مقاومت آنتی بیوتیکی و ردیابی ژنهای تولید کننده بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید در سویه های اشرشیاکلی جداشده از بیماران بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) شهر قم. ۱۳۹۵

مژده اسدی[۱]، منوچهر ستاری نایینی[۲]*، مرضیه نوروزی [۳]و آمیتیس رمضانی [۴]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، واحد نایین، دانشگاه آزاد اسلامی، نایین، ایران
۲- استادیار گروه میکروبیولوژی، واحد نایین، دانشگاه آزاد اسلامی، نایین، ایران
۳- دانشجوی دکتری گروه میکروبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۴- متخصص بیماریهای عفونی ، استاد انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

***نشانی برای مکاتبه:** گروه میکروبیولوژی ، واحد نائین ، دانشگاه آزاد اسلامی ، نائین ، ایران. تلفن ثابت ۰۳۱۴۶۲۶۵۲۰۰، فکس ۰۳۱۴۶۲۶۶۲۰۰،
sattari @naeiniau.ac.ir

دریافت مقاله: مرداد نود و پنج پذیرش برای چاپ: مهر نود و پنج

چکیده

سابقه و هدف: *مقاومت به واسطه ی بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید در اشرشیا کلی یک مشکل نوظهور در سراسر جهان می باشد. بطور معمول روشهای فنوتیپی برای شناسایی این نوع مقاومت در جدایه های گرم منفی به کار برده می شود اما اطلاعات مولکولی درباره ی میزان شیوع مقاومت به واسطه ی بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید در سطح جامعه مورد نیاز است. لذا این مطالعه با هدف تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی و ردیابی ژن های تولید کننده بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید در سویه های اشرشیاکلی جداشده از بیماران بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) شهر قم در سال ۱۳۹۵ انجام شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه توصیفی- مقطعی در دو ماهه ابتدای سال ۱۳۹۵ تعداد۶۱ نمونه اشرشیا کلی با استفاده از متدهای مرسوم میکروبیولوژیک از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان حضرت ولیعصر عج شهر قم جمع آوری شد. برای تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی نمونه ها، تست آنتی بیوگرام با روش Disk diffusion صورت گرفت. سپس سویه های غربال شده جهت PCR ژنهای تولید کننده بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید (CITM و FOX)مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه نتایج به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS 20 تجزیه و تحلیل شدند .*

یافته ها: *از میان ۶۱ نمونه اشرشیا کلی ۵۴ نمونه (۸۸/۵٪) مربوط به ادرار و بقیه (۱۱/۵٪) مربوط به خون بود. ۴۹ بیمار زن (۸۰/۳٪) و ۱۲ بیمار مرد(۱۹/۷٪)بودند. در بین نمونه ها بالاترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک آموکسی سیلین و کمترین مقاومت نسبت به آنتی بیونیک ایمی پنم مشاهده شد. مقاومت به سفتازیدیم در ۲۷ مورد از نمونه ها (۶۹/۲٪)وجود داشت . ۷/۴٪ نمونه ها دارای ژن CITM و در هیچ یک از نمونه ها ژن FOX شناسایی نشد.*

نتیجه گیری: *باتوجه به اینکه تجویز آنتی بیوتیک ها برای بیماران مبتلا به سویه های مولد بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید نه تنها منجر به درمان بیماران نمی شود بلکه منجر به شکل گیری سویه های مقاوم و عدم بهبود بیماران می شود همچنین روشهای فنوتیپی تعداد واقعی سویه های مولد بتالاکتامازهای نوع AmpC را مشخص نمیکند لذا مطالعات مبتنی بر روشهای ژنوتیپی در سطح جامعه منجر به درمان موثر و سریع تر بیماران وجلوگیری ازگسترش ایزوله های مقاوم باکتری ها می گردد.*

واژگان کلیدی: بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید ، اشرشیا کلی، بیمارستان حضرت ولیعصر (عج)، قم

مقدمه

باکتری اشرشیاکلی عضو اصلی خانواده انتروباکتریاسه و عامل بسیاری از عفونت های بیمارستانی از قبیل گاستروانتریت، مننژیت نوزادی، سپسیس و عفونت های ادراری شناخته شده است. اشریشیاکلی شایع ترین باسیل گرم منفی جدا شده از موارد بالینی بوده و هم چنین علت بیش از ۸۰ درصد از موارد عفونت های دستگاه ادراری اکتسابی در جامعه به علاوه عفونت های کسب شده

از بیمارستان می باشد. سویه های اشریشیاکلی از طریق چندین مکانیسم باعث مقاومت به بتالاکتام ها می شوند، که شامل تغییرات در پروتئین های غشای خارجی، تولید بیش از حد سفالوسپورینار (کروموزومی و پلاسمیدی) یا تولید یک بتالاکتاماز وسیع الطیف می باشد(۱). آنزیم های بتالاکتامازی از طریق هیدرولیز هسته مرکزی درآنتی بیوتیکهای بتالاکتام باعث غیر فعال شدن آن ها می شوند.
احتمالاً مصرف بیش از حد آنتی بیوتیک های جدید جهت درمان بیماران و فشار انتخابی بر باکتری، بر تولید بتالاکتامازهای جدید توسط باکتری ها مؤثر است (۲). آنتی بیوتیک های بتالاکتام بطور وسیعی مورد استفاده قرار میگیرد و تولید بتالاکتامازهای نوع AmpC منجر به مقاومت ضد میکروبی قابل توجهی میشود (۳).
بتالاکتامازهای نوع AmpC که نوعی از سفالوسپورینازها هستند باعث ایجاد مقاومت ضد میکروبی در باسیل های گرم منفی می باشند(۴). بتالاکتامازهای نوع AmpC در باکتریهایی از قبیل سیتروباکتر، سراشیا و گونه های انتروباکتر از طریق کروموزوم کدگذاری میشوند و بیان آنها معمولا القایی می باشد در حالیکه در اشرشیاکلی القایی نیست و میتواند بیش از حد بیان شود.
همچنین بتالاکتامازهای نوع AmpC ممکن است بر روی پلاسمید حمل شوند و تهدید جدیدی در جهت گسترش و انتشار به دیگر ارگانیسم های بیمارستانی یا مناطق جغرافیایی می باشند چون باعث مقاومت به سفامایسین ها مثل سفوکسیتین و سفوتتان می شوند(۵).
آگاهی از عوامل بالقوه ی خطر در ایجاد مقاومت باکتریایی با اجرای اقدامات کنترلی موثر و درمان ضد میکروبی عاقلانه در محدود کردن بیماری های ناشی از این باکتریها تاثیر بسزایی دارد (۶). روش فنوتیپی رضایت بخش واحدی برای تشخیص بتاکتالامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید وجود ندارد و ترکیبی از تست های فنوتیپی برای غربالگری و تایید حضور مقاومت با واسطه ی AmpC پلاسمیدی ضروری می باشد (۷). واکنش زنجیره ای پلیمراز یا PCR یک استاندارد طلایی جهت تشخیص بتالاکتامازهای نوع AmpC می باشد (۸).
این مطالعه با هدف تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی و ردیابی ژنهای تولید کننده بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید در سویه های اشرشیاکلی جداشده از بیماران بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) شهر قم در سال ۱۳۹۵ انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی- مقطعی ۱۱۰ نمونه بالینی شامل خون و ادرار در طی دو ماهه نخست سال ۱۳۹۵از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) شهر قم جمع آوری شد و پس از انجام کشت و تست های بیوشیمیایی ۶۱ ایزوله اشرشیا کلای شناسایی و جداسازی گردید.
برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی، تست آنتی بیوگرام بر روی محیط مولر هینتون آگار با استفاده از دیسک های آنتی بیوتیکی شرکت (MAST Chemical Co, England) شامل جنتامیسین 10µg، نالیدیکسیک اسید 30µg ، سفکسیم 30µg ، سفوتاکسیم 30µg ، ایمی پنم10µg، آموکسی سیلین 30µg ، سفتازیدیم 30µg ، سفتریاکسون 30µg ونورفلوکساسین 10µg بر اساس متد کربی بوئر و استاندارد Clinical and laboratory standards institute (CLSI)صورت گرفت. باکتریهای مقاوم به آنتی بیوتیک های سفالوسپورینی جهت بررسی بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید با روش combined disk بررسی شد. در این روش پس از تهیه محیط کشت مولر هینتون اگار، سوسپانسیون میکروبی با غلظت نیم مک فارلند تهیه شد و در محیط ذکر شده بطور کامل پخش شد سپس دیسک های آنتی بیوتیکی حاوی سفتازیدیم30µg و سفتازیدیم – کلاونیک اسید 400µg -30 همچنین دیسک سفوتاکسیم 30µg و سفوتاکسیم – کلاونیک اسید 400µg -30برروی محیط کشت قرار داده شد و پس از گرمخانه گذاری به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قطر هاله ی عدم رشد بررسی شد. بطوریکه اگر هاله ی عدم رشد اطراف دیسک های حاوی کلاونیک اسید بزرگتر یا مساوی پنج میلیمتر نسبت به قطر هاله ی آنتی بیوتیک فاقد کلاونیک اسید باشد سویه مورد نظر بر اساس استاندارد CLSI بعنوان مولد ESBL در نظر گرفته شده و ایزوله هایی که در آنها این مقدار کمتر از پنج میلیمتر باشد و اثر بتالاکتامازی آنها توسط مهارکننده های بتالاکتاماز مهار نشود بعنوان مولدین بالقوه ی AmpC در نظر گرفته میشوند(۹).
برای انجام واکنش PCR استخراج ژنوم باکتری با استفاده از کیت استخراج شرکت سیناژن طبق دستورالعمل کیت انجام شد. پس از استخراج، کمیت و کیفیت DNA استخراج شده با استفاده از نانودراپ ارزیابی گردید. برای تشخیص سویه های اشرشیا کلی تولید کننده بتالاکتاماز ژن AmpC از پرایمرهای جدول ۱ استفاده شد(۱۰).

جدول۱: توالی پرایمرهای اختصاصی ژن های مورد مطالعه

Target gene	Primer	Sequence (5′ to 3′)	Amplicon size
LAT-1 to LAT-4, CMY-2 to CMY-7, BIL-1	CITMF CITMR	TGG CCA GAA CTG ACA GGC AAA TTT CTC CTG AAC GTG GCT GGC	**462**
FOX-1 to FOX-5b	FOXMF FOXMR	AAC ATG GGG TAT CAG GGA GAT G CAA AGC GCG TAA CCG GAT TGG	**190**

واکنش PCR در حجم نهایی ۵۰ میکرولیتر (مقدار ۱۰۰ نانوگرم DNA ، ۱ واحد آنزیم DNA پلیمراز Taq، ۱۰ پیکومول از هر کدام پرایمرها، ۰/۵ میلی مولار dNTPmix ، buffer10X بهمراه ۲ میلی مولار MgCl2) تهیه گردید و روی ژنوم استخراج شده طبق پروتکل گرمایی و با غلظت مشخص طبق جدول ۲ انجام گردید. در این پژوش از اشرشیاکلی ATCC 25922 بعنوان کنترل مثبت استفاده شد.

جدول۲: برنامه دمایی دستگاه ترموسایکلر

چرخه	زمان	دما	نام مرحله
۱ سیکل	۷ دقیقه	۹۴ درجه	واسرشت اولیه
۳۵ سیکل	۱ دقیقه	۹۴ درجه	واسرشت شدن
	۱ دقیقه	۵۶درجه	اتصال پرایمرها
	۱ دقیقه	۷۲ درجه	گسترش
۱ سیکل	۱۰ دقیقه	۷۲ درجه	گسترش نهایی

نهایتا محصولات PCR بر روی ژل آگارز ٪۱ و همراه با مارکر وزن مولکولی bp ۱۰۰ الکتروفورز شد و توسط اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی شد. . جهت اطمینان از عملکرد تکنیک مورد استفاده محصول PCR از نمونه های بالینی مثبت توسط شرکت ماکروژن کره جنوبی تعیین توالی گردید. همچنین با استفاده از نرم افزار SPSS 20 تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

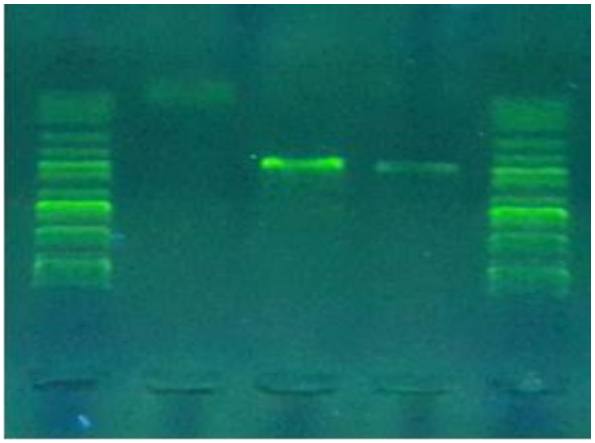
یافته ها

در این پژوهش ۶۱ نمونه اشرشیاکلی طی دو ماهه نخست سال ۱۳۹۵از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) شهر قم جمع آوری شد. از میان ۶۱ نمونه اشرشیا کلی ۵۴ نمونه (۸۸/۵٪) مربوط به ادرار و بقیه(۱۱/۵٪) مربوط به خون بود. ۴۹ بیمار زن (۸۰/۳٪)و ۱۲ بیمار مرد(۱۹/۷٪) بودند. در بین نمونه ها بالاترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک آموکسی سیلین و کمترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ایمی پنم مشاهده شد(جدول ۳). مقاومت به سفتازیدیم در ۲۷ مورد از نمونه ها (۶۹/۲٪)وجود داشت(جدول ۳).

جدول۳: توزیع سویه های اشرشیاکلی بر اساس نتیجه ی آنتی بیوگرام آنها

آنتی بیوتیک	حساس	نیمه حساس	مقاوم
سفوتاکسیم	٪۵۰/۸	٪۳/۴	٪۴۵/۸
آموکسی سیلین	٪۲۱/۹	٪۲/۱	٪۷۶
سفتازیدیم	٪۲۳/۱	٪۷/۷	٪۶۹/۲
ایمی پنم	٪۹۳/۹	٪۱	٪۵/۱
جنتامیسین	٪۶۲/۳	٪۱۴/۸	٪۲۳
نورفلوکساسین	٪۵۸/۳	٪۲/۱	٪۳۹/۶
سفتریاکسون	٪۴۷/۵	٪۱/۷	٪۵۰/۸
سفکسیم	٪۴۲/۴	٪۵/۱	٪۵۲/۵
نالیدیکسیک اسید	٪۳۲/۱	٪۳/۶	٪۶۴/۳

بر اساس نتایج حاصل از غربال گری آنتی بیوگرام ۲۷ نمونه(٪۶۹/۲) به منظور تایید فنوتیپی ژن AmpC مورد آزمون Combined disk قرار گرفتند که از این تعداد ۲۴ نمونه (٪۸۸/۸۹) و ٪۱۱/۱۱ به ترتیب بعنوان مولدین بالقوه ESBL و AmpC ارزیابی شدند. کلیه ۲۷ نمونه با استفاده از پرایمر های ژن FOX و TEM مورد PCR قرار گرفتند که از این تعداد در دو نمونه از ایزوله ها ژنCITM (شکل ۱) شناسایی شد. در هیچ یک از نمونه ها ژن FOX شناسایی نشد. نتایج تعیین توالی نمونه های بالینی کاملا با توالی ثبت شده در بانک اطلاعات ژنی NCBI منطبق بود.



شکل ۱- تصویر باند bp ۴۶۲ جهت تشخیص ژن CITM در باکتری اشرشیاکلی

Lane1,5:Size marker 100 bp, Lane2: Negative control, Lane3: Positive control, Lane 4 Sample

بحث

مقاومت آنتی بیوتیکی بخصوص مقاومت به بتالاکتامازهای نوع AmpC مرتبط با پلاسمید یک تهدید جهانی می باشد(۱۱). بتالاکتامازهای نوع AmpC میتواند از طریق پدیده کانجوگاسیون و ترانسفورماسیون پلاسمید یا کروموزوم به باکتریهای دیگر منتقل شود و باعث مقاومت آنتی بیوتیکی و کاهش اثر دارو ها و در نتیجه باعث ایجاد عفونت های جدی می شوند.(۱۰). کاهش انتشار مقاومت های آنتی بیوتیکی ناشی از بتالاکتاماز های نوع AmpC مرتبط با پلاسمید مستلزم شناسایی ژنهای دخیل در مکانیسم بیماری زایی آنها و در نتیجه کنترل آنها می باشد(۱۲). در این مطالعه ۶۹/۲٪ نمونه ها مقاوم به سفوکسیتین بودند که بصورت فنوتیپی بعنوان مولدین بالقوه بتالاکتاماز های نوع AmpC در نظر گرفته میشوند و مورد تست تاییدی قرار گرفتند.

شیوع اشرشیا کولی تولید کننده بتالاکتاماز نوع AmpC درکشورهای مختلف متفاوت است. در مطالعات گسترده که در چین انجام شد به این نتیجه رسیدند که که ژن های AmpC در ۲٪ ایزوله ها وجود دارد(۱۳). در ایالات متحده آمریکا ۴٪ (۱۴) ، در سنگاپور ۲۶٪ (۱۵) سویه های اشرشیاکلی جداسازی شده دارای بتالاکتاماز نوع AmpC مرتبط با پلاسمید بودند. در حالیکه در سوئد (۱۶)این میزان بسیار کم و ۰/۲٪ و بیشترین درصد شیوع در کره ۷۳٪ گزار شده است.(۱۷)

در مطالعات محققان ایرانی نیز نتایج متفاوتی به دست آمده است. در پژوهشی که توسط سلطان دلال و همکارن صورت گرفته است، ۱۳ ایزوله مقاوم که مولد AmpC بودند، شناسایی شدند که از آن میان ۱۰/۲٪ درصد واجد ژن CITM بتالاکتاماز نوع AmpC بودند ولی ژن FOX را در هیچ ایزوله ای شناسایی نکردند(۱۸). در مطالعه ای دیگر که توسط منصوری و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در کرمان صورت گرفت سه ایزوله از اشرشیا کلی تولید کننده بتالاکتاماز نوع AmpC بودند(۱۹).

پژوهش حاضر نیز با اندکی تفاوت با پژوهش های قبلی در ایران و برخی کشورها همخوانی دارد و میزان شیوع ژن CITM را ۷/۴٪ درصد برآورد میکند و مانند مطالعه ی سلطان دلال و همکاران (۱۸) در هیچ یک از نمونه ها ژن FOX شناسایی نشد. در حقیقت این میزان همسو با مطالعات قبلی در ایران و کشورهای مختلف می باشد و شباهت بسیاری با مطالعات قبلی دارد .

باتوجه به اینکه روشهای فنوتیپی تعداد واقعی سویه های مولد بتالاکتامازهای نوع AmpC را مشخص نمیکند لذا مطالعات مبتنی بر روشهای ژنوتیپی در سطح جامعه لازم می باشد و منجر به درمان موثر و سریع تر بیماران وجلوگیری ازگسترش ایزوله های مقاوم باکتری ها می گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نایین به دلیل حمایت و هماهنگی های لازم در انجام این پژوهش و همچنین پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) شهر قم که در جمع آوری نمونه ها نهایت همکاری را مبذول داشتند اعلام می دارد.

REFERENCES

1. Eslami M, Najar Peerayeh S. Phenotypic and molecular detection of TEM, PER, and VEB beta-lactamases in clinical strains of Escherichia coli. Arak Medical University Journal. 2012;15(1):1-9.

2. Yazdi M, Nazemi A, Mir inargasi MK, hataminejad M, Sharifi S, Babai kochkaksaraei M. Prevalence of SHV/CTX-M/TEM (ESBL) Beta-lactamase Resistance Genes in Escherichia Coli Isolated from Urinary Tract Infections in Tehran, Iran. Medical Laboratory Journal. 2010;4(1):48-54

3. Mohamudha PR, Harish BN, Parija SC. Molecular description of plasmid-mediated AmpC β-lactamases among nosocomial isolates of Escherichia coli & Klebsiella pneumoniae from six different hospitals in India. Indian J Med Res. 2012;135:114–119. doi: 10.4103/0971-5916.93433

4. Neyestanaki DK, Mirsalehian A, Rezagholizadeh F, Jabalameli F, Taherikalani M, Emaneini M. Determination of extended spectrum beta-lactamases, metallo-beta-lactamases and AmpC-beta-lactamases among carbapenem resistant Pseudomonas aeruginosa isolated from burn patients. Buns. 2014;40:1556–1561. doi: 10.1016/j.burns.2014.02.010.

5. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2009;**22**(1):161-82.

6. Belas A, Salazar AS, Gama LT, Couto N, Pomba C. Risk factors for faecal colonisation with Escherichia coli producing extended-spectrum and plasmid-mediated AmpC β-lactamases in dogs. Vet Rec. 2014;175:202. doi: 10.1136/vr.101978

7. Balıkçı H, Açıkgöz ZC, Güvenman S, Celikbilek N, Ozdem B. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase production in Escherichia coli and Klebsiella spp. isolates. Mikrobiyol Bul. 2014;48:82–93. (In Turkish)

8.Helmy MM, Wasfi R. Phenotypic and molecular characterization of plasmid mediated AmpC β-lactamases among Escherichia coli, Klebsiella spp., and Proteus mirabilis isolated from urinary tract infections in Egyptian hospitals. Biomed Res Int. 2014;2014:171548. doi: 10.1155/2014/171548

9. Coudron PE, Moland ES and Thomson KS. Occurrence and detection of AmpC beta-lactamases among Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Proteus mirabilis isolates at a veterans medical center. J Clin Microbial 2000; 38(5): 1791-1796.

10. Xiang-Qun Liu and Yong-rui Lium Detection and genotype analysis of AmpC β-lactamase in Klebsiella pneumoniae from tertiary hospitals Exprimental and therapeutic Medicine 12: 480-484, 2016

11.Reardon S: Antibiotic resistance sweeping developing world. Nature 509: 141-142, 2014.

12.George A, Jacoby M, Munoz-Price L. Mechanisms of disease: The New beta-Lactamases. N Engl J Med. 2005;352:380–91.

13.Ding H, Yang Y, Lu Q, Wang Y, Chen Y, Deng L, et al. The prevalence of plasmid-mediated AmpC β-lactamases among clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae from five children's hospitals in China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27:915–21

14. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC beta lactamases in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:533–7

15. Tan TY, Ng SY, Teo L, Koh Y, Teok CH. Detection of plasmid-mediated AmpC in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Proteus mirabilis. J Clin Pathol. 2008;61:642–4.

16. Adler H, Fenner L, Walter P, Hohler D, Schultheiss E, Oezcan S, et al. Plasmid-mediated AmpC β-lactamases in Enterobacteriaceae lacking inducible chromosomal ampC genes: prevalence at a Swiss university hospital and occurrence of the different molecular types in Switzerland. J Antimicrob Chemother. 2008;61:457–8.

17. Yong D, Choi YS, Park DY, Kim S, Lee H, Yum JH, et al., editors. Copenhagen, Denmark: Oxford; 2005. Apr 2-5, Prevalence and characteristics of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates in a Korean hospital. Proceedings of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Conference; 2005.

18.Mohammad Mahdi Soltan Dallal , Aylar Sabbaghi , Jalil Fallah, Hedrosha Molla Aghamirzaei , Abdolaziz Rastegar Lari ,Mohammad R. Eshraghian , Atefeh Fard Sanei, Evaluation of presence of the bla-SHV and bla-AmpC (CITM, FOX) β-lactamase genes in clinical isolates of Escherichia coli Journal of Medical Council of Iran , 2011(Issue 3)

19. Mansouri S, Kalantar Neyestanaki D, Shokoohi M, et al. Characterization of AmpC, CTX-M and MBLs types of β-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli producing Extended Spectrum β-lactamases in Kerman, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2014;7(2):e8756. doi:10.5812/jjm.8756.