

بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه (عامل عفونت بیمارستانی) جدا شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان قائم - مشهد

علی شمس آذر^۱

ارشید یوسفی اوروند^۲

فرزاد خادمی^{۳*}

khademifarzad65@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۹/۲۴

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۷/۰۲

چکیده

کلبسیلا پنومونیه باسیل گرم منفی، غیر متحرک و دارای کپسول می باشد. این باکتری از مهمترین پاتوژن های انسانی بوده و عامل مهمی در ایجاد عفونت های بیمارستانی محسوب می شود. این باکتری به تعدادی از عوامل ضد میکروبی مقاومت ذاتی دارد. هدف از این مطالعه بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های کلبسیلا پنومونیه ی جدا شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان قائم در مشهد بود. در مجموع ۲۷۴ ایزوله کلبسیلا پنومونیه طی فروردین تا مهر سال ۹۲ از بیمارستان آموزشی قائم دانشگاه علوم پزشکی مشهد جمع آوری شد. شناسایی این ایزوله ها با استفاده از روش های میکروبیولوژیک همچون رنگ آمیزی گرم و محیط های افتراقی انجام شد. از روش دیسک دیفیوژن (Modified disk diffusion method یا MDDM) برای تعیین حساسیت باکتری ها به آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین، نالیدیکسیک اسید، سفوتاکسیم، سفتیزوکسیم، سفتریاکسون، سفنازیدیم، سیپروفلوکسازین، ایمپینم، نیتروفورانتوئین و جنتامایسین استفاده شد.

در این مطالعه ۱۷۵ ایزوله (۶۳.۸۷٪) مربوط به نمونه ادرار و ۹۹ ایزوله (۳۶.۱۳٪) مربوط به نمونه های مختلف (خون، مایع مغزی- نخاعی، زخم، آسیت و ترشحات) بود. مقاومت ایزوله های کلبسیلا پنومونیه به آنتی بیوتیک های سیپروفلوکسازین، ایمپینم، نیتروفورانتوئین و جنتامایسین به ترتیب ۴۶.۷۱٪، ۵۶.۹٪، ۳۹.۳٪ و ۳۰٪ بود. نتایج مطالعه حاضر بیانگر افزایش مقاومت ایزوله های کلبسیلا پنومونیه به آنتی بیوتیک های مختلف در مقایسه با مطالعات پیشین است. انجام مطالعات بیشتر در این زمینه می تواند باعث راهنمایی بهتر ما در رویارویی با مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتری های عفونت زا گردد.

واژگان کلیدی: کلبسیلا پنومونیه، مقاومت آنتی بیوتیکی، روش دیسک دیفیوژن

۱- کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، مرکز تهران شرق، تهران

۲- دانشجوی دوره ی دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۳- دانشجوی دوره ی دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد(نویسنده مسوول)

Antibiotic Resistance Pattern of *Klebsiella Pneumoniae* from Patients in Qaem Teaching Hospital, Mashhad University of Medical Sciences

Ali Shamsazar¹

Arshid Yousefi-Avarvand²

Farzad Khademi^{3*}

khademifarzad65@gmail.com

Abstract

Klebsiella pneumoniae is a gram-negative, non-motile and capsular gram-negative bacillus. It is one of the most important human pathogens and is an important factor in causing nosocomial infections. The bacterium is inherently resistant to a number of antimicrobial agents. The aim of this study was to evaluate the antibiotic resistance pattern of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients referred to Ghaem hospital in Mashhad. A total of 274 *Klebsiella pneumoniae* isolates were collected from April to October 2013 from Qaem teaching hospital of Mashhad University of Medical Sciences. Identification of these isolates was performed using microbiological methods such as hot staining and differential media. Modified disk diffusion method (MDDM) was used to determine the susceptibility of bacteria to the antibiotics amoxicillin, nalidixic acid, cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, ceftazidime, ciprofloxazine, imipenem, and nitrofurantoin.

In this study 175 isolates (87.63%) were from urine sample and 99 isolates (13.36%) were from different samples (blood, cerebrospinal fluid, ulcer, ascites, and secretions). Resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates to ciprofloxacin, imipenem, nitrofurantoin and gentamicin antibiotics were 71.46%, 9.56%, 3.39% and 30%, respectively. The results of this study indicate that resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates to different antibiotics is higher than previous studies. Further studies in this area could help guide us to better understand the antibiotic resistance of these infectious bacteria.

Keywords: *Klebsiella pneumonia*, Antibiotic Resistance, Modified Disk Diffusion Method

1 - Department of Biochemistry, Payame Noor University, Tehran Shargh Branch, Tehran, Iran

2 - Ph.D Student of Bacteriology, Department of Microbiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*(Corresponding Author)

3 - Ph.D Student of Bacteriology, Department of Microbiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

مقدمه

کلبسیلا پنومونیه باکتری گرم منفی، فرصت طلب، غیرمتحرک، کپسول دار و تخمیرکننده لاکتوز است. این باکتری بخشی از فلور طبیعی دستگاه گوارش، دستگاه تناسلی، پوست و مجرای ادراری انسان می باشد. این باکتری ها مدت های طولانی به عنوان پاتوژن های کم اهمیت در نظر گرفته می شدند اما مطالعات اخیر نشان داده که کلبسیلا پنومونیه به عنوان یک عامل مهم عفونت های بیمارستانی مطرح است. این باکتری بطور متناوب از نمونه های بیماران مبتلا به پنومونی، عفونت ادراری و سپتی سمی جدا شده است (۱، ۲). کلبسیلا ها عفونت های بسیاری را ایجاد می کنند و به عنوان عامل مهم عفونت در بیماران بستری در بیمارستان (عفونت بیمارستانی) محسوب می شوند (۳، ۴). در سال های اخیر عفونت های بیمارستانی ناشی از این باکتری ها در بیماران بستری با سیستم ایمنی ضعیف، مورد توجه قرار گرفته است (۵، ۶). در جنس کلبسیلا مقاومت ذاتی به تعدادی از عوامل ضد میکروبی گزارش شده است. مقاومت نسبت به عوامل ضد میکروبی مختلف در این باکتری ها متغیر بوده و مقاومت اکتسابی بدلیل تماس باکتری با عوامل ضد میکروبی نیز می تواند ایجاد شود (۷). علاوه بر آن در سال های اخیر، چندین گزارش از افزایش مقاومت به ایمپنم در پاتوژن های گرم منفی مثل جنس کلبسیلا ارائه شده است (۸). به دلیل الگوی غیر قابل پیش بینی حساسیت ضد میکروبی این باکتری ها، و از آنجائیکه نتایج آزمایشات تعیین حساسیت می تواند به اصلاح درمان کمک کند، بنابراین انجام آزمون تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی ضروری به نظر می رسد (۹، ۱۰). با توجه به دلایل مذکور و بدلیل اهمیت تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی این پاتوژن ها جهت استفاده صحیح تر از آنتی بیوتیک ها در درمان تجربی، اقدام به تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های کلبسیلا پنومونیه ی جدا شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان آموزشی قائم دانشگاه علوم پزشکی مشهد نمودیم.

روش ها

ایزوله های باکتری و تست حساسیت ضد میکروبی

این مطالعه مقطعی - توصیفی بر روی ۲۷۴ ایزوله بالینی جدا شده از نمونه های ادرار، خون، ترشحات، زخم و خلط در طی فروردین تا مهر سال ۹۲ انجام شد. جهت تأیید وجود باکتری کلبسیلا، نمونه ها را بر روی محیط کشت انتخابی هکتون آگار کشت داده و پلیت ها در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. سپس کلنی های مشکوک به کلبسیلا بر روی محیط های افتراقی سیمون سترات، اوره آز، لیزین آیرون آگار، آرژنین و اورنتین دکربوکسیلاز، TSI و MR-VP کشت داده شدند. پس از تأیید وجود باکتری کلبسیلا پنومونیه، از روش انتشار در دیسک (کربی بوئر) یا (MDDM) یا Modified disk diffusion method) به منظور تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی بر اساس استانداردهای CLSI استفاده شد (۱۱). برای این منظور سوسپانسیون میکروبی با کدورت معادل ۰/۵ مک فارلند ($1-1.5 \times 10^8$ CFU/ml) تهیه و با سوآب پنبه ای استریل بر روی محیط مولر هینتون آگار پخش گردید. سپس دیسک های آنتی بیوتیکی-آموکسی سیلین، نالیدیکسیک اسید، سفوتاکسیم، سفتریوزکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم، سیپروفلوکسازین، ایمپنم، نیتروفورانتوئین و جنتامایسین در سطح محیط قرار داده شدند (۱۲).

یافته ها

در مجموع از ۲۷۴ ایزوله باکتری استفاده شده در این مطالعه، ۱۷۵ ایزوله (۶۳.۸۷٪) مربوط به نمونه ادرار و ۹۹ ایزوله (۳۶.۱۳٪) مربوط به نمونه های مختلف (خون، مایع مغزی - نخاعی، زخم، آسیت و ترشحات) بودند (جدول-۱). از کل بیمارانی که ایزوله های کلبسیلا پنومونیه از آنها جداسازی شد تعداد ۱۷۳ نفر (۶۳.۱۳٪) مرد و ۱۰۱ نفر (۳۶.۸۷٪) زن بودند (جدول-۲). تست حساسیت آنتی بیوتیکی برای ۲۷۴ ایزوله ی کلبسیلا پنومونیه نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف توسط روش دیسک دیفیوژن انجام شد که نتایج آن در (جدول-۳)

ذکر شده است. در نهایت با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ی ۱۵ نتایج به صورت درصد مقاومت بیان شد.

جدول شماره ۱- فراوانی باکتری های ایزوله شده بر اساس نمونه بالینی

نمونه	فراوانی	درصد
ادرار	۱۷۵	۶۳.۸۷
ترشحات چشم	۷	۲.۵۵
ترشحات بافتی	۲۴	۸.۷۵
خلط	۳۳	۱۲.۰۳
CSF	۳	۱.۰۹
خون	۲۳	۸.۳۹
آسیت	۵	۱.۸۲
زخم	۴	۱.۴۶
جمع	۲۷۴	۱۰۰

جدول شماره ۲- فراوانی باکتری های ایزوله شده بر اساس جنس

جنس	فراوانی	درصد
مذکر	۱۷۳	۶۳/۱۳
مونث	۱۰۱	۳۶/۸۷
جمع	۲۷۴	۱۰۰

جدول شماره ۳- نتایج تست حساسیت آنتی بیوتیکی با روش دیسک دیفیوژن

آنتی بیوتیک	حساس	بینابینی	مقاوم	درصد مقاومت
آموکسی سیلین	۳۴	۳	۲۳۸	۸۶.۸۶
نالیدیکسیک اسید	۸۷	۲	۱۸۵	۶۷.۵۲
سفتیزوکسیم	۱۱۸	۱۲	۱۴۴	۵۲.۵۵
سفوتاکسیم	۵۸	۷	۲۰۹	۷۶.۲۸
سفتریاکسون	۶۱	۳	۲۱۰	۷۶.۶۴
سفتازیدیم	۵۵	-	۲۱۹	۷۹.۹۳
سیپروفلوکسازین	۱۳۷	۹	۱۲۸	۴۶.۷۱
ایمپینم	۱۱۳	۵	۱۵۶	۵۶.۹
جنتامایسین	۱۷۰	۳	۱۰۱	۳۷
نیتروفورانئوتوئین	۱۶۲	۵	۱۰۷	۳۹.۳

بحث

جنس کلبسیلا دارای گونه‌های مختلفی است که براساس خصوصیات بیوشیمیایی طبقه بندی می‌شوند. تشخیص دقیق گونه‌های کلبسیلا به منظور مطالعات اپیدمیولوژیکی و پیدا نمودن منبع و طریقه انتشار این میکروارگانیسم بسیار مهم است (۱۳). با اینکه گزارشات زیادی در مورد عفونت قسمت‌های مختلف بدن و همچنین مقاومت‌های آنتی بیوتیکی در عفونت‌های بیمارستانی، توسط بعضی از این گونه‌ها ارائه گردیده، ولی با این وجود هنوز ارتباط بین گونه‌های مختلف کلبسیلا و خواص کلینیکی و پاتولوژیکی آنها مشخص نیست (۱۴-۱۶). روند روبه افزایش بروز بالینی باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک به یک مسئله مهم در مراقبت‌های بهداشتی جهانی تبدیل شده است. نتایج بدست آمده از آنتی بیوگرام مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ایزوله‌های جمع‌آوری شده، مقاومت بالایی را نسبت به آنتی بیوتیک‌های بکار برده شده به جز نیتروفوران‌توئین و جنتامایسین نشان داده‌اند که بیانگر مقاومت کمتر به این دو آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد. میزان مقاومت به نیتروفوران‌توئین و جنتامایسین به ترتیب ۳۹.۳ و ۳۷ درصد بود که در مقایسه با مطالعه انجام گرفته در تهران (۴۴٪ و ۳۰٪) اندکی اختلاف دارد (۱۲). علاوه بر این، میزان بالای مقاومت نسبت به ایمپینم (۵۶.۹٪) در این مطالعه در مقایسه با برخی مطالعات در ایران قابل تامل است. در مطالعه فیض‌آبادی و همکاران در تهران میزان مقاومت باکتری به ایمپینم صفر درصد گزارش شد (۱۸). مهمترین آنتی بیوتیک‌های موثر برای درمان سویه‌های کلبسیلا پنومونیه در ایران کارباپنم‌ها، ایمپینم و مروپنم هستند. بنابراین با توجه به درصد بالای مقاومت به ایمپینم در این مطالعه، استفاده مناسب و محتاط از این آنتی بیوتیک ممکن است از ظهور مقاومت باکتریایی بیشتر، که به یک مشکل جدی در کشورهای دیگر تبدیل شده است، جلوگیری کند (۱۷). میزان مرگ و میر ناشی از عفونت با کلبسیلا پنومونیه‌ی تولیدکننده‌ی کارباپنماز حدود ۲۷.۸٪-۶۶.۷٪ می‌باشد. در سال‌های اخیر شیوع این نوع مقاومت در کشورهایی مانند یونان و ایتالیا به صورت

آندمیک گزارش شده است، همچنین شیوع اسپورادیک این نوع مقاومت در کشورهای فرانسه، اسپانیا، آلمان و ایرلند مشاهده شده است. مواجهه با این موضوع به عنوان تهدیدی برای سلامت عمومی می‌باشد و سازماندهی برنامه‌های پیشگیری کننده، قبل از تبدیل شیوع اپیدمیک به آندمیک بسیار ضروری است (۱۸). همچنین ما در این مطالعه میزان مقاومت به سفنازیدیم را ۷۹.۹۳٪ گزارش کردیم که در مقایسه با مطالعات انجام گرفته در تهران (۸۳٪) پایین تر می‌باشد. مقاومت به سفتریزوکسیم در مقایسه با نتایج مطالعه‌ی دکتر علیزاده میزان کمتری را نشان می‌دهد (۱۹). شیوع مقاومت به سفتریاکسون در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه در این بررسی ۷۶.۶۴٪ بود که بالاتر از نتایج بدست آمده در کرمانشاه (۵۵.۸٪) بود (۲۰). این مقایسه نشانگر افزایش مقاومت باکتری به سفالوسپورین‌های مهم می‌باشد. بر اساس این نتایج آزمایشگاهی، توصیه می‌شود که تجویز سفالوسپورین‌ها به باکتری‌های حساس محدود شده و استفاده از آنتی بیوتیک‌های موثر دیگر در نظر گرفته شود. مقاومت به آموکسی سیلین (۸۶.۸۶٪) پایین تر از نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در تهران بود (۹۷٪). اما با توجه به مقاومت بسیار بالای سویه‌های کلبسیلا پنومونیه نسبت به این آنتی بیوتیک، نمی‌توان نقشی را برای آن در درمان بیماران قائل شد چرا که استفاده از این آنتی بیوتیک می‌تواند به تعداد ایزوله‌های مقاوم بیافزاید (۱۲). در این مطالعه، بالاترین میزان مقاومت مربوط به آنتی بیوتیک‌های آموکسی سیلین (۸۶٪)، سفنازیدیم (۷۹.۹۳٪)، سفتریاکسون (۷۶.۶۴٪)، نالیدیکسیک اسید (۶۷.۵۲٪) و سفوتاکسیم (۷۶.۲۸٪) بود که با توجه به نتایج این مطالعه استفاده از آنتی بیوتیک‌های فوق نمی‌تواند گزینه‌ی مناسبی برای درمان عفونت‌های کلبسیلایی باشد. بررسی نتایج حاصل از این پژوهش و مقایسه با سایر گزارشات، می‌تواند نشان‌دهنده‌ی مقاومت بالای سویه‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان قائم - مشهد نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف باشد.

- intensive care unit. South African Journal of Child Health, 8(4), pp.125-128.
- 5- Karbasizadeh, V., Badami, N. and Emtiazi, G., 2003. Antimicrobial, heavy metal resistance and plasmid profile of coliforms isolated from nosocomial infections in a hospital in Isfahan, Iran. African Journal of Biotechnology, Vol. 2(10), pp.379-383.
 - 6- Ghafourian, S., bin Sekawi, Z., Sadeghifard, N., Mohebi, R., Kumari Neela, V., Maleki, A., Hematian, A., Raftari, M. and Ranjbar, R., 2011. The prevalence of ESBLs producing Klebsiella pneumoniae isolates in some major hospitals, Iran. The open microbiology journal, 5(1).
 - 7- Gangoue-Pieboji, J., Koulla-Shiro, S., Ngassam, P., Adio, D. and Ndumbe, P., 2006. Antimicrobial activity against gram negative bacilli from Yaounde Central Hospital, Cameroon. African health sciences, Vol. 6(4).
 - 8- Bencic, I. and Baudoin, D.V., 2001. Imipenem consumption and gram-negative pathogen resistance to imipenem at Sestre Milosrdnice University Hospital. Acta clin croat, Vol. 40(1), pp.185-9.
 - 9- Nashibi, R., Mogeji, S., Seidi-Nejad, H. and Izadpour, F., 2015. Determining antibiotic resistance pattern of the bacteria isolated from urine samples of patients attending Imam Khomeini Hospital in the City of Ahvaz, Iran in 2013. Journal of Pure and Applied Microbiology, Vol. 9(3), pp.2005-2011.
 - 10- McPherson, R., Pincus, M.R. and Henry, J.B., 2007. Henry's clinical

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه و مطالعات دیگر حاکی از این است که درصد قابل توجهی از سویه های کلبسیلا پنومونیه مقاومت به آنتی بیوتیک های مختلف را نشان می دهند. بنابراین درمان مناسب نیازمند استراتژی هایی برای کنترل و جلوگیری از انتشار سویه های مقاوم و نیز نظارت مستمر برای تشخیص صفات مقاومت در حال ظهور در این باکتری ها می باشد. پس با توجه به مقاومت بالای سویه های کلبسیلابی به بخش عمده ای از آنتی بیوتیک های مورد بررسی در این مطالعه، بر ضرورت استفاده بهینه از داروهای موثرتر تاکید می شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از اساتید و همکاران گروه میکروبی شناسی و ویروس شناسی و نیز همکاری صمیمانه کارکنان آزمایشگاه میکروبی شناسی مرکز آموزشی - درمانی بیمارستان قائم اعلام می نمایند.

References

- 1- Mehrgan, H., Rahbar, M. and Arab-Halvahi, Z., 2009. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a tertiary care hospital in Tehran, Iran. The Journal of infection in developing countries, Vol. 4(03), pp.132-138.
- 2- Ghotaslou, R., Ghorashi, Z. and Nahaei, M., 2007. Klebsiella pneumoniae in Neonatal Sepsis: A 3-Year-Study in the Pediatric Hospital of Tabriz Iran. Japanese journal of infectious diseases, 60(2/3), p.126.
- 3- Raha, B.K., Baki, M.A., Begum, T., Nahar, N., Jahan, N. and Begum, M., 2014. Clinical, Bacteriological Profile & Outcome of Neonatal Sepsis in a Tertiary Care Hospital. Medicine Today, 26(1), pp.18-21.
- 4- Hlophe, S.T. and McKerrow, N.H., 2014. Hospital-acquired Klebsiella pneumoniae infections in a paediatric

- using ciprofloxacin. Journal of Perinatology, Vol. 19(4).
- 17- Feizabadi, M.M., Etemadi, G., Yadegarinia, D., Rahmati, M., Shabanpoor, S. and Bokaei, S., 2006. Antibiotic-resistance patterns and frequency of extended-spectrum β -lactamase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Tehran. Medical science monitor, 12(11), pp.BR362-BR365.
- 18- Campos, A., Albiero, J., Ecker, AB., Kuroda, CM., Meirelles, LE., Polato, A., Tognim, M., Wingeter, MA., Teixeira, J., 2016. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing K pneumoniae: A systematic review. American Journal of Infection Control, Vol. (44), pp1374-80.
- 19- Mohammadi-Mehr, M. and Feizabadi, M.M., 2011. Antimicrobial resistance pattern of Gram- negative bacilli isolated from patients at ICUs of Army hospitals in Iran. Iranian journal of microbiology, Vol. 3(1), pp.26-30.
- 20- Feiz Sardhar, M.H., Akya, A., 2014. The Frequency of Extended Spectrum β -Lactamase Genes of SHV-2a, SHV-5 and SHV-12 in Clinical Isolates of *Klebsiella Pneumoniae* Isolated Kermanshah Medical Centers in 2014. Arak Medical University Journal, Vol,19, pp.59- 67.
- diagnosis and management by laboratory methods.
- 11- Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Available at: <http://isoforlab.com/phocadownload/csl/M2-A9.pdf>. 2005.
- 12- Soltan Dalal, M.M., Miremadi, S.A., Sharify Yazdi, M.K., Rastegar Lari, A., Rajabi, Z. and Avadis Yans, S., 2012. Antimicrobial resistance trends of *Klebsiella* Spp. isolated from patients in Imam Khomeini hospital. Journal of Payavard Salamat, Vol. 6(4), pp.275-281.
- 13- Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 11th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
- 14- Hanberger, H., Nilsson, L.E., Claesson, B., Kärnell, A., Larsson, P., Rylander, M., Svensson, E., Sörberg, M. and Sörén, L., 1999. New species-related MIC breakpoints for early detection of development of resistance among Gram-negative bacteria in Swedish intensive care units. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 44(5), pp.611-619.
- 15- Sikarwar, A.S. and Batra, H.V., 2011, May. Challenge to healthcare: Multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. In 2011 International Conference on Food Engineering and Biotechnology IPCBEE (Vol. 9, pp. 130-134).
- 16- Khaneja, M., Naprawa, J., Kumar, A. and Piecuch, S., 1999. Successful treatment of late-onset infection due to resistant *Klebsiella pneumoniae* in an extremely low birth weight infant