

## Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde imipenem duyarlılığı

Dr.İ.Halil ÖZEROL\*, Dr.Emine SÖNMEZ\*\*, Dr.Hatice ÖZBİLGE\*, Bio.Neşe TAŞTEKİN\*

*Kadın üst genital yolları infeksiyonları, cerrahi infeksiyonlar, intraabdominal infeksiyonlar ve daha pekçok infeksiyonlar genellikle polimikrobiktir. Bu infeksiyonlarda Gram pozitif ve negatif, aerob ve anaerob bakteriler izole edilmektedir. Gram negatif mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter ve Pseudomonas türleri oluşturur. Gram pozitif mikroorganizmalar arasında genellikle, stafilokoklar izole edilir. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında, 1 Ocak 30 Aralık 1994 tarihleri arasında, izole edilen 438 mikroorganizmaya imipenem silastatin (IMP S)'in antimikrobial etkinliği incelendi. 275 Gram negatif bakterilerin %97.5 ve 163 Gram pozitif bakterilerin (Staphylococcus aureus), %98.1 oranında IMP S'e duyarlı olduğu bulundu. 14 Pseudomonas aeruginosa izolatından %92.8'i bu antimikrobiğe duyarlı idi. Bu çalışmada, IMP S'in Pseudomonas aeruginosa suşlarına amikacin, netilmicin ve tobramycin gibi aminoglikozidlerden ve cephalothine, cefuroxime, ceftriaxone ve ceftazidime gibi sefalosporinlerden daha etkin olduğu anlaşılmıştır. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2(1):17-21,1995]*

**Anahtar Kelimeler :** Imipenem-silastatin, polimikrobik infeksiyon, E.coli, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, S.aureus

### **Imipenem susceptibility in Gram-negative and positive microorganisms**

*The female upper genital tract, surgical, intraabdominal and a wide variety of infections are usually polimicrobial and involve both gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. The majority of Gram-negative microorganisms are Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter and Pseudomonas. Among the Gram-positive microorganisms are usually Staphylococci. The antimicrobial activity of imipenem cilastatin (IPMCS) was tested for a broad spectrum of 438 organisms isolated from the Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory of Faculty of Medicine, İnönü University, Turgut Özal Medical Center, between January 1 and December 30, 1994. Ninety seven point five percent of 275 Gram negative aerobes, 98.1% of 163 Gram positive cocci (Staphylococcus aureus), were found to be sensitive to IPMCS. Ninety two point eight percent of 14 Pseudomonas aeruginosa isolates were sensitive to this antibiotic. This study also disclosed that this agent was much more active against Pseudomonas aeruginosa than any other tested aminoglycosides, as amikacin, netilmicin and tobramycin or cephalosporines, as cephalothine, cefuroxime, ceftriaxone and ceftazidime. [Journal of Turgut Özal Medical Center 2(1):17-21,1995]*

**Key Words :** Imipenem-cilastatin, polimicrobial infection, E.coli, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, S.aureus

Imipenem, beta laktamazlara dirençli en geniş spektrumlu beta laktam antimikrobiallerden biri ve karbapenem grubu antimikrobiallerin ilkidir. Imipenemin kimyasal yapısı incelenince β-laktam ve penem halkalarından oluştuğu ve bu halkalara sırasıyla hidroksietil ve alkilthio yan zincirlerinin

bağlandığı tespit edilmektedir. Bu yapısı nedeniyle, bakteri hücre duvarı yapısını inhibe ederken klasik β-laktam antimikrobiallere göre üç avantaja sahiptir: 1) Penisilin ve sefalosporinlerin beta laktam halkasında 1. pozisyonda sülfür bulunurken imipenemde karbon bulunmaktadır. Bu nedenle

\* : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı - Malatya

\*\* : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı - Malatya

## Özerol ve ark.

### Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde imipenem duyarlılığı

karbapenem grubu olarak sınıflandırılır. Karbon atomu, imipenemin bakteri hücre duvarındaki hedef proteinlere bağlanmasını artırır ve etki spektrumunu genişletir. İmipenem hücre duvarına bağlanınca, diğer beta laktam antimikrobialler gibi hücre duvar oluşumundaki peptidoglikan sentezini inhibe eder. 2) İmipenem yapısında bulunan hidroksietil yan zinciri, imipenemdeki  $\beta$ -laktam halkasının  $\beta$ -laktamazlar tarafından parçalanmasını engeller. Bu nedenle beta laktamazlara dirençlidir. 3) Karbapenem halkasına bağlı bulunan alkylthio yan zinciri ise imipenemin *P.aeruginosa*'ya karşı aktivitesini artırmaktadır<sup>18</sup>. İmipenem bilinen en geniş spektrumlu antimikrobiallerden biridir, Gram pozitif ve negatif, aerob ve anaerob mikroorganizmaları da içine alan geniş bir etkinlik alanı vardır. İmipenemin geniş etki spektrumu ve beta laktamaza dirençli olmasına karşın, renal tübül hücrelerinden salgılanan dehidropeptidase-1 enzimi tarafından yıkıma uğrar. Bu nedenle tek başına kullanılmaz ve bir dihidropeptidaz inhibitörü olan silastatin ile 1/1 oranında birleştirilerek pazarlanmaktadır<sup>1</sup>.

Birçok araştırmacı tarafından yapılan in vitro çalışmalarda, imipenemin çeşitli klinik infeksiyonlarda çok etkili bir antimikrobial olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada, çeşitli klinik materyallerden izole edilen *E.coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* gibi Gram negatif bakteri türlerinin ve *Staphylococcus aureus* izolatlarının imipenem ile birlikte, çeşitli antimikrobiallere duyarlılıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalına çeşitli polikliniklerden gönderilen klinik örneklerden toplam 275 Gram negatif bakteri ve 163 *Staphylococcus aureus* izole edilmiş ve bakteriyolojik incelemeler sonunda bunlardan 161'i *Escherichia coli*, 63'ü *Enterobacter*, 14'i *Pseudomonas aeruginosa*, 25'i *Proteus* ve 12'si *Klebsiella* türü olarak tanımlanmıştır.

Gram negatif bakterilerin amikacin (AK), netilmicin (NET), tobramycin (TOB), ciprofloksacin (CIP), norfloksacin (NOR), seftazidim (CAZ), sefuroksim (CXM), seftriaxone (CRO), sulbaktam-ampicillin (SAM), ve imipenem/cilastatin (IMP/S)'e, *S.aureus* izolatlarının CIP, NOR, SAM, IMP/S, cephalothin (CF), trimethoprim-sulphametoxazole (SXT), CRO ve chloramphenicol (C)'a duyarlılıkları

NCCLS'in<sup>2</sup> tavsiyelere uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı.

## BULGULAR

İzole edilen Gram negatif mikroorganizmaların antimikrobial duyarlılık sonuçları iki grupta incelenmiştir: Birinci gruba antimikrobiallere duyarlı ve orta duyarlı olanlar, ikinci gruba ise dirençli bulunan mikroorganizmalar alınmıştır. Buna göre, Gram negatif mikroorganizmaların IMP/S, CIP, AK, NOR, CAZ, CXM, CRO, NET, TOB, SAM ve CF'e duyarlılık oranları sırasıyla %97.5, %96.8, %95.3, %94.6, %92.8, %92.8, %87.1, %86.0, %84.6, %70.5 ve %60.8 iken dirençli bulunanların oranları %2.5, %3.2, %4.7, %5.4, %7.2, %7.2, %14.0, %15.4, %29.5 ve %39.8 bulundu. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının, aynı antimikrobiallere sırasıyla %86.7, %86.7, %73.3, %53.3, %73.3, %73.3, %53.3, %73.3, %40, %20, %13.3 oranında duyarlı ve geri kalanların dirençli olduğu tespit edildi.

Aynı şekilde, *S.aureus* suşlarının IMP/S, CIP, SAM, NOR, CF, CRO, C ve SXT'a duyarlı bulunanların yüzdeleri sırasıyla %98.1, %97.5, %95.5, %96.3, %89.6, %86.5, %86.5 ve %84.7 iken diğerleri dirençli olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Gram negatif mikroorganizmalar yüksek mortalite ile seyreden çeşitli infeksiyonlara neden olmakta, hızlı ve uygun antibiyotik tedavisi ile ölüm oranı azaltılabilmektedir. Bu nedenle infeksiyona neden olan mikroorganizmaların antimikrobial duyarlılığının bilinmesi ve buna göre en etkili antimikrobialin seçilmesi gerekir. İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde, mümkünse, kombine antibiyotik tedavisi yerine monoterapi tercih edilmektedir. Genellikle intraabdominal infeksiyonlar, alt solunum yolları infeksiyonları, komplikasyonlu idrar yolları infeksiyonları, kadın üst genital yolları infeksiyonları ve yumuşak doku infeksiyonları polimikrobiktir<sup>1,3,4</sup>. Aynı şekilde septisemik, granülozitopenik ve nötropenik hastalarda da Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmaların birlikte yer aldığı polimikrobik infeksiyonlara sık rastlanmaktadır<sup>1</sup>.

Polimikrobik infeksiyonlarda monoterapi uygulayabilmek amacıyla geniş spektrumlu ve yüksek derecede etkili antimikrobiallerin tespit edilmesi gereklidir. Bu amaçla Tayvanda yapılan bir çalışmada polimikrobiyal ve mikst

## Özerol ve ark.

### Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde imipenem duyarlılığı

infeksiyonlardan 4389 Gram negatif aerob ve 2391 Gram pozitif basil izole edilmiş, bunların imipeneme duyarlılıkları sırasıyla %98.1 ve %95.8 bulunmuştur<sup>5</sup>. Aynı çalışmada izole edilen 837 *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının imipenem'e %99.2 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir<sup>5</sup>. Japonyada yapılan çalışmada ise izole edilen 334 *P.aeruginosa* izolatından %28.7'sinin ceftazidim'e %23.4'ünün IPM/S'e dirençli olduğu bildirilmiştir<sup>6</sup>. Almanyada 19 büyük klinikte izole edilen metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının %75'i ciprofloxacine'e, %52'si IPM/S'e ve %50'si SXT'e rezistan bulunmuş, yoğun bakım birimlerinden izole edilen *S.aureus* türlerinin %10.4 oranında metisilin-oksasiline dirençli olduğu vurgulanmıştır<sup>7</sup>. Almanyada yapılan başka bir çalışmada 10 hastanenin yoğun bakım birimlerinde yatan 446 hastanın solunum yolları, idrar yolları, abdominal, yara, yumuşak doku ve kan kültürlerinden 1006 Gram negatif bakteri izole edilmiştir<sup>8</sup>. İlk dört sırada görülen bakterilerin *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Enterobacter* ve *Proteus* suşlarından oluştuğu tespit edilmiş ve bu infeksiyonların %26.4'ünün polimikrobik olduğu bildirilmiştir<sup>8</sup>. Aynı çalışmada tekrarlanan kültürlerde izole edilen *Klebsiella* türlerinin ciprofloxacine'e, *P.aeruginosa* suşlarının ceftazidim'e ve *Enterobacter* suşlarının ceftazidime, cefotaxime ve piperacillin'e rezistans kazandığı tespit edilirken *E.coli* dışında bütün bakterilerin imipeneme duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Amerika'da yapılan bir çalışmada, 1474 aerob ve anaerob bakterinin beta laktam antibiyotiklere duyarlılığı araştırılmış ve imipeneme %98.5, ceftazidim'e %87.9, cefotaxime'e %87.7, ceftriaxone'a %87.0, ampicillin-sulbactam'a %77.9, cefoxitin'e %73.5 ve cefuroxime'e %70.9 duyarlılık saptanmıştır<sup>9</sup>. Yine Amerika'da yapılan bir diğer çalışmada yoğun bakım birimlerinde yatan hastalardan, solunum yolları infeksiyonlarından ve eğitim hastanelerinde yatan hastalardan en sık izole edilen mikroorganizmanın *P.aeruginosa* olduğu bildirilmiş, bu hastalardan izole edilen 3316 *P.aeruginosa* ve 1825 *Enterobacter* suşlarının IPM/S'e direnç durumları sırasıyla %11.1 (%16.1'i orta duyarlı) ve %1.3 (%2.3'ü orta duyarlı) olarak bulunmuştur<sup>10</sup>. İsviçrede yoğun bakım birimlerinde yatan 482 hastadan 1024 Gram negatif basil izole edilmiş, bu bakterilerin imipeneme %92, ceftazidim'e %90, ciprofloxacine'e %94, amikacin'e %93 ve tobramycin'e %91 duyarlılık tespit edilmiştir<sup>11</sup>. Polonyada yapılan bir çalışmada bakteriyel septisemili hastalardan izole edilen 526

Gram negatif ve 370 Gram pozitif aerob bakteri türünün imipeneme duyarlılıkları araştırılmış sırasıyla %96.8 ve %82.7 oranında duyarlılık saptanmıştır<sup>12</sup>. Aynı ülkede multirezistan Gram negatif basillerin imipeneme %93.9 oranında duyarlı olduğu saptanmıştır<sup>13</sup>. Bu çalışmalara dayanarak Gram pozitif, negatif ve anaerobik bakterilerin neden olduğu mikst infeksiyonların tedavisinde ve diğer antibiyotiklerin yetersiz kaldığı durumlarda IPM/S' tavsiye edilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Uzel ve ark.ları yoğun bakım biriminde yatan hastalardan 12 *Pseudomonas*, 7 *Klebsiella*, 2 metisiline duyarlı *S.aureus*, 2 metisiline dirençli *S.aureus* ve 1 *E.coli* izole ederek bu bakterilere karşı imipenemin etkinliğini araştırmışlardır. *P.aeruginosa* suşlarının ikisi dışında infeksiyon etkenlerinin eradike olduğu tespit edilmiştir. Buna göre imipenem in vivo şartlarda *Pseudomonas* türlerine karşı %84 etkin bulunmuştur<sup>14</sup>. Arman ve ark.ları cerrahi yara infeksiyonlarından izole etikleri 115 *S.aureus* suşundan %9'unun amikacine, %10'unun SAM'a, %11'inin SXT'e, %17'sinin kloramfenikole ve %20'sinin amoksilin-klavulonata dirençli olduğunu saptamışlardır<sup>15</sup>. Koçoğlu ve ark.ları çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 124 *Pseudomonas* suşunun imipeneme %100, amikacine %98.4, ciprofloxacine %96, tobramycine %70.2 ve ceftriaxona %43.5 oranında duyarlı olduklarını tespit etmişlerdir<sup>16</sup>. Bakıcı ve ark.ları hastane infeksiyonu etkeni *Enterobacter* türlerinin amikacine'e %3, ciprofloxacine'e %1, imipenem'e %0 ve tobramycin'e %79 oranında direnç saptamışlardır<sup>17</sup>. Perente ve ark.ları kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas* türlerinin imipeneme duyarlılıklarını %86 olarak saptamışlardır<sup>18</sup>. Albay ve ark.ları nötropenik hastaların kan kültüründen 10 koagulaz negatif Stafilokok, 3 *Streptococcus viridans*, 1 *S.aureus*, 3 *E.coli*, 1 *Proteus* ve 1 *Enterococcus* türü izole ettiklerini ve Gram pozitif bakterilerin imipenem'e %93.3, ciprofloxacine'e %86.7, netilmicin'e %86.7; Gram negatif bakterilerin ise SXT, cefuroxime, ciprofloxacine, ceftazidim, netilmicin ve imipenemin hepsine %100 oranında duyarlılık gösterdiğini saptamışlardır<sup>19</sup>. Baysallar ve ark.ları safra taşı olan 40 hastadan 41 adet aerob bakteri suşu izole ettiklerini, *E.coli*, *Enterococcus* ve *Klebsiella* türlerinin ilk üç sırada tespit edildiğini ve bu patojenlerin imipenem'e %100, ciprofloxacine'e %95, norfloxacine'e %87.8, amikacine'e %87.8, ceftriaxona %85.3 ve netilmicin'e %85.3 oranında duyarlı olduklarını bildirmişlerdir<sup>20</sup>. Arslantürk ve

## Özerol ve ark.

### Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde imipenem duyarlılığı

ark.ları idrar kültürlerinden izole ettikleri 45 hemolitik *E.coli* suşu ile 30 gaita kökenli *E.coli* suşunun antimikrobial duyarlılıklarını sırasıyla; ampicillin %100 ve %93.3, SAM %26.4 ve %3.3, cefotaxime %31.1 ve %0, tobramycin %4.4 ve %0, netilmicin %2.2 ve %0, amikacin %11.1 ve %0, ceftazidim, imipenem, ofloxacin ve ciprofloksacin'e tüm suşların duyarlı olduğu tespit edilmiştir<sup>21</sup>.

Çeşitli araştırmalarda, *P.aeruginosa* suşlarının IMP'e duyarlılıkları %76.6 ile %100 arasında bildirilmiştir<sup>5,6,10,14,16,18</sup>. Bizim bulgumuz da (%86.7) bu oranlar arasındadır.

Yurt içi ve yurt dışı yayınlarda *S.aureus* suşlarının imipeneme %100 oranında duyarlılık tespit edilmiştir<sup>3,4,6,14</sup>. Bizim çalışmamızda da izole edilen Gram negatif bakterilerin ve *S.aureus* suşlarının imipeneme yüksek derecede duyarlı (sırasıyla, %97.5 ve %98.1) olduğu tespit edilmiştir.

İmipenem, hem Gram pozitif hem de Gram negatif aerob ve anaerob mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu bakterisidal etkili bir antibiyotiktir ve diğer antibiyotiklerle kros rezistans göstermez<sup>8</sup>. Bu nedenle mikst infeksiyonların tedavisinde ve etken mikroorganizma izole edilmeden önce kullanılabilir<sup>1</sup>. Kemik, yumuşak doku, obstetrik ve jinekolojik infeksiyonlar, komplikasyonlu idrar yolları infeksiyonları, intraabdominal infeksiyonlar, pnömoni ve *S.aureus* endokarditlerinde imipenem kullanılır<sup>22</sup>. Polimikrobik hastalıkların tedavisinde kullanılan multi-drog kombinasyonlarının maliyeti yüksek ve yan etkileri oldukça fazladır. Bu infeksiyonlarda tek başına imipenem kullanılabilir<sup>1,3,4</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Geddes AM, Roylance PJ. Clinical experience with imipenem/cilastatin : a 5-year overview. *Cur Opin Infect Dis* 1991;4(suppl 1):3-9.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Performance standats for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard NCCLS publication M2-A5. Villanova, PA, NCCLS 1993.
3. Kager L, Nord CE. Imipenem/Cilastatin in the Treatment of Intraabdominal Infections : A Review of Woldwide Experience. *Rew Infect Dis* 1985;(supl.3):518-21.
4. Sweet RL. Imipenem/Cilastatin in treatment of obstetric and gynecologic infections : a review of worldwide experience. *Rew Infect Dis* 1985;(supl.3):522-7.

5. Leu HS, Wu JL. The antimicrobial activity of imipenem/cilastatin and its treatment in critical ill patients with polymicrobial and mixed infection. *Chang Keng I Hsueh* 1993;16(3):154-63.
6. Watanabe N, Hiruma R, Katsu K. Comparative in-vitro activities of newer cephalosporins cefclidin, cefepime, and ceftiprome against ceftazidime- or imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(5):633-41.
7. Voss A, Machka K, Lenz W, Milatovic D. Incidence, frequency and resistance characteristics of methicillin-oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117(50):1907-12.
8. Shah PM, Asanger R, Kahan FM. Incidence of multi-resistance in gram-negative aerobes from intensive care units of 10 German hospitals. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;78 (1):22-34.
9. Murray PR, Jones RN, Allen SD, Erwin ME, Fuchs PC, Gerlach EH. Multilaboratory evaluation of the in vitro activity of 13 beta-lactam antibiotics against 1474 clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16(3):191-203.
10. Gaynes RP, Culver DH. Resistance to imipenem among selected gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(1):10-4.
11. Wust J, Auckenthaler R, Breer C, Frei R, Heinzer I, Kamm W. Antibiotic sensitivity of gram-negative bacteria in intensive care units in Switzerland. *Schweiz Med Wochenschr* 1994 1;124(39):1695-700.
12. Szczygiel B, Pertkiewicz M, Meszaros J, Otto M, Grochowicki T, Rudnicka J, et al. Imipenem in the treatment of patients with severe surgical infection. *Pol Tyg Lek* 1992;47(29-30):638-41.
13. Ruczkowska J, Dolna I. Sensitivity of multiresistant bacterial strains to imipenem (Tienam). *Przegł Lek* 1992;49(5):151-3.
14. Uzel S, Akça O, Çakar N, Esen F, Özsüt H, Eraksoy H, ve ark. Yoğun bakım biriminde imipenemin klinik etkinliği ve güve nilirliği. *7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Inf.Hast.Kong.* 1994;249.
15. Arman D, Tural D. Cerrahi yara infeksiyonu etkeni *S.aureus* suşlarının çeşitli antibiotiklere dirençlilik durumları. *7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Inf.Hast.Kong.* 1994;268.
16. Koçoğlu F, Saygı G, Bakıcı Z. Çeşitli klinik

**Özerol ve ark.**

***Gıram pozitif ve Gıram negatif bakterilerde imipenem duyarlılığı***

- örneklerden izole edilen *Pseudomonas* türleri ve bazı antimikrobiyallere in-vitro duyarlılıkları. 7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnf.Hast.Kong. 1994;272-273.
17. Bakıcı MZ, Bakır M, Koçoğlu F, Kılavuz M. Hastane enfeksiyonuna neden olan *Enterobacter* türlerinin bazı antibiyotiklere karşı direnç durumları. 7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnf.Hast.Kong. 1994;275.
18. Perente S, Ülger N, Söyletir G, Babacan F. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılığı. 7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnf.Hast.Kong. 1994;276.
19. Albay A, Gün H, Baysallar M, Başustaoglu A, Haznedaroglu T. Nötropenik hastaların hemokültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. 7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnf.Hast.Kong. 1994;277.
20. Baysallar M, Gün H, Özel Y, Küçükkaaslan A, Başustaoglu A, Haznedaroglu T. Safra taşı olgularda bakteriyel patojenler ve antibiyotik duyarlılıkları. 7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnf.Hast.Kong. 1994;277-8.
21. Arslantürk A, Aktepe OC, Güvener E. İdrar kültürlerinden izole edilen hemolitik *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik direnç paterni. 7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnf.Hast.Kong. 1994;280.
22. Chambers HF, Neu HC. Other  $\beta$ -lactam antibiotics. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.,(eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 4th ed. Churchill Livingstone. New York 1995:264-72.

**Yazışma adresi :** Yrd.Doç.Dr.İ.Halil ÖZEROL  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikr. ve Kl. Mikrobiyoloji ABD  
44300 MALATYA