

3. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (7-9 Haziran 1988, Ankara)
"Antibiyotiklere dirençlilik" Simpozyumu sunularından:

*Paper submitted to the Symposium "Resistance to antibiotics" in the 3rd
National Congress of Antibiotic and Chemotherapy (7-9 June 1988, Ankara):*

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN BÖLGELERE GÖRE FARKLİLİĞİ

Rahmiye BERKİTEN

Regional differences in antibiotic resistance.

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde pek çok antibiyotikten yararlanılmaktadır. Önemli sorun en etkili antibiyotiğin seçilmesidir. Antibiyotikler ilk kullanıma alındıklarında etki spektrumu içinde bulunan bakteri türlerinde doğal dirençli olanları dışında, suşların büyük çoğunluğuna etkilidirler. Başka bir deyişle bakterilerde dirençli suş oranları çok düşüktür. Fakat, hücre içinde farklı enzim mekanizmalarının gelişmesi, direnç plazmidini kazanmaları (5, 12) gibi faktörlerle kısa süre içinde dirençli oranı artar. Antibiyotiklerin kullanımı da dirençli suşların seleksiyonuna neden olur. Dirençli suşlar gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır.

Bakterilerin antibiyotiklere dirençli suşlarının dağılımı ülkeler arasında olabildiği gibi ülke içinde, bölgelere göre de farklı olabilir. Bu nedenle antibiyotiklerin kullanıma alınmasından itibaren bakterilerin duyarlık deneyleri yapılarak meydana gelen direnç, direnç konsantrasyonu ve dirençli suşların ülkedeki yayılımı belirlenmelidir. Ancak bu şekilde antibiyotik duyarlık deneyi yapılma olanağı bulunmayan bölgelerde uygun antibiyotik seçilme imkânına sahip olunabilir.

Antibiyotiklere duyarlık çalışmaları her laboratuvarın kendi koşullarına göre yapılmaktadır. Farklı ortamlarda, farklı koşullarda ve standart kontrol suşları kullanılmadan yapılan deneyler direnç gelişmesi hakkında önemli sonuçlar vermesine rağmen birbirlerine paralellik göstermez.

Bu farklılığı ortadan kaldırmak için son yıllarda Avrupa ülkeleri ortak çalışmalar yapmışlardır. Örneğin Avrupa'da "European Study Group on Antibiotic Resistance (ESGAR)" kurulmuştur. 12 ülkeye ait 29 laboratuvarın katılımıyla oluşan grup aynı besiyerini ve aynı kontrol suşlarını kullanarak çalışmalarını değerlendirmiştir (11). Katılan ülkeler Avusturya, Belçika, Finlandiya, Fransa, Batı Almanya, Yunanistan, İtalya, Hollanda, İspanya, İsveç, İsviçre ve İngiltere'dir.

Grup 1984 yılında 2578 kan kültüründen izole ettikleri suşlarla çalışmışlardır. %68'i Gram negatif çomak, % 32'si *Staphylococcus* cinsinden olan bakterilerin beta-laktamaz aktiviteleri ve 11 beta-laktam antibiyotiğe duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile

denenmiştir. İncelenen suşlar *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* cinsi bakteriler, *P.mirabilis* ve diğer *Proteus* cinsi bakteriler, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* ve *Morganella* türleri ile diğer Gram negatif çomaklar, *S.aureus* ve *Staphylococcus* cinsinden diğer bakterilerdir.

Deney sonuçlarında suşların direnç seviyelerinin ülkeler, hatta laboratuvarlar arasında farklı olduğu ortaya çıkmıştır. Fark seviyeleri Kuzey Avrupa ülkelerinde yani İngiltere, Belçika, Hollanda, İsveç ve Finlandiya'da daha düşük bulunmuştur.

Çalışma planı süresi içinde izole edilen toplam suş sayısı ve çeşitli bakteri türlerinin sayısı ülkelere göre farklı olmuştur. Örneğin Fransa 353, İsviçre 89 suş izole etmiştir. *E.coli* suşlarının katılan ülkelerde ampisilin, piperasilin ve sefazoline direnç oranları tablo 1'de görülmektedir. Ülkeler arasında ampisiline direnç % 6-48, piperasiline direnç % 4-44 arasında değişmiştir. Sefazoline direnç Belçika (% 28) hariç oldukça düşük bulunmuştur.

Tablo 1. Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde kandan izole edilen *E.coli* suşlarının üç antibiyotiğe direnç yüzdeleri (MIC>16 µg/ml) (11).

	Ampisilin	Piperasilin	Sefazolin
Avusturya	8	10	<1
Belçika	48	44	28
Finlandiya	11	11	2
Fransa	12	10	<1
Almanya	11	9	4
Yunanistan	16	14	12
İtalya	16	8	3
Hollanda	7	4	5
İspanya	8	6	<1
İsveç	6	7	1
İsviçre	16	12	1
İngiltere	7	7	3

Tüm Gram negatif çomakların da denenen antibiyotiklere direnç oranları farklı bulunmuştur. Suşların antibiyotiklerden bazılarında direnç durumu tablo 2'de görülmektedir. Ampisiline direnç en yüksek Belçika'da (% 63), en düşük Finlandiya'da (% 29) bulunmuştur. Piperasiline direnç *Pseudomonas* cinsi bakterilerin katılmasına göre fark göstermekle beraber Avusturya, Belçika, Yunanistan, Hollanda ve İngiltere'de yüksektir (% 37-47).

Tablo 2. Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere direnç yüzdeleri (MIC > 16 µg/ml) (11).

	Suş sayısı	Ampisilin		Piperasilin		Sefazolin	Sefoksitin	Sefuroksim	Sefamandol
		*	**	*	**				
Avusturya	90	55	47	38	26	21	14	24	
Belçika	68	63	47	43	53	11	18	42	
Finlandiya	129	29	24	19	20	11	9	10	
Fransa	251	48	34	33	24	9	12	19	
Almanya	54	38	13	15	29	23	10	10	
Yunanistan	147	54	43	46	32	23	30	46	
İtalya	154	39	32	38	35	11	16	27	
Hollanda	123	50	40	38	15	10	16	21	
İspanya	172	36	20	19	27	19	10	15	
İsveç	369	31	27	26	18	6	10	15	
İsviçre	74	45	25	27	15	12	9	9	
İngiltere	107	50	41	37	31	16	17	22	

* : Pseudomonas türleri hariç

** : Pseudomonas türleri dahil

ESGAR bir diğer yayınında 1984-1985 yılları arasında hastaneye yatan hastaların kan ve idrarlarından izole edilen Gram negatif çomaklar ile stafilokokların aminoglikozid antibiyotiklere direnç durumlarını bildirmiştir. Bakteriler 2578 kan kültürü ile 2463 idrar kültüründen izole edilmiş ve her hastadan yalnız bir suş incelemeye alınmıştır. Suşların gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile denenmiştir. Dirençlilik durumuna açıklık getirebilmek için de suşlar aminoglikozid antibiyotikleri modifiye eden enzim yönünden de incelenmiştir (10). İncelenen dört antibiyotiğe tüm bakterilerin direnç oranları ülkeler arasında farklı bulunmuştur. *Enterobacteriaceae* ailesinde bulunan gentamisine dirençli suşlar genelde tobramisine de dirençlidirler. Çünkü plazmid tarafından kodlanan gentamisini modifiye eden enzimlerin bazıları tobramisini de modifiye eder. Bu özellik plazmidler vasıtasıyla geniş ölçüde yayılmaktadır. Gentamisin ve tobramisine direnç Avusturya ve Belçika ile Güney Avrupa ülkelerinden çalışmaya katılan Fransa, Yunanistan, İtalya ve İspanya'da oldukça yüksek bulunmuştur. Bu ülkelerde direnç oranları % 10'un üstünde, diğer ülkelerde ise %10'un altında belirlenmiştir. Yalnız İngiltere'de kandan izole edilen suşlar % 10'un üstünde direnç göstermişlerdir (Tablo 3).

Tablo 3. 2578 kan ve 2463 idrardan izole edilen suşların Avrupa ülkelerinde aminoglikozidlere direnç yüzdesi (%).

Antibiyotik	Avusturya	Belçika	Finlandiya	Fransa	B.Almanya	Yunanistan	İtalya	Hollanda	İspanya	İsveç	İsviçre	İngiltere
Kandan izole edilenler												
Gentamisin	21	18	3.6	17	5	28	31	6.5	16	3.4	7	14
Tobramisin	19	20	6.1	17	5.5	25	31	8	15	3	5	12
Amikasin	2.1	2	1	2.5	0	18	14	5.5	2.1	1.9	0	5.6
Netilmisin	4.1	10	2.5	7.9	2	25	24	3.5	13	1.3	1	5.6
İdrardan izole edilenler												
Gentamisin	10	13	4	26	7	34	30	8	20	1.1	3.3	4
Tobramisin	8.3	20	4	21	6	32	27	9.5	18	1.1	3.3	4
Amikasin	4.7	2	1	5.3	4	24	12	3	5.5	0.3	1.1	1.5
Netilmisin	4.7	3	3	16	6	26	27	0.5	19	0	2.2	1.5

Amikasinine direnç Yunanistan ve İtalya hariç diğer ülkelerde % 6'dan düşüktür.

Netilmisine direnç Yunanistan, İtalya ve İspanya hariç diğer ülkelerde % 10'un altındadır. Netilmisin direnci kandan izole edilen suşlar için Yunanistan'da % 25, İtalya'da % 24, İspanya'da % 13, Belçika'da % 10; idrardan izole edilen suşlar için İtalya'da % 27, Yunanistan'da % 26, İspanya'da % 19, Fransa'da % 16 bulunmuştur (10).

Dirence neden olan faktörler incelendiğinde bu bakterilerde direnç plazmidlerinin varlığı gösterilmiştir. Güney Avrupa ülkelerinde aminoglikozidleri inhibe eden enzimin daha yaygın bulunması bu bölgedeki direnç oranının fazlalığını açıklamaktadır. Enzim varlığı gösterilemeyen Gram negatif çomaklar da bulunmuştur. Bunlarda direncin muhtemelen permeabilite bariyeri nedeni ile olduğu düşünülmüştür.

Bazı bakteri türlerinin dünyanın çeşitli ülkelerinde bazı antibiyotiklere direnç oranlarındaki farklılıklar aşağıda örneklenmiştir:

Haemophilus influenzae

H.influenzae'de antibiyotik direnci ve dirençli suşların yayılması hakkında ilk araştırma Avrupa'da "Avrupa Araştırma Birliği" tarafında yapılmıştır. Birlik dokuz ülkeden katılan 80 laboratuvar tarafından oluşturulmuştur. Bu ülkeler Avusturya, Belçika, Fransa, Batı Almanya, Hollanda, İspanya, İsveç, İsviçre ve İngiltere'dir (14).

80 laboratuvar 1986 yılı Ekim-Şubat ayları arasında kendi ülkelerinden izole edilen toplam 1961 *H.influenzae* suşu ile çalışmışlardır. Suşların serotip b olanları belirlenerek muayene maddelerine dağılışı, beta-laktamaz aktiviteleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılarak aralarında bir ilginin bulunup bulunmamasına bakılmıştır.

Suşların ampisilin, kloramfenikol, sefaklor, eritromisin ve tetrasikline duyarlılığı denenmiştir.

Suşların antibiyotiklere dirençlilik oranının dağılımı ülkelere göre fark göstermiştir (Tablo 4). Ampisiline direnç oranı serotip b grubunda % 0-64, diğer grupta % 2-26, kloramfenikole direnç birinci grupta % 0-41, 2. grupta % 1-22 arasında değişmiştir. Ampisiline en yüksek direnç % 64 oranı ile İspanya'da, ikinci olarak Belçika'da (% 26) bulunmuştur. Buna karşılık B.Almanya'da b serotipinde % 0 bulunmuştur. Serotip b'den olan ve olmayan suşlarda kloramfenikole direnç en yüksek İspanya'da (% 41-22) ve Belçika'da (% 11-11) ortaya çıkmıştır. Kloramfenikole en düşük direnç B.Almanya ve Hollanda'da (% 0-1) saptanmıştır. Eritromisine direnç serotip b grubunda yine en yüksek İspanya'da (% 18-20) ve Hollanda'da (% 16-32), en düşük İngiltere'de (% 0-3) bulunmuştur. Tetrasikline direnç de en yüksek İspanya'da (% 45-22), en düşük İngiltere'de (% 0-2) bulunmuştur.

Streptococcus pneumoniae

Penisilin G ve diğer kemoterapötik maddelere duyarlı olan *S.pneumoniae* ile meydana gelen infeksiyonlar uzun yıllar başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu bakterinin özellikle penisilin G'ye çok duyarlı (MIC \leq 0.1 μ g/ml) bulunması bu antibiyotiğin tedavide zirvede kalmasına neden olmuştur. İlk olarak 1967'de

Avustralya'da orta duyarlı (MIC=0.6 µg/ml) suşların belirlenmesi ile bu konuya dikkat çekilmiştir. Sonraki çalışmalarda direncin daha da artmış olduğu (MIC≥4-8 µg/ml) ortaya konmuştur.

Tablo 4. Dokuz ülkede izole edilen *H.influenzae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç yüzdesi (14).

	Bakteri sayısı	Ampisilin		Kloramfenikol		Sefaklor		Eritromisin		Tetrasiklin	
		b+	b-	b+	b-	b+	b-	b+	b-	b+	b-
Avusturya	187	5	7	2	-	3	1	-	2	3	6
Belçika	202	26	17	11	11	-	3	2	6	8	18
Fransa	238	16	9	-	4	0	1	6	8	19	9
İngiltere	201	20	8	0	2	0	2	0	3	0	2
Hollanda	177	12	7	0	1	0	2	16	32	4	3
İspanya	173	64	26	41	22	0	4	18	20	45	22
İsveç	368	11	7	9	1	0	2	4	10	9	2
İsviçre	167	6	7	2	2	0	0	6	12	2	4
B.Almanya	248	0	2	0	1	0	12	6	5	0	3
Ortalama		14	9	6	5	1	2	6	11	10	7

b+: serotip b suşları, b-: diğer serotiplerden suşlar.

Penisiline direnç oranı dünyanın çeşitli ülkelerinde farklıdır (4). Fransa'da 1983-1986'da % 0.1 (suş sayısı 633; MIC ≥0.1 µg/ml), İngiltere'de 1981'de % 1.3 (suş sayısı 150; MIC ≥0.1 µg/ml), Batı Almanya'da 1979-1980'de % 6.8 (suş sayısı 206; MIC ≥0.1 µg/ml), İsviçre'de 1978'de % 0 (suş sayısı 180; MIC ≥0.1 µg/ml) gibi düşük, İspanya'da 1986'da % 35.8 (suş sayısı 159; MIC ≥2 µg/ml), İsrail'de 1981-1982'de % 28.4 (suş sayısı 229; MIC ≥2 µg/ml) bulunmuştur.

Neisseria gonorrhoeae

N.gonorrhoeae penisilin G'ye yirmi yıl süre ile çok düşük konsantrasyonda dahi duyarlı kalmıştır. Fakat sonradan dünyanın birçok ülkesinde dirençli suşlar görülmeye başlamıştır. Bu suşlarda beta-laktamaz aktivitesi ilk defa 1976 yılında gösterilmiş ve penisilinaz pozitif *N.gonorrhoeae* (PPNG) suşlarının tümünün penisiline dirençli olduğu ortaya konmuştur (15). Penisilinaz oluşumu farklı büyüklükte iki plazmid ile ilgilidir. Biri 3.2-3.4x10⁶ dalton büyüklüğündedir ve Afrika'da yaygın olarak görülür. Diğeri 4.4-4.7x10⁶ dalton büyüklüğündedir ve Güneydoğu Asya'da geniş ölçüde yayılmıştır. Afrika'da yaygın olan plazmidler kısa sürede Avrupa'da bulunan suşlara, Asya tipi de kısa sürede Kuzey Amerika'ya yayılmıştır (15).

N.gonorrhoeae'nin penisiline dirençliliğinin ülkelere dağılımı incelendiğinde İngiltere, Belçika ve Suudi Arabistan'da izole edilen suşların % 80'inden fazlasının dirençli olduğu görülür.

TÜRKİYE'DE DURUM

Ülkemizdeki mikrobiyoloji laboratuvarlarının hemen tümünde hastalardan izole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlık deneyi yapılmaktadır. Fakat Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar birbirinden çok farklıdır. Bu farklılığın o bölge suşlarına mı ait olduğu, yoksa deneyi yapan laboratuvarda uygulanan farklı teknikten mi kaynaklandığı, üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Deneylerin standart olmayışı, kolektif çalışma planı uygulanmayışı, bazı çalışmalarda yeterli sayıda suşun denenmemesi sonuçların güvenilirliğini tartışılır hale getirmektedir.

Bakterilerin uzun süredir kullanılan antibiyotiklere dirençleri yurt genelinde belirli bir seviyeye yükselmiş olduğundan bu yazıda nisbeten son yıllarda kullanımı başlayan antibiyotiklerle ilgili bulgular örneklendirilmeye çalışılmıştır.

Ankara, İstanbul, Kayseri ve İzmir'de *S.aureus* suşları ile yapılan bazı çalışmaların sonuçları tablo 5'de verilmiştir. Görüldüğü gibi sonuçlar, bölgeler arasında % 7 ile % 50 gibi büyük farklar gösterebilmektedir.

Tablo 5. Çeşitli çalışmalarda *S.aureus* suşlarında saptanan direnç yüzdeleri.

Yayın yılı (ve kaynak)	Seftriakson	Sefoperazon	Sefotaksim	Gentamisin	Tobramisin
1984 (16)		7			7
1986 (17)			18		
1986 (7)	12	15	20	28	15
1987 (9)	9	7	14	13	5
1988 (8)	32	50	51	31	30

Ankara, İstanbul, Konya ve Diyarbakır'da Gram negatif çomaklar ile yapılan bazı çalışmaların sonuçları tablo 6'da gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda bildirilen direnç oranları oldukça farklıdır. Örneğin netilmisin direnci için % 7-39.8 arasında değerler bildirilmiştir.

Tablo 6. Çeşitli çalışmalarda Gram negatif çomaklarda saptanan direnç yüzdeleri.

Yayın yılı (ve kaynak)	Seftriakson	Gentamisin	Tobramisin	Amikasin	Netilmisin
1980 (1)		36.3	36.3	5.1	
1986 (13)		54.8	49.7	2.2	25.6
1986 (2)	32.5	54.5	35.3	0.9	31.8
1986 (7)	4	35	18	3	7
1987 (3)	15.2	57.4	47.5	2.4	39.8

E.coli suşlarının duyarlılığı laboratuvarlarda fazla sayıda izole edildiği için birçok çalışmada incelenmiştir. Bazı sonuçlar tablo 7'de toplanmaya çalışılmıştır. *Proteus* ve *Pseudomonas* cinsleri için bildirilen direnç oranları da tablo 8 ve tablo 9'da gösterilmiştir. Bu tabloların incelenmesinde ülkemizde çeşitli çalışmalarda açıklanması zor olacak kadar farklı oranlar bildirildiği görülmektedir.

Tablo 7. Çeşitli çalışmalarda *E.coli* suşlarında saptanan direnç yüzdeleri.

Yayın yılı (ve kaynak)	Sefoperazon	Sefotaksim	Gentamisin	Tobramisin	Amikasin	Netilmisin
1980 (1)			9.1	11.6	4.5	
1986 (18)		10	10		10	10
1986 (7)	7	5	28	17	1	3
1987 (3)	19.2	4.2	27.5	23.3	0.0	20
1987 (9)	21	10	14	14	13	12
1987 (19)			26	16	15	10

Tablo 8. Çeşitli çalışmalarda *Proteus* cinsi bakterilerde saptanan direnç yüzdeleri.

Yayın yılı (ve kaynak)	Sefoperazon	Sefotaksim	Gentamisin	Tobramisin	Amikasin	Netilmisin
1980 (1)			63.6	62.3	7.6	
1986 (7)	14	20	51	57	4	3
1987 (3)	49	11.6	72.5	60.8	1.3	53.6
1987 (9)	47	7	72	51	39	49
1987 (19)			55	43	16	32

Tablo 9. Çeşitli çalışmalarda *Pseudomonas* cinsi bakterilerde saptanan direnç yüzdeleri.

Yayın yılı (ve kaynak)	Sefoperazon	Sefotaksim	Gentamisin	Tobramisin	Amikasin	Netilmisin
1980 (1)			62.4	57.4	2.1	
1986 (6)	17	35		27	7	29
1986 (7)	16	10	86	54	4	25
1987 (3)	37.3	47.1	57.8	49.3	4.2	39.4
1987 (9)	40	61	72	53	8	23
1987 (19)			68	47	19	14

Tablolarda gösterilmeyen antibiyotikler için bildirilmiş sonuçlar da benzer şekildedir.

Ülkemizde izole edilen suşlar, gelişmiş ülkelerin sonuçları ile karşılaştırıldığında, genellikle çok yüksek oranda dirençlidirler. Ayrıca çalışmalar standart çalışma sonuçları değildir. Bu nedenle yurt çapında, sonuçları yapıldığı yöre ve laboratuvara bağımsız olarak birbiri ile güvenle karşılaştırılabilecek, kontrollü ve standardize edilmiş duyarlık deneyi yöntemlerinin kullanılabilir hale getirilmesi büyük bir gereksinimdir.

KAYNAKLAR

1. Akalın E, Baykal M: Gram negatif bakterilerde gentamisin, tobramisin ve amikasin dirençlilik, XIX. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi Bilimsel Bildiri Özetleri*, s.47 (1980).
2. Akalın E, Köksal İ, Kardeş T, Baykal M: Gram negatif bakterilerin aminoglycoside ve beta-laktam grubu antibiyotiklere duyarlılıkları, *KÜKEM Derg* 9: 125 (1986).
3. Akalın E, Köksal İ, Kardeş T, Baykal M: Çeşitli antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere in-vitro aktiviteleri, *ANKEM Derg* 1: 79 (1987).
4. Appelbaum P C: World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci, *Eur J Clin Microbiol* 6: 367 (1987).
5. Arroyo J C, Jordan W, Lema M W, Brown A: Diversity of plasmids in *Achromobacter xylosoxidans* isolates responsible for a seemingly common-source nosocomial outbreak, *J Clin Microbiol* 25: 1952 (1987).
6. Baykal M, Akalın H E: *Pseudomonas aeruginosa*'nın çeşitli antibiyotiklere dirençliliği (özet), *KÜKEM Derg* 9: 136 (1986).
7. Berkman E, Akça Ö: Laboratuvarımızda 1986 yılında yapılmış olan gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin, ceftriaxone, cefoperazone ve cefotaxime duyarlılık deneyleri sonuçları, *Türk Hij Den Biyol Derg* 44: 183 (1987).
8. Çetin E T, Gürler N, Töreci K, Sarpel C: Muayene maddelerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının kemoterapötiklere duyarlılığı (özet), *ANKEM Derg* 2: 105 (1988).
9. Çetin E T, Töreci K, Badur S, Erdeniz H: Muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin bazı aminoglikozid, sefalosporin, penisilin grubu antibiyotiklere, beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılan penisilinlere ve ofloksasine duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1: 423 (1987).
10. European Study Group on Antibiotic Resistance: In vitro susceptibility to aminoglycoside antibiotics in blood and urine isolates consecutively collected in twenty nine European laboratories, *Eur J Clin Microbiol* 6: 378 (1987).
11. European Study Group on Antibiotic Resistance: Susceptibility to beta-lactam antibiotics in septicemia isolates from twenty-nine European laboratories, *Eur J Clin Microbiol* 6: 515 (1987).
12. Gillespie M T, Skurray R A: Plasmids in multiresistant *Staphylococcus aureus*, *Microbiol Sci* 3: 53 (1986).
13. Köksal İ, Tunçkanat F, Kardeş T, Baykal M, Akalın H E: Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, *KÜKEM Derg* 9: 170

- (1986).
14. Machk K, Braveny I, Dabernat H, Dornbusch K, Dyck E V, Kayser F H, Klingeren B V, Mittermayer H, Perea E, Powell M: Distribution and resistance patterns of Haemophilus influenzae: A European cooperative study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 14 (1988).
 15. Mee B J, Turbett G, Rich G: The epidemiology of Neisseria gonorrhoeae isolates from Western Australia based on antibiotic resistance and plasmid profiles, *J Antimicrob Chemother* 21: 117 (1988).
 16. Özbal Y, Fazlı S A, Arslan N: Cefoperazone'un antibakteriyel etkisi, *Mikrobiyol Bült* 18: 154 (1984).
 17. Tekelioğlu S, Büke M, Altan N, Büyükkonuklu N: Çeşitli ortamlardan izole edilen Gram olumsuz basillerle stafilkoklara cefotaxime'in etkisi üzerinde araştırmalar, *Ege Üniv Tıp Fak Derg* 25: 1103 (1986).
 18. Töreci K, Çetin ET, Erdeniz H, Badur S, Kurdoğlu N, Ekmekçioğlu S: Bazı beta-laktam ve aminoglikozid antibiyotiklerin muayene maddelerinden izole edilen bakterilere etkilerinin mukayesesi (özet), *KÜKEM Derg* 9: 198 (1986).
 19. Willke A, Tural D: Bazı Gram negatif basillerin aminoglikozidlere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 21: 98 (1987).