

## **Pseudomonas'larda Antibakteriyellere Dirençliliğin R Plazmidleri ile İlişkisi\***

The Relation Between the Resistance to Antibacterials and R Plasmids  
in Pseudomonas

Ahmet AKIN\*\*

M. Rıza OMMATY\*\*

### **ÖZET**

Çalışmamızda değişik kaynaklardan izole edilen Pseudomonas'ların antibakteriyellere dirençliliğinin R plazmidleri ile ilişkisi ve bu dirençliliğin aktarılabilir olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Denemeler sonucu 183 suşun Ampicillin ve 182 suşun Bactrim, 182 suşunda hem Ampicillin ve hem de Bactrim'e dirençli olduğu belirlenmiştir. Bu noktadan hareketle 182 susta aktarım denemeleri yapıldı ve bunlardan 7 sinde 10, 13 ünde 9, 16 sında 8, 41 inde, 7, 13 ünde 6, 12'sinde 5, 8'inde 4, 7'sinde 3, 2'sinde 2 ve 4'ünde 1 antibakteriyele dirençliliğin aktarılabilirdiği gözlemlendi. Denemeye alınan suşların 59'unda aktarım gerçekleştirilemedi.

### **SUMMARY**

In this study, antibacterial sensitivity of various Pseudomonas obtained from different sources, the relation between their resistance and R plasmid have been studied.

**Redaksiyona verildiği tarih: 25.5.1988**

\*A.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

\*\*Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

It was determined that 183 strains were resistance to Ampicillin, 182 strains were resistance to Bactrim and 182 strains resistance to both Ampicillin and Bactrim. R plasmid transferring test were performed with 182 strains resistance to both Ampicillin and Bactrim. It was found that in 7 strains 10, in 13 strains 9, in 16 strains 8, in 41 strains 7, in 13 strains 6, in 12 strains 5, in 8 strains 4, in 7 strains 3, in 2 strains 2 and in 4 strains 1 antibacterials resistance could be transferable. No transfer of resistance was observed in 59 of the total strains.

**Anahtar Kelimeler:** Pseudomonas'lar, Antibakteriyel, Dirençlilik, Plazmid.

Mikroorganizmaların etüdlerinde olanaklar arttıkça ve yeni görüşlerin ışığında alan çalışmaları yapıldıkça, saprofit veya patojen bir kısım mikroorganizmaların bazı özel koşullarda hastalık ajanı olarak karşımıza çıktığı görülmektedir. Ayrıca ülkemizde olduğu gibi antibakteriyellerin kesin etkili olduğu saptanmadan, yetersiz süre ve dozda bilinçsizce kullanılması, duyarlı kökenlerin ortadan kalkmasına, normalde bazı vücut floralarında bulunan, fakat o sırada hastalık ajanı olmayan bazı dirençli mikroorganizmaların seleksiyonla çoğalmalarına ve hastalık ajanları haline dönüşmelerine yol açmaktadır(1).

Özellikle barsak florasındaki antibakteriyellere dirneçli bakterilerden Pseudomonas'lar ile Proteus'larda belirgin bir artış görülmekte (2), oluşturdıkları enfeksiyonların tedavisinde güçlük çekilmektedir (3,4).

Çeşitli antibakteriyellere karşı oluşan dirençliliğın bakteriler arasında aktarılabilirdiği ilk kez 1959 yılında Japon araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Bu araştırmacılar bir dizanteri olgusundan izole ettikleri Shigella suşlarının 4 antibiyotiğe birden dirençli olduklarını, bu suşların aynı hastalardan izole edilen E. Coli'lerle aynı direnç modeline sahip bulduklarını gözlemişler, bu direncin bir bakteriden diğerine geçebileceğini düşünmüşler, in vitro çalışmalarla bu düşüncelerini kanıtlamışlardır (5, 6, 7, 8).

Bu tip direnç bulaşının yalnızca Gram (—) bakteriler arasında ve E. coli ile Shigella'lar dışında, Salmonella, Yersinia, Vibrio, Serratia, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella ve Enterobacter genuslarında mümkün olduğu bir çok araştırmacı tarafından ispatlanmıştır (6, 9, 10, 11,

12, 13, 14, 15, 16, 17). Yurdumuzda da bu konuda araştırmalar yapılmış; Shigella (9, 18), Salmonella (19, 20), E. coli (21, 22), Proteus (23) ve Klebsiella'larda (24) antibakteriyellere dirençliliğin R plazmidleri aracılığıyla aktarılabildiği gösterilmiştir.

Bilindiği gibi Pseudomonas'lar yara ve yanık enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, menenjit, bronşit, bronkopnömoni ve sepsis vs. gibi gök değişik enfeksiyonlara neden olabilen mikroorganizmalardır. Ayrıca dezenfektanlarda ve hatta bazı farmasötik formlarda bile yaşamalarını devam ettirebilmeleri, bunlar aracılığıyla salgınlara yol açabilmeleri (25, 26), bu bakterilerin önemini bir kat daha arttırmaktadır. Keza izole edilen Pseudomonas suşlarının kliniklerimizde gök kullanılan antibakteriyellere karşı gösterdikleri direncin yüksek bulunması (27), bunların oluşturduğu enfeksiyonların sağıtımında büyük bir problem oluşturmaktadır.

Bu noktadan hareketle galışmamızda değişik kaynaklardan soyutlanan Pseudomonas suşlarında belirlenen muhtelif antibakteriyellere karşı dirençliliğin R plazmidleri ile ilişkisi, bu dirençliliğin aktarılabilir olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## DENEL KISIM

### Materyal

Galışmamızda A.. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalında geşitli ilaç ve kozmetik preparatlarından soyutlanan 23, A.. Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Klinik Bakterioloji Laboratuvarına gönderilen geşitli materyallerden soyutlanan 38, S.S.Y.B. Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü ilaç Kontrol ve Bakterioloji Laboratuvarına gönderilen geşitli materyallerden soyutlanan 27, S.S.Y.B. Yüksek İhtisas Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen geşitli materyallerden soyutlanan 31, G.. Tıp Fakültesi Bakterioloji Laboratuvarına gönderilen geşitli materyallerden soyutlanan 16, A.. Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalından alınan 40 ve S.S.Y.B. Numune Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarına gönderilen geşitli materyallerden soyutlanan 9 olmak üzere toplam 184 suş üzerinde galışıldı.

## Metod

Pseudomonas suşlarının soyutlanmasında Kanlı Agar, Mac Conkey Agar, Nutrient Agar besiyerleri ile antibakteriyellere duyarlılık testlerinde Oxoid'in Diagnostic Sensitivity Agar Base (D.S.T.), Plazmid aktarım denemelerinde ise Phenol Reed Agar besiyeri kullanıldı (28, 29, 30). Soyutlanan bakterilerin Gram yöntemi ile boyandıktan sonra morfolojik, biyoşimik ve kültürel özellikleri araştırıldı. Pseudomonas olduğu belirlenenlere antibiyogram testi uygulandı.

Dirençliliği incelenecek bakteri suşları 1 ml buyyon içeren tüplere ekildi. 37°C de 6 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda kültürlerin 1 /100' lük dilüsyonlarından, steril ekuyiyon ucu ile sterilite kontrolü yapılmış ve kapakları aralık ve ters tutularak kurutulmuş D.S.T. Agar besiyerinin yüzeyine homojen dağılımı sağlanacak şekilde ekim yapıldı. Ekim yüzeyi kuruduktan sonra, Oxoid'in antibiyotik diskleri steriliteye dikkat edilerek besiyerinin yüzeyine tam temas edecek şekilde yerleştirildi ve alevden geçirilmiş pensle hafifçe bastırıldı.

Petri kutuları laboratuvar ısısında 30 dakika kadar bekletilerek antibakteriyellerin besiyerinin yüzeyine yayılımı sağlandı. 37°C de bir gece inkübe edildikten sonra, zonların çapları ölçüldü ve mm cinsinden kaydedildi. Değerler Tablo l'deki verilerle kıyaslanarak dirençli, intermedier, ve duyarlı şeklinde değerlendirildi (1, 31, 32).

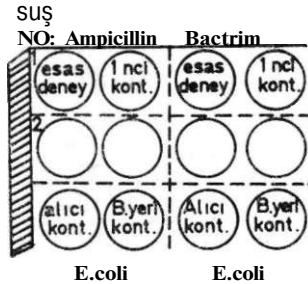
### *R Plazmid Aktarım Deneyleri:*

Ampicillin ve Bactrim'le birlikte çeşitli antibakteriyellere dirençli olduğu saptanan Pseudomonas suşları verici (Donor) olarak alındı. Nalidixic acid'e dirençli ve deneylerde kullandığımız antibakteriyellere duyarlı olan prototrof E. coli K<sub>12</sub> suşu ise alıcı (Receipient) suş olarak kullanıldı (Şekil 1 ve 2).

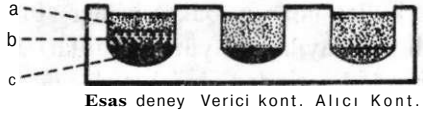
Ampicillin ve Bactrim'den biri veya her ikisi ile diğer antibakteriyellere dirençli olan verici Pseudomonas suşlarının antibiyotik dirençlilik faktörünün R plazmidinden ileri gelip gelmediği, bunun duyarlı bir alıcıya nakledilip nakledilemediği T.A.Ç. Yöntemi ile araştırıldı (30).

**Tablol. Duyarlılık ölçümünde kullanılan antibakteriyeller, disk potensleri ve direnç kriterleri (28, 29, 33).**

Antibakteriyeller	Disk potensi	Direnç Kriteri Önlenim Alanı Çapı (mm)		
		Dirençli	İntermedier	Duyarlı
Amikacin	30 mcg	≤ 14	15-16	≥ 17
Ampicillin	10 mcg	≤ 11	12-13	≥ 14
Cefotaxim	30 mcg	≤ 14	15-17	≥ 18
Cefoperazone	75 mcg	≤ 14	15-17	≥ 18
Chloramphenicol	30 mcg	≤ 12	13-17	≥ 18
Gentamicin	10 mcg	≤ 12	13-14	≥ 15
Nalidixic acid	30 mcg	≤ 13	14-18	≥ 19
Penicillin G	10 mcg	≤ 11	12-21	≥ 22
Bactrim	25 mcg	≤ 10	11-15	≥ 16
Tetracycline	30 mcg	≤ 14	15-18	≥ 19
Tobramycin	10 mcg	≤ 11	12-13	≥ 14

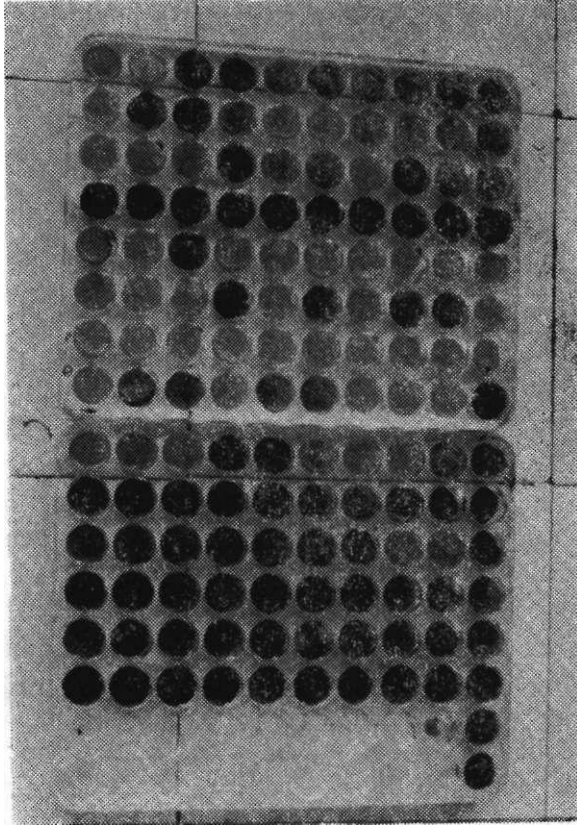


**Şekil 1. Mikroseroloji bloğunda deney çukurlarının şematik görünümü.**



- a- Besiyeri (1.1 ml.)
- b- Alıcı kültürü (0.05ml.)
- c- Verici kültürü (0.01 ml.)

**Şekil 2. Çukurlara konulacak alıcı ve verici suş ile besiyeri miktarı,  
a- Besiyeri (1.1 ml) b- Alıcı kültürü (0.05 ml) c- Verici kültürü (0.01 ml)**



**Resim 1. Aktarımdan sonra mikro-seroloji bloğunun görünümü.**

## SONUÇ ve TARTIŞMA

Çalışmamızda kullanılan antibakteriyeller, bunlara dirençli, intermedier ve duyarlı suş sayıları ile yüzde oranları Tablo 2 de verilmiştir. Bu tablonun incelenmesinden de anlaşılacağı gibi incelenen 184 Pseudomonas suşundan 9 u (% 4.89) 11, 42 si (% 22.82) 10, 58'i (% 31.52) 9, 30'u (% 16.30) 8, 24'ü (% 13.04) 7, 15'i (% 8.50) 6, 4'ü (% 2.17) 5, 1'i (% 0.54) 4 ve 1'i (% 0.54) 3 antibakteriyele birden dirençlilik göstermektedir. Ayrıca denenen antibakteriyeller içinde en etkili olanı Amikacin (% 80.97)'dir. Bunun sırasıyla Cefoperazone (% 40.76) Tobramycin (% 27.75), Cephotaxim (% 22.28), Gentamicin (% 10.32), Nalidixic acid (% 3.26), Tetraciklin (% 2.17) ve Chloramphenicol (% 1.08) izlemektedir (27).

**Tablo 2. Antibakteriyeller ile bunlara dirençli, intermedier ve duyarlı olan suş ve yüzde oranları**

Antibakteriyel	Dirençli		İntermedier		Duyarlı	
	Suş sayısı	%	Suş sayısı	%	Suş sayısı	%
Amikacin	17	9.24	18	9.78	149	80.97
Ampicillin	183	99.45	—	—	1	0.54
Cephotaxim	110	59.78	33	17.93	41	22.28
Cefoperazone	79	42.93	30	16.30	75	40.76
Chloramphenicol	176	95.65	6	3.26	2	1.08
Gentamicin	148	80.43	17	9.24	19	10.32
Nalidixic asit	176	95.65	2	1.08	6	3.26
Penicillin G	183	99.45	1	0.54	—	—
Bactrim	182	98.91	—	—	2	1.08
Tetracycline	180	97.82	—	—	4	17
Tobramycin	128	69.56	5	2.71	51	31

Değişik kaynaklardan soyutlanan toplam 184 suşun 183 'ünün (% 99.45) Ampicillin'e ve 182 sinin de (% 98.91) Bactrim'e dirençli olduğu, hem Ampicillin ve hem de Bactrim'e birlikte dirençli bulunan suş sayısının da 182 (% 98.91) adet olduğu saptandı ve toplam 182 susta aktarım denemeleri yapıldı.

Elde edilen sonuçlara göre toplam 123 susun 7'sinin (% 5.69) 10, 13'ünün (% 10.56) 9, 16'sının (% 13.00) 8, 41'inin (% 33.33) 7, 13'ünün (% 10.56) 6, 12'sinin (% 9.75) 5, 8'inin (% 6.50) 4, 7'sinin (% 5.69) 3, 2'sinin (% 1.62) 2 ve 4 ünün de (% 3.25) 1 antibakteriyele dirençlilik gösterdiği belirlendi. Sadece Ampicillin'e dirençli 119 (% 65.38), sadece Bactrim'e dirençli 121 (% 66.48), hem Ampicillin ve hem de Bactrim'e dirençli 105 suşta (% 57.69) ve toplam 123

suştta (% 67.58) aktarım denemeleri olumlu sonuç verdi. Yapılan denemeler sonucu 59 sušta (% 32.24) direnç aktarımının gerçekleştirilemediği gözlemlendi.

Ampicillin dirençliliği ile 7 suştta (% 5.88) Amikacin, 27 suştta (% 22.68) Cephotoxim, 39 suştta (% 32.77) Cefoperasone, 102 suştta (% 85.71) Chloramphenicol, 105 suştta (% 88.23) Gentamicin, 113 suştta (% 94.95) Penicillin G, 103 suştta (% 86.55) Tetracycline ve 92 suştta (% 77.31) Tobramycin dirençliliğinin birlikte aktarıldığı belirlendi.

Bactrim dirençliliği ile ise 7 suştta (% 5.78) Amikacin, 27 sušta (% 22.31) Cephotoxim, 37 suştta (% 30.57) Cefoperazone, 103 suştta (% 85.12) Chloramphenicol, 104 suştta (% 85.95) Gentamycin, 118 suştta (% 97.52) Penicillin G, 105 sušta (% 86.77) Tetracycline ve 100 sušta (% 82.64) Tobramycin dirençliliğinin birlikte aktarıldığı saptandı.

Yukarıda belirtilen veriler incelendiğinde Ampicillin ve Bactrim dirençliliklerinin genellikle Penicillin G, Gentamycin ve Tetracycline dirençlilikleri ile birlikte aktarıldığı, buna zaman zaman Chloramphenicol ve Tobramycin dirençliliklerinin eklendiği gözlemlendi.

Son yıllarda antibakteriyellerin çok yaygın ve bilinçsizce yetersiz süre ve dozda kullanılması nedeniyle antibiyotiklere dirençli olan bakteri sayısında önemli bir artış olduğu gözlenmektedir (34, 35, 36).

Çalışmamızda değişik kaynaklardan soyutlanan 184 adet Pseudomonas suşunun hepsinde en az 3 ve en çok 11 adet antibakteriyelle dirençlilik varlığı saptanmıştır. Bu dirençliliğın % 67.58'inin R faktörüne bağılı olarak alıcı bakteriye aktarılabilmesi yukarıda belirtilen hususu doğrular niteliktedir. Yine bu veriler Sogaat'ın (17) % 44 lük, Özenci'nin (24) % 51.20 lik, Jonsson ve arkadaşlarının (12) % 29 luk, Moller ve arkadaşlarının (16) % 23 lük bulgularından daha yüksek orandadır. Ertong'un (37) % 77 lik bulgularına ise oldukça yakındır.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda R faktörüne bağılı dirençliliğın insidensinin 1957 yılından beri gün geçtikçe arttığı tesbit edilmiştir (6,10,15,38). Ayrıca Meksika'daki basilli dizanteri ve tifo epidemilerinde binlerce kişinin dirençli suşlarla enfekte olduğunun belirlenmesi sorununun büyüklüğünü göstermektedir.

Jonsson ve arkadaşları, enfeksiyon hastalıkları hastanesinden izole edilmiş Gram (—) bakterilerde % 29 oranında R faktörü sıklığı tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar R faktörü varlığını Salmonella ve Shigella suşlarında da göstermişlerdir (12, 39).



Rashtehian ve Brooth (40) yaptıkları çalışmalarında yöntemleri bizim uyguladığımız yöntemden farklı olmasına rağmen benzer sonuçlar almışlardır.

Iyobe ve arkadaşları, bir *P. aeruginosa* suşunda R 159-1 plazmidinin  $P_2$  grubunda olduğunu belirlemiş ve Chloramphenicol'e direncin bu plazmidlerden değil Tn 2001 plazmidlerinden ileri geldiğini savunmuşlardır (41).

Yaptığımız çalışmada ise deneye sokulan 184 *Pseudomonas* suşunun sadece 8 adedi Chloramphenicol'e duyarlı bulunmuştur. 176 suşta (% 95.65) rastlanan dirençliliğin nedeninin hangi plazmidten ileri geldiği belirlenememiştir.

Çalışmamızda % 67.58 oranında konjugasyon yoluyla plazmid aktarımı gerçekleştirilebilmiştir. Bu sonuç Gelmi ve arkadaşlarının(42) bulgularına benzemektedir. Ancak bu konuda daha önce Türkiye'de yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmadığından verilerin onlarla kıyaslanması yapılamamıştır. Fakat rakamların yüksekliği zamana bağlı olarak dirençliliğin arttığı düşüncesini uyandırmakta, bu düşünce de Datta ve arkadaşlarının (43) gözlemleriyle paralellik göstermektedir.

*Pseudomonas*'ların bir çok antibakteriyele karşı yüksek oranda dirençlilik gösterdikleri (4) ve multibl direnç faktörüne sahip oldukları (44, 45) bildirilmiştir. Verilerimiz hem bu araştırmacıların ve hem de Yow'un (4) gözlemlerini doğrulamaktadır.

Roe ve arkadaşları, fareleri Carbenicillin'e duyarlı virulan bir *P. aeruginosa* ve Carbenicillin'e dirençli avirulan bir *E. coli* suşu ile ayrı ayrı ve karışık olarak enfekte etmişler, *Pseudomonas* tek başına olduğu zaman Carbenicillin'e yanıt verdiği halde *E. coli* ile beraberken Carbenicillin tedavisinin sonuçsuz kaldığını gözlemişler ve bunun nedeninin Carbenicillinaz yapabilme özelliğinin *E. coli*'den *P. aeruginosa*'ya R faktörü aracılığıyla geçebildiğini ileri sürmüşlerdir (46).

Türkiye'de özellikle *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *E. coli*lerde antibakteriyellere dirençliliğin R plazmidlerinden ileri geldiği, bu dirençlilik faktörünün hassas bir alıcıya transfer edilebileceği gösterilmiştir (9, 23, 24, 37, 47). Yaptığımız inceleme sonucu *Pseudomonas*'larda antibakteriyellere dirençliliğin de R plazmidlerinden ileri

geldiği ve bu dirençlilik faktörünün hassas bir alıcıya transfer edilebileceği görülmüştür.

Denemeye aldığımız 184 Pseudomonas suşunun 17 tanesi Amikacin'e dirençli bulunmuştur. Dirençli olan bu suşlarda aktarım denemeleri yapıldığında, 7 tanesinde (% 41.17) aktarımın gerçekleştiği, klasik yöntemle kromozomal dirençliliğın aktarımı için yapılan denemelerde ise E. coli K<sub>12</sub> suşuna Amikacin dirençliliğının aktarılamadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak değişik kaynaklardan soyutlanan 184 Pseudomonas suşu üzerinde yaptığımız denemeler sonucu suşların yaklaşık % 28'inin 10 veya 11 antibakteriyele dirençli olduğu, incelenen antibakteriyeller içinde Amikacin ve Cefoperazon'un en etkili antibiyotikler olduğu, bunların Tobramycin, Cefotaxim ve Gentamycin'in izlediği, 119 suşun (% 65.38) Ampicillin, 121 suşun (% 66.48) Bactrim ve 105 suşunda (% 57.69) Ampicillin-Bactrim dirençliliğini taşıdığı, bunların % 67.58'inde aktarım denemelerinin olumlu sonuç verdiği saptanmıştır.

#### LİTERATÜR

1. Bilgehan, H., "Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi", Ege Ü. Tıp Fak. Yayın No: 84, Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir, (1984).
2. Unat, E.K., "İdrar Yollarında Proteus Enfeksiyonlarının Çoğalması Hakkında", *Türk Tıp Cem. Mec.*, 20, 329-337, (1954).
3. Çetin, E.T., "İdrar Yolları Enfeksiyonlarındaki Proteus mirabilis suşları Hakkında", *İst. Tıp Fak. Mec.*, 21, 874-882, (1958).
4. Yow, E.M., "BB-K8 (Amikacin)in in-vitro Antibakteriyel Etkisi", 18. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Serbest Tebliğ Özetleri, S: 9 .İstanbul (1978).
5. Watanabe, T. and Fukusawa, T., "Episome Mediated Transfer of Drug Resistance in Enterobacteriaceae", II. Elimination of Resistance Factors by Conjugation, *J. Bacterial*, 81, 669-678, (1961).
6. Watanabe, T., "Infective Heredity of Multiple Drug Resistance in Bacteria", *Bact. Rev.*, 27, 87-115, (1963).
7. Akiba, T., "Mechanism of Development of Resistance Shigella", *Medicine of Japan in 1959 (in Japanese) Proc. 15 the Gen Meeting of the Japan Med. Assoc.*, 5, 299-305, (1959).
8. Ochiai, K., "Distribution and Clinic of Dysentery Caused by Antibiotic Resistant strains", *Medicine of Japan in 1959., Proc. 15 the Gen Meeting Japan Med. Assoc.*, 5, 506-516, (1959).

9. Akman, M., "Türkiye'de İzole Edilmiş Olan Shigella Suşlarında Bulaşıcı Tipte Antibiyotik Direnç (R faktörü) Varlığı", *Mik. Bült.*, 6, 21-32, (1972).
10. Baine, W.B., "Typhoid Fever in the United States Associated With the 1972-1973 Epidemic in Mexico", *J. Inf. Dis.*, 135, 649-653, (1977).
11. Grace, M.T., "Superinfection Compatibility of R Factors in Shigella dysenteriae type I from Central America and Salmonella typhi from Mexico", *The J. of Inf. Dis.*, 130, 284-287, (1974).
12. Jonsson, M., Rutberg, L., Tüveral, G., "Transferable Resistance to Antibiotic in Gram(-) Bacteria Isolated in a Hospital from Infections Diseases", II Frequency of R Factors and their Transmission Between Patients an Personnel in a Salmonella-Shigella", *word., Scand., J. Infect., Dis.*, 4, 209-219, (1972).
13. Marianne, J., "Antibiotic Resistance and R Factors in Gram negative Bacteria Isolated in a Hospital for Infections Diseases", III. The Effect of Antibacterial Treatment on the Incidence of R Factor Mediated Antibiotic Resistance., *Scand. 5. Infect. Dis.*, 5, 41-47, (1973).
14. Marianne, J., "Antibiotic Resistance and R Factors in Gram negative Bacteria Isolated in a Hospital for Infections Diseases", IV. Influence of Hospital Environment on the Incidence and type of Resistance in Enteric Bacteria., *Scand. J. Infect. Dis.*, 5, 49-54, (1973).
15. Meynel, I E., Meynell, G.G. and Datta, N., "Phlogenetic Relation Ships of Drug Resistance Factors and Other Transmissible Bacterial Plasmids", *Bact. Rev.*, 32, 55-83, (1968).
16. Moller, J.K., Leth Bak, A., Bulow, P., Christianson, C, Christianson, G. and Stenderup, G., "Transferable and Nontransferable Drug Resistance in Enteric Bacteria From Hospital and From General Practitioner", *Scand. J. Infect. Dis.*, 8, 112-116, (1976).
17. Sogaat, H., "Incidence of Antibiotic Resistance and Transmissible R Factor in the Gram negative Bowel Flora of Hospital Patients on Admission", *J. Infect. Dis.*, 7, 253-258, (1975).
18. Günalp, A., "Türkiye'de İzole Edilen Bazı Shigella Suşlarında Antibiyotik Resistans Transfer Faktörlerinin Gösterilmesi", *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkların Dergisi*, 14, 163-166, (1971).
19. Berkman, E., "Ankara'da Salgın Yapan Salmonella typhimurium Suşlarının Taşıdıkları Dirençlilik Plazmidinin Tanımlanması", Doçentlik Tezi, H.Ü. Tıp., Fak., Ankara. (1977).
20. Meço, O., "Sporadik ve Epidemik Olgulardan Soyutlanan Salmonella Suşları Üzerine Bir Araştırma", *A. Ü. Tıp Fak. Mec*, 35, 1, (1982).
21. Çetinkaya, Ş., "Hacettepe Hastanelerine Gelen Hastalardan İzole Edilen E. coli Suşlarında Bulaşıcı Tipte Antibiyotik Direnç (R faktörü) Varlığı", *Mik. Bült.*, 7, 19-27, (1973).

22. Günalp, A., "Sokak Tipi E. coli Suşlarında Kromozom Transferi Yaptıran Plazmidlerin Dağılımı ve Bulunuş Oranları Üzerine bir Araştırma", *Mik. Bült.*, 12, 167-190, (1978).
23. Akın, A., "Ankara'da Çeşitli Kaynaklardan Soyutlanan Proteus'ların Biyosimik Özellikleri, Proteosinlerle Tiplendirimi ve Antibakteriyellere Dirençliliklerinin R Plazmidleri İle İlişkisi", Doçentlik Tezi, A.Ü. Ecz, Fak., Ankara, (1982).
24. Özenci, H., "Ankara'da Çeşitli Kaynaklardan Soyutlanan Klebsiella'ların Biotipleri, Serotipleri Antibakteriyellere Dirençlilikleri ve Dirençliliklerinin R Plazmidleriyle İlişkisi", Doçentlik Tezi, A.Ü. Tıp Fak., Ankara, (1979).
25. Mitchell, R.G., Hayward, A.C., "Postoperative Urinary-Tract Infections Caused by Contaminated Irrigating Fluid", *Lancet I.*, 9, 793-794, (1966).
26. Noble, W.C., Savin, J.A., "Steroid Cream Contaminated With Pseudomonas aeruginosa", *Lancet L*, 12, 347-349, (1966).
27. Akın, A., Ommaty, R., "Pseudomonas'ların Antibakteriyellere Dirençlilikleri Üzerinde Bir Çalışma", *İnfeksiyon Dergisinde* Yayınlanıyor.
28. Sonnenwerth, A.C., Jaret, L., "Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis", Vol. II, C.V. Mosby Company, Philadelphia, (1980).
29. Sydney, M.F., William, J.M., "Diagnostoic Microbiology", Sixth Edition, (1984).
30. Akman, M., Türet, S., Çetinkaya, Ş., "Enterik Bakterilerin Bulaşıcı Antibiyotik Direnç (R faktörü) Varlığı Bakımından İncelenmesinde Yeni Bir Yöntem (T.A.Ç. Tekniği)", *Türk Hij. Tecr. Biy. Derg.*, XXXII, 3-5, (1972).
31. Matsen, J.M., Barry, A.L., "Susceptibility Testing Diffusion Test Procedures", 418-427, Lennette, E.H., Spaulding, E.H., Truant, J.D., "Manual of Clinical Microbiology", Second Edition American Society for Microbiology, Washington D.C., (1974).
32. Özsan, K., "Antimikrobik Ajanların Kullanılışında Laboratuvarların Yeri", 69-93, Tulunay, F.C., Ayhan, İ.H., Kaymakçalan, S., "*Klinik Farmakoloji*", II. Türk Farmakoloji Derneği Yayını, Ankara, (1977).
33. The Oxoid Manual Culture Media, Ingredients and Other Laboratory Services. Fifth Edition, Oxoid Limited, (1982).
34. Akalın, A., Baykal, M., "Gram (-) Bakterilerin Antibiyotik Dirençlilik Oranlarının Yıllara Göre Karşılaştırılması", 18. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Serbest Tebliğ Özetleri, S: 2, İstanbul, (1978).
35. Davies, J., and Courvalin, P., "Mechanisms of Resistance to Aminoglycosides", *Am. J. Med.*, 62, 868-873, (1977).
36. Moellering, R.C., Wennersten, C, Kunz, L.J., Poitras, J.W., "Resistance to Gentamicin, Tobramicin and Amikacin Among Clinical Isolates of Bacteria", *Am. J. Med.*, 62, 873-881, (1977).
37. Ertong, C, "Çeşitli Klinik Materyallerinden İzole Edilen E. coli suşlarındaki Dirençliliğin R Faktörü İle İlişkisi", *Uzmanlık Tezi*, A.Ü. Tıp Fak., (1983).

38. Joo, I., "Biochemical, Immunochemical and Immunobiological, Properties of a Chloramphenicol-resistant Salmonella Typhi Strain Isolated in Mexico", 2. *Bac. Hyg. I. Abt. Orig. A.*, 223, 470-481, (1975).
39. Jonsson, M., Rutberk, L., Tuveral, G., "Transferable Resistance to Antibiotic in Gram (–) Bacteria Isolated in a Hospital From infections Diseases. I. Occurence and Multiple Origin of R Factors", *Sean. J. Infect. Dis.*, 4, 133-137 (1972).
40. Rashtchian, A. and Brooth, S.J., "Stability in Escherichia coli of an antibiotic Resistance Plasmid From Bacteroides Fragiis", *J. of Bad.*, 146, 121-132, (1981).
41. Iyobe, S., et al., "Tn 10-1, a Transposon Encoding Chloramphenicol Resistance in Pseudomonas aeruginosa", *J. of Bact.*, 146, 141-148, (1981).
42. Gelmi, M., Foresti, I., Ravizzola, G., Banfanti, C., Verardi, R., Caruso, A., Turano, A., "Antibiotic Resistances and Plasmid in Staphylococcus aureus From Italian Hospitals", *J. Med. Microbiol.*, 23, 111-118, (1987).
43. Datta, N., Elizabeth, J.S., Felicity, M.A., "R Factor in Hospital Infection" *British Medical Journal*, 3, 82-85, (1972).
44. Duncan, I.B.R., "Epidemiology and Chemotherapy of Opportunistic Infectons due to Pseudomonas and Klebsiella", *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 11, 277-281, (1975).
45. Puapard, J.A., Dewese, L.B., Morton, H.E., "Antibiotic Susceptibility of Klebsiella Enterobacter as Determined by a Single High -Concentrativ Dies Method, *Antimicrobial Agents and Chemotharaphy*, 9, 489-494, (1969).
46. Roe, E., Jones, R.J., Lowbury, E.J.L., "Transfer of Resistance Between Pseudomonas, E. coli and Other Gram negative Bacilli in Burns", *Lancet*, 1, 149, (1971).
47. Uçkun, T., "Yurdumuzda 1960 Yılından Önce ve 1971 Yılında İzole Edilmiş Olan Salmonella'larda Bulaşıcı Tipte Antibiyotik Direnç (R faktörü) Varlığı", H.Ü. Tıp Fak. Mik. Enstitüsüne Sunulan Uzmanlık Tezi, (1973).