مقاله پژوهشی

مقایسه دو روش E.test و دیسک دیفیوژن آگار در تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های اشرشیا کلی جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی تهران

یوسف عرفانی * ، دکتر رضا صفدری ، دکتر حمید چوبینه*، دکتر اکبر میرصالحیان***، آرزو راستی****
دکتر ناهید عین اللهی*، سید محمد میرافشار***، حجت یزدان بد***** ، محمد حمیدیان***
علیرضا سلطانیان******

دریافت : ۸۶/۷/۱۰ ، پذیرش : ۸۷/۴/۱۳

چکیده:

مقدمه و هدف: عفونت ادراری یکی از شایعترین عفونت های باکتریایی است و اشرشیاکلی بعنوان یکی از مهمترین عوامل عفونت ادراری شناخته شده است. به دلیل افزایش مقاومت باکتریها به آنتی بیوتیکها روش های قابل اطمینان برای تعیین مقاومت باکتریها در درمان و ارزیابی عفونت ادراری اهمیت ویژه ای دارند. هدف از مطالعه حاضر مقایسه و ارزیابی دو روش دیسک دیفیوژن آگار (بادیسکهای ایرانی و ایتالیایی) و روش E.test (سوئدی) برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی باکتریهای اشرشیاکلی جدا شده از موارد عفونت ادراری می‌باشد.

روش کار: این مطالعه بر روی ۲۵۰ نمونه اشرشیاکلی جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری در بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۸٤ انجام گرفت. حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن آگار با دیسکهای ایرانی و ایتالیایی برای آنتی بیوتیکهای باکتریم، جنتامایسین، فورودانتین، سفتازیدیم و سیپروفلوکساسین انجام گرفت. حداقل غلظت مهارکننده رشد باکتری (MIC) به روش E.test بر روی همان آنتی بیوتیکها صورت پذیرفت و کلیه تست ها در محیط مولر هینتون آگار انجام گرفت.

نتایج: E.test در مقایسه با روش دیسک دیفیوژن آگار بادیسکهای ایرانی اختلاف قابل ملاحظه ای در تطابق آنتی بیوتیکها (حداکثر ۳۷/۸٪) نشان داد بطوریکه در مورد آنتی بیوتیکهای سفتازیدیم و جنتامایسین در مقایسه روش ایرانی و E.test به ترتیب ۷۶/۸٪ و ۶۲/۲٪ تطابق وجود داشت. در حالی که E.test در مقایسه با دیسک دیفیوژن آگار با دیسکهای ایتالیایی اختلاف کمتری را نشان داد (حداکثر ۱۱/۲٪).

نتیجه‌نهایی: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که روش دیسک دیفیوژن آگار ایرانی می‌تواند به عنوان یک روش غربال اولیه برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی E.coli بکار رود و از روش دیسک دیفیوژن آگار ایتالیایی و به مراتب از E.test حساسیت کمتری دارد. پس از مقایسه هر سه روش، E.test حساسترین روش بوده و دوز موثر آنتی بیوتیک را برای درمان و جلوگیری از بروز مقاومت آنتی بیوتیکی مشخص می‌نماید.

کلید واژه ها : آنتی بیوگرام / اشرشیا کلی / تست اپسیلومتر / دیسک دیفیوژن آگار / عفونت ادراری

---

* عضو هیأت علمی گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
** استادیار گروه مدارک پزشکی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** عضو هیأت علمی گروه میکروبیولوژی دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
**** مربی گروه داخلی جراحی دانشکدهٔ پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی تهران (arasti@tums.ac.ir)
***** کارشناس ارشد میکروبیولوژی بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران
****** مربی گروه آمار دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی همدان

مقدمه :

شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتریهای جدا شده از عفونت های بیمارستانی و بیماران رو به افزایش است و این موضوع برای جلوگیری از ظهور و گسترش گونه های مقاوم بسیار مهم می‌باشد. باکتریهای گرم منفی عوامل اتیولوژیک عفونت هایی مثل عفونت های ادراری، داخل شکمی، باکتریمی و عفونت های دیگر می‌باشند ،اکثراً گونه های جدا شده شامل: اشرشیاکلی (E.coli)، کلبسیلا، پروتئوس، انتروباکتر و ... می‌باشند (۱). در درمان عفونت های جدی مثل سپتی سمی و اندوکاردیت از ترکیبات مختلف آنتی بیوتیک به منظور دستیابی به اثرات وسیع الطیف برای افزایش اثر آنتی بیوتیک ها در بدن استفاده می‌شود که منجر به افزایش مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ها می‌گردد (۲). یکی از عفونت های مهم که شیوع بالایی در جامعه دارد عفونت ادراری (UTI) می‌باشد که به عنوان یک عامل پر هزینه در علوم پزشکی محسوب می‌گردد و شایعترین علت عفونت ادراری اشرشیاکلی (E.coli) است(۴،۳). از آنجا که روش دیسک دیفیوژن آگار برای بررسی حساسیت میکروبی یک روش مناسب جهت غربال اولیه می‌باشد لذا لازم است میکروارگانیسم های مقاوم توسط یک روش MIC مشخص شوند (۵) E.test (Epsilometer test) یک روش جدیدی برای این منظور است(۶).

از آنجا که عفونت های ادراری در اثر باکتریهای گرم منفی بسیار شایع بوده و درصد بالایی از عفونت های ادراری در اثر E.coli می‌باشد و با توجه به اینکه اخیراً درصد مقاومت های گزارش شده به دیسک های آنتی بیوتیک رو به افزایش است لذا اهمیت انتخاب داروی مؤثر و مناسب پس از تشخیص صحیح آشکار می‌گردد (۷،۸).

روش رایج در اندازه گیری حساسیت ضد میکروبی بر دو پایه استوار است: ۱) رقیق سازی ۲) انتشار. اساس E.test مرکب از دو روش رقیق سازی و انتشار می‌باشد. E.test مانند روش MIC (Minimum Inhibitory concentration) بطور مستقیم حساسیت ضد میکروبی را به صورت کمی برای ما مشخص می‌نماید و از آنجا که MIC به روش E.test از پیش تعریف شده و شیب آنتی بیوتیکی به صورت مداوم و پیوسته وجود دارد می‌تواند به صورت دقیق تر از روش MIC باشد.

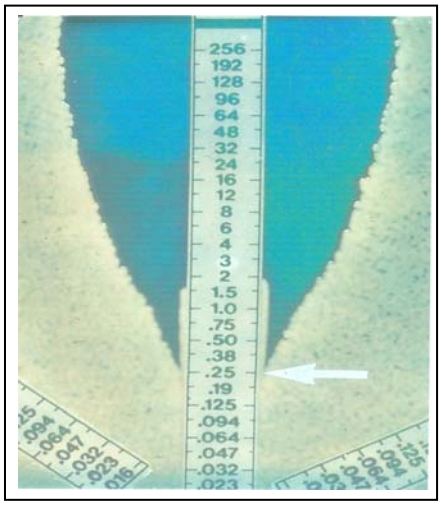
روش دیسک دیفیوژن آگار که بر اساس انتشار است فقط حساس بودن یا نبودن به آنتی بیوتیک را مشخص می‌نماید در حالیکه در روش E.test علاوه بر مشخص شدن حساسیت یا مقاومت آنتی بیوتیکی به دلیل استفاده از شیب مصنوعی غلظت آنتی بیوتیک بر سطح نوار، میزان موثر آنتی بیوتیک را می‌توان بدست آورد.

از آنجا کهE.test روش دقیق، حساس و کمی به ویژه در نمونه های مقاوم به دیسک های آنتی بیوتیک می باشد(۹). لذا در این مطالعه جهت تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری های E.coli جدا شده از عفونت های ادراری بیماران بیمارستان شریعتی تهران به مقایسه و بررسی دو روش دیسک دیفیوژن آگار و E.test پرداختیم.

روش کار:

این مطالعه از نوع بررسی روش ها بوده که در طول سال ۱۳۸۴ در مرکز تحقیقات میکروبشناسی دانشکده پزشکی تهران انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه ۲۵۰ نفر از بیماران مبتلا به عفونت ادراری بودند که آزمایش کشت ادرار داده و نتیجه آزمایش از نظر عفونت ادراری با باکتری E.coli مثبت بود. برای این بیماران با استفاده از آنتی بیوتیک های باکتریم، جنتامایسین، فورودانتین، سیپروفلوکساسین و سفتازیدیم(به ترتیب با غلظت های ۲۵ ، ۱۰ ، ۳۰۰ ، ۵ ، ۳۰ میکرو گرم)آنتی بیوگرام به روش اول یعنی دیسک دیفیوژن آگار (ایرانی و ایتالیایی) انجام شد.دراین روش که روش معمولی و رایج است باکتری مورد نظر را انتخاب و پس از تهیه سوسپانسیون باکتریایی به روش نیم مک فارلند آن را بر روی پلیت مولر هینتون آگار منتقل نموده و سپس دیسک های آنتی بیوتیک ایرانی (پادتن طب) و ایتالیایی (Liofilchem S.R.L.) را به ترتیب بوسیله پنس استریل بر سطح پلیت قرار داده و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه مقاومت یا حساسیت را بر اساس اندازه گیری منطقه عدم رشد بررسی نمودیم. روش دوم انجام آزمایش به روش E.test با آنتی بیوتیکهای مذکور بود، در این روش پس از تهیه سوسپانسیون باکتریایی به روش نیم مک فارلند آن را روی پلیت مولر هینتون آگار منتقل نموده و سپس نوارهای E.test را که هر کدام معرف یک نوع آنتی بیوتیک بود بر روی آگار قرار داده و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه منطقه عدم رشدی بصورت مثلثی شکل ایجاد شد (شکل ۱) و سپس با مراجعه به جدول ارائه شده توسط شرکت سازنده نوارهای E.test (AB.BioDisk, Solna Sweden)

حساسیت باکتریهای E.coli به آنتی بیوتیک هـای مـذکور تعیین گردید. در هر روش وضعیت حساسیت، مقاومـت و حد واسط باکتریهای E.coli نـسبت بـه آنتـی بیوتیکهـای مذکور مشخص گردید و نتایج حاصله با هم مقایسه شدند.



شکل ۱: ایجاد منطقه عدم رشد مثلثی شکل به علت افزایش غلظت آنتی بیوتیک اطراف نوار E.test

نتایج :

براساس هدف مورد نظر ابتـدا فراوانـی حـساسیت بـه آنتی بیوتیک ها محاسبه و مقایسه گردید (جدول ۱ تـا ۳) (لازم به ذکر است که MIC آنتی بیوتیک های بـاکتریم ، جنتامایسین، فورودانتین ، سیپرو فلوکساسین و سفتازیدیم در روش E.test بـه ترتیـب عبـارت اسـت از ۳۲-۰/۰۰۲ ، ۲۵۶- ۰/۰۱۶، ۵۱۲- ۰/۰۳۲ ، ۳۲-۰/۰۰۲ ، ۲۵۶- ۰/۰۱۶ میکرو گرم در میلی لیترمی باشد).

بیشترین حساسیت مربوط به آنتی بیوتیک فورودانتین بود کـه بـه ترتیـب در روش E.test ، دیـسک دیفیـوژن آگـار ایتالیـایی و ایرانـی عبارتنـد از: ۹۱/۶٪ ، ۹۲٪ و ۶۸/۳٪ و کمترین حساسیت به ترتیب در سه روش مـذکور عبارتنـد از: ۴۰٪، ۴۰٪ و ۳۹/۱٪. بیشترین مقاومت در هر سه روش مربوط به آنتی بیوتیک باکتریم می‌باشد که بـه ترتیـب در روش E.test ، ودیـسک دیفیـوژن آگارایتالیـایی و ایرانـی عبارت بودند از: ۵۶/۶٪، ۶۰٪ و ۶۰/۱٪.

لذا با توجه به اختلاف قابل ملاحظه حساسیت هـا در دیسک های ایرانـی و روش هـای خـارجی درصـد تـوافقی (Overall agreement) در مـورد دیـسک هـای ایرانـی و خارجی محاسبه گردید که نتایج به شرح زیر بود :

- در مورد دیسک باکتریم بین روش های خارجی مطابقت بیشتری وجود دارد و اختلاف بدست آمده ۶٪ می‌باشد. در صورتی که اختلاف بدست آمده در روش ایرانی به ترتیـب با روش ایتالیایی و سوئدی ۹/۶٪ و ۱۲/۴٪ می‌باشد.
- در مورد دیسک جنتامایسین بین روش های خارجی ۷٪ اختلاف مشاهده می‌شود در حالی که دیسک جنتامایسین ایرانی به ترتیب با روش های ایتالیایی و سـوئدی ۳۱/۶٪ و ۳۷/۸٪ اختلاف داشت.
- در مورد دیسک فورودانتین بین روش های خـارجی ۶٪ اختلاف مشاهده شد در صـورتی کـه دیـسک فـورودانتین ایرانی به ترتیب با روش هـای ایتالیـایی و سـوئدی E.test ۲۹/۲٪ و ۳۲/۶٪ اختلاف داشت.
- در مورد دیسک سیپروفلوکساسین اختلاف مشاهده شده در روش هـای خـارجی ۴/۸٪ مـی‌باشـد. در صـورتی کـه دیسک سیپروفلوکساسین ایرانی با روش هـای ایتالیـایی و سوئدی (E.test) ۸۵/۸ و ۱۱/۶٪ اختلاف داشت.
- در مورد دیسک سـفتازیدیم اخـتلاف مـشاهده شـده در روش های خـارجی ۱۱/۲٪ بـوده در صـورتی کـه دیـسک سـفتازیدیم ایرانـی بـه ترتیـب بـا روش هـای ایتالیـایی و سوئدی (E.test) ۱۷/۲٪و ۲۳/۲٪ اختلاف نشان داد.

جدول ۱: مقایسه روش دیسک دیفیوژن آگاربا دیسک های ایتالیایی و E.test سوئدی و محاسبه درصد توافقی

	دیسک دیفیوژن آگار با دیسک های ایتالیایی			E.test سوئدی			
آنتی بیوتیک	S	R	I	S	R	I	درصد توافق
SXT	۱۰۰ (۴۰)	۱۵۰ (۶۰)	-	۱۰۰ (۴۰)	۱۴۹ (۵۶/۶)	۱ (۰/۴)	۹۴
GM	۱۸۵ (۷۴)	۵۷ (۲۲//۸)	۸ (۳/۲)	۱۸۰ (۷۲)	۵۱ (۲۰/۴)	۱۹ (۷/۶)	۹۳/۲
FM	۲۳۰ (۹۲)	۱۶ (۶/۴)	۴ (۱/۶)	۲۲۹ (۹۱/۶)	۱۰ (۴)	۱۱ (۴/۴)	۹۴
Cip	۱۳۷ (۵۴/۸)	۱۰۹ (۴۳/۶)	۴ (۱/۶)	۱۳۸ (۵۵/۴)	۱۰۹ (۴۳/۸)	۲ (۰/۸)	۹۵/۲
CAZ	۱۶۵ (۶۶)	۸۳ (۳۳/۲)	۲ (۰/۸)	۱۶۷ (۶۶/۸)	۱۸ (۲۸/۴)	۱۲ (۴/۸)	۸۸/۸

S : حساس R : مقاوم I : حد واسط (مقادیر ذکر شده در ستون های I , S , R به ترتیب از چپ به راست تعداد و درصد می باشد) SXT : باکتریم ، GM : جنتامایسین ، FM : فورودانتین ،Cip : سیپروفلوکساسین ، CAZ : سفتازیدیم

- اعداد داخل پرانتز درصد می باشند

جدول ۲: مقایسه روش دیسک دیفیوژن آگار با دیسک های ایرانی و ایتالیایی و محاسبه درصد توافقی

	دیسک دیفیوژن آگار با دیسک های ایرانی			دیسک دیفیوژن آگاربا دیسک های ایتالیایی			
درصد توافق	I	R	S	I	R	S	آنتی بیوتیک
۹۰/۴	۲ (۰/۸)	۱۵۱ (۶۰/۱)	۹۷ (۳۹/۱)	-	۱۵۰ (۶۰)	۱۰۰ (۴۰)	SXT
۶۸/۴	۴۸ (۱۹/۳)	۸۱ (۳۲/۵)	۱۲۱ (۴۸/۲)	۸ (۳/۲)	۵۷ (۲۲//۸)	۱۸۵ (۷۴)	GM
۷۰/۸	۳۸ (۱۵/۲)	۴۱ (۱۶/۵)	۱۷۱ (۶۸/۳)	۴ (۱/۶)	۱۶ (۶/۴)	۲۳۰ (۹۲)	FM
۹۱/۲	۶ (۲/۴)	۱۱۴ (۴۵/۸)	۱۳۰ (۵۱/۸)	۴ (۱/۶)	۱۰۹ (۴۳/۶)	۱۳۷ (۵۴/۸)	Cip
۸۲/۸	۱۲ (۴/۸)	۹۲ (۳۶/۷)	۱۴۶ (۵۸/۵)	۲ (۰/۸)	۸۳ (۳۳/۲)	۱۶۵ (۶۶)	CAZ

جدول ۳: مقایسه روش دیسک دیفیوژن آگار با دیسک های ایرانی و E.test سوئدی و محاسبه درصد توافقی

	E.test سوئدی			دیسک دیفیوژن آگار با دیسک های ایرانی			
درصد توافق	I	R	S	I	R	S	آنتی بیوتیک
۸۷/۶	۱ (۰/۴)	۱۴۹ (۵۶/۶)	۱۰۰ (۴۰)	۲ (۰/۸)	۱۵۱ (۶۰/۱)	۹۷ (۳۹/۱)	SXT
۶۲/۲	۱۹ (۷/۶)	۵۱ (۲۰/۴)	۱۸۰ (۷۲)	۴۸ (۱۹/۳)	۸۱ (۳۲/۵)	۱۲۱ (۴۸/۲)	GM
۶۸/۴	۱۱ (۴/۴)	۱۰ (۴)	۲۲۹ (۹۱/۶)	۳۸ (۱۵/۲)	۴۱ (۱۶/۵)	۱۷۱ (۶۸/۳)	FM
۸۸/۴	۲ (۰/۸)	۱۰۹ (۴۳/۸)	۱۳۸ (۵۵/۴)	۶ (۲/۴)	۱۱۴ (۴۵/۸)	۱۳۰ (۵۱/۸)	Cip
۷۶/۸	۱۲ (۴/۸)	۷۱ (۲۸/۴)	۱۶۷ (۶۶/۸)	۱۲ (۴/۸)	۹۲ (۳۶/۷)	۱۴۶ (۵۸/۵)	CAZ

بحث:

E.coli شایعترین باکتری عامل UTI محسوب می‌گردد که سایر مطالعات نیز تأیید کننده این مسئله می باشند(۵-۳). یافته های ما نشان دادکه بیشترین حساسیت مربوط به آنتی بیوتیک فورودانتین است که در مطالعه ای که توسط نومیا و گلدریچ نیز انجام گرفته فورودانتین از بین آنتی بیوتیک های مورد استفاده علاوه بر حساسیت بیشتر، در درمان عفونت های ادراری تجویز شده است(۱۰). همچنین از بین آنتی بیوتیکهایی که در این مطالعه، در سه روش مورد استفاده قرار دادیم باکتریم مقاومترین آنتی بیوتیک بوده که با مطالعه انجام شده توسط مارکوس نیر مطابقت دارد (۱۱).

انتخاب روش E.test بعنوان روش حساس و دقیق در تعیین حساسیت باکتریها به آنتی بیوتیکها در مطالعات قبلی نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۶ ، ۵).

در این مطالعه برای اولین بار مقایسه روش های E.test سوئدی و دیسک دیفیوژن آگاربادیسکهای ایتالیایی ایرانی انجام گرفت. با توجه به نتایج حاضر بیشترین مقاومت درهر سه روش مربوط به باکتریم بوده که درصد بدست آمده در روشE.test (۵۶/۶٪) کمتر از دو روش دیگر می‌باشد که این نشان دهنده حساسیت و دقت بیشتر E.test در تعیین مقاومت باکتریها به آنتی بیوتیک ها می‌باشد.

بیشترین حساسیت بدست آمده در هر سه روش مربوط به فورودانتین می‌باشد که به ترتیب در روش های E.test ، ایتالیایی و ایرانی عبارتند از : ۹۱/۶٪ ، ۹۲٪ و ۶۸/۳٪ ملاحظه می‌شود که بین حساسیت روش های ایرانی و خارجی ۲۲ تا ۲۳ درصد اختلاف وجود دارد که نشانگر این می‌باشد که دیسک های فورودانتین ایرانی حساسیت روش های خارجی را ندارند.

با محاسبه میزان درصد توافقی در تمام آنتی بیوتیکها در سه روش ملاحظه می‌شود که با توجه به نتایج بدست آمده، بین روش دیسک دیفیوژن آگار ایرانی و E.test سوئدی عدم همخوانی وجود داشته و این اختلاف ها قابل توجه بوده و به ترتیب عبارتند از: باکتریم (۱۲/۴٪) ، جنتامایسین (۳۷/۸٪) ، فورودانتین (۳۱/۶٪)، سیپروفلوکساسین(۱۱/۶٪) و سفتازیدیم(۲۳/۲٪). در حالی که در مقایسه روش دیسک دیفیوژن آگار ایتالیایی و E.test همخوانی بیشتری دیده می‌شود و اختلاف بدست آمده در مورد آنتی بیوتیک ها عبارتند از: باکتریم (۶٪)، جنتامایسین (۶/۸٪)، فورودانتین (۶٪)، سیپروفلوکساسین (۴/۸٪) و سفتازیدیم (۱۱/۲٪) بنابراین با در نظر گرفتن غلظت یکسان دارویی در دیسکهای ایرانی و ایتالیایی و با توجه به همخوانی بیشتر نتایج بدست امده در مقایسه دیسکهای ایتالیایی با E.test توصیه می گردد کیفیت دیسکهای ایرانی در تولید افزایش یابد .

نتیجه نهایی :

از نتایج حاصل از این مطالعه چنین استنتاج می‌شود که از بین سه روش مذکور،E.test حساس ترین و دقیق ترین روش بوده و همچنین دوز مؤثر آنتی بیوتیک را برای درمان و جلوگیری از بروز مقاومت آنتی بیوتیکی مشخص

می‌نماید و روش دیسک دیفیوژن آگار ایتالیایی حساس تر از روش ایرانی می باشد و توصیه میگردد که روش دیسک دیفیوژن آگار با دیسکهای انتی بیوتیکی موجـود در ایـران چون دارای حساسیت کافی بـرای نـشان دادن باکتریهـای مقاوم نیستند بعنوان یک روش غربال اولیـه بـرای تعیـین حساسیت آنتی بیوتیکی E.coli بکـار رود و همچنـین بـه دلیـــل هزینـــه زیـــاد ، روش E.test حـــداقل در مـــورد باکتری های مقاوم به انتی بیوتیکها بکار رود .

سپاسگزاری :

در پایان لازم اسـت از زحمـات کلیـهٔ کـسانی کـه در انجام این طرح پژوهشی ما را یاری کردنـد، پرسـنل گـروه میکروبـشناسی دانـشکدهٔ پزشـکی و پرسـنل آزمایـشگاه میکروبشناسی بیمارستان شریعتی خـصوصاً خـانم قلاونـد کمال تشکر و قدردانی را نمائیم.

منابع :

1. Dargo L, Mobelli B, Vecchi ED, Tocalli L , Nardi G , Gismondo MR. Epidemiology of gram-negative antibiotic resistance in outpatients: a year of surveillance. Int J Antimicrob Agent . 2000; 16: 479-281.
2. Kocazeybek BS, Arbaci U, Erenturk S , Akdur H. Investigation of various antibiotic combinations using the E.test method in multiresistant pseudomonas aeruginosa strain. Chemotherapy. 2002; 48: 31-35.
3. Ejraes K. Urinary tract infection; study: Recurrent UTI caused by E.coli strain causing preceding UTI. Womens Health Atlanta 2004; 25: 166.
4. Mims C, Dockrell H, Goering R, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. Urinary tract infection. In: Medical microbiology. 3rd ed. Mosby, 2004:241
5. Manoharan A, Pai R, Sankar V,Thomas K , Lalita MK. Comparison of disk diffusion & E. test methods with agar dilution for antimicrobial susceptibility testing of haemophilus influenzae. Indian J Med Res 2003; 81-87.
6. Sanchez L, Londono D, Arango AI, Mattar S. In vitro activity of antimicrobial agents against mycobacterium tuberculosis Isolates from Bogota, DC (Colombia) evaluated by the E. test. Diagn Microbial Infect Dis. 1999; 35: 109-112.
7. Kocazeybek BS. Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units of four different hospitals in Turkey. Chemotherapy. 2001; 47: 396-408.
8. Hanberger H, Rodriguez JA, Gobernado M ,Goossens H , Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. JAMA. 1999; 281: 67-71.
9. Hanberger H, Nilsson LE, Classon B,Karnell I, Larsson P, Rylander M, Svensson E, et al. New species – related MIC break points for early detection of development of resistance among gram-negative bacteria in Swedish intensive care units. J Antimicrob Chemother 1999; 44, 5: 611-619.
10. Noemia P, Goldraich A. Febrile urinary tract infection: Escherichia coli susceptibility to oral antimicrobials. Pediatr Nephrol 2002; 17(3): 173-176.
11. Nir M, Shai A, Yaari A, Arnon Y, Zemira S, Gilat A. Non-Escherichia coli versus Escherichia coli community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: Relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. Pediatr Infect Dis J 2005 Jul; 24(7): 581-585.