



عزل وتعريف البكتيريا السالبة لصبغة جرام المقاومة لمضادات الكاربابينيم والمنتجة لإنزيم الميتالو بيتا لاكتاميز من بعض عينات المرضى من مركز مصراته الطبي

## Isolation and Identification of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacteria and Their Ability for Metallo- $\beta$ -Lactamase Production from Some Patient at Medical Misrata Center

مصطفى، سحرالصادق<sup>١</sup>، القويري، الهادي محمد<sup>٢</sup>، الوشيش، مهند محمد<sup>٣</sup>، المجنوب، ليلي عمران<sup>٤</sup>

- 1- Biology Department, Misurata University.
- 2- Biology Department, Misurata University
- 3- Pharmacy of Faculty , Misurata University
- 4- Zoology Department, Misurata University

[Saharsadeq2020@gmail.com](mailto:Saharsadeq2020@gmail.com)

[Alguwiryalhadi@gmail.com](mailto:Alguwiryalhadi@gmail.com)

### الملخص:

الدراسة الحالية درست تقييم مدى مقاومة البكتيريا العسوية السالبة لصبغة جرام لمضادات الكاربابينيم، المسببة للعديد من الالتهابات، ومدى قدرتها على إنتاج إنزيم **Metallo - $\beta$  - Lactamase** ، من مركز مصراته الطبي في الفترة ما بين سبتمبر لعام ٢٠٢٢ إلى ديسمبر من نفس العام، تم جمع عدد ٤٠ عينة من مرضى يعانون من أعراض التهابات مختلفة، زرعت وعرفت هذه المسحات داخل معامل الأحياء الدقيقة بكلية الصيدلة، وأوضحت النتائج أن أكثر الأنواع ظهوراً هي *Acintobacter spp* و *Klebsiella spp* بنسبة ٢٢,٥% لكل منها، يليها *Pseudomonas aeruginosa* بنسبة ٢٠%، ثم *E.coli* بنسبة ١٧,٥% ، وكانت أقلها ظهوراً بكتيريا *Proteus spp* و *Enterobacter spp* وذلك بنسب (١٠% و ٧,٥%) على التوالي، وكانت بكتيريا *Proteus spp* و *Enterobacter spp* أكثر الأنواع مقاومة لمضادات الكاربابينيم بنسب (٥٥,٥% و ٥٠%) على التوالي، ووجد أن ٨٠% من عزلات *Acintobacte* و ٧٥% من عزلات *Pseudomonas* لها القدرة على إنتاج إنزيم Metallo-Beta-lactamase، وكان مضاد CIP الأعلى تأثيراً على هذه العزلات.



## Abstract:

The current study evaluated the extent of resistance of Gram-negative bacillus bacteria to anti-carbapenems, which cause many infections, and the extent of their ability to produce the enzyme Metallo-Beta-lactamase, from the Misurata Medical Center in the period between September 2022 and December of the same year. 40 samples were collected from patients suffering from various inflammatory symptoms. These swabs cultured and identified in the microbiology laboratories at the College of Pharmacy. The results show the most frequently occurring species were *Acintobacter spp* and *Klebsiella spp* 22.5% for each, followed by *Pseudomonas aeruginosa* 20%, then E.coli 17.5%, the least frequent of which were *Proteus spp* and *Enterobacter spp* (10% and 7.5%) respectively, *Pseudomonas* and *Acintobacter bacteria* were the most resistant species to carbapenem antibiotics (55.5% and 50%). Respectively, and it was found that 80% of *Acintobacte* isolates and 75% of *Pseudomonas* isolates have the ability to produce the Metallo-Beta-lactamase enzyme, and CIP had the highest effect on these isolates.

الكلمات الافتتاحية:

Metallo-Beta-lactamase, *Acintobacter spp* and *Klebsiella spp* , *Pseudomonas aeruginosa* , *Escherichia.coli* , *Enterobacter spp* ,CIP(Ciprofloxacin) ,MEM (Meropenem) ,IPM(Imipinim), P (Penicillin) ,AMP (Ampicillin) ,AMC(Amoxicillin + clavulanic acid)

المقدمة :

تعتبر البكتيريا العصوية السالبة لصبغة جرام أحد الأسباب الرئيسية لحدوث الالتهابات وحدوث ما يسمى بعدوى المستشفيات، وتعد العدوى في مرافق الرعاية الصحية مصدر قلق ومشكلة صحية؛ لأنها تحدث نتيجة لتطور سلالات من الكائنات الحية ذات المقاومة متعددة الأدوية (الربط وآخرون، ٢٠٢١). تعرف عدوى المستشفيات بأنها العدوى التي يكتسبها المريض بعد



دخوله المستشفى ولا تظهر إلا بعد ٧٢ ساعة أو أكثر بعد الدخول، تضم البكتيريا العسوية السالبة لصبغة جرام العديد من العائلات أبرزها العائلة المعوية (El salabi et al., 2012) *Enterobacter spp* من العوائل البكتيرية واسعة الانتشار والمختلفة الأجناس حيث تستقر بصورة طبيعية في القناة الهضمية للإنسان والحيوانات، وتتضمن العائلة عددا من الأجناس هي: (*Shigella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Serratia*, *Proteus*, *E. Coli*) وبالإضافة إلى أجناس أخرى (E.jawetz .et al., 1998). تعتبر العائلة المعوية من الفلورا المعوية، ولكن عند مغادرتها الأمعاء فإنها تتحول إلى ممرضات للإنسان فتسبب التهابات مختلفة مثل التهابات المثانة، التهاب الكلى، تعفن الدم، والسحايا (Reddt et al., 2010). تتميز الأجناس البكتيرية العائدة لهذه العائلة بكونها بكتيريا عسوية الشكل سالبة لصبغة جرام، تتحرك بواسطة أسواط محيطية أو لا تتحرك، مكبسلة أو غير مكبسلة، هوائية أو لا هوائية اختيارية (Carter and Wish, 2004).

المضادات الحيوية عبارة عن النواتج الأيضية الثانوية التي تنتجها بعض الأحياء الدقيقة، ولها القدرة على تثبيط نمو أو قتل الأحياء الدقيقة الأخرى دون التأثير على خلايا الجسم وتنقسم إلى نوعين حسب قدرتها على التثبيط واسعة الطيف أو ضيقة الطيف (الشويخ، ٢٠١٦).

### مضادات البيتا لاكتام $\beta$ -Lactam Antibiotic

المضادات الحيوية المحتوية على حلقة البيتا لاكتام هي المضادات الحيوية الأكثر استخداما في المجتمع والأوساط السريرية لعلاج عدوى البكتيريا (Subremaniem and Girish, ٢٠٢٠). وتقسم مضادات البيتا لاكتام إلى العديد من الأنواع منها:

Penicillins – Cephalosporins – Carbapenems- Monobactams – Aminoglycosides -  
Quinolones

### مجموعة الكاربابينيمات:

تمتلك هذه المجموعة من المضادات فعالية واسعة الطيف ضد الأحياء الدقيقة، بجانب ذلك فإنها تظهر فعالية قاتلة للبكتيريا سريعة، وتعتبر بأنها خط الدفاع الأول في مواجهة البكتيريا المعوية، وتضم مجموعة من المضادات منها Imipemem, Doripenem, Meropenem بالإضافة إلى المجموعة الحديثة التي تشمل Faropenem (Dalhoff, et al 2003) هذه المجموعة مشابهة لمضادات البنسلينات ولكنها تختلف عنها في أن ذرة الكبريت



التابعة لحلقة الثيازوليدين Thiazolidine ring تطرح خارجاً ويستبدل عنها بذرة الكربون ( Hervey., *et al* ) (2006).

### آلية عمل مضادات الكاربابينيم:

تعمل مضادات الكاربابينيم على اختراق الجدار الخلوي وترتبط مع البروتينات الرابطة للبنسلين، مما ينتج عنه تثبيط الإنزيمات المحطمة للمضادات، وبالإضافة إلى العمل على هدفها الرئيسي وهو تثبيط عمل الأنزيم الناقل للبيتيد Transpeptidase الذي له دور في تكوين الروابط البيبتيدية في طبقة البيبتيدوجلايكان (Zeryosen *et al*., 2012). مقاومة البكتيريا لمضادات الكاربابينيم تحدث بآليات عديدة مثل مضخات التدفق، وتعتبر قدرتها على إنتاج أنزيم الميتالو بيتا لاكتاميز من أهم طرقها في المقاومة (Valverde *et al* 2004). أنزيمات Metallo  $\beta$ -Lactamase هي مجموعة متنوعة من أنزيمات  $\beta$ -Lactamase التي تحفز التحلل المائي لمجموعة واسعة من مضادات البيتا لاكتام، بما في ذلك Carbapenems (Palzkill.T.*et al*., 2013). تقسم أنزيمات  $\beta$ -Lactamase إلى أربع فئات بناءً على تصنيفه الجزيئي وهي فئات A,B,C,D وتحتوي الفئة B على إنزيم Metallo  $\beta$ -Lactamase الذي يختلف عن باقي الأنزيمات وذلك باعتماده على عنصر الزنك لتنشيطه (Tooke *et al*., 2019). يعمل هذا الأنزيم على تحطيم حلقة البيتا لاكتام في مضادات الكاربابينيم بواسطة كسر رابطة الأמיד الموجودة في حلقة البيتا لاكتام، مما يجعلها غير قادة على الارتباط بالبروتينات الرابطة للبنسلين وبذلك تصبح البكتيريا مقاومة لهذا النوع من المضادات (Mochon *et al*., 2011). حيث يمكن لهذه الأنزيمات المحمولة على الجينات الموجودة على البلازميدات الانتقال من بكتيريا إلى أخرى بواسطة عملية الاقتران (Brouwer *et al*., 2014).

### المواد وطرائق العمل :

تم جمع عدد ٤٠ عينة لبكتيريا سالبة لصبغة جرام بعد التأكد من مرضى مصابين بالتهابات مختلفة (الدم – البول – البراز – اللعاب – الصديد – مسحات الجروح – إفرازات العين) في الفترة من ٢٩-١٠-٢٠٢٢ إلى ١٠-١٢-٢٠٢٢ ومن كلا الجنسين وبأعمار مختلفة من مركز مصراة الطبي. جمعت العينات بعد أخذ الإذن من المرضى تحت إشراف الأطباء المختصين وذلك بتمرير الماسح القطني في مكان الإصابة مع التأكد على مسح المنطقة المجاورة بماء فسيولوجي لضمان نظافة العينة المأخوذة (Sheikh *et al*., 2014) بعد تجميع العينات زرعت على الأوساط الزراعية (وسط أجار الدم، وسط الماكونكي أجار) تم تحضنها في درجة حرارة ٣٧° م لمدة ٢٤ ساعة.



شخصت العزلات البكتيرية من خلال دراسة المستعمرات النامية على الأوساط المستعملة من حيث الشكل الظاهري واللون وقدرتها على تخمر سكر اللاكتوز وتحلل الدم (Mohamad *et al.* , 2014). تم تعريف البكتيريا السالبة بواسطة الاختبارات الكيموحيوية واختبار قدرة البكتيريا علي استهلاك السترات كمصدر للكربون وقدرت ها علي تخمير السكريات الثلاثية واستعمال الحديد. (Abushaala *et al.*, 2020).

#### اختبار قدرة البكتيريا المعزولة على مقاومة مضادات الكاربابينيم:

استخدمت طريقة انتشار الأقراص حسب ما ورد في (Merello *et al.* , ٢٠٠٦) حيث حضر معلق بكتيري بمقارنته مع محلول ٠,٥ ماكفارلاند وتمثل عكارتة ١,٥\*١٠<sup>٨</sup> خلية / مل. وضع ٠,١ مل من المعلق على وسط اختبار الحساسية Muller-Hinton agar ويتم توزيعه على كامل الطبق ويترك ثواني ليمتصه الوسط. ثم وضع أقراص (P – AMC -AMP -CIP) على الوسط بواسطة ملقط معقم، وحُضنت لمدة ٢٤ ساعة عند حرارة ٣٧° م. وذلك بقياس قطر منطقة التثبيط ومقارنة النتائج بدليل (CLSI,2020) لمعرفة ما إذا كانت البكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية.

#### التحليل الإحصائي:

تم استخدام اختبارات Anova one way , t-test , Chi- square بواسطة برنامج SPSS

#### النتائج والمناقشة :

بينت النتائج الظاهرة في جدول "٦" أن ٢٢,٥% من العزلات كانت لكلا من *Acintobacter* و *Klebsilla* تليها *Pseudomonas aeruginosa* بنسبة ٢٠%، وكانت مسحات الجروح أكثر الأماكن التي تم عزلها *Acintobacter* و *Pseudomonas aeruginosa* و *Enterobacter* بنسب (٦٦,٧% ، ٥٠% ، ٦٦,٧% ، ٤٤,٤) على التوالي . بينما تم عزل معظم *E. Coli* و *Klebsilla* من عينات البول وذلك بنسب (٥٧% ، ٤٤,٤) على التوالي جدول "٦". واتفقت هذه النتائج مع نتائج (Kumar *et al.*,2012) التي بينت أن البكتيريا العصوية السالبة لصبغة جرام وغير المخمرة هي السائدة في مسحات الجروح والحروق ، وقد يعزى هذا السبب لنوع الجروح وعمقها وتوقيت الحصول على العينات، بينما يرجع سبب تواجد بكتيريا *Acintobacter* بصورة كبيرة في الجروح لقدرتها على مقاومة الظروف البيئية المختلفة وقدرتها على تكوين الغشاء الحيوي الذي يزيد من قدرتها على الالتصاق بالأسطح الحيوية ومقاومتها للمطهرات. واتفقت مع نتائج (Kumar *et al.*,2012) و (Kabbaj *etal.*,2012) اللتين بينتا أن بكتيريا *Pseudomonas*



*aeruginosa* كانت من أعلى الأنواع البكتيرية تواجداً في مسحات الجروح والحروق بسبب قدرتها المرتفعة على الالتصاق ومقاومة المضادات الحيوية، بينما اختلفت مع دراسة (Ozumba UC, 2000) والتي أوضحت عن سيادة *Klebsilla* في عينات الجروح، ويرجع السبب في اختلاف النتائج إلى المنطقة الجغرافية، وأيضاً إلى النظافة الشخصية ومعايير التحكم بالعدوى داخل المستشفيات ( N.Agnihorti et al, 2004). وعلى خلاف هذا فإن النتائج تشابهت مع نتائج دراسة ( Atieh et al., 2015 ) من ناحية تواجد كل من *E. Coli* و *Klebsilla* بصورة مرتفعة في عينات البول ويرجع السبب في أن *E. Coli* من أكثر الأنواع البكتيرية تواجداً في الطبيعة وتواجد بصورة طبيعية في الأمعاء ولها قدرة عالية على التكيف، وتحتوي على العديد من عوامل الضراوة (Siddartha et al., 2022).

جدول (٦): عدد العزلات البكتيرية ومصادرها

N = عدد العزلات ، % = النسبة المئوية

المجموع n (%)	إفرازات العين n (%)	الجروح n (%)	الصديد n (%)	اللعاب n (%)	البراز n (%)	البول n (%)	الدم n (%)	مصدر العينة البكتيريا
٩ (%٢٢,٥)	-	٦ (%٦٦,٧)	-	-	-	-	٣ (%٣٣,٣)	<i>Acintobacter</i>
٨ (%٢٠)	١ (%١٢,٥)	٤ (%٥٠)	-	-	-	٣ (%٣٧,٥)	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
٧ (%١٧,٥)	-	١ (%١٤)	١ (%١٤)	-	١ (%١٤)	٤ (%٥٧)	-	<i>E.coli</i>
٩ (%٢٢,٥)	-	٤ (%٤٤,٤)	-	-	-	٤ (%٤٤,٤)	١ (%١١)	<i>Klebsilla</i>
٤ (%١٠)	-	١ (%٢٥)	-	١ (%٢٥)	١ (%٢٥)	-	١ (%٢٥)	<i>rotecus P</i>
٣ (%٧,٥)	-	٢ (%٦٦,٧)	١ (%٣٣,٣)	-	-	-	-	<i>Enterobacter</i>
٤٠	١	١٨	٢	١	٢	١١	٥	المجموع



عند استعمال طريقة الأقراص لمعرفة قدرة الأنواع البكتيرية على مقاومة مضادات الكاربابينيم، بينت النتائج في الجدول "٧" أن ٢٥% من إجمالي العينات كانت لها القدرة على مقاومة مضاد Meropenem ، " Imipinem"، وأظهرت عزلات *Acintobacter* و *Pseudomonas aeruginosa* مقاومة للمضادين بنسبة (٥٠% ، ٥٥,٥%) على التوالي، بينما أظهرت عذلة واحدة فقط من إجمالي ٩ عزلات تابعة لبكتيريا *Klebsilla* بنسبة ١١% قدرة على مقاومة المضادين، ولم تظهر كل من *E.coli* و *Proteus* و *Enterobacter* أي قدرة على المقاومة، وهذه النتائج كانت مشابهة إلى حد ما مع دراسة (et al .,2014) من ناحية قدرة بكتيريا *Acintobacter* ، *Pseudomonas aeruginosa* على مقاومة مضادات الكاربابينيم، وعلى خلاف هذا لم تتفق نتائج دراستنا مع دراسة (Baran,i.,and,N.Aksu. 2016) و التي أوضحت قدرة بكتيريا *Enterobacter* ، *Proteus*، *Klebsilla*، على مقاومة مضادات EMM و IMP ويرجع السبب إلى الاختلاف الجيني للعزلات أنواع المضادات والمواد المستخدمة في العمل *Shekh et al ., 2014* وأظهرت النتائج الإحصائية عن وجود اختلاف معنوي مرتفع بين العزلات البكتيرية والقدرة على مقاومة المضادات الحيوية حيث كانت الفروق المعنوية ٠,٠١٨.

جدول (٧): العزلات البكتيرية المقاومة لمضاد Meropenem – Imipinem

P. value	المقاومة لمضاد MEM	المقاومة لمضاد IMP	المقاومة للمضاد
			البكتيريا
٠,٠١٨	٥(٥٥,٥%)	٥(٥٥,٥%)	<i>Acintobacter. (n=9)</i>
	٤(٥٠%)	٤(٥٠%)	<i>Pseudomonas aeruginosa (n=)</i>
	٠(٠%)	٠(٠%)	<i>E.coli (n=7)</i>
	١(١١%)	١(١١%)	<i>Klebsilla (n=9)</i>
	٠(٠%)	٠(٠%)	<i>Proteus (n=4)</i>
	٠(٠%)	٠(٠%)	<i>Enterobacter( n=3)</i>



n = عدد العزلات

من إجمالي ٥ عزلات مقاومة لمضادات الكاربابينيم أنتجت ٨٠% من بكتيريا *Acintobacter* إنزيم Metallo  $\beta$ -- Lactamase تليها *Pseudomonas aeruginosa* بنسبة ٧٥% بينما لم تنتج عزلات بكتيريا *Klebsilla* هذا الإنزيم كما هو موضح في جدول "٨" واتفقت هذه النتائج مع ( Kabbaj et al ., 2013 ) و ( Alm El Din et al., 2014 ) واختلفت مع ( Kaleem et al., ٢٠١٠ ) من ناحية قدرة *E.coli* العالية على إنتاج الإنزيم ، ويرجع السبب في هذا إلى وجود الجينات المحمولة على plasmid الذي ينتقل بصورة سريعة بين Carbapenem resistant مما يزيد من قدرتها على الإنتاج.

جدول (٨): العزلات البكتيرية المنتجة لإنزيم Metallo- $\beta$ -Lactamaes

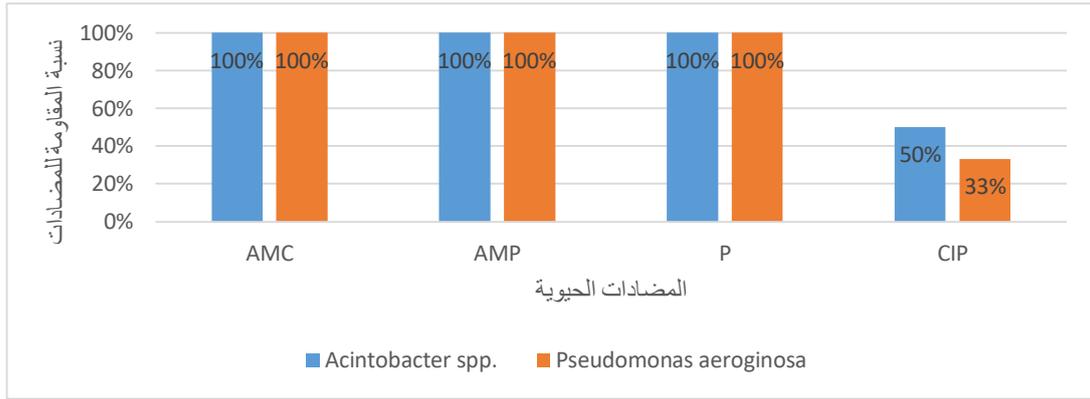
P.value	العزلات المنتجة لإنزيم Metallo- $\beta$ - Lactamaes	البكتيريا
٠,٠٥٨	٤(٨٠%)	<i>Acintobacter</i> (n=5)
	٣(٧٥%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=٤)
	٠(٠%)	<i>Klebsilla</i> (n=١)

n = العزلات المنتجة لإنزيم Metallo- $\beta$ -Lactamaes

أظهرت جميع عزلات *Acintobacter* و *Pseudomonas aeruginosa* المنتجة لإنزيم Metallo- $\beta$ -Lactamaes مقاومة كلية لمضادات ACM و APM بنسبة ١٠٠%، بينما ٥٠% من عزلات *Acintobacter* مقاومة لمضاد CPI و ٣٣,٣% من *Pseudomonas aeruginosa* أظهرت مقاومة لمضاد PIC ، وتشابهت هذه الدراسة مع ( Saleem et al ., 2022 ) من ناحية مقاومة *Acintobacter* لمضادات -Lactam  $\beta$  ، واتفقت هذه النتائج مع نتائج ( Siddartha et al ., 2022 ) التي ذكر أن ٥٥,٦% من عزلات *Pseudomonas aeruginosa* مقاومة لمضاد PIC ، وترجع النتائج المرتفعة لمقاومة المضادات AP, M, ACM إلى أنها تعتبر من  $\beta$ -Lactam1 وقدرة الإنزيم المرتفعة على تحليل حلقة  $\beta$ -Lactam ، وكانت نتائج



المقاومة الضعيفة لمعظم العزلات لمضاد (Fluoroquinolone) CPI بسبب آلية عمل هذا المضاد إذ يتداخل مع الأنزيم المسؤول على عملية استنساخ DAN الأمر الذي يعمل على إيقاف عملية تصنيع البروتين .



شكل (١): مقاومة العزلات البكتيرية المنتجة لإنزيم Metallo- $\beta$ -Lactamaes للمضادات الحيوية

#### الخلاصة :

تعتبر مضادات الكاربابينيمات خط الدفاع الأساسي ضد البكتيريا السالبة لصبغة جرام التي تسبب العديد من الالتهابات منها: التهابات المسالك البولية، التهابات الجهاز التنفسي، التهابات الدم، كما أنها تعتبر أحد المسببات الرئيسية لعدوى المستشفيات، حيث تظهر هذه البكتيريا مقاومة عالية ضد العديد من المضادات الحيوية، ويعزى السبب إلى الازدياد في ظهور سلالات مقاومة جديدة، وعادة ما ترتبط مقاومة البكتيريا لمضادات الكاربابينيمات بإنتاج أنزيم Metallo- $\beta$ -Lactamaes بالإضافة لآليات أخرى للمقاومة (الربيعي وآخرون، ٢٠٢٢).

#### المراجع :

#### المراجع العربية:

- الربيعي، الزين، الصلابي، (٢٠٢٢). الكشف عن البكتيريا السالبة لصبغة جرام والمقاومة للمضادات الحيوية المنتجة لإنزيمات الميتالو بيتا لاكتاميز، قسم العناية المركزة، مركز سبها الطبي. كلية العلوم، جامعة سبها، ليبيا.



- الرطب، المحجوب، أبودينة، (٢٠٢١). تقييم فاعلية بعض المطهرات والمعقمات على البكتيريا الزائفة (*Pseudomonas*) المعزولة من وحدة العناية المركزة للمواليد في مستشفى مصراتة المركزي - ليبيا
- الشويخ، رنا مجاهد عبد الله، (٢٠١٦). المضادات الحيوية واستعمالاتها، الطبعة الأولى، عمان - دار دجلة للنشر والتوزيع. ١٣-٣٩.

#### المراجع الإنجليزية:

- Abushaala, F.A., Bahout. A.A., and Alwashish. M.M (2020). Handbook Of Practical Medical Microbiology. Misurata university.Liby
- Alm El-Din, R. A. A., El-Bassat, H., El-Bedewy, M., & El-Mohamady, H. (2014). Prevalence of metallo-beta-lactamases producers among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from diabetic foot ulcers. ١٥٨٠, (١٥) Res, -١٥٨٥
- Atieh Sadat Moini, Babak Soltani, Abbas Taghavi Ardakani, Alireza Moravveji, Mahzad Erami, Mostafa Haji Rezaei, and Mansoor Namazi. Multidrug-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Patients in Kashan, Iran.(2015). Jundishapur J Microbiol. ; 8(10): e27517.
- Anwar, M., Ejaz, H., Zafar, A., & Hamid, H. (2016). Phenotypic detection of metallo-beta-lactamases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from pediatric patients in Pakistan. ٢٠١٦ Journal of pathogens,
- Baran, I., & Aksu, N. (2016). Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. ١١-١, (١) microbiology and antimicrobials, clinical
- Brouwer, M.S.M., Bossers, A., Harders, F., Essen-Zandbergen, A.V., Mevius, D.J. and Smith, H.E. (2014). Complete genome of IncI1 plasmids extended spectrum beta-lactamase genes. ٨٧٣ -٨٥٩ : (٤) J. ASM.



- Carter, G., & Wise, D. (2004). Essentials of Veterinary Bacteriology and Mycology. .th ed., Iowa State press, A Blackwell Publishing Company<sup>٦</sup>
- Dalhoff, A., Nasu, T. and Okamoto, K. (2003). Beta-lactamase stability of faropenem. ٣٦-٢٢٩ : (٥)٤٩ Chemother.
- E. Jawetz, J.F. Brooks. J. S. Butel, and S. A. Morse., "Jawetz Melnick and Adelberg's Medical Microbiology", 21st Ed., Appleton and Lange, California, USA. (١٩٩٨)
- El Salabi, A., Borra, P.S., Toleman, M. A., Samuelsen, Q, Walsh, T. R. (2012). Antimicrob Agents Chemother. Genetic and biochemical characterization of a novel metallo- $\beta$ -lactamase, TMB-1, from an *Achromobacter xylosoxidans* strain isolated in Tripoli, Libya. : (٥)٥٦ May, .٥-٢٢٤١
- N Agnihotri, V Gupta, R.M Joshi.2004. Aerobic bacterial isolates from burn wound infections and their antibiograms—a five-year study. Burns Volume . ٢٤٣-٢٤١ Pages , ,٣ Issue , ٣٠
- Harvey, R., Champe, P., Howland, R., & Mycek, M. (2006). Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, .USA
- Jaggi, N., Sissodia, P., & Sharma, L. (2012). *Acinetobacter baumannii* isolates in a tertiary care hospital: Antimicrobial resistance and clinical significance. .٦٣-٥٧ , (٠٢)٢ Diseases, Journal of Microbiology and Infectious
- Kabbaj, H., Seffar, M., Belefquih, B., Akka, D., Handor, N., Amor, M., & Alaoui, A. E. (2013). Prevalence of Metallo- $\beta$ -Lactamases Producing *Acinetobacter baumannii* in a moroccan Hospital. International Scholarly .٢٠١٣ Research Notices,



- Kaleem, F., Usman, J., Hassan, A., & Khan, A. (2010). Frequency and susceptibility pattern of metallo-beta-lactamase producers in a hospital in Pakistan. *The Journal of infection in developing countries*, 1(2), 113-110.
- Kumar, S. H., De Anuradha, S., Baveja, S. M., & Gore, M. A. (2012). Prevalence and risk factors of metallo  $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species in burns and surgical wards in a tertiary care hospital. *Journal of laboratory physicians*, 1(1), 39-42.
- Mcfarland J. 1907. Nephelometer: an instrument for media used for estimating the number of bacteria in suspensions used for calculating the opsonic index and for vaccines. *Journal Am Med. Assoc.* 1:1176-1177.
- Merello, J. K., Mizer, H. E and Granato, P.A. (2006). Manual and work Book in Microbiology Application to Patient Care. 8<sup>th</sup> NMcGraw Hill. USA.
- Mochon, A. B., Garner, O. B., Hindler, J. A., Krogstad, P., Ward, K. W., Lewinski, M. A., Rasheed, J. K., Anderson, K. F., Limbago, B. M. and Humphries, R. M. (2011). New Delhi Metallo-B-Lactamase (NDM-1)-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Case Report and Laboratory Detection Strategies. *J. Clin. Microbiol.* 49(4): 1667-1670.
- Mohammed, N. A., Jusoh, N. A., Htike, Z. Z., and win, S. L., (2014). Bacteria identification form microscopic morphology: a survey. *Interational Journal on soft Computing, Applications*, 3(1), 2319-1915.
- Ozumba UC, Jiburum BC. Bacteriology of burn wounds in Enugu, Nigeria. *Burns* 2000; 26(2): 178–80
- Palzkill, T. (2013). Metallo- $\beta$ -lactamase structure and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277(1), 91-104.
- Reddy, K. (2010). Microbiology & Parasitology. Question & Answer review. PARAS Medical Publisher., p: 8



- Saleem, M., Syed Khaja, A. S., Hossain, A., Alenazi, F., Said, K. B., Moursi, S. A., ... & Rakha, E. (2022). Molecular Characterization and Antibiogram of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates Recovered from the Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. (٢٢١٠p. ,١١No. ,١٠Healthcare (Vol. In .MDPI
- Sheikh, A. F., Rostami, S., Jolodar, A., Tabatabaiefar, M. A., Khorvash, F., Saki, A., ... & Sheikhi, R. (2014). Detection of metallo-beta lactamases among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Jundishapur journal of .(١١)microbiology,
- Siddartha, P. V., Kalpana, V., Babu, A. J., Swetha, C. S., & Madhava, T. (2022). Isolation, identification and antibiogram studies on *P. aeruginosa* and *S. aureus* from wound samples in and around Tirupati.
- Subramaniam, G. and Girish, M. (2020) 'Antibiotic resistance—a cause for reemergence of infections', *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(11), pp. 937–944.
- Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019).  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. -٣٤٧٢ ,(١٨)٤٣١ *Journal of molecular biology*, .٣٥٠٠
- Valverde, A., Coque, t.M., Sanchez-Moreno, M.P., Rollan, A., Baquero, F. and Canton, R. (2004). Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended– spectrum -lactamase – producing *Enterobacteriaceae* during non-outbreak situations in Spain. -٤٧٦٩pp. :١٠No. ,٤٦ *J. Clin. Microbiol.* Vol. ٤٧٧٥
- Zervosen, A., Sauvage, E., Frere, J., Charlier, P. and Luxen, A. (2012). Development of new drugs for an old target – the penicillin binding prpteins. .١٢٥٠٥-١٢٤٧٨ :١٧ *J. Molecules*.