

A Trend of Antibiogram of *Escherichia Coli* Detected by VITEK ESBL Test in Recently Two Years

Yuntae Kim[†]

Department of Laboratory Medicine, Maryknoll Hospital, Busan 600-730, Korea

Extended spectrum β -lactamase (ESBL) generated *Enterobacteriaceae* including *Escherichia coli* is responsible for resisting antibiotics, which is clinical problem. This study was performed to investigate the isolation rates of 111 strains having positive of VITEK ESBL test 111 ESBL-strains in each month and season and statistically to determine their patterns of antibiotic test. One hundred eleven ESBL-strains were collected among 1,688 strains of *E. coli* isolated from various clinical specimen of one general hospital in Busan during 2002 to 2003. Month rates of ESBL-strains were 0% to 13.3%, while the seasonal rates were highest at autumns during two years. The resistance to ampicillin, cefazolin, azteronam, ceftriaxone, and cefepime were 100% in 2002. In ampicillin and cefazolin the resistances were 100% during the two years. There were significant differences of cefoxitin and piperacillin/tazobactam between the two years but not significant between specimens. Four groups were divided according to the pattern of resistance and then the highest group had 93~100% of the resistance to 8 drugs but not resistant to imipenem.

Key Words: Enzyme ESBL, β -lactamase, Multi-drug resistance, TEM, SHV, AmpC, VITEK

서 론

β -Lactamase는, 기질을 기준으로 하였을 때 amide, amidine 그리고 기타 C-N bond와 같이 β -lactam 항균제에 내포되어 있는 β -lactam ring을 가수 분해하는 효소 (EC 3. 5. 2. 6)로서 세균 내성의 주요한 원인 물질을 말한다 (Bush, 1989). β -lactamase는 plasmid를 매개로 하여 각 종 균종 혹은 균속 간에 항균제 내성을 전파하기도 하는데, 이런 종류의 β -lactamase에 안정적이라고 하여 임상에 도입되었던 항균제가 monobactam 제제, cephalosporin 제제 등과 같은 oxymino- β -lactam 항균제였다. 그러나, 이와 같은 항균제에도 내성을 갖게 하는 새로운 형태의 광범위 β -lactamase가 출현하였는데 이를 ESBL (Extended Spectrum β -lactamase)이라고 한다 (Bush et al., 1995). ESBL 생성균은 임상에서 가장 많이 사용되는 항균제인 β -lactam계열 항균제에 내성을 가짐으로써 매우 심각한 문제로 인식되고 있다 (Champs et al., 1991). ESBL의 유전자는 TEM-1형, TEM-2형 및 SHV-1형을 대표적이라고 할 수 있는데 (Chong et al., 1997; Gaussard et al., 1999) 이후 발견된 새로

운 표현형들은 이들 유전자에서 1~4개 정도의 아미노산이 치환되어 나타나는 점 돌연변이 (point mutation)로 인한 것이어서 ESBL 유전자의 발견 초기에는 그 분류체계가 상당히 혼란스러웠다. Bush 등은 이러한 점을 감안하여 발견되는 순서를 기준으로 일련번호를 부여하여 ESBL의 분류를 좀 더 체계화 시킬 것을 제안한 바도 있다 (Bush, 1989; Cho et al., 2003).

한편, ESBL에 관한 선행 연구들을 살펴보면, 'ESBL에 관련된 유전자에 관한 연구 (Osano et al., 1994; Hibbert et al., 1995; Shin et al., 2002)', 'ESBL에 관련된 단백질에 관한 연구 (NCCLS, 1994; Bradford et al., 1995; Kim et al., 2000)' 등이 주류를 이루고 있는데 이들 연구의 초점은 대부분 ESBL이라고 하는 효소와 유전자에 맞춰져 있다. 따라서 ESBL 생성균으로 인해 발생하는 '항균제 내성에 관한 연구' 또는 '항균제의 내성패턴에 관한 연구' 등 ESBL 생성균이 직접적으로 영향을 미치는 항균제에 관한 전향적인 연구는 거의 이루어지지 않고 있는 실정이다. 이에 저자들은 연구의 초점을 달리하여 ESBL 생성균으로 인해 발생하는 항균제의 내성에 관한 기초적인 연구 자료를 얻기 위하여 최근 2년간 부산시 소재 1개 종합병원에서 분리된 대표적인 ESBL 생성균주인 *Escherichia coli*를 대상으로 2년간의 ESBL 생성균주의 검출 빈도와 항균제 내성에 관한 패턴을 분석하였다.

* 논문 접수: 2004년 10월 4일

수정재접수: 2004년 11월 15일

[†] 교신저자: 김윤태, (우) 600-730 부산광역시 중구 대청동 4가 12번지, 메리놀병원 진단검사의학과 미생물실

Tel: 051-461-2522, Fax: 051-468-0466

e-mail: man171@hanmail.net

재료 및 방법

1. 대상 균주의 분리

2002년 1월부터 2003년 12월까지 부산시 소재 1개 종합병원의 임상 가검물로부터 분리·동정된 *E. coli* 총 1,688균주 중 VITEK ESBL test에서 양성을 보이는 111균주를 대상으로 하였다.

2. 항균제 감수성 시험 및 내성패턴의 분류

균주의 동정에는 VITEK GNI+card (bioMerieux VITEK, Marcy l'Eltoile, France)를 이용하였으며, 항균제 감수성 검사는 amikacin (AN), ampicillin (AM), ampicillin/sulbactam (AMS), azteronam (AZM), cefazolin (CZ), cefepime (FEP), cefoxitin (FOX), ceftriaxone (CTR), ciprofloxacin (CIP), gentamycin (GM), imipenem (IMI), piperacillin/tazobactam (TZP), tobramycin (TOB), trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT)이 포함되어 있는 VITEK GNS 433 card (bioMerieux VITEK, Marcy l'Eltoile, France)를 이용하여 실시하였으며, 검사결과에 따라 내성패턴을 분류하였다.

3. ESBL 생성균주의 검출

분리된 총 1,688균주 중 ESBL 생성균주로 의심이 가는 균주를 대상으로 하여 GNS 433 card의 4개의 well에 있는 cefotaxime (0.5 µg/ml), cefotaxime/clavulanic acid (각각 0.5 µg/ml, 4.0 µg/ml), ceftazidime (0.5 µg/ml), ceftazidime/clavulanic acid (0.5 µg/ml, 4.0 µg/ml)에 8×10^6 CFU/ml 농도의 균주 부유액을 접

종하고, 성장대조 well의 수치가 정점에 도달할 때까지 4~5 시간 VITEK reader/incubator에서 35°C로 배양하여 단독 약물만 들어 있는 well과 clavulanic acid가 첨가된 well에서의 성장을 비교하여 성장감소율이 50% 이상이면 ESBL을 생성하는 균주로 판정하여 검출하였다 (Christine et al., 2000; Lee, 2001; Cho et al., 2003).

4. ESBL 생성균주의 통계학적 분석

항균제감수성시험결과를 토대로 하여 항균제 종류별로 빈도분석을 시행하였고, 검체종류 및 검출연도별로 일원배치 분산분석 및 교차분석을 실시하였다. 일원배치분산분석에 있어서 유의수준은 $\alpha \leq 0.05$ 로 하였으며, 유의도의 신뢰성을 높이기 위하여 검체 종류 및 검출 연도를 변수로 하여 유의도를 검정하였다. 또한, 교차분석은 교차표를 이용하여 각각의 교차비를 구하였고, 95% 신뢰구간을 계산하여 1이 포함되지 않을 경우를 유의하다고 보았다. 통계학적 분석은 '한글 SPSS (SPSS for Window ver 10.1, SPSS Datasolution Inc, Korea)'를 이용하였다.

결 과

1. ESBL 생성균주의 검출 빈도 및 검체 특성

2년간 분리된 총 1,688균주의 *E. coli* 중 ESBL을 생성하는 균주는 111균주로 6.7%의 분리율을 보였는데, 분리된 111균주 중 2002년도에는 48균주, 2003년도에는 63균주가 분리되어 2003년도가 전년도에 비하여 다소 높게 분리되었다. 각 월별 분리율을 살펴보면 2003년도 9월에 13.3%로 2년 중

Table 1. Isolation rates of ESBL-producing *E. coli* for month&seasons

Seasons	Month	Isolation rates					
		2002 year		2003 year		Total	
		Number of ESBL/ <i>E. coli</i> (%)		Number of ESBL/ <i>E. coli</i> (%)		Number of ESBL/ <i>E. coli</i> (%)	
	Month	Seasons	Month	Seasons	Month	Seasons	
Spring	March	2/54 (3.7)		7/86 (8.1)		9/140 (6.4)	
	April	5/60 (8.3)		2/65 (3.1)		7/125 (5.6)	
	May	4/70 (5.7)		5/56 (8.9)		9/126 (7.1)	
Summer	June	5/71 (7.0)		6/67 (9.0)		11/138 (8.0)	
	July	5/74 (6.8)		0/68 (0.0)		5/142 (3.5)	
	August	1/69 (1.5)		8/77 (10.4)		9/146 (6.2)	
Autumn	September	4/52 (7.7)		10/75 (13.3)		14/127 (11.0)	
	October	6/57 (10.5)		7/82 (8.5)		13/139 (9.4)	
	November	6/67 (9.0)		7/97 (7.2)		13/164 (7.9)	
Winter	December	5/76 (6.6)		8/70 (11.4)		13/146 (8.9)	
	January	1/69 (1.5)		0/47 (0.0)		1/116 (0.9)	
	February	4/80 (5.0)		3/79 (3.8)		7/159 (4.4)	
Total	48/799 (6.0)		63/869 (7.3)		111/1668 (6.7)		

에 최고 높은 분리율을 보였고, 2003년도 1월과 6월은 0%를 나타내어 가장 분리율이 낮은 것으로 나타났다. 각 계절별 분리율에서는 2002년도와 2003년도 공히 가을에 가장 높은 분리율을 나타내었으며, 특히 2003년도의 경우에는 가장 높은 9.5%의 분리율을 나타내었다. 가을을 제외한 다른 계절에서는 분리율이 크게 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

ESBL을 생성하는 111균주를 검체별로 살펴보면, 소변검체에서 분리된 것이 2002년도에는 32.5%, 2003년도에는 40.5%가 분리되어 2년간 총 73%가 분리되었고, 농 (pus), 객담 (sputum) 등 소변을 제외한 기타의 검체들에서는 2002년도에 10.8%, 2003년도에는 16.2%를 나타내어 2년간 총 27%를 나타내어 소변검체보다는 작게 분리되었다 (Table 2).

2. 항균제 내성패턴과 통계학적 분석

항균제감수성시험결과를 이용하여 빈도분석과 일원배치 분산분석을 시행하였다. 먼저 빈도분석 결과를 살펴보면, ampicillin, cefazolin, azteronam, ceftriaxone 그리고 cefepime이

2002년도의 경우 100% 내성을 나타내었고, 이 중에서 ampicillin과 cefazolin은 2003년도에도 100% 내성을 보였다. 특히, 제4세대 cephalosporin 계열 항균제인 cefepime은 2003년도에 95.2%의 높은 내성율을 보였다. 그 밖에 carbapenem 계열 항균제인 imipenem은 MIC가 4 µg/ml 이하로 2년 연속 100% 감수성을 나타내었다 (Table 3).

일원배치 분산분석을 시행한 결과를 살펴보면, 각 검체를 종속변수로 선택한 분석에서는 모든 항균제에서 유의한 차이가 없는 것으로 나타났고, 반면에 각 연도를 종속변수로 선택한 분석에서는 cephamycin계열 항균제인 cefoxitin과 β-lactamase 억제제가 포함된 piperacillin/tazobactam에서 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 이 결과를 상기의 빈도분석 결과 (Table 3)와 비교하여 보면, cefoxitin은 2002년도의 내성율이 97.9%이었으나 2003년도에는 22.2%로 그 내성율에 있어 차이를 보임에 따라 나타난 결과라고 해석할 수 있고, piperacillin/tazobactam의 경우에는 2002년도의 내성율이 아닌 감수성율이 2.1%에서 2003년도에 52.5%로 급증함에 따라 나타난 결과로 해석된다 (Table 4).

항균제감수성시험결과를 토대로 하여 각 항균제별 내성율을 기준으로 이들 결과를 정렬하여 보면 서로 비슷한 내성율을 나타내는 각 항균제 간에 그룹을 형성하고, 이들이 일정한 패턴을 보여 준다는 것을 알 수 있었는데, 각 그룹을 각각 A, B, C, D group이라 임의로 이름 짓고 조사하였다.

A group은 내성율의 범위가 93~100%에 이르는 것으로 2002년도에는 AmAzmCzFepCtrFox의 패턴을 나타내었고, 2003년도에는 AmAzmCzFepCtr의 패턴을 나타내어 6종의 항균

Table 2. Prevalence of ESBL-producing *E. coli*

Specimen	Prevalence		Total n=111 (%)
	2002 year n=48 (%)	2003 year n=63 (%)	
Urine	36 (32.5)	45 (40.5)	81 (73.0)
Other ^{a)}	12 (10.8)	18 (16.2)	30 (27.0)
Total	48 (43.2)	63 (56.8)	111 (100.0)

^{a)}Other ; urethral discharge, wound, pus, sputum, gastric fluid etc

Table 3. Antimicrobial resistance of ESBL producing *E. coli* using VITEK system

Antimicrobial agents (resistance breakpoint, µg/ml)	Antimicrobial resistance rates								
	2002 year (n=48, %)			2003 year (n=63, %)			Total (n=111, %)		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
Amikacin (≥64)	27.1	-	72.9	27.0	-	73.0	27.0	-	73.0
Ampicillin(≥32)	100.0	-	-	100.0	-	-	100.0	-	-
Ampicillin/sulbactam (≥32/16)	72.9	27.1	-	69.8	28.6	1.6	71.2	27.9	0.9
Azteronam (≥32)	100.0	-	-	93.7	1.5	4.8	96.4	0.9	2.7
Cefazolin (≥32)	100.0	-	-	100.0	-	-	100.0	-	-
Cefepime (≥32)	100.0	-	-	95.2	3.2	1.6	97.3	1.8	0.9
Cefoxitin (≥32)	97.9	-	2.1	22.2	-	77.8	55.0	-	45.0
Ceftriaxone (≥64)	100.0	-	-	96.8	1.6	1.6	98.2	0.9	0.9
Cipfloxacin (≥4)	50.0	-	50.0	69.8	1.6	28.6	61.3	0.9	37.8
Gentamycin (≥16)	66.6	2.1	31.3	69.8	6.4	23.8	68.5	4.5	27.0
Imipenem (≥16)	-	-	100.0	-	-	100.0	-	-	100.0
Piperacillin/tazobactam (≥128/4)	15.5	83.3	2.1	12.6	35.0	52.4	13.5	55.9	30.6
Tobramycin (≥16)	54.2	18.7	27.1	63.5	9.5	27.0	59.5	13.5	27.0
SXT (≥4/76)	70.8	-	29.2	73.0	-	27.0	72.1	-	27.9

*Abbreviations: R, Resistant; I, Intermediate; S, Susceptible; SXT, Trimethoprim/sulfamethoxazole; Bold letter, The level of significance result to analysis by ANOVA

Table 4. The specimens and the years of *P* value at ANOVA

Antimicrobial agents	<i>P</i> value	
	for specimens	for years
Amikacin	0.506	0.991
Ampicillin	-	-
Ampicillin/Sulbactam	0.272	0.613
Azteronam	1.000	0.086
Cefazolin	-	-
Cefepime	1.000	0.152
Cefoxitin	0.283	0.000
Ceftriaxone	1.000	0.242
Ciprofloxacin	0.075	0.026
Gentamycin	0.274	0.536
Imipenem	-	-
Piperacillin/Tazobactam	0.274	0.000
Tobramycin	0.545	0.577
SXT	0.380	0.802

*Dash bar, be unable to test of homogeneity

제가 같은 결과를 보여 주었다. B group의 경우에는 2년 공히 AmsCipGmSxtTob의 패턴을 나타내었는데 이들의 내성율 범위는 54~73% 이었다. C group은 2002년도에는 AnTzp의 패턴이, 2003년도에는 AnTzpFox의 패턴을 각각 나타내었는데 내성율의 범위는 12~28%이었다. D group은 내성율의 범위가 0%인 Imi의 패턴을 2년 연속 나타내었다. 상기의 빈도분석과 분산분석 결과에서도 나타나듯이 cefoxitin의 경우에는 A group에서 C group으로 이동하는 현상을 보여 2003년도의 패턴이 달리 나타나는 결과로 이어졌다 (Table 5).

고 찰

ESBL을 생성하는 균주를 검출하는 방법으로는 NCCLS에서 제안한 방법 (NCCLS, 1994) 외에 이중디스크확산법, E-test, 분자생물학적 방법, 자동화기기를 이용한 방법 등이 있으며, 이 중 VITEK (bioMerieux, Inc., MO, USA) 자동화기기를 이용한 ESBL 생성균주의 검출법은 그 예민도와 특이도가 각각 99.5%, 100%로 매우 높음을 여러 연구자들 (Christine et al., 2000; Eva et al., 2000; Lee, 2001; Shin et al., 2002; Cho et al., 2003)이 보고하고 있어 본 연구에서도 ESBL 생성균주 판정시 선행 연구 결과를 참조하여 VITEK의 ESBL test 결과만으로 ESBL 생성균주를 판별하였다.

ESBL 생성균주의 연구에 있어서는 각 종 균종이 생산하는 β -lactamase라고 하는 효소 혹은 이들이 유래하게 되는 유전자와 관련된 부분의 연구는 활발하게 이루어지고 있으나, ESBL 생성균주의 분리율리 높아지는 시기, 장소 또는 연도별로 ESBL 생성균주의 분리율과 내성패턴은 어떤 상관관

Table 5. Antibiogram for the resistance range

Group	Pattern		Resistance range (%)
	2002 year	2003 year	
A	AmAzmCzFepCtrFox	AmAzmCzFepCtr	93~100
B	AmsCipGmSxtTob	AmsCipGmSxtTob	54~73
C	AnTzp	AnTzpFox	12~28
D	Imi	Imi	0

계가 있는 지에 등에 대한 거시적인 분석은 국내에서 거의 없다고 할 수 있다. 다만, WHO에서 Korean focal point and core laboratory로 지정한 세브란스병원 진단검사의학과의 세균내성연구소에서 Foal point Data (Lee, 2002~2003)로서 ESBL 생성균만을 대상으로 하지 않는 전체 그람음성간균에 관한 항균제 내성율에 관한 조사가 지속적으로 이루어지는 것이 전부라고 할 수 있다. 저자들은 이러한 점을 감안하여 초기 단계의 연구로써 주로 ESBL 생성균주가 직접적으로 영향을 미치게 되는 항균제를 중심으로 하여 ESBL 생성균주에 관하여 살펴보게 되었다.

최근 2년간 ESBL을 생성하는 *E. coli*의 분리율 (Table 1)은 각 월별로 다양하게 나타났으나, 이를 계절별로 정리하였을 때 일정한 패턴을 보여 주었다. 2년 공히 가을 (9월에서 11월까지로 임의 지정)에 분리율이 높게 나타났으며 특히, 2002년도 가을의 경우에 이러한 결과를 더 뚜렷하게 살펴볼 수 있었다. 2002년도 여름에 분리된 *E. coli*는 총 214균주였고, ESBL 생성균주는 이 중 11균주가 분리되어 5.1%의 분리율을 나타내었으나, 2002년도 가을의 경우에는 오히려 2002년 여름에 분리된 균주수보다 작은 총 176균주 중에서 16균주가 분리되어 2002년도 여름의 분리율 5.1%를 훨씬 상회하는 9.1%의 분리율을 보이고 있다는 것이다. 이것은 2003년 결과에서도 비슷하게 나타나는 것으로 보아 ESBL 생성균주의 활동이 주로 가을철일 것으로 추정할 수 있었다. 하지만, 이러한 관련성은 좀 더 전향적인 연구가 이루어진 뒤에야 밝혀낼 수 있을 것으로 보인다.

항균제감수성시험결과를 토대로 한 항균제내성율에 관한 분석에서는 ESBL이 penicillin, 협범위 cephalosporin 뿐만 아니라 cefotaxime, ceftazidime 등과 같은 광범위 cephalosporin과 monobactam 계열의 azteronam 등과 같은 항균제에 내성을 나타내며, 그 외 gentamycin, tobramycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, piperacillin/tazobactam, quinolone 등에도 내성을 보이지만 한편으로 imipenem, amikacin 등에는 높은 감수성을 보인다 (Kim et al., 2000; Fridkin, 2001; Lee et al., 2001)고 알려져 있던 선행연구결과 동일한 결과를 얻을 수 있었다. 한 가지 유의해야 할 점은 가장 최근에 임상에 보급된 제4세대 cephalosporin 계열의 항균제인 cefepime의 경우에도 2002년도는 100%, 2003년도는 95.2%의 내성율을 보여 ESBL 생

성균이 이미 심각할 정도로 만연해 있다는 것을 알 수 있었다는 점이다.

Fridkin의 연구결과에 의하면 여러 분야의 의학연구에서 결과의 통계적 유의성이 검토되지만 항균제 내성을 조사에 있어서는 환자군에 따라 내성율이 달리 나타날 수 있고, 또한 똑같은 환자군이더라도 없다고 할 수 있으므로 내성율이 조사된 자료는 그 자료를 조사한 대상군에 대해서만 적용해야 하며, 조사된 내성율을 가지고 어느 모집단의 내성율을 추정하는 것이 아니기 때문에 유의성 검정은 무의미하다고 하였다 (Fridkin, 2001). 본 연구에서도 이러한 점을 고려하여 일원배치 분산분석을 시행할 때 종속변수를 검체와 연도만을 선택하여 유의성을 검정하였지만, 통계분석을 통하여 위험인자 등을 분석한 국내연구사례를 찾아 볼 수는 없었다 (Moon et al., 2003).

빈도분석과 일원배치분산분석을 시행한 결과 (Table 3, 4)에 있어 검체를 종속변수로 선택한 경우에 항균제 내성율에 유의한 차이를 발견할 수 없었고, 연도를 종속변수로 선택한 결과에서는 항균제 내성율에 유의한 차이를 보이는 cefoxitin과 piperacillin/tazobactam을 찾아 낼 수 있었다. 이것은 향후 연구에서 데이터가 방대해 질 경우 항균제 내성율과 검체, 연도의 상관관계를 밝히는데 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

항균제내성율을 기준으로 찾아낸 항균제 내성 패턴 (Table 5)의 경우에 2002년도와 2003년도의 경우에 공히 내성패턴이 비슷하게 나타나는 것을 알 수 있었는데, 이러한 결과는 향후 전향적인 연구가 진행된다면 연도별로 ESBL 생성균이 나타내는 항균제 내성패턴에 관한 추적을 가능하게 하고 이를 통해 ESBL 생성균이 발생시키는 항균제 내성에 관하여 대비할 수 있는 기초자료로 활용가능하리라 생각된다.

이상의 내용들을 종합해 볼 때 ESBL에 관한 연구에 있어, 최첨단 기술의 자연과학적인 분야로 밝혀내어야 할 부분도 있지만 인문사회과학적인 분석도 고려되어 좀 더 다각적인 분석이 필요할 것으로 생각되었다. 연구결과들에 있어서는 좀 더 데이터베이스화가 이루어져 있지 않음으로서 생기는 아쉬움이 많이 남았다고 할 수 있어 향후 이 점에 대해서는 전향적인 연구가 필요하다는 것을 알 수 있었다.

REFERENCES

- Bradford P, Urban C, Jaiswal N, Mariano N, Rasmussen R, Projan S, Rahal J, Bush K. SHV-7, A novel cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase, identified in *Escherichia coli* isolates hospitalized nursing home patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995. 39: 899-905.
- Bush K. Minireviews, Characterization of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989. 33: 259-263.
- Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995. 39: 1211-1233.
- Chong Y, Lee K, Okamoto R, Inoue M. Characteristics of Extended-spectrum β -lactam Hydrolyzing Activity of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains Isolated from Clinical Specimens. *Korean Soc Infection.* 1997. 29: 477-485.
- Christine C, Michek P, Ellen S, Carole S, Keneth S, Jean-Marc. Eugene SJr. Ability of the VITEK 2 Advanced Expert System To Identify β -lactam Phenotypes Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol.* 2000. 38: 570-574.
- Cho EH, Lee NY. Antibiogram of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Detected by Vitek ESBL Test. *Korean J Clin Pathol.* 2003. 6: 47-51.
- De Champs C, Sirot D, Chanal C, Poupart M, Dumas P, Sirot J. Concomitant dissemination of three extended-spectrum β -lactamases among different Enterobacteriaceae isolated in French hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991. 27: 441-457.
- Eva T, Panagiota G, Danai S, Veneta L, Anastassia K, Athanassios T. Detection of Extended-Spectrum β -lactamases in Clinical Isolates of *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes*. *J Clin Microbiol.* 2000. 38: 542-546.
- Fridkin S. Comparing antibiotic use and resistance data across hospitals. *APUA Newsletter.* 2001. 19: 1.
- Gaussard S, Courvalin P. Updated sequence information for TEM β -lactamase genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999. 43: 367-370.
- Hibbert-Rodgers L. Heritage, Gascoyne M, Binzi P, Hawkey N, Todd I, Lewis J, Bailey C. Molecular epidemiology of ceftazidime resistant Enterobacteriaceae from patients on a pediatric oncology ward. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995. 36: 65-82.
- Lee BY, Jeong SH, Jeong TS, Nam HJ, Ji JH, Hong YR. Detection of Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with the Vitek GNS 121 Card. *Korean J Clin Pathol.* 2001. 21: 350-354.
- Pitout J, Moland E, Sanders C, Thomson K, Fitzsimmons S. β -lactamases and detection of β -lactam resistance in *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997. 41: 35-39.
- Kim YT, Lee HG. Extended-Spectrum β -lactamase Typing of *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Clinical specimen in Pusan. *Korean J Microbiol.* 2000. 36: 221-227.

Lee KW. Focal point data. Antimicrobial Resistance Newsletter. 2002-2003: 37-44.

NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 5th informational supplement. NCCLS document M100-S7. 1994. NCCLS, 771 East Lancaster Avenue, Villanova, Pennsylvania. 19085.

Moon HW, Lee MA, Lee SJ. Risk factors for Extended-Spectrum β -lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolated from Children with Urinary Tract Infections. Korean J Clin Pathol. 2003. 6: 132-138.

Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, Yoshimura F, Kato N. Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolates of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1994. 38: 71-78.

Shin KS, Son BA. Comparison of Vitek ESBL Test and Other Methods for Detection Extended-spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species. Korean J Clin Pathol. 2002. 22: 21-26.