طراحی و ارزیابی محیط‌های کلریمتریک جهت سنجش سریع حساسیت آنتی‌بیوتیکی در خانواده انتروباکتریاسه و باکتری‌های غیر تخمیری

زهرا بلندقامت‌پور[1]
سیاوش سلمانزاده اهرابی[2]
احیا عبدی عالی[3]

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱۲/۲۶
تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۰۷/۱۵

چکیده

از آنجایی که تعیین سریع الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری‌های جدا شده از بیماری‌های عفونی برای انتخاب آنتی بیوتیک صحیح در اسرع وقت و افزایش میزان موفقیت درمان و همچنین کاهش مصرف داروهای غیر ضروری و عوارض جانبی ناشی از آنها و در مجموع کاهش میزان هزینه‌های درمانی اهمیت دارد، در این پژوهش محیطی برای تعیین سریع الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی بر پایه رشد سریع میکرو ارگانیسمها و ایجاد تغییرات رنگی طراحی و ارزیابی شد. در مطالعه حاضر نمونه‌های کلینیکی شامل باکتریهای غیر تخمیری و خانواده انتروباکتریاسه بودند که مطابق با استاندارد CLSI بر روی این محیط‌ها بررسی شدند. در خانواده Enterobacteriaceae ، ۹۲/۳۹٪ همخوانی کلی[4] مشاهده شد، همخوانی کلی در خانواده باکتری‌های

---

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه الزهرا
۲. استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه الزهرا (نویسنده مسئول)؛ salmanzadeh1@yahoo.com
۳. دانشیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه الزهرا

4. total agreement

غیر تخمیری[1] ۹۰/٤٦٪، ناهمخوانی عمده[2] در این خانواده ۳/۲۸٪ و در خانواده Enterobacteriaceae برابر با ۳/۵۲٪ است. با بکارگیری محیط‌های کلریمتریک نتایج بعد از گذشت زمان ۸-٦ ساعت در دسترس خواهد بود، در نتیجه این محیط‌ها می‌توانند به عنوان روشی جدید و سریع در تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتریها مطرح شوند.

واژه‌های کلیدی: انتشار دیسک، کلریمتریک، سنجش حساسیت

مقدمه

در بسیاری از بیماری‌های عفونی نظیر مننژیت، سپتی سمی و باکتریمی تعیین الگوی دارویی صحیح و کارآمد در کوتاه ترین زمان ممکن بعد از شناسایی عامل بیماری‌زا بسیار با اهمیت و حیاتی می‌باشد. حتی در سایر موارد تعیین رژیم دارویی صحیح می‌تواند عاملی در جهت کاهش میزان مرگ و میر، کاهش هزینه‌های درمانی و باعث افزایش در درمان‌های موفقیت‌آمیز باشد.علاوه بر موارد ذکر شده، می‌تواند به عنوان عاملی در جهت حذف عوارض جانبی ناشی از داروهای غیر ضروری در نظر گرفته شود (Granato, 1993; Doren et al., 1994; Schifman et al., 1997; Barenfanger et al., 1999; Tunney et al., 2004; Kanemitsu et al., 2005). در این پژوهش، برای کوتاه‌تر کردن زمان تعیین الگوی صحیح حساسیت آنتی‌بیوتیکی محیط‌هایی طراحی شد، که در آنها بر اثر فعالیت متابولیکی باکتری‌ها تغییرات رنگی قابل مشاهده ایجاد گردید. محیط‌های طراحی شده بر دو نوع می‌باشند. یکی از انواع این محیط‌ها که برای سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی در خانواده *Enterobacteriaceae* طراحی شده است، به رنگ قرمز می‌باشد که در اثر فعالیت متابولیکی باکتری‌ها رنگ قرمز به زرد تغییر می‌یابد و هاله عدم رشد در اطراف دیسک‌های محتوی آنتی‌بیوتیک به رنگ قرمز خواهد ماند (تصویر شماره ۱). نوع دیگر، برای خانواده باکتری‌های غیر تخمیری نظیر *Pseudomonas* و *Acinetobacter* طراحی شده است. تغییرات رنگ در این محیط از زرد به قرمز است که بر اثر فعالیت متابولیکی باکتری‌های غیرتخمیری حاصل می‌شود. هاله عدم رشد زرد رنگ در اطراف دیسک‌های آنتی بیوتیک قابل مشاهده می‌باشد (تصویر شماره ۲).

مواد و روش‌ها

نمونه‌های کلینیکی

برای ارزیابی محیط‌های طراحی شده، از نمونه‌های بالینی استفاده شد. سویه‌های مربوط به *Enterobacteriaceae*، از بیماران مبتلا به عفونت ادراری که به یکی از آزمایشگاه‌های تشخیص طبی تهران مراجعه کرده بودند، جمع‌آوری شدند.نمونه‌های جدا شده از این بیماران شامل *Citrobacter(n=3)*،

1. non-fermentative bacteria
2. major discrepancies

تصویر شماره ۱. *E.coli*
محیط کلریمتریک ویژه انتروباکتریاسه- بعد از گذشت زمان ۸-۶ ساعت ساعت گرماگذاری در دمای ۳۵°c هاله عدم رشد قرمز رنگ در اطراف دیسک‌ها قابل مشاهده و اندازه‌گیری می‌باشد. تغییر رنگ محیط از قرمز به زرد ناشی از فعالیت متابولیکی باکتری‌ها و حضور هاله عدم رشد رنگی، بیانگر انتشار آنتی‌بیوتیک در محیط و عدم رشد و فعالیت باکتری‌ها می‌باشد. بعد از گذشت زمان لازم پلیت‌ها از انکوباتور خارج شده و قطر هاله عدم رشد با خط‌کش اندازه‌گیری شد. آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در این پژوهش شامل کوتریموکسازول(SXT)، جنتامیسین(GM)، آمیکاسین(AN)، پیپراسیلین(PIP)، سیپروفلوکساسین(CP)، ایمی پنم(IPM)، سفازولین(CZ) و سفوتاکسیم(CTX) می‌باشند.

تصویر شماره ۲. *P.aeruginosa*
محیط کلریمتریک ویژه باکتری‌های غیر تخمیری - بعد از گذشت زمان ۸-۶ ساعت گرماگذاری در دمای ۳۵°c تغییر رنگ محیط از زرد به قرمز در نتیجه فعالیت متابولیکی باکتری‌ها و ایجاد هاله عدم رشد زرد رنگ، نشانگر انتشار آنتی‌بیوتیک در محیط و عدم رشد و فعالیت باکتری‌ها می‌باشد. بعد از گذشت زمان لازم پلیت‌ها از انکوباتور خارج شده و قطر هاله عدم رشد با خط‌کش اندازه‌گیری شد. آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در این پژوهش شامل کوتریموکسازول(SXT)، جنتامیسین(GM)، آمیکاسین(AN)، پیپراسیلین(PIP)، سیپروفلوکساسین(CP)، ایمی پنم(IPM)، سفازولین(CZ) و سفوتاکسیم(CTX) می‌باشند.

Escherichia coli (n=16)، *Enterobacter(n=8)*، *Klebsiella (n=19)* بودنـــد. ســـویه‌های *Acinetobacter (n=10)* مـــورد مطالعـــه، مربوط بـــه بیماران بســـتری و دارای کاتتر ادراری بودنـــد. ســـویه‌های *Pseudomonas aeruginosa (n=28* مربـــوط بـــه بیمـــاران بستری و دارای زخم‌های سوختگی بود.

تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش کلریمتریک

ســـویه‌های مورد نظر روی محیط نوترینت آگار کشت داده شدند. از کشت باکتریایی ۲۴-۱۸ ساعته سوسپانسیونی با کدورتی معادل ۰/۵ مک‌فارلند درســـالین استریل تهیه شد. با استفاده از سوآب استریل، از سوسپانسیون مـــورد نظر روی محیـــط کلریمتریک طراحی شـــده، بـــه روش چمنی کشـــت داده شـــد و دیســـک‌های محتوی آنتی‌بیوتیـــک با رعایت فاصله مناسب روی سطح پلیت قرار گرفتند. لازم به ذکر است که این محیط‌ها با توجه به شـــناخت ویژگی‌های متابولیکی باکتری‌های خانـــواده *Entrobacteriaceae* و باکتری‌های غیر تخمیری طراحی شـــدند. حضور معرف مناسب و مواد غنی‌کننده در محیط ضروری

می‌باشد. همچنین تنظیم اسیدیته محیط و رعایت شرایط استریل در ساخت این محیط‌ها لازم است. پلیت‌ها در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد گرماگذاری شدند و بعد از گذشت زمان ۸-٦ ساعت قطر هاله رنگی، اندازه‌گیری شد. سوش‌های *E.coli ATCC 25922* و *P.aeruginosa ATCC 27853* به عنوان کنترل کیفی استفاده شدند.

تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش سنتی انتشار دیسک[1]

برای انجام آزمایش از سوسپانسیون باکتریایی آماده شده با سوآب استریل، روی محیط مولر هینتون آگار، به روش چمنی کشت داده شد. بعد از قرار گرفتن دیسک‌های آنتی بیوتیکی روی سطح آگار، پلیت‌ها در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد گرماگذاری شدند. بعد از گذشت ٢٤-١٨ ساعت، قطر هاله عدم رشد اندازه‌گیری شد. قطر هاله‌ها مطابق با استاندارد CLSI تفسیر شد (CLSI, 2006). در این مطالعه از ٨ دیسک آنتی‌بیوتیک استفاده شد (جدول شماره ٣). دیسک‌ها از شرکت پادتن طب خریداری شدند.

ارزیابی نتایج

از مقایسه قطر هاله عدم رشد رنگی در محیط‌های کلریمتریک با قطر هاله عدم رشد اندازه‌گیری شده در روش سنتی نتایج پژوهش حاضر بدست آمد. چنانچه نتایج بدست آمده توسط هر دو روش یکسان -حساس، مقاوم، حدواسط- باشد، ازواژه همخوانی[2] برای تفسیر نتایج استفاده می‌گردد. در مواردی که یکی از نتایج در منطقه حساس یا مقاوم و در روش دیگر حد واسط باشد، نتیجه تست به عنوان ناهمخوانی جزیی[3] تفسیر می‌شود. ناهمخوانی عمده[4] زمانی به کار برده می‌شود که نتیجه حاصل از دو روش یکی در منطقه حساس و دیگری مقاوم باشد (Kocagoz ,2007).

نتایج

بعد از گذشت زمان مورد نیاز و اندازه‌گیری قطر هاله‌های عدم رشد تشکیل شده بر روی محیط‌های کلریمتریک و مولر هینتون آگار و مقایسه قطر هاله‌ها نتایجی بدین شرح بدست آمد: همخوانی کلی در خانواده *Entrobacteriaceae* معادل ۹۲/۳۹٪ و در باکتری‌های غیرتخمیری ۹۰/٤٦٪ می‌باشد. ناهمخوانی عمده در خانواده *Entrobacteriaceae* و باکتری‌های غیرتخمیری به ترتیب برابر با ۳/۵۲٪ و ۳/۲۸٪ می‌باشد. ناهمخوانی جزیی بدست آمده در این مطالعه برای خانواده *Entrobacteriaceae* ٤/۰۷٪ و در گروه دیگر ٦/٢٤٪ می‌باشد. خلاصه نتایج در جداول شماره ۱ و ۲ قابل مشاهده می‌باشد.

بحث

در بسیاری از مطالعات مزایای کلینیکی و فواید اقتصادی گزارش سریع حساسیت آنتی بیوتیکی نشان داده شده است (Granoto,1993; Dren et al.,1999; Tunney et al., 2004; Knemitsu et al., 2005). Barenfanger و همکارانش در سال ۱۹۹۹ گزارش کردند که گزارش سریع الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی می تواند تا ۲ روز از

1. Kirby Bauer
2. agreement
3. minor discrepancy
4. major discrepancy

جدول شماره ۱. نتایج مربوط به خانواده *Entrobacteriaceae*

Antibiotics	*Minor discrepancy (%)*	*Major discrepancy (%)*	*Total agreement (%)*
Cefazolin(30µg)	0	0	100
Co-trimoxazole (1.2523.75/ µg)	2.17	8.69	89.13
Cefotaxime(30µg)	4.34	2.17	93.49
Imipenem(10µg)	4.34	4.34	91.32
Amikacin(30µg)	10.86	0	89.14
Gentamycin(10µg)	2.17	8.69	89.14
Piperacilin(100µg)	4.34	4.34	91.32
Ciprofloxacin(5µg)	4.34	0	95.65
Total	4.07	3.52	92.39

Klebsiella(n=19), Escherichiacoli(n=16), Enterobacter(n=8), Citrobacter(n=3)

نتایج مربوط به *Entrobacteriaceae* که با استفاده از مقایسه هاله عدم رشد رنگی روی محیط کلریمتریک و هاله عدم رشد روی محیط مولر هینتون آگار بدست آمد.

جدول شماره ۲. نتایج مربوط به خانواده باکتری‌های *Non-fermentative*

Antibiotics	*Minor discrepancy (%)*	*Major discrepancy (%)*	*Total agreement (%)*
Cefazolin(30µg)	0	0	100
Co-trimoxazole (1.2523.75/ µg)	7.89	0	92.10
Cefotaxime(30µg)	5.26	2.63	92.11
Imipenem(10µg)	7.89	0	92.10
Amikacin(30µg)	13.15	5.26	81.59
Gentamycin(10µg)	7.89	7.89	84.21
Piperacilin(100µg)	0	7.89	92.11
Ciprofloxacin(5µg)	7.89	2.63	89.47
Total	6.24	3.28	90.46

Acinetobacter (n=10), Pseudomonas aeruginosa (n=28)

نتایج مربوط به باکتری‌های *Non-fermentative* که با استفاده از مقایسه هاله عدم رشد رنگی روی محیط کلریمتریک و هاله عدم رشد روی محیط مولر هینتون آگار بدست آمد.

جدول شماره ۳. مشخصات دیسک‌های آنتی‌بیوتیک

آنتی‌بیوتیک‌ها	محتویات دیسک	قطر هاله استاندارد (mm)		
		S	I	R
سفازولین (CZ)	30 gµ	≥18	15-17	≤14
کوتریموکسازول (SXT)	1.25/3.75 µg	≥16	11-15	≤10
سفوتاکسیم (CTX)	30 µg	≥23	15-22	≤14
ایمی پنم (IPM)	10 gµ	≥16	14-15	≤13
آمیکاسین (AN)	30 gµ	≥17	15-16	≤14
جنتامیسین (GM)	10 gµ	≥15	13-14	≤12
پیپراسیلین (PIP)	100 gµ	≥21	18-20	≤17 Enterobacteriaceae
		≥18	------	≤17 P. aeruginosa
		≥21	18-20	≤17 Acinetobacter spp.
سیپروفلوکساسین (PIP)	5 gµ	≥21	16-20	≤15

در این مطالعه از ۸ آنتی‌بیوتیک سفازولین، کوتریموکسازول، سفوتاکسیم، ایمی‌پنم، آمیکاسین، جنتامیسین، پیپراسیلین و سیپروفلوکساسین استفاده شد.

مدت بستری هر بیمار در بیمارستان بکاهد و به طور میانگین هزینه این مدت بستری بودن برای هر بیمار ۲۳۹۵ دلار تخمین زده می‌شود (Brenfanger et al., 1999). Doern و همکارانش با مطالعه روی گروه دیگری از بیماران در سال ۱۹۹٤ نشان دادند که به کارگیری روش‌هایی در جهت گزارش سریع نتایج الگوی صحیح حساسیت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند به طور چشمگیری باعث کاهش میزان مرگ و میر شود و به علاوه منجر به صرفه‌جویی در هزینه‌های درمانی هر بیمار معادل ٤۱۹٤ دلار گردد (Doern et al; 1994). در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیر در میکروبیولوژی بالینی منجر به گزارش سریع نتایج حساسیت آنتی‌بیوتیکی شده است (Granato, 1993). در حال حاضر چندین دستگاه اتوماتیک، جهت تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی موجود می‌باشد که اطلاعات محدودی درباره صحت و مخصوصاً سرعت این سیستم‌ها موجود می‌باشد (Nolte et al., 1986). دو نوع از سیستم‌های رایج اتوماتیک برای تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی Vitek و MicroScan می‌باشند. در یک ارزیابی انجام شده بر روی باسیل‌های گرم منفی، توسط سیستم‌های MicroScan Rapid Neg MIC/Combo paneles و W/A autoScan، حساسیت به ۱۱ آنتی‌بیوتیک سنجیده شد و بعد از گذشت زمان ۷-۳/۵ ساعت، نتایج در ۹۲/۷٪ از سویه‌های مورد مطالعه ۹٤٪ مجموع همخوانی و ۳/٤٪ ناهمخوانی عمده نشان دادند (Godsey et al.,1991). در سال ۱۹۹۹، Ribeiro و همکارانش ۸ سویه از *Staphylococcus aureus* را با استفاده از کارت‌های Vitek GPS-BS یا GPS-SA مقاوم به اگزاسیلین تشخیص دادند، در صورتی که در آزمایشات بعدی این سویه‌ها حساس به اگزاسیلین تشخیص داده شدند (Ribeiro et al., 1999). در مطالعه‌ای دیگر، حساسیت باکتری‌های گرم مثبت به ۲٦ آنتی‌بیوتیک با استفاده از MicroScan Rapid Pos MIC/ Combo paneles و autoScan-W/A سنجیده شد. نتایج حاصل از این مطالعه بعد از گذشت زمان ۱۵-۳/۵ ساعت برای ۹۸٪ از سویه‌های مورد مطالعه بدست آمد و در مقایسه با مقادیر استاندارد MIC ۹٦٪ همخوانی[1] نشان دادند (Bascomb et al., 1991). McGregor و همکارانش در سال ۱۹۹۵ سیستم MicroScan را مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج حساسیت بعد از گذشت ساعت در میان ۹۳٪ از سویه‌های گرم منفی بدست آمد. این نتایج دارای ۲٪ ناهمخوانی عمده و ۸٪ ناهمخوانی جزیی می‌باشد. این مطالعه در باکتری‌های گرم مثبت دارای ۱٪ ناهمخوانی عمده و ۷٪ ناهمخوانی جزیی در مقایسه با مقادیر استاندارد می‌باشد (McGregor et al., 1995). نتایج حاصل از مقایسه سیستم‌های Vitek و Cobas Micro systems با میکروسیستم نیمه اتوماتیک سنتی MIC2000، برای تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی در باسیل‌های گرم منفی، ۸٦٪ همخوانی و ۳٪ ناهمخوانی عمده را برای Vitek و ۹۰٪ همخوانی و ۲٪ ناهمخوانی عمده را برای Cobas Micro systems نشان می‌دهد (Simoons-Smit et al., 1994). Ling و همکارانش نتایج آزمون حساسیت ۲۲۸ عضو متفاوت از *Entrobacteriaceae*, *P.aeruginosa* و سایر باکتری‌های گرم منفی را مقایسه

1. overall agreement

کردند. در این مقایسه ازسیستم Vitek 2 AST-No.12 و روش رقت در آبگوشت استفاده شد که نتایج حاصل ۰/۵٪ خطای عمده[1] و ۰/٤٪ خطای فاحش[2] نشان دادند (Ling et al., 2001). در سال ۲۰۰٦ کمپانی Salubris محیط‌هایی را برای تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی سریع طراحی کرد. محیط‌های طراحی شده توسط این شرکت ۹۷/٦٪ مجموع همخوانی با روش سنتی انتشار دیسک نشان می‌داد. با به کارگیری این محیط‌ها بعد از گذشت زمان ۵-۳/۵ ساعت نتایج بدست آمد. مقادیر ناهمخوانی عمده به ترتیب برای خانواده‌های *Entrobacteric eae*،*Staphylococaceae* و باکتری‌های *non-fermentative* ۰/٦٪،۱/۷٪ و ۰/۹٪ تعیین شد. همخوانی کلی برای *Entrobactericeae* ۹٦/۷٪ و برای *Staphylococaceae* و باکتری‌های *non-fermentative* به ترتیب معادل ۹٦/۸٪ و ۹٤/۲٪ بدست آمد (Kocagoz et al.,2007). در مطالعه حاضر، محیط‌های کلریمتریک برای سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی سریع طراحی شد. مقادیر همخوانی و ناهمخوانی کلی بدست آمده برای خانواده *Entrobacteriaceae* و باکتری‌های *non- fermentative* به ترتیب برابر با ۹۲/۳۹٪ ، ۹۰/٤٦٪، ۳/۵۲٪، ۳/۲۸٪ می‌باشند. با توجه به اینکه زمان لازم برای تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی با به کارگیری محیط‌های طراحی شده برابر با ۸-٦ می‌باشد، لذا می‌تواند به عنوان عاملی در جهت کوتاه‌تر شدن زمان بستری بیماران در نظر گرفته شود. کوتاه شدن زمان بستری به نوبه خود، می‌تواند عاملی در جهت کاهش هزینه‌های درمانی باشد. علاوه بر کاهش هزینه‌های درمانی، کاهش میزان مرگ ومیر به واسطه استفاده از رژیم دارویی صحیح در همان روزی که عامل بیماریزا جداسازی می‌شود از مزایای استفاده از این محیط‌ها می‌باشد. در موارد خاص، تایید تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی با روش‌های سنتی استاندارد توصیه می‌گردد.

سپاسگزاری

با تشکر فراوان از مدیریت محترم آزمایشگاه مهرین، مدیریت محترم شرکت پادتن طب و کلیه عزیزانی که در انجام این پروژه ما را یاری کردند.

1. major error
2. very major error

Refrences

- Barenfanger J., Drake C., Kacich G. (1999).»Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing". J. Clin. Microbiol., 37: 1415-1418.
- Bascomb S., Godsey J.H., Kangas M., Nea L., Tomfohrde K.M. (1991). «Rapid antimicrobial susceptibility testing of Grampositive cocci using Baxter MicroScan rapid fluorogenic panels and autoSCAN-W/A». Pathol. Biol., 39: 466-470.
- CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly the NCCLS) (2006). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement: M100-S15. CLSI, Wayne, PA, USA.
- Doern G., Vautour R., Gaudet M., Levy B. (1994).» Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification». J. Clin. 32: Microbiol., 1757-1762.
- Godsey J.H., Bascomb S., Bonnette T., Kangas M., Link K., Richards K., Tomfohrde K.M. (1991).» Rapid antimicrobial susceptibility testing of Gram-negative bacilli using Baxter MicroScan rapid fluorogenic panels and autoSCAN-W/A». Pathol. Biol., 39: 461-465.
- Granato P.A. (1993).» Impact of same day tests versus traditional overnight testing». Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 16: 237-243.
- Kanemitsu K., Kunishima H., Inden K., Hatta M., Saga T., Ueno K.,. Harigae H., Ishizawa K., Kaku M (2005). «Assessment of RAISUS, a novel system for identification and antimicrobial susceptibility testing for enterococci.» Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 53: 23-27.
- Kocagz S., Budak F., Gür D. (2006).» Evaluation of a chromogenic for medium rapid detection of extended spectrum-lactamase producing Salmonella spp». Indian J. Med. Res., 124: 465-468.
- Kocagoz T.,Ercis S.,Darka O.,Salmanzadeh-ahrabi S.,Kocagoz S.,Hasclik G.,(2007). «A novel system for rapid antibacterial susceptibility testing».Annals of microbiology., 57 (1) 131-135
- Ling T.K.W., Tam P.C., Liu Z.K., Cheng A.F.B. (2001). «Evaluation of VITEK 2 Rapid Identification and Susceptibility Testing System against Gram-Negative Clinical Isolates». J. Clin. Microbiol., 39: 2964-2966.
- McGregor A., Schio F., Beaton S., Boulton V., Perman M., Gilbert G. (1995). «The MicroScan WalkAway diagnostic microbiology system an evaluation». Pathology, 27: 172-176.
- Nolte F.S., Contestable P.B., Lincalis D., Punsalang A.Jr. (1986). «Rapid, direct antibiotic susceptibility testing of blood culture isolates using the Abbott Advantage System». Am. J. Clin. Pathol., 86: 665-669.
- Ribeiro J., Vieira F.D., King T., D'Arezzo J.B., Boyce J.M. (1999).» Misclassification of susceptible strains of Staphylococcus aureus as methicillin-resistant S. aureus by a rapid automated susceptibility testing system». J. Clin. Microbiol., 37: 1619-1620.
- Rittenhouse S.F., Miller L.A., Utrup L.J., Poupard J.A. (1996). «Evaluation of 500 Gram negative isolates to determine the number of major susceptibility interpretation discrepancies between the Vitek and MicroScan Walkaway for 9 antimicrobial agents». Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 26: 1
- Sancak B., Ercis S., Kocagz T., Kocagz S., Hascelik G., Bolmastrom A.(2005).spectrum beta-lactamases (ESBL) using Quicolor Agar Medium with disk diffusion and Etest. American Society for Microbiology. May.6
- Schifman R., Pindur A., Bryan J.A. (1997).» Laboratory practices for reporting bacterial susceptibility tests that affect antibiotic therapy». Arch. Pathol. Lab. Med., 121: 1168-1170.
- Simoons-Smit A.M., MacLaren D.M. (1994).» Comparison of Vitek and Cobas Micro systems with semiautomated conventional microsystem for identification and susceptibility testing of Gram-negative bacilli». J. Clin. Pathol., 47: 71-75.
- Tenover F.C., Mohammed M.J., Stelling J., O'Brien T., Williams R. (2001). «Ability of laboratories to detect emerging antimicrobial resistance: proficiency testing and quality control results from the World Health Organization's external quality assurance system for antimicrobial susceptibility testing». J. Clin. Microbiol., 39: 241-250.
- Tunney M.M., Ramage G., Field T.R., Moriarty T.F., Storey D.G. (2004).» Rapid colorimetric assay for Antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa". Antimicrob. Agents. Chemother., 48: 1879-1881.