Journal of Payavard Salamat
Vol. 20, No. 1; Apr. 2026: 1-10

# Comparison of the Antibacterial Efficacy of Fosfomycin and Cefiderocol Against Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Uropathogenic *Klebsiella Pneumoniae* Isolates

**Leila Fozouni[1*] (Ph.D.), Fatemeh Omidi[2] (M.S.), Sara Malekpour Kolbadinezhad[2] (M.S.)**

1 Associate Professor, Department of Microbiology, Go.C., Islamic Azad University, Gorgan, Iran
2 Master of Science in Microbiology, Go.C., Islamic Azad University, Gorgan, Iran

## Abstract

**Received: 28 Aug. 2025**
**Accepted: 27 Jan. 2026**

**Background and Aim:** *Klebsiella pneumoniae* is among the most important pathogens responsible for nosocomial infections worldwide. In recent years, multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *K.pneumoniae*, the causative agent of urinary tract infections (UTI), have emerged as a major global health problem. This study aimed to investigate the prevalence of MDR and XDR *K.pneumoniae* originating from urinary infections and to compare their antimicrobial susceptibility to fosfomycin and cefiderocol.

**Materials and Methods:** This descriptive cross-sectional study was conducted using 208 urine samples from hospitalized individuals during 2023-24. After identifying carbapenemase-producing *K.pneumoniae* strains by phenotypic and genotypic (PCR) tests, MDR and XDR isolates were identified using the Kirby-Bauer method and broth microdilution test according to the CLSI-2021 guideline. The minimum inhibitory concentrations of cefiderocol and fosfomycin were determined using broth microdilution and agar dilution, respectively.

**Results:** Of the 57 carbapenemase-producing *K.pneumoniae* isolates, about 84% were collected from urine samples of patients hospitalized for more than 1 week and hospitalized in the intensive care unit ($P<0.05$), of which the highest level of resistance was observed to aztreonam (84.21%), followed by tetracycline (57.90%). Among the carbapenemase-positive *K.pneumoniae* isolates, 87.72% exhibited multidrug resistance, and 57.90% demonstrated extensive drug resistance. No significant differences were observed between age groups and gender in antimicrobial resistance ($P=0.06$). The effects of different fosfomycin concentrations showed that the highest growth changes were observed at concentrations of 16 µg/mL and 32 µg/mL, and 90% of the MDR and XDR strains were inhibited at concentrations of 64 and 512 µg/mL, respectively, with susceptibility rates equal to or greater than 92%. In determining the minimum inhibitory concentration of cefiderocol, the susceptibility rates of *K.pneumoniae* isolates that were multi- and extensively resistant to it were confirmed to be 88% and 79%, respectively.

**Conclusion:** Considering the antibacterial effect and potential of fosfomycin in laboratory conditions, which is estimated to be 1.3 times that of cefiderocol, the results of this study suggest that fosfomycin may be effective in treating urinary tract infections with high drug resistance.

**Keywords:** *Klebsiella Pneumoniae*, Drug Resistance, Fosfomycin, Cefiderocol

*** Corresponding Author:**
**Fozuoni L**
**Email:**
**Leila.Fozouni@iau.ac.ir**



Copyright © 2026 the Authors. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).
Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

مجله پیاورد سلامت
دوره ۲۰، شماره ۱؛ فروردین ۱۴۰۵: ۱۰-۱
مقاله پژوهشی

# مقایسه‌ی اثر ضدباکتریایی فسفومایسین و سفیدروکل علیه جدایه‌های بیماری‌زای ادراری *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت دارویی چندگانه و گسترده

لیلا فزونی[1*]، فاطمه امیدی[2]، سارا ملک‌پور کلبادی‌نژاد[2]

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۶/۶
پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۱/۷

* نویسنده مسئول:
لیلا فزونی؛
واحد گرگان دانشگاه آزاد اسلامی

Email:
Leila.Fozouni@iau.ac.ir

## چکیده

**زمینه و هدف:** *کلبسیلاپنومونیه* یکی از مهم‌ترین میکروارگانیسم‌های مسئول عفونت‌های بیمارستانی در سراسر جهان است. در سال‌های اخیر، *کلبسیلاپنومونیه* عامل عفونت‌های دستگاه ادراری (UTI: Urinary Tract Infections) مقاوم به چند دارو (MDR: Multidrug-Resistant) و با مقاومت گسترده (XDR: Extensively Drug-Resistant) به‌عنوان معضل عمده‌ی بهداشت جهانی ظهور کرده‌اند. هدف از این مطالعه، بررسی شیوع *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت دارویی چندگانه وگسترده با منشا ادراری و مقایسه‌ی حساسیت ضدمیکروبی آن‌ها به فسفومایسین و سفیدروکل بود.

**روش بررسی:** این مطالعه‌ی توصیفی- مقطعی بر روی ۲۰۸ نمونه ادرار افراد بستری در فاصله زمانی ۱۴۰۳-۱۴۰۲، صورت گرفت. پس از شناسایی سویه‌های *کلبسیلاپنومونیه* تولیدکننده‌ی کارباپنماز با تست‌های فنوتیپی و ژنوتیپی(PCR)، جدایه‌های با مقاومت دارویی چندگانه و گسترده با استفاده از متد کربی- بائر و میکرودایلوشن براث مطابق با دستورالعمل CLSI-2021 شناسایی شدند. حداقل غلظت مهاری سفیدروکل و فسفومایسین به‌ترتیب با استفاده از روش میکرودایلوشن براث و روش رقت در آگار تعیین شدند.

**یافته‌ها:** از ۵۷ جدایه *کلبسیلاپنومونیه* مولد کاربانماز، حدود ۸۴٪ جدایه‌ها، از نمونه‌های ادرار بیماران بستری با مدت زمان بیش از ۱ هفته و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه جمع‌آوری شدند(P<۰/۰۵) که از این بین بالاترین سطح مقاومت به آزترونام(۸۴/۲۱٪) و پس از آن تتراسایکلین(۵۷/۹۰٪) دیده شد. در زمره‌ی جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* کاربانماز مثبت، ۸۷/۷۲ درصد و ۵۷/۹۰ درصد به‌ترتیب دارای مقاومت چندگانه و گسترده‌ی دارویی بودند. هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های سنی و جنسیت با مقاومت ضدمیکروبی مشاهده نشد. اثرات غلظت‌های مختلف فسفومایسین نشان داد که بیش‌ترین تغییرات رشد در غلظت‌های ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر و ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر مشاهده شد و ۹۰٪ سویه‌های با مقاومت چندگانه وگسترده به‌ترتیب در غلظت‌های ۶۴ و ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر با میزان حساسیت برابر و بیش از ۹۲ درصد از بین رفتند. در تعیین حداقل غلظت مهاری سفیدروکل، نرخ حساسیت جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت چندگانه و گسترده به سفیدروکل به‌ترتیب ۸۸ درصد و ۷۹ درصد تأیید شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اثر و پتانسیل ضد باکتریایی فسفومایسین در شرایط آزمایشگاهی که ۱/۳ برابر سفیدروکل تخمین زده نتایج این مطالعه می‌تواند در درمان عفونهای ادراری با مقاومت‌های دارویی بالا مؤثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** *کلبسیلاپنومونیه*، مقاومت دارویی، فسفومایسین، سفیدروکل

۱ دانشیار گروه میکروبیولوژی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

۲ کارشناس‌ارشد میکروبیولوژی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

## مقدمه

*کلبسیلاپنومونیه* عضوی از خانواده‌ی انتروباکتریاسه است. این باکتری گرم منفی در محیط و بر سطوح مخاطی بدن پستانداران مانند انسان و اسب پراکنده است. در انسان *کلبسیلاپنومونیه* به‌صورت فلورنرمال در نازوفارنکس و روده حضور دارد. این باکتری در افراد با سیستم ایمنی ضعیف و به فرم بیماری‌زا، سبب بیماری‌های متنوعی شامل پنومونی، عفونت خون، عفونت مجاری ادراری، آبسه کبدی، عفونت‌های زخم و عفونت‌های بیمارستانی می‌شود. البته نرخ انتقال آن در شرایط بیمارستان تغییر می‌کند. به‌طوری‌که میزان کلونیزاسیون *کلبسیلا* نسبت به مدت زمان بستری در بیمارستان با رابطه‌ای مستقیم افزایش می‌یابد. پرسنل بیمارستان نیز به میزان زیادی حامل این باکتری هستند(۱). بر اساس تحقیقات انجام گرفته بر روی بیماران بستری در بیمارستان‌ها، میزان حضور این باکتری در مدفوع ۷۷٪، در فارنکس ۱۹٪ و بر روی دست‌های بیماران ٤۲٪ بوده است. عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی که به‌عنوان عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAI: Healthcare-Associated Infections) نیز شناخته می‌شوند، معمولاً در زمان بستری در بیمارستان رخ می‌دهد. متأسفانه، در سال‌های اخیر، با ظهور جهانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین عوامل بیماری‌زا، حساسیت این باکتری به‌ویژه با منشأ بیمارستانی به آنتی‌بیوتیک‌های فعلی به طرز چشمگیری کاهش یافته است(۳و۲). در سال‌های اخیر، *کلبسیلاپنومونیه* عامل عفونت‌های دستگاه ادراری (UTI: Urinary Tract Infections) مقاوم به چند دارو (MDR: Multidrug-Resistant)، با مقاومت گسترده (XDR: Extensively Drug-Resistant) و *کلبسیلاپنومونیه* مقاوم به کاربا‌پنم (CRKP: Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*) به‌عنوان معضل عمده‌ی بهداشت جهانی ظهور کرده‌اند(٤). ظهور جهانی اخیر مقاومت به کاربا‌پنم‌ها، بتالاکتام‌ها، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها در میان پاتوژن‌های گرم منفی، به یک مانع بزرگ درمانی تبدیل شده است(۵). فسفومایسین به‌عنوان یک آنتی‌بیوتیک باکتری‌کش، با فرمولاسیون‌های مختلف برای درمان عفونت‌های ادراری پیچیده استفاده می‌شود. با وجود این‌که فسفومایسین یک آنتی‌بیوتیک نسل قدیمی است، اخیراً نقش مهمی در کنترل باکتری‌های مقاوم به دارو به‌ویژه *اشرشیاکولی* ایفا کرده است(٦). این آنتی‌بیوتیک یک آنالوگ فسفوانول‌پیرووات است که به استیل گلوکزامین انول‌پیرووییل ترانسفراز(یک آنزیم ضروری برای بیوسنتز پپتیدوگلیکان) متصل می‌شود و منجر به لیز و مرگ سلول‌های باکتریایی می‌شود(۷). باتوجه به گستردگی عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به چند دارو، یک سفالوسپورین سیدروفور جدید به نام سفیدروکل (فتروجا) نیز توسعه داده شده است که قادر به عبور از فضای پری‌پلاسمی و گریز از بتالاکتاماز و سایر مکانیسم‌های مقاومت در باکتری‌های گرم منفی است. این آنتی‌بیوتیک اثربخشی عمیقی در برابر جدایه‌های مختلف تولیدکننده‌ی کاربا‌پنماز و بتالاکتاماز دارد و بنابراین توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحد آمریکا (FDA) برای درمان عفونت‌های ادراری پیچیده تأیید شده است. وجود گروه‌های پیرولیدین و کربوکسی‌پروپانوکسیمین در زنجیره‌های جانبی سفیدروکل که به‌ترتیب شبیه ساختار شیمیایی سفپیم و سفتازیدیم هستند، اثربخشی و پایداری ضدمیکروبی و همچنین انتشار غشای خارجی را بهبود می‌بخشد(۹و۸). هدف از مطالعه‌ی حاضر، توصیف مجموعه‌ای از سویه‌های *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت دارویی چندگانه و گسترده‌ی جدا شده از نمونه‌های ادرار از نظر مقاومت ضدمیکروبی و ارزیابی اثربخشی فسفومایسین و سفیدروکل علیه جدایه‌های مقاوم به کاربا‌پنم با مقاومت‌های دارویی در شرایط آزمایشگاهی بود.

## روش بررسی

در این مطالعه‌ی مقطعی، ۲۰۸ نمونه ادرار از بیماران بستری در بخش‌های مختلف شش بیمارستان در استان گلستان، شمال ایران، در فاصله زمانی شهریور ۱٤۰۲ تا شهریور ۱٤۰۳ جمع‌آوری شد. معیار ورود به مطالعه، وجود علایم بالینی عفونت ادراری و گذشت حداقل یک هفته از زمان بستری بود. حجم نمونه در سطح اطمینان ۹۵٪(z=۱/۹٦، d=۰/۱) با استفاده از فرمول $n=z^2p.q/d^2$ تعیین شد که در آن p تعداد نمونه‌های تأییدشده‌ی *کلبسیلاپنومونیه* کاربا‌پنماز مثبت است.

- **جداسازی و شناسایی سویه‌های کلبسیلایی کاربا‌پنماز مثبت**

به‌طور خلاصه، جدایه‌های مشکوک روی پلیت‌های آگار خوندار و مک‌کانکی (مرک، آلمان) کشت داده شده و به مدت ۲٤ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. گونه‌های باکتریایی با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی و میکروبیولوژیکی استاندارد شناسایی شدند. جهت تشخیص فنوتیپی سویه‌های تولیدکننده‌ی کاربا‌پنماز بر اساس دستورالعمل‌های مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI)، عدم‌حساسیت(مقاومت و نیمه حساسیت) به یک یا چند عضو خانواده‌ی کاربا‌پنم یا مقاومت به یک یا چند سفالوسپورین نسل سوم، از جمله سفتری اکسون و سفتازیدیم، برای شناسایی اولیه جدایه‌های سویه تولیدکننده‌ی کاربا‌پنماز در نظر گرفته شد(۱۰). در مرحله بعد، تولید آنزیم در



[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

جدایه‌های شناسایی شده با انجام آزمایش اصلاح‌شده‌ی هاج(۱۱) تأیید شد. ابتدا یک سوسپانسیون باکتریایی(با کدورت ۰/۵ مک‌فارلند) از *کلبسیلا پنومونیه* تهیه و سپس با استفاده از سرم فیزیولوژی به نسبت ۱:۱۰ رقیق شد. در مرحله بعد، دیسک ارتاپنم(۱۰ میکروگرم) روی سطح محیط کشت مولر هینتون آگار قرار داده شد و پلیت به مدت ۲٤ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. سویه‌های تولیدکننده‌ی کارباپنماز با تشخیص هاله‌ی عدم‌رشد در اطراف دیسک شناسایی شدند. برای تأیید مقاومت به کارباپنم‌ها، حداقل غلظت مهاری (MIC) در برابر مروپنم و ایمی‌پنم با استفاده از آزمون اپسیلومتر (Etest) تعیین شد.

برای این منظور، غلظتی معادل ۰/۵ مک‌فارلند از جدایه‌هایی که به یکی از دیسک‌های کارباپنم مقاوم بودند، تهیه و روی محیط کشت مولر هینتون آگار کشت داده شد. پس از چند دقیقه، دو نوار Etest از ایمی‌پنم و مروپنم روی پلیت قرار داده شد و سپس پلیت به مدت ۲٤ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. در تشخیص ژنوتیپی جهت استخراج DNA از روش جوشاندن استفاده شد. به این منظور سوسپانسیون‌های باکتریایی از کشت ۲٤ ساعته در آب مقطر استریل، به مدت ۱۰ دقیقه در حمام آب با دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شده و طی ۱۰ دقیقه با سرعت ۱٤۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس مایع رویی به‌دست آمده حاوی DNA جداسازی و در ۲۰- درجه سانتی‌گراد در لوله‌ی اپندورف استریل نگهداری شدند. در نهایت، PCR برای تشخیص ژن blaKPC به‌ترتیب با استفاده از پرایمرهای اختصاصی پیش‌رو و پس‌رو F: TGT CAC TGT ATC GCC GTC و R: CTC AGT GCT CTA CAG AAA ACC انجام شد(۱۲). از *اشرشیاکولی* ATCC 25922 به‌عنوان کنترل منفی و از *کلبسیلا پنومونیه* ATCC 700603 به‌عنوان کنترل مثبت استفاده شد.

- **تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی**

در تعیین حساسیت ضدمیکروبی، از کشت‌های ۲٤ ساعته، سوسپانسیونی از جدایه‌های *کلبسیلا پنومونیه* با کدورت ۰/۵ مک‌فارلند بر روی محیط کشت مولر هینتون آگار(مرک، آلمان) کشت و دیسک‌گذاری با استفاده از دیسک‌های: آزترونام(۳۰ میکروگرم)، جنتامایسین(۳۰ میکروگرم)، آمیکاسین(۳۰ میکروگرم)، سفوکستین(۳۰ میکروگرم)، سفتازیدیم/ آوی باکتام(۱۰+۱۰ میکروگرم)، سفتریاکسون(۳۰ میکروگرم)، سفپیم(۳۰ میکروگرم)، سفتولوزان/ تازوباکتام(۱۰+۱۰ میکروگرم)، تیکارسیلن- کلاوونیک اسید(۱۰+۷۵ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین(۵ میکروگرم)، لووفلوکساسین(۵ میکروگرم)، تتراسایکلین(۳۰ میکروگرم) و تیگسایکلین(۱۵ میکروگرم) (شرکت پادتن طب، ایران) انجام شد. پس از ۱۸ تا ۲٤ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، قطر هاله‌ی عدم‌رشد، اندازه‌گیری و مقاومت آنتی‌بیوتیکی طبق دستورالعمل‌های مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (M100) تفسیر شد(۱۰). حداقل غلظت مهارکنندگی کلیستین با روش E-test (طبق دستور پروتکل شرکت سازنده: Liofilchem ایتالیا) تعیین شد که بر اساس دستورالعمل، حداقل غلظت بازدارنده‌ی کمتر و مساوی ۲ میلی‌گرم بر لیتر حساس و بیشتر از آن مقاوم به کلیستین در نظر گرفته شد. مقاومت چندگانه‌ی دارویی به‌صورت مقاومت به برابر ۳ یا بیشتر از ۳ کلاس آنتی‌بیوتیکی و مقاومت گسترده‌ی دارویی به‌صورت مقاومت به همه‌ی کلاس‌ها به جز ۱ تا ۲ کلاس تعریف شد(۱۳).

- **تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی سفیدروکل و فسفومایسین**

حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) سفیدروکل با استفاده از آزمایش میکرودایلوشن براث و با استفاده از محیط کشت مولر- هینتون براث تنظیم‌شده با کاتیون تهی از آهن (CAMHB) طبق توصیه‌های CLSI–2021 تعیین شد(۱۰). برای آماده‌سازی، غلظت اولیه ٦٤ میکروگرم بر میلی‌لیتر به چاهک‌های یک میکروپلیت ۹٦ چاهکی حاوی محیط کشت مولر هینتون براث(مرک، آلمان) تلقیح شد. پس از تهیه رقت‌های سریالی(۰/۰۳ تا ٦٤ میکروگرم در میلی‌لیتر) و تلقیح سوسپانسیون باکتریایی با غلظت نهایی $۱/۵\times۱۰^{۵}$ واحد تشکیل‌دهنده‌ی کلونی، میکروپلیت به مدت ۲۰ تا ۲٤ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. MIC سفیدروکل به‌عنوان کمترین غلظت آنتی‌بیوتیک که به‌طور کامل رشد باکتری‌ها را مهار می‌کند یا کمترین غلظتی که رشد باکتری‌ها را در مقایسه با چاهک کنترل به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهد، تعریف شد.

حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) فسفومایسین با استفاده از روش رقت آگار در آگار غنی‌شده با ۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر G6P و ۲ میلی‌مولار cAMP تعیین شد(۱٤). محلول استوک از پودر فسفومایسین(سیگما- آلدریچ، ایالات متحد آمریکا) در آب مقطر استریل تهیه شد و رقت سریالی در محیط کشت مولر هینتون براث استفاده شد. غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیک از ۰/۵ تا ۱۰۲٤ میکروگرم در میلی‌لیتر در آزمایش لحاظ شدند. پس از تلقیح سوسپانسیون باکتریایی $۱/۵\times۱۰^{۵}$ واحد تشکیل‌دهنده‌ی کلنی بر میلی‌لیتر و انکوباسیون به مدت ۲٤-۱٦ ساعت، کمترین غلظتی که رشد باکتری‌ها را مهار می‌کرد، به‌عنوان MIC تعریف شد. از سویه‌ی کنترل *اشرشیاکلی* ATCC 25922 در تست میکرودایلوشن براث استفاده شد.

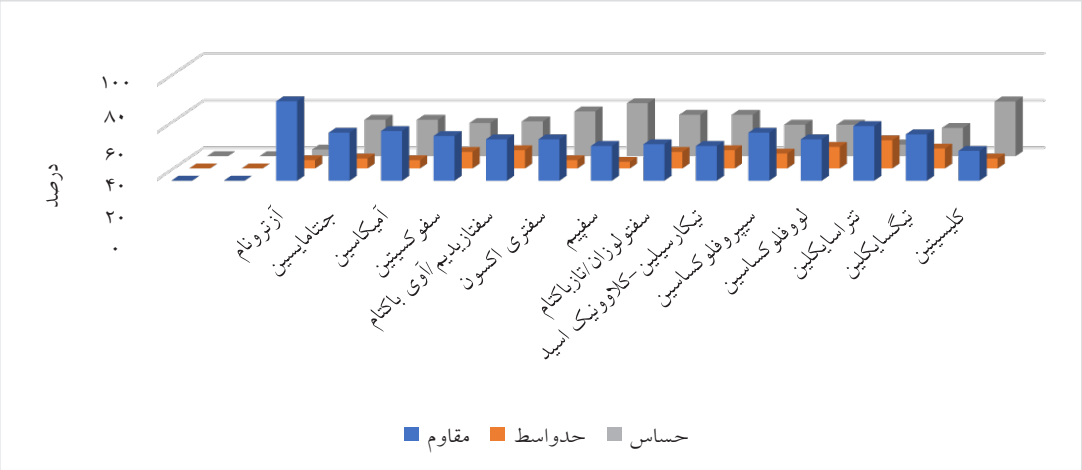


[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

پس از جمع‌آوری داده‌ها، یافته‌ها در قالب جداول فراوانی نمودار و شاخص‌های عددی ارایه گردید. کلیه اطلاعات با استفاده از آزمون استقلال نرم‌افزار SPSS تجزیه‌وتحلیل گردید. مقایسه‌ی بین گروه‌ها با تست مربع کای بررسی گردید. نتایج در سطح معنی‌دار P<۰/۰۵ بررسی شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه از ٦٧ جدایه *کلبسیلاپنومونیه* (۳۲/۲٪) بر اساس نتایج آزمون هاج، ۸۵٪ جدایه‌ها از نظر فنوتیپی به‌عنوان تولیدکننده‌ی کارباپنماز تأیید شدند که به‌ترتیب ۹۱/۲۳٪ و ۹۳/۹٦٪ مقاومت به مروپنم و ایمی‌پنم داشتند. ژن blaKPC در ۹۱٪ از جدایه‌ها با استفاده از PCR شناسایی شد. از ۵۷ جدایه *کلبسیلاپنومونیه* مولد کارباپنماز، حدود ۸٤٪ جدایه‌ها از نمونه‌های ادرار بیماران بستری با مدت زمان بیش از یک هفته جمع‌آوری شدند. توزیع سنی بیماران ۱۵ تا ۳۵ سال(۱۳ نفر، ۲۲/۸۱٪)، ۳٦ تا ۵٦ سال(۲۵ نفر، ٤۳/۸٦٪) و برابر و بیشتر از ۵۷ سال(۱۹ نفر، ۳۳/۳۳٪) بود. نمونه‌ها از زنان(۳۰ نمونه، ۵۲/٦۳٪) و مردان(۲۷ نمونه، ٤۷/۳۷٪) جدا شدند.




**شکل ۱: فراوانی نسبی مقاومت جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* کارباپنماز مثبت به کلاس‌های مختلف آنتی‌بیوتیکی**

در تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، بالاترین سطح مقاومت در برابر آزترونام(٤۸، ۸٤/۲۱٪) مشاهده شد و پس از آن تتراسایکلین(۳۳، ۵۷/۹۰٪) و جنتامایسین و سیپروفلوکساسین هرکدام(۲۹، ۵۰/۸۸٪) قرارداشتند.

**جدول ۱: مشخصات و فراوانی جمعیت مطالعه بسته به توزیع جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت چندگانه و گسترده**

| متغیرها | | MDR تعداد=۵۰ | XDR تعداد=۳۳ | $X^2$ | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| سن | ۱۵-۳۵ | ۳(٪٦) | ۲(٪٦/۰٦) | ۰/۱۱ | |
| | ۳٦-۵٦ | ۲۳(٪٤٦) | ۱۷(٪۵۱/۵۲) | ۰/۱۹ | ۰/۰٦ |
| | ≥ ۵۷ | ۲٤(٪٤۸) | ۱٤(٪٤۲/٤۲) | ۰/۳۰ | |
| جنس | زن | ۳۰(٪٦۰) | ۲۱(٪٦۳/٦٤) | ۰/٤۲ | ۰/۰٦ |
| | مرد | ۲۰(٪٤۰) | ۱۲(٪۳٦/۳٦) | ۰/۳٤ | |
| زمان بستری | یک هفته | ۹(٪۱۸) | ٤(٪۱۲/۱۲) | ۰/۳۰ | |
| | دوهفته | ۲۱(٤۲٪) | ۱۰(٪۳۰/۳۰) | ۰/۵۲ | *۰/۰۲ |
| | بیش از سه هفته | ۲۰(٪٤۰) | ۱۹(٪۵۷/۵۸) | ۰/٤۱ | |
| نوع بیماری | دیابت | ۵(٪۱۰) | ۲(٪٦/۰٦) | ۰/۱۰ | |
| | کلیوی/ دیالیز | ۱۵(٪۳۰) | ۱۳(٪۳۹/٤۰) | ۰/٤۷ | |
| | گوارشی | ۱(٪۲) | ۰(٪۰) | – | *۰/۰۳ |
| | سکته قلبی/ مغزی | ۲۵(٪۵۰) | ۱٤(٪٤۲/٤۲) | ۰/٤۸ | |
| | مراقبت‌های تسکینی | ٤(٪۸) | ٤(٪۱۲/۱۲) | ۰/۱۳ | |

* تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه بر اساس آزمون مربع کای



[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

از ۵۷ جدایه *کلبسیلاپنومونیه* کارباپنماز مثبت، ۸۷/۷۲ درصد و ۵۷/۹۰ درصد به‌ترتیب دارای مقاومت چندگانه و گسترده‌ی دارویی بودند. تفاوت بین زمان بستری و نوع بیماری با مقاومت ضدمیکروبی معنی‌دار بود(P<۰/۰۵). به‌طوری‌که بیشتر نمونه‌های مقاوم از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و با زمان بستری بیش از ۳ هفته جدا شدند. در حالی‌که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های سنی و جنسیت با مقاومت ضدمیکروبی مشاهده نشد(جدول ۱).

**• نتایج ارزیابی تعیین حساسیت دارویی و حداقل غلظت مهاری**

حداقل غلظت مهاری اثرات غلظت‌های مختلف فسفومایسین(۰/۵-۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر) بر رشد سویه‌های *کلبسیلاپنومونیه* نشان داد که ۵۰٪ از جدایه‌ها دارای MIC کمتر یا برابر ٦٤ میکروگرم بر میلی‌لیتر بودند و بیشترین تغییرات رشد در غلظت‌های ١٦ میکروگرم بر میلی‌لیتر و ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر مشاهده شد.

**جدول ۲: میزان حداقل غلظت‌های مهاری (MIC) فسفومایسین و سفیدروکل در مهار رشد جدایه‌های ادراری *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت چندگانه و گسترده**

| آنتی‌بیوتیک | MIC (میکروگرم بر میلی‌لیتر) | MDR تعداد=۵۰ | XDR تعداد=۳۳ | میانگین مقاومت |
|---|---|---|---|---|
| فسفومایسین | MIC50 | ١٦ | ٦٤ | |
| | MIC90 | ٦٤ | ۵۱۲ | ٪۸ |
| سفیدروکل | MIC50 | ۱ | ٤ | |
| | MIC90 | ٤ | ۳۲ | ٪۲۲/۲۲ |
| P-value | | ۰/۰۳ | ۰/۰۱ | |

تعیین حداقل غلظت مهاری فسفومایسین بیانگر این بود که ۹۰٪ سویه‌های با مقاومت چندگانه وگسترده به‌ترتیب در غلظت‌های ٦٤ و ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر از بین رفتند. در تعیین حداقل غلظت مهاری سفیدروکل، ۵۵/۲٤٪ از جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت چندگانه با غلظت کمتر و برابر با ٤ میکروگرم بر میلی‌لیتر از سفیدروکل مهار شدند و صرفاً ۱۰ درصد جدایه‌ها حداقل غلظت مهاری MIC90=۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر نشان دادند که حداقل غلظت مهاری فسفومایسین که رشد ۹۰٪ جدایه‌های MDR را مهار کرد ٦٤ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود که ١٦ برابر از اثر سفیدروکل بود.

در مجموع، اثر ضدباکتریایی فسفومایسین با میزان حساسیت برابر و بیش از ۹۲ درصد ۱/۳ برابر سفیدروکل بوده است؛ چرا که نرخ حساسیت جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت چندگانه و گسترده به سفیدروکل به‌ترتیب ۸۸ درصد و ۷۹ درصد تأیید شد(جدول ۲). به‌طور کلی حداقل غلظت مهاری فسفومایسین که رشد ۵۵ درصد جدایه‌های XDR را مهار کرد ٦٤ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود که در این غلظت صرفاً ۱۰ درصد جدایه‌ها به فسفومایسین مقاومت نشان دادند. همچنین ١٦ برابر غلظت مؤثر سفیدروکل بود. بالاترین غلظتی از فسفومایسین که در آن ۹۲ درصد جدایه‌های XDR از بین رفتند ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر ثبت شد.

## بحث

عفونت ادراری شایع‌ترین عفونت بیمارستانی است که معمولاً توسط *اشرشیاکولی* و گونه‌های *کلبسیلا* ایجاد می‌شود. گسترش عفونت‌های بیمارستانی مقاوم به چند دارو و ضعف اخیر آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم در مواجهه با پاتوژن‌های گرم منفی، منجر به مشکلات عمده‌ی درمانی شده و خسارات قابل‌توجه انسانی و مالی را در سطح جهان به همراه داشته است. گزارش‌های فنوتیپی مقاومت به کارباپنم‌ها در سراسر جهان متفاوت است(۱۵). در سال ۲۰۱۸، یک مطالعه در ایتالیا نشان داد که ۷۰٪ از جدایه‌های ادراری *اشرشیاکولی* در برابر کارباپنم‌ها مقاوم بودند(١٦). مطالعات مشابه از هند و نپال، فراوانی جدایه‌های مقاوم به کارباپنم *اشرشیاکولی* را به‌ترتیب ۲۹/۰۳٪(۱۷) و ۲۸/٦٪(۱۸)گزارش کردند. در مطالعه‌ی حاضر، بررسی ژنوتیپی سویه‌های تولیدکننده‌ی کارباپنماز نشان داد که ۹۱ درصد جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* کارباپنماز مثبت بودند که تقریباً مشابه مطالعات قبلی بر روی نمونه‌های ادراری در ایران(۹٦٪) و مطالعه‌ای در مصر(۹۲/۸٪) بر روی نمونه‌های تنفسی می‌باشد(۲۰و۱۹). بر اساس توزیع جنسیتی عامل بیماری‌زا، زنان(۵۲/٦٪) در مقایسه با مردان در برابر عفونت ادراری آسیب‌پذیرتر بودند که با مطالعات گزارش‌شده قبلی مطابقت دارد(۱۹و١٤). چالش‌های اصلی پیش‌روی درمان عفونت‌های ادراری، انتشار پاتوژن‌های ادراری گرم منفی مقاوم به چند دارو و فقدان داروهای ضدمیکروبی جدید



[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

علیه چنین پاتوژن‌هایی است. در مطالعه‌ی حاضر به‌طور میانگین ۷۰ درصد از جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* به‌عنوان مقاومت چندگانه و گسترده طبقه‌بندی شدند. در این راستا، نرخ بالای مقاومت به گروه‌های مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها، از جمله سفالوسپورین‌های نسل دوم {سفوکستین(۴۷/۳۶٪)}، نسل سوم {سفتازیدیم و سفتری اکسون(۴۳/۸۶٪)}، سفپیم و سفتولوزان به‌عنوان نسل چهارم و پنجم(۳۷٪)، آمینوگلیکوزیدها {جنتامایسین(۵۰/۸۸٪) و آمیکاسین(۵۲/۶۳٪)}، مهارکننده‌های بتالاکتاماز {سفتولوزان- تازوباکتام(۳۸/۶۰٪)}، سایکلین‌ها {تتراسایکلین(۵۷/۹۰٪) و تیگسایکلین(۴۹/۱۳٪)}، و فلوروکینولون‌ها {سیپروفل وکساسین(۵۰/۸۸٪) و لووفلوکساسین(۴۳/۸۶٪)} دیده شد. علاوه بر این، صرفاً نیمی از جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* به کلیستین حساس بودند. در مطالعات پیشین نیز شیوع بالای مقاومت جدایه‌های ادراری گرم منفی از جمله گونه‌های *کلبسیلا* به کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی مختلف گزارش شده است(۲۱و۵و۳). همچنین در این راستا تفاوت چشمگیری بین زمان بستری با میزان مقاومت دارویی مشاهده شد که با سایر مطالعات در مورد تأثیر مستقیم این متغیر برابری می‌کند(۱۹و۱۴). میزان نسبتاً بالای مقاومت دارویی *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت چندگانه و گسترده‌ی مشاهده شده در مطالعات مختلف در ایران(۲۳و۲۲و۱۲و۱۱) ممکن است به‌دلیل عوامل مختلفی از جمله استفاده‌ی گسترده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در مراکز مراقبت‌های بهداشتی، درمان طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیکی، فروش بدون نسخه‌ی برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها و تجویزهای غیرضروری آنتی‌بیوتیک باشد.

در دهه‌های اخیر، فسفومایسین و سفیدروکل به‌عنوان یک درمان جایگزین بالقوه برای عفونت‌های باکتریایی مزمن ناشی از باکتری‌های گرم منفی با مقاومت چندگانه معرفی شده‌اند(۱۹و۱۴). مطالعات پیشین در ایران(۲۴و۱۴) در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۸ به‌ترتیب اثربخشی فسفومایسین را ۹۷٪ و ۸۵٪ بر روی جدایه‌های گرم منفی ادراری تأیید کردند. مطالعات در اسپانیا(۲۵) و ایالات متحد آمریکا(۲۶) پتانسیل ضدمیکروبی فسفومایسین را به‌ترتیب ۱۰۰ و ۹۳ درصد بر علیه سویه‌های *کلبسیلاپنومونیه* تولیدکننده‌ی کارباپنماز واجد ژن bla KPC نشان داده‌اند. در مطالعه‌ی حاضر این نرخ در برابر جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* کارباپنماز مثبت واجد ژن bla KPC با مقاومت چندگانه(۹۸٪) و با مقاومت گسترده(۹۲٪) بوده است که از نظر نوع ژن حامل و نرخ تأثیر مطابقت دارد.

از طرفی سفیدروکل به‌عنوان یک مهارکننده‌ی ترانس‌پپتیداسیونی، توانست به‌طور مؤثر ۵۰٪ از جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت چندگانه و گسترده را در غلظت‌های ۱ و ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر مهار کند، در حالی‌که در مجموع تنها ۵ سویه(۱۵٪) MIC ≥ ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان دادند. این میزان مقاومت بیشتر از گزارش‌های مطالعه قبلی در منطقه یکسان(۱۹) در شمال ایران(۸/۳۳٪) در سال ۲۰۲۴ و در سال ۲۰۱۸ در ایتالیا(۱۱٪) بوده است(۱۶). علاوه بر این، MIC90 سفیدروکل علیه جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* با مقاومت چندگانه‌ی ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شد که دو برابر بیشتر از یافته‌های قبلی است(۱۹). در مطالعه‌ی دیگری، MIC90 سفیدروکل برابر با ۱ میکروگرم در لیتر در برابر *کلبسیلاپنومونیه* و انتروباکتر کلواکه گزارش شد(۲۷). در مطالعه‌ای، سفیدروکل به‌عنوان یک ضدمیکروبی بسیار مؤثر در برابر پاتوژن‌های گرم منفی با مقاومت چندگانه معرفی شد که تقریباً همه‌ی جدایه‌های گرم منفی مقاوم به کاربابنم(۹۵٪) واجد ژن‌های متالوبتالاکتاماز دهلینو (NDM)، OXA-23-like، OXA-24-like را در غلظت‌های بیشتر از ۴ میلی‌گرم در لیتر مهار کرد(۲۸). مطالعه‌ای در چین فعالیت مهاری بالای سفیدروکل را در برابر *کلبسیلاپنومونیه* مقاوم به کاربابنم، *سودوموناس آئروژینوزا* و *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* گزارش کرد(۲۹). مطابق با یافته‌های این پژوهش و مطالعات انجام شده توسط Lee و Yeo، Kaur و همکاران(۳۱و۳۰) گرچه اثربخشی سفیدروکل را در برابر باکتری‌های گرم منفی مقاوم به کاربابنم نشان می‌دهد؛ ولی در مجموع جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* بیماریزای ادراری با مقاومت چندگانه و گسترده به‌طور معناداری نسبت به فسفومایسین در مقایسه با سفیدروکل و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها میزان حساسیت بالاتری را نشان دادند. محدودیت‌های این مطالعه تعداد کم جدایه‌ها بر اساس منبع عفونت و سوگیری‌های بالقوه، عدم‌بررسی درون تنی (In vivo)، یک آستانه بودن و نبود کنترل هم‌زمان مقاومت‌ها می‌باشد که تعمیم‌پذیری یافته‌ها را به سایر بیمارستان‌ها و مناطق ایران یا جهان محدود می‌کند.

## نتیجه‌گیری

شیوع نگران‌کننده‌ای از مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* بیماری‌زای ادراری مشاهده شد که می‌تواند عوارض جدی سلامتی داشته باشد. چنین میزان مقاومت قابل‌توجهی ممکن است به گسترش ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی به سایر باکتری‌های مشابه کمک کند. نتایج نشان داد که فسفومایسین تأثیر مطلوبی بر جدایه‌های ادراری *کلبسیلاپنومونیه* دارد؛ که نظارت بر استفاده از آن را برای کاهش خطر ایجاد مقاومت در برابر این



[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

آنتی‌بیوتیک ضروری می‌سازد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، سفیدروکل گرچه در غلظت‌های پایین نیز علیه جدایه‌های بالینی مقاوم به کاربانپنم *کلبسیلاپنومونیه* مؤثر بود لیکن با توجه به شیوع ۲۲ درصدی مقاومت، توصیه می‌شود که کارایی این آنتی‌بیوتیک در داخل بدن برای درمان عفونت‌های ادراری پیچیده ناشی از این باکتری‌های گرم منفی بررسی شود. به نظر می‌رسد که باید زمان استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های پیشنهادی بسته به علت بستری بیماران در بیمارستان‌ها، توسط سیاست‌گذاران مراقبت‌های بهداشتی مورد توجه قرار گیرد.

## تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر بخشی از پایان‌نامه‌ی کارشناسی‌ارشد با عنوان«فعالیت آزمایشگاهی سفیدروکل(فتروجا) بر باکتری‌های میله‌ای گرم منفی غیرحساس به کاربانپنم جدا شده از نمونه‌های بالینی» و مصوب در کمیته دانشگاه آزاد اسلامی با شناسه اخلاق IAU.CHALUS.REC.1401.018 است. نویسندگان این مقاله، مراتب تشکر خود را از تمام کسانی که در این پژوهش یاری کردند و همچنین پرسنل آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشگاه آزاد گرگان اعلام می‌دارند.

## References

1. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Anacker M, VonBank B, Vagnone PS, et al. Activity of cefiderocol, ceftazidime-avibactam, and eravacycline against carbapenem-resistant Escherichia coli isolates from the United States and international sites in relation to clonal background, resistance genes, co-resistance, and region. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2020; 64(10): 1-10.

2. Noori M, Fozouni L & Ahani-Azari A. Synergism of linezolid and rifampin to combat multidrug-resistant environmental enterococci isolates. Journal of Payavard Salamat 2022; 16(3): 196-206[Article in Persian].

3. Wohlfarth E, Dinh A, Vrioni G, Zabicka D, Bernardo M, Tascini C, et al. In vitro evaluation of Fosfomycin combinations against Metallo-β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Antibiotics (Basel) 2025; 14(12): 1-20.

4. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Judd LM, Lam MMC, Gomi R, et al. Genomic dissection of *Klebsiella pneumoniae* infections in hospital patients reveals insights into an opportunistic pathogen. Nature Communications 2022; 13(1): 1-17.

5. Bai Y, Shao C, Hao Y, Wang Y & Jin Y. Using whole genome sequencing to trace, control and characterize a hospital infection of IMP-4-producing *Klebsiella pneumoniae* ST2253 in a neonatal unit in a tertiary hospital, China. Frontiers in Public Health 2021; 9(755252): 1-8.

6. Sherry N & Howden B. Emerging gram negative resistance to last-line antimicrobial Agents fosfomycin, colistin and ceftazidime-avibactam epidemiology, laboratory detection and treatment implications. Expert Review of Anti-Infective Therapy 2018; 16(4): 289-306.

7. Abbott IJ, Van-Gorp E, Wyres KL, Wallis SC, Roberts JA, Meletiadis J, et al. Oral fosfomycin activity against *Klebsiella pneumoniae* in a dynamic bladder infection in vitro model. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2022; 77(5): 1324-33.

8. Hsueh SC, Chao CM, Wang CY, Lai CC & Chen CH. Clinical efficacy and safety of cefiderocol in the treatment of acute bacterial infections: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. The Journal of Global Antimicrobial Resistance 2021; 24(1): 376-82.

9. Wu JY, Srinivas P & Pogue JM. Cefiderocol: A novel agent for the management of multidrug-resistant gram-negative organisms. Infectious Diseases and Therapy 2020; 9(1): 17-40.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 31th ed. Available at: https://www.treata.academy/wp-content/uploads/2021/03/CLSI-31-2021.pdf. 2021.

11. Fazeli H, Norouzi-Barough M, Ahadi AM, Shokri D & Solgi H. Detection of new Delhi metallo-Beta-Lactamase-1 (NDM-1) in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from a university hospital in Iran. Hippokratia 2015; 19(3): 205-9.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

12. Shahandeh Z, Sadighian F & Kalantrai N. Prevalence escherichia coli, Klebsiella and enterobacter species and ampc-producing enterobacteriaceae in clinical specimens of hospitals affiliated to Babol University of medical sciences, Iran using phenotypic and molecular methods. Iranian Journal of Medical Microbiology 2022; 16(3): 212-20.

13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection 2012; 18(3): 268-81.

14. Malekpour-Kolbadinezhad S & Fozouni L. Molecular monitoring of fosfomycin resistance in escherichia coli strains isolated from patients with Urinary catheters in north-east of Iran. Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases 2018; 6(4): 112-17.

15. Watkins RR & Bonomo RA. Overview: Global and local impact of antibiotic resistance. Infectious Disease Clinics of North America 2016; 30(1): 313-22.

16. Ripabelli G, Sammarco ML, Scutella M, Felice V & Tamburro M. Carbapenem-Resistant KPC- and TEM-producing escherichia coli ST131 isolated from a hospitalized patient with urinary tract infection: First isolation in molise region, Central Italy, July 2018. Microbial Drug Resistance (Larchmont. N.Y.) 2020; 26(1): 38-45.

17. Murugan MS, Sinha DK, Vinodh-Kumar OR, Yadav AK, Pruthvishree BS, Vadhana P, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Escherichia coli and first report of blaVIM carbapenemases gene in calves from India. Epidemiology and Infection 2019; 147(1): 1-5.

18. Gurung S, Kafle S, Dhungel B, Adhikari N, Shrestha UT, Adhikari B, et al. Detection of OXA-48 gene in carbapenem-resistant escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* from Urine Samples. Infection and Drug Resistance 2020; 13(1): 2311-21.

19. Omidi F, Fozouni L, Nikyar A & Janlou MAM. Sensitivity profile of carbapenem-resistant uropathogenic bacterial isolates to Cefiderocol. Jorjani Biomedicine Journal 2024; 12(2): 10-3.

20. Moemen D & Masallat DT. Prevalence and characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from intensive care units of Mansoura University hospitals. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences 2017; 4(1): 37-41.

21. Iqbal Z, Mumtaz MZ & Malik A. Extensive drug-resistance in strains of escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* isolated from paediatric urinary tract infections. The Journal of Taibah University Medical Sciences 2021; 16(4): 565-74.

22. Heidary M, Nasiri MJ, Dabiri H & Tarashi S. Prevalence of drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Iran: A review article. Iranian Journal of Public Health 2018; 47(3): 317-26.

23. Hashemizadeh Z, Hosseinzadeh Z, Azimzadeh N & Motamedifar M. Dissemination pattern of multidrug resistant carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates using pulsed-field GelElectrophoresis in South western Iran. Infection and Drug Resistance 2020; 13(1): 921-9.

24. Mohammadpour D, Memar MY, Kafil HS, Hasani A, Rezaee MA, Ghotaslou A, et al. Detection of carbapenemases activity in MDR isolates of *Klebsiella pneumoniae* by mCIM method and carbapenem resistance genes blaVIM, blaIMP, blaNDM, blaKPC-2 and blaOXA-48. Available at: https://assets-eu.researchsquare.com/files/rs-3998636/v1/01dea825-ac42-4e1a-91bf-bc589569ae70.pdf. 2024.

25. Ruiz-Ramos J & Salavert-Lleti M. Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Revista Espanola de Quimioterapia 2019; 32(S 1): 45-54.

26. Endimiani A, Patel G, Hujer KM, Swaminathan M, Perez F, Rice LB, et al. In vitro activity of fosfomycin against blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010; 54(1): 526-9.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]

27. Falagas ME, Skalidis T, Vardakas KZ, Legakis NJ & Hellenic Cefiderocol Study Group. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2017; 72(6): 1704-8.

28. Alzayer M, Alghoribi MF, Alalwan B, Alreheli A, Aljohani S, Bosaeed M, et al. In vitro activity of cefiderocol against clinically important carbapenem non-susceptible Gram-negative bacteria from Saudi Arabia. The Journal of Global Antimicrobial Resistance 2023; 32(1): 176-80.

29. Wang Y, Li Y, Zhao J, Guan J, Ni W & Gao Z. Susceptibility of cefiderocol and other antibiotics against carbapenem-resistant, Gram-negative bacteria. Annals of Translational Medicine 2022; 10(5): 1-9.

30. Lee YR & Yeo S. Cefiderocol, A new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant pathogens: Preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety. Clinical Drug Investigation 2020; 40(10): 901-13.

31. Kaur J, Bhat P & Bhumbla U. Fosfomycin susceptibility in multidrug resistant uropathogens: A retrospective study in the era of antimicrobial resistance. Journal of Family Medicine and Primary Care 2025; 14(4): 1346-51.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-20 ]