

	<p>Journal Homepage: - www.journalijar.com</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)</p> <p>Article DOI:10.21474/IJAR01/4315 DOI URL: http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/4315</p>	
---	--	---

RESEARCH ARTICLE

DETECTION PHENOTYPIQUE DES CARBAPENEMASES CHEZ KLEBSIELLA PNEUMONIAE DANS LES ISOLATS CLINIQUES AU MAROC.

PHENOTYPIC DETECTION OF CARBAPENEMASES IN CLINICAL ISOLATES OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN MOROCCO.

Sbiti Mohammed, Chegri Mustapha, Lahmadi Khalid and LouziLhoussain.
Laboratoire, Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 21 March 2017
Final Accepted: 27 April 2017
Published: May 2017

Key words:-

Klebsiella pneumoniae, carbapenemases,
modified Hodge test.

Abstract

In Morocco, carbapenems are the last line of antimicrobial therapy against *Enterobacteriaceae* extended-spectrum beta-lactamases producing (ESBLs). The resistance to this class of antibiotics is increasingly recognized causing real therapeutic impasses. In our context, this is more experienced.

The objective of this study is to report the experience of our microbiology laboratory to detect *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems between March 2011 and March 2015

Identification of *Enterobacteriaceae* is based on the Biomerieux API 20 E system, susceptibility testing is performed by disk diffusion method and resistance to imipenem suspected and confirmed by the modified Hodge test and measurement of the MIC by E-test method.

During these two years, the total number of reported ESBL *Klebsiella pneumoniae* was 73 isolates. 16 strains were suspected carbapenemase-producing (21, 9 %) and confirmed for only nine patients (12.3%). The average age of our patients was 64.75 years. All were hospitalized and monitored for uro-nephrology. Patient treatment was proposed following the alternatives revealed by testing susceptibility, generally amikacin and colistin. The outcome was favorable in seven cases.

Care facilities are now threatened by the expansion of this new mechanism of resistance. Thus, it is recommended that all *K. pneumoniae* isolated from infection should be suspected carbapenemase-producing if it proves multi-resistant. The susceptibility to carbapenems is to be identified by means of simple tests such as the modified Hodge test and synergy with EDTA.

Copy Right, IJAR, 2017,. All rights reserved.

Introduction:-

Les carbapénèmes représentent la dernière ligne en matière d'antibiothérapie contre les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Leur grande activité est doublée d'une grande stabilité vis-à-vis de la quasi-totalité des bêta-lactamases [1,2]. Leur prescription à l'hôpital contre les bacilles gram négatifs multi-résistants a conduit à l'émergence de résistances à ces antibiotiques. De ce fait les entérobactéries résistantes aux

carbapénèmes (ERC) sont de plus en plus détectées de par le monde et le Maroc n'est pas épargné. A l'hôpital militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès l'on a pu les identifier par des méthodes phénotypiques. On se propose dans ce travail d'étudier leur prévalence entre mars 2011 et mars 2015.

Materiel and Methodes:-

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas de *Klebsiellapneumoniae* (Kp) résistantes aux carbapénèmes (KPRC) en analysant les registres du service de microbiologie et les dossiers médicaux des patients porteurs. La détection des KPRC est envisagée devant une souche révélée Kp BLSE et confirmée par un test de Hodge modifié. Les autres tests phénotypiques et les tests génotypiques n'ont pas été entrepris. Le test de Hodge est basé sur la méthode de diffusion sur gélose de Mueller-Hinton en utilisant un disque d'imipénème et en montrant l'extension de la résistance à une souche *d'Escherichia coli* multi sensible ensemencée en nappe à partir d'une souche KPRC suspecte.

La culture était effectuée sur milieux ordinaires, enrichis ou sélectifs en fonction des prélèvements et sur milieux spéciaux de Bactec® pour les hémocultures avant leur repiquage sur milieux enrichis au sang. L'identification a été effectuée sur les galeries API 20 E® de BioMérieux.

Les tests de sensibilité aux antibiotiques étaient basés sur la méthode de diffusion de disques Oxoid® sur gélose de Mueller-Hinton. Les antibiotiques (ATB) testés en première et deuxième lignes et les résultats des tests de sensibilité sont interprétés selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM). La concentration minimale inhibitrice (CMI) était obtenue par un E-test chez nos patients.

La confirmation de la présence de carbapénémase s'est faite suite à un test de Hodge modifié (figure 1) positif et la CMI était obtenu par un E-test (figure 2). Le test à l'EDTA (figure 2) était effectué à l'aide d'un disque d'imipénème imprégné d'EDTA.

Résultats:-

Durant les quatre années de l'étude, le nombre total de KP BLSE isolées au service était 73 souches (figure 3). Toutes ces souches isolées ont été résistantes pour la plupart des familles d'antibiotiques étudiées : β -lactamines, céphalosporines, fluoroquinolones, sulfamides et d'autres antibiotiques comme la gentamycine et la tobramycine. Ces souches ont présenté en plus d'un diamètre inférieur à 24 mm du disque de l'imipénème chargé à 10 μ g et une résistance. Seules la colistine, l'amikacine, et à une moindre mesure la fosfomycine et l'association pipéracillinetazobactam restent actives. La production de carbapénémase a été suspectée chez 16 souches de *Klebsiellapneumoniae* soit 21,9 %. Le test de Hodge a permis de les confirmer chez neuf patients uniquement soit 12,3%.

L'étude des dossiers n'était possible que pour 7 patients en raison de l'absence de données importantes au niveau d'un dossier le rendant difficile à exploiter (tableau I). Dans un autre cas, le patient a été suivi dans un autre hôpital.

Tableau I:- représente le nombre de souches suspectées porteuses de carbapénémase et les résultats de test de Hodge chez nos patients.

Nombre de souches suspectées	Nombre de patients	Résultats de test de Hodge
7	Sept patients (dossier non inclus)	Carbapénémase confirmée
1	Un patient (dossier non inclus)	Carbapénémase probable
6	Quatre patients (dossier non inclus)	Absence de carbapénémase
2	Deux patients (suivi dans un autre établissement)	Carbapénémase confirmée

Cinq des patients inclus et porteurs de souches KP carbapénémases positives étaient hospitalisés ou suivis pour pathologie uro-néphrologiques, deux patients étaient hospitalisés en réanimation. L'âge moyen de nos patients était de 64.75 ans avec des extrêmes de 52 et 80 ans (Ecartype 11.58). Quatre patients étaient diabétiques, trois patients étaient hypertendus et deux patients avaient une sonde à demeure, les caractéristiques cliniques sont rapportés sur le tableau II. Tous les patients étudiés ont eu une antibioprophylaxie dans notre étude, en effet tous les patients hospitalisés ont reçu des antibiotiques dans le mois précédent.

Tableau II:- représente les caractéristiques cliniques concernant les cas confirmés.

Patients Age, sexe	Motif d'hospitalisation	Antécédents médicaux	Diagnostic	Examens positifs
1- 80 ans F/ urologie	Hématurie	Diabète ID	Cystite aigue	ECBU
2- 62 ans F/ néphrologie	Suivi pour insuffisance rénale	HTA, Diabète	IRC	ECBU
3- 52 ans M/ néphrologie	Suivi pour insuffisance rénale	HTA, Diabète	IRC	ECBU
4- 65 ans M / urologie	IRA, Pyurie	DNID, adénome de prostate, Sonde à demeure	Prostatite aigue	ECBU et Hémoculture
5- 63 ans F/ réanimation	Cardiopathie	Diabète	-	Hémoculture
6- 74 ans M/ réanimation	pathologie tumorale, états de choc	Broncho- pneumopathie chronique	sepsis	PDP et Hémoculture
7- 60 ans M / urologie	maladies inflammatoires chroniques	Corticothérapie	lithiase urinaire	ECBU

Le traitement antibiotique instauré pour ces patients était prescrit selon les alternatives révélées par l'antibiogramme. Ainsi l'amikacine a été prescrite chez cinq patients, associée à l'imipénème et la fosfomycine associée à la colistine chez un autre. Le deuxième a été mis sous imipénème en raison de l'efficacité clinique de l'antibiothérapie probabiliste à base de cette molécule et à la CMI < 4 mg/l. Tous les patients hospitalisés avaient un abord veineux, deux patients de la réanimation étaient sous ventilation mécanique.

L'évolution était favorable chez quatre patients avec un ECBU de contrôle stérile. Chez un patient on a isolé le même germe lors d'un contrôle par ECBU après 21 jours de traitement, ce qui sous entend soit un échec thérapeutique, soit une rechute quelle qu'en soit la cause. Un patient avait décédé en réanimation. (tableau III).

Tableau III:- représente la sensibilité des KPC aux antibiotiques, le traitement reçu et l'évolution chez nos patients étudiés.

Patient	CMI mg/l	ATB sensibles	ATB sensibilité intermédiaire	Traitement	Evolution
1	12	Fosfomycine, Colistine	Colistine, Amikacine	Amikacine	ECBU de contrôle stérile
2	4	Gentamicine, Colistine, Fosfomycine,	Imipénème	Imipénème	ECBU de contrôle stérile
3	11	Colistine, Amikacine	—	Amikacine	ECBU de contrôle stérile
4	9	Colistine, Amikacine, Fosfomycine	Pipéracilline/tazobactam	Fosfomycine, Colistine	ECBU de contrôle : même germe
5	-	Colistine, Amikacine, Fosfomycine		Amikacine, Imipénème	Diminution de taux de CRP
6	4	Colistine, Amikacine, Tigécycline, Fosfomycine	Imipénème	Colistine, Amikacine,	Non favorable décédé
7	-	Colistine, Amikacine, Tigécycline, nitrofurane, Fosfomycine	pipéracilline/tazobactam	Amikacine,	ECBU de contrôle stérile

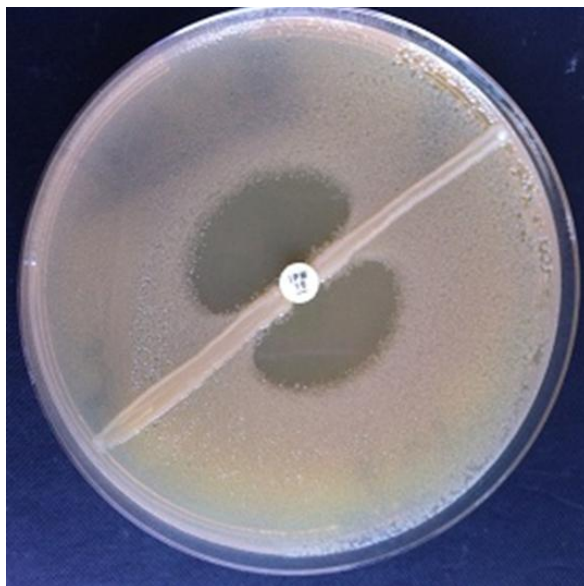


Figure 1:-Test de Hodge modifié positif de l'un de nos patients avec un disque d'imipénème appliqué au centre d'une gélose de Mueller Hinton (MH) préalablement ensemencée avec une suspension de souche d'*Escherichia coli* sauvage.

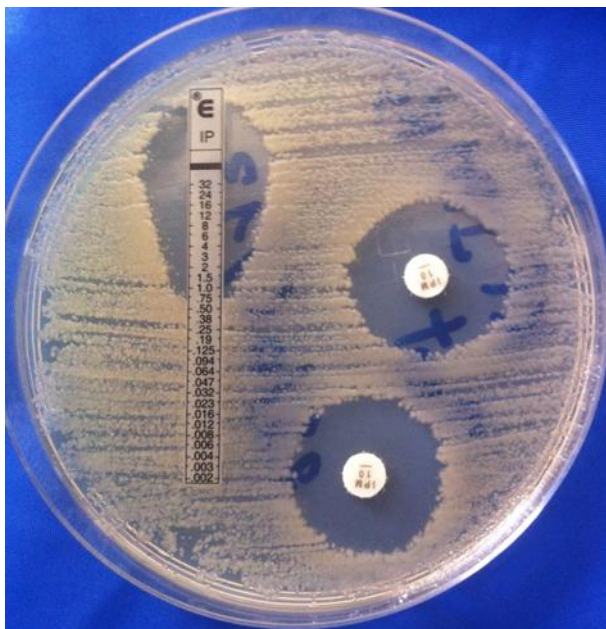


Figure 2:- E-test fait à l'aide d'une bandelette d'imipénème montrant une CMI de 4 mg/l témoignant une sensibilité intermédiaire à cet antibiotique. La boîte contient aussi deux disques d'imipénème, l'un imprégné d'EDTA et l'autre non imprégné. Le diamètre d'inhibition de ces deux disques est semblable pour ce patient, ce résultat élimine la présence de métallo-bêta-lactamases.

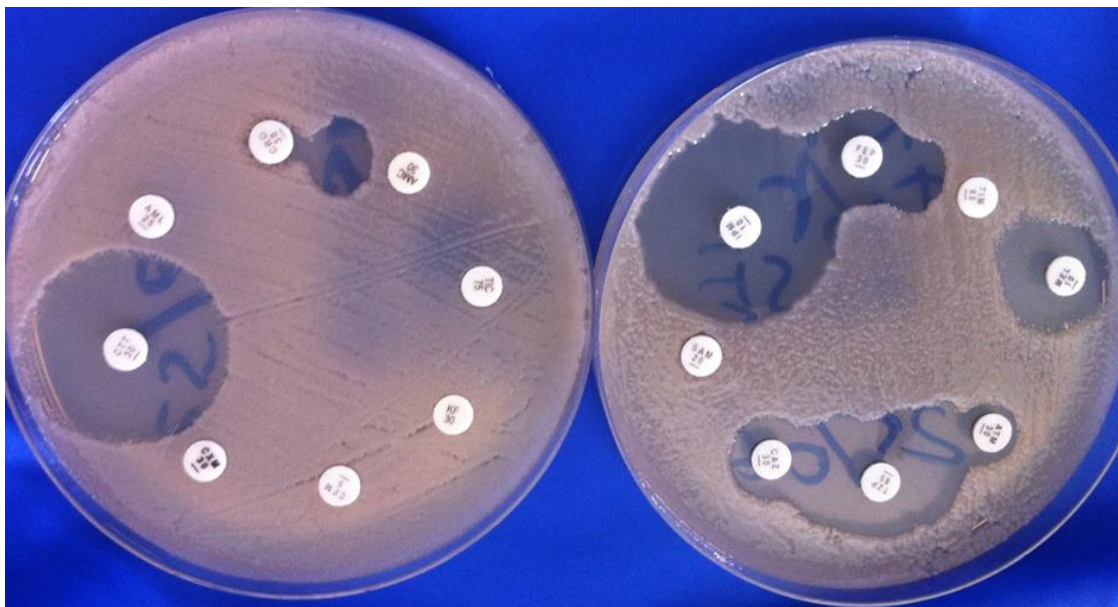


Figure 3:- Antibiogramme par diffusion de souche clinique de KP de l'un de nos patients montrant une BLSE : synergie entre co-amoxycylave et ceftriaxone et sensibilité au cefotetan (boite de gauche).

Discussion:-

Les carbapénèmes sont des bêta-lactamines possédant un très large spectre antibactérien. Leur spectre *in vitro* couvre la plupart des bactéries y compris les anaérobies, les exceptions notables étant les staphylocoques résistants à la méticilline, *S. maltophilia*, *E. faecium* et pour l'Ertapénème *P.aeruginosa* et *Acinetobacter*. Comme toutes les bêta-lactamines, les carbapénèmes exercent un effet bactéricide temps-dépendant. Elles sont utilisées en dernier recours pour lutter contre les infections nosocomiales à bactérie multi résistante (BMR) qui sont les principales indications de ces molécules [3, 4].

Les mécanismes de résistances aux carbapénèmes les plus fréquents mettent en jeu des bêtalactamases qui appartiennent aux quatre classes connues de la classification d'Ambler [1] : classe A (KPC: *Klebsiellapneumoniae* carbapenemase), classe B sont des métallo bêtalactamases (MBL) comme : Veronaimipenemase (VIM) , imipenemase (IMP) , Germanimipenemase (GIM), seoulipenemase (SIM) et récemment New Delhi metallo-b- lactamase (NDM), classes C et D carbapénèmases (Oxacillinases ; OXA-48 étant la plus inquiétante et est en augmentation rapide de par le monde) [3, 5, 6, 7]

Les carbapénèmases KPC appartenant à la classe A peuvent être plasmidique ou chromosomique [2]. Ils étaient identifiés pour la première fois à la côte Est des Etats Unis chez *Klebsiellapneumoniae*. Après, d'autres souches d'entérobactéries KPC positives ont été rapportées dans la plupart des Etats aux Etats-Unis, avec une forte prévalence dans l'Etat de New York. Ces carbapénèmases se sont ensuite présentées sous forme endémique dans certains pays de la méditerranée. [1, 5, 6]. Ces bêtalactamases ont une activité inhibée par l'acide clavulanique ou le tazobactam [1, 8, 9].

Les métallo-bêtalactamases (classe B) sont le plus souvent, plasmidiques et leurs gènes sont associés au sein d'intégrons et de transposons. Elles étaient identifiées dans des espèces d'entérobactéries typiquement hospitalières au Japon. Puis d'autres MBL ont été isolées dans des entérobactéries, dans le monde entier. Ces métallo-bêtalactamases hydrolysent fortement toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'Aztreonam. Leur activité n'est inhibée ni par l'acide clavulanique ni par le tazobactam [1, 4, 7, 10] mais inhibées par l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) [7].

Le gène d'OXA-48 est localisé au sein d'un transposon. Ces carbapénèmases sont diffusées surtout dans des pays du pourtour méditerranéen notamment en Turquie, Tunisie, France et le Liban [1, 6]. Elles hydrolysent fortement les carbapénèmes et n'hydrolysent pas les céphalosporines de troisième génération (C3G). Leur activité n'est pas

inhibée par l'acide clavulanique, mais leur association fréquente à d'autres bêta-lactamases (BLSE) contribue à la multirésistance de ces souches [1, 8].

Le gène codant pour carbapénémase est le bla (KPC), il se répand rapidement aux bacilles Gram négatifs. Il est situé sur un transposon Tn 3 à base de Tn4401, qui porte une région polymorphe donnant lieu à cinq isoformes (a, b, c, d, et e), il se trouve immédiatement en amont du gène bla (KPC) et donc probablement impliqué dans son expression [11].

Tn4401a était le premier transposon identifié à partir de deux souches de Kp isolées chez des patients admis dans les hôpitaux parisiens et provenant de la Grèce et de New York. Tn4401b, initialement identifié de deux isolats KP et un isolat de *P. aeruginosa* en Colombie, a tendance à être le gène le plus fréquemment rencontré aux Etats-Unis. Tn4401c, identifié par une souche *E. coli* isolée dans un hôpital parisien, diffère de Tn4401b par une délétion de 200 paires de base [12].

Klebsiellapneumoniae est l'entérobactérie la plus retrouvée exprimant cette résistance aux carbapénèmes [1, 3, 5, 6, 7, 13]. L'explication de la diffusion préférentielle de ces gènes de carbapénémases chez *K. pneumoniae* en milieu hospitalier n'est pas connue [1]. L'émergence et la diffusion importante de ces germes se présentent en milieu hospitalier mais aussi en communautaire [1, 13]. Ainsi on recommande que toute *K. pneumoniae* isolée de prélèvements cliniques doit être suspectée productrice de carbapénémase si elle est résistante ou de sensibilité diminuée aux carbapénèmes et aux associations de pénicillines avec des inhibiteurs de bêta-lactamases et aux céphalosporines incluant le céfépime et la céfoxitine [13].

La détection de souches productrices de carbapénémases se fait par des méthodes phénotypiques (test de Hodge et Hodge modifié) et la génétique confirme la présence de gènes responsables de ces résistances [5, 7, 13, 14, 15].

Les facteurs de risque sont une hospitalisation prolongée, l'admission dans un service de soins aigus, la mise en place de matériel étranger, une immunodépression et la prise antérieure d'antibiotiques (β -lactamines mais également fluoroquinolones) [16].

Au Maroc, une étude s'étalant sur 06 mois réalisée à l'hôpital militaire de Rabat en 2011 visait à rechercher la production de carbapénémases par des méthodes phénotypiques. Parmi les 211 souches Kp isolées au service, on a objectivé une BLSE dans 27% des cas et une Kp productrice de carbapénémase dans 1.42% (3 souches) soit 5.26% des Kp BLSE [17], ce pourcentage est légèrement en deçà du notre, en raison peut être du moment de l'étude.

Les Etats-Unis sont le premier pays à avoir isolé une ERC. Sur une période de 6 ans (2000-2005), la prévalence de KPC était de 0.15% sur tout le territoire des Etats Unis mais avec une variation selon les régions [12]. Sur une étude faite aux hôpitaux de New York City, on a identifié 51 ERC sur les 8885 entérobactéries testées soit une prévalence de 0.57%, avec une prédominance de Kp suivie de *Citrobacterfreundii* [18]. Et dans une autre étude faite en 2009 concernant la même région, on a isolé 378 KPC sur les 997 Kp isolées soit une prévalence de 38% [12]. Cette grande variabilité est due à la diversité des études et de la diffusion de ce type de BMR.

Les pays de la méditerranée sont aussi concernés par ce problème d'ERC. En Espagne, une étude menée en décembre 2011, a identifié 62 souches de Kp qui provenaient majoritairement de prélèvements urinaires. C'étaient des OXA-48 identifiées par PCR [19]. Au Liban, on a effectué une recherche par méthodes phénotypiques et par PCR sur des isolats d'entérobactéries BLSE. 14 Kp / 572 et 24 *Escherichia coli* / 2243 étaient résistantes à l'ertapénème et la résistance aux autres carbapénèmes était variable [20]. Dans une étude réalisée en Tunisie, on a isolé 5 souches d'ERC sur les 21 BLSE testées. C'étaient 4 Kp et un *Citrobacterfreundii*, tous des OXA-48 [21]. En Turquie, dans étude réalisée par méthodes phénotypiques et génotypiques, on a trouvé 10 souches ERC (9 Kp et un *E. coli*) sur 92 souches BLSE testées (26 Kp et 66 *E. coli*) soit une prévalence de 10.8% et c'étaient aussi des OXA-48 selon l'étude génotypique [22]. En Grèce, sur une période de 15 mois, on a retrouvé 61 isolats de KPC chez 22 malades sur plusieurs prélèvements, on a fait le diagnostic par le test de Hodge modifié, l'E-test et la PCR [23].

Le Maroc en général et la région de Meknès en particulier n'est pas épargné par l'épidémie de diffusion des ERC notamment Kp. Nos moyens d'investigations élémentaires devraient être consolidés dans un temps proche par les moyens moléculaires en dotant nos hôpitaux ou dans le cadre d'une collaboration ou coopération afin d'affiner nos recherches dans ce domaine de la résistance aux antibiotiques.

Conclusion:-

La résistance aux carbapénèmes est un nouveau défi que les bactéries dressent devant les acteurs de santé. Devant le risque de diffusion de ces résistances et le risque d'impasse thérapeutique, le laboratoire de bactériologie a un grand rôle à jouer en détectant ces ERC par des méthodes phénotypiques afin d'orienter les cliniciens et l'antibiothérapie. D'un autre côté la mise sur le marché de nouvelles molécules d'antibiotiques actives est plus que jamais nécessaire. Dans tous les cas, il faut appliquer strictement les règles d'hygiène et utiliser les antibiotiques disponibles à bon escient pour limiter la pression de sélection.

References:-

1. Normann P, Carrer A. Les carbapénémases des entérobactéries. Arch Pediatr 2010;17:S154-S162
2. Dalmolin TV, Bianchini BV, Rossi GG, Ramos AC, Gales AC, Trindade PA, Campos MM. Detection and analysis of different interactions between resistance mechanisms and carbapenems in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Braz J Microbiol. 2017 Feb 9. pii: S1517-8382(16)30251-9..
3. Perilli M, Bottoni C, Grimaldi A, Segatore B, Celenza G, Mariani M et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* harbouring blaKPC-3 and blaVIM-2 from central Italy. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013, 75, 218–221.
4. Wolff M, Joly-Guillou M.-L, Pajot O. Le point sur les carbapénèmes. Réanimation 2008, 17, 242—250.
5. Gulmez D, Woodford N, I. Palepou MF, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapénémases and outer membrane protein loss. International Journal of Antimicrobial Agents. 2008, 31, 523–526
6. Timothy R. Walsh. Emerging carbapenemases: a global perspective. International Journal of Antimicrobial Agents. 2010, 36S3, S8–S14.
7. Virgincar N, Iyer S, Stacey A, Maharjan S, Pike R, Perry C et al. *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in a district general hospital in the UK. J Hosp Infect, (2011) 78, 293-296.
8. I. El-Herte R, S. Kanj S, M. Matar G, F. Araj G. The threat of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Lebanon: An update on the regional and local epidemiology. J Infect and Public Health (2012) 5, 233—243.
9. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends in Molecular Medicine, May 2012, Vol. 18, N°5
10. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. International Journal of Medical Microbiology (2010) 300, 371–379
11. Naas T, Cuzon G, Truong HV, Nordmann P. Role of ISKpn7 and deletions in blaKPC gene expression. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep;56 (9):4753-9.
12. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing Bacteria. Lancet Infect Dis 2009; 9: 228–36.
13. Chevet K, Guyot K, Mellon G, Vidal B, Couzigou C, Misset B et al. Détection phénotypique d'une carbapénémase associée à une bêta-lactamase à spectre élargi chez *Klebsiella pneumoniae*. Médecine et maladies infectieuses (2012) 42, 33–35.
14. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall M.A. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapénémases in Enterobacteriaceae. International Journal of Antimicrobial Agents (2010) 36, 205–210.
15. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Multirésistance aux antibiotiques : L'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases. Revue francophone des laboratoires- février 2013 - 449 BIS, 35-37.
16. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Carbapénémases de type KPC : quel enjeu en microbiologie clinique ? Pathol Biol (2010) 58, 39–45.
17. Essayagh T, Karimou A, Elhamzaoui S. Carbapénémases chez *Klebsiella pneumoniae* : antibiogramme, E-test et test de Hodge. ABC Mai-Juin 2012, Volume 70, Numéro 3, 299-304, Article original.
18. Deshpande L.M, Rhomberg P.R, Sader H.S, Jones R.N. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: Report from the MYSTIC Program (1999–2005). Diagn Microbiol Infect Dis. (2006) 56, 367–372.
19. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. J Antimicrob Chemother. 2013 Feb; 68(2):317-21.
20. Baroud M, Dandache I, Araj GF, Wakim R, Kanj S, Kanafani Z et al. Underlying mechanisms of carbapenem resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates at a tertiary care centre in Lebanon: role of OXA-48 and NDM-1 carbapenemases. International Journal of Antimicrobial Agents. 2013 Jan; 41(1):75-9.

21. Saïdani M, Hammami S, Kammoun A, Slim A, Boutiba-Ben Boubaker I. Emergence of carbapenem-resistant OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Tunisia. J Med Microbiol. 2012 Dec; 61(Pt 12):1746-9.
22. Nazik H, Ongen B, Ilktac M, Aydin S, Kuvat N, Sahin A et al. carbapenem resistance due to Bla(OXA-48) among ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* isolates in a university hospital, Turkey. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2012 Sep; 43 (5):1178-85.
23. Ribeiro PC, Monteiro AS, Marques SG, Monteiro SG, Monteiro-Neto V, CoqueiroMM, Marques AC, de Jesus Gomes Turri R, Santos SG, Bomfim MR. Phenotypic and molecular detection of the bla (KPC) gene in clinical isolates from inpatients at hospitals in São Luis, MA, Brazil. BMC Infect Dis. 2016 Dec 7;16(1):737.