



The prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates and the effect of risk factors on hospital stay duration and mortality rates

Maryam Mobarak Qamsari¹

¹Assistant Professor, Department of Microbial Biotechnology, Faculty of Microbial Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.

Abstract

Background and Objectives: The emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infections has been identified as a serious threat. This study aimed to investigate the prevalence of *K. pneumoniae* infections, antibiotic resistance patterns, and risk factors involved in increased mortality among patients with CRKP infection.

Materials and methods: 200 infectious samples were collected from ICU patients. After identifying *Klebsiella pneumoniae* isolates and examining their antibiotic resistance patterns, the effect of several possible risk factors on hospitalization duration and mortality was investigated using linear regression and a multivariate logistic regression model.

Results: One hundred and twenty-four samples (62%) contained *K. pneumoniae* isolates. The resistance to carbapenems (54.8%), cephalosporins (72%), fluoroquinolones (87.7%), aminoglycosides (87%), and colistin (75%) was significantly higher among CRKP patients than those susceptible to carbapenem. The proportions of multidrug-resistant (MDR) and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing isolates were 67.7% and 29%, respectively. Underlying diseases ($P=0.03$) and resistance to carbapenem ($P=0.001$) were two independent risk factors associated with the duration of hospitalization. Additionally, there was a significant association between older age ($P=0.04$) and resistance to carbapenem ($P=0.03$) with mortality.

Conclusion: Given the high rate of CRKP, its association to length of hospital stays and patient mortality, and the increase in multidrug-resistant isolates, the need for monitoring of microbial resistance patterns and the prescription of new combination antibiotic regimens could be effective in improving the recovery process and reducing the duration of hospital stays of patients.

Key words: CRKP, Hospitalization duration, Intensive care unit, Mortality.

Received: 27 November 2024

Revised: 4 January 2025

Accepted: 29 November 2025

Correspondence to: Maryam Mobarak Qamsari

Tel: +98 9134611336

E-mail: mmobarak115@gmail.com

Journal of Microbial World 2025, 17 (4): 275 - 286



Copyright © 2019, This article is published in Journal of Microbial World as an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License. Non-commercial, unrestricted use, distribution, and reproduction of this article is permitted in any medium, provided the original work is properly cited.



الگوی شیوع جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباینم و اثر فاکتورهای خطر دخیل در طول مدت بستری و مرگ و میر

مریم مبارک قمصری^{*۱}

^۱ استادیار، گروه زیست فناوری میکروبی، دانشکده زیست فناوری میکروبی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران.

چکیده

سابقه و هدف: ظهور کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباینم (CRKP) به عنوان یک تهدید جدی از سوی سازمان بهداشت جهانی معرفی شده است. هدف از این مطالعه، بررسی شیوع عفونت‌های کلبسیلا پنومونیه، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فاکتورهای خطر دخیل در مرگ و میر بیماران CRKP می باشد.

مواد و روش‌ها: از بیماران بستری در ICU ۲۰۰ نمونه عفونی جمع‌آوری شد و پس از شناسایی جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه و بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها، با استفاده از مدل‌سازی رگرسیون خطی و لجستیک چند متغیره، اثر احتمالی چندین فاکتور خطر در طول مدت بستری و مرگ و میر بیماران CRKP بررسی شد.

یافته‌ها: ۱۲۴ نمونه (۶۲٪) دارای باکتری کلبسیلا پنومونیه بودند. مقاومت آنتی‌بیوتیکی به کارباینم‌ها (۵۴/۸٪)، سفالوسپورین‌ها (۷۲٪)، فلوروکینولون‌ها (۸۷/۷٪)، آمینوگلیکوزیدها (۸۷٪) و کلیستین (۷۵٪) به طور معنی‌داری در بیماران CRKP بالاتر بود. نسبت جدایه‌های مقاوم به چندین دارو (MDR) و تولیدکننده بتالاکتاماز وسیع الطیف (ESBL) به ترتیب ۷۶/۷٪ و ۲۹٪ بودند. بیماری‌های زمینه‌ای ($P=0/03$) و CRKP ($P=0/01$) دو فاکتور خطر مستقل دخیل در طول مدت بستری بودند. ارتباط معنی‌داری میان سن بالا ($P=0/04$) و مقاومت به کارباینم ($P=0/03$)، با مرگ و میر نیز وجود داشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به ارتباط نرخ مقاومت بالای کارباینم با طول مدت بستری و مرگ و میر، لزوم نظارت بر الگوی مقاومت میکروبی و تجویز آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی جدید، می‌تواند در تسریع روند بهبودی و کاهش طول مدت بستری موثر باشد.

کلمات کلیدی: کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباینم، مدت بیمارستانی شدن، بخش مراقبت‌های ویژه، مرگ و میر.

پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۱۰

ویرایش مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۱۵

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۹/۷

مقدمه

می‌شود (۲۰۱). کلبسیلا پنومونیه یکی از شایع‌ترین پاتوژن‌های ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی به‌ویژه در میان بیمارانی با حال وخیم است که در بخش‌های مراقبت ویژه (Intensive Care Unit) یا ICU پذیرش و بستری شده‌اند. کارباینم‌ها (ایمی‌پنم، مروپنم، ارتاپنم و...) به طور وسیعی به عنوان آخرین خط درمانی برای کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند دارو (Multi-Drug Resistance) یا MDR

یکی از رایج‌ترین پاتوژن‌های فرصت طلب گرم منفی، کلبسیلا پنومونیه (*Klebsiella pneumoniae*) می‌باشد که معمولاً باعث ذات‌الریه، عفونت‌های خونی، سپسیس، مننژیت، عفونت‌های بیمارستانی مانند آبسه کبدی و عفونت مجاری ادراری

(* آدرس برای مکاتبات: گروه زیست فناوری میکروبی، دانشکده زیست فناوری میکروبی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران.
تلفن: ۰۹۱۳۴۶۱۱۳۳۶
پست الکترونیک: mmobarak115@gmail.com



CRKP هستند. به طوری که مرگ و میر ناشی از عفونت با CRKP می تواند ۴۰-۵۰٪ افزایش یابد (۳). در این مطالعه، میزان شیوع عفونت‌های کلبسیلا پنومونیه، جدا شده از بیماران بستری در بخش‌های ICU دو بیمارستان شاخص تهران، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها و فراوانی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباپنم در این دو مرکز (ایمی پنم، مروپنم) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین اثر فاکتورهای خطر دخیل در طول مدت بستری و مرگ و میر بین دو گروه بیماران دارای عفونت CRKP و حساس به کارباپنم (Carbapenem-Susceptible Klebsiella pneumoniae) یا CSKP مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

الف) فرم رضایت آگاهانه از بیمار: نمونه‌ها توسط پرسنل بیمارستان و بر اساس دستور پزشک مربوطه طی روند درمان گرفته شده بودند، و از همان نمونه‌های ارسالی به آزمایشگاه در این بررسی استفاده شد، لذا ارتباط مستقیمی با بیماران برقرار نشد. با این وجود، ضمن رعایت کلیه اصول اخلاقی و محرمانه نگه‌داشتن اطلاعات هویتی بیمار، فرم رضایت آگاهانه از بیماران و بعضاً همراهان آن‌ها اخذ شد.

ب) جمع‌آوری نمونه: در این مطالعه، در فاصله مهر تا آذر ماه ۱۴۰۲، ۲۰۰ نمونه مختلف غیر تکراری شامل نمونه‌هایی از خون، اسپیره، تراشه، خلط، زخم، و ادرار از بیماران بالغ و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دو بیمارستان شاخص تهران (امام خمینی و دکتر شریعتی) جمع‌آوری شد. سپس نمونه‌ها، جهت انجام آزمایش‌های مرتبط به آزمایشگاه میکروبیولوژی منتقل گردید.

ج) اطلاعات دموگرافیک بیماران: با مراجعه به بخش مدارک پزشکی، برخی از مهمترین اطلاعات بیمار شامل سن، جنس، تاریخ بستری، بیماری‌های زمینه‌ای، داروهای ضد میکروبی تجویز شده، طول مدت بستری، ترخیص یا فوت از پرونده بیماران مورد بررسی، گرفته شد.

شناخته می‌شوند (۳). اما به دلیل گزینه‌های درمانی کمیاب، بروز کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباپنم (Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae) یا CRKP به طور قابل توجهی در سراسر جهان در دهه‌های اخیر افزایش یافته است که آن را به یک تهدید جدی برای سلامت عمومی تبدیل کرده است (۱ و ۲). به طوری که، پاتوژن‌های باکتریایی گرم منفی از جمله کلبسیلا پنومونیه عامل عفونت‌های مرتبط با مراکز درمانی، مقاوم به سفالوسپورین نسل سوم و کارباپنم، از سوی سازمان بهداشت جهانی به عنوان یک بحران تهدید کننده جهانی اعلام شده اند (۱ و ۵ و ۵).

نرخ تشخیص CRKP در چین به طور چشمگیری از ۹/۲٪ در سال ۲۰۱۰ به ۲۷/۱٪ در سال ۲۰۲۱ افزایش داشته است (۳). فنوتیپ‌های مقاومت معمولاً توسط ژن‌های بتا لاکتاماز وسیع الطیف (Extended spectrum beta-lactamase) یا ESBL و کارباپنماز ایجاد می‌شوند (۶). آنزیم‌های ESBL که در باکتری‌ها حضور دارند منجر به بروز مقاومت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شوند. تشخیص تولید ESBL مهم است زیرا نشانگر کلینزاسیون و انتقال بالقوه به سایر بیماران است (۷). آنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً در بخش‌های ICU تجویز می‌شوند و بیش از ۷۰٪ از بیماران در این محیط در طول بستری آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند. مصرف داروهای ضد میکروبی در بخش‌های مراقبت ویژه ده برابر بیشتر از سایر بخش‌های بیمارستان است (۸ و ۹). عفونت‌های CRKP منجر به طولانی شدن دوره‌های بیماری، افزایش هزینه‌های درمان و نرخ مرگ و میر بالاتر می‌شود که به شدت بر پیش آگهی بیمار تأثیر می‌گذارد (۱۰). سابقه بستری طولانی مدت در ICU، قرار گرفتن طولانی مدت در معرض کارباپنم‌ها، جراحی، دریافت تهویه مکانیکی (۳)، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای (۱۲)، سابقه مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک، تماس با بیماران و پرسنل آلوده به این عفونت و استفاده از تجهیزات پزشکی تهاجمی مانند کاتترهای وریدی، ادراری، تنفسی، لوله گذاری معده و لوله گذاری بینی تا معده (مسیری برای ورود، کلینزاسیون و ایجاد عفونت کلبسیلا پنومونیه)، از عوامل خطر مستقل برای

ایمن (safe stain) در الکتروفورز افقی در کنار مارکر ژن (سیناکلون، ایران) ران شد و با دستگاه دارای لامپ UV ژن مورد نظر ردیابی شد (۱۵).

جهت استفاده بیشتر و افزایش ماندگاری، تمام جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه جداسازی شده در محیط مایع لوریا برتانی (Luria-Bertani) یا LB حاوی ۲۰٪ گلیسرول، و در دمای ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند.

ه) تست حساسیت ضد میکروبی: جهت بررسی اثر ضد میکروبی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه، از تست انتشار از دیسک در روش کربی بائر (The Kirby-Bauer disk diffusion) استفاده شد. برای انجام این تست، ابتدا غلظت معادل محلول استاندارد نیم مک فارلند از هر جدایه کلبسیلا پنومونیه در محلول سرم فیزیولوژی تهیه شد. کدورت ایجاد شده توسط دستگاه اسپکتوفوتومتر روی طول موج ۶۰۰ نانومتر در محدوده ۰/۰۸ تا ۰/۱ تنظیم شد. با استفاده از سوآپ استریل از هر کدورت بر روی پلیت‌های حاوی محیط کشت مولر هینتون آگار (Muller-Hinton agar) کشت چمنی فشرده انجام شد. بعد از چند دقیقه، با رعایت فاصله مناسب، دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی (خریداری شده از شرکت روسکو، دانمارک)، روی محیط آگار قرار داده شدند. پلیت‌ها به انکوباتور منتقل شدند و در دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۱۸ تا ۲۴ ساعت گرمخانه‌گذاری شدند. قطر هاله عدم رشد اطراف هر دیسک آنتی‌بیوتیک اندازه‌گیری شد. براساس قطر هاله عدم رشد استاندارد موسسه CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) هاله‌های به دست آمده به سه دسته حساس (S, Susceptible)، متوسط (I, Intermediate)، و مقاوم (R, Resistance) تقسیم شدند (۱۴ و ۱۳). لیست آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده به شرح زیر است.

سفازولین (CZ, 30 µg)، سفیم (CPM, 30 µg)، سفوتاکسیم (CTX, 30 µg)، سفتریاکسون (CRO, 30 µg)، سفتازیدیم (CAZ, 30 µg)، آزترونام (ATM, 30 µg)، ایمی پنم (IMP, 10 µg)، مروپنم (MER, 10 µg)، جنتامایسین (GM, 10 µg)، توبرامایسین (TM, 10 µg)، آمیکاسین (AN, 30 µg)،

د) شناسایی جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه: برای شناسایی جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه، از مجموعه ای از تست‌های میکروسکوپی، بیوشیمیایی و مولکولی استفاده شد. نمونه‌های منتقل شده به آزمایشگاه در محیط کشت‌های مغذی بلادآگار و شکلات آگار کشت داده شدند. بعد از طی زمان گرماگذاری لازم به مدت یک شبانه روز در دمای ۳۷ درجه سلسیوس، کلنی‌ها در محیط‌های اختصاصی-افتراقی مانند مک کانکی آگار کشت و به مدت ۱۸ تا ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس گرمخانه‌گذاری شدند. از کلنی‌های موکونیدی درشت و صورتی کمرنگ در رنگ‌آمیزی گرم استفاده شد. همزمان از کلنی‌های به دست آمده در تست‌های بیوشیمیایی متداول شامل تست‌های حرکت، اوره‌آز، اکسیداز، لایزین دکربوکسیلاز، استفاده از سیترات، محیط آگار حاوی ترکیب سه تایی قند و آهن (Triple sugar iron agar) یا TSI، تولید سولفید هیدروژن، تست متیل رد- وگس پروسکوئر (Methyl Red-Voges Proskauer)، و تست ایندول استفاده شد (۱۳ و ۱۴). جهت تایید نهایی جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه، از پرایمرهای 16srRNA اختصاصی مربوط به شناسایی کلبسیلا پنومونیه، استفاده شد. واکنش پلیمرازی PCR مورد نظر با استفاده از جفت پرایمرهای یونیورسال 16srRNA فوروارد و ریورس با توالی پرایمری به ترتیب (5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3' F ۲۷ و (5'-TACGGYTACCTTGTTACGACTT-3' R ۱۴۹۲ انجام شد. این واکنش با مراحل به ترتیب واسرشت سازی اولیه (pre-denaturation) در ۹۵ درجه سلسیوس به مدت ۵ دقیقه، واسرشت سازی 94 (denaturation) درجه سلسیوس به مدت ۳ دقیقه، مرحله اتصال پرایمر (annealing) در دمای ۵۴ درجه سلسیوس به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله تکثیر (extension) در دمای ۷۲ درجه سلسیوس به مدت ۵۰ ثانیه، و مرحله تکثیر نهایی (final extension) در دمای ۷۲ درجه سلسیوس به مدت ۵۰ ثانیه انجام شد. سه مرحله اصلی واکنش (دناتوراسیون، اتصال پرایمر و تکثیر) در ۳۵ سیکل تکرار شد. سپس محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱٪ تلقیح شده با ۱ میکرولیتر رنگ‌های

خانواده انتروباکتریاسه، شامل $\text{MIC} \leq 2 \mu\text{g/ml}$ به عنوان غلظت حدواسط و $\text{MIC} \geq 4 \mu\text{g/ml}$ به عنوان غلظت مقاوم در نظر گرفته می‌شود (۱۳).

(ز) تعیین جدایی‌های *MDR* و جدایی‌های تولید کننده *ESBL*: طبق تعریف، جدایی‌های *MDR* به جدایی‌هایی اطلاق می‌شود که به حداقل یک عامل ضد میکروبی از میان حداقل ۳ کلاس آنتی‌بیوتیکی مقاومت یا عدم حساسیت را نشان دهد. همچنین برای تعیین جدایی‌های *ESBL* از تکنیک دیسک ترکیبی شامل سفنازیدیم و سفنازیدیم-کلاونیک اسید، سفوتاکسیم و سفوتاکسیم-کلاونات استفاده شد. بدین صورت جدایی‌های کلبسیلا پنومونیه شبیه روش کربی بائر ذکر شده در بالا، بر روی محیط کشت مولر هیتون آگار کشت داده شدند و هر جفت دیسک گفته شده در بالا روی هر پلیت قرار داده شد. قطر هاله عدم رشد بعد از طی زمان گرمخانه‌گذاری به مدت ۱۸ تا ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس، اندازه‌گیری شد. جدایی‌هایی به عنوان *ESBL* شناسایی می‌شوند که قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک‌های سفنازیدیم-کلاونات و یا اطراف دیسک سفوتاکسیم-کلاونات نسبت به دیسک‌های سفنازیدیم یا سفوتاکسیم به تنهایی مساوی و بالاتر از ۵ میلی‌متر باشد.

(ح) آنالیز آماری: برای بررسی میانگین متغیرهای پیوسته و گسسته به ترتیب از آزمون *t*-student، کای-اسکوئر (*Chi-square test*) یا کای-اسکوئر دقیق فیشر (*Fisher's exact Chi-square test*) استفاده شد. از آنالیزهای رگرسیون خطی چند متغیره (برای متغیر وابسته پیوسته)، و رگرسیون لجستیک چند متغیره (برای متغیر وابسته دوتایی) استفاده شد تا به ترتیب پارامترهای مستقل دخیل در طول مدت بستری و مرگ و میر تعیین شود. مقدار $p \leq 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته می‌شود. تمام آنالیزهای آماری با نرم افزار SPSS26 انجام شد.

یافته‌ها

(الف) اطلاعات دموگرافیک بیماران: از ۲۰۰ نمونه مختلف گرفته شده از بیماران بستری در بخش‌های ICU دو بیمارستان،

تتراسایکلین (TE, 30 μg)، سیپروفلوکساسین (CP, 5 μg)، افلوکساسین (OFL, 5 μg)، تری متوپریم-سولفومتاکسازول (SXT, 23.75/1.25 μg)، کلرامفنیکل (C, 30 μg)، پیپراسیلین-تازوباکتام (TZP, 100/10 μg)، و آمپی سیلین-سولباکتام (SAM, 10/10 μg).

(و) روش براث میکرو/یلوشن: برای بررسی اثر ضد میکروبی کلیستین (برند لیوفیلجم، ایتالیا) بر روی جدایی‌های کلبسیلا پنومونیه از روش براث میکرو/یلوشن با متد حداقل غلظت مهارکننده رشد (The Minimal Inhibitory Concentration) یا MIC استفاده شد. در این روش، ابتدا در هریک از چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه، ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت تازه تهیه شده مولر هینتون براث تنظیم شده با کاتیون (Cation adjusted Mueller Hinton broth, CAMHB) (آلمان)، ریخته شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر از رقت‌های دوبرابر سریالی تهیه شده با آنتی‌بیوتیک کلیستین سولفات (از برند روسکو، فنلاند)، به هر چاهک افزوده شد. این رقت‌ها به طور متوالی از غلظت $64 \mu\text{g/ml}$ تا $0/125 \mu\text{g/ml}$ تهیه شده بودند. در مرحله بعد، 110μ از هر جدایی‌های کلبسیلا پنومونیه که با کدورت نیم مک فارلند (با تعداد تقریبی $5 \times 10^8 \text{cfu/ml}$) آماده شده بود، به هریک از چاهک‌ها تلقیح شد. سپس پلیت‌ها در دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۱۶-۲۰ ساعت در گرمخانه بدون دی اکسید کربن، گرمخانه‌گذاری شد. اولین غلظتی از کلیستین بدون هیچ رشد میکروبی قابل مشاهده‌ای با چشم در چاهک مورد نظر، به عنوان غلظت بازدارنده رشد کلیستین در نظر گرفته شد. هریک از سریال رقت‌ها برای هر جدایی حداقل سه بار تکرار شد. همچنین برای کنترل آزمایش، در حداقل سه چاهک، تنها محیط CAMHB بدون دارو ریخته شد (کنترل منفی)، و در حداقل سه چاهک دیگر از جدایی‌های استاندارد *Escherichia coli* ATCC 25922 و *S. aureus* *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2785 در محیط CAMHB به عنوان کنترل مثبت استفاده شد تا از صحت رشد باکتری اطمینان حاصل شود (۱۶). بر اساس دستورالعمل‌های موسسه CLSI، نقطه مورد نظر برای MIC

(۶۲٪) ۱۲۴ نمونه دارای باکتری کلبسیلا پنومونیه بودند. از ۱۲۴ بیمار دارای عفونت کلبسیلا پنومونیه، ۷۵ نفر (۶۰/۵٪) از بیماران مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۶۲/۶ سال بود. میانگین طول بستری ۲۴/۷۸ روز بود. ۸۶ نفر (۶۹/۴٪) از بیماران با عفونت کلبسیلا پنومونیه، دارای انواع بیماری‌های جدول ۱: ویژگی‌های اصلی بیماران بین دو گروه مقاوم و حساس به کاربپنم.

کل بیماران ۱۲۴(٪)	CRKP ۶۸ (۵۴/۸)	CSKP ۵۶ (۴۵/۲)	P value
سن، میانگین (انحراف معیار) ^۱	۶۲/۲۴ (۱۶/۸۱)	۶۲/۳۴ (۱۷/۴۶)	۰/۹۴
جنس (مرد) ^۲	۷۵ (۶۰/۴۸)	۳۷ (۵۴/۴۱)	۰/۰۹
کل بیماری‌های زمینه‌ای ^۲	۸۶ (۶۹/۴)	۴۵ (۵۲/۳)	۰/۲۵
فشارخون بالا ^۲	۴۲ (۳۳/۹)	۲۳ (۳۴/۵)	۰/۳۹
دیابت ملیتوس ^۲	۲۶ (۲۱)	۱۳ (۱۹)	۰/۵۴
بیماری‌های قلبی ^۲	۲۶ (۲۱)	۱۰ (۱۶)	۰/۲۹
سرطان‌ها ^۲	۱۲ (۹/۳)	۸ (۱۱/۷)	۰/۲۰
فوت ^۲	۱۰۱ (۸۲/۸)	۵۸ (۵۷/۴)	۰/۰۸
مدت بستری، میانگین (دامنه چارکی) ^۳	۲۴/۷۸ (۱۵)	۳۱/۳۲ (۲۴)	۰/۰۰
فلوروکینولون‌ها ^۲	۷۳ (۵۸/۹)	۶۴ (۸۷/۷)	۰/۰۰
آمینوگلیکوزیدها ^۲	۶۹ (۵۵/۶)	۶۰ (۸۷)	۰/۰۰
سفالوسپورین‌ها ^۲	۹۳ (۷۵)	۶۷ (۷۲)	۰/۰۰
کلیستین ^۲	۲۰ (۱۶/۱)	۱۵ (۲۵)	۰/۰۴

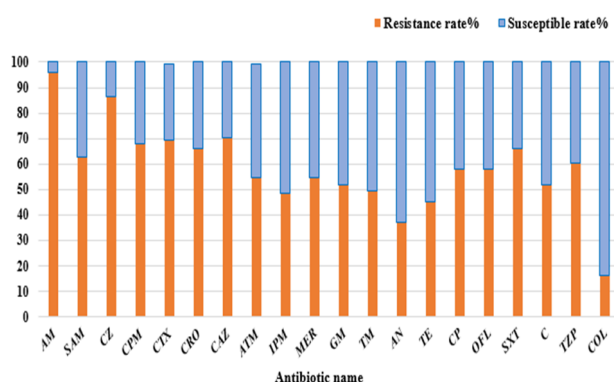
^۱ P value با استفاده از تست t مستقل

^۲ P value با استفاده از تست کای اسکوتر

^۳ P value با استفاده از تست کای اسکوتر دقیق فیشر

ج) الگوی مقاومت و حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها: مقاومت بالایی به اکثر گروه‌های آنتی‌بیوتیکی در میان جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه مشاهده شد (شکل ۱). مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۷۵٪ به سفالوسپورین‌های مورد بررسی (سفیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفازولین، و سفتازیدیم)، مشاهده شد. میزان مقاومت ۴۵/۸٪ به کاربپنم‌های مورد بررسی (ایمی‌پنم و مروپنم) به دست آمد. نرخ مقاومت ۵۵/۶ درصد به آمینوگلیکوزیدها (توبرامایسین، جنتامایسین، آمیکاسین) به دست آمد. در حالی که میزان حساسیت و اثربخشی آمیکاسین (۶۲/۹٪) در بین سایر آمینوگلیکوزیدها بیشتر بود. همچنین نسبت مقاومت ۵۸/۹٪ به فلوروکینولون‌ها سیپروفلوکساسین (۵۸/۹٪) و افلوکساسین (۵۸/۹٪) به دست آمد. مقاومت به سفالوسپورین‌ها، آمینوگلیکوزیدها، فلوروکینولون‌ها و کلیستین

ب) شناسایی جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه: کلنی‌های صورتی موکوئیدی تخمیرکننده لاکتوز در محیط مک کانکی آگار جدا شدند. در زیر میکروسکوپ باسیل‌های قرمز و گرم منفی دیده شد. همزمان شناسایی باکتری کلبسیلا پنومونیه با تست‌های بیوشیمیایی مانند حرکت منفی، اوره‌آز مثبت، اکسیداز منفی، لایزین دکربوکسیلاز مثبت، سترات مثبت، تولید اسید در سطح و عمق در محیط TSI، هیدروژن سولفید منفی، (+)VP(-) MR تکمیل شد. همچنین نتایج حاصل از PCR ژن 16s rRNA ویژه جنس کلبسیلا، قطعاتی با اندازه تقریبی ۱۵۰۰ bp بر روی ژل آگارز ۱٪ را تایید نمود (۱۵).



شکل ۱: الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه از بیماران بستری در بخش ICU.

AM: آمپی سیلین، SAM: آمپی سیلین-سولباکتام، CZ: سفازولین، CPM: سفپیم، CTX: سفوتاکسیم، CRO: سفتریاکسون، CAZ: سفنازیدیم، ATM: آزترونام، IPM: ایمی پنم، MER: مروپنم، GM: جتامايسين، TM: توبرامايسين، AN: آمیکاسین، TE: تراسایکلین، CP: سیپروفلوکساسین، OFL: افلوکساسین، SXT: تری متوپریم-سولفومتازول، C: کلرامنیکل، TZP: پیپراسیلین-تازوباکتام، و COL: کلبستین.

نشان می‌دهند، منجر به شکست پروسه درمان شده و هزینه‌های اقتصادی زیادی را بر سیستم بهداشت کشور تحمیل می‌کنند (۷). جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه باعث ایجاد عفونت در مناطق مختلفی از بدن از جمله ریه، مجاری ادراری، جریان خون، محل زخم یا جراحی و مغز می‌شوند. احتمال بروز این عفونت‌ها در افرادی با بیماری‌های زمینه‌ای و سابقه بیماری‌های قبلی بیشتر است. افزایش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط‌های بالینی و غیر بالینی منجر به افزایش تعداد سویه‌های مقاوم به دارو از جمله افزایش جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کاربایتم می‌شود (۱۷). جدایه‌های CRKP معمولاً به چندین کلاس آنتی‌بیوتیکی دیگر نیز مقاومت نشان می‌دهند. معمولاً این سویه‌های مقاوم منبع عفونت‌های بیمارستانی در میان بیماران با حال وخیم تر بوده و بعضاً منجر به افزایش مرگ و میر نیز می‌شوند (۱۸). در مطالعه حاضر الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میان جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران بستری در بخش‌های ICU و نسبت جدایه‌های مقاوم به کاربایتم بررسی شد و همچنین نرخ جدایه‌های MDR و

به‌طور معنی‌دای در میان گروه CRKP بیشتر از گروه CSKP بود. از نتایج حاصل از MIC مقاومت ۱/۱۶٪ در محدوده ۴-۶۷ μg/ml به کلبستین به ثبت رسید (جدول ۱). در مقایسه میان بیماران دارای عفونت CRKP و میزان مرگ و میر، ۸۷/۹٪ از بیماران مبتلا به عفونت CRKP، در میان فوت شده‌ها بودند. یا به عبارت دیگر، ۵۷/۴٪ از بیماران فوت شده، مبتلا به عفونت CRKP بودند ($P=0/08$). تفاوت معنی‌داری ($P=0/0$) بین طول مدت بستری و مقاومت به کاربایتم در میان بیماران دارای عفونت کلبسیلا پنومونیه دیده شد. در نتایج حاصل از آنالیزهای رگرسیون خطی چند متغیره، بیماری‌های زمینه‌ای ($P=0/03$) و ابتلا به عفونت CRKP ($P=0/001$) به عنوان دو فاکتور خطر مستقل دخیل در طول مدت بستری هستند. بدین صورت که بیماری‌های زمینه‌ای با افزایش طول مدت بستری و مقاومت به کاربایتم با کاهش آن ارتباط دارد. نتایج حاصل از آنالیزهای انجام شده توسط مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره نشان داد که ارتباط معنی‌داری میان سن بالا ($P=0/04$) و مقاومت به کاربایتم ($P=0/04$) با مرگ و میر وجود دارد. به این معنا که سن و مقاومت به کاربایتم به عنوان دو متغیر مستقل در بروز مرگ و میر بیماران به عنوان یک متغیر وابسته ارتباط معنی‌دار دارند. و سایر متغیرهای مورد بررسی در مدل مانند جنسیت، طول مدت بستری، و بیماری‌های زمینه‌ای به عنوان فاکتورهای مستقل اثر معنی‌داری در افزایش مرگ و میر بیماران ندارند.

د) نسبت جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه MDR و تولید کننده ESBL: تعداد ۸۴ جدایه از ۱۲۴ جدایه (۶۷/۷٪) به حداقل یک عامل ضد میکروبی از حداقل ۳ کلاس آنتی‌بیوتیکی مقاومت نشان دادند و به عنوان جدایه‌های MDR شناسایی شدند. نتایج حاصل از تست‌های فنوتیپی در تعیین ایزوله‌های تولید کننده ESBL نیز نشان داد که تعداد ۳۶ جدایه از ۱۲۴ جدایه کلبسیلا پنومونیه (۲۹٪) نیز تولید کننده ESBL بودند.

بحث

باکتری‌های بیماری‌زایی که به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی مقاومت

سن بالا در افزایش مرگ و میر، و از طرفی ارتباط معکوس طول مدت بستری با مقاومت به کارباپنم می‌توان به این نتیجه رسید که احتمالاً بیماران با مقاومت به کارباپنم، وخامت بیشتری در شرایط عمومی شان داشته‌اند که نرخ مرگ و میر زیادتری از خود نشان دادند که این خود می‌تواند باعث کاهش طول مدت بستری شده باشد.

نسبت جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده ESBL در مطالعه حاضر حدود ۲۹٪ گزارش شد. امامی و همکاران نسبت ۲۵/۷٪ تولید ESBL توسط جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه جداسازی شده از بیمارستانی در تهران را گزارش دادند (۲۶). احتمالاً علت پایین بودن نرخ ESBL نسبت به مقدار آن در مطالعه حاضر، کم بودن تعداد جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه مورد بررسی است. همچنین، در مطالعه‌ای جدید از کیلینس و همکاران (۲۰۲۵)، نسبت کلبسیلا پنومونیه تولید کننده ESBL حدود ۳۸/۵٪ درصد گزارش شد. در مطالعه آن‌ها، یک ارتباط قوی معنادار بین جدایه‌های تولید کننده ESBL، جدایه‌های MDR، و اتروباکتریاسه‌های تولید کننده کارباپنماز بر روی طول مدت بستری و افزایش ریسک مرگ و میر بیمار دیده شده است (۲۷).

با توجه به الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی به دست آمده، مشخص شده است که برخی عفونت‌های حاصل از کلبسیلا پنومونیه دارای مقاومت همزمان در کارباپنم‌ها، آمینوگلیکوزیدها و پلی میکسین‌ها می‌باشند. در مطالعه‌ای توسط کاراکونستانیس و همکاران (۲۰۲۰)، ظهور چنین جدایه‌های مقاوم همزمان به چندین آنتی‌بیوتیک موثر، مانند کارباپنم‌ها، آمینو گلیکوزیدها، کلیستین و تیگسایکلین را گزارش دادند. علیرغم کم بودن داده‌های کلینیکی از نحوه درمان چنین عفونت‌هایی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های جدیدتر و استفاده همزمان از آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی با اثر سینرژیک می‌تواند اثربخش باشد (۲۸).

این مطالعه بینش مفیدی از ارتباط بین مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی بخصوص CRKP و ارتباطش با طول مدت بستری و مرگ و میر ارائه داد. اما باید به برخی محدودیت‌ها در این مطالعه نیز اشاره شود. با توجه به اینکه این نتایج حاصل یک تحلیل از دو

جدایه‌های تولید کننده ESBL نیز مشخص گردید. همچنین با استفاده از مدل‌های رگرسیونی ارتباط فاکتورهای خطر احتمالی مانند سن، جنس، بیماری‌های زمینه‌ای، مقاومت به کارباپنم، با مرگ و میر و طول مدت بستری، بررسی شد. با توجه به مطالعه حاضر، میزان CRKP حدود ۴۵/۸٪ به دست آمد. در حالی که در مطالعات سال‌های گذشته این مقدار کمتر بوده است و این نشان از افزایش تعداد جدایه‌های CRKP دارد (۱۹). همسو با نتایج به دست آمده، در مطالعه‌ای توسط سوارز و همکاران (۲۰۲۲) از ۱۰۷ نمونه خون جمع‌آوری شده از بیماران، نرخ CRKP ۵۰/۵٪ به دست آمد. مرگ و میر تعداد زیادی از بیماران با مقاومت به کارباپنم گزارش شده است (۲۰) همچنین، در یک مطالعه مروری -سیستماتیک و متا آنالیزی توسط صباغی و همکاران (۲۰۲۵) از میان ۱۰۹۸ جدایه کلبسیلا پنومونیه مورد بررسی، نرخ مقاومت ۵۱٪ به ایمی پنم و مروپنم به دست آمد (۲۱). در مطالعه‌ای توسط لیانگ فی و همکاران، نیز نشان داده شده است که بیماران آلوده به CRKP مرگ و میر بیشتری (۴۷/۶۶٪) نسبت به بیماران حساس به کارباپنم داشتند (۲۲) که با نتایج به دست آمده از این مطالعه در تاثیر CRKP در مرگ و میر مشابهت دارد.

مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره، اثر سن و مقاومت به کارباپنم را به عنوان دو متغیر مستقل موثر در مرگ و میر نشان داد. در مطالعه‌ای توسط یانگ جیائو و همکاران (۲۰۱۵) که به بررسی ریسک فاکتورهای دخیل در مرگ و میر بیماران با مقاومت به کارباپنم پرداخته بود، با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک اثر سن بالا در مرگ و میر مشخص شد (۲۳). در مطالعه دیگر توسط رانیا ایتانی و همکاران (۲۰۲۴)، عفونت‌های CRKP را با افزایش طول مدت بستری قبل از ایجاد عفونت مرتبط دانسته است (۲۴). همچنین جن یو و همکاران (۲۰۲۱)، از عفونت‌های کلبسیلا پنومونیه جدا شده از خون بیماران که در طول دو سال جداسازی شده بود، فاکتورهای خطر مانند طول مدت بستری بالای ۱۴ روز و مصرف آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم در میان جدایه‌های CRKP به طور معنی داری بیشتر از بیماران حساس به کارباپنم بود (۲۵). در مطالعه حاضر، با توجه به اثر

مرکز درمانی است، ممکن است تعمیم پذیری را محدود کند. از سویی ممکن است سایر عوامل عفونی (عفونت‌های قارچی و ویروسی) که در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفتند، بر نتایج مورد نظر اثر مخدوش گر داشته باشد. با این وجود این مطالعه در جای خود دارای نقاط قوتی می‌باشد. با نشان دادن اثر جدایه‌های CRKP و حتی مقاوم به چندین کلاس آنتی‌بیوتیکی بر مرگ و میر بیماران بستری در ICU، و طول مدت بستری در این دو مرکز درمانی، نیاز به بهبود کنترل عفونت و برنامه‌های نظارت ضد میکروبی را برجسته می‌کند.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، نرخ عفونت‌های ناشی از جدایه‌های CRKP در بیماران بستری در بخش‌های ICU دو بیمارستان مورد مطالعه روند افزایشی داشته است. تحلیل داده‌ها نشان داد که ابتلا به CRKP و سن بالاتر، به‌عنوان متغیرهای مستقل، با افزایش مرگ و میر بیماران مرتبط می‌باشند. همچنین، وجود بیماری‌های زمینه‌ای و عفونت با CRKP با طول مدت بستری بیماران رابطه معنی‌داری داشت. از سوی دیگر، شناسایی جدایه‌های MDR و تولید کننده ESBL اهمیت بالایی دارد، چراکه این مسئله بر ضرورت پایش مستمر الگوهای حساسیت ضد میکروبی تاکید می‌کند. بنابراین، نتایج این مطالعه نیاز به بازنگری در رویکردهای درمانی، به‌ویژه استفاده از درمان ترکیبی آنتی‌بیوتیکی به جای درمان تک دارویی، را در مدیریت بیماران ICU برجسته می‌سازد. به گونه‌ای که تجویز رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی ترکیبی جدید برای کمک به درمان موثرتر بیماران با CRKP می‌تواند در تسریع روند بهبودی و کاهش طول مدت بستری بیماران موثر واقع شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پرسنل بخش‌های ICU و کارشناسان آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی بیمارستان‌های امام خمینی و دکتر شریعتی تهران بابت همکاری در جمع‌آوری نمونه تشکر

ملاحظات اخلاقی

جهت انجام این مطالعه، پژوهش حاضر تحت نظارت کمیته اخلاق دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل انجام شده است. همچنین نویسندگان تمامی نکات اخلاقی شامل عدم سرقت ادبی، انتشار دوگانه، تحریف داده‌ها و داده‌سازی را در این مقاله رعایت نموده‌اند.

تعارض منافع

وجود ندارد.

References

1. Lin X-c, Li C-l, Zhang S-y, Yang X-f, Jiang M. The global and regional prevalence of hospital-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a systematic review and meta-analysis. Open forum infectious diseases; 2024: Oxford University Press US. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad649>.
2. Qin X, Wu S, Hao M, Zhu J, Ding B, Yang Y, Xu X, Wang M, Yang F, Hu F. The colonization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, resistance mechanisms, and risk factors in patients admitted to intensive care units in China. The Journal of infectious diseases. 2020;221(Supplement_2):S206-S14. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz622>.
3. Wu C, Zheng L, Yao J. Analysis of risk factors and mortality of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. Infection and Drug Resistance. 2022: 2383-91. <https://doi.org/10.2147/idr.s362723>
4. Sohrabi S, Kargar M, Ramezani A, Moazamian E, Ebrahiminejad A. Effect of particle size on the antimicrobial power of zinc oxide micro- and nano- particles in the powder form. Journal of Microbial World. 2025;17(61). [in persian].
5. . Alizadeh F, Mahmoudi H, Khodavandi A, Rahimi Foroudi M, Phishgar E. Presence pattern of genes related to ergosterol biosynthesis in colonizing *Candida albicans* isolates from patients with multiple sclerosis. Journal of Microbial World. 2025;17(61). [in persian].
6. Hawkey J, Wyres KL, Judd LM, Harshegyi T, Blakeway L, Wick R, Jenney A, Holt K. ESBL plasmids in *Klebsiella pneumoniae*: diversity, transmission and contribution to infection burden in the hospital setting. Genome medicine. 2022;14(1):97. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01103-0>.
7. Mirzaei B. Evaluation of Antibiotic Sensitivity, Biofilm Formation Ability, and Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBLs) in Clinically Isolates *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Journal of Advances in Medical and Biomedical Research. 2024;32(152):219-25. <https://doi.org/10.61186/jambr.32.152.219>
8. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. Jama. 2020;323(15):1478-87
9. Cortegiani A, Antonelli M, Falcone M, Giaratano A, Girardis M, Leone M, Pea F, Stefani F, Viaggi B, Viale P. Rationale and clinical application of antimicrobial stewardship principles in the intensive care unit: a multidisciplinary statement. Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care. 2023;3(1):11. <https://doi.org/10.1186/s44158-023-00095-6>
10. Liu W, Lin D, Wu N. Analysis of the Prevalence, Drug Resistance Genes and Evolution of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Lishui, China from 2015 to 2024. Jundishapur Journal of Microbiology. 18 (2). <https://doi.org/10.5812/jjm-157871>
11. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. Clinical infectious diseases. 2011;53(1):60-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cir202>

12. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, Polsky B, Adams J, Doi Y. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(4):2108-13. <https://doi.org/10.1128/aac.06268-11>
13. Mobarak Qamsari M, Sahebi L, Salehi MR, Labbani-Motlagh Z, Shavandi M, Alijani N, Amini Sh, Sefidbakht S, Feizabad MM. Respiratory bacterial and fungal superinfections during the third surge of the COVID-19 pandemic in Iran. *Microbial Drug Resistance*. 2023;29(3): 104-11. <https://doi.org/10.1089/mdr.2022.0227>
14. Mobarak-Qamsari M, Jenaghi B, Sahebi L, Norouzi-Shadehi M, Salehi MR, Shakoory-Farahani A, Khoshnevis H, Abdollahi A, Feizabadi MM. Evaluation of *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus* respiratory tract superinfections among patients with COVID-19 at a tertiary-care hospital in Tehran, Iran. *European Journal of Medical Research*. 2023;28(1):314, <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01303-3>.
15. He Y, Guo X, Xiang S, Li J, Li X, Xiang H, He J, Chen D, Chen J. Comparative analyses of phenotypic methods and 16S rRNA, *khe*, *rpoB* genes sequencing for identification of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2016;109:1029-40. <https://doi.org/10.1007/s10482-016-0702-9>
16. Haeili M, Javani A, Moradi J, Jafari Z, Feizabadi MM, Babaei E. MgrB Alterations Mediate Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Iran. *Journal of Medical Microbiology*. 2018;68(1). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000879>
17. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Frontiers in microbiology*. 2021;12:750662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750662>
18. Wang Z, Qin R-R, Huang L, Sun L-Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Chinese medical journal*. 2018;131(01):56-62. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.221267>
19. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(7):943-50
20. de Moraes LS, Magalhaes GLG, Soncini JGM, Pelisson M, Perugini MRE, Vespero EC. High mortality from carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Microbial Pathogenesis*. 2022;167:105519
21. Qala Nou MS, Amirian Z, Dehghani F, Vejdani A-K, Rooni R, Dehghanmehr S. Systematic review and meta-analysis on the carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2025;26(1):25
22. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2017;16:1-12. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0191-3>

23. Jiao Y, Qin Y, Liu J, Li Q, Dong Y, Shang Y, Huang Yi, Liu R. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. *Pathogens and global health*. 2015;109(2):68-74. <https://doi.org/10.1179/2047773215y.0000000004>
24. Itani R, Khojah HM, Kibrit R, Raychouni H, Raychouni H, Shuhaiber P, Dib C, Hassan M, T Mukattash, A Lakany . Risk factors associated with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: A multicenter observational study in Lebanese hospitals. *BMC Public Health*. 2024;24(1):2958. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20474-0>
25. Hsu J-Y, Chuang Y-C, Wang J-T, Chen Y-C, Hsieh SM. Healthcare-associated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Risk factors, mortality, and antimicrobial susceptibility, 2017–2019. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021;120(11):1994-2002. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.04.014>
26. Emamie A, Zolfaghari P, Zarei A, Ghorbani M. Prevalence and antibiotic resistance of ESKAPE pathogens isolated from patients with bacteremia in Tehran, Iran. *Indian Journal of Medical Specialities*. 2023;14(2):97-103. https://doi.org/10.4103/injms.injms_12_23
27. Kilinc M. Antibiotic Resistance and Mortality in ICU Patients: A Retrospective Analysis of First Culture Growth Results. *Antibiotics*. 2025;14(3):290. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14030290>
28. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*. 2020;48(6):835-51.