ایزوله‌ها از نمونه‌های ادرار، تنفسی، زخم، خون، و مایع مغزی نخاعی (CSF) بیماران که در فاصله خرداد ۱۳۹۸ تا اردیبهشت ۱۴۰۲ به بیمارستان‌های اردبیل مراجعه کرده بودند به دست آمدند. این بیمارستان‌ها شامل بیمارستان‌های امام رضا، امام خمینی، علوی، بوعلی، سبلان، فاطمی و قائم بودند. شناسایی اولیه کلنی‌های آبی/سبز سودوموناس آئروژینوزا با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی مانند اکسیداز (+)، کاتالاز (+)، اوره آز (+)، رنگ آمیزی گرم (باسیل گرم منفی)، OF (اکسیداتیو)، IMViC (تنها تست سیترات مثبت) و TSIA (قلیایی/قلیایی (قرمز/قرمز)) و سپس تایید شناسایی با استفاده از تکثیر ناحیه ITS<sup>۵</sup> انجام شد.

### تست حساسیت ضد میکروبی

بررسی حساسیت/مقاومت دارویی ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پیشنهادی توسط CLSI (موسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی)<sup>۶</sup>، پپراسیلین ۱۰۰ میکروگرم، پپراسیلین/تازوباکتام ۱۰/۱۰۰ میکروگرم، سفتازیدیم ۳۰ میکروگرم، سفپیم ۳۰ میکروگرم، آزترئونام ۳۰ میکروگرم، ایمی پنم ۱۰ میکروگرم، مروپنم ۱۰ میکروگرم، آمیکاسین ۳۰ میکروگرم، توبرامایسین ۱۰ میکروگرم، سیپروفلوکساسین ۵ میکروگرم، افلوکساسین ۵ میکروگرم، نورفلوکساسین ۱۰ میکروگرم و لووفلوکساسین ۱۰ میکروگرم (پادتن طب، ایران) با استفاده از روش دیسک دیفیوژن<sup>۷</sup> و کلیستین با استفاده از روش آگار دایلوژن<sup>۸</sup> انجام شد. در روش دیسک دیفیوژن، کدورت باکتریایی

مواجهه کرده است [۱۲]. در یک ایزوله بالینی سودوموناس آئروژینوزا اغلب مکانیسم‌های مختلف مقاومت بصورت همزمان حضور دارند و هر یک از آن‌ها منجر به مقاومت به کلاس‌های خاصی از آنتی‌بیوتیک می‌شوند [۱۳]. یکی از جنبه‌های مهم اهمیت بالینی این باکتری گسترش روبه افزایش سویه‌های مقاوم به چند دارو در بخش‌های مختلف بیمارستان‌ها است، که طبق تعریف مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های<sup>۱</sup> (CDC) سویه MDR سودوموناس آئروژینوزا حداقل به یک آنتی‌بیوتیک در ۳ کلاس آنتی‌بیوتیکی یا بیشتر غیر حساس هستند، سویه‌های مقاوم به طیف گسترده از داروها<sup>۲</sup> (XDR) غیر حساس به حداقل یک آنتی‌بیوتیک در همه کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی بجز ۲ کلاس و یا کمتر می‌باشند و سویه‌های مقاوم به همه داروها<sup>۳</sup> (PDR) غیر حساس به همه آنتی‌بیوتیک‌ها در همه کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی می‌باشند [۱۴]. مطالعات نشان دادند که ۱۳ درصد از عفونت‌های بیمارستانی ناشی از سویه MDR سودوموناس آئروژینوزا می‌باشد. این عفونت‌ها به دلیل گزینه‌های درمانی محدود به یک مشکل بهداشت عمومی جهانی تبدیل شده‌اند [۱۵، ۱۶].

با توجه به شیوع بالای سویه‌های مقاوم به چند دارو سودوموناس آئروژینوزا در مطالعه قبلی ما در اردبیل [۱۴]، نظارت مداوم بر روند مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های بالینی این باکتری به منظور انتخاب بهترین گزینه دارویی برای جلوگیری از شکست درمان ضروری است. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی روند تغییرات مقاومت آنتی‌بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا در طی سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۲ در بیمارستان‌های شهر اردبیل انجام شد.

<sup>4</sup> Cerebrospinal Fluid

<sup>5</sup> 16S-23S rRNA Internal Transcribed Spacer

<sup>6</sup> Clinical and Laboratory Standards Institute

<sup>7</sup> Disk Diffusion

<sup>8</sup> Agar Dilution

<sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention

<sup>2</sup> Extensively Drug-resistant

<sup>3</sup> Pandrug-resistant

استاندارد (نیم مک فارلند معادل CFU/mL)  $10^8 \times 1/5$  از هر ایزوله بالینی سودوموناس آئروژینوزا تهیه و روی محیط مولر هینتون آگار (کوندا، اسپانیا) با استفاده از سواب پخش شد. دیسک‌های آنتی‌بیوتیک روی سطح محیط قرار داده شدند و بعد از ۱۶ تا ۱۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد، قطر هاله عدم رشد اندازه گیری و باکتری‌ها بعنوان حساس یا مقاوم دسته بندی شدند.

برای تعیین الگوی حساسیت مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به کلیستین در روش آگار دایلوژن، سوسپانسیون استاندارد نیم مک فارلند در سالیین به نسبت ۱ به ۱۰ رقیق و ۱۰ میکرولیتر از هر سوسپانسیون باکتریایی رقیق شده روی پلیت‌های حاوی غلظت‌های ۰/۵ تا ۱۶ میکروگرم در میلی لیتر کلیستین ریخته شد. انکوباسیون پلیت‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱۶ تا ۱۸ ساعت انجام شد و مقادیر حداقل غلظت مهاري<sup>۱</sup> (MIC) بیشتر یا مساوی ۴ میکروگرم در میلی لیتر به عنوان سويه‌های مقاوم در نظر گرفته شدند.

### آنالیز آماری

داده‌ها وارد نرم افزار SPSS-16 شدند و نتایج (فراوانی) به صورت درصد ارائه گردید.

### یافته‌ها

در مجموع ۲۰۰ سويه سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از سال ۱۳۹۸ تا سال ۱۴۰۲ مورد مطالعه قرار گرفت که ویژگی‌های آنها به تفکیک سال جداسازی در جدول ۱ فهرست شده است. در کل، بیشترین میزان جداسازی سويه‌های باکتری مربوط به مردان (۵۱/۵٪)، افراد با سن بین ۶۱ تا ۷۵ سال (۳۳/۵٪)، نمونه ادرار (۴۵/۵٪) و بیمارستان امام خمینی (۵۳/۵٪) بود.

میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی سويه‌های سودوموناس آئروژینوزا به تفکیک متغیرهای مختلف در جدول ۲ نشان داده شده است. بالاترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از مردان (۳۳٪) و زنان (۳۴/۵٪) مربوط به ایمی‌پنم بود. بالاترین مقاومت دارویی ایزوله‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا در گروه‌های سنی مختلف مربوط به گروه سنی ۶۱ تا ۷۵ سال و از نمونه‌ها به شرح زیر بود: تنفسی افلوکساسین (۲۸/۵٪)، ادرار افلوکساسین (۵۷/۹٪)، زخم افلوکساسین (۱۴/۲٪)، و خون افلوکساسین (۱۱/۹٪). بالاترین مقاومت دارویی ایزوله‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیمارستان‌های مختلف شهر اردبیل به شرح زیر بود: بیمارستان امام خمینی داروی ایمی‌پنم (۳۵/۵٪)، بیمارستان امام رضا داروی سیپروفلوکساسین (۱۰/۵٪)، بیمارستان بوعلی داروی ایمی‌پنم (۲٪)، بیمارستان علوی داروی نتیل مایسین (۲۵٪) و بیمارستان سبلان داروی ایمی‌پنم (۱/۵٪).

قابل ذکر است شیوع سويه‌های MDR سودوموناس آئروژینوزا در مردان ۲۸٪ و در زنان ۲۸/۵٪ بود. بیشترین میزان جداسازی سويه‌های MDR از افراد با سن بین ۶۱ تا ۷۵ سال (۲۰٪) بود. بسیاری از سويه‌های MDR از نمونه ادرار (۲۲/۵٪) بیماران جداسازی شد و بیمارستان امام خمینی ۲۹/۵٪ از کل موارد MDR را به خود اختصاص داد.

در طی ۴ سال مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به پیراسیلین ۴۵/۵٪، پیراسیلین / تازوباکتام ۳۱٪، سفنازیدیم ۴۴٪، سفیم ۴۶٪، آزترئونام ۱۲٪، ایمی‌پنم ۶۷/۵٪، مروپنم ۵۲٪، آمیکاسین ۴۳٪، توبرامایسین ۴۵/۵٪، نتیل مایسین ۳۹/۲٪، سیپروفلوکساسین ۵۵/۵٪، افلوکساسین ۶۲٪، نورفلوکساسین ۵۳/۵٪، لووفلوکساسین ۵۵/۵٪ و کلیستین ۹٪ بود.

تغییر روند مقاومت دارویی ایزوله‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا در طی ۴ سال در شکل ۱ نشان داده شده است. همانطور که در شکل مشخص

<sup>1</sup> Minimum Inhibitory Concentration

است روند مقاومت دارویی سودوموناس آئروژینوزا در سال چهارم (سال ۱۴۰۱-۱۴۰۲) نسبتاً شدید افزایشی بوده است. در کل، روند ظهور سویه‌های MDR سودوموناس آئروژینوزا نیز افزایشی بود. دوم (یعنی سال ۹۹-۱۳۹۸ و سال ۱۳۹۹-۲۰۰۰) افزایشی، سال بعد (سال ۱۴۰۰-۱۴۰۱) کاهش و مجدداً

جدول ۱. ویژگی‌های ۲۰۰ ایزوله بالینی سودوموناس آئروژینوزا

| متغیرها          | سال ۱۳۹۸-۹۹  | سال ۱۳۹۹-۲۰۰۰ | سال ۱۴۰۰-۰۱  | سال ۱۴۰۱-۰۲  | کل            |
|------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
|                  | (تعداد = ۵۰) | (تعداد = ۵۰)  | (تعداد = ۵۰) | (تعداد = ۵۰) | (تعداد = ۲۰۰) |
| جنس              |              |               |              |              |               |
| مرد              | ۲۱ (۴۲٪)     | ۳۰ (۶۰٪)      | ۲۷ (۵۴٪)     | ۲۵ (۵۰٪)     | ۱۰۳ (۵۱/۵٪)   |
| زن               | ۲۹ (۵۸٪)     | ۲۰ (۴۰٪)      | ۲۳ (۴۶٪)     | ۲۵ (۵۰٪)     | ۹۷ (۴۸/۵٪)    |
| سن               |              |               |              |              |               |
| ۰ تا ۱۲          | ۴ (۸٪)       | ۰             | ۱ (۲٪)       | ۲ (۴٪)       | ۷ (۳/۵٪)      |
| ۱۳ تا ۳۰         | ۲ (۴٪)       | ۲ (۴٪)        | ۶ (۱۲٪)      | ۰            | ۱۰ (۵٪)       |
| ۳۱ تا ۴۵         | ۹ (۱۸٪)      | ۶ (۱۲٪)       | ۶ (۱۲٪)      | ۴ (۸٪)       | ۲۵ (۱۲/۵٪)    |
| ۴۶ تا ۶۰         | ۲۰ (۴۰٪)     | ۱۱ (۲۲٪)      | ۱۰ (۲۰٪)     | ۱۵ (۳۰٪)     | ۵۶ (۲۸٪)      |
| ۶۱ تا ۷۵         | ۶ (۱۲٪)      | ۲۳ (۴۶٪)      | ۱۷ (۳۴٪)     | ۲۱ (۴۲٪)     | ۶۷ (۳۳/۵٪)    |
| بالتر از ۷۵      | ۹ (۱۸٪)      | ۸ (۱۶٪)       | ۱۰ (۲۰٪)     | ۸ (۱۶٪)      | ۳۵ (۱۷/۵٪)    |
| نمونه            |              |               |              |              |               |
| تنفسی            | ۳ (۶٪)       | ۱۶ (۳۲٪)      | ۱۸ (۳۶٪)     | ۱۶ (۳۲٪)     | ۵۳ (۲۶/۵٪)    |
| ادرار            | ۲۸ (۵۶٪)     | ۲۶ (۵۲٪)      | ۲۲ (۴۴٪)     | ۱۵ (۳۰٪)     | ۹۱ (۴۵/۵٪)    |
| زخم              | ۷ (۱۴٪)      | ۵ (۱۰٪)       | ۶ (۱۲٪)      | ۱۲ (۲۴٪)     | ۳۰ (۱۵٪)      |
| خون              | ۱۲ (۲۴٪)     | ۲ (۴٪)        | ۴ (۸٪)       | ۷ (۱۴٪)      | ۲۵ (۱۲/۵٪)    |
| مایع مغزی- نخاعی | ۰            | ۱ (۲٪)        | ۰            | ۰            | ۱ (۰/۵٪)      |
| بیمارستان        |              |               |              |              |               |
| امام خمینی       | ۲۵ (۵۰٪)     | ۱۹ (۳۸٪)      | ۳۲ (۶۴٪)     | ۳۱ (۶۲٪)     | ۱۰۷ (۵۳/۵٪)   |
| امام رضا         | ۰            | ۹ (۱۸٪)       | ۸ (۱۶٪)      | ۷ (۱۴٪)      | ۲۴ (۱۲٪)      |
| بوعلی            | ۴ (۸٪)       | ۰             | ۰            | ۲ (۴٪)       | ۶ (۳٪)        |
| علوی             | ۱۸ (۳۶٪)     | ۲۱ (۴۲٪)      | ۵ (۱۰٪)      | ۱۰ (۲۰٪)     | ۵۴ (۲۷٪)      |
| فاطمی            | ۱ (۲٪)       | ۱ (۲٪)        | ۰            | ۰            | ۲ (۱٪)        |
| قائم             | ۱ (۲٪)       | ۰             | ۰            | ۰            | ۱ (۰/۵٪)      |
| سبلان            | ۱ (۲٪)       | ۰             | ۵ (۱۰٪)      | ۰            | ۶ (۳٪)        |

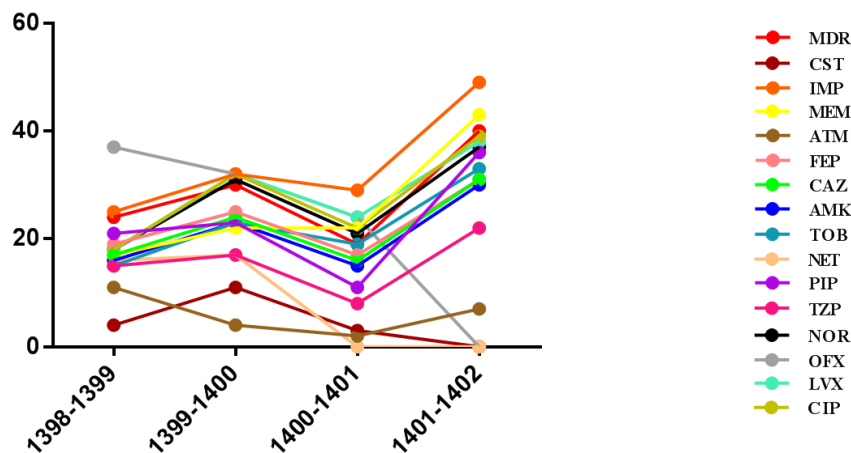
جدول ۲. الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به تفکیک متغیرهای مختلف

| متغیرها | میزان مقاومت به آنتی بیوتیک ها<br>(تعداد/درصد)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| جنس     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| مرد     | پیپراسیلین ۴۱ (۲۰/۵٪)، سفتراییدیم ۳۹ (۱۹/۵٪)، پیپراسیلین/تازوباکتام ۲۵ (۱۲/۵٪)، ایمپنم ۶۶ (۳۳٪)، مروپنم ۵۱ (۲۵/۵٪)، آرترونام ۱۱ (۵/۵٪)، سفپیم ۴۳ (۲۱/۵٪)، آمیکاسین ۳۸ (۱۹٪)، توبرامایسین ۴۱ (۲۰/۵٪)، افلوکساسین ۴۷ (۳۱/۷٪)، نورفلوکساسین ۵۶ (۲۸٪)، لووفلوکساسین ۵۸ (۲۹٪)، سیپروفلوکساسین ۵۷ (۲۸/۵٪)، نتیل مایسین ۱۴ (۱۶/۶٪)، کلیستین ۱۲ (۶٪)، مقاومت چند دارویی ۵۶ (۲۸٪) |
| زن      | پیپراسیلین ۵۰ (۲۵٪)، سفتراییدیم ۴۹ (۲۴/۵٪)، پیپراسیلین/تازوباکتام ۳۷ (۱۸/۵٪)، ایمپنم ۶۹ (۳۴/۵٪)، مروپنم ۵۳ (۲۶/۵٪)، آرترونام ۱۳ (۶/۵٪)، سفپیم ۴۹ (۲۴/۵٪)، آمیکاسین ۴۶ (۲۳٪)، توبرامایسین ۴۹ (۲۴/۲٪)، افلوکساسین ۴۶ (۳۱٪)، نورفلوکساسین ۵۱ (۲۵/۵٪)، لووفلوکساسین ۵۴ (۲۷٪)، سیپروفلوکساسین ۵۴ (۲۷٪)، نتیل مایسین ۱۹ (۲۲/۶٪)، کلیستین ۶ (۳٪)، مقاومت چند دارویی ۵۷ (۲۸/۵٪)  |
| سن      | ۰ تا ۱۲: پیپراسیلین ۳ (۱/۵٪)، سفتراییدیم ۱ (۰/۵٪)، پیپراسیلین/تازوباکتام ۲ (۱٪)، ایمپنم ۶ (۳٪)، مروپنم ۴ (۲٪)، آرترونام ۰ (۰٪)، سفپیم ۲ (۱٪)، آمیکاسین ۱ (۰/۵٪)، توبرامایسین ۱ (۰/۵٪)، افلوکساسین ۳ (۲٪)، نورفلوکساسین ۱ (۰/۵٪)، لووفلوکساسین ۱ (۰/۵٪)، سیپروفلوکساسین ۱ (۰/۵٪)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱٪)، کلیستین ۱ (۰/۵٪)، مقاومت چند دارویی ۳ (۱/۵٪)                      |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ۱۳ تا ۳۰         | پیراسیلین ۳ (۱/۵)، سفتازیدیم ۳ (۱/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۳ (۱/۵)، ای‌پی‌پنم ۴ (۲)، مروپنم ۳ (۱/۵)، آزرثونام ۲ (۱/۱)، سفیم ۳ (۱/۵)، آمیکاسین ۳ (۱/۵)، توبرامایسین ۳ (۱/۵)، افلوکساسین ۳ (۲)، نورفلوکساسین ۳ (۱/۵)، لوفلوکساسین ۴ (۲)، سیپروفلوکساسین ۳ (۱/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۰ (۰)، مقاومت چند دارویی ۴ (۲)                                        |
|                  | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۹ (۵/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۵ (۲/۵)، ای‌پی‌پنم ۱۵ (۷/۵)، مروپنم ۱۰ (۵)، آزرثونام ۴ (۲)، سفیم ۷ (۳/۵)، آمیکاسین ۸ (۴)، توبرامایسین ۸ (۴)، افلوکساسین ۱۳ (۸/۷)، نورفلوکساسین ۱۱ (۵/۵)، لوفلوکساسین ۱۱ (۵/۵)، سیپروفلوکساسین ۱۱ (۵/۵)، نتیل مایسین ۵ (۵/۹)، کلیستین ۰ (۰)، مقاومت چند دارویی ۱۳ (۶/۵)                                 |
| ۴۶ تا ۶۰         | پیراسیلین ۲۸ (۱۴)، سفتازیدیم ۲۷ (۱۳/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲۱ (۱۰/۵)، ای‌پی‌پنم ۳۸ (۱۹)، مروپنم ۲۸ (۱۴)، آزرثونام ۸ (۴)، سفیم ۲۷ (۱۳/۵)، آمیکاسین ۲۵ (۱۲/۵)، توبرامایسین ۲۴ (۱۲)، افلوکساسین ۳۰ (۲۰/۲)، نورفلوکساسین ۳۳ (۱۶/۵)، لوفلوکساسین ۳۳ (۱۶/۵)، سیپروفلوکساسین ۳۳ (۱۶/۵)، نتیل مایسین ۱۰ (۱۱/۹)، کلیستین ۹ (۴/۵)، مقاومت چند دارویی ۳۳ (۱۶/۵)            |
|                  | پیراسیلین ۳۳ (۱۶/۵)، سفتازیدیم ۳۱ (۱۵/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲۱ (۱۰/۵)، ای‌پی‌پنم ۴۸ (۲۴)، مروپنم ۳۹ (۱۹/۵)، آزرثونام ۳۹ (۳)، سفیم ۳۶ (۱۸)، آمیکاسین ۳۱ (۱۵/۵)، توبرامایسین ۳۵ (۱۷/۵)، افلوکساسین ۲۶ (۱۷/۵)، نورفلوکساسین ۳۹ (۱۹/۵)، لوفلوکساسین ۴۲ (۲۱)، سیپروفلوکساسین ۴۲ (۲۱)، نتیل مایسین ۸ (۹/۵)، کلیستین ۳ (۱/۵)، مقاومت چند دارویی ۴۰ (۲۰)               |
| ۶۱ تا ۷۵         | پیراسیلین ۱۷ (۸/۵)، سفتازیدیم ۱۷ (۸/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۱۰ (۵)، ای‌پی‌پنم ۲۴ (۱۲)، مروپنم ۲۰ (۱۰)، آزرثونام ۴ (۲)، سفیم ۱۷ (۸/۵)، آمیکاسین ۱۶ (۸)، توبرامایسین ۱۹ (۹/۵)، افلوکساسین ۱۸ (۱۲/۱)، نورفلوکساسین ۲۰ (۱۰)، لوفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، سیپروفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، نتیل مایسین ۸ (۹/۵)، کلیستین ۵ (۲/۵)، مقاومت چند دارویی ۲۰ (۱۰)                        |
|                  | پیراسیلین ۳۷ (۱۸/۵)، سفتازیدیم ۳۴ (۱۷)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲۴ (۱۲)، ای‌پی‌پنم ۴۴ (۲۲)، مروپنم ۳۹ (۱۹/۵)، آزرثونام ۶ (۳)، سفیم ۳۴ (۱۷)، آمیکاسین ۳۵ (۱۷/۵)، توبرامایسین ۳۸ (۱۷/۵)، کنترل گرد ۳۸ (۱۹)، افلوکساسین ۲۴ (۲۸/۵)، نورفلوکساسین ۳۸ (۱۹)، لوفلوکساسین ۴۰ (۲۰)، سیپروفلوکساسین ۳۹ (۱۹/۵)، نتیل مایسین ۱۲ (۱۴/۲)، کلیستین ۰ (۰)، مقاومت چند دارویی ۳۶ (۱۸) |
| بالتر از ۷۵      | پیراسیلین ۲۹ (۱۴/۵)، سفتازیدیم ۳۰ (۱۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲۰ (۱۰)، ای‌پی‌پنم ۵۶ (۲۸)، مروپنم ۳۷ (۱۸/۵)، آزرثونام ۱۲ (۶)، سفیم ۳۴ (۱۷)، آمیکاسین ۳۷ (۱۳/۵)، توبرامایسین ۲۹ (۱۴/۵)، افلوکساسین ۴۷ (۵۵/۹)، نورفلوکساسین ۴۲ (۲۱)، لوفلوکساسین ۴۵ (۲۲/۵)، سیپروفلوکساسین ۴۵ (۲۲/۵)، نتیل مایسین ۱۴ (۱۶/۶)، کلیستین ۱۴ (۷)، مقاومت چند دارویی ۴۵ (۲۲/۵)              |
|                  | پیراسیلین ۱۸ (۹)، سفتازیدیم ۱۶ (۸)، پیراسیلین/تازوباکتام ۱۲ (۶)، ای‌پی‌پنم ۲۴ (۱۲)، مروپنم ۱۹ (۹/۵)، آزرثونام ۴ (۲)، سفیم ۱۶ (۸)، آمیکاسین ۱۵ (۷/۵)، توبرامایسین ۱۵ (۷/۵)، افلوکساسین ۱۲ (۱۴/۲)، نورفلوکساسین ۱۹ (۹/۵)، لوفلوکساسین ۱۸ (۹)، سیپروفلوکساسین ۱۸ (۹)، نتیل مایسین ۵ (۵/۹)، کلیستین ۲ (۱)، مقاومت چند دارویی ۲۴ (۱۲)                                  |
| نمونه زخم        | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۸ (۴)، پیراسیلین/تازوباکتام ۶ (۳)، ای‌پی‌پنم ۱۱ (۵/۵)، مروپنم ۹ (۴/۵)، آزرثونام ۲ (۱)، سفیم ۸ (۴)، آمیکاسین ۷ (۳/۵)، توبرامایسین ۸ (۴)، افلوکساسین ۱۰ (۱۱/۹)، نورفلوکساسین ۸ (۴)، لوفلوکساسین ۹ (۴/۵)، سیپروفلوکساسین ۹ (۴/۵)، نتیل مایسین ۲ (۲/۳)، کلیستین ۲ (۱)، مقاومت چند دارویی ۸ (۴)                                           |
|                  | پیراسیلین ۰ (۰)، سفتازیدیم ۰ (۰)، پیراسیلین/تازوباکتام ۰ (۰)، ای‌پی‌پنم ۰ (۰)، مروپنم ۰ (۰)، آزرثونام ۰ (۰)، سفیم ۰ (۰)، آمیکاسین ۰ (۰)، توبرامایسین ۰ (۰)، افلوکساسین ۰ (۰)، نورفلوکساسین ۰ (۰)، لوفلوکساسین ۰ (۰)، سیپروفلوکساسین ۰ (۰)، نتیل مایسین ۰ (۰)، کلیستین ۰ (۰)، مقاومت چند دارویی ۰ (۰)                                                              |
| مایع مغزی- نخاعی | پیراسیلین ۵۰ (۲۵)، سفتازیدیم ۴۷ (۲۳/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۳۴ (۱۷)، ای‌پی‌پنم ۷۰ (۳۵/۵)، مروپنم ۵۳ (۲۶/۵)، آزرثونام ۱۳ (۶/۵)، سفیم ۴۷ (۲۳/۵)، آمیکاسین ۴۴ (۲۲)، توبرامایسین ۴۶ (۲۳)، افلوکساسین ۴۱ (۲۷/۷)، نورفلوکساسین ۵۳ (۲۶/۵)، لوفلوکساسین ۵۷ (۲۸/۵)، سیپروفلوکساسین ۵۴ (۲۷)، نتیل مایسین ۹ (۱۰/۷)، کلیستین ۸ (۴)، مقاومت چند دارویی ۵۹ (۲۹/۵)              |
|                  | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۹ (۴/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲ (۱)، ای‌پی‌پنم ۱۹ (۹/۵)، مروپنم ۱۲ (۶)، آزرثونام ۳ (۱/۵)، سفیم ۱۱ (۵/۵)، آمیکاسین ۷ (۳/۵)، توبرامایسین ۱۰ (۵/۵)، افلوکساسین ۱۵ (۱۰/۱)، نورفلوکساسین ۱۹ (۹/۵)، لوفلوکساسین ۲۰ (۱۰)، سیپروفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۵ (۲/۵)، مقاومت چند دارویی ۱۶ (۸)                          |
| امام خمینی       | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۹ (۴/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲ (۱)، ای‌پی‌پنم ۱۹ (۹/۵)، مروپنم ۱۲ (۶)، آزرثونام ۳ (۱/۵)، سفیم ۱۱ (۵/۵)، آمیکاسین ۷ (۳/۵)، توبرامایسین ۱۰ (۵/۵)، افلوکساسین ۱۵ (۱۰/۱)، نورفلوکساسین ۱۹ (۹/۵)، لوفلوکساسین ۲۰ (۱۰)، سیپروفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۵ (۲/۵)، مقاومت چند دارویی ۱۶ (۸)                          |
|                  | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۹ (۴/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲ (۱)، ای‌پی‌پنم ۱۹ (۹/۵)، مروپنم ۱۲ (۶)، آزرثونام ۳ (۱/۵)، سفیم ۱۱ (۵/۵)، آمیکاسین ۷ (۳/۵)، توبرامایسین ۱۰ (۵/۵)، افلوکساسین ۱۵ (۱۰/۱)، نورفلوکساسین ۱۹ (۹/۵)، لوفلوکساسین ۲۰ (۱۰)، سیپروفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۵ (۲/۵)، مقاومت چند دارویی ۱۶ (۸)                          |
| امام رضا         | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۹ (۴/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲ (۱)، ای‌پی‌پنم ۱۹ (۹/۵)، مروپنم ۱۲ (۶)، آزرثونام ۳ (۱/۵)، سفیم ۱۱ (۵/۵)، آمیکاسین ۷ (۳/۵)، توبرامایسین ۱۰ (۵/۵)، افلوکساسین ۱۵ (۱۰/۱)، نورفلوکساسین ۱۹ (۹/۵)، لوفلوکساسین ۲۰ (۱۰)، سیپروفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۵ (۲/۵)، مقاومت چند دارویی ۱۶ (۸)                          |
|                  | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۹ (۴/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲ (۱)، ای‌پی‌پنم ۱۹ (۹/۵)، مروپنم ۱۲ (۶)، آزرثونام ۳ (۱/۵)، سفیم ۱۱ (۵/۵)، آمیکاسین ۷ (۳/۵)، توبرامایسین ۱۰ (۵/۵)، افلوکساسین ۱۵ (۱۰/۱)، نورفلوکساسین ۱۹ (۹/۵)، لوفلوکساسین ۲۰ (۱۰)، سیپروفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۵ (۲/۵)، مقاومت چند دارویی ۱۶ (۸)                          |
| بیمارستان        | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۹ (۴/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲ (۱)، ای‌پی‌پنم ۱۹ (۹/۵)، مروپنم ۱۲ (۶)، آزرثونام ۳ (۱/۵)، سفیم ۱۱ (۵/۵)، آمیکاسین ۷ (۳/۵)، توبرامایسین ۱۰ (۵/۵)، افلوکساسین ۱۵ (۱۰/۱)، نورفلوکساسین ۱۹ (۹/۵)، لوفلوکساسین ۲۰ (۱۰)، سیپروفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۵ (۲/۵)، مقاومت چند دارویی ۱۶ (۸)                          |
|                  | پیراسیلین ۷ (۳/۵)، سفتازیدیم ۹ (۴/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲ (۱)، ای‌پی‌پنم ۱۹ (۹/۵)، مروپنم ۱۲ (۶)، آزرثونام ۳ (۱/۵)، سفیم ۱۱ (۵/۵)، آمیکاسین ۷ (۳/۵)، توبرامایسین ۱۰ (۵/۵)، افلوکساسین ۱۵ (۱۰/۱)، نورفلوکساسین ۱۹ (۹/۵)، لوفلوکساسین ۲۰ (۱۰)، سیپروفلوکساسین ۲۱ (۱۰/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۵ (۲/۵)، مقاومت چند دارویی ۱۶ (۸)                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| پیراسیلین ۲ (۱/۱)، سفنازیدیم ۰ (۰/۰)، پیراسیلین/تازوباکتام ۱ (۰/۵)، ایمپنم ۴ (۲/۰)، مروپنم ۳ (۱/۵)، آزرثونام ۰ (۰/۰)، سفپیم ۱ (۰/۵)، آمیکاسین ۱ (۰/۵)، توبرامایسین ۱ (۰/۵)، افلوکساسین ۲ (۱/۳)، نورفلوکساسین ۱ (۰/۵)، لوفلوکساسین ۱ (۰/۵)، سیپروفلوکساسین ۱ (۰/۵)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۲ (۱/۱)، مقاومت چند دارویی ۳ (۱/۵)                    | بوعلی |
| پیراسیلین ۳۰ (۱/۵)، سفنازیدیم ۳۱ (۱/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۲۴ (۱/۲)، ایمپنم ۳۹ (۱۹/۵)، مروپنم ۳۴ (۱۷/۰)، آزرثونام ۸ (۰/۴)، سفپیم ۳۱ (۱/۵)، آمیکاسین ۳۰ (۱/۵)، توبرامایسین ۳۱ (۱/۵)، افلوکساسین ۳۱ (۲۰/۹)، نورفلوکساسین ۳۳ (۱۶/۵)، لوفلوکساسین ۳۲ (۱/۶)، سیپروفلوکساسین ۳۳ (۱/۶)، نتیل مایسین ۲۱ (۲/۵)، کلیستین ۲ (۱/۱)، مقاومت چند دارویی ۳۳ (۱۶/۵) | علوی  |
| پیراسیلین ۰ (۰/۰)، سفنازیدیم ۰ (۰/۰)، پیراسیلین/تازوباکتام ۰ (۰/۰)، ایمپنم ۰ (۰/۰)، مروپنم ۰ (۰/۰)، آزرثونام ۰ (۰/۰)، سفپیم ۰ (۰/۰)، آمیکاسین ۰ (۰/۰)، توبرامایسین ۰ (۰/۰)، افلوکساسین ۱ (۰/۶)، نورفلوکساسین ۰ (۰/۰)، لوفلوکساسین ۰ (۰/۰)، سیپروفلوکساسین ۰ (۰/۰)، نتیل مایسین ۰ (۰/۰)، کلیستین ۰ (۰/۰)، مقاومت چند دارویی ۰ (۰/۰)                    | فاطمی |
| پیراسیلین ۰ (۰/۰)، سفنازیدیم ۰ (۰/۰)، پیراسیلین/تازوباکتام ۰ (۰/۰)، ایمپنم ۰ (۰/۰)، مروپنم ۰ (۰/۰)، آزرثونام ۰ (۰/۰)، سفپیم ۰ (۰/۰)، آمیکاسین ۰ (۰/۰)، توبرامایسین ۰ (۰/۰)، افلوکساسین ۱ (۰/۶)، نورفلوکساسین ۰ (۰/۰)، لوفلوکساسین ۰ (۰/۰)، سیپروفلوکساسین ۰ (۰/۰)، نتیل مایسین ۰ (۰/۰)، کلیستین ۰ (۰/۰)، مقاومت چند دارویی ۰ (۰/۰)                    | قائم  |
| پیراسیلین ۲ (۱/۱)، سفنازیدیم ۱ (۰/۵)، پیراسیلین/تازوباکتام ۱ (۰/۵)، ایمپنم ۳ (۱/۵)، مروپنم ۲ (۱/۰)، آزرثونام ۰ (۰/۰)، سفپیم ۲ (۱/۱)، آمیکاسین ۲ (۱/۱)، توبرامایسین ۲ (۱/۱)، افلوکساسین ۲ (۱/۳)، نورفلوکساسین ۱ (۰/۵)، لوفلوکساسین ۲ (۱/۱)، سیپروفلوکساسین ۲ (۱/۱)، نتیل مایسین ۱ (۱/۱)، کلیستین ۱ (۰/۵)، مقاومت چند دارویی ۲ (۱/۱)                    | سبلان |

\*آنتی‌بیوتیک‌های افلوکساسین و نتیل مایسین به ترتیب در ۱۴۸ و ۸۴ نمونه بررسی شدند



شکل ۱. روند مقاومت آنتی‌بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا از ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۲

پیراسیلین: PIP، پیراسیلین-تازوباکتام: TZP، سفنازیدیم: CAZ، سفپیم: FEP، آزرثونام: ATM، ایمپنم: IMP، مروپنم: MEM، آمیکاسین: AMK، توبرامایسین: TOB، نتیل مایسین: NET، سیپروفلوکساسین: CIP، افلوکساسین: OFX، نورفلوکساسین: NOR، لوفلوکساسین: LVX، کلیستین: CST.

## بحث

نمونه به شمار می‌آید. برای درمان پنومونی سودوموناس آئروژینوزا یکی از آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم، سفپیم، پیراسیلین/تازوباکتام، مروپنم، ایمپنم، آزرثونام به علاوه یکی از موارد زیر در صورت درمان بصورت ترکیبی استفاده می‌شود: توبرامایسین، جنتامایسین، لوفلوکساسین، سیپروفلوکساسین، و آمیکاسین [۱۷]. در این مطالعه میزان مقاومت سویه‌های جدا شده از نمونه‌های تنفسی به آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم، سفپیم، پیراسیلین/تازوباکتام، مروپنم، ایمپنم، آزرثونام،

سودوموناس آئروژینوزا یکی از علل شایع عفونت‌های بیمارستانی است. تخمین زده می‌شود که این باکتری مسئول ۷/۱ تا ۷/۳٪ از عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی است [۱۷]. یکی از مهمترین عفونت ناشی از سودوموناس آئروژینوزا پنومونی است و این باکتری شایعترین ارگانیسم گرم منفی است که در پنومونی بیمارستانی شناسایی شده است [۱۷]. در این مطالعه ۲۶/۵٪ از باکتری‌ها از نمونه‌های تنفسی بدست آمدند که به لحاظ فراوانی دومین

توبرامایسین، لووفلوکساسین، سیپروفلوکساسین، و آمیکاسین به ترتیب ۱۷، ۱۲، ۱۹/۵، ۲۲، ۳، ۱۹، ۲۰، ۱۹/۵ و ۱۷/۵ درصد بود. گزینه‌های درمانی مناسب برای درمان پنومونی ناشی از سویه‌های MDR سودوموناس آئروژینوزا شامل سفتولوزان / تازوباکتام، سفتازیدیم / آویباکتام، ایمپی پنم / سیلاستاتین / رلباکتام، و سفیدروکل می‌باشند [۱۷]. میزان مقاومت سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به آنتی‌بیوتیک‌های فوق در بیمارستان‌های اردبیل مشخص نیست، این درحالیست که در این مطالعه ۱۸ درصد از سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از نمونه‌های تنفسی MDR بودند. عفونت مجاری ادراری دومین نوع شایع عفونت در بدن انسان است و سودوموناس آئروژینوزا یک اوروپاتوژن مهمی است که با ۷ تا ۱۲٪ از عفونت‌های بیمارستانی دستگاه ادراری معمولاً بدنبال کاتتریزاسیون یا جراحی مرتبط است [۱۸]. در مطالعه حاضر نیز بیشترین میزان جداسازی سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا مربوط به نمونه ادرار بود (۴۵/۵٪). شیوع سویه‌های MDR سودوموناس آئروژینوزا در نمونه‌های ادرار در بیمارستان‌های اردبیل ۲۲/۵ درصد بود. سفتازیدیم، سفتازیدیم / آویباکتام، سفتولوزان / تازوباکتام، پیراسیلین / تازوباکتام، آمینو گلیکوزیدها، و پلی میکسین‌ها برای درمان عفونت‌های ادراری ناشی از سویه‌های MDR سودوموناس آئروژینوزا استفاده می‌شوند. سفپیم، کارباپنم‌ها، و فلوروکینولون‌ها هم برای درمان عفونت‌های ادراری کاربرد دارند [۱۹]. بر اساس نتایج این مطالعه، از بین عوامل ضدمیکروبی فوق آمینو گلیکوزیدها، فلوروکینولون‌ها، و کارباپنم‌ها احتمالاً به دلیل مقاومت بالای باکتری در برابر آن‌ها برای درمان عفونت‌های ادراری ناشی از این باکتری در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های اردبیل مفید نمی‌باشند.

عفونت‌های خون ایجاد شده توسط سودوموناس آئروژینوزا بعنوان یک نگرانی مهم در مراکز درمانی محسوب می‌شوند. این باکتری مسئول تعداد قابل توجهی از باکتری‌ها بوده و پس از *شریشیا کلی* و گونه‌های *کلبسیلا* رتبه سوم را در بین باکتری‌های گرم منفی جدا شده از عفونت‌های خون بیمارستانی و در بین همه پاتوژن‌ها رتبه هفتم را دارد [۲۰]. باکتری‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا دارای پیش آگهی ضعیف، سیر سریع پیشرونده و میزان مرگ و میر بالا است. اخیراً، مرگ و میر مرتبط با عفونت‌های خون توسط سودوموناس آئروژینوزا ۲۶/۸ درصد گزارش شده است [۲۱]. در این مطالعه، ۱۲/۵ درصد از سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا از نمونه‌های خون جداسازی شدند. از بین آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای درمان باکتری‌های و سپسیس ناشی از سودوموناس آئروژینوزا پیشنهاد می‌شوند، یعنی پیراسیلین / تازوباکتام، تیکارسیلین / کلاولانات، سفتازیدیم، سفپیم، سفوپرازون، آزترئونام، مروپنم، و سفتازیدیم / آویباکتام [۱۲]، و در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، به دلیل مقاومت پایین باکتری نسبت به آنها هنوز هم برای درمان عفونت‌های خونی ناشی از سودوموناس آئروژینوزا در اردبیل می‌توانند موثر واقع شوند.

سودوموناس آئروژینوزا نقش مهمی در ایجاد عفونت‌های زخم سوختگی ایفا می‌کند و تقریباً یک سوم از کل عفونت‌های مربوط به سوختگی را تشکیل می‌دهد. علیرغم وجود آنتی‌بیوتیک‌های جدید با فعالیت وسیع الطیف، این عفونت‌ها به دلیل مقاومت در برابر درمان بدنام هستند و می‌توانند منجر به عوارض شدید و در برخی موارد مرگ و میر شوند [۲۲]. در این مطالعه، ۱۵٪ از سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا از نمونه‌های زخم جداسازی شدند. پیراسیلین / تازوباکتام، سفتازیدیم، سفوپرازون، لووفلوکساسین، مروپنم، ایمپی پنم / سیلاستاتین، سفتازیدیم / آویباکتام، و کلیستین برای درمان

عفونت‌های پوست و بافت نرم سودوموناسی کاربرد دارند [۱۲]. از بین عوامل ضد میکروبی تست شده در این مطالعه آزرئونام (۲٪) و کلیستین (۱٪) برای درمان این نوع عفونت‌ها در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان‌های اردبیل مناسب می‌باشند.

مننژیت ناشی از سودوموناس آئروژینوزا بسیار نادر می‌باشد. این عفونت بیمارستانی اغلب از طریق کاتتر ونتریکولار<sup>۱</sup> ایجاد شده و در اکثر موارد منجر به مرگ بیمار می‌شود. برخی از داروها مانند سفالوسپورین‌ها، کینولون‌ها، کارباپنم‌ها، آمینو گلیکوزیدها، و کلیستین (اغلب بصورت داخل نخاعی) در درمان مننژیت ناشی از سودوموناس آئروژینوزا استفاده می‌شوند [۲۳]. در مطالعه‌ی ما تنها یک (۵/۰٪) سویه سودوموناس آئروژینوزا از مایع CSF ایزوله شد که به تمام آنتی‌بیوتیک‌های تست‌شده حساس بود.

اگرچه بتا-لاکتام‌ها ستون فقرات درمان تجربی برای عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا هستند، اما اپیدمیولوژی جغرافیایی/ مکانی مقاومت باکتری به این داروها باید یکی از مهمترین عوامل تعیین کننده برای انتخاب درمان باشد [۱۲]. همانطور که در شکل ۱ مشخص است روند مقاومت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به بتا-لاکتام‌ها صعودی است بطوریکه در بین تمام آنتی‌بیوتیک‌ها میزان مقاومت به ایمپنم بالاتر می‌باشد. همچنین مقاومت سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به کلیستین، به عنوان آخرین خط دارویی در درمان باکتری‌های گرم منفی، در اردبیل (۹٪) نسبت به سایر شهرهای ایران از جمله اهواز، تهران، اصفهان (۳/۱٪)، تبریز (۲٪)، همدان (۳/۹٪)، اصفهان و شیراز (۷٪) بالا می‌باشد. مصرف غیربالینی کلیستین در دامپزشکی در استان اردبیل، که فعالیت دامپروری در آن بسیار رایج است، از جمله علل مقاومت بالا به این آنتی‌بیوتیک می‌تواند باشد [۲۴، ۱۱].

بطور کلی نتایج این مطالعه نشان‌دهنده‌ی افزایش روند مقاومت آنتی‌بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا در اردبیل طی سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۲ می‌باشد. این افزایش مقاومت، به‌ویژه در برابر آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم، سفالوسپورین‌های نسل چهارم و فلوروکینولون‌ها، نگرانی‌های جدی در مدیریت عفونت‌های ناشی از این باکتری ایجاد کرده است. در مطالعات مشابه انجام‌شده در سایر نقاط جهان، روندی مشابه مشاهده شده است که نشان‌دهنده یک تهدید جهانی در زمینه درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری سودوموناس آئروژینوزا می‌باشد [۲۵]. مطالعات مشابه انجام شده در ایران نیز این روند افزایشی مقاومت سودوموناس آئروژینوزا را تأیید می‌کنند. به عنوان مثال، بررسی‌های انجام‌شده در بیمارستان‌های تهران و مشهد نشان داده است که مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به کارباپنم‌ها طی سال‌های اخیر از ۵۰ به بیش از ۷۰ درصد افزایش یافته است [۲۷، ۲۶]. شروع پاندمی ویروس کووید-۱۹ در اواخر سال ۱۳۹۸ در ایران و به دنبال آن مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها، افزایش شمار بیماران بستری در ICU، افزایش اسهال استفاده از ضد عفونی‌کننده‌ها، افزایش انتقال عفونت و همچنین کاهش کنترل عفونت‌ها در بسیاری از بیمارستان‌ها، می‌تواند از دلایل افزایش ناگهانی روند مقاومت در اکثر آنتی‌بیوتیک‌های سودوموناس آئروژینوزا طی سال‌های ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ باشد [۳۰-۲۸]. به علاوه تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مانند کارباپنم‌ها و سفالوسپورین‌ها منجر به افزایش فشار انتخابی وارد بر جمعیت باکتریایی شده که در نتیجه آن سویه‌های مقاوم بر سویه‌های حساس غالب شدند [۳۱]. نکته قابل توجه در این مطالعه، کاهش موقت روند مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ می‌باشد. این نوسان ممکن است به عواملی از جمله اجرای موقت سیاست‌های کنترل مصرف آنتی‌بیوتیک، تغییر در پروتکل‌های درمانی بیمارستان‌ها، یا افزایش نظارت

<sup>1</sup> Ventricular Catheter

بر مصرف داروها وابسته باشد که نیاز به بررسی‌های بیشتر می‌باشد [۳۲]. با این حال، بازگشت مجدد روند افزایشی نشان می‌دهد که این مداخلات کافی نبوده و یا به درستی ادامه نیافته است. علاوه بر این، احتمال ظهور سویه‌های جدید با مکانیسم‌های مقاومت پیچیده‌تر می‌تواند در افزایش مجدد مقاومت آنتی‌بیوتیکی نقش داشته باشد. بنابراین، تدوین راهبردهای جدید برای کنترل عفونت‌های بیمارستانی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی و افزایش نظارت بر مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در مراکز درمانی اردبیل از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

### نتیجه‌گیری

مقاومت دارویی یک مشکل عمده برای تمام کشورها با سطوح درآمدی مختلف محسوب می‌شود، گسترش آن مرز کشورها را به رسمیت نمی‌شناسد و هزینه‌های قابل توجهی را برای سیستم بهداشت و درمان و اقتصاد ملی هر کشوری به بار می‌آورد. این بحران در حال ظهور عمدتاً توسط استفاده نادرست و

یا استفاده بیش از حد از داروهای ضد میکروبی برای پیشگیری، کنترل و درمان، عفونت‌ها در انسان، حیوانات و گیاهان تسریع می‌شود. مطالعه حاضر نیز اثبات کرد روند مقاومت سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران در اردبیل نسبت به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها در طی ۴ سال سیر صعودی دارد. بنابراین برای کنترل این روند افزایشی رعایت موارد زیر الزامی است: ۱) افزایش آگاهی عمومی درباره‌ی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و عواقب مربوط به آن، ۲) تجویز درست و استفاده معقول از آنتی‌بیوتیک‌ها و ۳) پایش مداوم روند مقاومت باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف و مکانیسم‌های مقاومت.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح کمیته تحقیقات دانشجویی و مصوب معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، با کد سند ۴۰۲۰۰۶۶۰ و کد اخلاق IR.ARUMS.REC.1402.335 می‌باشد.

### References

- 1- Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655.
- 2- Hakanen A, Jalava J, Kaartinen L. National action plan on antimicrobial resistance 2017–2021, Ministry of Social Affairs and Health, Helsinki 2017;12: 16-17.
- 3- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Government of the United Kingdom. 2016: 10-12.
- 4- Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(1):55-65.
- 5- World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. WHO; [Cited 24 October 2017]. Available from. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>
- 6- Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;21;18(6):596.
- 7- Liu L, Liu B, Li Y, Zhang W. Successful control of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* using antibiotic stewardship and infection control programs at a Chinese university hospital: a 6-year prospective study. *Infect Drug Resist*. 2018;637-46.
- 8- Wang Y, Ma J, Li W, Liu M, Ding Y. Five-year surveillance of antimicrobial resistance changes and epidemiological characteristics in *Pseudomonas aeruginosa*: a retrospective study in a Chinese city hospital. *Jundishapur J Microbiol*. 2021;14(11).

- 9- Al-Orphaly M, Hadi HA, Eltayeb FK, Al-Hail H, Samuel BG, Sultan AA, et al. Epidemiology of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Middle East and North Africa Region. *Msphere*. 2021;6(3):10.1128/msphere. 00202-21.
- 10- Saeli N, Jafari-Ramedani S, Ramazanzadeh R, Nazari M, Sahebkar A, Khademi F. Prevalence and mechanisms of aminoglycoside resistance among drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Iran. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):680.
- 11- Jafari-Ramedani S, Nazari M, Arzanlou M, Peeri-Dogaheh H, Sahebkar A, Khademi F. Prevalence and molecular characterization of colistin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates: insights from a study in Ardabil hospitals. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):152.
- 12- Ibrahim D, Jabbour J-F, Kanj SS. Current choices of antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(6):464-73.
- 13- Losito AR, Raffaelli F, Del Giacomo P, Tumbarello M. New drugs for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections with limited treatment options: a narrative review. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5):579.
- 14- Bazghandi SA, Safarirad S, Arzanlou M, Peeri-Dogaheh H, Ali-Mohammadi H, Khademi F. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in Ardabil. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2020;20(2):280-6. [Full text in Persian]
- 15- Nazari M, Ahmadi H, Hosseinzadeh S, Sahebkar A, Khademi F. Imipenem resistance associated with amino acid alterations of the OprD porin in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2023;70(3):206-12.
- 16- Morehead MS, Scarbrough C. Emergence of global antibiotic resistance. *Prim Care*. 2018;45(3):467-84.
- 17- Reynolds D, Kollef M. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update. *Drugs*. 2021;81(18):2117-31.
- 18- Sathe N, Beech P, Croft L, Suphioglu C, Kapat A, Athan E. *Pseudomonas aeruginosa*: Infections and novel approaches to treatment “Knowing the enemy” the threat of *Pseudomonas aeruginosa* and exploring novel approaches to treatment. *Infect Med (Beijing)*. 2023;2(3):178-94.
- 19- Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2017;129(2):242-58.
- 20- Holmes CL, Anderson MT, Mobley HL, Bachman MA. Pathogenesis of gram-negative bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2):10.1128/cmr. 00234-20.
- 21- Shi Q, Huang C, Xiao T, Wu Z, Xiao Y. A retrospective analysis of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: prevalence, risk factors, and outcome in carbapenem-susceptible and non-susceptible infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:1-9.
- 22- Gonzalez MR, Fleuchot B, Lauciello L, Jafari P, Applegate LA, Raffoul W, et al. Effect of human burn wound exudate on *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *mSphere*. 2016;1(2):10.1128/msphere. 00111-15.
- 23- Rodríguez-Lucas C, Fernández J, Martínez-Sela M, Álvarez-Vega M, Moran N, Garcia A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: therapeutic approach and review of the literature. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020;38(2):54-58.
- 24- Mohammadzadeh M, Fami HS, Motiee N, Sanjabi M. Identification of organic milk production potentials and requirements in rural and tribal areas from the viewpoints of Ardabil provincial animal husbandry experts. *J Rural Res*. 2020;10(4). [Full text in Persian]
- 25- Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):10.1128/cmr. 00031-19.
- 26- Ebrahimzadeh Shiraz T, Rezaei Yazdi H, Alijanianzadeh M. Evaluation of Carbapenemase resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae family isolated from clinical specimens by using phenotypic methods in 2014-2015. *Pars J Med Sci*. 2022;14(4):8-15. [Full text in Persian]
- 27- Mohammadi M, Beig M, Barikrou K, Soltani S, Ali Nasab Maleki L, Veisi P, et al. A review of phenotypic methods for detecting antibiotic resistance induced by carbapenemase enzyme in bacteria

- isolated from clinical specimens. *Med J Mashhad Univ Med Sci.* 2022;65(1):148-71. [Full text in Persian]
- 28- Lai C-C, Chen S-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(4):106324.
- 29- Dancer SJ. Reducing the risk of COVID-19 transmission in hospitals: focus on additional infection control strategies. *Surgery (Oxf).* 2021;39(11):752-8.
- 30- Hu Z, Yang L, Liu Z, Han J, Zhao Y, Jin Y, et al. Excessive disinfection aggravated the environmental prevalence of antimicrobial resistance during COVID-19 pandemic. *Sci Total Environ.* 2023;882:163598.
- 31- Al-Hadidi SH, Alhussain H, Abdel Hadi H, Johar A, Yassine HM, Al Thani AA, et al. The spectrum of antibiotic prescribing during COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *Microb Drug Resist.* 2021 ;27(12):1705-25.
- 32- Charani E, Mendelson M, Pallett SJ, Ahmad R, Mpundu M, Mbamalu O, et al. An analysis of existing national action plans for antimicrobial resistance—gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations. *Lancet Glob Health.* 2023;11(3):e466-e74.