



سرشناسه	وفایی، ایمان، ۱۳۶۵- پاسخدهی به سوالات ۱۴۰۲ فاطمه زمانی
عنوان و نام پدیدآور	عفونی ۱ مبانی عفونی در کودکان: کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۳ و فوق تخصص Nelson Text Book Of Pediatrics 2020/ ترجمه و تلخیص ایمان وفایی.
مشخصات نشر	تهران: کاردیا، ۱۴۰۳.
مشخصات ظاهری	۱۶۲ ص: مصور (بخشی رنگی)، جدول (رنگی).
شابک	۳۴۰۰۰۰۰ ریال 978-622-5560-77-2
وضعیت فهرست نویسی	فیا
یادداشت	کتاب حاضر ترجمه و تلخیص بخش هایی از کتاب " Nelson textbook of pediatrics, 21st. ed, c2020" به ویراستاری رابرت کلیگمن... او دیگران است.
عنوان دیگر	اصول طب کودکان.
موضوع	بیماری های واگیر در کودکان Communicable diseases in children پزشکی کودکان Pediatrics پزشکی کودکان -- آزمون ها و تمرین ها Pediatrics -- Examinations, questions, etc. بیماری های واگیر در کودکان -- آزمون ها و تمرین ها Communicable diseases in children -- Examinations, questions, etc. کلیگمن، رابرت، ۱۹۵۵ - م. Kliegman, Robert نلسون، والدو امرسون، ۱۸۹۸-۱۹۹۷ م. اصول طب کودکان RJ۴۰۱ ۹۲۹/۶۱۸ ۹۱۹۷۴۲۱ فیا ۲۷/۰۱/۱۴۰۲ ۹۱۸۲۹۸۵
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
رده بندی کنگره	
رده بندی دیویی	
شماره کتابشناسی ملی	
اطلاعات رکورد کتابشناسی	
تاریخ درخواست	
تاریخ پاسخگویی	
کد پیگیری	

کتاب عفونی ۱ مبانی عفونی در کودکان برگرفته از کتاب "Nelson Text Book Of Pediatrics 2020(edition 21)" است.
ترجمه و تلخیص: دکتر ایمان وفایی
ناشر: انتشارات کاردیا
صفحه آرا: رزیدنت یار - منیره امیری مقدم
طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار - مهرداد فیضی

چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
نوبت چاپ: اول ۱۴۰۳
شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۵۵۶۰-۷۷-۲
تیراژ: ۱۵۰ جلد
تومان ۳۴۰.۰۰۰

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرجنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۴۱۹۵۲۰، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۰۸، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶ / www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی

عفونی ۱

مبانی عفونی در کودکان

کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۳ و فوق تخصص

Nelson Text Book Of Pediatrics 2020

ترجمه و تلخیص

دکتر ایمان وفایی

بورده تخصصی کودکان، نوجوانان و تکامل
رتبه برتر آزمون فوق تخصص اطفال

گردآوری و پاسخدهی به سوالات:

دکتر فاطمه زمانی

۵ درصد بورده تخصصی ۱۴۰۱ کشور
دانشگاه علوم پزشکی تهران



فهرست مطالب

بخش ۱: مطالب جنرال.....	۱۱
فصل ۱۹۵ - میکروبیولوژی تشخیصی.....	۱۱
فصل ۱۹۶ - سلامت کودکان.....	۱۷
بخش ۲: اصول پیشگیری.....	۱۹
فصل ۱۹۷ - ایمن‌سازی و واکسیناسیون.....	۱۹
سوالات و پاسخنامه فصل ایمن‌سازی و واکسیناسیون.....	۲۱
فصل ۱۹۸ - پیشگیری و کنترل عفونت.....	۲۳
سوالات و پاسخنامه فصل پیشگیری و کنترل عفونت.....	۲۹
فصل ۱۹۹ - مراقبت از کودک.....	۳۳
فصل ۲۰۰ - توصیه‌های بهداشتی در رابطه با کودکانی که به مسافرت بین‌المللی می‌روند.....	۳۹
فصل ۲۰۱ - تب.....	۵۱
فصل ۲۰۲ - تب بدون کانون مشخص در نوزادان و شیر خواران.....	۵۵
فصل ۲۰۳ - تب در کودکان بزرگتر (بالای ۲ ماه).....	۷۱
سوالات و پاسخنامه فصل تب در کودکان بزرگتر (بالای ۲ ماه).....	۸۳
فصل ۲۰۴ - تب با منشا ناشناخته (FUO ^۱).....	۸۵
سوالات و پاسخنامه فصل تب با منشا ناشناخته FUO ^۱	۱۰۱
فصل ۲۰۵ - نقص سیستم ایمنی.....	۱۰۳
سوالات و پاسخنامه فصل نقص سیستم ایمنی.....	۱۱۹
فصل ۲۰۶ - عفونت‌های وسایل طبی.....	۱۲۳
سوالات و پاسخنامه فصل عفونت‌های وسایل طبی.....	۱۲۹

۱۳۳	بخش ۳: درمان آنتی بیوتیکی
۱۳۳	فصل ۲۰۷ - آنتی بیوتیک‌ها.....
۱۵۳	سوالات و پاسخنامه فصل آنتی بیوتیک‌ها.....
۱۵۷	اطلس آموزشی و مرور.....

بخش ۱: مطالب جنرال

(۱) برای \oplus شدن اسمیر 10^4 تا 10^5 ارگانیسم در هر میلی‌لیتر از نمونه نیاز است.
پس اسمیر \ominus عفونت را رد نمی‌کند.

TYPE OF STAIN	CLINICAL USE
Gram stain	Stains bacteria (with differentiation of gram-positive and gram-negative organisms), fungi, leukocytes, and epithelial cells.
Potassium hydroxide (KOH)	A 10% solution dissolves cellular and organic debris and facilitates detection of fungal elements in clinical specimens.
Calcofluor white stain	Nonspecific fluorochrome that binds to cellulose and chitin in fungal cell walls, can be combined with 10% KOH to dissolve cellular material.
Ziehl-Neelsen and Kinyoun stains	Acid-fast stains, using basic carbolfuchsin, followed by acid-alcohol decolorization and methylene blue counterstaining. Acid-fast organisms (e.g., <i>Mycobacterium</i>) resist decolorization and stain pink. A weaker decolorizing agent is used for partially acid-fast organisms (e.g., <i>Nocardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Isospora</i>).
Auramine-rhodamine stain	Acid-fast stain using fluorochromes that bind to mycolic acid in mycobacterial cell walls and resist acid-alcohol decolorization; usually performed directly on clinical specimens. Acid-fast organisms stain orange-yellow against a black background.
Acridine orange stain	Fluorescent dye that intercalates into DNA, used to aid in differentiation of organisms from debris during direct specimen examination, and also for detection of organisms that are not visible with Gram stain. Bacteria and fungi stain orange, and background cellular material stains green.
Lugol iodine stain	Added to wet preparations of fecal specimens for ova and parasites to enhance contrast of the internal structures (nuclei, glycogen vacuoles).
Wright and Giemsa stains	Primarily for detecting blood parasites (<i>Plasmodium</i> , <i>Babesia</i> , and <i>Leishmania</i>), detection of amoeba in preparations of cerebrospinal fluid, and fungi in tissues (yeasts, <i>Histoplasma</i>)
Trichrome stain	Stains stool specimens for identification of protozoa.
Direct fluorescent-antibody stain	Used for direct detection of a variety of organisms in clinical specimens by using specific fluorescein-labeled antibodies (e.g., <i>Pneumocystis jiroveci</i> , many viruses).

(۲) B/C: برای انجام کشت خون دو نمونه از جاهای مختلف نیاز می‌باشد. نلسون ۲۰۲۰: برای کودکان ۳ تا ۱۲ کیلو، cc ۳-۵ و ۱۲-۳۶ کیلو، cc ۵-۱۰، ۳۶-۵۰ کیلوگرم ۱۰-۱۵ سی‌سی و بالای ۵۰ کیلو cc ۲۰ خون نیاز است.



بهرتر است از کاتتر ورید محیطی برای انجام B/C استفاده نشود.

برای یافتن اینکه آیا کاتتر ورید محیطی آلوده است یا خون محیطی باید دو نمونه همزمان از خون محیطی و کاتتر گرفته و به فاصله ۳ ساعت یا بیشتر مجدداً همین کار را انجام داد ← اختلاف زمانی ≤ 2 ساعت در \oplus شدن کشت شاخص خوب برای عفونت خون ناشی از کاتتر است.

نکته: محیط کشت حاوی رزین موجب مهار آنتی بیوتیک موجود در خون می شود.
روش verigen روشی بر پایه یافتن DNA استوار است و strep و انتروکوک را تشخیص می دهد.

۳) U/C:

- ✓ نمونه ادرار باید در عرض ۳۰-۲۰ دقیقه به آزمایشگاه ارسال شود.
- ✓ در نمونه ادراری حاصل از کاتتر بیش از 10^3 در هر میلی لیتر ← نشانه عفونت است.
- ✓ در نمونه میان ادرار بیش از 10^5 - 10^4 میکروارگانیزم در هر میلی لیتر عفونت ادراری محسوب می شود.

۴) کشت گلو:

- ✓ زمانی که فارنژیت استرپتوکوکی گروه A مطرح باشد از روش Rapid Antigen استفاده کنیم.
- اگر \ominus شد باید کشت گلو انجام داد.
- * اگر نمونه خلط بیش از ۱۰ سلول اپی تلیال در هر hpf باشد یا تعداد نوتروفیل در نمونه کم باشد نمونه برای کشت مناسب نیست.
- * نمونه آسپیراسیون لوله تراشه برای عفونت URI (فوقانی) خوب است.
- * استفاده از BAL برای افتراق عفونت تنفسی تحتانی از آلودگی URI مفید است.
- * برای بررسی توپرکلوس توپاز معده در ۳ روز متوالی ارسال می شود که صبح زود تهیه شده باشد.
- * برای لژیونلا ← از محیط آگار عصاره مخمر ذغال استفاده می شود.
- ← Ag ادراری حساس و اختصاصی است.

۵) بررسی پاتوژن های روده:

- در کودکان زیر یک سال نباید بررسی وجود کلستریدیوم دیفیسیل انجام شود، زیرا در بسیاری از افراد کودک کلونیزه می شود.

- (۱) **water less hand hygiene product** ← اغلب میکروب‌ها را نابود می‌کند.
- ← قادر به آلوده کردن کلستریدیوم دیفیسیل نمی‌باشد.
- contact isolation: استفاده از گان و دستکش در زمان تماس با بیماران دیگر
 - droplet isolation: استفاده از ماسک و محافظ چشم
 - air born isolation: در رابطه با ارگانیسم‌های کوچکتر و مساوی $5 \mu\text{m}$ یا ذرات گرد و خاک حاوی میکروب که از طریق ماسک و سیستم فشار منفی می‌باشد (negative-pressure air-handling system).
 - برای جلوگیری از سل ریوی و آنفولانزای پرندگان ← ماسک N95 یا PAPR



Table 198.1 Recommendations for Application of Standard Precautions for Care of All Patients in All Healthcare Settings

COMPONENT	RECOMMENDATIONS
Hand hygiene	Before and after each patient contact, regardless of whether gloves are used. After contact with blood, body fluids, secretions, excretions, or contaminated items; immediately after removing gloves; before and after entering patient rooms. Alcohol-containing antiseptic hand rubs preferred except when hands are visibly soiled with blood or other proteinaceous material or if exposure to spores (e.g., <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacillus anthracis</i>) or nonenveloped viruses (norovirus) is likely to have occurred; in these cases, soap and water is required.
PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT (PPE)	
Gloves	For touching blood, body fluids, secretions, excretions, or contaminated items; for touching mucous membranes and nonintact skin. Employ hand hygiene before and after glove use.
Gown	During procedures and patient-care activities when contact of clothing or exposed skin with blood, body fluids, secretions, or excretions is anticipated.
Mask, eye protection (goggles), face shield	During procedures and patient-care activities likely to generate splashes or sprays of blood, body fluids, or secretions, such as suctioning and endotracheal intubation, to protect healthcare personnel. For patient protection, use of a mask by the person inserting an epidural anesthesia needle or performing myelograms when prolonged exposure of the puncture site is likely to occur.
Soiled patient-care equipment	Handle in a manner that prevents transfer of microorganisms to others and to the environment. Wear gloves if equipment is visibly contaminated. Perform hand hygiene.
ENVIRONMENT	
Environmental control	Develop procedures for routine care, cleaning, and disinfection of environmental surfaces, especially frequently touched surfaces in patient-care areas.
Textiles (linens) and laundry	Handle in a manner that prevents transfer of microorganisms to others and the environment.
PATIENT CARE	
Injection practices (use of needles and other sharps)	Do not recap, bend, break, or manipulate used needles; if recapping is required, use a one-handed scoop technique only. Use needle-free safety devices when available, placing used sharps in puncture-resistant container. Use a sterile, single-use, disposable needle and syringe for each injection. Single-dose medication vials preferred when medications may be administered to more than one patient.
Patient resuscitation	Use mouthpiece, resuscitation bag, or other ventilation devices to prevent contact with mouth and oral secretions.
Patient placement	Prioritize for single-patient room if patient is at increased risk for transmission, is likely to contaminate the environment, is unable to maintain appropriate hygiene, or is at increased risk for acquiring infection or developing adverse outcome following infection.
Respiratory hygiene/cough etiquette (source containment of infectious respiratory secretions in symptomatic patients) beginning at initial point of encounter, such as triage or reception areas in emergency department or physician office	Instruct symptomatic persons to cover nose/mouth when sneezing or coughing; use tissues with disposal in no-touch receptacles. Employ hand hygiene after soiling of hands with respiratory secretions. Wear surgical mask if tolerated or maintain spatial separation (>3 ft if possible).

تب بدون کانون مشخص در نوزادان و شیرخواران

فصل ۲۰۲

Section 202

بیشتر بدانید:

همکاران گرمی در ابتدای فصل ۲۰۲ در نلسون ۲۰۲۰ کودکان تب‌دار در ۳ دسته گروهی تقسیم‌بندی شده است.

(۱) ۰-۲۸ روز

(۲) ۲۹-۹۰ روز

(۳) ۳-۳۶ ماه

در نلسون ۲۰۱۶ همین تقسیم‌بندی تا آخر حفظ شده بود ولی در **نلسون ۲۰۲۰** تقسیم‌بندی فوق فقط در ابتدای کتاب عنوان شده و طبق جدول ۲-۲۰۲ طبق معیارهای بوستون این تقسیم‌بندی حفظ شده ولی معیارهای فیلادلفیا و روچستر تا ۲ ماهگی تقسیم‌بندی خود را اعلام کرده‌اند و در فصل ۲۰۳ نیز به جای اینکه از ۳ ماه تا ۳۶ ماه به بحث پرداخته شود طبق جدول ۳-۲۰۳ و نمودار ۳-۲۰۳ از $2 <$ ماه به بررسی شیرخواران و کودکان پرداخته است.

تب یک دلیل شایع در نوزادان و شیرخواران است. ارزیابی پزشکی در بیمارستان یا محیط سرپایی. برای این گروه سنی (۳-۰ ماه)، تب بدون وجود کانون مشخص به دمای ۳۸ و بیش از ۳۸ درجه رکتال بدون اینکه علائم یا علائمی را نشان دهند اشاره دارد.

دسته بندی این گروه، سه گروه سنی هستند:

نوزادان ۰-۲۸ روز

شیرخواران ۲۹-۹۰ روز

کودکان ۳-۳۶ ماه.



این فصل به نوزادان و شیرخواران تا ۹۰ روز می‌پردازد.

اپیدمیولوژی و اتیولوژی:

عفونت باکتریایی جدی (SBI) در ۷٪ تا ۱۳٪ نوزادان و شیرخواران تبار رخ می‌دهد.

در این گروه، متداول‌ترین SBI عبارتند از:

عفونت ادراری (UTI؛ ۵-۱۳٪)، باکتری (۱-۲٪) و مننژیت (۰/۵-۰/۲).

اشرشیاکلی و پس از آن استرپتوکوک گروه (GBS) شایع‌ترین ارگانیسم است که باعث ایجاد SBI آن می‌شود.

کاهش GBS، ارگانیسم‌های کمتر متداول عبارتند از:

Klebsiella spp.، *Enterococcus spp.*، *Streptococcus pneumoniae*، *Neisseria meningitidis* و *Staphylococcus aureus* (جدول ۲۰۲-۱)

FREQUENCY	URINARY TRACT INFECTION	BACTEREMIA AND MENINGITIS
Common	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i> Group B streptococcus
Less common	<i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella spp.</i>
Rare	Group B streptococcus <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Cronobacter sakazakii</i>

لیستریا مونوسی‌توزنز یک علت نادر از عفونت‌های نوزادی است، که با تغییر در آموزش بهداشت عمومی و پیشرفت در ایمنی مواد غذایی مرتبط است.

عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) خصوصاً در نوزادان کمتر از ۲۸ روز سن در نظر گرفته شود.

تب با منشا ناشناخته (FUO¹)

فصل ۲۰۴

Section 204

تب با منشا ناشناخته (FUO)

طبقه بندی FUO برای کودکان با $BT < 38$ درجه سانتیگراد است که علت آن پس از حداقل ۸ روز ارزیابی، قابل شناسایی نیست.

FEATURE	CLASSIC FUO	HEALTHCARE-ASSOCIATED FUO	IMMUNE-DEFICIENT FUO	HIV-RELATED FUO
Definition	$>38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F), >3 wk, >2 visits or 1 wk in hospital	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F), >1 wk, not present or incubating on admission	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F), >1 wk, negative cultures after 48 hr	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F), >3 wk for outpatients, >1 wk for inpatients, HIV infection confirmed
Patient location	Community, clinic, or hospital	Acute care hospital	Hospital or clinic	Community, clinic, or hospital
Leading causes	Cancer, infections, inflammatory conditions, undiagnosed, habitual hyperthermia	Healthcare-associated infections, postoperative complications, drug fever	Majority caused by infections, but cause documented in only 40–60%	HIV itself, typical and atypical mycobacteria, CMV, lymphomas, toxoplasmosis, cryptococcosis, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)
History emphasis	Travel, contacts, animal and insect exposure, medications, immunizations, family history, cardiac valve disorder	Operations and procedures, devices, anatomic considerations, drug treatment	Stage of chemotherapy, drugs administered, underlying immunosuppressive disorder	Drugs, exposures, risk factors, travel, contacts, stage of HIV infection
Examination emphasis	Fundi, oropharynx, temporal artery, abdomen, lymph nodes, spleen, joints, skin, nails, genitalia, rectum or prostate, lower-limb deep veins	Wounds, drains, devices, sinuses, urine	Skin folds, IV sites, lungs, perianal area	Mouth, sinuses, skin, lymph nodes, eyes, lungs, perianal area
Investigation emphasis	Imaging, biopsies, sedimentation rate, skin tests	Imaging, bacterial cultures	CXR, bacterial cultures	Blood and lymphocyte count; serologic tests; CXR; stool examination; biopsies of lung, bone marrow, and liver for cultures and cytologic tests; brain imaging
Management	Observation, outpatient temperature chart, investigations, avoidance of empirical drug treatments	Depends on situation	Antimicrobial treatment protocols	Antiviral and antimicrobial protocols, vaccines, revision of treatment regimens, good nutrition
Time course of disease	Months	Weeks	Days	Weeks to months
Tempo of investigation	Weeks	Days	Hours	Days to weeks

CMV, Cytomegalovirus; CXR, chest radiograph; HIV, human immunodeficiency virus; IV, intravenous line.

1 Fever of Unknown Origin



تمایز FUO از FWLS حائز اهمیت است.

FWLS چیست؟

تبی که در آن منشأ آن مشخص نشده است

و با میزان طول مدت تب از FUO متمایز می‌شود.

FWS اگر پس از ۷ روز ارزیابی، هیچ علتی برایش مشخص نشده باشد، به FUO می‌باشد.

اتیولوژی:

علل بسیاری از FUO در کودکان عفونی، روماتولوژیک (بافت همبند یا خود ایمنی)، خود ایمنی،

آنکولوژیک، فرآیندهای مغز و اعصاب، ژنتیکی، ساختگی و ایاتروژنیک می‌باشد.

ABSCESSSES Abdominal Brain Dental Hepatic Paraspinal Pelvic Perinephric Rectal Subphrenic Psoas	RHEUMATOLOGIC DISEASES Behçet disease Juvenile dermatomyositis Juvenile idiopathic arthritis Rheumatic fever Systemic lupus erythematosus
BACTERIAL DISEASES Actinomycosis <i>Bartonella henselae</i> (cat-scratch disease) Brucellosis <i>Campylobacter</i> <i>Chlamydia</i> <i>Francisella tularensis</i> (tularemia) <i>Listeria monocytogenes</i> (listeriosis) Meningococemia (chronic) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Rat-bite fever (<i>Streptobacillus moniliformis</i> ; streptobacillary form of rat-bite fever) <i>Salmonella</i> Tuberculosis Whipple disease Yersiniosis	HYPERSENSITIVITY DISEASES Drug fever Hypersensitivity pneumonitis Serum sickness Weber-Christian disease
LOCALIZED INFECTIONS Cholangitis Infective endocarditis <i>Lymphogranuloma venereum</i> Mastoiditis Osteomyelitis Pneumonia Pyelonephritis Psittacosis Sinusitis	NEOPLASMS Atrial myxoma Cholesterol granuloma Hodgkin disease Inflammatory pseudotumor Leukemia Lymphoma Pheochromocytoma Neuroblastoma Wilms tumor
	GRANULOMATOUS DISEASES Granulomatosis with polyangiitis Crohn disease Granulomatous hepatitis Sarcoidosis
	FAMILIAL AND HEREDITARY DISEASES Anhidrotic ectodermal dysplasia Autonomic neuropathies Fabry disease Familial dysautonomia Familial Hibernian fever Familial Mediterranean fever, many other autoinflammatory diseases (Chapter 188) Hypertriglyceridemia Ichthyosis

بخش ۳: درمان آنتی بیوتیکی

AB (آنتی بیوتیک‌ها):

■ چه آنتی بیوتیک‌هایی حلقه بتالاکتام تولید می‌کنند؟ PICA

P: پنی سیلین I: ایمی پنم

C: سفالوسپورین A: آزرثونام



Table 207.1 Mechanisms of Resistance to β -Lactam Antibiotics

- I. Alter target site (PBP)
 - A. Decrease affinity of PBP for β -lactam antibiotic
 - 1. Modify existing PBP
 - a. Create mosaic PBP
 - (1) Insert nucleotides obtained from neighboring bacteria (e.g., penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*)
 - (2) Mutate structural gene of PBP(s) (e.g., ampicillin-resistant β -lactamase-negative *Haemophilus influenzae*)
 - 2. Import new PBP (e.g., *mecA* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)
- II. Destroy β -lactam antibiotic
 - A. Increase production of β -lactamases, carbapenemases
 - 1. Acquire more efficient promoter
 - a. Mutate existing promoter
 - b. Import new promoter
 - 2. Deregulate control of β -lactamase production
 - a. Mutate regulator genes (e.g., *ampD* in "stably derepressed" *Enterobacter cloacae*)
 - B. Modify structure of resident β -lactamase
 - 1. Mutate structural gene (e.g., ESBLs in *Klebsiella pneumoniae*)
 - C. Import new β -lactamase(s) with different spectrum of activity
- III. Decrease concentration of β -lactam antibiotic inside cell
 - A. Restrict its entry (loss of porins)
 - B. Pump it out (efflux mechanisms)

ESBLs, Extended-spectrum β -lactamases; PBP, Penicillin-binding protein.