

**IDENTIFIKASI GEN OXA-48 PENYANDI RESISTENSI
KARBAPENEM PADA *Klebsiella pneumoniae* DAN *Escherichia coli*
DI Rumah Sakit Umum Pusat Muhammad Hoesin Palembang**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Muhammad Fitrizal
04011381520089

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2018



PERSETUJUAN UNTUK SIDANG SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini, komisi pembimbing skripsi dari mahasiswa:

Nama : Muhammad Fitrizal
NIM : 04011381520089
Judul Skripsi : Identifikasi Gen OXA-48 penyandi Resistensi Karbapenem pada *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* di Rumah Sakit Umum Pusat Muhammad Hoesin

dengan ini menyatakan bahwa skripsi ini sudah layak untuk disidangkan pada:

Hari/Tanggal : Jumat, 18 Januari 2019
Pukul : 14.00 - Selesai
Tempat : tutor 6

Palembang, 16 Januari 2019

Pembimbing I

dr. Ella Amalia, M.biomed
NIP. 198410142010122007

Pembimbing II

dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 198812132014042001

Mengetahui,
Koordinator Blok Skripsi

dr. Tri Suciati, M. Kes
NIP. 198307 142009 122 004

PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2019
Yang membuat pernyataan,

(Muhammad Fitrizal)

ABSTRAK

IDENTIFIKASI GEN OXA-48 PENYANDI RESISTENSI KARBAPENEM PADA *Klebsiella pneumoniae* DAN *Escherichia coli* DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Muhammad Fitrizal, Januari 2019, 67 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: OXA-48 merupakan β -laktamase kelas D yang tidak dihambat oleh asam klavulanat, tazobactam dan sulbaktam, karena aktivitas mereka mungkin dihambat secara in vitro oleh NaCl. Beberapa enzim b-laktamase menghidrolisis karbapenem dan karena itu didefinisikan sebagai hidrolisis karbapenem kelas D b-laktamase. Isolat *Klebsiella pneumoniae* yang resisten karbapenem ditemukan di Istanbul, Turki, pada tahun 2001. OXA-48 memproduksi isolat yang memiliki kemampuan untuk resisten terhadap banyak obat dan menunjukkan resisten yang sangat tinggi untuk semua β -laktam, termasuk *cephalosporins* spektrum luas, *cephamycins*, *monobactam* dan *carbapenems*. Gen OXA-48 ditemukan di plasmid. Resistensi antibiotik adalah fenomena yang mengikuti berbagai penemuan antibiotik dimana terdapat kemampuan adaptasi yang sangat baik bagi bakteri yang di terapi dengan berbagai antibiotik. Sehingga bakteri memiliki kemampuan bermutasi sebagai mekanisme pertahanan hidup. Penelitian ini merupakan studi prevalensi untuk mengidentifikasi keberadaan gen OXA sebagai penyandi *carbapenem* pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk mengkonfirmasi secara genotip kasus resistensi yang ada di rumah sakit terutama di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Isolat bakteri berasal dari pasien infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* pada periode September—November 2017 yang diidentifikasi menggunakan Vitek 2 Compact. Dilakukan pendeteksian gen bla_{OXA-48} dengan PCR yang dilanjutkan dengan visualisasi melalui elektroforesis. Hasil deteksi lalu dianalisis dengan membandingkan pola resistensi antibiotik.

Hasil: Dari 24 sampel yang di uji didapatkan 1 (4,7%) sampel yang positif dari bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan tidak ditemukannya gen positif pada *Escherichia coli*.

Kesimpulan: Penelitian ini mengidentifikasi 1 (4,2%) sampel yang memiliki gen OXA-48 yang positif sedangkan 23 (95,8%) sampel yang memiliki gen OXA-48 yang negatif.

Kata Kunci. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, OXA-48, karbapenem

ABSTRACT

IDENTIFICATION GEN OXA-48 ENCODING CARBAPENEM RESISTANCE IN *Klebsiella pneumoniae* AND *Escherichia coli* IN RUMAH SAKIT UMUM PUSAT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Muhammad Fitrizal, January 2019, 67 pages)

Medical Faculty of Sriwijaya University

Latar Belakang: OXA-48 is a class D β -lactamase which is not inhibited by clavulanic acid, tazobactam and sulbactam, because their activity may be inhibited in vitro by NaCl. Some β -lactamase enzymes hydrolyze carbapenem and are therefore defined as hydrolysis of β -lactamase class D carbapenem. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates were found in Istanbul, Turkey, in 2001. OXA-48 produces isolates that have the ability to fight drugs and cause very beneficial resistance to β -lactams, including widely available cephalosporins, cephamycins, and monobactone and carbapenem. The OXA-48 gene is found on plasmids. Antibiotic resistance is a phenomenon taken from the discovery of antibiotics where there is a very good adaptability for bacteria which are treated with various antibiotics. It has bacteria that have the ability to mutate as a protection for survival. This study is a case study involving the OXA gene as an encoder for carbapenem in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* using the Polymerase Chain Reaction (PCR) method to use genotypes used in hospitals that can be used in Dr. RSUP. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Bacterial isolates derived from patients with *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* infections in the period September-November 2017 were identified using Vitek 2 Compact. bla_{OXA-48} gene was detected by PCR, followed by visualization through electrophoresis. The detection results were then analyzed by comparing the pattern of antibiotic resistance.

Hasil: From 24 samples tested only 1 (4.7%) positive samples were obtained from the bacterium *Klebsiella pneumoniae* and no positive gene was found in *Escherichia coli*.

Kesimpulan: This study identified 1 (4.2%) samples that had a positive OXA-48 gene while 23 (95.8%) samples had a negative OXA-48 gene.

Kata Kunci. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, OXA-48, carbapenem

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas karuniaNya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Identifikasi Gen OXA-48 Penyandi Resistensi Karbapenem Pada *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* di Rumah Sakit Umum Pusat Muhammad Hoesin Palembang”, yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan Sarjana Kedokteran.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Ella Amalia, M. Kes sebagai pembimbing I dan dr. Nita Parisa, M.Bmd sebagai pembimbing II atas waktu dan tenaganya, serta dengan sabar membimbing penulis hingga akhirnya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed dan dr. Riana Puspita Rasyid, M.biomed sebagai dosen penguji atas ilmu dan masukan-masukan yang membangun.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Mama dan Papa, yang selalu setia memberi semangat, doa, kasih sayang dan uang kuliah selama menempuh pendidikan kuliah hingga penulisan skripsi ini. Terimakasih juga kepada Rombongan satu lab mikrobio dan sesama bimbingan skripsi yang senantiasa menjadi tempat ngelawak, berbagi cerita dan penyemangat satu sama lain, ANAKBEAR, dan teman-teman angkatan 2015 FK Unsri senasib dan seperguruan yang tidak dapat di sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari sempurna, untuk itu saran dan kritik sangat penulis harapkan sebagai masukan untuk penulisan selanjutnya. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat.

Palembang, Januari 2019

Hormat Saya,

Muhammad Fitrizal

DAFTAR SINGKATAN

ESBL	: <i>Extended Spectrum Betalactamase</i>
ECDC	: <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
CHDLs	: <i>carbapenem-hydrolysing kelas D b-laktamase</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EMB	: Eosin Metylen Blue
EPEC	: <i>E. coli</i> enteropatogenik
ETEC	: <i>E. coli</i> enterotoksinogenik
LT	: <i>head labile exotoxin</i>
cAMP	: siklik adenosin monofosfat
ST _a	: <i>heat-stable enterotoxin</i>
STEC	: <i>E. coli</i> penghasil toksin shiga
EIEC	: <i>E. coli</i> enteroinvasif
EAEC	: <i>E. coli</i> enteroagregatif
IgM	: imunoglobulin M
UTI	: <i>urinary tract infection</i>
AmpC	: Ampisilin dan karbenisilin
ESBL	: <i>extended spectrum beta lactamase</i>
MBL	: <i>metallo beta-lactamase</i>
RMO	: resistensi multi obat
KMI	: karbapenem minimum inhibitory
KPC	: <i>klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	3
1.4.2 Manfaat Praktis	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Escherichia coli	5
2.1.1 Taksonomi	5
2.1.2 Morfologi	5
2.1.3 Penyakit yang ditimbulkan Escherichia coli.....	6
2.1.4 Epidemiologi.....	8
2.1.5 Patogenesitas.....	9
2.2 Klebsiella Pneumoniae.....	11
2.2.1 Taksonomi	11
2.2.2 Morfologi	11
2.2.3 Patogenesitas.....	11
2.3 Karbapenem	12
2.3.1 Definisi.....	12
2.3.2 Klasifikasi	13
2.3.3 Mekanisme Resistensi terhadap Karbapenem	14
2.3.4 Kontrol resisten antibiotik	
2.4 Karbapenemase	16
2.4.1 Definisi.....	16
2.4.2 Klasifikasi	16
2.4.3 Gen OXA	19
2.5 Polymerase Chain Reaction (PCR)	22
2.6 Kerangka teori.....	24
2.7 Kerangka konsep.....	25

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian.....	28
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
3.3 Populasi dan Sampel penelitian	26
3.3.1 Populasi.....	26
3.3.2 Sampel	26
3.3.2.1 Cara Pengambilan Sampel.....	26
3.3.3 Kriteria Inklusi	27
3.4 Variabel Penelitian.....	27
3.5 Definisi Operasional	27
3.6 Cara Kerja	28
3.6.1 Identifikasi CRE	28
3.6.2 Isolasi DNA	29
3.6.3 Desain primer.....	30
3.6.4 PCR Gen OXA-48	31
3.6.5 Elektroforesis Gel Agarosa.....	33
3.7 Kerangka Operasional.....	34

BAB IV Hasil dan Pembahasan

4.1 Hasil	38
4.2 Pembahasan.....	42

BAB V Kesimpulan dan Saran

5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran	45

DAFTAR PUSTAKA.....	39
----------------------------	-----------

LAMPIRAN.....	46
----------------------	-----------

BIODATA RINGKAS ATAU RIWAYAT HIDUP	47
---	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel 1. OXA-48 seperti enzim	18
Tabel 2. Komposisi Bahan Campuran PCR.....	31
Tabel 3. Distribusi fenotip ESBL, pada <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Berdasarkan hasil <i>double disc test</i>	35
Tabel 4. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL berdasarkan spesimen	35
Tabel 5. Distribusi Gen OXA-48 pada sampel	35
Tabel 6. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dengan Gen OXA-48 positif berdasarkan jenis spesimen.....	36
Tabel 7. Pola sensitifitas <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL terhadap berbagai antibiotik..	36
Tabel 8. Urutan Basa, Panjang Primer, dan Produk PCR dan Primer	31
Tabel 9. Pengaturan Suhu Termal untuk Proses Amplifikasi Gen OXA-48	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema patogenesis Klebsiella	10
Gambar 2. Disk difusi (OXA-48) antibacterial drug vulnerability testing	17

DAFTAR Lampiran

Lampiran 1. Perekapan Nomor Sampel, Spesies Bakteri, Resistensi Antibiotik, dan Asal Sampel	43
Lampiran 2. Dokumentasi Alat dan Cara Kerja.....	49
Lampiran 3. Sertifikat Etik	52
Lampiran 4. Lembar Konsultasi	53

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi adalah penyakit yang disebabkan oleh agen infeksi seperti bakteri, virus, jamur atau protozoa. Salah satu penyebab penyakit infeksi adalah bakteri. Enterobacteriaceae adalah bakteri Gram negatif yang berbentuk batang terletak di usus manusia, salah satu contohnya adalah *Escherichia* (Jawetz, 2004). *Escherichia coli* adalah bakteri yang bersifat patogen sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas (Tenailon *et al*, 2010).

Kelompok patogen yang menarik dengan beberapa agen antimikroba yang menunjukkan peningkatan tingkat resistensi adalah *E coli*. Resistensi *ciprofloxacin* hanya 4,1% pada tahun pertama dan terus meningkat menjadi 31,8% setelah 10 tahun. Aminoglikosida juga menunjukkan peningkatan resistensi yang lebih lambat, namun tetap konsisten, dari tahun 1999 (*tobramycin*, resistensi pada 1,5%) hingga 2007 (10,3%). Ketahanan *cefepime* pada strain *E. coli* pertama kali muncul 2004 (0,4%) dan cepat naik menjadi 5,1% hanya dalam 5 tahun (ESBL). Diantara *Klebsiella* spp. isolat, resistensi karbapenem jarang diamati sebelum tahun 2003, tetapi setelah munculnya, tingkat resistensi cepat meningkat menjadi hampir 8% pada tahun 2007 sebelum jatuh kembali ke 4.3% pada tahun 2008 terkait dengan intervensi pengendalian infeksi lokal. Peningkatan resistensi terhadap *fluoroquinolone* dan resistensi aminoglikosida tercatat pada tahun 2005 (Rhombert *et al*, 2008)

Penggunaan suatu antibakteri yang tidak sesuai indikasi secara luas, berulang, dan dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan munculnya resistensi terhadap antibakteri, salah satunya adalah resistensi terhadap antibiotik golongan *carbapenem*. Resistensi terhadap antibiotik golongan ini telah mengalami peningkatan dan menjadi suatu fenomena yang harus diwaspadai saat ini. Fenomena ini telah dibuktikan oleh penelitian tunggal di suatu rumah sakit maupun oleh analisis dengan menggunakan *database* berskala nasional. Menurut data dari *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) di tahun 2009 sampai 2012 terjadi peningkatan kasus infeksi pada darah yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* yang resisten *carbapenem* mengalami peningkatan sampai 5% di lima negara berbeda. (Rhombert *et al*, 2008)

Menurut Poirel *et al* (2012), OXA-48 merupakan β -laktamase kelas D yang tidak dihambat oleh asam klavulanat, tazobactam dan sulbaktam, karena aktivitas mereka mungkin dihambat secara *in vitro* oleh NaCl. Beberapa enzim b-laktamase menghidrolisis karbapenem dan karena itu didefinisikan sebagai *carbapenem-hydrolysing* kelas D b-laktamase (CHDLs). Isolat *Klebsiella pneumoniae* yang resisten karbapenem ditemukan di Istanbul, Turki, pada tahun 2001. OXA-48 memproduksi isolat yang memiliki kemampuan untuk resisten terhadap banyak obat dan menunjukkan resisten yang sangat tinggi untuk semua β -laktam, termasuk *cephalosporins* spektrum luas, *cephamycins*, *monobactam* dan *carbapenems*. Gen OXA-48 ditemukan di plasmid.

Gen bla OXA-48 memiliki hubungan terhadap insersi sekuen IS1999 pada *K.pneumoniae*, sehingga mengekspresikan b-laktamase (Poirel L *et al* , 2004). Telah dibuktikan bahwa blaOXA-48 adalah bagian dari transposon komposit bernama Tn1999 dan terbuat dari dua salinan IS1999 yang digolongkan oleh gen ini (Aubert D *et al*, 2006).

Resisten antibiotik adalah fenomena yang mengikuti berbagai penemuan antibiotik dimana terdapat kemampuan adaptasi yang sangat baik bagi bakteri yang di terapi dengan berbagai antibiotik. Sehingga bakteri memiliki kemampuan bermutasi sebagai mekanisme pertahanan hidup. (Meletis 2016)

Penelitian ini merupakan studi prevalensi untuk mengidentifikasi keberadaan gen OXA sebagai penyandi *carbapenem* pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk mengkonfirmasi secara genotip kasus resistensi yang ada di rumah sakit terutama di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Data tersebut sangat penting sebagai informasi awal untuk penelitian selanjutnya mengenai distribusi gen blaOXA penyandi Carbapenem pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

Terdapat gen OXA-48 di bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penyandi resistensi *carbapenem* yang diisolasi dari pasien infeksi di RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Terdapat gen OXA-48 pada bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* yang diisolasi dari spesimen pasien infeksi di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang periode September—November 2017

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Terdapat gen OXA-48 pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* yang diisolasi dari pasien infeksi di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang periode September—November 2017
- b. Pola kepekaan antimikroba pada isolat *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* yang positif bergenotip gen OXA-48

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberi landasan teoritis mengenai kejadian resistensi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* melalui analisis molekular gen OXA-48 dan resistensi terhadap penggunaan aminoglikosida sebagai terapi infeksi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* yang di isolasi di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang periode September-November 2017.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Memberi informasi bagi tenaga kesehatan untuk meningkatkan efektivitas terapi yang digunakan dalam menangani pasien infeksi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
- b. Memberi informasi bagi institusi mengenai resistensi karbapenem dalam upaya penatalaksanaan dan langkah preventif penyakit infeksi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*.
- c. Memberi data awal untuk penelitian selanjutnya mengenai infeksi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambler, R.1980.*The structure of beta-lactamases*.Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci vol 289: 321-331
- Antunes. N. T., J. F. Fisher. 2014. Acquired Class D β -Lactamases. : 18-20
- Canton R, and Morosini M-I: Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. FEMS Microbiol Rev 2011; 35: pp. 977-991
- Carlet J, Collignon P, Goldman D, et al: Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. Lancet 2011; 378: pp. 369-371
- Clancy CJ, Hao B, Shields RK, et al. Doripenem, gentamicin, and colistin, alone and in combinations, against gentamicin-susceptible, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strains with various *ompK36* genotypes. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(6):3521–3525.
- Collis CM, and Hall RM: Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: pp. 155-162
- Erlich, A.H.1989.*Polymerase Chain Reaction*.Journal of Clinical Immunology.9(6):437-438
- Hawker Dr.J.,Dr.N. Begg,Dr.I Blair.2005. *Communicable Disease Control Handbook*: second edition . Blackwell Publishing, UK, UK, hal.101
- Jawetz, Melnick, & Adelberg.2010. Mikrobiologi Kedokteran (edisi 25).EGC, Jakarta, Indonesia, hal.227-229.
- Katzung. B.G.,S.B. Masters.,A.J. Trevor. Farmakologi dasar & klinik (edisi 12). Vol 2 EGC,Jakarta,Indonesia
- McGowan JE, and Tenover FC: Control of antimicrobial resistance in the health care system. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: pp. 297-311
- Meletis, G. 2016. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives.Therapeutic Advances in Infectious Disease.: 15-16
- Meletis, G.,M. Exindari.,N. Vavatsi.,D. Sofianou.2012.*Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa*.Hippokratia.vol 16: 303-307.
- Michail G, Labrou M, Pitiriga V, et al. Activity of tigecycline in combination with colistin, meropenem, rifampin, or gentamicin against KPC-producing *Enterobacteriaceae* in a murine thigh infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6028–6033.

- Naparstek L, Carmeli Y, Navon-Venezia S, Banin E. Biofilm formation and susceptibility to gentamicin and colistin of extremely drug-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):1027–1034.
- Nordmann, P.,L, Poirel.,T, Walsh.,D, Livermore.2011.The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* vol 19: 588-595.
- Ouellette M, Bissonnette L, and Roy PH: Precise insertion of antibiotic resistance determinants into Tn21-like transposons: nucleotide sequence of the OXA-1 beta-lactamase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: pp. 7378-7382
- Pfeifer, Y., K. Schlatterer. and E. Engelmann. 2012. Emergence of OXA-48-Type Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in German Hospitals.
- Podschun R., U. Ullmann.1998. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Vol 11: 592-593
- Poirel, L., T. R. Walsh., V. Cuvillier., P. Nordmann. 2011. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes.vol 70. 119 - 123
- Poirel, L., A. Potron. and P. Nordmann. 2012. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. : 1
- Poirel, L.,C, Heritier.,V, Tolun.,P, Nordmann.2004.Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob.Agents Chemother.*vol 48.15–22.
- Poirel, L.,J. Pitout.,P. Nordmann.2007.*Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences*.*Future Microbiol.*vol 2: 501-512.
- Potron, A.,L, Poirel.,E, Rondinaud.,P, Nordmann.2013.Intercontinental spread of OXA-48 β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* over a 11-year period. *Eur. Surveill* vol 18.
- Quale, J.,S, Bratu.,J, Gupta.,D, Landman.2006.Interplay of efflux system, *ampC*, and *oprD* expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* vol 50: 1633-1641.
- Queenan, A, M. 2007. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. ; 20
- Rainey PB, and Moxon ER: When being hyper keeps you fit. *Science* 2000; 288: pp. 1186-1187

- Rhomberg, P. R., R. N. Jones. 2009. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). : 7.
- Sánchez,M.2015. *Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen Stenotrophomonas maltophilia*. Front Microbiol 6: 658.
- Sørensen TL, Blom M, Monnet DL, et al: Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant . N Engl J Med 2001; 345: pp. 1161-1166
- Tompkins JD, Nelson JL, Hazel JC, et al: Error-prone polymerase, DNA polymerase IV, is responsible for transient hypermutation during adaptive mutation in . J Bacteriol 2003; 185: pp. 3469-3472
- Walsh, T.2010. *Emerging carbapenemases: a global perspective*. Int J Antimicrob Agents vol 36: 8-14.
- Walther-Rasmussen,J.,N,Høiby.2006. *OXA-type carbapenemases*. J Antimicrob Chemother vol 57: 373-383
- White DG, Shao S, Sudler R, et al: The isolation of antibiotic-resistant . N Engl J Med 2001; 345: pp. 1147-1154
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al: Increasing prevalence of multidrug-resistant . N Engl J Med 2000; 343: pp. 1917-1924