

KHẢO SÁT SỰ HIỆN DIỆN *ESCHERICHIA COLI* SINH β -LACTAMASE PHỔ RỘNG TRÊN GÀ KHỎE Ở TỈNH VĨNH LONG

Bùi Thị Lê Minh, Lưu Hữu Mạnh, Nguyễn Nhật Xuân Dung
Khoa Nông nghiệp & Sinh học ứng dụng, Đại học Cần Thơ

TÓM TẮT

Nghiên cứu này được thực hiện để xác định sự hiện diện của *E. coli* sinh β -lactamase phổ rộng (ESBL) và gen mã hóa ESBL trên 120 mẫu phân của gà khỏe thu từ 24 hộ chăn nuôi ở tỉnh Vĩnh Long. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 34,16% (41/120) mẫu dương tính với *E. coli* sinh ESBL. 101 chủng *E. coli* sinh ESBL được chọn để kiểm tra tính nhạy cảm đối với 13 loại kháng sinh bằng phương pháp khuếch tán trên thạch. Kết quả kiểm tra cho thấy các chủng của *E. coli* sinh ESBL đề kháng cao với cefaclor (96,04%), ampicillin (92,08%), cefuroxime (86,14%), trimethoprim+sulfamethoxazole (71,29%), streptomycin (69,31%), ofloxacin (58,4%), gentamicin (54,45%) và norfloxacin (52,48%). Tuy nhiên, các chủng vi khuẩn này còn nhạy cảm cao đối với amikacin (99,01%), doxycycline (90,09%) và fosfomycin (82,18%). Ba mươi chủng vi khuẩn đa kháng được chọn để xác định các gen bla CTX-M, bla TEM và bla SHV mã hóa β -lactamase phổ rộng bằng phương pháp PCR. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 22 chủng vi khuẩn chứa ít nhất một gen mã hóa β -lactamase phổ rộng và có 8 chủng vi khuẩn không phát hiện các gen này. Tỷ lệ các gen bla CTX-M và bla TEM hiện diện phổ biến trong các chủng vi khuẩn được kiểm tra (lần lượt là 70% và 46,67%). Gen bla SHV hiện diện với tỷ lệ thấp (6,67%). Đây là những kết quả đầu tiên về *E. coli* sinh ESBL phân lập từ gà khỏe tại tỉnh Vĩnh Long.

Từ khóa: *Escherichia coli*, ESBL, bla SHV, bla TEM, bla CTX-M, Đề kháng kháng sinh, Gà khỏe, Tỉnh Vĩnh Long

Investigation on the presence of *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase isolated from healthy chicken in Vinh Long province

Bui Thi Le Minh, Luu Huu Manh, Nguyen Nhut Xuan Dung

SUMMARY

This study was carried out to determine the presence of *E. coli* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and ESBL encoded gene from 120 fecal samples of the healthy chickens, which were collected from 24 chicken raising households in Vinh Long province. The studied result showed that 34.16% (41/120) of the samples contained *E. coli* producing ESBL. 101 *E. coli* strains producing ESBL were selected for the investigation of their susceptibility to 13 antibiotics by the disc diffusion method. The resistance of the *E. coli* strains producing ESBL was most frequently observed to cefaclor (96.04%), ampicillin (92.08%), cefuroxime (86.14%), trimethoprim+sulfamethoxazole (71.29%), streptomycin (69.31%), ofloxacin (58.4%), gentamicin (54.45%) and norfloxacin (52.48%). However, these *E. coli* strains were highly sensitive with amikacin (99.01%), doxycycline (90.09%) and fosfomycin (82.18%). 30 multi-resistant isolates were selected for determination of bla CTX-M, bla TEM and bla SHV genes by polymerase chain reaction (PCR) with the specific primers. The tested result showed that 22 isolates contained at least one ESBL encoded gene and these genes were not detected in 8 isolates. The Bla CTX-M and bla TEM genes were frequently detected in the tested *E. coli* isolates (70% and 46.67% respectively). Only 6.67% *E. coli* containing the bla SHV gene was detected. This is the first report for the *E. coli* strains producing ESBL from the healthy chickens in Vinh Long province.

Keywords: *Escherichia coli*, ESBL, bla SHV, bla TEM, bla CTX-M, Antibiotic resistance, Healthy chicken, Vinh long province

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự đề kháng kháng sinh do vi khuẩn sinh β -lactamase phổ rộng (extended-spectrum β -lactamase: ESBL) là vấn đề đang được quan tâm do ESBL có khả năng thủy phân các penicillin, cephalosporin từ thế hệ I đến thế hệ III và monobactam ngoại trừ carbapenem làm cho vi khuẩn đề kháng lại với các kháng sinh này trên cả người và vật nuôi (Paterson, 2005). Điều này đã gây ra không ít khó khăn cho công tác điều trị, gây tổn thất và giảm hiệu quả kinh tế cho ngành chăn nuôi. Hiện nay trên thế giới đã có rất nhiều công trình nghiên cứu về sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL trên gà. Theo Annemieke Smet *et al.* (2008) kết quả nghiên cứu tại Đức có 27,2% (133/489) mẫu phân gà khỏe có sự hiện diện của *E. coli* sinh ESBL. Một nghiên cứu gần đây của Eze Emmanuel *et al.* (2013) tại bang Ebonyi ở Nigeria trên 200 mẫu swab phân và ổ nhớt gà thịt, cho kết quả sự hiện diện của *E. coli* ESBL là 36%. Tuy nhiên tại Việt Nam các nghiên cứu về vấn đề này đa phần chỉ thực hiện trên người ở những bệnh viện lớn, có rất ít nghiên cứu về *E. coli* sinh ESBL trên vật nuôi nói chung và trên gà nói riêng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu xác định sự hiện diện của *E. coli* sinh ESBL trên gà ở một số hộ chăn nuôi gà tại tỉnh Vĩnh Long, xác định sự hiện diện một số gen qui định khả năng sinh ESBL gây ra sự đề kháng kháng sinh nhóm β -lactam trên gà.

II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

120 mẫu phân gà được thu thập từ 60 gà thịt và 60 gà đẻ khỏe ở 24 hộ chăn nuôi tại 4 huyện gồm Long Hồ, Mang Thít, Tam Bình và Bình Tân - tỉnh Vĩnh Long. Mẫu phân được cấy trên môi trường MacConkey agar có bổ sung ceftazidime 2mg/l, ủ ở 37°C trong 24 giờ. Sau

nuôi cấy, các khuẩn lạc *E. coli* điển hình được khẳng định bằng kiểm tra sinh hóa indol, methyl red, voges proskauer và citrate. Việc xác định vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL bằng phương pháp đĩa kết hợp gồm ceftazidime (30 μ g) và ceftazidime (30 μ g) + clavulanic acid (10 μ g) cùng với cefotaxime (30 μ g) và cefotaxime (30 μ g) + clavulanic acid (10 μ g), thử nghiệm dương tính nếu đường kính của đĩa có clavulanic acid ≥ 5 mm so với đĩa không có clavulanic acid (CLSI, 2014).

Các chủng vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL phân lập được sử dụng để thực hiện kháng sinh đồ bằng phương pháp khuếch tán trên thạch. Mười ba loại kháng sinh sử dụng trong nghiên cứu gồm cefuroxime (30 μ g), cefaclor (30 μ g), gentamicin (10 μ g), streptomycin (10 μ g), kanamycin (30 μ g), amikacin (30 μ g), tetracycline (30 μ g), doxycycline (30 μ g), norfloxacin (10 μ g), ofloxacin (5 μ g), fosfomycin (50 μ g), trimethoprim + sulfamethoxazole (1,25/23,75 μ g). Kết quả xác định mức độ nhạy cảm, trung gian và kháng theo tiêu chuẩn CLSI (2014).

Các chủng *E. coli* sinh ESBL đa kháng được chọn để xác định gen mã hóa ESBL. Mẫu DNA của vi khuẩn được chiết tách bằng đun cách thủy khuẩn lạc trong nước cất khử ion ở 100°C trong 10 phút. Nghiên cứu sử dụng cặp mồi F: 5'-ATGAGTATTCAACATTTC-CG-3' và R: 5'-TTACTGTCATGCCATCC-3' để khuếch đại đoạn gen bla TEM có chiều dài 351 bp (Rasheed *et al.*, 2000); cặp mồi F: 5'-ACTGAATGAGGCGCTTCC-3' và R: 5'-ATCCCGCAGATAAATCACC-3' để khuếch đại đoạn gen bla SHV có chiều dài 297 bp (Gniadkowski *et al.*, 1998) và cặp mồi F: 5'-CGCTTTGCGATGTGCAG-3' và R: 5'-AC-CGCGATATCGTTGGT-3' để khuếch đại đoạn gen bla CTX-M có chiều dài 550 bp (Bonnet *et al.*, 2000). Phản ứng khuếch đại DNA được thực hiện trong một chu trình nhiệt: tiền biến tính ở 95°C trong 4 phút, theo sau là 35 chu kỳ gồm biến tính ở 94°C trong 1 phút, gắn mồi ở 42°C trong 1 phút, kéo dài

ở 72°C trong 7 phút. Sản phẩm PCR được điện di trên thạch agarose 1,5% ở 100V trong 3 giờ cho đến khi DNA ladder đạt được $\frac{3}{4}$ chiều dài gel (Mary Ann H. Lucena *et al.*, 2012). Sau điện di, nhuộm gel bằng dung dịch ethidium bromid 1% trong 30 phút rồi rửa bằng nước cất trong 15 phút, chụp ảnh gel dưới tia UV.

Số liệu được phân tích thống kê bằng Chi square test, sử dụng Minitab version 16.0.

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Kết quả khảo sát sự hiện diện của *E. coli* sinh ESBL trên gà khỏe

Kết quả trình bày ở bảng 1

Bảng 1. Tỷ lệ hiện diện của vi khuẩn *E. coli* và *E. coli* sinh ESBL trên gà khỏe tại tỉnh Vĩnh Long

Loại gà	Số mẫu khảo sát	<i>E. coli</i>		<i>E. coli</i> ESBL	
		Số mẫu dương tính	Tỷ lệ dương tính (%)	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ dương tính (%)
Gà thịt	60	58	96,66	10	16,66 ^a
Gà đẻ	60	58	96,66	31	51,66 ^b
Tổng	120	116	96,66	41	34,16

^{a,b}: Những giá trị mang chữ cái khác nhau trên cùng một cột thể hiện sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ *E. coli* sinh ESBL trên gà khỏe là 34,16%, trong đó gà đẻ có tỷ lệ dương tính là 51,66%, cao hơn ở gà thịt là 16,66% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($P = 0,000$). Theo Hồ Thị Việt Thu (2012) *E. coli* gây bệnh có thể lan truyền qua trứng do gà mẹ bị nhiễm, hoặc trứng bị vậy nhiễm từ phân, do đó cần thu nhặt trứng thường xuyên, giữ cho ổ đẻ sạch sẽ, loại bỏ những trứng dính phân hoặc trứng bị nứt, cần sát trùng vệ sinh trứng trong vòng 2 giờ sau khi đẻ, đảm bảo nhiệt độ úm cho gà con và bổ sung đầy đủ chất dinh dưỡng. Ngoài ra theo Hetty Blaak *et al.* (2013), vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL không chỉ hiện diện trên gà mà còn có thể truyền sang người thông qua môi trường xung quanh như trong nguồn nước và các động vật khác ở khu vực chăn nuôi mà điển hình là ruồi, vì thế khuyến cáo người chăn nuôi cần thường xuyên vệ sinh sát trùng chuồng trại định kỳ để hạn chế sự hiện diện

của vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL ngoài môi trường. Ngoài ra trong phân gà gồm có *E. coli* thường trú và *E. coli* gây bệnh (Avian pathogenic *Escherichia coli*: APEC). Khi sức đề kháng của gà bị giảm sút, *E. coli* gây bệnh sẽ phát triển mạnh, từ ruột già xâm nhập và gây bệnh cho các cơ quan khác.

3.2 So sánh tỷ lệ *E. coli* sinh ESBL trên gà khỏe giữa các huyện ở tỉnh Vĩnh Long

Kết quả ở bảng 2 cho thấy gà khỏe ở huyện Mang Thít, Long Hồ, Tam Bình và Bình Tân có tỷ lệ hiện diện *E. coli* sinh ESBL lần lượt là 54,16%, 35,42%, 29,16% và 16,66%. Qua so sánh thống kê về tỷ lệ *E. coli* sinh ESBL phân lập được giữa các huyện, khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

Theo báo cáo sơ kết 6 tháng đầu năm 2014 của Sở Nông nghiệp và Phát triển nông thôn tỉnh Vĩnh Long, tổng đàn gà của toàn tỉnh trên 3 triệu con, tăng 24,7% so với cùng kỳ năm 2013. Trong đó, huyện Mang Thít có tổng đàn gà cao nhất với 1.008.300 con, huyện Long Hồ có

Bảng 2. Tỷ lệ hiện diện vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL trên gà khỏe theo huyện

Huyện	Tổng số mẫu	Gà thịt			Gà đẻ			Tỷ lệ chung (%)
		Số mẫu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)	
Mang Thít	24	12	4	33,33	12	9	75	54,16 ^a
Long Hồ	48	24	3	12,5	24	14	58,33	35,41 ^{ab}
Tam Bình	24	12	2	16,66	12	5	41,66	29,16 ^b
Bình Tân	24	12	1	8,33	12	3	25	16,66 ^b
Tổng	120	60	10	16,66	60	31	51,66	

^{a,b}: Những giá trị mang những chữ cái khác nhau trên cùng một cột thể hiện sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

545.800 con, huyện Tam Bình 717.200 và huyện Bình Tân là 291.100 con (Chi cục Thú y tỉnh Vĩnh Long, 2014). Jonas Ghyselinck (2008) cho rằng với số lượng lớn đàn gia súc, gia cầm tập trung trong một khu chăn nuôi sẽ tạo điều kiện cho vi sinh vật có thể lây truyền giữa các cá thể trong đàn với nhau và ảnh hưởng đến toàn đàn. *E. coli* đề kháng kháng sinh có thể tồn tại trong môi trường, các nhân tố plasmid và transposon

là các vector truyền tải gen đề kháng kháng sinh phổ biến, từ đó vi khuẩn *E. coli* có thể nhận được gen đề kháng kháng sinh thông qua truyền tải ngang. Vì vậy, Mang Thít là huyện tập trung đàn gà lớn nhất nên tỷ lệ hiện diện *E. coli* sinh ESBL cao hơn các huyện khác.

3.3 Kết quả kiểm tra độ nhạy của *E. coli* sinh ESBL đối với kháng sinh

Bảng 3. Tỷ lệ *E. coli* sinh ESBL đề kháng với kháng sinh

Tên kháng sinh	Số chủng kiểm tra (n=101)					
	Nhạy		Trung gian		Kháng	
	Số chủng	Tỷ lệ (%)	Số chủng	Tỷ lệ (%)	Số chủng	Tỷ lệ (%)
Ampicillin	3	2,97	5	4,95	93	92,08
Cefuroxime	12	11,88	2	1,98	87	86,14
Cefaclor	4	3,96	0	0	97	96,04
Gentamicin	42	41,58	4	3,96	55	54,45
Streptomycin	17	16,83	14	13,86	70	69,31
Kanamycin	57	56,44	5	4,95	39	38,61
Amikacin	100	99,1	1	0,99	0	0
Tetracycline	65	64,36	28	27,72	8	7,92
Doxycycline	91	90,09	9	8,91	1	0,99
Norfloxacin	39	38,61	9	8,91	53	52,48
Ofloxacin	35	34,7	7	6,93	59	58,4
Fosfomycin	83	82,18	2	1,98	16	15,84
Trimethoprim+sulfamethoxazole	27	26,73	2	1,98	72	71,29

Kết quả bảng 3 cho thấy vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL nhạy cảm cao với amikacin 99,1%, doxycycline 90,09% và fosfomycin 82,18%; trong khi đó đề kháng rất cao với các kháng sinh nhóm β -lactam, cụ thể là cefaclor 96,04%, ampicillin 92,08%, cefuroxime 86,14%. Kết quả bảng 3 cũng cho thấy vi khuẩn còn đề kháng cao với trimethoprim+sulfamethoxazol 71,29% và streptomycin 69,31%. Cơ chế kháng thuốc phổ biến nhất của các vi khuẩn đường ruột gram âm với kháng sinh nhóm β -lactam là sinh

β -lactamase, chúng có khả năng phá hủy vòng β -lactam của các kháng sinh penicillin, cephalosporin bao gồm cả thế hệ thứ 3 và 4, monobactam (Paterson, 2005). Tuy nhiên các β -lactamase này bị bất hoạt bởi các chất ức chế β -lactamase là clavulanic acid, tazobactam và sulbactam, do đó có thể phối hợp kháng sinh β -lactam với các chất ức chế β -lactamase này sẽ chống được sự đề kháng của các vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL.

3.4 Kết quả khảo sát sự hiện diện gen bla CTX-M, bla TEM và bla SHV

Bảng 4. Tỷ lệ hiện diện kiểu gen bla CTX-M, bla TEM và bla SHV

Gen	Số chủng vi khuẩn kiểm tra (n=30)	
	Số chủng vi khuẩn dương tính	Tỷ lệ (%)
bla CTX-M	21	70
bla TEM	14	46,67
bla SHV	2	6,67
Khác	8	26,67

Ghi chú: Khác là không phát hiện gen bla CTX-M, bla TEM và bla SHV

Bảng 4 cho thấy 30 chủng *E. coli* sinh ESBL đa kháng được chọn để xác định gen mã hóa ESBL thì sự hiện diện của gen bla CTX-M là phổ biến (70%), kế đến là gen blaTEM (46,67%) và gen bla SHV có tỷ lệ hiện diện thấp (6,67%). Trong đó có 43,33% (13/30) chủng vi khuẩn mang đồng thời hai kiểu gen bla TEM và bla CTX-M, và 3,33% (1/30) chủng vi khuẩn mang đồng thời ba kiểu gen bla TEM, bla CTX-M và bla SHV. Điều đó cho thấy khả năng đề kháng kháng sinh do *E. coli* sinh ESBL càng nghiêm trọng, gây khó khăn cho công tác điều trị bệnh nhiễm khuẩn do *E. coli*, nhất là giải thích được vì sao việc sử dụng các cephalosporin phổ rộng kém hiệu quả.

Kết quả nghiên cứu của Hồ Thị Kim Hoa và ctv. (2013) trên 15 mẫu phân gà cho thấy sự hiện diện của gen bla TEM là 93,33% (14/15), bla SHV là 13,33% (2/15), các mẫu dương tính với bla SHV đều dương tính với bla TEM và không

phát hiện gen bla CTX-M. Như vậy, so với kết quả nghiên cứu tại Vĩnh Long thì gen bla CTX-M phát hiện với tỷ lệ cao và gen bla SHV phát hiện với tỷ lệ thấp, điều này cho thấy địa điểm nghiên cứu khác nhau thì tỷ lệ hiện diện của các gen đề kháng kháng sinh cũng khác nhau. Vì vậy cần có các nghiên cứu gen đề kháng kháng sinh ở các vùng miền khác nhau ở Việt Nam để có số liệu dịch tễ về các gen đề kháng kháng sinh trên gà.

IV. KẾT LUẬN

Đây là báo cáo đầu tiên ở tỉnh Vĩnh Long cho thấy có sự hiện diện của vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL trong đàn gà của tỉnh. Kết quả kiểm tra tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với một số loại kháng sinh sẽ là cơ sở giúp cho người chăn nuôi chọn lựa kháng sinh trong điều trị bệnh cho gà.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Annemieke Smet, An Martel, Davy Persoons, Jeroen Dewulf, Marc Heyndrickx, Boudewijn Catry, Lieve Herman, Freddy Haesebrouck, and Patrick Butaye, 2008. Diversity of Extended-Spectrum β -Lactamases and Class C β -Lactamases among Cloacal *Escherichia coli* Isolates in Belgian Broiler Farms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 52, No. 4, pp 1238 – 1243.
2. Bonnet R., Sampaio J.L.M., Labia R., De Champs C., Sirot D., Chanal C., Sirot J., 2000. A novel CTX-M β -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant Enterobacteriaceae isolated in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44 (7):1936-1942.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI], 2014. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute*. M100-S24, 34 (1): 50-57&110-112.
4. Chi cục Thú y tỉnh Vĩnh Long, 2014. Báo cáo sơ kết công tác chăn nuôi - thú y 6 tháng đầu năm 2014 và Kế hoạch 6 tháng cuối năm 2014 (Báo cáo số 91/BC-CCTY ngày 12 tháng 6 năm 2014).
5. Eze Emmanuel, Nwakeze Emmanuel, Oji Anthonia, Ejikeugwu Chika, Iroha Ifeanyi-chukwu, 2013. Microbiological investigation of *Escherichia coli* isolates from cloacal and fecal swabs of broiler chickens for extended spectrum beta lactamase (ESBL) enzymes. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, Volume 7, Issue 5, pp 96 - 99.
6. Gniadkowski Marek, Pawel Grzesiowski, Pawel Grzesiowski, Andwaleria Hryniewicz, 1998. Outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric hospital, in Warsaw, Poland: clonal spread of the TEM-47 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing strain and transfer of a plasmid carrying the SHV-5-like ESBL-encoding gen. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42(12):3079-3085.
7. Hetty Blaak, Raditijo A. Hamidjaja, Angela H. A. M. van Hoek, Lianne de Heer, Ana Maria de Roda Husman and Franciska M. Schets, 2013. Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* on Flies at Poultry Farms. *Applied and Environmental Microbiology*, January 2014, Volume 80, Number 1, pp 239–246.
8. Hồ Thị Kim Hoa, Huỳnh Thị Xuân Thắm, Cao Nhật Dung, Lê Hữu Ngọc, 2013. Phát hiện sự hiện diện một số gen nhóm β -lactamase phổ rộng (ESBLs) ở vi khuẩn trong nước thải chăn nuôi. *Khoa học kỹ thuật thú y*, số 3.
9. Hồ Thị Việt Thu, 2012. Bệnh gia cầm. Nhà xuất bản Đại học Cần Thơ. Trang 52 – 55.
10. Jonas Ghyselinck, 2008. Antimicrobial resistance in human and broiler chicken *Escherichia coli* isolates. Faculty of Sciences Department of Biochemistry, Physiology and Microbiology Laboratory for Microbiology.
11. Mary Ann H. Lucena, Ephrime B. Metillo, and Jose M. Oclarit, 2012. Prevalence of CTX-M Extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae at a Private Tertiary Hospital in Southern Philippines. *Philippines Journal of Science*. 141 (1): 117-1201.
12. Paterson, D.L. and R.A. Bonomo, 2005. Extended spectrum beta-lactamase: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 18(4), pp. 657-686.
13. Rasheed J.K., Anderson G.J., Yigith H., Queenan A.M., Doménech-Sal Sánchez A., Swenson J.M., Biddle J. W., Jacoby G. A., Tenover F. C., 2000. Characterization of the extended-spectrum β -lactamase reference strain, *Klebsiella pneumoniae* K6 (ATCC 70063), which produces the novel enzyme SHV-18. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44 (9): 2382-2388.

Nhận ngày 3-5-2015

Phản biện ngày 1-8-20015