

Risk Factors for Intestinal Colonization and Acquisition of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli among Inpatients in Intensive Care Units

Mahrokh Rajae Behbahani^{1,2}, Maryam Moghadam³, Reza Khashei^{*1,4,5}

1. Master of Science, Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Master of Science, Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
3. Medical student, Student Research Committee, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
4. Associate Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
5. Associate Professor, Cellular and Molecular Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Received: 2025/06/04

Accepted: 2025/07/22

Abstract

Introduction: Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CR-GNB) pose a significant global therapeutic challenge, particularly in intensive care units (ICUs), due to resistance to most antibiotics, including carbapenems. This study aimed to investigate the risk factors for fecal colonization and acquisition of CR-GNB among inpatients admitted to the ICUs of Shiraz Namazi Hospital.

Materials and Methods: This study was conducted between 2021 and 2022. Rectal swabs were collected from 78 inpatients within 48 hours of ICU admission and again within 24 hours of discharge. Specimens were analyzed using bacteriologic techniques to determine fecal carriage (colonization) and acquisition rate of CR-GNB. Risk factors for both colonization and acquisition were evaluated.

Results: The rate of CR-GNB colonization was 20.5% (16/78), and the rate of acquisition was 21.6% (11/51). *Klebsiella pneumoniae* was the most common isolate in both groups, displaying 100% resistance to ampicillin. The median time to CR-GNB acquisition during hospitalization was 13.36 days. Prior hospitalization and a history of stroke were significant risk factors for colonization ($P < 0.003$). Diabetes mellitus, chronic kidney disease, and the duration of ICU stay were risk factors for acquisition ($P < 0.002$). No statistically significant difference in antibiotic resistance was observed between CR-GNB colonized and those acquired during hospitalization.

Conclusion: This study reveals a high prevalence of CR-GNB colonization and acquisition among ICU inpatients. These findings underscore the critical need for stringent infection control measures to limit the dissemination of CR-GNB in hospital settings.

***Corresponding Author:** Reza Khashei

Address: Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Zand St, Shiraz, Iran

Tel: +98-71 32305410, 09155710720, +98 (51) 44018335

E-mail: re.khashei@gmail.com, khasheir@sums.ac.ir, khasheir@medsab.ac.ir

Keywords Gram-Negative Bacilli, Carbapenem Resistance, Intestinal Colonization, Intensive Care Unit

How to cite this article: Behbahani M B, Moghadam M, Khashei R., Risk Factors for Intestinal Colonization and Acquisition of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli among Inpatients in Intensive Care Units, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2026; 32(6):687-703. DOI: 10.30468/jsums.2025.8155.3277.

Introduction

Infectious diseases remain a leading cause of morbidity and mortality in intensive care units (ICUs). Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CR-GNB), including Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*, present challenges in managing critically high-risk patients, particularly in low- and middle-income countries. The widespread use of carbapenems has steadily driven up the infections caused by CR GNB. The incidence of CR-GNB infection varies regionally and among patient populations. In Iran, infections caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* are frequently reported. Intestinal colonization with CR-GNB at the time of ICU admission is associated with an increased risk of subsequent infections and higher mortality rates. Colonized patients can act as reservoirs for further transmission in hospital other wards. Given the limited therapeutic options for CR-GNB infections, infection control strategies—such as contact isolation, disinfection of medical equipment, and antibiotic stewardship programs—are vital to curbing their spread. Accurate identification of risk factors and antibiotic resistance patterns is crucial for preventing infections and managing resistant pathogens by elucidating their origin. This is particularly important in reducing hospital-acquired infections. Recent studies emphasize the need for early identification and management of patients at risk for colonization with multidrug-resistant organisms in ICUs. This study aimed to determine the fecal carriage and the risk factors for acquiring CR-GNB among inpatients admitted to the ICU wards of Shiraz Namazi Hospital

Methodology

This cross-sectional study was conducted across three ICU wards. Rectal swab specimens were collected from 78 patients within 48 hours of ICU admission and again at discharge (within 24 hours). CR-GNB was identified using standard microbiological methods. Isolates were identified to genus and species level, and antibiograms were performed against nine antibiotics. Additionally, the modified carbapenem inactivation method (mCIM) was performed as a phenotypic test to confirm carbapenemase production, following the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline.

Risk factors for CR-GNB colonization were assessed. Patients with CR-GNB colonization were designated as cases. Controls were patients with negative CR-GNB cultures, matched for demographic characteristics, pre-existing medical conditions, and immunocompromising comorbidities. Clinical and epidemiological data—including demographics, underlying diseases, primary admission diagnosis, invasive procedures before CR-GNB isolation, antibiotic exposure within the preceding three months, and clinical outcomes—were extracted from electronic medical records and the clinical microbiology laboratory database. Data were analyzed using SPSS version 21. Appropriate statistical tests were used for comparative analysis between groups (colonizers vs. acquired or infected) to identify risk factors for CR-GNB colonization.

Results

Of 78 patients, 16 (20.5%) were colonized with CR-GNB upon admission. The predominant species was *K. pneumoniae* (n=6, 37.5%), followed by *E. coli* (n=5, 31.25%), *P. aeruginosa* (n=3, 18.75%), *Citrobacter* spp. (n=1), and *Enterobacter* spp. (n=1). The patients' characteristics and history were analyzed to identify risk factors associated with intestinal colonization with CR-GNB. Univariate analysis revealed that prior hospitalization (62.5% vs. 21%; $P = 0.004$) and a history of stroke (31.3% vs. 8.1%; $P = 0.026$) were significantly associated with CR-GNB colonization.

Regarding CR-GNB acquisition during the ICU stay, discharge swabs were available for 51 patients. Of these, 11 (21.6%) had acquired CR-GNB, with a median acquisition time of 13.36 days. All 11 patients had negative admission screens. The most common species was *K. pneumoniae* (n=5, 45.45%), followed equally by *Enterobacter* spp. and *E. coli* (n=3, 27.27%). Univariate analysis identified diabetes mellitus (54.5% vs. 15%; $P = 0.013$) and chronic kidney disease (54.5% vs. 7.5%; $P = 0.002$) as significant risk factors for acquisition. *Klebsiella pneumoniae* was the most common isolate in both groups, with 100% resistance to ampicillin. No statistically significant difference in antibiotic resistance patterns was found between CR-GNB colonized and acquired during hospitalization.

Discussion

Intestinal colonization with CR-GNB among ICU patients poses a major threat, as colonized individuals serve as reservoirs for hospital transmission of CR-GNB in hospital settings. Screening of rectal swab specimens at ICU admission is crucial for identifying carriers. In this study, 20.5% of patients were colonized with CR-GNB upon admission, and 21.6% acquired CR-GNB during their ICU stay. This acquisition rate aligns with a previous study from Shiraz, Iran. Our colonization prevalence was higher than rates reported from Italy (12.96%) and Spain (6.2%) but lower than that from Saudi Arabia (32%). Consistent with findings from China and Greece, prior hospitalization within the last six months was a strong risk factor for CR-GNB carriage at ICU admission. This is expected, as prior hospitalization exposes patients to resistant bacteria in the hospital. While a history of stroke was identified as a risk factor in our study, it is not widely cited as a major independent risk factor in the existing literature. *K. pneumoniae* was the most common isolate in both colonized and acquired patients, followed by *E. coli*, a finding supported by studies from Saudi Arabia, Kenya, and China.

Rectal screening for CR-GNB reduced the time to initiation of appropriate empirical antibiotic therapy from a median of 4 days in unscreened or negative patients to 1 day in those with a prior positive screen. Consistent with findings from Turkey, urinary catheter use was a risk factor for CR-GNB acquisition in our study. Urinary catheterization may promote CR-GNB acquisition by providing a vector for the organisms to reach and colonize the intestinal

tract. Moreover, Antibiotic administration in the ICU also plays a key role; the use of third-generation cephalosporins (e.g., ceftriaxone) was an independent risk factor for acquisition, consistent with a Turkish study, likely due to selective pressure on gut flora.

Chronic kidney disease, prior surgery, and length of ICU stay were also significant risk factors for acquisition, as noted in studies from China and Turkey. Regarding treatment, amikacin and gentamicin were the most active antibiotics against the CR-GNB isolates in our study, suggesting amikacin could be considered a last-resort option.

Conclusion

This study demonstrates a high prevalence of CR-GNB colonization and acquisition among ICU inpatients. The findings underscore the urgent need for effective infection control practices, including active surveillance and strict antibiotic stewardship, to curb the spread of these resistant pathogens in healthcare settings.

Aknowledgment

The authors thank all participants and staff at the studied hospital for their cooperation. The results presented here are derived from an MD thesis by Maryam Moghadam.

Conflicts of interests

The authors declare there are no conflicts of interest related to this study.

عوامل خطر کلونیزاسیون روده‌ای و کسب باسیل‌های گرم منفی مقاوم به کرباپنم در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه

ماهرخ رجایی بهبهانی^۱، مریم مقدم^۳، رضا خاشعی^۴ * و او^۵

۱. کارشناس ارشد، گروه باکتری‌شناسی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۲. کارشناس ارشد، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. دانشیار، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
۵. دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۳۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: باسیل‌های گرم منفی مقاوم به کرباپنم (CR-GNB) یک مشکل جهانی در درمان به‌ویژه بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) به شمار می‌روند. هدف مطالعه حاضر بررسی شیوع کلونیزاسیون روده‌ای و کسب CR-GNB در بیماران بستری در بخش‌های ICU بیمارستان نمازی و تعیین فاکتورهای خطر کسب آن‌ها بوده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر در سال ۱۴۰۰-۱۴۰۴ بر روی ۷۸ بیمار بستری‌شده انجام گردید. از بیماران طی ۴۸ ساعت بدو ورود و ۲۴ ساعت پس از ترخیص، نمونه‌های سوآب رکتال گرفته شد. نمونه‌ها جهت کلونیزاسیون روده‌ای و کسب (عفونت) CR-GNB با استفاده از روش‌های استاندارد باکتریولوژیک ارزیابی شدند. عوامل خطر مرتبط با هر دو گروه نیز بررسی شدند.

یافته‌ها: میزان کلونیزاسیون و کسب این باکتری‌ها به ترتیب (۱۶/۷۸، ۲۰/۵٪) و (۱۱/۵۱، ۲۱/۶٪) به دست آمد. کلبسیلا پنومونیه با مقاومت ۱۰۰ درصدی نسبت به آمپی‌سیلین شایع‌ترین گونه جداشده از هر دو گروه بیماران بود. میانگین طول مدت کسب این باکتری‌ها طی بستری ۱۳/۳۶ روز بود. سابقه بستری شدن و سکنه مغزی ($P < 0.003$)، شایع‌ترین فاکتورهای خطر کلونیزاسیون و دیابت، بیماری مزمن کلیوی و مدت بستری در ICU ($P < 0.002$) نیز مهم‌ترین فاکتورهای خطر کسب عفونت بوده‌اند. تفاوت معنی‌داری در مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های جداشده دو گروه کلونیزه شده و کسب‌شده طی بستری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر نرخ بالایی از کلونیزاسیون و کسب CR-GNB در بیماران بستری مشاهده شد. اطلاعات به‌دست‌آمده اهمیت اجرای دستگاه‌های کنترل عفونت را جهت کاهش انتشار این گونه باکتری‌ها در بخش‌های بیمارستانی گوشزد می‌نماید.

* نویسنده مسئول: رضا

خاشعی

نشانی: گروه باکتری‌شناسی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز
تلفن: +۹۸۷۱۳۲۳۰۵۴۱۰
+۹۸۹۱۵۵۷۱۰۷۲۰
+۹۸۵۱۴۴۰۱۸۳۳۵

رایانامه:

re.khashei@gmail.com,
khasheir@medsab.ac.ir

شناسه ORCID:

0000-0003-2413-2078

شناسه ORCID نویسنده اول:

0000-0003-3023-9285

DOI:10.30468/jsums.202

5.8155.3277

کلیدواژه‌ها:

باسیل‌های گرم‌منفی، بخش

مراقبت‌های ویژه، کلونیزاسیون

روده‌ای، مقاومت به کرباپنم.

۱. مقدمه

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گرفتن نمونه‌های سواب رکتوم در هنگام بستری شدن به کاهش قابل‌توجهی در انتشار عفونت‌های CR-GNB در طول بستری در بخش مراقبت ویژه کمک می‌کند (۱۷). شناسایی دقیق عوامل خطر و الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند با روشن شدن منشأ کلونیزاسیون و الگوهای مقاومت، به پیشگیری مؤثر از عفونت‌ها و مدیریت هدفمند پاتوژن‌های مقاوم کمک کند. این امر به‌ویژه در کاهش میزان عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان بسیار مهم است (۱۸). مطالعات اخیر اهمیت شناسایی و مدیریت زودهنگام بیماران در معرض خطر کلونیزاسیون با ارگانیزم‌های مقاوم به چند دارو را در بخش‌های مراقبت‌های ویژه برجسته می‌کند (۹). ۲۰، ۲۱. با این حال، داده‌های مربوط به میزان کلونیزاسیون با CR-GNB در بیماران بستری در بیمارستان‌های ایران تا حدودی محدود است. این مطالعه با هدف بررسی شیوع و عوامل خطر کلونیزاسیون روده‌ای در بدو پذیرش و اکتساب در حین بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد. علاوه بر این، در این مطالعه حساسیت جدایه‌ها به متداول‌ترین آنتی‌بیوتیک‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌های این بررسی می‌تواند به طراحی مؤثرتر اقدامات کنترل عفونت در بخش ICU کمک نماید.

۲. مواد و روش کار:

۲.۱ جمع‌آوری اطلاعات

مطالعه مقطعی حاضر از آذر ۱۴۰۰ تا شهریور ۱۴۰۱ با پیگیری و رصد کردن بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه داخلی ۱، ۲ و سکتة مغزی بیمارستان نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران با کد اخلاق (IR.SUMS.MED.REC.1400.050) مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد. از همه شرکت‌کنندگان قبل از ورود به مطالعه، رضایت‌نامه آگاهانه گرفته شد. در ابتدا، یک فرم پرسشنامه جمع‌آوری داده‌های ساختاریافته برای جمع‌آوری اطلاعات جمعیت شناختی (سن، جنسیت)، تعداد روزهای بستری در سه ماه گذشته، جزئیات مربوط به استفاده از آنتی‌بیوتیک (از جمله نوع و مدت‌زمان)، هرگونه مداخلات پزشکی تهاجمی (به‌عنوان مثال، کولونوسکوپی، آندوسکوپی، ...) و وجود هرگونه دستگاه پزشکی

بیماری‌های عفونی همچنان یکی از علل اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در میان بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه (ICU) است (۱)، جایی که باسیل‌های گرم منفی مقاوم به کاربپنم (CR-GNB)، مانند انتروباکتریاسه، /سینتوباکتر بومانی و سودوموناس آئروجینوزا، چالش‌هایی در مدیریت درمان بیماران پرخطر، به‌ویژه در کشورهای با درآمد پائین و متوسط را ایجاد می‌کنند (۲-۴). استفاده بیش‌ازحد و نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌های کاربپنم باعث افزایش بروز عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی شده است (۵، ۶). بروز عفونت‌های ناشی از CR-GNB، بسته به منطقه و نوع جمعیت بیماران متفاوت است. در ایران، عفونت‌های ناشی از کلبسیلا پنومونیه و /شریشیا کولی به‌طور مکرر گزارش می‌شود و این امر به‌ویژه در مورد کلبسیلا پنومونیه که به‌عنوان یک پاتوژن فرصت‌طلب کلیدی در ایران شناخته می‌شود، صدق می‌کند (۷، ۸). نشان داده‌شده است که کلونیزاسیون روده‌ای با CR-GNB در زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های بعدی و نرخ بالای مرگ‌ومیر همراه است (۹). علاوه بر این، بیماران بستری در این بخش که در بدو پذیرش آلوده به CR-GNB هستند، ممکن است به‌عنوان مخزنی برای انتشار بیشتر در بخش مراقبت ویژه عمل کنند (۱۰). بعلاوه، گسترش کلونال این باکتری‌ها و انتقال افقی ژن‌های کاربپنماز در بین باکتری‌های گرم منفی در بیمارستان‌ها قبلاً گزارش شده است (۱۱). میزان پایین شیوع باکتری‌های گرم منفی مقاوم به کاربپنم، در کره جنوبی (۰/۳ درصد) (۱۲) و فرانسه (۲/۱ درصد) (۱۳) گزارش شده است، درحالی‌که در یونان و ایتالیایی میزان شیوع بالاتر، به ترتیب ۱۲/۸ و ۱۷/۲ درصد بودند (۱۴). در ایران میزان اکتساب در طی بستری اگرچه پایین گزارش شده (۶/۱ درصد) ولی کلونیزاسیون در بدو ورود بسیار بالاتر (۲۸/۲ درصد) گزارش شده است (۱۶). از آنجایی‌که گزینه‌های درمانی برای عفونت‌های ناشی از CR-GNB محدود هستند، اقدامات کنترل عفونت، مانند جداسازی بیماران، تمیز کردن و ضدعفونی دستگاه‌های پزشکی و همچنین برنامه‌های نظارت بر آنتی‌بیوتیک، برای به حداقل رساندن گسترش آن‌ها اهمیت فزاینده‌ای پیدا کرده‌اند (۳).

۲.۴ تشخیص فنوتیپی کاربائناماز

روش غیرفعال سازی کاربائنام اصلاح شده (mCIM) به‌عنوان یک آزمون فنوتیپی برای تأیید تولید کاربائناماز بر اساس دستورالعمل Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) استفاده شد (۲۳). در این آزمایش، یک دیسک مروپنم ۱۰ میکروگرم (MAST Co, UK) در ۲ میلی‌لیتر محیط Tryptic soy broth حاوی یک لوپ از ایزوله باکتریایی مشکوک غوطه ور شد. پس از یک انکوباسیون ۴ ساعته در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد، دیسک مروپنم با استفاده از یک لوپ استریل برداشته شد و بر روی محیط Mueller-Hinton agar که از قبل با ATCC25922 *Escherichia coli* (یک‌سویه کنترل منفی فاقد فعالیت کاربائناماز) تلقیح شده بود، قرار گرفت. سپس پلیت‌ها در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند و نتایج پس از ۲۴ ساعت خوانده شدند. بر اساس استاندارد CLSI، هر جدایه‌ای که در ناحیه ۱۶ تا ۱۸ میلی‌متر یا در ناحیه عدم رشد ۶ تا ۱۵ میلی‌متر رشد نشان دهد، دارای نتیجه مثبت کاربائناماز در نظر گرفته شد. جدایه‌هایی که اندازه گیری ناحیه عدم رشد ۱۹ میلی‌متر یا بیشتر باشد، کاربائناماز منفی تلقی شد. وضعیت کاربائناماز برای جدایه‌ها با اندازه هاله ۱۶ تا ۱۸ میلی‌متر نامشخص بود.

۲.۵ تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی CR-GNB (آنتی بیوگرام)

حساسیت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌ها با روش دیسک دیفیوژن Kirby-Bauer) بر اساس CLSI) تعیین شد (۲۴). دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده عبارت بودند از: آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۳۰ میکروگرم)، سفتراییدیم (۳۰ میکروگرم)، آزیترومایسین (۱۵ میکروگرم)، آمپی‌سیلین (۱۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، ایمپنم (۱۰ میکروگرم)، سفوکسیتین (۳۰ میکروگرم)، مروپنم (۱۰ میکروگرم). بر اساس CLSI، مقاومت به یک یا چند کاربائنام (ایمی پنم، مروپنم یا ارتاپنم) بعنوان مقاومت به کاربائنام در نظر گرفته می‌شود (۲۵). *Escherichia coli* ATCC25922 به‌عنوان سویه شاهد استفاده شد.

(مانند لوله بینی معده Nasogastric tube=NG) تهیه شد. اطلاعات مربوط به هر بیمار در این فرم ثبت شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل عفونت فعال گوارشی، بستری شدن بیش از ۴۸ ساعت قبل از بستری در بخش مراقبت ویژه و امتناع از شرکت در مطالعه بود.

۲.۲ حجم نمونه‌ها

در پژوهش حاضر، بررسی دومرحله‌ای برای بررسی عوامل خطر و پیامدهای بالینی بیماران کلونیزه شده با CR-GNB انجام شد. در مرحله اول نمونه‌های سواب رکتال در ۴۸ ساعت اول ورود به بخش‌های مراقبت‌های ویژه از بیماران گرفته شد و در مرحله دوم، نمونه‌های سواب رکتال از همان افراد در زمان ترخیص گرفته شد. در طول مدت مطالعه، ۱۴۲ نمونه از ۸۰ بیمار وارد مطالعه شد. از ۸۰ نمونه اخذشده در بدو ورود، دو بیمار به دلیل اسهال و نتایج مثبت کلتیری‌دیوم دیفیسیل از مطالعه خارج شدند. از ۷۸ نمونه باقی‌مانده، در بررسی اولیه، ۱۸ جدایه به‌عنوان نمونه‌های کلونیزه با CR-GNB شناسایی شدند که در تأیید با آزمون mCIM، ۱۶ جدایه تأیید نهائی شدند. در زمان ترخیص، از بین ۶۲ بیمار غیرکلونیزه اولیه، ۱۱ نفر به دلیل مرگ یا عوارض گوارشی از نمونه‌گیری دوم حذف شدند و ۱۱ جدایه در انتها به‌عنوان نمونه‌های اکتسابی با CR-GNB شناسایی شدند.

۲.۳ جمع‌آوری و شناسایی جدایه‌های باکتریایی

نمونه‌های سواب رکتال جمع‌آوری‌شده در محیط نوترینت براث بلافاصله به آزمایشگاه منتقل شدند و بعد از هموژن شدن، بر روی محیط MacConkey آگار تلقیح شده و یک دیسک ۱۰ میکروگرم ارتاپنم (MAST Co, UK) EPT روی پلیت قرار داده شد (۲۲). پس از انکوبه کردن پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در ۳۵ درجه سانتی‌گراد، کلنی‌هایی که هاله عدم رشد کمتر یا مساوی ۲۷ میلی‌متر در اطراف دیسک را نشان می‌دادند، به‌عنوان CR-GNB در نظر گرفته می‌شدند. برای جداسازی نهایی، کلنی‌های مذکور با استفاده از روش کشت خطی روی محیط EMB آگار کشت داده شدند و با استفاده از آزمون‌های میکروبیولوژیکی استاندارد (رنگ‌آمیزی گرم، اکسیداز، کاتالاز، واکنش‌های IMViC، اوره آز) مورد شناسایی قرار گرفتند.

۲.۶ تجزیه و تحلیل آماری

داده های جمعیت شناختی و میکروبیولوژیکی برای تجزیه و تحلیل آماری وارد نرم افزار SPSS24 شد. بیماران با کشت مثبت در بدو ورود به عنوان "گروه ناقلین در جامعه" Community acquired CR-GNB یا کولونیزه شونده ها طبقه بندی شدند و عوامل خطر مرتبط با آنها (به عنوان مثال، بیماری های زمینه ای، استفاده قبلی از آنتی بیوتیک و ...) شناسایی شدند. بیمارانی که در ابتدا کشت منفی داشتند و در طول بستری در بخش مراقبت ویژه مثبت شدند، به عنوان "گروه آلوده شده در بیمارستان" Hospital acquired CR-GNB یا موارد اکتسابی در بخش بیمارستانی طبقه بندی شدند. گروه ناقلین و گروه اکتسابی از بیمارستان نیز هر کدام به دو زیر گروه آلوده (infected) (دارای باکتری گرم منفی مقاوم به کارباینم) و سالم (healthy) (فاقد باکتری گرم منفی مقاوم به کارباینم) تقسیم شدند. تجزیه و تحلیل مقایسه ای بین این زیر گروه ها با استفاده از آزمون های کای دو، تی تست و من ویتنی یو برای شناسایی عوامل خطر کلونیزاسیون مرتبط با CR-GNB انجام شد. علاوه بر این، پروفایل مقاومت آنتی بیوتیکی بین دو گروه مقایسه شد. سطح $P < 0.05$ جهت نشان دادن معنی دار بودن داده ها در نظر گرفته شد.

۳. یافته ها:

۳.۱ ویژگی های بیماران مورد مطالعه

در طول مدت مطالعه، از بیماران بستری در بخش های مراقبت های ویژه داخلی ۱، ۲ و سکتة مغزی، ۸۰ بیمار موافقت کردند که در این مطالعه شرکت کنند. در بدو ورود میانگین سنی بیماران کولونیزه شده با CR-GNB $(54/13 \pm 17/25)$ ، با میانگین سنی بیماران سالم یا غیر کولونیزه شده $(49/79 \pm 18/29)$ تفاوت معنی داری نداشت (P -value: 0.396). همچنین، تفاوت معنی داری در توزیع جنسیتی بین دو گروه وجود نداشت (P -value: 0.729).

۳.۲ شیوع و عوامل خطر کلونیزاسیون روده ای با CR-

GNB در بدو پذیرش

از ۷۸ بیمار مورد مطالعه، در مجموع ۱۶ جدایه CR-GNB بازیابی شدند ($20/5\%$) که گونه غالب آن کلبسیلا پنومونیه ($n=6$, 37.5%) و پس از آن اشریشیا کولی ($n=5$, 31.25%) و سودوموناس آئروجینوزا ($n=3$, 18.75%) بودند. گونه های سیتروباکتر و انتروباکتر کمترین شیوع را داشتند که هر کدام با ۱ جدایه نشان داده شدند (جدول ۴). مشخصات و شرح حال بیماران برای شناسایی عوامل خطر مرتبط با کلونیزاسیون روده ای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با استفاده از تجزیه و تحلیل تک متغیره، کلونیزاسیون CR-GNB با بستری قبلی در بیمارستان (62.5% vs. 21% ; $P = 0.004$) و سکتة مغزی قبلی (31.3% vs. 8.1% ; $P = 0.026$) همراه بود. (جدول ۱). روند افزایشی در میزان استفاده قبلی از آنتی بیوتیک و طول مدت بستری در بخش مراقبت های ویژه نیز مشاهده شد ($P = 0.058$ and $P = 0.063$, respectively)، هر چند این تفاوت ها از نظر آماری معنادار نبودند.

۳.۳ شیوع و عوامل خطر کلونیزاسیون روده ای با CR-GNB در طول بستری

میانگین مدت اکتساب CR-GNB $13/36$ روز بود. در زمان ترخیص، ما توانستیم نمونه های سواب رکتال را از ۵۱ بیمار به دست آوریم. ۱۱ بیمار CR-GNB را در طول بستری کسب کرده بودند که منجر به بروز کلی اکتساب $21/6\%$ درصد شد ($11/51$). در همه ۱۱ بیماری که آلودگی را در طی بستری کسب کرده بودند، کلونیزاسیون باکتری در بدو پذیرش منفی بودند. شایع ترین گونه ها کلبسیلا پنومونیه ($n=5$, 45.45%) و پس از آن گونه های انتروباکتر و اشریشیا کولی به طور مساوی توزیع شدند ($n=3$, 27.27%). با استفاده از تجزیه و تحلیل تک متغیره مشخص شد که کسب CR-GNB در این گروه، ارتباط معنی دار با بیماری های زمینه ای مثل دیابت (54.5% vs. 15% ; $P = 0.013$) و بیماری مزمن کلیوی (54.5% vs. 7.5% ; $P = 0.002$) دارد. (جدول ۱).

جدول ۱: مشخصات عمومی دو گروه مبتلابه CR-GNB

متغیرها	تعداد افراد غیر آلوده شده با CR-GNB طی بستری شدن (N = 40)	تعداد افراد آلوده شده با CR-GNB طی بستری شدن (N = 11)	P value	تعداد افراد غیر کولونیزه شده با CR-GNB در بدو پذیرش (N = 62)	تعداد افراد کولونیزه شده با CR-GNB در بدو پذیرش (N = 16)	P value
مرد	۲۲ (۵۵٪)	۳ (۲۷.۳٪)	۰.۱۰۳	۲۸ (۴۵.۳٪)	۸ (۵۰٪)	۰.۷۲۹
زن	۱۸ (۴۵٪)	۸ (۷۲.۷٪)		۳۴ (۵۴.۸٪)	۸ (۵۰٪)	
سن (میانگین)	۱۹.۸۶ ± ۴۹.۹۳	۱۷.۵۰ ± ۴۸.۸۲	۰.۸۶۸	۱۸.۲۹ ± ۴۹.۷۹	۱۷.۲۵ ± ۵۴.۱۳	۰.۳۹۶
سابقه مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک	۱۰ (۲۵٪)	۲ (۱۸.۳٪)	۱	۱۴ (۲۲.۶٪)	۸ (۵۰٪)	۰.۰۵۸
سابقه بستری قبلی در بیمارستان	۸ (۲۰٪)	۳ (۲۷.۳٪)	۰.۶۸۴	۱۳ (۲۱٪)	۱۰ (۶۲.۵٪)	۰.۰۰۴
ابتلا به کم‌کاری تیروئید	-	-	-	۷ (۱۱.۳٪)	۱ (۶.۳٪)	۱
ابتلا به فشارخون	-	-	-	۲۰ (۳۲.۳٪)	۸ (۵۰٪)	۰.۱۸۷
سابقه سکته مغزی	-	-	-	۵ (۸.۱٪)	۵ (۳۱.۳٪)	۰.۰۲۶
ابتلا به دیابت	۶ (۱۵٪)	۶ (۵۴.۵٪)	۰.۰۱۳	۱۷ (۲۷.۴٪)	۱ (۶.۳٪)	۰.۰۹۹
ابتلا به نارسایی قلبی	۱۰ (۲۵٪)	۱ (۹.۱٪)	۰.۴۱۸	۱۴ (۲۲.۶٪)	۳ (۱۸.۸٪)	۱
ابتلا به بدخیمی	۰ (۰٪)	۱ (۹.۱٪)	۰.۲۱۶	۲ (۳.۲٪)	۱ (۶.۳٪)	۰.۵۰۳
ابتلا به بیماری مزمن کلیوی	۳ (۷.۵٪)	۶ (۵۴.۵٪)	۰.۰۰۲	11 (۱۷.۷٪)	۱ (۶.۳٪)	۰.۴۴۱
ابتلا به چربی خون	۵ (۱۲.۵٪)	۱ (۹.۱٪)	۱	۶ (۹.۷٪)	۱ (۶.۳٪)	۱
ابتلا به میاستنی گراویس	۱ (۲.۵٪)	۰ (۰٪)	۱	۱ (۱.۶٪)	۱ (۶.۳٪)	۰.۳۷۰
اعتیاد به مواد مخدر	۲ (۵٪)	۰ (۰٪)	۱	۳ (۴.۸٪)	۱ (۶.۳٪)	۱

ابتلا به آرتریت روماتوئید	۳(۷.۵٪)	۰(۰٪)	۱	۴(۶.۵٪)	۰(۰٪)	۰.۵۷۶
سابقه پیوند کلیه	۱(۲.۵٪)	۰(۰٪)	۱	۲(۳.۲٪)	۱(۶.۳٪)	۰.۵۰۳
ابتلا به آسم	۳(۷.۵٪)	۰(۰٪)	۱	۵(۸.۱٪)	۲(۱۲.۵٪)	۰.۶۲۸
مصرف سیگار	۱(۲.۵٪)	۱(۹.۱٪)	۰.۵۳۶	۲(۳.۲٪)	۱(۶.۳٪)	۰.۵۰۳
ابتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک	۰(۰٪)	۱(۹.۱٪)	۰.۲۱۶	۱(۱.۶٪)	۱(۶.۳٪)	۰.۳۹۰
ابتلا به هیپرپلازی پروستات	۳(۷.۵٪)	۰(۰٪)	۱	۳(۴.۸٪)	۲(۱۲.۵٪)	۰.۲۷۱
اینقبوه بودن	۱۳(۳۲.۵٪)	۶(۵۴.۵٪)	۰.۲۹۱	۲۲(۳۵.۵٪)	۱۰(۶۲.۵٪)	۰.۰۵۰۲
مدت اینقبوه بودن (روز)	۵.۲۵±۲.۳۸	۱۳.۳۴±۸.۲۷	۰.۰۹۱	۷.۳۰±۳.۱۹	۷.۴۴±۵.۸۶	۰.۰۹۰
داشتن تب	۸(۲۰٪)	۳(۲۷.۳٪)	۰.۶۸۴	۱۵(۲۴.۲٪)	۶(۳۷.۵٪)	۰.۳۴۶
بالا CRP	۱۷ (۴۲.۵٪)	۶(۵۴.۵٪)	۰.۵۱۴	۳۱(۵۰٪)	۱۰(۶۲.۵٪)	۰.۳۷۲
بالا ESR	۱۶(۴۰٪)	۵(۴۵.۵٪)	۰.۷۴۴	۲۸ (۴۵.۳٪)	۱۰(۶۲.۵٪)	۰.۲۱۶
سطح دی دایمر بالا	۲(۵٪)	۱(۹.۱٪)	۰.۵۲۶	۳(۴.۸٪)	۱(۶.۳٪)	۱
مدت بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه	۶.۷۲±۷.۹۵	۱۱.۰±۱۳.۳۶	۰.۰۱۱	۷.۸۰±۸.۸۰	۸.۰۴±۱۲.۱۴	۰.۰۶۳
سابقه مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی	۶(۱۵٪)	۴(۳۶.۴٪)	۰.۱۹۳	۱۴(۲۲.۶٪)	۶(۳۷.۵٪)	۰.۳۳۴

CRP: C-Reactive Protein, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

جدول ۲: اقدامات و درمان‌های پزشکی در طول بستری قبلی و اخیر

متغیرها	تعداد افراد غیر آلوده شده با CR- طی بستری شدن (N = 40)	تعداد افراد آلوده شده با CR- طی بستری شدن (N = 11)	P value	تعداد افراد غیر کولونیزه شده با CR-GNB پذیرش (N = 62)	تعداد افراد کولونیزه شده با CR-GNB بدو پذیرش (N = 16)	P value
فعال کننده پلازمینوژن (tPA) بافت	۱۰ (۲۵٪)	۱ (۹.۱٪)	۰.۴۱۸	۱۲ (۱۹.۴٪)	۲ (۱۲.۵٪)	۰.۷۲۲
جراحی قبلی	۲۸ (۷۰٪)	۳ (۲۷.۳٪)	۰.۰۱۵	۳۸ (۶۱.۳٪)	۷ (۴۳.۸٪)	۰.۲۰۵
احیای قلبی ریوی (CPR)	۲ (۵٪)	۱ (۹.۱٪)	۰.۵۲۶	۴ (۶.۵٪)	۰ (۰٪)	۰.۵۷۶
تعبيه دبل لومن (D.L)	۷ (۱۷.۵٪)	۳ (۲۷.۳٪)	۰.۶۶۹	۹ (۱۴.۵٪)	۴ (۲۵٪)	۰.۴۵۰
تعبيه لومن سه گانه (T.L)	۰ (۰٪)	۱ (۹.۱٪)	۰.۲۱۶	۲ (۳.۲٪)	۲ (۱۲.۵٪)	۰.۱۸۵
یورتروسکوپی	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	-	۰ (۰٪)	۱ (۵.۳٪)	۰.۰۷۵
همودیالیز	۳ (۷.۵٪)	۲ (۱۸.۲٪)	۰.۲۹۲	۶ (۹.۷٪)	۳ (۱۸.۸٪)	۰.۳۸۰
پلاسمافریز	۲ (۵٪)	۲ (۱۸.۲٪)	۰.۱۹۹	۶ (۹.۷٪)	۱ (۶.۳٪)	۱
آندوسکوپی	۱ (۲.۵٪)	۱ (۹.۱٪)	۰.۳۸۸	۳ (۴.۸٪)	۳ (۱۸.۸٪)	۰.۰۹۷
لوله نازوگاستریک	۱۶ (۴۰٪)	۶ (۵۴.۵٪)	۰.۴۹۸	۲۷ (۴۳.۵٪)	۱۱ (۶۸.۸٪)	۰.۰۷۲
فولی داخلی	۲۵ (۶۲.۵٪)	۱۱ (۱۰۰٪)	۰.۰۲۲	۴۵ (۷۲.۶٪)	۱۲ (۷۵٪)	۱
لوله تراشه (ETT)	۱۳ (۳۲.۵٪)	۶ (۵۴.۵٪)	۰.۲۹۱	۲۲ (۳۵.۵٪)	۱۰ (۶۲.۵٪)	۰.۰۵۰۲

tPA: tissue Plasminogen Activator, CPR: Cardiopulmonary Resuscitation, DL: Double Lumen, TL: Triple Lumen, ETT: Endotracheal Tube

جدول ۳: استفاده از آنتی‌بیوتیک در طول بستری قبلی و اخیر در بیمارستان

متغیرها	تعداد افراد غیر آلوده شده با CR-GNB بستری شدن (N = 40)	تعداد افراد آلوده شده با CR-GNB طی بستری شدن (N = 11)	P value	تعداد افراد غیر کولونیزه شده با CR-GNB بدو پذیرش (N = 62)	تعداد افراد کولونیزه شده با CR-GNB بدو پذیرش (N = 16)	P value
کلیندامایسین	۵ (۱۲.۵٪)	۱ (۹.۱٪)	۱	۸ (۱۲.۹٪)	۲ (۱۲.۵٪)	۱
سفترایکسون	۴ (۱۰.۳٪)	۵ (۴۵.۵٪)	۰.۰۱۷	۱۲ (۱۹.۷٪)	۵ (۳۱.۳٪)	۰.۳۲۷
ونکومایسین	۸ (۲۰.۵٪)	۲ (۱۸.۲٪)	۱	۱۰ (۱۶.۴٪)	۴ (۲۵٪)	۰.۴۷۲
مروپنم	۸ (۲۰٪)	۵ (۴۵.۵٪)	۰.۱۲۱	۱۳ (۲۱٪)	۳ (۱۸.۸٪)	۱
آمپی‌سیلین/سولباکتام	۱ (۲.۵٪)	۱ (۹.۱٪)	۰.۳۸۸	۳ (۴.۸٪)	۱ (۶.۳٪)	۱

ایمی پنم	۱ (۲.۵٪)	۲ (۱۸.۳٪)	۰.۱۱۴	۶ (۹.۷٪)	۳ (۱۸.۸٪)	۰.۳۸۰
لینزولید	۲ (۵٪)	۲ (۱۸.۳٪)	۰.۱۹۹	۶ (۹.۷٪)	۰ (۰٪)	۰.۳۳۶

زیرگروه سالم بود ($P=0.022$; value: این یافته‌ها نشان می‌دهد که کاتتریزاسیون داخلی فولی ممکن است یک عامل حیاتی در ایجاد عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان باشد).

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در طول بستری‌های قبلی و اخیر در بیمارستان بین بیماران مبتلا به عفونت‌های کلونیزه از جامعه و اکتسابی از بیمارستان در جدول ۳ نشان داده شده است. در گروه کلونیزه شده (اکتساب از جامعه)، هیچ‌یک از آنتی‌بیوتیک‌های ارزیابی شده از جمله کلیندامایسین، سفتریاکسون، ونکومایسین، مروپنم، آمپی‌سیلین/سولباکتام، ایمی پنم و لینزولید تفاوت‌های آماری معنی‌داری را بین زیرگروه‌های عفونی و سالم نشان ندادند. به عنوان مثال، سفتریاکسون در درمان ۳۱/۳ درصد از اشخاص آلوده شده استفاده شده بود در حالی که فقط ۱۹/۷ درصد برای درمان اشخاص غیر آلوده استفاده شده بود، اما این تفاوت معنی‌دار نبود ($P=0.327$).

در مقابل، در گروه عفونت اکتسابی از بیمارستان، یک یافته قابل توجه در استفاده از سفتریاکسون مشاهده شد. به طور خاص، ۴۵/۵ درصد از بیماران عفونی سفتریاکسون را در مقایسه با تنها ۱۰/۳٪ از بیماران سالم دریافت کردند، تفاوتی که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0.017$). آنتی‌بیوتیک‌های دیگر، مانند کلیندامایسین، ونکومایسین، مروپنم، آمپی‌سیلین/سولباکتام، ایمی پنم و لینزولید، تفاوت معنی‌داری را در استفاده از دو زیرگروه در این شرایط نشان ندادند.

تفاوت معنی‌داری بین اکتساب CR-GNB در سایر متغیرهای جمعیت شناختی یا بالینی، از جمله جنس، سن، تب، سطوح CRP/ESR و استفاده از کورتیکواستروئید یافت نشد. این یافته‌ها ممکن است پروتکل‌های پیشگیرانه را با هدف شناسایی زودهنگام و مدیریت بهینه بیماران پرخطر آگاه کنند. جدول شماره ۲، یک تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای، بین مداخلات و درمان‌های پزشکی را ارائه می‌دهد. در گروه کلونیزه شده (اکتساب از جامعه)، اکثر متغیرها بین دو زیرگروه آلوده شده و سالم تفاوت معنی‌داری نداشتند. به عنوان مثال، استفاده از فعال‌کننده پلازمینوژن بافتی نو ترکیب (rtPA)، سابقه جراحی قبلی، احیای قلبی ریوی (CPR) و جایگذاری کاتترهای دو یا سه لومن تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. با این حال، استفاده از لوله تراشه (ETT) در این دسته بیماران، تفاوت معنی‌دار بسیار نزدیک به P value مورد پذیرش دارد ($62.5\% \text{ vs. } 35.5\%; p = 0.0502$) که ممکن است نیاز به بررسی بیشتر در مطالعات بزرگ‌تر داشته باشد.

در مقابل، گروه عفونت اکتسابی از بیمارستان برای دو متغیر کلیدی جراحی قبلی و استفاده از فولی داخلی تفاوت‌های معنی‌داری را نشان داد. جراحی قبلی در ۲۷/۳ درصد از بیماران آلوده شده در مقایسه با ۷۰ درصد در زیرگروه سالم گزارش شد ($P=0.015$) که نشان می‌دهد مداخلات جراحی قبلی ممکن است با دستیابی به این عفونت‌ها در محیط بیمارستان مرتبط باشد. علاوه بر این، استفاده از کاتتر فولی داخلی در زیرگروه آلوده شده (۱۰۰ درصد) به طور قابل توجهی بیشتر از

جدول ۴: میزان توزیع ایزوله‌های مقاوم به کاربامپنم و حساسیت آن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف

انواع CR-GNB کولونیزه شده روده‌ای در بدو پذیرش	مروپنم	سفنوکسیتین	ایمی پنم	سپروفلوکساسین	آمپی‌سیلین	آزیترومایسین	سفتازیدیم	جتنامایسین	آمی‌کاسین	میزان توزیع (n=16)
	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R
گونه‌های سیتروباکتر	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۱	(۱)۰	(۱)۱	(۱)۱	۱ (۱۶)

اشریشیا کولی	(۵)۰	(۵)۱	(۵)۰	(۵)۳	(۵)۰	(۵)۳	(۵)۰	(۵)۳	(۵)۳	(۵)۴	(۵)۵	۵(۱۶)
گونه‌های انتروباکتر	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۰	(۱)۱	(۱)۱	(۱)۰	(۱)۱	(۱)۰	۱(۱۶)
کلبسیلا پنومونیه	(۶)۰	(۶)۰	(۶)۰	(۶)۱	(۶)۰	(۶)۱	(۶)۰	(۶)۲	(۶)۱	(۶)۳	(۶)۴	۶(۱۶)
سودوموناس آئروجینوزا	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۱	(۳)۰	(۳)۱	(۳)۰	(۳)۲	(۳)۱	(۳)۲	(۳)۲	۳(۱۶)
انواع CR- GNB کسب شده طی بستری در بخش	مروپنم	سفو کسپتین	ایمی پنم	سیپروفلوکساسین	آمی سیلین	آزیترومایسین	سفتازیدیم	جنتامایسین	آمیکاسین	میزان توزیع (n=11)		
	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R
گونه‌های انتروباکتر	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۳	(۳)۰	(۳)۳	(۳)۰	(۳)۳	(۳)۳	۳(۱۱)
اشریشیا کولی	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۱	(۳)۰	(۳)۱	(۳)۰	(۳)۰	(۳)۱	۳(۱۱)
کلبسیلا پنومونیه	(۵)۰	(۵)۱	(۵)۰	(۵)۲	(۵)۰	(۵)۳	(۵)۰	(۵)۴	(۵)۴	(۵)۴	(۵)۴	۵(۱۱)

R=total of resistants (تعداد کل ایزوله‌ها) ; N=total number (تعداد ایزوله‌های مقاوم)

مشابه موارد کلونیزه شده در جامعه، کلبسیلا پنومونیه شایع‌ترین گونه جدا شده بود. قابل ذکر است که ایزوله‌های /اشریشیا کولی از عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان مقاومت بیشتری نسبت به آمیکاسین و جنتامایسین در مقایسه با هم‌تایان اکتسابی خود از جامعه نشان دادند که بر اهمیت شناسایی منبع عفونت در تجویز آنتی‌بیوتیک صحیح تأکید می‌کند. از نظر مقاومت آنتی‌بیوتیکی، گونه‌های /انتروباکتر حساسیت بالایی به آمیکاسین، جنتامایسین، آزیترومایسین و سیپروفلوکساسین نشان دادند. ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه در این بخش نیز حساسیت قابل توجهی به آمیکاسین و جنتامایسین نشان دادند. تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای، الگوهای متمایز مقاومت آنتی‌بیوتیکی را در عفونت‌های جدا شده از شرایط اکتساب مختلف برجسته می‌کند. به عنوان مثال، گونه‌های سیتروباکتر که منحصراً در عفونت‌های کلونیزه شده در جامعه یافت شد، مقاومت چند دارویی قابل توجهی را در برابر اکثر آنتی‌بیوتیک‌های آزمایش شده نشان داد. این یافته‌ها بر نقش حیاتی در نظر گرفتن منشأ عفونت در ارزیابی پروفایل‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی و انتخاب مداخلات درمانی مناسب تأکید می‌کند. از میان متغیرهای مورد مطالعه، ابتلا به دیابت (P-

جدول ۴ توزیع و حساسیت ضد میکروبی ایزوله‌های کلونیزه شونده و اکتسابی از بیمارستان را در برابر پانلی از آنتی‌بیوتیک‌های منتخب بررسی و مقایسه می‌کند. در این جدول میزان توزیع گونه‌های مختلف باکتری به همراه نتایج آزمایش حساسیت آن‌ها برای آمیکاسین، جنتامایسین، سفتازیدیم، آزیترومایسین، آمپی سیلین، سیپروفلوکساسین، ایمی پنم، سفوکسیتین و مروپنم ارائه شده است. از بیماران کلونیزه شده در جامعه در مجموع ۱۶ جدایه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون حساسیت آنتی‌بیوتیکی نشان داد که سویه‌های غالب کلبسیلا پنومونیه و /اشریشیا کولی حساسیت بالایی به آمیکاسین و جنتامایسین داشتند. اشریشیا کولی کاهش حساسیت به سفتازیدیم، آزیترومایسین و سیپروفلوکساسین را نشان داد. برعکس، حساسیت به آمپی سیلین، ایمی پنم و مروپنم در این گونه مشاهده نشد. شیوع موارد اکتسابی در بیمارستان، در مجموع شامل ۱۱ جدایه است.

CR-GNB مبتلا بودند و شایع‌ترین باکتری شناسایی شده شامل کلبسیلا پنومونیه با شیوع ۳۵/۷ درصد بود. همچنین مطالعات قبلی نشان دادند که ۷۲/۶ درصد و ۲۵/۲ درصد از بیماران در طول مدت بستری در بخش‌های مراقبت ویژه با کلبسیلا پنومونیه کلونیزه شده بودند، درحالی‌که ۱۲/۸ درصد و ۱۱/۶ درصد بیماران قبل از بستری کلونیزاسیون داشتند (۱۴، ۱۷). کلبسیلا پنومونیه یکی از مهم بخش‌های ICU است و یکی از چالش‌های اساسی در مدیریت عفونت‌های ناشی از آن، مقاومت گسترده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، به‌ویژه کارباپنم‌هاست. این مقاومت نه تنها انتخاب‌های درمانی را محدود می‌سازد، بلکه با افزایش مدت بستری، هزینه‌های درمان و نرخ مرگ‌ومیر همراه است و از طرفی مرتبط با عفونت‌های شدید بیمارستانی است (۳۴-۳۶). همچنین این باکتری از قابلیت بالایی برای کلونیزاسیون روده‌ای و انتقال بیمارستانی برخوردار است؛ به‌طوری‌که می‌تواند از طریق تجهیزات پزشکی، دست کادر درمان یا تماس مستقیم، میان بیماران انتقال یابد (۳۷). میزان بالای کلونیزاسیون و اکتساب کلبسیلا در مطالعه حاضر، نشان‌دهنده شیوع بالای این باکتری در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان تحت مطالعه ما است. بیماران کلونیزه‌شده در این بخش می‌توانند به‌عنوان یک مخزن بالقوه برای انتقال و گسترش سویه‌های مقاوم در محیط‌های بیمارستانی عمل کنند (۳۸). بر اساس این شواهد، پیشنهادشده است که بیماران کلونیزه شده باید با رصد کشتهای سواب رکتال شناسایی و در صورت امکان در اتاق‌های منفرد ایزوله شوند تا از گسترش CR-GNB در داخل واحدها جلوگیری شود. در بررسی انجام‌شده توسط Cano و همکاران در سال ۲۰۲۲، ارتباط بین زمان کلونیزاسیون با ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه مولد کارباپنماز (CP-KP) و خطر ابتلا به عفونت در بیماران بستری ارزیابی شده است. یافته‌ها نشان داده بیمارانی که در طول بستری ایزوله‌ها را کسب می‌کنند، نسبت به بیمارانی که از ابتدا کلونیزه بوده‌اند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عفونت هستند و این موضوع به‌ویژه در چند هفته اول پس از تشخیص کلونیزاسیون بیشتر است. با توجه به افزایش عوامل خطر در مرحله بستری، این پژوهش اهمیت در نظر گرفتن زمان اکتساب کلونیزاسیون را برای راهبردهای پیشگیری و درمان تأیید می‌کند (۳۹). یافته‌های پژوهش نشان داد که سابقه

(value:0.013)، ابتلا به بیماری مزمن کلیوی (P-value:0.002)، مدت بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه (P-value:0.011)، سابقه مصرف سفتریاکسون (P-value:0.017) و داشتن فولی داخلی (P-value:0.022) به‌طور معناداری در گروهی که در سیر بستری آلوده‌شده بودند، بالاتر بود. این در حالی است که سابقه جراحی قبلی (P-value:0.015) در گروهی که کشت دوم منفی داشتند، بیشتر بود. بین دو گروه از نظر سایر متغیرها تفاوت معنادار آماری وجود نداشت.

۴. بحث و نتیجه‌گیری

هدف پژوهش حاضر، ارزیابی عوامل خطر کلونیزاسیون با CR-GNB و تأثیر بالینی آن در بیماران بستری در بخش‌های ICU بود. کلونیزاسیون روده‌ای با CR-GNB، تهدیدی برای بیماران بستری در بیمارستان است، زیرا این افراد به‌عنوان مخزنی برای انتشار CR-GNB عمل می‌کنند و لذا غربالگری نمونه‌های سواب رکتال برای شناسایی ناقلین مهم هست (۳، ۹). میزان شیوع کلونیزاسیون روده‌ای با CR-GNB، با توجه به مناطق جغرافیایی و زمان‌های مختلف متفاوت است (۱۶، ۲۶، ۲۷). با این حال، مطالعات کمتری مربوط به شیوع و فاکتورهای تأثیرگذار در کلونیزاسیون روده‌ای CR-GNB در این بیماران در ایران، انجام‌شده است. در مطالعه حاضر مشخص شد که ۲۰/۵ درصد از بیماران در بدو ورود به بخش‌های ICU با CR-GNB کلونیزه شده‌اند. در طول بستری این بیماران، میزان کلونیزاسیون ۲۱/۶ درصد، بسیار نزدیک به مطالعات قبلی (۱۶، ۲۸) را به دست آوردند. فراوانی ما بسیار بالاتر از موارد گزارش‌شده از چین (۷/۴۵ درصد) و کمتر از عربستان سعودی (۳۲ درصد) است (۲۹، ۳۰). در مطالعه‌ای که در برزیل انجام شد (۳۱)، میزان کلونیزاسیون در زمان پذیرش و زمان ترخیص مشابه مطالعه ما بود. در هر دو گروه کلونیزاسیون اولیه و اکتساب حین بستری، مشابه با گزارش‌های مطالعات پیشین (۳۰، ۳۲، ۳۳)، کلبسیلا پنومونیه شایع‌ترین ایزوله CR-GNB

شناسایی شده بود و پس‌از آن /شریشیا کولی بیشترین فراوانی را داشت. مشابه مطالعه ما در مطالعه دیگری (۳۱)، نتایج نشان داد که ۲۵/۹ درصد از این بیماران به عفونت‌های ناشی از

بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته به شدت با اکتساب CR-GNB پس از بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه مرتبط بوده است و این موضوع در مطالعات مشابهی در چین و یونان نشان داده شده است (۱۴، ۱۸، ۴۰). مطالعات نشان داده‌اند که غربالگری رکتوم برای شناسایی CR-GNB می‌تواند به تسریع در شروع درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی مناسب کمک کند، به گونه‌ای که در بیماران دارای نتیجه مثبت غربالگری، آغاز درمان مناسب از ۴ روز به ۱ روز کاهش یافته است، در مقایسه با بیمارانی که غربالگری انجام نداده‌اند یا نتیجه منفی داشته‌اند. این یافته حاکی از آن است که اگرچه غربالگری رکتوم نقش مهمی در پیشگیری و مدیریت به موقع عفونت ایفا می‌کند، اما اجرای اقدامات مؤثر کنترل عفونت مانند ضد عفونی صحیح تجهیزات پزشکی، رعایت اصول بهداشت دست و کاهش تماس بیمار به بیمار نیز برای جلوگیری از انتقال عفونت‌های بیمارستانی حیاتی و مکمل راهبرد غربالگری است (۴۱، ۴۲). در مطالعه حاضر، استفاده از کاتتر ادراری به عنوان یکی از عوامل خطر مرتبط با اکتساب CR-GNB در طول بستری در ICU شناسایی شد که در راستای نتایج مطالعه فتحیه آکگول و همکاران است که در آن استفاده از کاتتر ادراری با کسب CP-KP در بیماران بستری گزارش شده است (۴۳). احتمال می‌رود که کاتترهای ادراری، با ایجاد مسیر مستقیم یا غیرمستقیم برای ورود باکتری‌ها، شرایطی را فراهم کنند که کلونیزاسیون دستگاه گوارش توسط CR-GNB تسهیل شود و در نهایت به اکتساب این ارگانیسم‌ها منجر گردد. تجویز آنتی‌بیوتیک در بخش مراقبت‌های ویژه می‌تواند نقش مهمی در اکتساب CR-GNB ایفا کند (۴۴). یافته‌های مطالعه ما نیز در راستای نتایج مطالعات پیشین (۴۵) نشان داد که استفاده از سفالوسپورین‌ها، به ویژه سفتریاکسون، یکی از عوامل خطر مستقل برای اکتساب CR-GNB در طول مدت بستری در ICU محسوب می‌شود. این ارتباط ممکن است ناشی از فشار انتخابی ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها بر فلور روده‌ای بیماران باشد؛ موضوعی که با گزارش‌های قبلی همخوانی دارد (۴۶). پژوهش حاضر نشان داد که عواملی نظیر سابقه بستری در بیمارستان و انجام جراحی‌های پیشین می‌توانند بیماران را در معرض تماس با باکتری‌های مقاوم بیمارستانی قرار دهند که این امر ممکن است منجر به کلونیزاسیون ثانویه با CR-GNB شود. در مطالعه حاضر، بیماری مزمن کلیوی، جراحی پیشین و مدت زمان اقامت

در بخش مراقبت ویژه از جمله عوامل مهم و معنادار مرتبط با اکتساب CR-GNB بودند؛ یافته‌ای که با گزارش‌های پیشین نیز همخوانی دارد (۴۳، ۴۷). از نظر الگوی حساسیت دارویی، آمیکاسین و جنتامایسین بیشترین فعالیت را علیه ایزوله‌های CR-GNB در مطالعه ما نشان دادند. این نتایج حاکی از آن است که آمیکاسین می‌تواند به عنوان یکی از گزینه‌های درمانی مؤثر در شرایط خاص و به ویژه در مواجهه با سویه‌های مقاوم در نظر گرفته شود؛ موضوعی که در مطالعات پیشین نیز مورد تأکید قرار گرفته است. با این حال، مدیریت عفونت‌های شدید ناشی از CR-GNB مستلزم رویکردی چندبعدی و بین‌رشته‌ای است که در آن ملاحظات مربوط به فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها بر اساس شرایط بالینی هر بیمار به دقت در نظر گرفته شود. شایان ذکر است که بسیاری از گزینه‌های درمانی جایگزین برای این عفونت‌ها، بر پایه شواهد تجربی، نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی، مطالعات گذشته‌نگر و گزارش‌های موردی بنا شده‌اند؛ بنابراین تفسیر و به کارگیری این داده‌ها باید با درک دقیق از محدودیت‌های ذاتی آن‌ها صورت گیرد.

۵. نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر شیوع بالای کلونیزاسیون روده‌ای با CR-GNB را در بیماران بستری در ICU تأیید کرده و عوامل خطر قابل توجهی از جمله سابقه بستری در بیمارستان، سکنه مغزی (برای کلونیزاسیون اولیه)، دیابت، بیماری مزمن کلیوی، مصرف سفتریاکسون و استفاده از کاتتر فولی (برای اکتساب حین بستری) را شناسایی نموده است. مقابله مؤثر با این تهدید روزافزون، مستلزم اتخاذ رویکردی چندوجهی در چهارچوب مدل One Health است که شامل غربالگری فعال بیماران، مدیریت منطقی و هدفمند مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، رعایت دقیق پروتکل‌های کنترل عفونت و کاهش مدت زمان استفاده از تجهیزات تهاجمی مانند کاتترها و ونتیلاتورها است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد طرح ۲۱۳۴۲ به تصویب رسیده است. مطالعه پس از تصویب در کمیته اخلاق و با کد اخلاق IR.SUMS.MED.REC.1400.050 انجام گرفت.

حمایت مالی

پژوهش حاضر توسط گرت شماره ۲۱۳۴۲ معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد حمایت قرار گرفته است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی، روش شناسی: رضا خاشعی؛ اعتبارسنجی و تحلیل: ماهرخ رجایی بهبهانی و مریم مقدم؛ تحقیق و بررسی و نگارش پیش نویس: ماهرخ رجایی بهبهانی؛ منابع، مدیریت پروژه، ویراستاری و نهایی سازی نوشته: رضا خاشعی؛ نظارت و اساتید راهنما: رضا خاشعی. کلیه نویسندگان امور مربوط به مقاله و پیگیری های آن را به عهده داشته اند.

تضاد منافع

بنا بر اظهار نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی در این مطالعه وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس خود را از کادر پرستاری بخش های مراقبت های ویژه بیمارستان نمازی شیراز اعلام می دارند. این مطالعه مستخرج از پایان نامه خانم مریم مقدم (کد ۲۱۳۴۲) جهت دریافت درجه دکتری حرفه ای پزشکی است.

References

- [1]. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt C-E, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2022;70:103227. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103227>.
- [2]. Savoldi A, Carrara E, Piddock LJ, Franceschi F, Ellis S, Chiamanti M, et al. The role of combination therapy in the treatment of severe infections caused by carbapenem resistant gram-negatives: a systematic review of clinical studies. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):545. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06253-x>.
- [3]. Li Q, Zhou X, Yang R, Shen X, Li G, Zhang C, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CR-GNB) in ICUs: resistance genes, therapeutics, and prevention—a comprehensive review. *Frontiers in Public Health*. 2024;12:1376513. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1376513>.
- [4]. Emami A, Keshavarzi A, Pirbonyeh N, Behbahani MR. Identification of different faces of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in burn patients by genetic fingerprinting. *Gene Reports*. 2019;15:100377. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.100377>.
- [5]. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*. 2018;18(3):318-27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3).
- [6]. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Current opinion in infectious diseases*. 2019;32(6):609-16. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000608>.
- [7]. Akbari M, Giske CG, Alenaseri M, Zarei A, Karimi N, Solgi H. Infection control interventions against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in an Iranian referral university hospital: A quasi-experimental study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2025;14(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13756-025-01569-8>.
- [8]. Rajaee M, Emami A, Bazargani A, Pirbonyeh N, Moattari A. Identification of serotypes and virulence markers (stx) of *Escherichia coli* isolated from patients with diarrhea in Shiraz, Iran. *Gene Reports*. 2017;6:49-53. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2016.12.005>.
- [9]. Kuloglu TO, Unuvar GK, Cevahir F, Kilic AU, Alp E. Risk factors and mortality rates of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in intensive care units☆. *Journal of Intensive Medicine*. 2024;4(03):347-54. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.11.007>.
- [10]. Ben-David D, Cohen Y, Levi G, Keren-Paz A, Tasher D, Zandman-Goddard G, et al. Contribution of active surveillance cultures to the control of hospital-acquired carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an endemic hospital setting. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2024;45(2):188-95. <https://doi.org/10.1017/ice.2023.162>.
- [11]. Hardiman C, Weingarten R, Conlan S, Khil P, Dekker J, Mathers A, et al. Horizontal transfer of carbapenemase-encoding plasmids and comparison with hospital epidemiology data. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(8):4910-9. <https://doi.org/10.1128/aac.00014-16>.
- [12]. Kim J, Lee JY, Kim SI, Song W, Kim J-S, Jung S, et al. Rates of fecal transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients in intensive care units in Korea. *Ann Lab Med*. 2014;34(1):20-5. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.1.20>.
- [13]. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(3):1488-95. <https://doi.org/10.1128/aac.01823-12>.
- [14]. Papadimitriou-Oliveris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(12):2976-81. <https://doi.org/10.1093/jac/dks316>.
- [15]. Mekonnen Y, Solomon S, Gebreyohannis A, Teklu DS, Ayenew Z, Mihret A, et al. Fecal carriage of carbapenem resistant Enterobacteriales and associated factors among admitted patients in Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *Infection and Drug Resistance*. 2023;6:345-55. <https://doi.org/10.2147/idr.s418066>.

- [16]. Davari N, Khashei R, Pourabbas B, Nikbin VS, Zand F. High frequency of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae fecal carriage among ICU hospitalized patients from Southern Iran. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2022;25(12):1416. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.63099.13938>.
- [17]. Kiddee A, Assawatheptawee K, Na-Udom A, Treebupachatsakul P, Wangteeraprasert A, Walsh TR, et al. Risk factors for gastrointestinal colonization and acquisition of carbapenem-resistant gram-negative bacteria among patients in intensive care units in Thailand. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(8):10.1128/aac.00341-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00341-18>.
- [18]. Chen Y-C, Tsai I-T, Lai C-H, Lin K-H, Hsu Y-C. Risk factors and outcomes of community-acquired Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection in elderly patients. *Antibiotics*. 2024;13(3):282. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030282>.
- [19]. Garcia-Parejo Y, Gonzalez-Rubio J, Guerrero JG, Sango AG-J, Escribano JMC, Najera A. Risk factors for colonisation by Multidrug-Resistant bacteria in critical care units. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2025;86:103760. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2024.103760>.
- [20]. Ferrer R, Soriano A, Cantón R, Del Pozo JL, García-Vidal C, Garnacho-Montero J, et al. A systematic literature review and expert consensus on risk factors associated to infection progression in adult patients with respiratory tract or rectal colonisation by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Revista Española de Quimioterapia*. 2022;35(5):455. <https://doi.org/10.37201/req/062.2022>.
- [21]. Djordjevic Z, Folic M, Gajovic N, Jankovic S. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae hospital infection in the intensive care unit. 2018. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0061>. Lolans K, Calvert K, Won S, Clark J, Hayden MK. Direct ertapenem disk screening method for identification of KPC-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in surveillance swab specimens. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(3):836-41. <https://doi.org/10.1128/jcm.01988-09>.
- [22]. Wayne P. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 24th informational supplement (CLSI supplement M100-S27): Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018.
- [23]. Wayne P. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 29th informational supplement. CLSI document M100-S29. Maryland, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute[Google Scholar]. 2019.
- [24]. Rosa JF, Rizek C, Marchi AP, Guimaraes T, Miranda L, Carrilho C, et al. Clonality, outer-membrane proteins profile and efflux pump in KPC-producing Enterobacter sp. in Brazil. *BMC microbiology*. 2017;17:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-0970-1>.
- [25]. Zhang H, Hu S, Xu D, Shen H, Jin H, Yang J, et al. Risk factors for carbapenem resistant gram negative bacteria (CR-GNB) carriage upon admission to the gastroenterology department in a tertiary first class hospital of China: development and assessment of a new predictive nomogram. *Infection and Drug Resistance*. 2022;7761-75. <https://doi.org/10.2147/idr.s396596>.
- [37]. Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Torre-Giménez J, Gracia-Ahufinger I, Natera AM, et al. Association between timing of colonization and risk of developing Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae infection in hospitalized patients. *Microbiology Spectrum*. 2022;10(2):e01970-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01970-21>.
- [38]. Zhao Z-c, Xu X-h, Liu M-b, Wu J, Lin J, Li B. Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital. *American journal of infection control*. 2014;42(5):e61-e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.01.024>.
- [26]. Solgi H, Badmasti F, Aminzadeh Z, Giske C, Pourahmad M, Vaziri F, et al. Molecular characterization of intestinal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among inpatients at two Iranian university hospitals: first report of co-production of bla NDM-7 and bla OXA-48. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017;36:2127-35. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3035-3>.
- [27]. Duan X, Li S, Peng Y, Qin Y, Rui Y. Characterization of carbapenem non-susceptible Gram-negative Bacilli isolated from the feces of 10,000 inpatients in Southern China. 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-53371/v2>.
- [28]. Duan X, Li S, Peng Y, Qin Y, Rui Y. Characterization of carbapenem non-susceptible Gram-negative Bacilli isolated from the feces of 10,000 inpatients in Southern China. 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-53371/v2>.
- [29]. Abou-assy R, Amashah R, Shbat M, Aly M. Frequency and Risk Factors of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Taif, Saudi Arabia. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2022;10(9).
- [30]. Junior APN, Del Missier GM, Praça APA, Silva ILAFe, Caruso P. In-hospital mortality and one-year survival of critically ill patients with cancer colonized or not with carbapenem-resistant gram-negative bacteria or vancomycin-resistant enterococci: an observational study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2023;12(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01214-2>.
- [31]. Maina JW, Mutua JM, Musyoki AM. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections and risk factors for acquisition in a Kenyan intensive care unit. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):522. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09256-6>. Liao Q, Feng Z, Lin H, Zhou Y, Lin J, Zhuo H, et al. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial infection in intensive care unit patients: Antibiotic resistance analysis and predictive model development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1109418. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1109418>.
- [32]. CDC A. Antibiotic resistance threats in the United States. US Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA. 2019;1:67-100.
- [33]. Pitout JD, Peirano G, Kock MM, Strydom K-A, Matsumura Y. The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. *Clinical microbiology reviews*. 2019;33(1):10.1128/cmr.00102-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00102-19>.
- [34]. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(7):2133-43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>.
- [35]. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of Klebsiella pneumoniae. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018;8:4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>.
- [36]. Darda V-M, Iosifidis E, Antachopoulos C, Kirvasilis F, Zarras C, Simitsopoulou M, et al. A longitudinal study of spontaneous gut decolonization of carbapenem-resistant gram-negative bacteria in neonatal and pediatric patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022;41(8):648-53. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003562>.
- [39]. Abramowicz L, Gerard M, Martiny D, Delforge M, De Wit S, Konopnicki D. Infections due to carbapenemase-producing bacteria, clinical burden, and impact of screening strategies on outcome. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020;50(8):658-64. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.12.011>.
- [40]. Behbahani MR, Moradi F, Dezhkam A. Rare Cases of Ralstonia pickettii Blood Stream Infection in Hospitalized Patients with Uterus and Cervical Cancer Under Surgery and Blood Transfusion: A Case Report. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*. 2024;28(1). <https://doi.org/10.5812/jkums-142427>.

- [41]. Akgul F, Bozkurt I, Sunbul M, Esen S, Leblebicioglu H. Risk factors and mortality in the Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: case control study. *Pathogens and global health*. 2016;110(7-8):321-5. <https://doi.org/10.1080/20477724.2016.1254976>.
- [42]. Lin T, Chang P, Chen I, Lai W, Chen Y, Li W, et al. Risk factors and mortality associated with multi-drug-resistant Gram-negative bacterial infection in adult patients following abdominal surgery. *Journal of Hospital Infection*. 2022;119:22-32. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.09.021>.
- [43]. Çölkesen F, Tarakçı A, Eroğlu E, Kacar F, Özdemir Armağan Ş, Can S, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and its risk factors in older adult patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2023;1037-45. <https://doi.org/10.2147/cia.s406214>.
- [44]. Meletiadis J, Turlej-Rogacka A, Lerner A, Adler A, Tacconelli E, Mouton J. Erratum for Meletiadis et al, "Amplification of Antimicrobial Resistance in Gut Flora of Patients Treated with Ceftriaxone". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(12):10.1128/aac.02184-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02184-18>.
- [45]. Li Y, Li J, Hu T, Hu J, Song N, Zhang Y, et al. Five-year change of prevalence and risk factors for infection and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary hospital in North China. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020;9:1-14. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00728-3>.
- [46]. Meletiadis J, Turlej-Rogacka A, Lerner A, Adler A, Tacconelli E, Mouton J. Erratum for Meletiadis et al, "Amplification of Antimicrobial Resistance in Gut Flora of Patients Treated with Ceftriaxone". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(12):10.1128/aac.02184-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02184-18>.
- [47]. Li Y, Li J, Hu T, Hu J, Song N, Zhang Y, et al. Five-year change of prevalence and risk factors for infection and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary hospital in North China. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020;9:1-14. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00728-3>.