تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های ادراری اشریشیاکلی و شیوع بتالاکتامازهای طیف وسیع در بین آن‌ها

محبوبه نخعی‌مقدم[1]، شیلا مشرفی[2]

[1] استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

[2] کارشناس آزمایشگاه میکروبشناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

نشانی نویسنده مسؤول: مشهد، خیابان راهنمایی ٢٤، دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی، گروه زیست‌شناسی، دکتر محبوبه نخعی‌مقدم
E-mail: mahboobe_nak@yahoo.com

وصول:۸۸/۸/۲۶، اصلاح:۸۸/۱۰/۸، پذیرش:۸۸/۱۱/۳

چکیده

زمینه و هدف: گسترش روزافزون مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در بین سویه‌های اشریشیاکلی، به‌عنوان شایع‌ترین عامل عفونت‌های ادراری می‌تواند ناشی از تولید افزایش شیوع سویه‌های مولد بتالاکتامازهای طیف وسیع (ESBL) در میان آن‌ها باشد. هدف از انجام این تحقیق، بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های ادراری اشریشیاکلی و شناسایی ایزوله‌سویه‌های مولد ESBL در شهر مشهد بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی، از نمونه‌های ادراری بیماران بستری در بیمارستان‌های قائم و ۱۷ شهریور مشهد، ۱۰۹ ایزوله اشریشیاکلی با آزمایشات بیوشیمیایی افتراقی شناسایی شد. آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی با روش انتشار در آگار مطابق متد Kirby-Bauer انجام شد. برای شناسایی ایزوله‌های مولد بتالاکتاماز از آزمایش هم‌افزایی دیسک دوتایی (Double disc test) و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار Statistica و آزمون مجذور کای استفاده گردید. نتایج با $p<۰/۰۵$ به‌عنوان اختلاف معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: مقاومت ایزوله‌ها نسبت به کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، پلی‌میکسین و نیتروفورانتوئین به‌ترتیب ۵۵/۰۵ ٪، ۳٤/۸٦٪، ۲۱/۱۰٪، ۱۲/۸٤٪، ۲/۷۵٪ و ۱/۸۳٪ بود. بیشترین و کمترین میزان مقاومت به‌ترتیب نسبت به کوتریموکسازول و ایمی‌پنم بود. تعداد ۲۲ ایزوله مقاومت چندگانه به هر سه آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید و کوتریموکسازول مقاوم بوده و مقاومت چندگانه داشتند. تعداد ۳۵ ایزوله (۳۲/۱۱٪) ESBL مثبت از ۱۰۹ باکتری جدا شده، دارای تست مثبت از نظر بتالاکتاماز طیف وسیع بودند که بین آن‌ها مقاومت وابسته به آنتی‌بیوتیک‌های غیر بتالاکتام (کوتریموکسازول، کینولون‌ها، جنتامایسین و پلی‌میکسین) بیشتر مشاهده شد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، سویه‌های مولد بتالاکتاماز در بین اشریشیاکلی‌های جدا شده در جامعه مورد بررسی، شیوع بالایی دارد. ***(مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره۱۶/شماره ۴ / صص۲۳۳-۲۲۸).***

واژه‌های کلیدی: *اشریشیاکلی؛ مقاومت آنتی‌بیوتیکی؛ بتالاکتاماز.*

مقدمه

وجود مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در پاتوژن‌های بیمارستانی یکی از نگرانی‌های بزرگ و اساسی علم پزشکی است (۱). مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های جدید و

گسترش باکتری‌های مقاوم نه تنها بین بیماران بستری در بیمارستان بلکه در بین افراد جامعه از پیامدهای این معضل است (۲). اشریشیا کلی شایع‌ترین عامل عفونت‌های ادراری بوده و مصرف گسترده آنتی‌بیوتیک‌ها باعث افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در این باکتری شده است (۳) که مقاومت آن به بتالاکتام‌ها (مثل آمپی‌سیلین و سفوتاکسیم)، و نیز سایر آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مثل کوتریموکسازول و سولفونامیدها در بسیاری از مناطق دنیا گزارش شده است (٦-٤). بتالاکتامازهای طیف وسیع (ESBLS)، آنزیم‌های بتالاکتامازی هستند که اکسی ایمینوسفالوسپورین‌ها را هیدرولیز می‌نمایند و توسط مهار کننده‌های بتالاکتاماز مهار می‌شوند. طی سال‌های گذشته، شیوع سویه‌های مولد بتالاکتامازهای طیف وسیع (ESBLS) که اکسی ایمینوسفالوسپورین‌ها را هیدرولیز می‌نمایند، در بین ایزوله‌های کلینیکی رو به افزایش بوده و منجر به محدودیت درمان‌های دارویی شده است (۷,۸). مقاومت روزافزون باکتری‌های اشریشیاکلی و گونه‌هایی از کلبسیلا (۹) نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم نیز اغلب در رابطه با تولید این آنزیم‌ها گزارش شده است (۱۰,۱۱) که مشکل مهم بیماران بستری در اغلب مناطق سراسر جهان است (۱۲). این آنزیم‌ها مقاومت دارویی چندگانه دارند که با افزایش شیوع عفونت و مرگ و میر در بیماران بستری به‌ویژه بیماران بخش مراقبت‌های ویژه همراه هستند (۲,۱۱).

در مطالعات انجام شده در رابطه با مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در بیمارستان قائم مشهد بیشترین مقاومت نسبت به آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول و بیشترین حساسیت نسبت به آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و نیتروفورانتوئین قید شده است (٤). در مطالعات قبلی در سایر کشورها مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی غیر بتالاکتامی که به همراه تولید ESBL در باکتری‌ها منتقل می‌گردند، برای سیپروفلوکساسین و کوتریموکسازول عنوان شده است (۷,۱۳). در تحقیق حاضر، علاوه بر این آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت به نالیدیکسیک اسید نیز برای سویه‌های مولد ESBL و غیر مولد آن در شهر مشهد مقایسه شد.

با توجه به مقاومت روزافزون باکتری‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌ها که به‌نظر می‌رسد در هر منطقه الگوی خاص خود را دارد، لزوم بررسی‌های جدید در رابطه با مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی مشهود است. از طرف دیگر، از شیوع سویه‌های مولد ESBL در برخی بیمارستان‌های مشهد اطلاعات کافی در دسترس نیست. شناسایی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی اشریشیا کلی در شهر مشهد و نیز شیوع ایزوله‌های مولد ESBL از نظر درمان عفونت با داروهای غیر بتالاکتامی اهمیت دارد و می‌تواند از شکست درمان ضد میکروبی جلوگیری نماید. بنابراین هدف از انجام این تحقیق، بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی به‌عنوان مطالعه‌ای جدیدتر و شناسایی ایزوله‌های ادراری مولد بتالاکتاماز طیف وسیع در میان اشریشیاکلی‌های جدا شده از بیماران بستری در دو بیمارستان منتخب مشهد می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی- مقطعی که از تاریخ اسفند ۱۳۸۷ تا تیر ۱۳۸۸ در دو بیمارستان قائم و ۱۷ شهریور مشهد انجام شد، پس از جمع‌آوری نمونه‌های ادراری بیماران بستری به‌صورت تصادفی که به آزمایشگاه بیمارستان‌ها ارسال شده بود، تعداد ۱۰۹ باکتری اشریشیاکلی جدا شد که با استفاده از آزمایش‌های بیوشیمیایی (تست اندول، MRVP، تولید SH2، تخمیر قند، تولید گاز، تست اوره، سیترات و مالونات) شناسایی شدند. سپس آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی با روش انتشار از طریق دیسک، طبق دستورالعمل‌های مؤسسه استانداردهای آزمایشگاهی و کلینیکی (Clinical and Laboratory Standards Institute یا CLSI که سابق بر این NCCLS خوانده می‌شد) انجام (١٤) و قطر هاله های عدم رشد ثبت شد. آزمایش‌ها دو تا سه بار تکرار شدند و

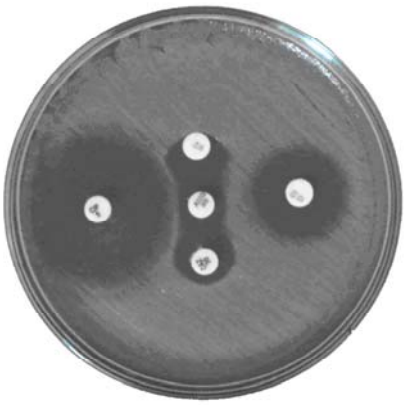
میانگین قطر هاله ها در نظر گرفته شد. دیسک‌های آنتی-بیوتیکی مورد استفاده (Liofilichem, Italy) عبارت بودند از: نالیدیکسیک اسید (μg ۳۰)، سفتازیدیم (μg ۳۰)، سفوتاکسیم (μg ۳۰)، نیتروفورانتوئین (μg ۳۰)، آمیکاسین (μg ۳۰)، جنتامایسین (μg ۱۰)، کوتریموکسازول (μg ۲۵)، ایمی‌پنم (μg ۱۰)، سیپروفلوکساسین (μg ۵) و پلی-میکسین B (Iu ۱۰۰).

برای شناسایی ایزوله‌های مولد بتالاکتاماز از آزمایش هم‌افزایی دیسک دوتایی (Double disc test) مطابق استانداردهای CLSI استفاده شد. پس از تلقیح تعداد استاندارد باکتری خالص (۱۰۸ × ۱/۵ باکتری/میلی-لیتر با استفاده از سوسپانسیون باکتریایی با کدورت معادل ۰/۵ مک فارلند) بر روی محیط مولرهینتون آگار، دیسک حاوی آموکسی‌سیلین/ کلاوولانیک اسید (μg ۲۰/۱۰) (Mast Diagnostics Ltd., UK) و سفوتاکسیم (μg۳۰) با فاصله ۱۵ میلی‌متر روی پلیت قرار داده شدند. پس از گذاشتن در گرمخانه ۳۷°C به مدت ۲٤ ساعت، گسترش هاله مهاری از ناحیه دیسک سفوتاکسیم به طرف دیسک Augmentin به عنوان باکتری مولد ESBL در نظر گرفته شد (۷,۱۱).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Statistica انجام شد و برای آنالیز الگوی حساسیت آنتی بیوتیک‌های غیر بتالاکتام بین ایزوله های مولد ESBL و غیر مولد ESBL از آزمون Chi square استفاده شد. نتایج با $p<۰/۰۵$ به‌عنوان اختلاف معنادار در نظر گرفته شد. همچنین ملاحظات اخلاقی مربوط به تحقیقات بر روی نمونه های کلینیکی بیماران مدنظر قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۱۰۹ باکتری اشریشیاکلی جدا شده، ٦۰ ایزوله (۵۵/۰۵ درصد) نسبت به کوتریموکسازول، ۳۸ (۳٤/۸٦ درصد) نسبت به نالیدیکسیک اسید، ۲۳ (۲۱/۱۰ درصد) نسبت به سیپروفلوکساسین، ۱٤ (۱۲/۸٤ درصد) نسبت به

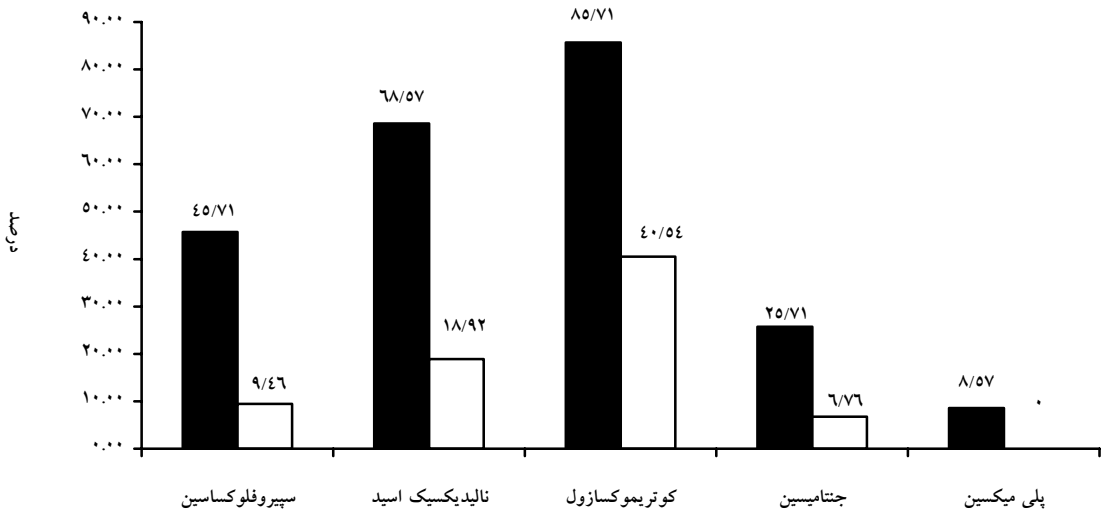


شکل۱: آزمایش دیسک دوتایی مثبت برای یکی از ایزوله های اشریشیا کلی. دیسک های وسط از بالا به پایین: سفالوتین، Augmentin و سفتازیدیم، دیسک های سیپروفلوکساسین و جنتامیسین به ترتیب در سمت چپ و راست.

جنتامایسین، ۳ (۲/۷۵ درصد) نسبت به پلی‌میکسین و ۲ (۱/۸۳ درصد) نسبت به نیتروفورانتوئین مقاوم بودند. تعداد ۲۲ ایزوله (۲۰/۱۸ درصد) از ۱۰۹ باکتری جدا شده نسبت به سه آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید و کوتریموکسازول مقاوم بوده و مقاومت چندگانه داشتند. تمامی باکتری‌های جدا شده به ایمی‌پنم حساس بودند و ۹٦/۳۳ درصد ایزوله ها به آمیکاسین و نیتروفورانتوئین حساس بودند.

مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های غیر بتالاکتام (سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید و کوتریموکسازول، جنتامایسین و پلی‌میکسین) بین ایزوله‌های مولد ESBL به‌طور معناداری از ایزوله‌های غیر مولد آن بیشتر بود. ۳۵ ایزوله از ۱۰۹ باکتری جدا شده (۳۲/۱۱ درصد)، با استفاده از آزمایش هم افزایی دیسک دوتایی از نظر بتالاکتامازهای طیف وسیع مثبت بودند (شکل ۱). اکثر ایزوله‌های مولد ESBL از بیماران بستری در بیمارستان قائم جدا شدند.

در رابطه با مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های ESBL مثبت و منفی، ۱۵ ایزوله از ۲۲ باکتری (٦۸/۱۸ درصد) مقاوم به هر سه آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید و کوتریموکسازول، جزو باکتری‌های ESBL مثبت بودند. به‌عبارت دیگر، درصد بیشتری از ایزوله‌های مولد بتالاکتاماز در مقایسه با انواع بتالاکتاماز



نمودار۱: درصد مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های ادراری اشریشیا کلی مولد ESBL و غیر مولد آن در دو بیمارستان منتخب مشهد

منفی (۴۲/۸۶ درصد در مقابل ۹/۴۶ درصد) به هر سه آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند (مقاومت چندگانه) و اختلاف حاصله معنادار بود ($p<0/05$).

تعداد ۳۰ ایزوله (۸۵/۷۱ درصد) از ۳۵باکتری مولد ESBL مقاوم به کوتریموکسازول بودند، در حالی‌که ۳۰ ایزوله (۴۰/۵۴ درصد) از ۷۴ باکتری ESBL منفی مقاوم به کوتریموکسازول بودند. از طرفی ۶۸/۵۷ درصد باکتری‌های ESBL مثبت و ۱۸/۹۲ درصد باکتری‌های ESBL منفی، مقاوم به نالیدیکسیک اسید بودند. از تعداد ۳۵ ایزوله مولد ESBL، ۱۶ مورد (۴۵/۷۱ درصد) مقاوم به سیپروفلوکساسین بودند و ۷ باکتری (۹/۴۶ درصد) از ایزوله‌های ESBL منفی مورد آزمایش، به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند (نمودار ۱).

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که بین آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش، کمترین و بیشترین میزان حساسیت ایزوله ها به‌ترتیب نسبت به کوتریموکسازول و ایمی‌پنم بوده است. تعدادی نیز در مقابل نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. امین‌زاده و همکاران در سال ۱۳۸۲ درصد بیشتری از ایزوله‌های ادراری اشریشیاکلی (۷۲ درصد) را در بیمارستان لقمان حکیم تهران در مقایسه با تحقیق حاضر نسبت به کوتریموکسازول، مقاوم و نسبتاً مقاوم گزارش کردند (۵). علت اختلاف نتایج می‌تواند مربوط به این باشد که الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی بسته به منطقه مورد مطالعه و زمان مطالعه می تواند متفاوت باشد (۴). در مطالعه‌ای در انگلستان، تعداد کمتری (۲۲ درصد) از ایزوله های اشریشیاکلی نسبت به کوتریموکسازول مقاوم بودند (۳). درصد بیشتر مقاومت نسبت به کوتریموکسازول در مطالعه حاضر و بعضی تحقیقات دیگر در ایران (۵) در مقایسه با مطالعات مشابه در مناطق دیگر دنیا (۳,۱۳,۱۵) که میزان کمتری از مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک را گزارش کرده اند، شاید مربوط به مصرف بیشتر این آنتی‌بیوتیک در ایران باشد. البته برای مشخص شدن علت این اختلاف نیاز به تحقیقات بیشتر است.

در این تحقیق مشخص شد که بیشترین میزان حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله های اشریشیاکلی در شهر مشهد به‌ترتیب ایمی پنم، آمیکاسین، نیتروفورانتوئین، پلی میکسین، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین است که امین-زاده و همکاران نیز در مطالعه خود در بین آنتی‌بیوتیک-های مورد مطالعه، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین را مؤثرترین آنتی بیوتیک ها برای ایزوله‌های اشریشیاکلی قید نمودند اما اثر ایمی‌پنم در مطالعه آن‌ها

بررسی نشده بود (۵). شناسایی مقاومت های آنتی بیوتیکی شایع در جامعه از اهمیت خاصی برای درمان عفونت ها برخوردار است و می تواند در جلوگیری از شکست درمان مفید باشد.

بتالاکتامازهای طیف وسیع، در حال حاضر یکی از مشکلات مهم در سراسر دنیا به ویژه برای بیماران بستری هستند که ژن‌های مولد آن ها می توانند از طریق انتقال پلاسمیدی بین باکتری‌ها منتشر شوند. شیوع این آنزیم‌ها در نواحی جغرافیایی مختلف و با زمان تغییر می‌کند (۷). شیوع سویه‌های مولد ESBL بین باکتری‌های اشریشیا کلی جدا شده در این تحقیق، ٤١ درصد به‌دست آمد. در تحقیقی در یکی از بیمارستان‌های جنوب هند در سال ۲۰۰٤ شیوع این باکتری‌ها مشابه با مطالعه حاضر ٤١ درصد گزارش شده است (۷). در مطالعه دیگری در هند در سال ۲۰۰۹، شیوع بتالاکتامازهای طیف وسیع بیشتر و ٦٣/٦ درصد ایزوله‌های اشریشیاکلی گزارش شده است (١٦). شیوع آن در تانزانیا کمتر و از ۳۹ ایزوله انتروباکتریاسه، ۱۱ ایزوله (۲۸/۲ درصد) مولد ESBL بودند (۱۷). در تحقیق دیگری در آفریقای مرکزی، افزایش شیوع سویه‌های مولد ESBL در میان باکتری‌های انتروباکتریاسه‌های مولد عفونت ادراری از ۳/۷ درصد به ۱۹/۳ درصد بین سال های ۲۰۰٤ و ۲۰۰٦ گزارش شده است (۱۸).

در تحقیق حاضر، با توجه به بالا بودن میزان مقاومت ایزوله‌های مولد ESBL در مقایسه با سویه‌های غیر تولیدکننده ESBL نسبت به کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید، سیپروفلوکساسین، جنتامایسین و پلی-میکسین، احتمال دارد که ژن‌های کُدکننده مقاومت در برابر این آنتی‌بیوتیک‌ها همراه ژن‌های ESBL منتقل شوند. مشابه تحقیق حاضر، مقاومت سویه‌های مولد ESBL به همراه مقاومت به کوتریموکسازول و سیپروفلوکساسین در مطالعات زیر نیز گزارش شده است. ایزوله‌های مولد ESBL در تانزانیا بیشتر از ایزوله‌های ESBL منفی، مقاوم به جنتامایسین و سیپروفلوکساسین بودند (۱۷). مقاومت ایزوله‌های مولد ESBL به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها در یکی از مطالعات در هند عبارت بود از: ۹۳/۸ درصد نسبت به سیپروفلوکساسین، ۷۹/۱ درصد به سولفامتوکسازول، ١٤/٧ درصد به آمیکاسین (١٦). در پژوهشی در آمریکا از ۲۰ ایزوله مقاوم به آنتی‌بیوتیک جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان و خانه سالمندان، ۱۷ باکتری حاوی پلاسمید ٥٤ کیلوبازی بودند که مقاومت به سفتازیدیم را از طریق ESBL TEM-10 کُد می‌کردند و این پلاسمید واسطه مقاومت به کوتریموکسازول و جنتامایسین نیز بود (۲).

در پژوهش حاضر، تولید بتالاکتامازهای طیف وسیع در درصد بالایی از ایزوله‌های ادراری اشریشیاکلی شناسایی شد و این بیماران نمی‌توانند با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام درمان شوند. از آن جایی که درصد بالایی از ایزوله‌ها مقاومت به بتالاکتام‌ها را به همراه مقاومت با آنتی‌بیوتیک‌های غیر بتالاکتام مثل کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین داشتند، می‌توان ایمی‌پنم، آمیکاسین و نیتروفورانتوئین را راه دیگر درمان این بیماران در نظر گرفت.

به‌طور کلی، شناسایی مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی شایع و نیز شناسایی و ردیابی سویه‌های مولد بتالاکتاماز طیف وسیع در جامعه می‌تواند کمک بزرگی به بیماران از نظر جلوگیری از شکست درمان، درمان سریع عفونت و صرفه‌جویی در زمان و هزینه‌ها باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد انجام شده است که بدین‌وسیله از مساعدت مسؤولین و همکاران محترم این حوزه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med. 1996; 335 (19): 1445-53.

2. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic–resistant Klebsiella and E. coli in nursing homes. JAMA. 1999; 281 (6): 517-23.
3. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW. Widespread distribution of urinary tract Infections caused by a multidrug-resistant E. coli clonal group. N Engl J Med. 2001; 345 (14): 1007-13.

٤- صفدری هادی، قزوینی کیارش. الگوی مقاومت اشریشیا کلی های جدا شده از عفونت های ادراری نسبت به آنتی بیوتیک های رایج در درمان این عفونت در شهر مشهد. طبیب شرق، ١٣٨٦: دوره ٩، شماره ٣، صفحات ٢٢٥ تا ٢٢٩.

٥- امین زاده زهره، زارع ده آبادی محمود، گچکار لطیف، شاه حسینی حمیدرضا. بررسی فراوانی عفونت های گرم منفی و تعیین الگوی آنتی بیوتیکی آن ها در بیمارستان لقمان حکیم سال ١٣٨٢. بیماری های عفونی و گرمسیری ایران، ١٣٨٤: دوره ١٠، شماره ٢٩، صفحات ٤٧ تا ٥٢.

6. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall L. Persistence of sulphonamide resistance in E. coli in the UK despite national prescribing restriction. The Lancet. 2001; 357 (9265): 1325-8.
7. Babypadmini S, Appalaraju B. Extended spectrum β- lactamases in urinary isolates of E. coli and Klebsiella pneumoniae- Prevalence and susceptibility pattern in a tertiary care hospital. Indian J Med Microbiol. 2004; 22 (3): 172-4.
8. Bradford PA. Extended spectrum β- lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. 2001; 14 (4): 933- 51.
9. Soge OO, Queenan AM, Ojo KK, Adeniyi BA, Roberts MC. CTX-M-15 extended-spectrum β-lactamase from Nigerian Klebsiella pneumoniae. J Antimicrob Chemother. 2006; 57 (1): 24-30.
10. Stobberingh EE, Arends J, Hoogkamp- Korstanje JAA, Goessens WHF, Visser MR, Buiting AGM et al. Occurrence of ESBL in Dutch hospitals. Infection. 1999; 27(9): 348-54.
11. Jenny A. Detection of ESBLs in E. coli and Klebsiella species. British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). Available from: http://www.bsac.org.uk/_db/_documents/Ecoliklebsiella.pdf
12. Mirfalsafi A, Akbari-Nakhjavani F, Peymani B, Jabal Ameli F and Mirafshar SM. Prevalence of extended spectrum β-lactamase-producing Entrobacteriaceae by phenotypic and genotypic methods in intensive care units in Tehran, Iran. Daru. 2008; 16 (3): 169-73.
13. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug resistance urinary tract isolates of E. coli: Prevalence and patient Demographics in the United States in 2000. Antimicrob Agents Chemoter. 2001; 45 (5): 1402- 6.
14. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fourteenth information supplement. 2004; 24 (1).
15. Dornbusch K, King A, Legakis N. Incidence of antibiotic resistance in blood and urine isolates from hospitalized patients. Report from a European collaborative study group on antibiotic resistance (ESGAR). Scand J Infect Dis 1998; 30 (3): 281- 8.
16. Goyal A, Prasad KN, Prasad A, Gupta S, Ghoshal U, Ayyagari A. Extended spectrum β- lactamases in E. coli and Klebsiella pneumonia and associated risk factors. Indian J Med Res. 2009; 129 (6): 695-700.
17. Ndugulile F, Jureen R, Harthug S, Urassa W, Langeland N. Extended spectrum β-lactamases among Gram-negative bacteria of nosocomial origin from an intensive care unit of a tertiary health facility in Tanzania. BMC Infect Dis. 2005; 5: 86.
18. Bercion R, Mossoro-Kpinde D, Manirakiza A, Le Faou A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae uropathogens in Bangui, Central African Republic. J Infect Dev Ctries. 2009; 30 (3): 187-90.