فراوانی جدایه های کلینیکی کلبسیلا نومونیه مولد آنزیم های بتالاکتاماز و بتالاکتاماز با دامنه گسترده در کرمانشاه

شهاب ارادتی[۱]، رامین عبیری[۲*]، نرگس زندیه[۳]، منصور رضایی[۴]، شیرین اداباقر[۵]

۱ - داروساز، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۲ - میکروب شناس، استادیارگروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۳ - دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۴ - متخصص آمار، استادیارگروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۵ - کارشناس، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* نشانی برای مکاتبه: کرمانشاه، بلوار پرستار، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی، تلفن: ۲۱- ۴۲۷۴۶۱۸
نمابر: ۴۲۷۶۴۷۷، rabiri@kums.ac.ir

دریافت مقاله: فروردین نود و یک پذیرش برای چاپ " خرداد نود و یک

چکیده

سابقه و هدف: *کلبسیلا نومونیه ای گونه ای متعلق به جنس انتروباکتریاسه و پاتوژنی فرصت طلب است. این باکتری امروزه به بسیاری از آنتی بیوتیک ها مقاوم شده و یا در حال مقاوم شدن است. امروزه با پیدایش آنزیم های بتالاکتاماز و بتالاکتاماز با دامنه گسترده، باکتری به بیشتر آنتی بیوتیک های خانواده پنی سیلین و سفالوسپورین مقاوم شده است. هدف از این پژوهش تعیین فراوانی کلبسیلا نومونیا تولید کننده آنزیم های بتالاکتاماز و بتالاکتاماز با دامنه گسترده در کرمانشاه بوده است.*

روش کار: *پس از شناسایی باکتری ها با تست های بیوشیمیایی، وجود آنزیم بتالاکتاماز با روش اسیدومتری و بتالاکتاماز با دامنه گسترده با روش دو دیسکی بررسی شد.*

یافته ها: *از ۲۶۰ نمونه بررسی شده، ۲۴۷ ایزوله قابل استفاده بودند. از این تعداد ۱۷۸ ایزوله (۷۲٪) دارای آنزیم بتالاکتاماز و ۱۱۱ ایزوله (۴۵٪) دارای بتالاکتاماز با دامنه گسترده بوده اند.*

نتیجه گیری: *یافته های این بررسی نشان دهنده افزایش روزافزون مقاومت در این گونه و لزوم توجه و دقت بسیار بیشتر در تجویز درست آنتی بیوتیک را نشان می دهد.*

واژگان کلیدی: ***کلبسیلا نومونیه، بتالاکتاماز، بتالاکتاماز با دامنه گسترده***

مقدمه

جنس کلبسیلا گروهی از باسیل ها یا کوکوباسیل های گرم منفی، بی هوازی اختیاری، اکسیداز منفی، حرکت منفی، دارای کپسول و متعلق به خانواده انتروباکتریاسه هستند. این پاتوژن فرصت طلب در بیماران عفونت هایی مانند عفونت های ادراری:۶ تا ۱۷٪[،، نومونی : ۷ تا ۱۴٪ سپتی سمی: ۴ تا ۱۵٪ ، عفونت های زخم و سوختگی: ۲ تا ۴٪، عفونت های بیمارستانی در ICU ۴ تا ۱۷٪ و سپتی سمی نوزادان: ۳ تا ۲۰٪ ایجاد می کند(۵-۱).

در انسان باکتری بیشتر در نازوفارنکس و روده کلونیزه می شود. در مطالعات مختلف میزان جداسازی در روده انسان بین ۵ تا ۳۸٪، در نازوفارنکس بین ۱ تا ۶٪ متغیر است. میزان کلونیزاسیون درمحیط بیمارستان افزایش می یابد به گونه ای که کلونیزاسیون در روده بیماران بستری ۷۷٪، در نازوفارنکس ۱۹ و در پوست دست بیماران به ۴۲٪ می رسد(۶).

از آن جایی که این باکتری بیشتر در افراد با ضعف سیستم ایمنی بیماری ایجاد می کند، افزایش مقاومت نسبت به داروها در این جنس می تواند تهدیدی جدی به حساب آید. از جمله آنتی بیوتیک هایی که بیشتر برای درمان عفونت های کلبسیلایی به کار می روند سفالوسپورین های نسل سوم مانند سفتازیدیم، سفتریاکسون و سفوتاکسیم هستند. با بروز و شیوع آنزیم های بتالاکتاماز با دامنه گسترده امروزه شاهد بروز عفونت های کلبسیلایی مقاوم به این دسته از آنتی بیوتیک ها هستیم (۷). این آنزیم ها از بتالاکتاماز های پلاسمیدی منشا گرفته اند و کارکرد آن ها بیشتر به دلیل موتاسیون هایی است که سبب شده جایگاه فعال آنزیم با تمایل (affinity) بیشتری به آنتی بیوتیک بچسبد و دیگر این که کارکرد هیدرولیتیک بیشتری داشته باشد . نکته قابل توجه در باره آنزیم بتالاکتاماز های بادامنه گسترده کلبسیلا این است که پلاسمید های دارای ژن این آنزیم ها پلاسمید های بزرگی بوده و دارای چندین ژن ویرولانس مانند تولید سایدروفور، فنوتایپ موکویید و توانایی کلونیزاسیون در روده هستند(۸و۹).

باتوجه به اهمیت عفونت های ایجاد شده توسط این باکتری و نیز شیوع مقاومت های دارویی و نیز ایزوله های مولد آنزیم بتالاکتاماز و بتالاکتاماز با دامنه گسترده و هم چنین نبود اطلاعات کافی در باره شیوع باکتری های مولد آنزیم های بتالاکتاماز و بتالاکتاماز با دامنه گسترده در ایران، این مطالعه با هدف اصلی تعیین شیوع ایزوبه های کلبسیلا نومونیه مولد آنزیم های بتالاکتاماز و بتالاکتاماز با دامنه گسترده جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تعریف شد.

روش کار

سویه هایی که در بازه زمانی ۱۳۸۶تا نیمه دوم ۱۳۸۹ جدا سازی و به عنوان کلبسیلا شناسایی شده بودند در آزمایشگاه دانشکده پزشکی دوباره تعیین هویت شدند. به این منظور نخست سویه ها در محیط کشت ائوزین متیلن بلو کشت داده شده، مورفولوژی کلنی ها و تخمیر لاکتوز بررسی و با تست های بیوشیمیایی مانند ترایپل شوگر آیرن آگار، SIM، اکسیداز، اندول، حرکت، تخمیر سیترات، متیل رد، ووژ پرسکوئر، احیای مالونات، تولید گاز در ۴۴ درجه سانتی گراد و تخمیر ملی زیتوز، ایزوله ها تا حد گونه تعیین هویت شدند.

برای ارزیابی وجود آنزیم بتالاکتاماز، سوسپانسیونی تازه از باکتری تهیه و به نیم میلی لیتر محلول دارای پنی سیلین G و فنل رد افزوده شد. رنگ این محلول بنفش بوده و تغییر رنگ به زرد در مدت ۱۰ دقیقه نشان گر مثبت بودن تست بود. برای آماده سازی محلول، نیم میلی لیتر محلول فنل رد نیم درصد به ۴/۵ میلی لیتر آب مقطر استریل افزوده شد. آن گاه این محلول به یک ویال پنی سیلین ۵ میلیون واحدی افزوده و pH محلول با استفاده از سود نیم مولار به ۸/۵ رسانیده شد.به منظور دقت بیشتر آزمایش برای هر نمونه دو بار تکرار شد(۱۰)

ایزوله های مولد بتالاکتاماز با دامنه گسترده بر اساس استاندارد CSLI و به صورت ارزیابی دو دیسکی شناسایی شدند.(۱۱) در این روش، تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی یا آ نتی بیوگرام با دیسک های سفتازیدیم، سفپیم و سفوتاکسیم و دیسک های آنتی بیوتیکی نام برده به همراه کلاولانیک اسد (مانند سفتازیدیم/کلاولانیک اسید) تکرار شد. در صورت افزایش هاله ی نبود رشد در اطراف دیسک آنتی بیوتیک به همراه جلوگیری کننده از بتالاکتاماز نسبت به دیسک دارای آنتی بیوتیک به تنهایی به بیش از ۵ میلی مترپاسخ تست مثبت در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مدت ذکر شده از دو بیمارستان امام رضا(ع) و امام خمینی کرمانشاه ۲۶۰ نمونه مشکوک به کلبسیلا جدا سازی و با انجام تست های بیوشیمیایی، از این تعداد ۲۴۷ ایزوله به عنوان کلبسیلا نومونیه تعیین گونه شد. این ایزوله ها به ترتیب از عفونت های ادراری ۱۳۲ ایزوله (۵۳/۵ ٪) ، عفونت زخم سوختگی ۹۳ (۳۷/۷ ٪) و عفونت های ریه ۱۶ ایزوله (۶/۵٪) جدا سازی شدند.

پس انجام تست سنجش وجود آنزیم های بتالاکتاز به روش اسیدومتری مشخص شد که تعداد ۱۷۹ ایزوله (۷۲٪) آنزیم بتالاکتاماز را تولید می کنند. هم چنین ارزیابی تولید آنزیم بتالاکتاماز با دامنه گسترده نیز نشان داد که ۴۵٪ از ایزوله ها (۱۱۰ نمونه) تولید کننده این آنزیم بوده اند.

بحث

درایران تاکنون چندین بررسی در مورد فراوانی باکتری های گرم منفی تولید کننده بتالاکتاماز و بتالاکتامازبا دامنه گسترده انجام شده است مانند مقاله بازرگانی و همکاران در مورد ایزوله های اسینتوباکتر تولیدکننده آنزیم (۱۲)، گزارش شاهچراغی و همکاران در باره ایزوله های سودوموناس ایروژینوزا مولد آنزیم(۱۳)، و مقاله مهاجری و همکاران در باره شیوع اشریشیا کلای مولد آنزیم های بتالاکتاماز و جدا شده از عفونت های ادراری (۱۴). درمورد ایزوله های کلبسیلا دارای آنزیم های بتالاکتاماز و بتالاکتاماز با دامنه گسترده نیز در ایران چندین پژوهش انجام شده است.

جلال پور و همکاران در سال ۱۳۸۸ گزارش نمودند که از دو ایزوله کلبسیلا نومونیه از دست پرسنل بیمارستان الزهرای اصفهان یک ایزوله و از ۱۳ ایزوله باکتری جدا شده از سطوح بیمارستان ۱۰ ایزوله(۷۷٪) دارای آنزیم بتالاکتاماز بوده اند (۱۵). همین نویسنده در سال ۱۳۸۸ نیز گزارش نمود که ۶۸/۶٪ ایزوله های کلبسیلا نومونیه از عفونت های بیمارستانی دارای آنزیم بتالاکتاماز بودند. (۱۶). همان گونه که عنوان شد در گزارش ما ۷۳٪ ایزوله ها دارای آنزیم بتالاکتاماز بوده اند که تفاوت معنا داری با دو گزارش جلال پور ندارد هر چند که در نخستین گزارش ایشان، باکتری ها از سطوح محیطی بیمارستان و نه از بیماران جدا سازی شده بودند.

جلال پور و همکاران در سال ۱۳۸۹ با بررسی ۳۷۸ ایزوله کلبسیلا نومونیه از عفونت های ادراری، ایزوله های دارای آنزیم بتالاکتاماز با دامنه گسترده را در بین ایزوله ها از بیماران بستری ۲۳ ایزوله(۶۴٪) و از بیماران سرپایی۶ ایزوله(۲۲٪)گزارش نمودند(۱۷). در سال ۱۳۸۷ صادقی و همکاران با بررسی ۲۲۱ سویه کلبسیلا نومونیه جدا شده از بیماران بستری و سرپایی مراکز درمانی شهر های تهران و تبریز گزارش نمودند که ایزوله ها از بیماران بستری و سرپایی در شهر تهران به ترتیب ۳۱/۴٪ و ۱۲/۲٪ و از بیماران بستری و سرپایی در تبریز ۲۱/۴٪ و ۹/۱٪ تولید کننده آنزیم های بتالاکتاماز با دامنه گسترده هستند(۱۸). شاه چراغی و همکاران نیز در سال ۱۳۸۶ و با بررسی ۱۵۰ سویه کلبسیلا جدا شده از عفونت های مختلف گزارش نمودند که از این تعداد ۵۰ ایزوله(۳۳٪) دارای آنزیم های بتالاکتاماز با دامنه گسترده بوده اند(۱۹). مبین و همکاران نیز در تبریز با بررسی ۱۱ ایزوله کلبسیلا نومونیه، ایزوله های تولید کننده بتالاکتاماز با دامنه گسترده را ۹۰/۹٪ اعلام نمودند(۲۰). پر نور و مبین نیز در سال ۱۳۸۹ ایزوله های دارای آنزیم بتالاکتاماز با دامنه گسترده را در بین ۴۷ ایزوله کلبسیلا ۹۷/۸٪ گزارش نمودند(۲۱). نعمت زاده و همکاران در سال ۲۰۱۱ نیز شیوع کلبسیلا نومونیه تولید کننده آنزیم بتالاکتاماز با دامنه گسترده را در بین ۲۵۰ ایزوله، ۴۱٪ (۱۰۲ ایزوله) عنوان نمودند(۲۲) . فیض آبادی و همکاران نیز در سال ۲۰۱۰ گزارش نمودند که ۷۳٪ از ۱۰۴ ایزوله کلبسیلا نومونیه از بیمارستان های تهران، مولد بتالاکتاماز با دامنه گسترده بوده اند(۲۳).

در این مقاله شیوع باکتری کلبسیلا نومونیه مولد بتالاکتاماز با دامنه گسترده در کرمانشاه ۴۵٪ به دست آمده است که با مقایسه با سایر مقاله ها مشخص می شود که این فراوانی بیشتر از گزارش صادقی، جلال پور و شاهچراغی و کم تر از گزارش های فیض آبادی، مبین ، پر نور بوده است.

در سایر کشور ها نیز این موضوع به فراوانی مورد پژوهش قرار گرفته است. Paterson(۲۴) و همکاران در سال ۲۰۰۵ شیوع ۲۰ درصدی، , Masterton و همکاران(۲۵) از انگلستان شیوع ۱۴ درصدی، Shah و همکاران(۲۶) از پاکستان شیوع ۲۰ درصدی باکتری مولد آنزیم از بخش های غیر مراقبت های ویژه ۳۵ درصدی جدایه ها در بخش مراقبت های ویژه، در سنگاپور٪، ، در چین ۳۱٪، در آفریقای جنوبی ۲۸٪، در فیلیپین ، در ژاپن ۱۰٪(۲۷)، گزارش شده است.

همان گونه که دیده می شود تفاوت بین آمار ارائه شده بسیار بالا است. شاید مهم ترین دلیل این تفاوت، گوناگونی زمان های گزارش و بررسی است و به نظر می رسد که در گزارش های جدید تر آمار ایزوله های مولد آنزیم بالاتر باشد. اما در مواردی نیز در یک بازه زمانی یک سان نیز آمار ها متفاوت است. در این گونه موارد گوناگونی داده ها اهمیت بیشتری می یابد چرا که با بررسی دلایل قطعی کم تر بودن آمار ها در بیمارستان های مورد بررسی ، می توان با ارائه راه کار هایی از پیشرفت و افزایش باکتری مولد آنزیم جلوگیری نمود. در این موارد تفاوت های یافت شده می تواند به دلیل گوناگونی مکان های نمونه گیری (برای نمونه از بیمار و یا از سطوح بیمارستان) ،و یا تفاوت مکان های جغرافیایی و شهر های متفاوت و در نتیجه جوامع گوناگون مورد بررسی و شاید از همه مهم تر تفاوت ها در دارو های مورد استفاده در خط نخست درمان و یا درمان های امپایریک متفاوت در شهر ها و بیمارستان های مورد بررسی باشد. در این مورد لازم به توضیح است که در بسیاری از بیمارستان های ایران از داروهای نسل سوم سفالوسپورین به ویژه سفتازیدیم و سفتریاکسون در درمان تجربی (empiric) بیماران تب دار با منشا ناشناخته با ریسک بالا(بیماران نوتروپنیک، مبتلا به بدخیمی ها و بیماران قلبی) مورد استفاده قرار می گیرند که این مسئله می تواند در انتشار پلاسمیدی ژن آنزیم های بتالاکتاماز با دامنه گسترده و نیز غالب شدن سویه های مولد آنزیم باشد. هم چنین فرهنگ ملاقات بیشتر بیماران بستری در بیمارستان ها و حتی بیماران بستری در بخش های مراقبت های ویژه ، رعایت نشدن اصول پیش گیری از عفونت های بیمارستانی توسط دست اندرکاران درمان در بیمارستان ها باشد.

نتیجه گیری

فراوانی ایزوله های مولد آنزیم های بتالاکتاماز و بتالاکتاماز با دامنه گسترده در بین کلبسیلا نومونیه های جدا شده از بخش های مختف بیمارستانی در کرمانشاه و هم چنین سایر بیمارستان های ایران بالا است و این امر ضرورت برنامه ریزی و اجرای برنامه های دقیق کنترل عفونت در بیمارستان را تاکید می کند.

REFERENCES

1. Spencer, R.C., Predominant pathogens found in the European prevalence of Infection in Intensive Care Study. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis, 1996. 1s: p. 281-285

2. Bennett, C.J., and M .2- N. Young, and H. Darrington : Differences in urinary tract infection in male and female spinal cord injury patients on intermittent catheterization. Paraplegia, 1995. 33: p. 69-72

3. Horan, T., D. Culver, W. Jarvis, G. Emori, S. Banerjee, W. Martone, and C. Thornsberry :Pathogens causing nosocomial infections. Antimicrob News, 1988. 5: p. 65-67

4. Bergogne-Berezin, E. : Nosocomial pathogens: new pathogens, incidence, prevention. Presse Med, 1995. 24: p. 89-97

5. Tullus, K., B. Olsson-Liljequist, G. Lundstro¨m, and L. G. Burman.: Antibiotic susceptibility of 629 bacterial blood and CSF isolates from swedish infants and the therapeutic implications. Acta Paediatr. Scand, 1991. 80: p. 205-212

6. Rosenthal, S., and I. B. Tager: Prevalence of gram-negative rods in the normal pharyngeal flora. Ann. Intern. Med, 1975. 83: p. 355-357

7. Rice LB, C.L., Bonomo RA, Shlaes DM: Molecular genetics of resistance to both ceftazidime and beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations in Klebsiella pneumoniae and in vivo response to beta-lactam therapy. J. Infect. Dis., 1996. 173: p. 151-15

8. Gonzalez Leiza M, P.-D.J., Ayala , Casellas JM, Martinez-Beltran J, Bush K, Baquero F: Gene sequence and biochemical characterization of FOX-1 from Klebsiella pneumoniae: a new AmpC-type plasmidmediated beta-lactamase with two molecular variants. Antimicrob. Agents Chemother, 1994. 38: p. 2150-2157

9. Rice L B, Bomono RA: Genetic and Biochemical Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. In: Lorian V: Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th Edition.2005 Lippincott Williams & Wilkins

10. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 16th informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

11. Hashemizadeh Z, Baaegani A, Emami A, Rahimi MJ.Acinetobacter antibiotic resistance and frequency of ESBL-producing strains in ICU patients of Namazi Hospital (2008-2009). JQUMS. 2010. 14(2(47-53) Full Text in Persian

12. Shahcheraghi F, Mikbin V: Investigation of Metalo –beta- lactamase and determination of antibiotic resistance to Ceftazidime and Imipenem to p.aeruginosa isolated from clinical Specimens in Emam Khomeine and markaze tebi-kodakan hospitals in 1384. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2007. 12(36). 19-22 Full Text in Persian

13. Mohajeri P, Izadi B, Rezai M, Falahi B, Khademi H, Ebrahimi R: Assessment of the frequency of Extended Spectrum Beta Lactamases Producing Escherichia coli Isolated from Urinary tract Infections and its Antibiotic Resistance Pattern in Kermanshah. Journal od Ardabil University of Medical Sciences. 2011 11(1). 86-94 Full Text in Persian

14. Jalalpoor Shilla, Kasra-Kermanshahi Rooha, Nouhi Ashraf-Sadat, Zarkesh-Esfahani Hamid. Association between methylene tetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with preeclampsia in south-east of Iran. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences, Journal of Zahedan University of Medical Sciences (Tabib-e-shargh) 2011;13(7): 44-49 Full Text in Persian

15. Jalalpoor Sh, Kasra Kermanshahi R, Noohi AS, Zarkesh Isfahani H, Abusaidi H: Comparing the Frequency of β-Lactamase Enzyme Existence in Isolated Nosocomial Infection Bacteria. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2009(3): 203- Full Text in Persian

16. Jalalpoor Sh. Antibiotic Resistant Pattern in ESBLs Producer Klebsiella Pneumoniae Strains Isolated of Hospitalized and Out Patients Acquired Urinary Tract Infection. Journal of Isfahan Medical School. 2011. 29(142). 695-706 Full Text in Persian

17. Sadeghi MR, Nahaei MR, Soltan Dalal MM. Extended-Spectrum Beta-lactamase Resistance in Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in In-Patient and Out- Patient Groups. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2008 30(2). Full Text in Persian

18. Shahcheraghi F, Moezi H: Extended Spectrum β-lactamase (ESBLs) in Isolated Clinical Strains of Klebsiella pneumoniae from Tehran Hospitals. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine 2008: 12(39). 57-60 Full Text in Persian

19. Mobaiyen H, Nhaei MR, Amirmozaffari N, Sadeghi J.Prevalence and Plasmid Profiles of Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae in Intensive Care Unit of Children Hospital in Tabriz. Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2006. 28920. 95- 101 Full Text in Persian

20. Pornour M,Nahaei MR, Mobayen H, Alireza Mobasher A Molecular Study of TEM Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes in Escherichia Coli and Klebseilla Pneumoniae Isolates. 2010. 32(2). 30-34 Full Text in Persian

21. Nematzadeh S, Shahcheraghi F, Feizabadi MM, Nikbin VS, Nasehi L.: Molecular characterization of CTX-Mβ-lactamases among Klebsiella pneumoniae isolated from patients at Tehran hospitals. Indian J Med Microbiol. 2011 Jul-Sep;29(3):254-7 Full Text in Persian

22. Feizabadi MM, Mahamadi-Yeganeh S, Mirsalehian A, Mirafshar SM, Mahboobi M, Nili F, Yadegarinia D Genetic characterization of ESBL producing strains of Klebsiella pneumoniae from Tehran hospitalsJ Infect Dev Ctries. 2010 Oct 28;4(10):609-15

23. Paterson DL, Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J med 2006; 119 (6 supp 1): 20-S28

24. Masterton RG, Tuner PJ. Trends in antimicrobial susceptibility in UK centres: the YSTIC Programme (1997-2002). Int J Antimicrob Agents. 2006 Jan;27(1):69-72

25. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-genative bacilli producing extended-spectrum beta - lactamases. Res Microbiol 2004; 155(6): 409-421

26. Hirakata Y, matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al. Asia-Pacific Participants. Regional variation in the prevalence of extended-spectrumbeta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). Diagin Microbiol Infect Dis 2005; 52(4): 323-329.