

بررسی مقاومت دارویی ناشی از بتالاکتاماز وسیع الطیف (ESBL) در کلبسیلا پنومونیه با مقاومت دارویی چندگانه در بیماران بستری

دکتر نورامیر مظفری*، همافروش تهرانی*، زهره طواف لنگرودی**، عباس عبدالهی***

* گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
** گروه میکروب شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد لاهیجان
*** گروه میکروب شناسی، دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

سابقه و هدف: کلبسیلا پنومونیه یکی از مهم‌ترین باکتری‌هایی است که از عفونت‌های کلینیکی بخصوص در بیماران بستری در بیمارستان جدا می‌شود. اخیراً مقاومت دارویی آن بویژه به چندین آنتی‌بیوتیک از دسته‌های دارویی مختلف مورد توجه قرار گرفته است. هدف از این مطالعه، بررسی میزان شیوع کلبسیلا پنومونیه دارای مقاومت دارویی چندگانه است. روش بررسی: در این مطالعه مقطعی-تحلیلی، ۳۰۳ مورد کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران ابتدا با روش انتشار از دیسک، حساسیت دارویی آنها مشخص گردید. سپس با روش Mic E.test موارد مقاوم تعیین گردید و با استفاده از دیسک‌های نیتروسفین جهت بررسی آنزیم بتالاکتاماز و بررسی به روش Double disc وجود بتالاکتاماز وسیع الطیف در انواع مقاوم تعیین شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t و کای‌دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته‌ها: از ۳۰۳ کلبسیلا پنومونیه، ۶۲ مورد (۲۰/۴٪) دارای مقاومت دارویی چندگانه بودند و همگی در تست نیتروسفین مثبت بوده و نتایج مثبت به روش Double disc، وجود ESBL را در آنها مشخص ساخت. نتیجه‌گیری: جداسازی ۲۰ درصد مقاومت در کلبسیلا پنومونیه جدا شده و اثبات وجود بتالاکتاماز وسیع الطیف در انواع مقاوم توجه ویژه به مصرف سفالوسپورین‌های وسیع الطیف و همچنین انجام یک بررسی ملی را خاطرنشان می‌سازد. واژگان کلیدی: کلبسیلا پنومونیه، بتالاکتاماز وسیع الطیف، مقاومت چندگانه دارویی.

مقدمه

نامیده می‌شد. کلبسیلا پنومونیه عامل پنومونی، سپسیس و عفونت‌های دستگاه ادراری است. این باکتری شایع‌ترین گونه در بین سایر گونه‌های جنس کلبسیلا می‌باشد. این باکتری اگرچه در اوروفارنکس افراد طبیعی به میزان ۶-۱ درصد وجود دارد ولی در بیماران بستری در بیمارستان این میزان تا ۲۰ درصد افزایش می‌یابد (۱). این ارگانیسم به دلیل اکتساب پلاسمیدهایی که تولید بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBL) (Extended spectrum β -lactamase) را کد می‌کنند به تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله سفالوسپورین‌های

کلبسیلا پنومونیه یکی از ۷ گونه موجود در جنس کلبسیلا، از تیره کلبسیله و از خانواده انتروباکتریاسه می‌باشد. نام‌گذاری این باکتری برگرفته از نام میکروب‌شناس آلمانی Edwin Klebs بوده است. این باکتری همچنین به وسیله کارل فرید لندر از ریه (خلط) بیمار مبتلا به پنومونی جدا شد و تا مدت‌ها باسیل فریدلندر، عامل پنومونی شدید و کشنده

وسیع الطیف مقاوم شده‌اند. از این رو درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری علی‌رغم آسان بودن راههای شناسایی آن با شکست روبرو می‌شود. در ابتدای ارائه و مصرف سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، تمام سویه‌های کلبسیلا پنومونیه و سایر گونه‌های کلبسیلا نسبت به آن حساس بودند، اما به زودی سویه‌های مقاوم به این آنتی‌بیوتیک‌ها نیز آشکار شدند. اولین سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به نسل سوم سفالوسپورین‌ها در سال ۱۹۸۳ در آلمان توسط نات و همکارانش گزارش شدند. شیوع عفونت‌های بیمارستانی ناشی از کلبسیلا پنومونیه با واسطه‌ای انتقال پلاسمیدهایی می‌باشد که بتالاکتامازهای وسیع الطیف را کد می‌کنند (۳،۲).

شایع‌ترین ESBLs گزارش شده از کشورهای غربی و آسیایی، بتالاکتامازهای وسیع الطیف مشتق شده از TEM و SHV می‌باشند که بر روی پلاسمیدهای بزرگ قرار می‌گیرند و اغلب همراه با شاخص‌های مقاومت، به سویه‌های مختلفی از یک جنس و سایر جنس‌های خانواده انتروباکتریاسه انتقال می‌یابند. مقاومت به سفوتاکسیم در اکثر گونه‌های کلبسیلا قابل انتقال بوده و ناشی از بتالاکتاماز SHV-2 می‌باشد که از SHV-1، آنزیمی که کروموزومی بوده، مشتق شده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که SHV-1 شایع‌ترین بتالاکتاماز در نمونه‌های یالینی کلبسیلا بوده و ۷۳-۱۱ درصد سویه‌ها دارای این آنزیم می‌باشند. بتالاکتاماز دیگری به نام TEM-1 نیز در کلبسیلا و بسیاری از سویه‌های دیگر، به تنهایی یا همراه با SHV-1 انتشار یافته است (۴).

در سال ۱۹۸۴ شیوع عفونت‌های بیمارستانی ناشی از کلبسیلا پنومونیه در چندین بیمارستان در فرانسه گزارش گردید که این سویه‌ها به تمامی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به جز سفوماپسین و ایمپنم مقاومت داشتند. این مقاومت بتالاکتامی ناشی از بتالاکتامازهای پلاسمیدی جدیدی بود که فعالیت هیدرولیزی شدیدی بر علیه سفوتاکسیم داشتند و آنزیم CTX-1 نامیده شدند. در سال ۱۹۸۷ آنزیم بتالاکتاماز پلاسمیدی دیگری به نام CAZ-1 در سویه‌های کلبسیلا پنومونیه شناسایی شد که از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه جدا شده بودند. این باکتری‌ها به سفتازیدیم بیش از سفوتاکسیم مقاومت داشتند (۵).

مطالعات نشان می‌دهند که بتالاکتامازهای وسیع الطیف در کلبسیلا پنومونیه که کمتر از یک درصد در سال ۱۹۸۵ بود، به ۱۱ درصد در سال ۱۹۸۸ و بیش از ۱۵ درصد در سال ۱۹۹۰ رسیده‌اند. سویه‌های کلبسیلا تولیدکننده ESBL، تا مدت‌ها به ایمپنم حساس بودند و این آنتی‌بیوتیک به عنوان

داروی انتخابی در درمان عفونت‌های کلبسیلایی استفاده می‌شد. در بررسی که در سال ۱۹۹۳ انجام گرفت، اعلام شد که ایمپنم می‌تواند داروی جدیدی برای درمان عفونت‌های بیمارستانی ناشی از باسیل‌های گرم منفی مقاوم، خصوصاً کلبسیلا باشد. متأسفانه در سال ۱۹۹۷ برای نخستین بار سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده ESBL که به ایمپنم نیز مقاومت داشتند، جدا شدند. این سویه‌ها حاوی بتالاکتامازهای تیپ AmPc و قابل انتقال با واسطه پلاسمید بودند. این گزارش که حاکی از پیدایش سویه‌های کلبسیلا تولیدکننده ESBL مقاوم به ایمپنم می‌باشد، بسیار نگران کننده بود و تأثیر مهمی در نحوه درمان گذاشت. بدین ترتیب، درمان عفونت‌های کلبسیلایی، خصوصاً عفونت‌های ناشی از سویه‌های مقاوم به سفالوسپورین‌های وسیع الطیف معضل بزرگی شده است (۶).

کلبسیلا عامل ۱۶-۷ درصد عفونت مجاری ادراری بوده و پس از *E.coli* دومین عامل باکتریایی بیمارستانی ناشی از باکتریهای گرم منفی می‌باشد و بعد از سودومونا آئروژینوزا دومین عامل ایجاد باکتریایی در افراد دچار سوختگی می‌باشد (۷). از این رو در این مطالعه، میزان شیوع کلبسیلا پنومونیه دارای مقاومت دارویی چندگانه در بیماران بستری و تعیین وجود آنزیم ESBL در انواع مقاوم بررسی شد.

مواد و روشها

در این مطالعه مقطعی-تحلیلی در طول مدت ۸ ماه از فروردین ۱۳۸۵ لغایت آبان ۱۳۸۵ تعداد ۴۷۰۸ نمونه بالینی مورد آزمایش قرار گرفت. نمونه‌ها شامل ادرار، خون، مدفوع، زخم، ترشحات دستگاه تنفسی و سایر ترشحات چرکی و مایعات استریل بدن بود که براساس مکان جداسازی بر روی محیط‌های بلاد آگار، شکلات آگار، تایوگلیکولات، SS و مک‌کانکی آگار کشت داده شدند. کلنی‌های رشد یافته که خصوصیات مشابه کلبسیلا پنومونیه را داشتند، با انجام تستهای بیوشیمیایی افتراقی شامل چگونگی تخمیر قندها در محیط TSI، دکربوکسیلاسیون اسید آمینه لایزین در محیط لایزین آبیرون آگار (LIA)، تولید اندول و عدم حرکت در محیط SIM و واکنش در محیط MR و VP و رشد در محیط سیمون سیترات و اوره آگار و در نهایت بررسی نتایج با استفاده از جداول استاندارد شناسایی گردیدند. مقاومت دارویی کلبسیلا پنومونیه با انجام تست حساسیت دارویی با روش استاندارد شده انتشار از دیسک، با استفاده از دیسک‌های

آنتی‌بیوتیک شامل سفنازیدیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم، سفتری‌زوکسیم، سفیکسیم، سفالوتین، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول، سیپروفلوکساسین، ایمپنم، جنتامایسین، نیتروفورانتوئین، نالیدیکسیک اسید، تتراسایکلین و آموکسی‌سیلین تهیه شده از شرکت پادتن طب آنها تعیین گردید. جهت تأیید نتایج تست حساسیت دارویی با روش انتشار از دیسک و تعیین حداقل غلظت بازدارندگی دارو MIC (Minimal inhibitory concentration) از نوارهای E.test تهیه شده از شرکت زیست‌مند استفاده گردید. سپس باکتری‌های مقاوم جهت تولید بتالاکتاماز، ابتدا با دیسک‌های نیتروسفین مورد آزمایش قرار گرفتند و پس از تأیید وجود بتالاکتاماز که با مشاهده رنگ قرمز بر روی دیسک مشخص می‌گردد، با استفاده از دیسک‌های "سفوتاکسیم و سفوتاکسیم + کلوالانیک" و "سفتریاکسون و سفتریاکسون + کلوالانیک" و "سفنازیدیم و سفنازیدیم + کلوالانیک" تهیه شده از شرکت Mast که برای نشان دادن ESBL طراحی شده‌اند با روش Double disc و قرار دادن دیسک‌ها با فاصله ۳۰ میلی‌متر از یکدیگر بر روی محیط مولر هینتون آگار و مشاهده منطقه ممانعت از رشد ایجاد شده در حد فاصل دو دیسک در انواع اشیریشیا کلی جدا شده با مقاومت چندگانه دارویی مورد بررسی قرار گرفتند (۸، ۷، ۱). داده‌ها با استفاده از آزمون t و کای‌دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

از ۴۷۰۸ نمونه بالینی مورد بررسی، ۷۷۵ مورد (۱۶/۴ درصد) از نظر وجود باکتری‌های بیماری‌زا مثبت بودند که ۴۹۵ مورد آن (۶۳/۸ درصد) به خانواده انتروباکتریاسه تعلق داشتند. از این میان ۳۰۳ مورد (۶۱/۲ درصد) کلبسیلا پنومونیه جدا گردید. بیماران در محدوده سنی ۲ روزه تا ۸۰ سال قرار داشتند و بیشترین موارد جدا شده در طیف ۲ روزه تا ۶ ماهه بود.

۶۳/۸ درصد خانواده انتروباکتریاسه، ۶۱/۲ درصد کلبسیلا پنومونیه، ۳۸/۸ درصد دیگر باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه و ۳۶/۲ درصد سایر باکتری‌ها مقاومت دارویی داشتند. نتایج تست حساسیت دارویی با هر دو روش E.test و انتشار از دیسک نشان داد که ۶۲ مورد (۲۰/۴ درصد) دارای مقاومت دارویی ۱۰۰ درصد به کلیه سفالوسپورین‌ها (سفالوتین، سفیکسیم، سفتریاکسون، سفوتاکسیم، سفنازیدیم، سفتری‌زوکسیم) بودند. مقاومت دارویی به تتراسایکلین ۸۰ درصد، به

نالیدیکسیک اسید ۵۶/۴ درصد، به کوتریموکسازول ۵۳/۲ درصد، به ایمپنم ۴۰/۳ درصد، به سیپروفلوکساسین ۲۴/۱ درصد و به نیترو فورانتوئین ۲۳/۳ درصد بود. نتایج آزمایش با دیسک‌های نیتروسفین در تمام موارد مثبت بود و وجود بتالاکتاماز را نشان داد. دیسک‌های "سفوتاکسیم و سفوتاکسیم + کلوالانیک"، "سفتریاکسون و سفتریاکسون + کلوالانیک" و "سفنازیدیم و سفنازیدیم + کلوالانیک" وجود بتالاکتاماز وسیع‌الطیف (ESBL) را در تمامی انواع اشیریشیا کلی با مقاومت دارویی چندگانه نشان داد. کلبسیلا پنومونیه دارای مقاومت دارویی چندگانه، در ۳۱ مورد (۴۷/۳ درصد) از خانم‌ها و در ۳۱ مورد (۴۷/۳ درصد) از آقایان بدست آمد. موارد کلبسیلا پنومونیه با مقاومت دارویی چندگانه به ترتیب ۵۵ مورد (۸۸/۸ درصد) از ادرار، ۴ مورد (۶/۴ درصد) از مایع مغزی - نخاعی، ۱ مورد (۱/۶ درصد) از چشم، ۱ مورد (۱/۶ درصد) از خون و ۱ مورد (۱/۶ درصد) از زخم جدا گردید.

بحث

کلبسیلا پنومونیه در محیط بیمارستان، جایی که کلونیزاسیون ارتباط مستقیمی با طول مدت بستری شدن در بیمارستان دارد، به طور چشم‌گیری رشد می‌کند و حتی پرسنل بیمارستان به میزان بالایی حامل کلبسیلا می‌باشند. طبق بررسی‌های سلدن، در بیماران بستری کلبسیلا در حدود ۷۷ درصد در مدفوع، ۱۹ درصد در فارنکس و ۴۲ درصد بر روی دست‌های این بیماران به دست آمد و ارتباط مستقیمی با مصرف آنتی‌بیوتیک داشت، به‌طوری که درمان قبلی با آنتی‌بیوتیک به میزان قابل توجهی در اکتساب کلبسیلا توسط بیماران تأثیر داشت.

در مطالعه گوتز در سال ۱۹۹۵ دو هفته پس از بستری شدن بیماران در بیمارستان، میزان کلونیزاسیون کلبسیلا ۲ تا ۴ برابر افزایش یافت. این افزایش در بیماران که آنتی‌بیوتیک، خصوصاً آنتی‌بیوتیک‌های متعدد یا وسیع‌الطیف دریافت کرده بودند، مشاهده شد. صرف‌نظر از تجهیزات پزشکی و فراورده‌های خونی، مخازن عمده انتشار کلبسیلا در محیط‌های بیمارستانی، مجاری معدی-روده‌ای بیماران و دست‌های کارکنان بیمارستان می‌باشد (۹).

توانایی انتشار سریع این ارگانیسم اغلب منجر به شیوع عفونت‌های بیمارستانی به خصوص در بخش نوزادان می‌شود. در این بررسی مشاهده شد که بیشتر موارد کلبسیلا پنومونیه

از نوزادان جدا گردیده است که این امر اهمیت این باکتری در عفونت‌های بیمارستانی را خاطر نشان می‌سازد. میکروفلور طبیعی روده مانع استقرار کلبسیلا می‌گردد ولی مصرف آنتی‌بیوتیک، میکروفلور طبیعی حساس را از بین برده و امکان کلونیزه شدن کلبسیلاهای مقاوم‌تر را فراهم می‌سازد. بنابراین کلبسیلاها پاتوژن‌های فرصت طلبی می‌باشند که موجب بیماری‌های شدیدی مانند سپتی‌سمی، پنومونی، باکتری، عفونت دستگاه ادراری (UTI) و عفونت بافت‌های نرم می‌شوند. کلبسیلا پنومونیه پنجمین عامل شایع در ایجاد UTI بیمارستانی است. طیف UTIs کلبسیلایی شامل باکتریوری بدون علامت بالینی، سیستمیت و پیلونفریت می‌باشد. کلبسیلا عامل ۱۷-۶ درصد عفونت‌های مجاری ادراری می‌باشد. عفونت دستگاه ادراری شایع‌ترین نوع عفونت بیمارستانی است و ۴۹-۲۳ درصد کل عفونت‌های بیمارستانی را شامل می‌شود (۱۰).

اگرچه E.coli بیشترین عامل باکتریایی است که از UTI جدا می‌شود ولی کمتر از کلبسیلا و سودوموناس و ارگانیسم مقاوم به دارو، در عفونت‌های بیمارستانی نقش دارد. از این گذشته عفونت با این پاتوژن‌های ادراری، نسبت به سویه‌های E.coli با احتمال بیشتری منجر به مرگ بیماران می‌گردد (۱۱).

در این مطالعه، بیشترین موارد کلبسیلا پنومونیه از ادرار جدا شده است. متأسفانه، پیدایش سویه‌های کلبسیلای چند مقاومتی، با پایداری نسبتاً بالای پلاسمیدهای کد کننده ESB� همراه است. حتی سال‌ها پس از قطع مصرف سفتازیدیم و سایر سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، ادامه کلونیزاسیون سویه‌های کلبسیلای تولید کننده ESB� در بیماران بستری گزارش شده است. به نظر می‌رسد فاکتورهای مؤثر در کسب عفونت کلبسیلا پنومونیه در بیماران بستری، اقامت طولانی‌مدت در بیمارستان یا استفاده از تجهیزات پزشکی همچون سوند و یا لوله‌گذاری است (۱۲).

امروزه وجود بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در باکتری‌های جدا شده از بیماران بستری که مقاومت چندگانه دارویی را بیان می‌کنند، یک مسئله مهم بهداشتی در اکثر کشورها محسوب می‌گردد. در بررسی به عمل آمده در فرانسه مشخص گردید که ۴۰ درصد ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه به سفتازیدیم مقاوم هستند (۵). درصد مقاومت آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام بر اثر

تولید ESB� در کلبسیلا پنومونیه در ژاپن بسیار پایین است و در بررسی به عمل آمده از ۱۹۶ مرکز درمانی واقع در این کشور مشخص گردید که کمتر از ۰/۱ درصد از این باکتری‌ها دارای ESB� هستند که این امر نظارت بر استفاده از سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف را در بیماران نشان می‌دهد. درصد تولید ESB� در کلبسیلا پنومونیه در بعضی از کشورهای آسیا از جمله کره ۴/۸ درصد، در تایوان ۸/۵ درصد و در هنگ کنگ ۱۲ درصد گزارش شده است. مقایسه آمار به دست آمده از کشورهای در حال توسعه با نتایج کشورهای توسعه یافته، توجه کشورهای دسته اول را بر نظارت بر عدم گسترش مقاومت دارویی خاطرنشان می‌سازد (۱۶-۱۲).

لازم به ذکر است که یکی از علل پیدایش انواع مقاوم تولید کننده ESB� مصرف بیش از حد و طولانی‌مدت سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف می‌باشد که بر اساس بسیاری از گزارشات، شیوع این ارگانیسم‌ها از طریق بکارگیری روش‌های کنترل عفونت و محدود کردن استفاده از اکسی‌مینوسفالوسپورین‌ها کاهش می‌یابد (۱۵، ۱۷).

در بررسی حاضر که در یک بیمارستان تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گردید، ۶۲ مورد (۲۰/۴ درصد) از ۳۰۳ مورد کلبسیلا پنومونیه جدا شده از بیماران بستری دارای مقاومت چندگانه دارویی بودند که این میزان بالای مقاومت دارویی جدا شده در یک بیمارستان اهمیت انجام یک بررسی ملی در سطح کشور را جهت بررسی میزان شیوع مقاومت در این باکتری و یا سایر باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه را خاطرنشان می‌سازد. نتایج آن می‌تواند به عنوان یک راه کار برای پزشکان جهت استفاده از سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف در درمان عفونت‌ها به کار رود.

تشکر و قدردانی

در این مطالعه از همکاری و مساعدت جناب آقای دکتر سعید مهدوی، جناب آقای دکتر سعید صباغی و جناب آقای سید مهدی میری ابیانه و سرکار خانم نغمه هرسینی، سرکار خانم سمیه نامبخش و سرکار خانم سپیده حبیبی برخوردار بودیم که بدین‌وسیله از آنان تشکر می‌گردد.

REFERENCES

1. Koneman EW, Allen S, Janda WM, editors. Color atlas and text book of diagnostic microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997:171-241.
2. Mlynarczyk G, Mlynarczyk A, Bilewska A, Dukaczewska A, Golawski C, Kicman A, et al. Effectiveness of the method with ceftipime in detection of extended-spectrum beta-lactamases in different species of gram-negative bacilli. *Med Dosw Mikrobiol* 2006;58:59-65.
3. Duttaroy B, Mehta S. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichiacoli*. *Indian J Pathol Microbiol* 2005;48:45-48.
4. Tzouveleakis LS, Bonomo RA. SHV-type beta-lactamases. *Curr Pharm Des* 1999;5:847-64.
5. Labia R, Barthelemy M, Peduzzi J, Morand A, Tiwari K. Behavior of ceftazidime in regard to different classes of beta-lactamases. The situation in 1988. *Presse Med* 1988;17:1890-94.
6. Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect* 2006;64:115-23.
7. Henshke-Bar-Meir R, Yinnon AM, Rudensky B, Attias D, Schlesinger Y, Raveh D. Assessment of the clinical significance of production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) by *Enterobacteriaceae*. *Infection* 2006;34:66-74.
8. Del Carmen Rodriguez M, Vera DE, Ramirez-Ronda CH, Saavedra S. Phenotypic confirmation of extended-spectrum B-lactamases (ESBL) in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at the San Juan Veterans Affairs Medical Center. *PR Health Sci J* 2004;23:207-15.
9. Sanchez U M, Bello T H, Dominguez Y M, Mella M S, Zemelman Z R, Gonzalez RG. Transference of extended-spectrum beta-lactamases from nosocomial strains of *Klebsiella pneumoniae* to other species of *Enterobacteriaceae*. *Rev Med Chil* 2006;134:415-20.
10. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Carlos A, Daza C, Perez-Prado MC, et al. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA-1 genes. *Clin Infect Dis* 2004;38:1067-74.
11. Martinez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, Lopez F, et al. Use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1082-85.
12. Daoud Z, Moubareck C, Hakime N, Doucet-Populaire F. Extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in Lebanese ICU patients: epidemiology and patterns of resistance. *J Gen Appl Microbiol* 2006;52:169-78.
13. Arpin C, Dubois V, Coulange L, Andre C, Fischer I, Noury P, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3506-14.
14. Yu WL, Chuang YC, Walther-Rasmussen J. Extended-spectrum beta-lactamases in Taiwan: epidemiology, detection, treatment and infection control. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:264-77.
15. Song W, Lee KM, Kim HS, Kim JS, Kim J, Jeong SH, et al. Clonal spread of both oxyimino-cephalosporin- and cefoxitin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates co-producing SHV-2a and DHA-1 beta-lactamase at a burns intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:520-24.
16. Tofteland S, Haldorsen B, Dahl KH, Simonsen GS, Steinbakk M, Walsh TR, et al. Effects of phenotype and genotype on methods for detection of extended-spectrum-β-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Norway. *J Clin Microbiol* 2007;45:199-205.
17. Moland ES, Hong SG, Thomson KS, Larone DH, Hanson ND. *Klebsiella pneumoniae* isolate producing at least eight different β-lactamases, including AmpC and KPC β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:800-1.