

34569

**HASTANE İZOLATLARI BAKTERİ SUŞLARININ
SEFALOSPORINLERE KARŞI İN-VİTRO DUYARLILIK
DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI**

34569

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
(BİYOLOJİ EĞİTİMİ)**

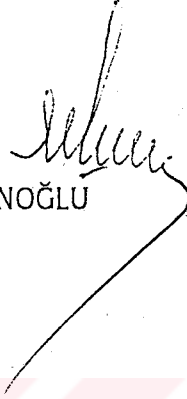
A. Nurvin YILDIRIM

Ağustos 1994

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Bu tezin yüksek lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Danışman
Prof. Dr. Mehmet ŞABANOĞLU



Sınav jürisi

Başkan:

Prof. Dr. Mehmet Şabanoglu

Üye:

Doc. Dr. Yavuz Beyazlı

Üye:

Doc. Dr. Kazım Yıldız

Bu tez Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım esaslarına uygundur.



İÇİNDEKİLER

ÖZ	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	iv
TABLoların LİSTESİ	v
GİRİŞ	1
BÖLÜM 1	
MATERYAL VE METOT	28
MATERYAL	28
METOT	34
BÖLÜM 2	
BULGULAR	38
BÖLÜM 3	
TARTIŞMA VE SONUÇLAR	61
KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	80

**HASTANE İZOLATLARI BAKTERİ SUŞLARININ
SEFALOSPORİNLERE KARŞI İN - VİTRO DUYARLILIK
DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

A. Nurvin YILDIRIM

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Ağustos 1994

ÖZ

Bu çalışmada Ankara'da çeşitli hastahanelerdeki hastalardan taze izole edilmiş farklı enfeksiyon etkeni olan gram pozitif ve gram negatif bakteri suşlarının sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı duyarlılık durumları in-vitro olarak araştırılmıştır.

İzole edilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Pröteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Klepsiella*, *Staphylococcus aureus* suşlarının pratikte sıkca kullanılmakta olan; Ciprofloksacin, Cefotazidim, Amikasin, Cefoperazon + Sulbactam, Clferon (Cefotaxim), Ceftriaxone, Ofloksacin, Tobramycin, Amoksisilin + Klavulanat, Cefaclor, Cefadroxil, Cefixim, Cefoperazon, Cefoksitim, Cefuroksim, Kloramfenikol, Eritromisin, Metisilin, Mezlocillin, Nalidiksik asit, Netilmisin, Vancomisin, Ampisilin, İmipenem ve Cephalothin'e karşı duyarlılıkları in-vitro disk difüzyon metoduyla incelenmiştir.

Bu antibiyotiklerden : Ofloksacin, Vancomisin, Tobramycin ve İmipenem sulandırma yöntemi ile denenmiştir. Bakteri suşlarının farklı duyarlılık gösterdiği saptanmıştır. Bazı bakteri suşlarında giderek artan dirençlilik saptanmıştır.

**EXAMINATION OF IN - VITRO SENSIBILITY CONDITIONS OF
HOSPITAL IZOLATE BAKTERIA SAMPLES IN RESPONSE TO
CEPHALOSPORINS**

(M. Sc. Thesis)

A. Nurvin YILDIRIM

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

August 1994

ABSTRACT

In this study, from the patients who are in Ankara hospital fresh isolated different infections which has influence upon gram pozitive and gram negative bacteria samples in response to cephalosporins grup antibiotics the sensivity stuation as in-vitro researchad.

Pseudomonas aeroginosa, Shigella, Klepsiella, Staphylococcus aureus, Proteus vulgaris and *Escherichia coli*, Which are izolated samples usually used in practical ; Ciprofloxacin, Ceftazidin, Amicasin + Cefaperazon, Sulbactam, Clferon (Cefotaxim), Ceftriaxone, Ofloxacin, Tobramycin, Amoxillin + Clavuclonat, Cefaclor, Cefadroxi, Cefixim, Cefoperazom, Cefoxidim, Cefuroxim, Cloramfenicol, Eritromycin, Methicillin, Mezlocillin, Nalidistic acid, Netilmycin, Vancomycin, Ampicillin, İmipenem, Cephalothin are researchad on the contrary of their sensivities in-vitro disc diffusion metods.

Among these antibiotics Ofloxacin, Vancomycin, İmipenem and Tobramycin are researched by watering down method. Different sensitivities exhibition of bacteria samples are fixed.

Gradually resistance in some of these bacteria samples are observed.

TEŞEKKÜR

Bu konuyu öneren ve çalışmalarımda yol gösteren büyük bir özveriyle beni destekleyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet ŞABANOĞLU'na öncelikle teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarımı sürdürebilmem için bana gerekli olan bakteri suşlarını almam için bana izin veren Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı Şefi Doç. Dr. Nedim SULTAN'a, bu suşları almamda bana yardım eden Biyolog Semiha ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana her konuda yardımlarını esirgemeyen Ankara Yüksek İhtisas Hastahanesi Bakteriyoloji bölümünde uzman olarak görev yapan babam Sayın Memduh YILDIRIM'a ve onunla birlikte hastahane de bana yardımcı olan Biyolog Erol AYYILDIZ'a teknisyen arkadaşlarım Saliha ARKAN, Azize SARI, Nevin GENCE, Hakan ÖZTÜRK, Türkan ÖZBAĞ, Ayşe ÖKSÜZ ve Cuma KALAYCI'ya bütün yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

- Şekil 1. Mikroorganizma-Makroorganizma-Antibiyotik Araşı İlişkiler 9
- Şekil 2. Gram Negatif Bakterilerin Beta-laktam Antibiyotiklere Direnci. 14



TABLolarIN LİSTESİ

Tablo 1. Kullanılan Antibiyotikler, İçerdikleri Antibiyotik Miktarı Sembolleri ve Zon apıları	33
Tablo 2. Staphylococcus aureus Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Oluşturdukları Duyarlılık Zon apıları.....	39
Tablo 3. Escherchia coli Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Ouşturdıkları Duyarlılık Zon apıları.....	40
Tablo 4. Shigella Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Oluşturdukları Duyarlılık Zon apıları.....	41
Tablo 5. Proteus Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Oluşturdukları Duyarlılık Zon apıları.....	43
Tablo 6. Pseudomonas aeruginosa Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Oluşturdukları Duyarlılık Zon apıları.....	44
Tablo 7. Klebsiella Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Oluşturdukları Duyarlılık Zon apıları.....	45
Tablo 8. Gram Pozitif ve Gram Negatif Bakterilerin eşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları (%)	48
Tablo 9. Gram Pozitif ve Gram Negatif Bakterilerin eşitli Antibiyotiklere Direnlilikleri (%)	50

Tablo 10. Ofloxacin'in Bakteriler Üzerine Bakteriostatik ve Bakterisit Etkileri	52
Tablo 11. Vancomycin'in Bakteriler Üzerine Bakteriostatik ve Bakterisit Etkileri	56
Tablo 12. Tobramycin'in Bakteriler Üzerine Bakteriostatik ve Bakterisit Etkileri	59
Tablo 13. İmipenem'in Bakteriler Üzerine Bakteriostatik ve Bakterisit Etkileri	60



GİRİŞ

İnsanların çok eski çağlardan beri hastalıklar üzerine hemen hemen hiç bir olumlu düşüncesi ve bilgisi yoktu. Binlerce yıl insan bir takım boş ve temelsiz inançların etkisi altında amansız uğraşı sürdürüyordu. İnfeksiyon hastalıklarının meydana gelmelerini öğrenebilmek için yapılan çalışmalar insanoğlunun uzun yıllarını almıştır. Bu hastalıkların nedenlerinin bilinmediği devirlerde bile insan onlarla mücadele yürütmüştür. Bunun paralel olarak insan infeksiyon hastalıklarına neden olan mikroplar yüzünden büyük ızdıraplara (çeşitli infeksiyon hastalıkları epidemi ve pandemi gibi.) katlanmak zorunda kalmış, binlerce hatta milyonlarca kurban vermiştir. Eski ve orta çağda insanlar bu epidemi ve pandemi hallerde yurtlarını, ev ve barınaklarını terk ederek, ormanlarda ve tekin yerlerde kurtuluşu aramışlardır.

İnfeksiyon hastalıklarının, bazıları Dünyada ayrı ayrı bölgelerde yerel odaklar olarak kalmışlar, diğer bir kısım ise hemen hemen yok olma aşamasındadır. Bütün bunlar, insanın, bu adi gözle görülemeyen canlı varlıkların etkilerininin yakından tanınması ile olanıklı kılınmıştır. Buna rağmen fırsatçı mikroorganizmalar infeksiyon etkeni olarak ön plana gelmiştir.

Çok eski yıllardan beri insanlar hastalıklarını tedavi etmek için patojen mikroorganizmaları yenmekte yardımcı olmak amacıyla

sayısız yöntemler denemişlerdir. Modern tıbbın mikroorganizmalara dolayısıyla enfeksiyonlarla mücadele etmek için kullandığı ilaçlar değişmiştir. Bu mücadelede başarılı olmak amacıyla tıbbın uzun mesafeler katetmesi zorunlu idi.

Mısır devrinden bilinen M.Ö.'ki kanıtlardan beri kemoterapötik'lerin kullanımları hakkında malûmat veren ilk kaynak Elbers'in papirusudur. Kabul edildiği gibi bu yazı 1550 yılına aittir (M.Ö.) orada söz konusu olan ilaçlardan bir kısmı bu günde kullanılıyorlar, örnek olarak morfin ve hint yağını verebiliriz.

İnsanoğlunun bu hususta araştırmaları durmadan devam etmiştir. Hypokrat (M.Ö. 370-460) uzun zaman incelemeler yapmış, hastaların üzerinde arzulanan rasyonel basit tedavi yöntemleri bulmuştur.

Hypokrat döneminden sonra Galen'in bileşik reçeteleri ortaya çıkmıştır. Bu temayyülü geliştiren Gallen olmuştur. (Yeni asırda 131-204) Gallen dersler vermiş kendine ait metodlar üzerine kitaplar yazmış, öyleki onun reçeteleri ve teorileri Avrupa Tıp biliminde 14 yüzyıl hükümdar kalmıştı. Galen'in reçetelerinde çok sayıda ve çok miktarda (Bazen 30-60 kadar) saflaştırılmış bitki ekstraktlarından kullanılmıştır. Galen'in ilaçları onun adı ile isimlendirmişler, ilaçlar (saflaştırılmamış bitkilerden alkol ve su ekstraktı şeklinde hazırlanmış olan) bugünde halkın tıbbında kullanılmaktadır.

Orta asırda yalnız Türk topluluklarında Hypokrat'ın teorileri geliştirilmiş, yaşatılmıştır. Roma'nın parlak devirlerinde bir reçetede 50 komponent bulunmuştur. 15.yüzyıllarda bu sayı 110'u ulaşmış. Rönesans eski tip yöntemlerden vazgeçmekle başlamıştı. Rönesans'ı bilim alanında karakterize eden özgün ve kritik düşünceler olmuştur. Bu özgül düşüncelerin kanıtı ve göstergesi Florensa-İtalya da 1397 yılında basılan birinci pharmacopea olmuştur. Eski dönemden beri kükürt, civa, bakır, arsenik, antimon, bizmut, gibi bir çok kimyasal madde terapötik amaçlarla kullanılmıştır. 1495 yılında civa'nın syp-hilis tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. 1546 yılında Nürmberg'-de ilaç standartlarına ihtiyaç duyulmuş, hazırlanmış ve basılmıştır.

1630 yılında İspanyol araştırmacılar Peru'da kinin ağacının kabuğunun sıtma tedavisinde başarı ile kullanılabileceğini keşfetmişler ve kanıtlamışlardır. Avrupaya getirilen kinin ağacının kabukları insanın sıtma ile mücadelesinde ilk spesifik ilaç olarak kullanılmıştır.

1783'de Wllian Wasing hekim ve amatör botanikçi olarak yaptığı çalışmalar sonucu "*Digitalis purpurea*"nın tıpta kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceğini kanıtlanmıştır ve hala kullanılmaktadır. 1807 yılında Sertürner tarafından esrardan saf morfin elde edilmesiyle bu, devir sonuçlanmıştır.

Birseysel düzeyde kimyasal maddelerin kemoterapötik amaçla kullanımı ancak Paul Ehrlich (1854-1914)'in çalışmaları ile başlatılmıştır. Boyalardan hastalığın sağaltımında yararlanmayı düşünen ve

bunları pratiğe koyan metan boyalarını deneyen kişidir. Daha sonra birçok hastalığı karşı daha etkili olan arsenik bileşiği salvarsan oldukça başarılı olarak uygulama da kullanılmıştır. Bu dönemde spiroketa infeksiyonlarından antimon, bizmut, flavin v.s. gibi kimyasal maddelerin etkili olduğu bulunmuştur.

İlk sulfonamid kırmızı renkli bir boya olan "prontosil" 1935 yılında Domagk tarafından hemolitik Streptokok infeksiyonlarının tedavisinde başarılı olarak kullanılmıştır. Bir yıl sonra Fransada tretoil pronkosil'in in-vitro etkisi olan kısmının sülfonilamid (para-amino-benzen-sülfonamid) olduğu açıklanmıştır. Bundan sonra birçok sülfonamid preparatları elde edilmiş ve sağaltım amacıyla pratikte kullanılmıştır.

Sülfonamidler: Anilin boyalardan köken alan sülfonamidler para-amino-benzen-sulfonamidler yapısındaki kimyasal antimikrobiyal maddelerdir. Bakterio statik yapıya sahiptirler ve bu etkiyi aktif kısım olan amino benzen halkası sağlar. Su da az eriyen ve bağırsaklardan yavaş emilen bu kemoterapötik maddeler plazma proteinlerine bağlanırlar ve karaciğer tarafından inaktive edilmektedir. Böylece böbrekten inaktif olarak atılırlar. Eğer idrar asit karakterde ise sülfonamidler böbrekleri tahrip edici etkide bulunurlar.

Bu sonuçların ortaya çıkmasından sonra, infeksiyon hastalıklarının tedavisi sırasında karşılaşılan en önemli sorunlardan bir tanesi

olmuştur. Tedavide başarılı olabilmek için yeni imkanlar, yeni ara-malar, yeni ilaçlar bulunmaya devam etmiştir. Bu araştırmaların temeli olan teoritik çalışmalar yine mikroorganizmalar arası olan ilişkilerden yola çıkılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu ilişkiler bilindiği gibi dört tarzda tanımlanır:

1-Simbiosis 2-Kommensalizm 3-Sinergizm 4-Antogonizm

Mikroorganizmalar (Patojen bakteriler, fırsatçı mikroorganizma-lar, apatolojenler, mantarlar) arasında mevcut olan ilişkilerden yeni ilaç araştırmada yararlanılabileceği yani antogonizmden faydalanıla-bileceği kabul edilmiştir. Bazı mikroorganizmlar, üredikleri ortama salgıladıkları bir takım eriyebilir maddelerle ortama ya direk (Toksin maddeler) ya da indirek etkili olarak (ortamın pH'sının, ozmotik basıncının, yüzey geriliminin değişik vs.) ortamdaki diğer mikroor-ganizmaların üremelerine ve gelişmelerine etkili olabileceği gibi öldürebildikleri de bilinmektedir.

Bu toksik maddeler hakkında çalışmalar çok eski tarihlerde baş-lamıştır. 1877'de Pastör, havadan kültür düşen bazı mikroorganiz-maların "*Bacillus antracis*"in üremesine engel olduğunu gös-termiş-tir. Bauchert 1888'de *Pseudomonas aeruginosa*'nın *Bacillus antracis* kolonileri üzerine antogonostik etki yaptıkları tesbit edilmiştir. Aynı konu üzerinde yapılan diğer araştırmalarda *Pseudomonas aerugino-sa*'nın diğer mikroorganizmalarada etkili olduğu tesbit edilmiştir.

Bu mikroorganizmaların kültür filtratlarından hazırlanan etkili maddeye "*pyocyanin*" adını vermişler ve bunun bakteriostatik tesiri pek çok mikroorganizma üzerinde denenmiş sonunda pyocyanesin'nin epik etkisinin filtratta bulunan "*pyocyanin*"den ileri geldiği açıklanmıştır.

Mantarların oluşturduğu antimikrobiyal maddeler birçok gram negatif ve gram pozitif mikropların üzerine bakteriostatik veya bakterisit etki yaparlar. (Pasteur buna antibiyosis adını vermiştir.)

Bu bulgular hemen hemen unutulmaya başlanmıştı ki Alexander Fleming 1929'da penicillum mantarı ile kontamine olmuş Stafilokok kültürlerinde bu küfün antimikrobiyal etkisini görmüş ve böylece, bakteriler dışında mantarlarında böyle etkiye sahip maddeler sentezlediğini ortaya koymuştur. Etkili maddeye antibiyotik ve *penecillin* ismini vermiştir.

Gerçekten antibiyotikler infeksiyon hastalıklarının ve infeksiyonların etiotropik tedavisinde ve proflaktinde devrim yarattılar Temel biyoloji fenomeni prensiplerinden biri olan antibiyozu, son yıllarda biyosentez yolları veya yarı organik sentez ile üretilen birçok antibiyotik maddeler elde edildi ve kullanılmaya başlandı. Ondan sonra araştırmacılar çalışmalarını çok geniş ve titizlikle sürdürdüler.

Pek çok antibiyotik keşfettiler bunların saflaştırılmalarında karşılaşılan güçlükler dolayısıyla ve toksik etkileri nedeniyle çoğu pratikte

kullanılmamakta, ancak sınırlı bir kısmı tedavide kullanılabilmektedir.

Antibiyotikler seçici toksik etki gösterirler. Konakçıya (makroorganizmaya) en az bakteriye en fazla zarar verirler.

ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler etiotropik tedavide devrim yaratmıştır. Son yıllarda biyosentez yolları ile birçok yeni antibiyotikler elde edilmiş ve bu araştırmalardan elde edilenler tıp ile veteriner hekimlikte kullanılmaya başlanmıştır.

Antibiyotiklerin geniş ve zamanında kullanılmaları üzerinde yapılan çalışmalar, sonuçta birçok bakteriyel infeksiyon hastalıklarının azalmasına neden olmuş ve insan ömrünün uzamasını sağlamıştır. Bunun yanında antibiyotiklerin faydalarının yanında birçok yan etkiye sahip olduğu bilinmektedir.

Antibiyotikler günümüzden en yaygın kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktadır.

Antibiyotiklerle ilgili yapılan çalışmalar Dünya literatüründeki yerini son birkaç yıl içinde aldı.

İlk alışmalar 1945'de yerli penisilin üzerine başlatıldı. Analizler yapıldı, antibiyotiklerin proflaxilerde ve infeksiyon hastalarının tedavisinde aldığı pozitif ve genatif görüşler açıklandı. Kimyasal analizlerle 1965 yılında antibiyotikler elde edilmeye başlandı.

Antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerine in-vitro ve in-vivo etkileri araştırıldı ve antibiyotiklerin, ekzotoksinleri ve endetoksinleri üzerine etkileri araştırıldı.

CAM-grubunun (Cereus-Antracis-Mycoides) bakteriofajlarla replikasyonu üzerine çalışmalarda antibiyotiklerin düşük dozajlerinin stmlatik, yüksek dozajlerinin ise inhibitör etkisi olduğu görüldü.

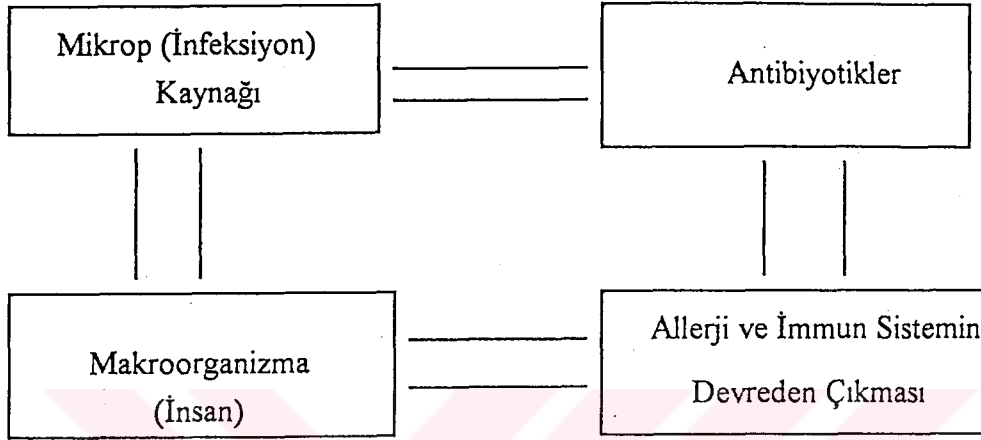
1950-1960 peryodunda antibiyotiklere dirençli penisilin rezistant Stafilokoklar bulundu.

Antibiyotik aktifliği dolayısıyla makroorganizmalarda (insanlarda) antijenik ve allerjik değişmeler tesbit edildi.

Monoğrafik alışmalar antibiyotiklerin başlıca karakteristik yapıları çeşitli zarlar üzerine etkileri ve toksisiteleri incelendi.

Haptenlerin in-vitro ve in-vivo etkileri araştırıldı. Sulu penisilin ve metisilin'in farklı sıcaklıklarda vcudt formasyonlarına karşı antijenite üretimine sebep olduğu görüldü. Antibiyotiklerin aynı zamanda gen aktifliği üzerine etkili olabileceği dşnld. Antibiyotiklerin

retikuloendotelyal sistem üzerine çeşitli etkilere sahip olduğu açıklandı.



Şekil 1. Mikroorganizma-Makroorganizma-Antibiyotik Araşı İlişkiler

Gerçekten antibiyotik kullanımının organizma üzerine etkisi bulunmaktadır. Tubosin (Bulgaria) ve rifampisinin (Lepetit, Italy) immuno supresiv ve immüno stimulan etkileri gösterilmiştir. Otoriteler kandaki bakteriyel etkinlik üzerine antibiyotiklerin etkilerini haber vermişler, makrofaj ve mikrofaqların fagositik aktiviteleri, komplement, fiksasyon ve atrositik fonksiyonları retükulo endotelyal sistem duvarlarına etkilerini incelemişlerdir.

Antibiyotik allerjisi zaten bilinip sık tartışılan bir konudur. R ve L forumlarının tipik indirek allerjenik etkisi altında duyarlılık meydana gelebilir. Hastalarda penisillin allerjisi serumda IgE düzeyinin yüksekliğini gösterir.

Değişen mikroorganizmalarla, zarar gören hücrelerle ve makroorganizma fonksiyonları üzerine uygulanan antibiyotik preparasyonları sık sık incelenmekte aralarındaki ilişki ve patoanatomik yapıları yeniden değerlendirilmektedir (68).

Antibiyotiklerin makroorganizma üzerinde etkisini üç başlık altında toplayabiliriz:

1-Aşırı duyarlılık: Daha çok ateş, döküntü, ürtiker şeklinde ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları anaflaktik şok ile hastanın ölümüne sebep olacak kadar ağır olabilir. Penisilinler hemen bütün antibiyotikler ve sülfonamidler aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Bu konuda en güvenilir antibiyotikler, Eritromisin, Linkomisin, Klindamisin ve Bifamisin'dir.

2-Toksit etki: Antibiyotiklerin çoğu gastrointestinal sisteme doğrudan toksik etki ile bulantı kusma, ishal gibi semptomlara yol açabilirler. Aminoglikozitlerin ototoksik ve nefrotik etkileri, izoniazid, rifampisin ve tetrasiklin'in hepatotoksik etkisi kloramfenikolün kemik iliğine toksik etkisi antibiyotik toksisitesinin en iyi bilinen örnekleridir. Toksikite açısından en güvenilir ilaç penisinlidir.

3-Normal floranın ortadan kaldırılması süperinfeksiyon: Antibiyotikler patojen bakteriler yanında normal vücut florasını da ortadan kaldırırlar. Böylece dirençli mikroorganizmaların örneğin mantarların gelişmesine zemin hazırlarlar.

Antibiyotikler toplumun hemen hemen bütün kesimi tarafından bilinçsiz ve gereksiz kullanıldığından toksisiteleri büyük önem taşır. Yüksek dozda antibiyotik kullanılmasına bağlı olarak zehirlenmeler nadir olarakta ölümler meydana gelmektedir. Direkt toksisite açısından düşünülürse herhangi bir antibiyotiğin dozu ve dolayısıyla plazma konsantrasyonu arttıkça toksik etki oluşturma olasılığı artar.

Antibiyotikler deri ile ilgili yan etkide gösterirler. Bu etki deri döküntüsü şeklinde görülebilir. Boston kolloborative drug surveillance program tarafından 22.227 hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda en fazla etkili ampisilin (reaksiyon sıklığı % 5.2) en düşük olarakta gentamisin (reaksiyon sıklığı % 1.6) olarak bulunmuştur (Burada 55 ayrı ilaç denenmiştir.)

Antibiyotiklerden hipersensivite reaksiyonlarınada neden olurlar. En sık bu etkiye sahip ilaç penisilindir.

Antibiyotiklerin bakteriler üzerinde etkisi şu şekilde sıralanabilir.

1-Bakterinin hücre duvar sentezini bozar (Hücre duvarını etkileyenler): Penicilin, Cefalosporinler, Hücre duvarı sentezinde transpeptidasyonu önler, hidrolitik enzimleri indükleyerek hücre duvarını parçalar.

Sikloserin, Basitrasin ve Vankomisin hücre membranı üzerinden etkiliyerekek peptidoglikan prekürsürlerinin sentezini engellerler.

2-Hücre membranının geçirgenliğini ve fonksiyonunu bozar. Hücre membranını etkileyenler): Polimycin-B bu tipe örnektir. Hücre membranının Trilaminer yapısına entegre olarak geçirgenliğini bozar

3-Protein sentezini bozar (Protein sentezini bozanlar): Ribozomlara yerleşerek protein sentezini devreden çıkarırlar. Tetracyclin ribozomun 30'S bölümüne bağlanarak t-RNA'nın tutunmasını önler.

Kloramfenikol: Peptidil transferazı inhibe ederek, protein zincirinin uzamasını önler.

Aminoglikozitler: Ribozomun 30'S bölümüne yerleşerek m-RNA'nın okunmasını engeller.

Eritromisin ve Linkomisin: Peptid oluşumunu engeller, translokasyon oluşamaz.

4-Nükleik asit sentezini bozar (Nükleik asit sentezini bozanlar) :

Rifamisin: RNA polimerazının beta subünitesine bağlanarak DNA'dan RNA sentezini engeller.

Nalidisik asit ve Kinolonlar: DNA giraz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozarlar.

İlaçlara karşı reseptörler değişmekte ve ilacın dozuna göre mikro-organizmalar kendine özgü rezistanslık geliştirmektedirler. (53) İlk 1960'larda metisilin rezistan *S.aureus* suşları izole edilmiştir (Chambers et al 1985; Ubukata et al, 1985). Streptokoklar'da da buna benzer bir mekanizma bulunmaktadır (Tomas, 1986). Güncel çalışmalarında penisilinin hücre duvarını değiştirdiği ancak öldürmediğini bunu 3. kuşak Sefalosporinlerin yaptığı gözlenmiştir (Jabes et al., 1989).

REZİSTANSLIK TEMELLERİ

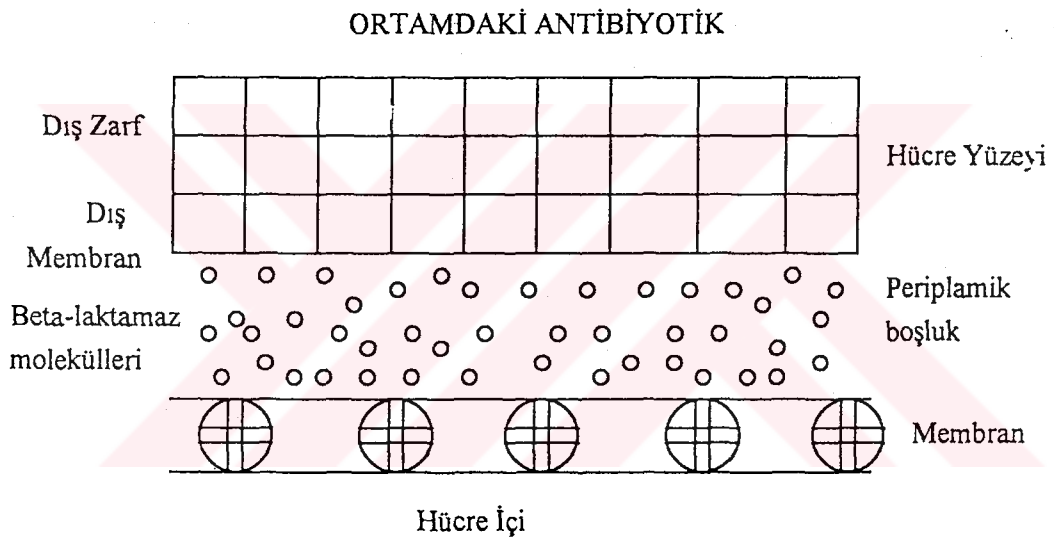
1- 30'S ribozomundaki S-12 proteini ile ilgili aminoglikozit değişikliği Streptomisine hedef rezistanslığını göstermektedir. (La Coste et al., 1977).

2-Stafilokoklar ve Streptokoklar makrolid rezistans olarak bulunmaktadır. Son 10 yıl içinde rezistanslık plazmid transpozonları ile yürütülmektedir (Weisblum, 1984).

Beta laktam antibiyotikler bakteri hücre duvarını inhibe ederek etkili olur. Beta laktamlar farklı metodlarla sınıflandırılmıştır (Ricmaund and Sykos, 1973; Amber, 1980). Özellikle penesilinaz ve sefalosporinler PBP'lere bağlanınca duvar sentezi inhibe olur.

Gram negatif bakterilerin beta-laktamlara permeabiliteye karşı direnci dış membranda bulunan porin adı verilen kanalların kapanmasına bağlıdır (Amber, 1980).

S. aureus 4 ayrı immünolojik beta-laktamaz plazmit taşımaktadır (Richmound, 1965). Bunların enzimleri transdüksiyon, transformasyon ve konjugasyonla taşınmaktadır.



Şekil 2. Gram Negatif Bakterilerin Beta-laktam Antibiyotiklere Direnci.

3-Kloramfenikol'e dirençlilik oluşmasında en önemli mekanizma dirençlik plazmidinde bir gen tarafından yapımı kontrol edilen asetil transferos enziminin salgılanmasıdır. Bu enzim kloramfenikolü hidroksil grubundan asetilleyerek inaktive eder (4).

4- Bakterilerde bir tek quinolon rezistanlığı DNA subünitlerinin değişen üretiminden ileri gelir. *S.aureus*, enterobakter ve *P.aeruginosa*'da ciproflaksasin, ofloxasin, floroxasin'e karşı direnç olduğunu Isaacs ve Colleagues (1988) işaret etmişlerdir.

Cefalosporinler hiç bir zaman enfeksiyon hastalıklarında ilk seçenek olarak gösterilmemiştir, buna rağmen kullanımı oldukça yaygındır (4). Sefalosporinlere karşı direnç Beta-laktamaz enzimleri aracılığıyla, Beta-laktam halkasının parçalanmasıyla sağlanır (3, 4, 52).

Gram negatif bakterilere etkilerine göre sefalosporinler 3. grupta toplanırlar 1.kuşak sefalosporinler gram pozitif koklara karşı etkilidir, 2. kuşak sefalosporinlerin gram negatif bakterilere karşı etkisi daha yüksektir, 3. kuşak sefalosporinler ise gram negatif bakterilere en etkili gruptur.

Bizim çalışmamızda kullandığımız sefalosporin grubu antibiyotikler şunlardır; *Ceffaclor*; solunum yolları, orta kulak intihabları, idrar yolu enfeksiyon etkenleri olan *S.aureus*, *E.coli*, *P.mirabilis* ve *Klebsiella* türlerine karşı kullanılmıştır.

Cephalothin ve *Cephadroxil* gibi diğer 1. kuşak sefalosporinlerinden kullanım alanı aynıdır (4). 2. kuşak sefalosporinlerden *cefoxitin* ve *cefuroxime* penicillin'e allerjik hastalıklarda kullanılmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır. 3. kuşak sefalosporinlerden *Ceftazidim* bazı *Pseudomonas* türlerine etkilidir. Bakteri

hücrelerine penetrasyon yeteneği, beta-laktamaz stabilitesi, essensiyel hedef proteinlerine olan yüksek afinitesi sayesinde antibakteriyel etki gösterir (40). *Ceftriaxone*: Hücre duvarından geçerek beta-laktamaz enzimlere dirençli olmaları ve penesilin bağlayan proteinlere bağlanmaları gerekir (4, 40). *Cefoperazone*: üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, kolisistit, sepsisemi, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları korunmasındada uygulanır.

Aminoglikozit grubu antibiyotiklerden; *Netilmycin*, protein sentezi üzerine etkilidir. *Pseudomonas*lara karşı 3. kuşak sefalosporinlerle birlikte kullanılır (4, 61). *Amicacin* ve *tobramycin* anaerobiklere karşı etkisizdirler. Hastane enfeksiyonlarında kullanılırlar (4, 45).

Qinolon grubu (sentetik antibiyotikler) antibiyotik olan *Ciprofloxacin*'in etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (31, 50, 59, 61). *P.aeruginosa* tedavisinde aminoglikozitlere veya beta-laktamlara alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Bu antibiyotik gram negatiflere gram pozitiflerden daha çok etkilidir (59). *Ofloxacin* ise sositiv suşlara karşı aktiflik gösteren çok mutant rezistans suşlara karşı büyük aktif özelliğe sahiptir.

Makrolit grubu antibiyotiklerden Eritromycin, hastane enfeksiyonlarında çok kullanılırlar, m-RNA üzerine etkilidirler. Penicilin'e duyarlı *S.aureus* suşlarının geneli bu antibiyotiğe duyarlıdır. Eritromycin bakteriostatiktir (47).

Cloramfenikol, protein sentezlerini inhibe eder. Bu antibiyotikler ribozom 50S alt birimine bağlanıp peptidil-transferaz enzimini bloke eder. *Proteus*, *Salmonella*, *S.aureus* duyarlı, *P.aeruginosa* dirençlidir (4).

İmipenem: Beta-laktam halkası klasik hücre duvar sentezinin inhibasyonu ile ilgilidir. Altıncı pozisyondaki hidroksil etil yan zinciri beta-laktamaz stabilitesi ve ikinci pozisyondaki alkil yan zinciri ise *Pseudomonas* aktivitesiyle ilişkilidir (Tiemnam, 1986; Jones, 1989).

Bir aminopenesilin olan *Ampicillin*: *S.aureus*, *Shigella*, *Salmonella* suşlarına oral veya parenteral olarak etki ederler. Hücre duvarındaki spesifik yerlere bağlanarak bakteri gelişimini engellerler (63).

Ureidopenesilin olan *Mezlocillin*: *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobakter* türlerinin hassas grubları, indol negatif ve pozitif *Proteus* türleri, *Salmonella*, *Shigella*, *P.aeruginosa* dahil büyük sayıda gram negatif ve pozitif mikroorganizmalara etkilidir. Kombine penesillin grubundan olan *Amoxillin-Clavuculonat* beta-laktam antibiyotik beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Beta-laktamaz enzimine geri dönmeyecek şekilde bağlanıp inhibe ederek potasyum klavulonat amoksilin'in etkisini arttırır. Bu kompleks methisilin'e dirençli *S.aureus*, *Proteusa* kullanılır. Bazı *Pseudomonas* türleri bu ilaca dirençlidir (4, 7).

Penisilinaz'a dirençli antibiyotik grubundan olan *Methicillin* Anti-Staphylococcal, türevidir. Ancak *Staphylococ*'ların çoğu günümüz'de Penisilin'lere karşı direnç kazanmaktadır (2, 24, 52).

Beta-laktamaz inhibitörü, beta-laktam antibiyotik kombinasyonu antibiyotik olan *Cefoperazone-Sulbactim*'in karışım oranı 2/1 şeklindedir.

Sefoperazon-sulbaktam'a direnç gelişimi sağlayan beta-laktamazları inhibe ederek Sefoperazonun in-vitro aktivitesini genişletir (7, 13).

Nalidicik acid: *E.coli*, *Klebsiella*, ve *Proteus* tedavisinde kullanılır.

Vancomycin: Kirby ve Divelbis 1956'da hastalarını vankomycin ile ilk tedavi eden kişilerdir. Bu antibiyotik meticillin'e duyarlı ve dirençli *S.aureus* suşları üzerine etkilidir (23). Hücre duvarı sentezini inhibe eder, peptidoglikan zincirini kırarak RNA sentezini durdurur (4, 23). Özellikle *S.aureus* suşları için ortama vancomycin konmalıdır (23).

Yapılan araştırmalar mikroorganizmaların antibiyotik rezistanslığının gün geçikçe arttığını göstermektedir (20).

Akgül ve arkadaşları (6) *S.aureus* üzerine yaptıkları çalışmada toplumda kazanılmış cilt enfeksiyonlarından izole edilen 65 suşu çalışmaya almışlardır. Antibiyotik olarak oksasillin tozu, ampisillin, ampisillin-sulbaktam, cefolotin, vankomycin, amikasin, eritromycin, kloramfenikol, ciprofloxacın ve meticillin diskleri kullanılmıştır.

Oksasilin için eküvyonla dokundurma hem de 1 ml'lik pipetle inokülasyon metodları uygulanmıştır. Diğer antibiyotiklere direnç klavuza uygun olarak agar disk-difüzyon yöntemiyle araştırmışlar ve sonuçta disk difüzyon yöntemiyle suşların % 95'inde ampisilin vankomycin, ciprofloxacın, cefalotin'e karşı direnç saptanmıştır. Oksasiklin MIC değeri 8 mg/ml olan tek suş bulunmuş, bu suş disk difüzyon yöntemi ile 24 saatte disk etrafında 15 mm'lik zon oluşmu, bu zon içinde üreme gözlenmemiş üreme 48 saat bekledikten sonra gözlenmiştir. Bu suş aynı zamanda disk difüzyon metoduyla ampisilin'e dirençli, amoxillin-klovulonik aside hassas bulunmuştur.

Amiglikozitlerden amikasin'e direnç % 1,5 (1 suş) oranında bulunmuştur. Amikasin'e dirençli bulunan tek suş aynı zamanda ampisillin, amoxilin-klavuculonik aside, tetrasikline dirençli bulunmuştur. Beta-laktamaz inhibitörü amotsilin-klavuculonat'a direnç % 3,1 oranında bulunmuştur. Kloramfenikol'e direnç % 3,1 oranında bulunmuşlardır.

- Baykal ve Akalın (12) birlikte yaptıkları çalışmada idrar, kan, pü, balgam v.s. değişik klinik materyallerinden izole edilen 1000 koagülaz pozitif ve negatif *Staphylococ* suşu ile çalışmışlardır. (Bunların dağılımı; 444 koagülaz pozitif, 666 koagülaz negatif *Staphylococ* suşları şeklindedir). Sonuçta Vankomycin'e % 100 duyarlı Ofloxasin'e % 94 duyarlı, 1 jenerasyon cefalosporinlere % 85 duyarlı, Tobramisin'e % 84 Methisilin'e % 63, Eritromisin'e % 59 duyarlıdır. Üçüncü jenerasyon cefalosporinlere % 58, Penesillin'e duyarlı bulunmuşlardır.

Alagöz ve arkadaşları (8) yaptıkları çalışmada Ciprofloxacin'in *P.aeruginosa* suşlarına karşı in-vitro duyarlılıklarını ve diğer bazı antibakteriyellerle kıyaslamışlardır. Çalışmalarında Hacettepe Üniversitesinden elde ettikleri 100 *P.aeruginosa* suşu kullanmışlardır. Sonuçta ciprofloxacin % 98, amikasin % 98, ofloxacin % 96, ceftriaxon % 49 ve ampicillin % 1 duyarlılıkları saptamışlardır.

Baykal ve Haşcelik (13) yaptıkları bir çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik patoloji laboratuvarından izole edilen 205 gram negatif, 79 gram pozitif bakterinin Sefoperazon-sulbaktam'a karşı in-vitro aktivitesi araştırılmıştır.

Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin cefoperazon ve sefoperazon-sulbaktam'a in-vitro duyarlılık düzeylerini şöyle bulmuşlardır;

Bakteriler	Cefoperazon (%)			Sefoperazon-Sulbaktam (%)		
	duyarlı	orta duyarlı	dirençli	duyarlı	orta duyarlı	dirençli
Gram negatif	79	11.2	9.8	90.7	4.4	4.9
Gram pozitif	63.4	12.7	23.9	74.7	10.1	15.2
Pozitif toplam	75	11.6	13.4	86.3	6	7.7

Çakır ve arkadaşları (24) hastane ortamından 103 adet *Staphylococ* izole etmişlerdir. Klinik örneklerden soyutladıkları 29. *S.aureus*'dan 20 tanesi (% 69)'nin penisillinaz salgıladığını, hastane ortamında bulunan hasta ve görevlilerin sağlıklı ellerinden soyutlanan toplam 28. *S.aureus* kökeninin 20 tanesi (% 71) penisillinaz salgıladığı tesbit etmişlerdir.

Halbuki sağlıklı ve hastane ile sürekli ilişkisi bulunmayan kişilerin ellerinden soyutlanan 22. *S.aureus* kökeninin 14 (% 64) penisillinaz salgılarken 6'sı (% 27) bu enzimin salgılamadığı tesbit etmişlerdir. Sonuç olarak klinik örneklerinden soyutlanan *S.aureus* kökenlerinden beta-laktam antibiyotiklerine direncin büyük kısmının penisillinaz enzimi salgılamaya bağlı olarak geliştiğini söylemişlerdir.

Coşkun ve arkadaşları (26) Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde 1986-1989 yılları arasında idrar kültürü alınan hastalardan üreme olan 681 hastadan etken olarak izole edilip, suşlar üzerinde inceleme yapmışlardır. Araştırma idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan bakterilerin en büyük bölümünü % 51.5 ile *E.coli* oluşturduğunu bulmuşlardır. *E.coli*'lerin en az dirençli olduğu antibiyotik % 9.3 ile netilmycin, en yüksek direnç ise % 9.9 ile ampicillin'de bulunmuştur. *Proteus*'larda en yüksek direnç % 90.0 ile tetrasiklin'e en düşük direnç ise % 13.4 ile Ceftriaxone de bulmuşlardır. *Pseudomonas* suşları ise % 100 ampicillin, tetrasiklin'e dirençli iken en düşük direnç % 9.6 ile netilmisin olarak bulmuşlardır.

Ayrıca *E.coli* suşlarının 1989 da cefuroxime karşı % 15, Ceftriaxona karşı % 7.9 dirençli olduğu ve cloramfenikole karşı dirençte azalma olduğunu söylemişlerdir (26).

Ayrıca Coşkun ve arkadaşları (26) antibiyotiklere karşı olan durum incelendiğinde *E.coli*'nin en az dirençli olduğu antibiyotik %

9.3 ile netilmicin bunu % 13.7 ile ceftriaxon, % 16.6 ile ceftazidim, % 22.9 ile tobramycin'in geldiğini en yüksek oranda direnç ise % 89.9 ile ampicillin bunu takiben % 73.0 ile carbenacillin geldiğini bulmuşlardır.

Çuhadar ve arkadaşları (27) yaptığı çalışmada GATA Haydarpaşa Hastanesinden alınan 100 *P.aeruginosa* suşu üzerinde çalışmalar yapmışlar ve sonuçta: Cloramfenikol'e % 94, Tobramisin'e % 32, Sulbaktam-ampisilin'e % 98, Mezlosilin'e % 98, Netilmisin'e % 28, Nalidisik asit'e % 100, Ceftriaxon'a % 73, Ofloxasin'e (5 mg) % 41, Cefuroxim'e %98, Cefoperazon'a % 49, Amikasin'e % 36, Celtazidin'e % 43, Amoxsillin-Clavuculonat için % 97, Ciprofloksasin için % 7 oranında direnç saptamışlardır.

Grahata ve arkadaşlarının (40) Glaxo Laboratuvarlarında yaptığı çalışmada ceftazidim'in yüksek ilaç konsantrasyonu gerektiren çok dirençli patojenlerin enfeksiyonlarında etkili olduğunu göstermiştir. Ceftazidim tolerabilitisinin 2. ve 3. kuşak Cefalosporinlerden daha iyi olduğunu söylemişlerdir. İlacın uygulandığı vakalarda tedavi ve iyileştirme % 95.5 oranında başarılı olduğunu söylemişler ve bir enfeksiyonda aminoglikozitlere ve kombine antibiyotik tedavisine alternatif olabileceğini belirtmişlerdir.

Üriner sistem enfeksiyonlarında etken olan antibiyotikler üzerinde yapılan pekçok araştırma vardır (42). Köksal'ın 1988 de yaptığı çalışmada 212 *E.coli* suşundan amikasin'e direnç % 0,4 yeni kuşak

Cefalosporinlere direnci % 13.8 ile % 37.5 arasında değiştiğini, 1990 yılında yaptığı çalışmada *E.coli* suşlarının Amoxillin-clavculonat direncini % 40 bulmuştur. Kılıç ve arkadaşları (42) yaptıkları çalışmada 718 *E.coli* suşunun amiksin'e % 18.2 amoxilin-clavukalonik asit'e % 12 dirençli bulmuştur.

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları nitesinde 1990 yılında hastane dışında gelişen enfeksiyonlarda amikasin direncine rastlanmamasına rağmen hastane izolatlarında % 9 direnç saptanmıştır (42).

Martal ve arkadaşları (4) yaptıkları çalışmada Penisilin'e duyarlı *S.aureus* suşlarının hepsi eritromisin'e duyarlı olduğunu (4 suş) Metisilin'e duyarlı 44 *S.aureus* suşunun 4'ü eritromisin'e dirençli olduğunu söylemişler ve sonuç olarak Eritromisin gibi makrolitlerin *Staphylococ*'lara karşı iyi aktivite gösterdiklerinden bu mikroorganizmaların etken olduğu hastalıklarda son derece yararlı olduğunu söylemişlerdir.

zsan ve arkadaşları (57) eşitli klinik örneklerinden izole edilen *S.aureus*'un 393 suşunun % 94.95'ini cefuroxim'e, 336 suşun % 85.49'nu Cefprozidim'e, 280 suşun % 71.35'ini Eritrosin'e, 183 suşun % 46.56'sı vankomisin'e, 189 suşun % 48.09'unu methisiline duyarlı bulmuşlardır. Sonuç olarak 393 suşun en duyarlı olduğu antibiyotik Cefotaxim, en dirençli oldukları antibiyotik ise Penisilin olduğunu göstermişlerdir.

Tunçkanat ve zalp'in birkilte (70) yaptıkları çalışmada klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* türlerinin Ofloxacin'e karşı

duyarlı durumlarını araştırmışlardır. Çalışmalarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarından alınan 88 tane yeşil pigment oluşturan *Pseudomonas* suşu kullanmışlardır. Çalışma sonunda 88 suşun 76'sı yani % 86.4 Ofloxacin'e karşı duyarlı bulmuşlardır.

Ünal ve arkadaşları (71) üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili yaptıkları çalışmada Çubuk bölgesinde yaşayan kişilerden örnek almışlar toplam 15 suş izole etmişlerdir. İzole edilen suşların 6'sı *E.coli*, 3'ü *Klebsiella*, 3'ü *Proteus*, 2'si *S.saprotytikus* ve 1'i *Pseudomonas* olduğunu tesbit etmişlerdir.

13 Gram negatif bakterinin 6'sı antibiyotiğe karşı duyarlılıkları şöyle bulunmuştur: Tobramycin % 70, Netilmicin'e % 72, Amicacin'e % 84, Cefaleksine % 60, Ofloxacin'e % 94, Amoksilin-Clavuculonat'a % 70 şeklindedir (71).

Daha sonra aynı yer (Çubuk bölgesi)'inde bu defa üriner sistem enfeksiyonu taşıyan yani rastgele seçilmeyen suşlar arasında aynı çalışma tekrarlanmış 347 bakteri örneği araştırmaya alınmıştır. Bu bakterilerin dağılımı şöyledir: 200 *E.coli*, 56 *Klebsiella*, 63 *Proteus*, 12 *Pseudomonas* ve 16 *S.saprofitikus* şeklindedir. Gram negatiflerin aynı antibiyotiklerle yapılan deneme sonuçları; Tobramycin'e 71, Netilmicin'e 75, Amicacin'e 89, Cefalexine 58, Ofloxacin'e 94, Amoksilin-Clavulonat'a 62'si duyarlı bulunmuştur.

Bu sonuçla rastgele seçilenler ile Hastaneye başvuranlar arasında fazla fark bulunmamıştır.

Wilke ve arkadaşlarının (73) yaptıkları çalışmada çeşitli antibiyotiklerin *Shigella* suşlarına in-vitro etkilerini incelemişlerdir. Toplam 41 *Shigella* suşu kullanmışlar ve *Shigellalarda* saptanan dirençlilik oranların şöyle göstermişlerdir: Ampisilin'e % 36.6, Cloramfenikol'e % 34.1 ve TMP-SMZ'ye % 25.6 şeklinde olduğunu saptamışlardır.

Ayrıca aynı konu üzerinde 1979 da çalışan Tekeli, Ampisilin'e % 51.0 Kloramfenikol'e % 7, TMP-SMZ'nin % 1.7 olarak, 1983 te çalışan Gülten ise Ampisilin'e %95, Kloramfenikol'e % 12.5, TMP-SMZ ise % 0.0 olarak bulmuştur. Sonuç olarak *Shigellalarda* bu antibiyotiklere karşı giderek artan bir direnç olduğunu söylemişlerdir (73).

Akalin ve arkadaşları (3) yaptıkları çalışmada gram negatif bakterilerin yeni kuşak Sefalosporinlere direnç oranını ve bu dirençte beta-laktamazların rolünü araştırmışlardır. Araştırma *Klebsiella*, *Serratia* türleri kullanılmış, duyarlılık testinde yeni kuşak sefalosporinlerden Cefotaksim, Ceftriaxon, Cefoperazon ve Cefotaksim kullanılmış Sefalosporinlere direnç gösteren bakterilerde beta-laktamaz varlığı Nitrocofin diskleri ile saptanmıştır. Beta-laktamaz varlığı plazmit kontrolünde olup olmadığını araştırmak için alıcı olarak *E.coli* kullanılmış ancak direnç duyarlı alıcılara geçirilememiştir.

Araştırmaya alınan *Klebsiella* suşunun Cefoperazon'a % 100, Ceftriaxon'a % 80, Ceftazidim'e % 80 dirençli olduklarını saptamışlardır (3).

Reeved (59) yaptığı çalışmada *P.aeruginosa* en etkili kinolonun Ciprofloxasin olduğu ve yapılan araştırmada *P.aeruginosa* suşlarının MIC değerinin Ciprofloxasin için daha düşük olduğu ama yinede az sayıda da olsa *P.aeruginosa* suşlarından Ciprofloksin'e dirençli olanlar bulunmuş bunun kromozomal plazmitle aktarılmayan ve kinolonlarla çapraz reaksiyon veren bir dirençlilik olduğunu saptamıştır.

Guimaraes ve arkadaşları (30) *P.aeruginosa* suşlarının % 88 oranında Netilmicin duyarlı olduğunu bildirirken Baykal ve arkadaşları % 71, Akalın ve arkadaşları % 60.6 olarak bulmuşlardır.

Onul (55) Enterik patojenlerden *Shigella*'ya bağlı enfeksiyonların yurdumuzda oldukça sık görülen enfeksiyon hastalıkları olduğunu söylemiş ve bu enfeksiyonların antimikrobial kemoterapisinde zaman içinde değişiklik gösterebileceğinin mümkün olduğunu söylemiştir. Ampisilin, Kloramfenikol, TMP-SMZ *Shigella* tedavisinde eskiden beri kullanılan antibiyotikler olduğunu ve bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimi olduğunu ortaya koymuşlardır.

Akalın (5) Aminogkozit inaktive eden enzimler değişik aminoglikozitlere etkili olduğunu ve enzimlerinden en az etkilinin amikasin olduğunu söylemiştir. Bu nedenle diğer aminoglikozit antibiyotiklere

dirençli olan bakteriler amikasin'e duyarlı olabileceğini bu nedenle amikasinin hastanede gelişen gram negatif enfeksiyonlarda ilk seçilecek ilaç olmasının nedeni olduğunu göstermiştir.

Yaptığımız literatür çalışmalarından kısaca şu sonuçlara vardık:

1-Antibiyotiklerin klinikte bilhassa hastanın kendi kendini tedavisinde bir çok yanlışlıklar mevcut olduğu kanaatindeyiz.

2-Antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerine etkilerinin mekanizması bilinmesine rağmen çoğu kez etkenin izole edilmeden, identifikasyonunu tamamlamadan ve antibiyogram uygulanmadan hastaya antibiyotik uygulaması başlanarak hasta deney tahtasına (kobaya) dönüştürüldüğü ortaya çıkmakta, ilk kullanılan antibiyotiğin tedavide etkili olmadığı ortaya çıktığında ikincisinin kullanıldığı ve ondan istenilen sonuçla ortaya çıkmadığı halde dördüncü antibiyotik oldukça geniş spektrumlu ve yüksek kullanım dozunda uygulandığı ortaya çıkmıştır.

3-Antibiyotiklerin hastanın cüvuduna zarar getirdiği çoğu kez hekimin dikkatinden çıktığında görülmektedir. Antibiyotikler normal mikroflorasını değiştirerek bir dizbakterioz meydana gelmektedir. Bu olay hastanın klinik tedavisinde sık rastlanılan bir sonuçtur. İlaç kullanımının da allerji durumları ortaya çıkmakta ve organizmanın savunma sisteminde azalma ve bozulmaların meydana çıktığına dair sonuçlar mevcuttur.

BÖLÜM 1

MATERYAL VE METOT

MATERYAL

Bu çalışmada materyal olarak çeşitli klinik örneklerinden alınan enefeksiyon etkeni olan patojen bakteri suşları kullanılmıştır. *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella* ve *Esherichia coli* bakteri suşları kullanılmıştır. Altı bakteri cinsinden toplam 200 suş denenmiştir.

Gram pozitif *S.aureus*'lardan 50 tane, gram negatiflerden; *P.aeruginosa*'dan 30 tane, *Proteus*'lardan 30 tane, *E.coli*'den 50 tane, *Klebsiella*'dan 30 tane, *Shigella*'dan 10 tane kullanılmıştır.

Proteus suşlarından 8, *P.aerugimonas* suşlarından 1 tanesi Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarından alınmıştır. *Proteus* suşlarının 28 tanesi, *P.aerugimonas* türlerinin 29 tanesi, *Klebsiella* suşlarından 30 tanesi, *S.aureus* suşlarının 50 tanesi, *Shigella* suşlarının 10 tanesi Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Bakteri-yoloji Laboratuvarından sağlanmıştır.

Bu bakteriler laboratuvara gelen farklı patolojik materyallerden (pü, idrar, balgam, yara, gaita v.b.) taze olarak izole edilmiştir.

Çalışmalarımızda Cefalosporin grubundan 8 antibiyotik inceleme kapsamına alınmıştır, bu antibiyotikler Yüksek İhtisas Hastanesinden elde edilmiştir ve şunlardır.

Ayrıca aminoglikozitlerden 3 tanesi Qinolone grubundan 2 tane makrolid grubu antibiyotiklerden 2 tane Penisilin grubundan 4 tane kullanılmış bunlarla birlikte ayrıca Cloramfenikol, Methicilin, Nalidixic asit, Voncomycin imipenem olmak üzere toplam 24 antibiyotik kullanılmıştır. Kullanılan tüm antibiyotikler hazır disk şeklindedir. Bu disklerin içerdiği antibiyotik miktarı ve zon çapları Tablo 1'de gösterilmiştir.

MİKROORGANİZMA GRUPLARI

1-Gram Pozitif Mikroorganizmalar:

a- *Staphylococcus aureus*:Küresel yapılı mikroorganizmalar olup ikiye bölünerek çoğalırlar. Optimal ısıları 37 °C'dir (1, 2, 6, 9, 10, 15, 16, 18, 19, 44, 64). Alyuvarları eritirler (18, 44, 60). Toksin üretirler (44, 57), Sulfanamid ve antibiyotiklere direnç kazanmış suşlardır (62, 64).

Beta-laktamaz üretimi plazmid kontrolü altında, penisilin türü dozajlara karşı dirençten sorumludur (44, 64). Nafsilin, Metisilin, Oxasilin'e karşı direnç beta-laktamaz üretiminden bağımsızdır (2, 6, 12).

S.aureus'ların çoğunun hücre duvarında protein-A yapısı bulunur (1). Çeşitli enzimler (katalaz, koagulaz, hyaluronaz, stafilokinaz, proteinaz), endotoksinleri (alfa-toksin, beta-toksin, sigma-toksin, lökositin, exfoliat toksin, enterotoksin, toksik şok sendromu) bulunur (16, 58, 64).

b-Patojen *S.aureus*: Koagulaz pozitif, sarı pigment oluşturur, hemolitik ve ekstremler enzimleriyle etkili olurlar (2, 64).

2-Gram Negatif Mikroorganizmalar

a-*Shigella*: Basil formunda, spor üreten mikroorganizmalardır. Genç kültürleri kobobasil tipindedir. Fakültatif anaerob, glukoz pozitif, *S.sonnei* dışında bütün türler laktoz negatiftir (1, 35, 42, 58, 64, 65, 69). O ve K antijen içerir, N antijeni yoktur (73).

Shigella enfeksiyonları nadiren kan dolaşımına katılırlar, oldukça bulaşıcıdır. Esas patojenik olay kalın bağırsak ve ileum duvarındaki mikroplesler, mukoza epitel invazyonu, nekroz, kanama ve ülser oluşumunun nedendir (55, 69).

b-*Proteus*: Sadece insanda enfeksiyon yaparlar, Üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi, pneumoni, lokal enfeksiyonlara neden olurlar

Proteus üreyi hidrolize ederek amonyanın serbestleşmesine neden olduğundan üriner sistem enfeksiyonlarında idrar alkali olur (16, 17, 22, 35).

Proteus'lar hareketlidir, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit ve bazı organ apselerinde *Proteus* bakterileri primer enfeksiyon etkeni olarak gösterilmektedir (35, 41, 55, 64). Laktoz negatif, glikozdan gaz oluşturmaları ile identifiye edilirler (55, 69).

c-Pseudomonas aeruginosa: Hastanelerde nemli ortamlarda yaygın olarak bulunur, normal florada saprofildir (14, 16). Gram negatif, sporsuz, kapsüz çomaklardır (16, 19, 22) mavi renkli piyosiyanin pigmenti yapar, kırmızı renkli piyorubin, siyah renkli piyomelanin pigmenti vardır. Agara yeşil rengi veren piyoverdin pigmenti oluşturur (37, 67). Oksidaz pozitif, karbonhidratları fermente etmez ancak çoğu glikozu oksidase eder (37). 37 °C'de iyi ürer (16).

Ekzotoksin-A oluşturarak elegasyon faktör-2'ye inhibe ederek protein sentezini önler (27).

Pseudomonas aeruginosa antiseptik solüsyonda canlılığını kaybetmez, septisemi ve gaz enfeksiyonu yapar (69, 70).

Vasatların çoğunda ürer, laktoz negatiftir, kültürü spesifik tanı yöntemidir (16, 64).

d-Escherichia coli: Buyyon ve jelozda kolay ürerler, fakültatif anaerob olup optimal ısı 37 °C'dir (16, 64). *E.coli*'ler birçok şekeri asit ve gaz meydana getirerek parçalarlar. *E.coli* için IMVIC testleri +++'dir (16, 17,

32, 42, 44). *E.coli* oldukça dirençli bir bakteridir, dezenfektanlara karşı dirençsizdir. Ancak yine *E.coli* kökenlerinin çoğu bakteriden bakteriye geçen bulaşıcı plazmitleri taşıdığından bir kısmı Ampisilin, Cepholotin, Stretomisin, Tetrasiklinler, Kloramfenikol, Kanamisin v.b.'ye karşı dirençlidir (16, 70).

E.coli normal bağırsak florasında bulunur, özellikle idrar yolları, akciğer, periton ve menenjlere ulaşarak önemli hastalıklara neden olabilir (32, 42, 70).

e-Klebsiella: İnsan ve hayvan bağırsak ve üst solunum yolunda yaygın olarak, toprak ve sularda bulunan, hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü zincir şeklinde veya ikişerli kısa zincir oluşturan organizmalardır (16, 64, 65).

Glikoz, mannitol, salisin, inozitol v.b. şekeri parçalar. Nişastadan gaz oluşturmalarında ayırt edici özellikleridir. KCN'li besiyerinde ürerler (16). Kemoteraptötik ilaçlara karşı oldukça direnç gösterirler (39, 43).

Klebsiella'lar, hastalık materyalinden bakterinin ayrılması ile tanımlanır. Kanlı jeloz veya EMB'ye ekim yapılır, serolojik tanı yeterince antikor meydana gelmediğinden kullanılmaz (49, 50).

**TABLO-I Kullanılan antibiyotikler, içerdikleri antibiyotik miktarları
sembolleri ve zon çapları**

Antibiyotikler	Sembol	mcg	Direnç-li (<)	Orta duyarlı	Duyarlı (>)
Ciprofloxacin	CIP	5	15	16-20	21
Amoxicillin-Clavulanic acid	AMC	10	19	-	20
Cefaclor	CEC	30	14	15-17	18
Cefadroxil	CFR	30	14	15-17	18
Cefixime	CFM	5	15	16-18	19
Cefoperazone	CEP	75	15	16-20	21
Cefoxitin	FOX	30	14	15-17	18
Ceftazidime	CAZ	30	14	15-17	18
Ceftriaxone	CRO	30	13	14-20	21
Cefuroxime(Zinacef)	C X M	30	14	15-17	18
Cloramfenicol	C	30	12	13-17	18
Eritromycin	E	15	13	14-17	18
Meticillin	ME	5	9	10-13	14
Mezlocillin	MEZ	75	12	13-15	16
Nalidixic acid	NA	30	13	14-18	19
Netilmicin	NET	30	12	13-14	15
Ofloxacin	OFX	5	14	15-21	22
Tobramycin	TOB	10	12	13-14	15
Vankomycin	VA	30	9	10-11	12
Amikacin	AN	30	14	15-16	17
Ampicillin	AM	10	13	14-16	17
Imipenem	IPM	10	13	14-15	16
Cefoperazone/ Sulbactam	75/30	75/30	15	16-20	21
Cephalothin	CF	30	14	15-17	18

METOT

Antibiyotiklerin denenmesinde klasik disk difizyon metodu kullanılmıştır. Deneyler steril koşullarda et ekstraktı ile hazırlanmış jeloz besiyeri ve sıvı besiyerleri kullanılmıştır.

Sıvı Besiyerinde Kullanılan Maddeler ve Hazırlanışı.

Maddeler	gr/lt.
Pepton	10
Et ekstrakt	10
NaCl	5
Su	1000 ml

Katı Besiyerinde Kullanılan Maddeler ve Hazırlanışı

Maddeler	gr/lt.
Pepton	10
Et ekstrakt	10
Agar	20
NaCl	5
Su	1000 ml

1. litrelik erlenmayerde hazırlanan sıvı besiyeri minimal pH 7.4'e ayarlanmış daha sonra steril tüplere uygun koşullar altında 5'er ml konmuştur. Sonra otoklavda 121 °C'de 15 dakika sterilize edilmiştir. Katı besiyeri ise 1 litrelik erlenmayerde hazırlanmış pH 7.4 olmasına dikkat edilmiş ve otoklavda 121 °C'de 15 dakika sterilize edilmiştir. Biraz soğuması beklenerek steril petrilere 4 mm kalınlığında olacak şekilde dökülmüştür.

Hastanelerden izole edilmiş taze bakteri kültürleri bozulmadan saklanabilmeleri amacıyla tüplerde hazırlanmış yatık besiyerlerine ekip inkübe edildikten sonra buzdolabında saklanmıştır. Bu tüplerde üreyen bakteri kültürleri daha sonra sıvı besiyerine (buyyona) ekilerek 24 saat 37 °C'de inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda besiyerinde oluşan bulanıklılıktan üreme olduğu açıkça gözlenmiştir. Buyyonda üretilen bakteri kültürleri (10^8 bakteri hücresi/ml) Jeloz besiyerine bir damla damlatarak Drigalski bastonu yardımıyla yayılmıştır. Besiyerinin kuruması termostatta (etüvde) beklenerek kullanılacak diskler her petri en fazla 6 tane koymak suretiyle uygun aralıkla steril bir pens yardımıyla yerleştirilmiştir.

Petri kutuları 24 saat 37 °C'de bekletilmiş ve inkübasyon sağlanmıştır. Diskler etrafında açılmalar (Steril zonlar) özel olarak hazırlanmış milimetrik cetvel ile ölçülmüştür. Ölçme işlemi herhangi bir hataya sebep olmamak için en yakın milimetreye göre ve doğruya dik bir çizgide petri kutusuna bakılarak yapılmıştır.

Çalışma kapsamına alınan antibiyotiklerden Ofloxacin, Tobramicin, Vankomisin, İmipenem tüp dilisyon yöntemi ile denemiştir. Her bakteri türünden bir dirençli birde en duyarlı suş kullanılmıştır. Bu işlem şöyle yapılmıştır.

Vancomycin: 500 mg 10 ml serum fizyolojikle sulandırıldı 1 ml karışımda 50 mg antibiyotik bulunur, 0.5 ml ise 25 mg antibiyotik içerir.

Tobramicin: 80 mg 2 ml sulandırılmış + 2 ml serum fizyolojik su ile sulandırılmış, 4 ml'de 80 mg antibiyotik bulunur, 0.5 ml ise 10 mg antibiyotik bulunur.

1. 5 ml	2 mg	1 ml	0.4 mg
2. 5 ml	0.2 mg	1 ml	0.04 mg
3. 5 ml	0.02 mg	1 ml	0.004 mg
4. 5 ml	0.002 mg	1 ml	0.0004 mg
5. 5 ml	0.0002 mg	1 ml	0.00004 mg
6. 5 ml	0.00002 mg	1 ml	0.000004 mg

7. 5 ml	0.000002 mg
8. 5 ml	0.0000002 mg
9. 5 ml	0.00000002 mg
10. 5 ml	0.000000002 mg

Ofloxacin: 200 mg 10 ml serum fizyolojik su ile sulandırıldı (1 ml'de 20 mg aktif madde bulunur) alınan 0.5 ml ise 10 mg antibiyotik mevcuttur.

1. 5 ml	2 mg	1 ml	0.4 mg
2. 5 ml	0.2 mg	1 ml	0.04 mg
3. 5 ml	0.02 mg	1 ml	0.004 mg
4. 5 ml	0.002 mg	1 ml	0.0004 mg
5. 5 ml	0.0002 mg	1 ml	0.00004 mg

6. 5 ml	0.00002 mg
7. 5 ml	0.000002 mg
8. 5 ml	0.0000002 mg
9. 5 ml	0.00000002 mg
10. 5 ml	0.000000002 mg

İmipenem: 500 mg imipenem ve 500 mg şelastatin- 10 ml serum fizyolojik su ile sulandırıldı (1 ml'de 100 mg aktif madde bulunur) alınan 0.5 ml ise 50 mg antibiyotik mevcuttur.

1.	50 mg	1 ml	10 mg
2.	5 mg	1 ml	1 mg
3.	0.5 mg	1 ml	0.1 mg
4.	0.05 mg	1 ml	0.01 mg
5.	0.005 mg	1 ml	0.001 mg
6.	0.0005 mg	1 ml	0.0001 mg
7.	0.00005 mg	1 ml	0.00001 mg

8.	0.000005 mg
9.	0.0000005 mg
10.	0.00000005 mg

BÖLÜM 2

BULGULAR

Hastane izolatları olan *S.aureus* suşlarının antibiyotiklere karşı oluşturdıkları zon çapları Tablo 2'de gösterilmiştir ve kabul ettiğimiz duyarlı (18 mm), orta duyarlı (15-17 mm) ve dirençli (14 mm) sınırları ile karşılaştırılmıştır. Buna göre Ciproxacin'e *S.aureus* suşlarının biri orta duyarlı, 44'ü duyarlı, 4'ü dirençli, Methicillin'e 1 orta duyarlı, 44 duyarlı, 2 dirençli, Amikasin'e 2 orta duyarlı, 38 duyarlı, 6 dirençli, Vankomycin'e 10 orta duyarlı, 25 duyarlı, 15 dirençli, Eritromycin'e 1 orta duyarlı, 43 duyarlı, 3 dirençli, Cloramfenilcol'e 1 orta duyarlı, 47 duyarlı, 1 dirençli, Ofloxacin'e 46 duyarlı, 2'si dirençli olarak bulunmuştur.

E.coli suşları ile yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir. Ciprofloxacin'e 47 duyarlı, 2 dirençli suş saptanmıştır. Zinacef'e 1 orta direnç, 13'ü duyarlı, 5 dirençli, Amikasin'e 2 orta duyarlı, 11'i duyarlı, 3'ü dirençli, Cloranfenikol'e 2 orta duyarlı, 13 duyarlı, 2 dirençli, Cefaclor'e 1 orta duyarlı, 16 duyarlı, 1 dirençli, Amoxilin-Clavuculonat'a 2 orta duyarlı, 11 duyarlı, 7 dirençli, Cleforan'a 1 orta duyarlı, 21 duyarlı, dirençli suş gözlenmiştir. Cefolotin'e 1 orta duyarlı, 15 duyarlı, 5 dirençli, Ofloxacin'e 19 duyarlı, Tobramycin'e 1 orta duyarlı, 19 duyarlı, 2 dirençli, Netilmicin 19 duyarlı, 3 dirençli, Ceftriaxon'a 21 duyarlı, Cefaperazon'a 19 duyarlı, 1 dirençli, Cefradin'e 5 orta duyarlı, 3 dirençli suş saptanmıştır.

TABLO 2-BALGAM,BURUN ve BOĞAZDAN ALINAN KÜLTÜRLERDE ÜREYEN
STAPHYLOCOCCUS AUREUSLARIN ANTİBİYOGRAM SONUÇLARI

STAF AUREUS	Ciproloacin CIP(5 mg)	Amoklin+ Clavulonat a AKC (30mg)	Keticillin KET	Anikasin AN	Vancomicin VA	Eritromycin E	Cloramfeni- kol C(30mg) Cloramfeni- kol C(30mg)	Ofloxacin OFX(5 mg)
H	24	23	4	1	12	20	24	24
A	24	23	23	17	24	22	17	22
S	24	23	23	17	24	19	1	22
T	24	23	23	18	23	21	1	27
A	23	24	22	17	23	20	23	24
L	23	24	1	19	17	23	26	26
A	20	24	23	18	20	20	23	24
R	24	12	1	18	21	22	28	24
	24	17	13	17	24	19	22	
	23	21	23	17	22	19	23	30
	24	30	21	19	1	26	26	29
	28	24	22	20	22	28	24	29
	22	21	21	16	24	24	23	22
	26	21	20	16	20	20	26	21
	28	26	22	18	23	22	26	24
	23	28	22	16	22	20	24	22
	28	28	22	18	21	23	28	28
	26	23	23	14	28	19	21	23
	28	23	23	18	20	23	28	28
	28	22	26	16	28	19	24	20
	28	20	18	16	22	19	23	28
	28	22	22	16	24	20	22	21
	23	28	27	14	21	19	21	26
	23	26	22	14	22	18	21	23
	28	21	22	16	21	19	22	23
	22	28	28	18	22	21	21	23
	23	23	19	17	21	22	20	23
	28	28	21	18	23	21	22	28
	28	28	28	19	23	23	21	29
	26	23	28	16	23	23	20	23
	28	28	26	16	26	21	21	28
	28	23	28	16	23	21	22	29
	29	24	28	16	23	1	21	16
	28	28	26	16	23	23	22	29
	29	28	20	16	23	10	23	24
	18	23	1	18	14	16	22	23
	21	20	23	20	29	23	24	28
	21	17	26	20	16	10	26	23
	23	23	27	17	28	14	21	23
	28	23	28	17	26	12	26	26
	27	24	28	18	26	19	28	20
	21	28	28	20	28	29	20	22
	29	13	21	14	26	1	26	29
	26	26	26	18	23	16	28	28
	29	28	28	18	23	22	28	28
	26	28	26	18	26	16	23	28
	28	23	22	16	23	14	23	26
	11	11	22	16	1	1	19	10
	10	11	20	16	1	1	20	12
	28	23	22	16	23	16	22	26

TABLO 3-ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARIN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI OLUŞTURDUKLARI DUYARLILIK ZON ÇAPLARI (MM)

E. COLİ	Ciprofloxacin CIP (5mg)	Zinacel ZIN (5mg)	Cefaclor CEC (30mg)	Amikasin AM (10mg)	Cefazolin CEZ (30mg)	Amoxilone AMOX (30mg)	Cefixim CFX (30mg)	Cefotaxim CTX (30mg)	Ofloxacin OFX (30mg)	Tobramycin TN (30mg)	Nalidixic acid NET (30mg)	Ceftriaxone CTX (30mg)	Cefepime CEP (75mg)	Ceftazidime CEZ (30mg)	Cefoperazone COP (75mg)	Ceftazidime CEZ (30mg)
1	28	28	20	21	14	28	23	20	23	22	14	1	10	22	1	1
2	28	22	12	15	14	21	21	12	28	1	1	22	11	21	1	1
3	28	23	18	21	14	27	23	19	23	23	1	1	17	21	1	1
4	28	23	22	16	15	23	1	20	23	20	18	23	21	19	1	1
5	28	23	20	17	20	22	1	23	27	21	9	22	21	20	1	1
6	28	28	0	0	19	23	1	28	23	14	11	1	20	23	1	1
7	28	28	22	22	1	25	19	1	17	11	1	1	1	1	1	1
8	28	23	23	13	16	28	28	22	28	23	0	0	13	23	0	0
9	28	28	23	23	23	28	28	29	30	0	23	22	22	23	0	0
10	28	28	23	23	17	28	28	23	28	28	21	22	25	24	0	0
11	28	28	21	20	20	20	30	23	28	28	21	28	22	21	0	0
12	28	23	20	20	13	23	28	20	28	23	0	16	19	19	0	0
13	28	28	21	21	15	28	28	23	30	30	23	25	23	23	0	0
14	20	28	28	30	23	28	30	21	26	28	20	23	29	23	0	0
15	28	30	23	22	22	28	0	29	30	23	23	28	28	22	0	0
16	20	28	23	23	20	28	21	20	28	23	22	16	22	21	0	0
17	28	30	27	21	23	28	29	29	30	22	11	28	22	23	0	0
18	28	23	26	22	21	28	28	23	29	29	20	28	21	21	0	0
19	28	23	23	23	17	28	28	22	28	23	19	22	0	0	0	0
20	28	28	0	23	19	25	29	23	28	29	1	1	0	23	0	0
21	17	20	23	10	1	15	17	12	22	1	1	28	12	0	0	0
22	28	0	19	13	1	28	16	9	14	23	1	1	17	0	0	0
23	28	0	0	19	16	28	1	21	1	20	1	1	1	23	0	0
24	28	28	22	20	19	28	28	0	28	20	12	28	1	18	0	0
25	20	28	23	28	26	30	28	28	31	0	26	28	26	26	0	0
26	30	20	22	1	30	20	10	19	22	18	26	13	1	1	1	1
27	0	0	0	22	16	32	26	22	28	26	18	26	20	23	0	0
28	30	0	23	23	8	28	17	28	1	1	1	1	12	8	18	16
29	28	0	23	18	15	0	31	22	28	1	1	1	15	18	18	20
30	32	0	15	19	12	28	23	18	28	1	1	1	18	14	15	18
31	28	0	20	18	15	30	25	18	28	1	1	1	16	12	24	18
32	28	0	21	17	13	20	20	14	20	1	13	20	0	15	20	14
33	15	0	20	19	20	20	29	25	28	1	20	22	20	0	20	20
34	24	0	28	21	20	28	20	23	28	1	22	22	10	22	28	19
35	23	0	25	23	20	18	26	26	1	1	10	10	11	0	21	0
36	23	0	21	21	19	28	28	23	28	1	21	21	11	22	28	17
37	29	0	22	18	16	23	28	22	29	1	20	20	15	23	21	16
38	28	0	23	23	20	28	28	28	28	1	19	19	17	20	28	17
39	24	0	20	18	22	27	26	24	28	1	17	17	19	20	25	18
40	25	0	14	16	22	0	0	0	17	0	18	18	17	14	1	11
41	30	0	13	14	23	23	23	19	23	0	20	19	18	19	23	15
42	28	0	18	21	21	22	22	22	22	0	15	15	0	17	0	0
43	26	0	16	11	19	28	23	23	23	0	17	16	11	18	23	18
44	23	0	22	21	22	28	28	0	29	0	20	20	17	20	22	17
45	23	0	20	20	20	28	28	25	28	0	21	18	22	21	23	15
46	25	0	22	22	25	28	28	28	28	0	20	20	23	21	28	18
47	28	0	20	21	22	28	26	28	21	0	20	23	22	26	20	20
48	27	0	24	25	23	28	28	28	23	0	1	1	20	22	20	22
49	1	0	26	27	27	29	20	21	27	0	1	28	18	19	27	27

TABLO 4-SHIGELLA SUŞLARIN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI OLUŞTORDUKLARI DİYARETİN ZON ÇAPLARI (MM)

41

SHIGELLA	Ciproxacin CIP (5mg)	Zinacef CXM	Ceftazidim CAZ (30 mg)	Amikasin AM	Cefapeazona+Sul bactam 75/30	Cleferon (Cefotaxima) CTX	Ceftriaxone CRO (30 mg)	Ofloracin OFX (5mg)	Tobramycin TM (30 mg)	CFM	Cefoxidine FOX	Cefoperazone CIP (75 mg)	
H	28	28	21	23	28	23	—	20	23	18	28	30	27
A	28	28	18	22	23	22	20	22	15	21	28	30	23
S	21	20	15	17	21	18	15	20		17	20	18	22
T	29	22	22	28	22	17	10	23	23	13	30	22	18
A	23	25	23	28	18	19	12	23	23	17	29	23	23
L	22	21	21	28	30	20	20	26	14	20	30	23	23
A	O	O	9	O	O	—	O	13	—	—	—	23	—
R	30	23	17	30	28	21	20	28	24	28	28	28	30
	30	30	O	28	30	20	26	28	26	28	27	30	29
	30	30	O	30	31	17	23	28	27	28	23	31	30

Shigella suşlarının denediğimizde ölçtüğümüz duyarlılık zon çapları Tablo 4'de verilmiştir. Ciproploxacin'e 9 duyarlı, Zinacefe 3 orta duyarlı, 5 duyarlı, 1 dirençli, Ceftazidim'e 8 duyarlı, 1 dirençli, Amikasin'e 5 duyarlı, 3 dirençli, Cefoperazon-Sulbactam 10 duyarlı, Cleforan (Cefotaxime)'a 9 duyarlı, Ofloxacin'e 9 duyarlı, Tobramycin'e 1 orta duyarlı, 5 duyarlı, 2 dirençli, CEM'e 6 duyarlı, 2 dirençli, Cefoxidim'e 9 duyarlı, Cefoperazon'a 9 duyarlı, 1 dirençli suş saptanmıştır.

Proteus suşlarının yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar Tablo 5'de gösterilmiştir. Ciproploxacin'e 21 duyarlı, Zinacefe 1 orta duyarlı, Ceftazidim'e 2 orta duyarlı, 18 duyarlı, 2 dirençli, Cefoperazon-Sulbactam'a 21 orta duyarlı, 18 duyarlı, 2 dirençli, Amoxillin-Clovuculonat'a 1 orta duyarlı, 13 duyarlı, 6 dirençli, Cleforan'a 2 orta duyarlı, 18 duyarlı, 1 dirençli, Ofloxacin'e 22 duyarlı, Cefaclor'a 1 orta duyarlı, 18 duyarlı, 3 dirençli, Cefixim'e (CFM) 3 orta duyarlı, 2 duyarlı, 6 dirençli, Cefoperazon'e 2 orta duyarlı, 14 duyarlı, 3 dirençli, suş gözlenmiştir.

Pseudomonas aeruginosa suşların denediğimizde ölçtüğümüz duyarlılık zon çapları Tablo 6'da verilmiştir. Ciproploxacin'e 22 duyarlı, 2 dirençli, Zinacefe 2 duyarlı, 1 dirençli, Ceftazidim'e 24 duyarlı, 3 dirençli, Amikasin'e 1 orta duyarlı, 1 duyarlı, 1 dirençli, Cefaclor'a 5 duyarlı, 4 dirençli, Amoxillin-Clavulonat'a 1 orta duyarlı, 3 dirençli, Mezlocillin'e 1 orta duyarlı, 3 dirençli, Methcillin'e 2 orta duyarlı, 7 duyarlı, 5 dirençli, Cefoperazone-Sulbactam'a 7 orta duyarlı, 8 duyarlı, 7 dirençli, Ofloxacin'e 1 orta duyarlı, 17 duyarlı, 1 dirençli, Tobramycin'e 1 orta duyarlı, 7 duyarlı, 12 dirençli, Netilmycin'e 3 orta duyarlı, 10 duyarlı, 1 dirençli, Ceftriaxon'e 7 duyarlı, 10 dirençli, Cefoperazone 2 orta duyarlı, 10 duyarlı, 10 dirençli, İmipenem'e 29 duyarlı sus bulunmustur.

TABLO 5 - PROTEUS SUSLARININ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI OLUSTURDUKLARI DUYARLILIK ZON ÇAPLARI(MM)

43

PROTEUS	Ciproxacin CIP (5mg)	Zinacef CM	Ceftazidim CAZ (30mg)	Cefepazone + sul bactam 75/30	Amoxilin+Clavuculonat AMC (30 mg)	Cleferon CTX	Ofloxacin OFX (5mg)	Cefaclor CEC (30 mg)	Netilmicin NET (30 mg)	CDM	Cefoperazone CFP (75 mg)
H	29	28	21	28	28	23	22	22	0	16	16
A	28	22	15	31	16	12	15	12	18	13	23
S	30	23	22	30	30	—	22	—	15	13	21
T	28	20	20	28	18	16	20	15	17	14	11
A	27	21	22	30	26	23	—	—	15	9	17
L	26	23	21	18	29	22	23	23	15	21	23
A	28	21	20	28	29	22	—	—	—	19	22
R	23	23	16	18	23	14	21	23	12	20	24
	30	16	28	22	—	22	—	21	0	21	23
	28	28	28	29	21	19	19	18	17	0	23
	33	23	20	29	20	23	22	18	0	22	22
	31	30	18	30	31	28	30	13	—	24	26
	28	28	20	29	32	21	23	15	15	22	26
	30	30	20	28	30	—	18	16	17	13	24
	24	16	8	25	17	18	15	10	15	20	28
	32	30	19	30	32	17	28	20	—	20	28
	29	28	20	28	25	22	18	13	26	20	25
	22	15	10	20	15	—	—	—	—	—	13
	30	30	22	30	30	23	23	15	—	21	27
	30	23	20	30	30	18	20	15	—	22	22
	30	32	20	30	32	26	—	—	—	22	30
	34	26	20	32	28	13	17	18	—	14	20
	32	28	18	30	26	21	20	17	—	26	21
	26	24	19	22	32	12	26	19	18	18	26

BLO 6-P.S.AERUGINOSA SUŞLARIN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI OLUŞTURDUKLARI DUYARLILIK ZON ÇAPLARI (MM)

P.S.AERUCINOSA	Ciprofloxacin CIP (5 mg)	Zinacef CXM	Ceftazidim CAZ (30 mg)	Amikasin AM (10 mg)	Cefaclor CEC (30 mg)	Amoxilin+Clavaculor at APC (30 mg)	Mazlocillin MEZ (75 mg)	Cefepime+Sulbactam am (75/30)	Ofloxacin OFX (5 mg)	Tobramycin TM (30 mg)	Netilmicin NET (30 mg)	Ceftriaxone CIX (30 mg)	Cefepime CEP (75 mg)	Enipen TMM
1	28	22	—	—	—	—	—	—	12	—	0	13	—	28
A	28	20	17	19	—	—	—	16	18	0	0	17	—	26
S	28	23	18	22	21	13	8	22	28	24	20	16	—	28
T	28	23	20	22	20	—	—	20	12	13	12	18	—	27
A	10	20	—	0	—	—	—	—	—	—	—	0	—	29
L	29	21	18	22	22	—	—	—	—	—	18	17	—	28
A	—	20	20	—	—	—	—	8	—	—	20	0	0	28
R	30	21	23	28	20	—	7	18	15	8	19	20	12	26
	28	28	0	28	0	—	0	20	13	16	22	0	—	28
	—	15	—	—	—	—	—	—	10	10	—	12	—	28
	—	21	—	—	21	—	—	—	5	—	12	17	0	29
	26	20	0	18	—	—	—	16	8	—	0	21	0	27
	25	0	—	17	—	—	—	13	—	14	—	15	—	28
	20	22	18	0	—	—	—	—	—	0	8	20	—	28
	25	20	12	23	—	—	—	28	18	19	23	0	0	30
	28	23	22	28	10	16	16	22	28	20	17	17	—	28
	28	12	0	13	0	—	—	—	—	—	20	15	0	30
	23	17	0	19	—	—	—	5	—	—	—	17	—	27
	22	23	—	—	0	—	—	23	19	18	10	0	—	28
	30	23	19	20	—	—	—	14	17	18	8	20	20	28
	28	—	0	23	10	19	—	12	14	17	15	15	—	22
	28	21	0	19	—	—	—	22	21	19	8	28	—	28
	—	23	18	—	—	—	10	10	15	—	—	15	—	26
	30	26	16	22	—	—	—	11	—	12	0	23	—	28
	8	23	0	—	—	—	0	7	0	—	10	—	—	21
	—	23	—	—	0	—	0	9	—	—	8	12	—	28
	28	8	28	19	—	—	—	21	—	13	11	—	20	28
	28	15	—	28	9	—	—	12	—	—	10	17	—	28
	28	22	17	18	13	—	—	20	15	—	11	21	—	22

TABLO 7-KLEBSIELLA SUŞLARIN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI OLUŞTURDUKLARI DUYARLILIK
ZON ÇAPLARI (MM)

45

KLEBSIELLA	Ciprofloxacine Ciprofloxacin CIP (5 mg)	Zinacef CXM	Ceftazidim CAZ (30 mg)	Amikasin AM	Cefepazone+ Sul bactam 75/30	Amoxilin+Clavucilonat AMC (30 mg)	Cleferon CTX (30 mg)	Ceftriaxone CMO (30 mg)	Ofloxacin OFX (5 mg)	Tobramycin NN (30 mg)	Netilmicin NET (30 mg)	Imipenem Ipm	Cefoperazone Cfp (75 mg)
H	23	28	22	22	15	20	17	28	14	13	28	22	24
A	28	28	23	28	23	21	0	0	12	0	22	22	23
S	28	23	28	27	20	21	22	28	—	13	0	24	21
A	28	23	28	28	12	12	13	28	—	9	21	0	23
L	28	23	23	28	17	30	23	28	0	10	22	23	28
A	28	28	29	28	14	23	25	0	—	10	23	23	28
R	28	28	28	28	15	20	22	28	12	12	28	28	28
	30	0	32	30	0	23	22	29	13	26	17	21	27
	29	23	21	20	18	22	24	20	17	22	23	0	24
	28	23	30	31	22	23	21	27	0	15	20	0	21
	26	21	17	19	28	14	15	18	12	17	8	21	23
	27	24	20	—	27	23	20	—	11	19	—	23	23
	27	21	20	22	—	—	8	17	—	13	20	21	22
	28	28	0	30	—	23	21	28	—	12	0	25	23
	28	28	28	28	14	19	21	28	—	—	20	22	30
	23	22	28	27	22	21	18	23	—	—	18	23	26
	27	25	28	23	21	23	23	23	—	8	18	22	28
	26	20	11	22	18	23	19	11	—	8	—	17	0
	28	28	29	28	28	19	23	28	23	—	23	28	23
	24	28	21	23	11	18	22	28	—	—	20	23	23
	28	20	24	28	29	21	23	28	—	23	21	28	0
	23	25	22	0	28	23	0	23	12	18	23	0	28
	28	28	21	23	—	23	24	28	21	0	26	23	25
	28	23	24	28	28	23	0	23	—	0	19	20	28
	23	28	23	28	19	23	0	19	21	0	19	23	22
	22	28	28	28	29	23	0	28	—	0	21	28	28
	23	28	23	23	28	24	24	28	—	23	23	26	28
	23	28	22	28	28	22	23	28	11	23	23	24	28
	28	30	28	30	23	28	21	28	19	25	10	30	28
	20	21	18	23	21	18	10	23	15	13	13	20	15

Klebsiella suşların denediğimizde ölçtüğümüz duyarlılık zonları Tablo 7'de gösterilmiştir. Ciprofloxacin'e 18 duyarlı, Zinacef'e 1 orta duyarlı 13 duyarlı, 2 dirençli, Ceftazidim'e 18 duyarlı, Amikasin'e 4 duyarlı, 3 dirençli, Sefoperazone-Sulbactam 17 duyarlı, Amoxillin-Clavulonat 5 duyarlı, 5 dirençli, Cleferon 17 duyarlı, Ceftriaxon'a 1 orta duyarlı, 16 duyarlı, 1 dirençli, Netilmycin'e 1 orta duyarlı, 16 duyarlı, Cefoperazon'e 13 duyarlı, 2 dirençli, İmipenem'e 15 duyarlı, 1 dirençli suş bulunmuştur.

Pratikte çabuk sonuç alınması uygulanmasının fazla vakit almaması nedeniyle hastanelerde disk difizyon metodu tercih edilmektedir. Hasta sayısının ve buna bağlı olarak patojen mikroorganizma suşlarının fazlalığı nedeniyle disk-difizyon metodu uygulanmakta ve bu metot klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışan biyolog, teknisyen veya diğer görevlilere kolaylık getirmektedir. Bununla beraber bilindiği gibi disk difizyon metodu uygulanmasından elde edilen sonuçlar ile hastanın tedavisinde kullanılan en etkili antibiyotikler her zaman istenilen sonuca ulaşamayabilir. Çünkü burada hastanın imün sisteminin katkısı mikroorganizmanın virulansı, mikroorganizmaların üreyebilme-leri ve yayılma kabiliyetleri antibiyotiğin hastanın organizmasının sıvılarından, dokularındaki konsantrasyon ve böbreklerinden atılması (ayrılma) zamanı büyük önem taşır. Burada iki canlı organizma-makroorganizma ve mikroorganizma arasındaki mücadelede denge bozulmaktadır. zaman zaman hastanın immün sistemi etkenliği artırarak patojen etkenin üremesine engeller veya sınırlandırabilir. Antibiyotiğin kullanılması

immün sistemin çalışmasını (fagositozu artırır) ve mikroorganizmanın üremesini yavaşlatır. Patojenik (toksik) makro moleküllerin sentezini durdurur. Bu durum her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu metotla doktorların hastalarını tedavi etmek için tercih edecekleri antibiyotik seçiminde ışık tutulmakta ise de diğer bir yöntem olan sulandırma metodu daha kesin güvenceli ve detaylı sonuç vermektedir. Antibiyotiklerin patojen mikroorganizmalar üzerinde etkilerini incelemek için kullanılan güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, uygulaması zor olması, çok vakit alması, yetişmiş yetenekli, titiz, çalışkan kadrolara ihtiyaç olması ve pahalı olması nedeniyle partikte tercih edilmemektedir. Ancak ciddi, gerekli ve bilimsel araştırmalarda bu yönleme başvurulmaktadır.

Çalışmamızda disk difizyon metodu uygulayacak kullandığımız gram pozitif ve gram negatif bakteri suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarından elde ettiğimiz sonuçlar Tablo 8'de verilmiştir. Bu tablodan görüldüyorki hastalardan izole edilen bakteri suşları farklı gruplara ait olan antibiyotiklere duyarlılıklarından mozaik bir sonuç elde ettik. Antibiyotik kullanımında halkımızın arasında birçok hastanın antibiyotik kullanımında bilgisiz oldukları açıkça ortaya çıkarılmıştır. Doktora başvurmadan önce kısa veya uzun süre antibiyotik kullandığı anlaşılmıştır. Suşların antibiyotiklere gösterdikleri duyarlılıkları gayet normal sonuç olarak karşılamamız gerekir. Bilindiği gibi bir insanın daima antibiyotik kullanması sonucu hastalandığı ve hastanede tedavi görmesi zorunlu bulunduğu hallerde tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçi-

TABLO 8 - GRAM POZİTİF ve GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ÇESİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

BAKTERİ SUSLARI			
		Du	Di
Staphylococcus aureus	1 Ciprofloxacin	47	2
	2 Zinacef	0	0
	3 Cloramfenicol	47	1
	4 Amikasin	38	6
	5 Cefaclor	0	0
	6 Amoxillin	44	4
	7 Cleferon	0	0
	8 Cefolotin	0	0
	9 Ofloxacin	46	2
	10 Tobramycin	0	0
	11 Netilmicin	0	0
	12 Ceftriaxone	0	0
	13 Cefoperazone	0	0
	14 Cefradin	0	0
	15 Ceftazidim	0	0
	16 Mezlocillin	0	0
	17 Cefoperazone+ Sulbactam	0	0
	18 Imipenem	0	0
	19 Ceftriaxone	0	0
	20 CFM	0	0
	21 Vancomycin	26	10
	22 Eritromycin	43	1
	23 Meticillin	44	2
	24 Cefoxidime	0	0
Escherichia Coli	Du 21	13	13
	OD 1	1	2
	Di 1	5	2
	Du 9	6	0
	OD 1	2	0
	Di 1	3	3
Shigella	Du 21	14	0
	OD 1	1	0
	Di 1	0	3
	Du 21	14	0
	OD 1	2	0
	Di 1	0	0
Proteus	Du 22	1	0
	OD 1	1	0
	Di 1	2	0
	Du 22	1	0
	OD 1	1	0
	Di 1	1	0
Pseudomonas aeruginosa	Du 22	1	0
	OD 1	1	0
	Di 2	1	0
	Du 18	13	0
Klebsiella	OD 1	1	0
	Di 1	1	0

minde çok titiz davranmalı ve dozun tesbitinde birazda olsa artıtılmaya bir alternatif ve durumdan çıkış yolu araması gibi düşünölmelidir.

Çalışmamızda disk difizyonu metodu uygulandıktan sonra Ciprop-loxacin, Chloramfenikol, Eritromycin ve Cefoklor'a en duyarlı ve en dirençli olan *Proteus*, *P.aeruginosa* ve *S.aureus* suşlarıdır. Amikasin, Amoxillin, Cefolotin, Tobramycin, Cefaloperazon ve Ceftazidim'e en duyarlı ve en dirençli suşlar *S.aureus*, *E.coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Shigella* ve *Klebsiella*'lardır. Cefaloperazon Tobramycin'e, en duyarlı, *S.aureus*, *E.coli*'dir. Antibiyotiklere duyarlılıklarından mozaik sonuç *P.aeruginosa* suşlarında rastlanmıştır. Diğer kullandığımız antibiyotiklerde bu fark gözlenmemiştir. *Klebsiella* suşları Amoxilin'e duyarlı ve % 50 ise dirençli bulunmuştur. Ancak kullanılan suşların sayısı az olduklarından (10 tane) genel bir değerlendirme biraz da olsa temelsiz görünmektedir. Benzeri mozaik neticeler Vankolimisin'e karşı 26 duyarlı, 10 orta duyarlı, 14 dirençlilik gösteren *S.aureus* suşlarında gözlenmiştir. Cefoperazon-Sulbactam, CFM'e *P.aeruginosa* ve *Proteus* suşları farklı duyarlılık göstermişlerdir. Diğer antibiyotiklere karşı bakteri suşları orta duyarlı ve duyarlı oldukları saptanmıştır.

ANTİBİYOTİKLER

BAKTERİ SUŞLARI	Ciprofloxacin	Zinacef	Chloramfenicol	Amikasin	Cefaclor	Amoxillin-Clavulonat	Cleferon	Cefotatin	Ofloxacin	Tobromycin	Netilmycin	Ceftriaxone	Cefoperazone	Cefradin	Ceftazidim	Mezlocillin	Cefoperazone+Sulbactam	Imipenem	Ceftriaxon	CFM	Vancomycin	Eritromycin	Meticillin	Cefoxidim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,00	0	2,04	12,04	4,25	8,00	0	0	4,16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28,33	8,38	4,25	0
<i>Escherichia coli</i>	—	28,31	11,80	18,05	5,55	35,00	—	23,80	—	9,0	13,83	—	5,00	15,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Shigella</i>	—	11,11	0	37,50	—	0	—	0	—	25,00	0	0	10,00	0	—	0	0	0	—	25,00	0	0	0	—
<i>Proteus</i>	—	28,31	11,80	18,75	5,55	35,00	—	23,88	—	9,09	13,83	—	5,00	15	3,09	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,33	50,00	—	33,33	41,11	75,00	—	—	5,25	60,00	7,14	58,82	45,45	—	11,11	35,71	31,81	0	0	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella</i>	—	12,50	0	42,85	0	50,00	—	0	5,89	7,14	—	—	13,33	0	0	0	0	8,25	5,55	0	0	0	0	0

0 - Kullanılmamış

- Dirençlilik göstermemiş

Hastalardan izole edilen gram pozitif ve gram negatif bakterileri suşları kullandığımız çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilikleri (%) Tablo 9'da verilmiştir. Tablodan görüldüğü gibi Zinacef'e karşı en yüksek dirençlilik *P.aeruginosa* suşları (% 50) ikinci yerde *Proteus* ve *E.coli*, üçüncü *Klebsiella* suşları yer almaktadır. Amiksin'e karşı dirençlilikte birinci *Klebsiella*, ikinci *P.aeruginosa*, üçüncü *Shigella*, dördüncü yeri paylaşan *E.coli* ve *Proteus* suşlarıdır. Amoxillin-Clavulonat'a karşı en yüksek dirençlilik *P.aeruginosa* (% 70), ikinci yerde *Klebsiella* (%50), üçüncü yeri *E.coli* ve *Proteus* (% 35) almışlardır. Cefolotin'e hafif dirençlilik (% 23.80), *E.coli* ve *Proteus* suşları göstermiştir.

Tobramycin'e karşı en yüksek dirençlilik (% 60) *P.aeruginosa*, ikinci yerde *Shigella* (% 25) suşları yer almaktadır. Diğer bakterilerin orta duyarlı ve duyarlı oldukları tesbit edilmiştir. Bakteri suşları arasında yüksek dirençlilik gösteren *P.aeruginosa* suşları (% 58.82) Ceftriaxon'a, (% 35.71) Mezlozillin'e, (% 31.81) Sefoperazon-Sulbactam şeklindedir. Diğer antibiyotiklere gösterdikleri dirençlilikler (% 6-14) arasında cereyan etmiştir.

Çalışmamızda disk difizyon metodunu uyguladıktan sonra Zinacef, Amikasin, Amoxillin-Clavuculonat ve Cefolotin'e karşı en duyarlı ve en dirençli olan *P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus*, *Shigella*, *Proteus* ve *Klebsiella* suşları sulandırma metodu ile denenmiştir. Aldığımız sonuçlar ve disk difizyon metodunda elde ettiğimiz bulgularla karşılaştırılması şöyledir:

TABLO 10 - OFLOXACIN'IN BAKTERİLER ÜZERİNE BAKTERİSİT ve BAKTERİOSTATİK ETKİLERİ

Duyarlı Protokollere				Duyarlı Performanslar				Duyarlı Stop süreleri			
Tıp No	TG pozitif Oran	Peritrendisi Oran		Tıp No	TG pozitif Oran	Peritrendisi Oran		Tıp no	TG pozitif Oran	Peritrendisi Oran	
1	Oran yok	Oran yok		1	Oran yok	Oran var		1	Oran yok	Oran yok	
2	Oran yok	Oran yok		2	Oran var	Oran var		2	Oran yok	Oran var	
3	Oran yok	Oran yok		3	Oran var	Oran var		3	Oran var	Oran var	
4	Oran yok	Oran var		4	Oran var			4	Oran var		
5	Oran yok	Oran var		5	Oran var			5	Oran var		
6	Oran var	Oran var		6	Oran var			6	Oran var		
7	Oran var			7	Oran var			7	Oran var		
8	Oran var			8	Oran var			8	Oran var		
9	Oran var			9	Oran var			9	Oran var		
10	Oran var			10	Oran var			10	Oran var		
Duyarlı Protokollere				Duyarlı Performanslar				Duyarlı Stop süreleri			
1	Oran yok	Oran yok		1	Oran yok	Oran yok		1	Oran yok	Oran var	
2	Oran yok	Oran yok		2	Oran yok	Oran var		2	Oran yok	Oran var	
3	Oran yok	Oran var		3	Oran var	Oran var		3	Oran var		
4	Oran yok	Oran var		4	Oran var			4	Oran var		
5	Oran var	Oran var		5	Oran var			5	Oran var		
6	Oran var			6	Oran var			6	Oran var		
7	Oran var			7	Oran var			7	Oran var		
8	Oran var			8	Oran var			8	Oran var		
9	Oran var			9	Oran var			9	Oran var		
10	Oran var			10	Oran var			10	Oran var		
Duyarlı Escherichia				Duyarlı Klebsiella							
Col	1	Oran yok	Oran yok	1	Oran yok	Oran yok					
	2	Oran yok	Oran yok	2	Oran yok	Oran yok					
	3	Oran yok	Oran yok	3	Oran yok	Oran yok					
	4	Oran yok	Oran var	4	Oran yok	Oran var					
	5	Oran var		5	Oran var	Oran var					
	6	Oran var		6	Oran var						
	7	Oran var		7	Oran var						
	8	Oran var		8	Oran var						
	9	Oran var		9	Oran var						
	10	Oran var		10	Oran var						
Duyarlı Escherichia				Duyarlı Klebsiella							
Col	1	Oran yok	Oran yok	1	Oran yok	Oran yok					
	2	Oran yok	Oran yok	2	Oran yok	Oran var					
	3	Oran yok	Oran var	3	Oran yok	Oran var					
	4	Oran var	Oran var	4	Oran var	Oran var					
	5	Oran var		5	Oran var						
	6	Oran var		6	Oran var						
	7	Oran var		7	Oran var						
	8	Oran var		8	Oran var						
	9	Oran var		9	Oran var						
	10	Oran var		10	Oran var						
Duyarlı Shigella				Duyarlı Shigella							
	1	Oran yok	Oran yok	1	Oran yok	Oran yok					
	2	Oran yok	Oran yok	2	Oran var						
	3	Oran yok		3	Oran var						
	4	Oran var		4	Oran var						
	5	Oran var		5	Oran var						
	6	Oran var		6	Oran var						
	7	Oran var		7	Oran var						
	8	Oran var		8	Oran var						
	9	Oran var		9	Oran var						
	10	Oran var		10	Oran var						

Ofloxacin'e duyarlı ve dirençli *Proteus* ve *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella*, *S.aureus* suşları denendiğinde farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. *Proteus*'un en duyarlı suşunda 3. tüpe kadar üreme gözlenmiştir. Bunlardan petri kutularına ekim yapıldıktan sonra 24 saat etüvde bekletildiğinde üçüncüye kadar üreme olmamıştır. Bu gösteriyorki antibiyotik bakterisit etki göstermiştir. Dördüncü tüpten ve beşinci tüpten ekim yapılan petri kutularında üreme saptanmıştır. Bu konsantrasyonlarda antibiyotiğin bakteriositetik etki gösterdiği sonucu çıkmıştır. En duyarlı *Proteus* suşu incelendiğinde 1., 2., 3., 4., 5., tüpte üreme olmadığı yani 0.004 mg'lik ml kadar ilaç konsantrasyonuna kadar etkili olduğu görülmüştür. 5., 6. tüpte az üreme olduğu bu konsantrasyonlarda bakteriostatik etki gözlenmiştir. 7. tüp ve diğer tüplerde üreme olduğu yani antibiyotiğin etkisiz olduğu saptanmıştır.

Ofloxacin'e duyarlı *P.aeruginosa* suşu incelendiği zaman 1. tüpte üreme olmadığı 0.4 mg'lik konsantrasyonda bakterisit, 2. tüpte üreme olduğu 0.04 mg'a kadar konsantrasyonda bakteriostatik, diğer konsantrasyonlarda ise antibiyotiğin etkili olmadığı saptanmıştır. En duyarlı *E.coli* suşunun 1., 2., 3., 4. tüplerde üreme olmadığı gözlenmiştir. Petri kutularına ekim yapıldıktan sonra 1., 2., ve 3. tüpte üreme olmadığı yani antibiyotik bu konsantrasyonda bakterisit ve bu konsantrasyondan sonra üreme azda olsa olduğu 4. ve 5. tüpten ekim yapılan petri kutularında üreme saptanmıştır, burada antibiyotik bakteriostatik etkisi göstermiştir. Bu konsantrasyondan sonra etkisi olmadığı saptanmıştır. duyarlı *Shigella* suşu 1. ve 2. tüpte üreme olmadığı gözlenmiştir, petri kutularına ekim sonra yalnız 1. tüpte üreme gözlenmemiştir, 2.'sinde azda olsa üreme gözlenmiştir.

Dirençli *S.aureus* suşu incelendiği zaman 1., 2., tüpte üreme olmadığı 3., 4.,5.,...10. tüpe kadar üreme olduğu gözlenmiş ekim sonucu bütün tüplerde yani 0.4 ile 0.04 mg/ml'lik konsantrasyona kadar olan bakteriostatik etkisi olduğu saptanmıştır.

Duyarlı *S.aureus* ile yapılan deneylerde 3 tüpten itibaren üreme olduğu yapılan ekimde ise ikinci tüpten alınan sıvıda üreme olduğu gözlenmiş buda ilacın 0.4'lük konsantrasyonda bakteriostatik, 0.04'lük konsantrasyonda bakteriostatik etki yaptığını göstermiştir.

Vankomycin ile yapılan deneylerde duyarlı *S.aureus* suşu 1., 2., 3.,4. ve 5. tüpte üreme olmadığı petri kutularına ekimden sonra dördüncü ve beşinci tüpte üreme gözlenmiştir. Buda 0.001 mg/ml'lik konsantrasyona kadar ilacın bakterisit 0.0001 mg/ml'lik konsantrasyondan itibaren bakteriostatik etkisi olduğunu göstermiştir.

Dirençli *S.aureus*'larda 1.,2.,3.,4. tüplerde üreme gözlenmemiş petri kutularına ekimde 1. tüpte üreme olmadığı yani bakteriosit etki yaptığı 2., 3. ve 4. tüpte üreme olduğu yani bu tüplerdeki konsantrasyonlarda bakteriostatik etki yaptığı anlaşılmıştır.

Tobramycin ile yapılan deneylerde duyarlı *E.coli* suşlarının 1. ve 2. tüpünde üreme gözlenmemiş petriye ekim sonucu yine 1.2 tüplerde üreme gözlenmemiştir. Buda ilaca bu konsantrasyonlarda bakteriosit 0.004 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriostatik etki yaptığı anlaşılmıştır. Dirençli *E.coli* suşlarında ise 1. ve 2. tüpte üreme gözlenmemiş petriye ekimi sonucu 2. ve 3. tüpte üreme gözlenmiş 1'de

gözlenmemiştir, buda 0.4 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteristatik etki yaptığını göstermektedir.

Duyarlı *Proteus* suşu incelediğimizde 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit, 0.004 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteristatik etkili olduğu, dirençli *Proteus* suşları incelendiğinde ise 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteristatik etki yaptığı bundan sonraki tüplerde antibiyotiğin etkili olmadığı anlaşılmıştır.

Duyarlı *Shigella* suşları incelendiğinde 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda ilacın bakterisit, 0.004 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit, 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda ise bakteristatik etki yaptığı diğer konsantrasyonlarda antibiyotiğin etkisiz olduğu gözlenmiştir.

Duyarlı *P.aeruginosa* suşları incelendiğinde 1., 2., 3., tüplerde üreme olmadığı, 5. ve 6. tüplerde üreme olduğu 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 0.004 mg/ml'lik konsantrasyonda ise bakteristatik etki yaptığı dirençli suşlarında ise 1., 2., 3., ve 4. tüplerde üreme olmadığı 5., 6., 7...10. tüplerde üreme olduğu ve 0.4 mg/ml'-lik konsantrasyonda bakterisit 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda ise bakteristatik etki yaptığı bu oranlardan sonra ise antibiyotiğin etkisiz olduğu saptanmıştır.

Duyarlı *Klebsiella* suşları incelendiğinde 0.004 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 0.0004 mg/ml'lik oranda ise bakteristatik etki yaptığı, dirençli *Klebsiella* suşlarında ise 0.4 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 0.04 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteristatik etki yaptığı diğer konsantrasyonlarda ise antibiyotiğin etkisiz olduğunu saptanmıştır.

TABLO 11-VANCOMYCİN'İN BAKTERİLER ÜZERİNE BAKTERİSİT ve BAKTERİOSTATİK ETKİLERİ

Duyarlı Stap aureus			
	Tüp no	Tüpteki üreme	Petrideki üreme
	1	Üreme yok	Üreme yok
	2	Üreme yok	Üreme yok
	3	Üreme yok	Üreme yok
	4	Üreme yok	Üreme var
	5	Üreme var	Üreme var
	6	Üreme var	
	7	Üreme var	
	8	Üreme var	
	9	Üreme var	
	10	Üreme var	
Dirençli Stap.aureus			
	1	Üreme yok	Üreme yok
	2	Üreme yok	Üreme var
	3	Üreme yok	Üreme var
	4	Üreme yok	Üreme var
	5	Üreme var	
	6	Üreme var	
	7	Üreme var	
	8	Üreme var	
	9	Üreme var	
	10	Üreme var	

İmipenem ile yaptığımız çalışmalarda:

Duyarlı *E.coli* suşlarının 1., 2., 3., 4. ve 5. tüpte üreme olmadığı 6., 7., 8., 9., 10.tüplerde üreme olduğunu 0.1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 0.01 mg/ml'lik konsantrasyonda ise bakteriyostatik etki yaptığı, dirençli suşlarla yaptığımız denemelerde 1.,2.,3., 4. tüplerde üreme olmadığını 5., 6.,...10. tüplerde üreme olduğu 0.1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 0.1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik etkili olduğu gözlenmiştir.

Duyarlı *Pseudomonas* ile yaptığımız deneylerde 0.14 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 0.01 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik etki yaptığı, dirençli suşlarına 1.0 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 1 mg/ml'lik konsantrasyonda ise bakteriyostatik etki yaptığı gözlenmiş diğer konsantrasyonlarda ilacın etkisiz olduğu anlaşılmıştır.

Duyarlı *S.aureus* suşlarının en dirençli *S.aureus* suşlarının her ikisinde imipenem'e karşı 10 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik ve diğer konsantrasyonlarda ise antibiyotiğin etkisiz olduğunu gözlenmiştir.

Duyarlı *Proteus* suşları ile yaptığımız deneylerde 0.1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit, 0.01 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik

etki yaptığı, dirençli *Proteus*'larda ise 10 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik etki yaptığı gözlenmiş bu konsantrasyonlardan sonra ilacın etkisiz olduğu gözlenmiştir.

Duyarlı *Shigella* suşları ilaca karşı 1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit, 0.1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik etki yaptığı ve 1., 2., 3. tüpte üreme yokken 4.,5,...10. tüplerde üreme olduğu gözlenmiştir. Dirençli *Shigella*'lar ise 1., 2. ve 3. tüplerde üreme olmadığı 4.,5,...10. tüplerde üreme olduğu petriye ekim sonucu 10 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit 1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik etkiye sahip olduğu gözlenmiş, diğer konsantrasyonlarda ilacın etkisiz olduğu anlaşılmıştır.

Duyarlı *Klebsiella* suşlarında 1., 2., 3., 4. ve 5. tüplerde üreme olmadığı, 6., 7., 8., 9., 10 tüplerde üreme olduğu petrilere ekim sonucu 0.1 mg/ml'lik konsantrasyona kadar bakterisit 0.01 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik, dirençli suşlarda ise 1.,2. ve 3. tüplerde üreme yokken 4., 5,...10. tüplerde üreme olduğu petri ekimi sonucunda 10 mg/ml'lik konsantrasyonda bakterisit, 1 mg/ml'lik konsantrasyonda bakteriyostatik etkili olduğu diğer konsantrasyonlarda ise ilacın etkisiz olduğu bulunmuştur.

Diyadin Etkisi				Diyadin Penetrasyonu			
	Top Ma	Tiplendiki Oran	Pozitifdeki Oran		Top Ma	Tiplendiki Oran	Pozitifdeki Oran
	1	Oran yok	Oran yok		1	Oran yok	Oran yok
	2	Oran yok	Oran yok		2	Oran yok	Oran yok
	3	Oran var	Oran yok		3	Oran yok	Oran var
	4	Oran var	Oran yok		4	Oran var	Oran var
	5	Oran var			5		
	6	Oran var			6		
	7	Oran var			7		
	8	Oran var			8		
	9	Oran var			9		
	10	Oran var			10		
Diyadin Etkisi				Diyadin Penetrasyonu			
	1	Oran yok	Oran yok		1	Oran yok	Oran yok
	2	Oran yok	Oran var		2	Oran yok	Oran var
	3	Oran var	Oran var		3	Oran yok	Oran var
	4	Oran var			4	Oran var	Oran var
	5	Oran var			5		
	6	Oran var			6		
	7	Oran var			7		
	8	Oran var			8		
	9	Oran var			9		
	10	Oran var			10		
Diyadin Penetrasyonu				Diyadin Kinetik			
	1	Oran yok	Oran yok		1	Oran yok	Oran yok
	2	Oran yok	Oran yok		2	Oran yok	Oran yok
	3	Oran yok	Oran var		3	Oran yok	Oran yok
	4	Oran var			4	Oran var	Oran var
	5				5	Oran var	
	6				6	Oran var	
	7				7	Oran var	
	8				8	Oran var	
	9				9	Oran var	
	10				10	Oran var	
Diyadin Penetrasyonu				Diyadin Kinetik			
	1	Oran yok	Oran yok		1	Oran yok	Oran yok
	2	Oran yok	Oran var		2	Oran yok	Oran var
	3	Oran var	Oran var		3	Oran yok	Oran var
	4	Oran var			4	Oran var	Oran var
	5	Oran var			5		
	6	Oran var			6		
	7	Oran var			7		
	8	Oran var			8		
	9	Oran var			9		
	10	Oran var			10		
Diyadin Etkisi				Diyadin Etkisi			
	1	Oran yok	Oran yok		1	Oran yok	Oran yok
	2	Oran yok	Oran yok		2	Oran yok	Oran var
	3	Oran yok	Oran var		3	Oran yok	Oran var
	4	Oran var	Oran var		4	Oran var	Oran var
	5	Oran var			5	Oran var	
	6	Oran var			6	Oran var	
	7	Oran var			7	Oran var	
	8	Oran var			8	Oran var	
	9	Oran var			9	Oran var	
	10	Oran var			10	Oran var	

Yıllı Enstrüman				Duyarlı Pseudomonas				Duyarlı Strep aureus			
	TGp No	TGplaki Gram	Potridaki Gram		TGp No	TGplaki Gram	Potridaki Gram		TGp No	TGplaki Gram	Potridaki Gram
	1	Gram yok	Gram yok		1	Gram yok	Gram yok		1	Gram yok	Gram yok
	2	Gram yok	Gram yok		2	Gram yok	Gram yok		2	Gram yok	Gram var
	3	Gram yok	Gram yok		3	Gram yok	Gram yok		3	Gram yok	Gram var
	4	Gram yok	Gram var		4	Gram yok	Gram var		4	Gram var	Gram var
	5	Gram yok	Gram var		5	Gram var	Gram var		5	Gram var	
	6	Gram var	Gram var		6	Gram var	Gram var		6	Gram var	
	7	Gram var			7	Gram var			7	Gram var	
	8	Gram var			8	Gram var			8	Gram var	
	9	Gram var			9	Gram var			9	Gram var	
	10	Gram var			10	Gram var			10	Gram var	
Yıllı Enstrüman				Duyarlı Pseudomonas				Duyarlı Strep aureus			
	1	Gram yok	Gram yok		1	Gram yok	Gram yok		1	Gram yok	Gram yok
	2	Gram yok	Gram yok		2	Gram yok	Gram var		2	Gram yok	Gram var
	3	Gram yok	Gram var		3	Gram yok	Gram var		3	Gram yok	Gram var
	4	Gram yok	Gram var		4	Gram var	Gram var		4	Gram var	Gram var
	5	Gram var	Gram var		5	Gram var			5	Gram var	
	6	Gram var			6	Gram var			6	Gram var	
	7	Gram var			7	Gram var			7	Gram var	
	8	Gram var			8	Gram var			8	Gram var	
	9	Gram var			9	Gram var			9	Gram var	
	10	Gram var			10	Gram var			10	Gram var	
Yıllı Pektin				Duyarlı Klebsiella							
	1	Gram yok	Gram yok		1	Gram yok	Gram yok				
	2	Gram yok	Gram yok		2	Gram yok	Gram yok				
	3	Gram yok	Gram yok		3	Gram yok	Gram yok				
	4	Gram yok	Gram var		4	Gram yok	Gram var				
	5	Gram var	Gram var		5	Gram yok	Gram var				
	6	Gram var			6	Gram var	Gram var				
	7	Gram var			7	Gram var					
	8	Gram var			8	Gram var					
	9	Gram var			9	Gram var					
	10	Gram var			10	Gram var					
Yıllı Pektin				Duyarlı Klebsiella							
	1	Gram yok	Gram yok		1	Gram yok	Gram yok				
	2	Gram yok	Gram var		2	Gram yok	Gram var				
	3	Gram yok	Gram var		3	Gram yok	Gram var				
	4	Gram var	Gram var		4	Gram var	Gram var				
	5	Gram var			5	Gram var					
	6				6	Gram var					
	7				7	Gram var					
	8				8	Gram var					
	9				9	Gram var					
	10				10	Gram var					
Yıllı Şişirici				Duyarlı Şişirici							
	1	Gram yok	Gram yok		1	Gram yok	Gram yok				
	2	Gram yok	Gram yok		2	Gram yok	Gram var				
	3	Gram yok	Gram var		3	Gram yok	Gram var				
	4	Gram var			4	Gram var	Gram var				
	5	Gram var			5	Gram var					
	6	Gram var			6	Gram var					
	7	Gram var			7	Gram var					
	8	Gram var			8	Gram var					
	9	Gram var			9	Gram var					
	10	Gram var			10	Gram var					

BÖLÜM 3

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılıklarında farklılık gösterdikleri önceden beri bilinmektedir. Dünyanın tüm ülkelerinde gram negatif ve gram pozitif bakteriler arasında antibiyotiklere karşı direnç giderek artmaktadır. Bakterilerde görülen direnç artışı çağdaş tıbbın ve antibiyotik üreten firmaların en büyük problemlerinden biri haline gelmiştir. Antibiyotik dirençliliği birçok uluslar arası ve ulusal kongrelerde ele alınmıştır ve nedenleri incelemiştir. Buna rağmen alınan tedbirler ve uygulanan yöntemler yetersiz kalmışlardır. Çünkü antibiyotiklerin (mikroorganizmaların üzerinde in-vitro) etkisi çok farklıdır. Hasta mikroorganizmanın dokularında, sıvılarında ve organlarında farklı etki göstermektedir. Burada karşılaşılan iki canlı mikroorganizma kendi savunma sistemlerini kullanarak birbirini yok etmekte imkanlar arayışının devamını sağlamıştır. Bilinen antibiyotiklerin süresi dolmaktadır, onların yerlerini alacak olan ilaç çoktan sentezlenmeye başlanmıştır. Farmakolojik ve antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Bu ilaçların daha etkili olabileceği ve antibakteriyel tesirleri daha yüksek bir seviyede cereyan edeceği beklenmektedir. Bu konuda organik kimyanın sentezlendiği ve biyokimya metotlarıyla incelenen ilaçların etkileri ve farmakolojileri geniş çapta incelenmektedir.

Antibiyotiklerin kullanımları devam ettikçe bakteri duyarlılığı ve dirençliliği gündemde kalacak ve araştırmalar devam edecektir. Antibiyotikler yan etkilerine rağmen kullanılacaklardır.

Devletlerinde 1961 yılında üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarından çoğu ampisillin'e duyarlı iken 1969 yılında aynı çalışma tekrarlandığında bu suşların büyük çoğunluğunun dirençli olduğu gözlenmiştir. (Neu. H.N. Amerikan Journal Medical 13 (11), 1984). Türkiye'de de aynı durum söz konusudur. 1972 yılında yapılan bir çalışmada *E.coli*'nin ampicillin'e direnç % 55 iken, 1977'de bu oran % 93'e çıkmıştır. (Ankem M., 1979). Aynı dirençlilik daha birçok yeni antibiyotik içinde söz konusudur. Beş yıl geçmesine rağmen dirençlilik hemen hemen iki kat artmıştır.

Bizim araştırmamızda da çeşitli hastanelerden ve farklı hastalardan izole edilmiş 200 bakteri (gram pozitif *S.aureus* 50, gram negatiflerden; *P.aeruginosa* 30, *Proteus* 30, *E.coli* 50, *Klebsiella* 30 ve *Shigella* 10) suşları denenmiştir. Sonuçlarımıza göre hastane izolatu olan bakterilerin kullandığımız antibiyotiklere karşı duyarlılıkları geçtiğimiz yıllara oranla farklılıklar göstermektedir. Ankara'nın çeşitli hastanelerinde hastalardan izole edilen suşların antibiyotiklere karşı gösterdikleri dirençlilik dikkati çekmektedir. Bununla beraber hastalar arasından da izole edilen suşlar arasında farklılıklar da ortaya çıkmaktadır.

Sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalardan elde edilenlerle karşılaştırıldığında benzer olanlar yanında oldukça farklı sonuçlara rastlanmıştır.

Ciprofloxacin'e karşı *S.aureus* suşlarının % 4 dirençli bulurken, Akgül ve arkadaşları (6) bu oranı % 0.0 Öztürk ve arkadaşları (56) ise % 9 dirençlilik bulmuşlardır. Biz *Ciprofloxacin*'e karşı *E.coli*, *Shigella*, *Proteus* ve *Klebsiella*

suşlarında dirençliliği % 0.0 olarak saptamamıza rağmen Öztürkeri ve arkadaşları *E.coli*'lerde % 4, *Proteus*'larda % 20, *Klebsiella*'larda % 0.0 dirençlilik tesbit etmişlerdir. Biz çalışmamızda *P.aeruginosa*'da % 8.33'lük direnç saptanırken, Öztür ve arkadaşları % 4, Alagöz ve arkadaşları (8) ise % 2 dirençlilik saptamışlardır.

Amoxillin-Clavucolonat ile yaptığımız çalışmada *S.aureus*'larda % 8, *E.coli* % 35, *Proteus*'larda % 35, *P.aeruginosa*'larda % 75 ve *Klebsiella*'da % 50 dirençlilik saptadık. Oysa Akgün ve arkadaşları (6) *S.aureus*'larda % 3.1, Çuhadar ve arkadaşları (27) *P.aeruginosa*'da % 97 dirençlilik saptamışlardır. Köksal ve arkadaşları (42) ise *E.coli* % 40, Kılıç ve arkadaşları *E.coli* % 12 dirençlilik tesbit etmişlerdir. Ünal ve arkadaşları (71) 3 tane *Klebsiella*, 3 tane *Proteus*, 1 *Pseudomonas ssp.*, 6. tane *E.coli* suşlarında bu ilaca karşı % 70 oranında duyarlılık saptamışlardır.

Cefoperazon'a karşı *E.coli*'ler ve *Proteus*'lar % 5, *Shigella*'lar % 10, *P.aeruginosa*'lar % 5.75, *Klebsiella*'lar % 13.33'lük oranında direnç saptanmıştır. Baykal ve Hasçelik (13) yaptıkları çalışmada gram negatif bakterilerin % 9.8'ini dirençli bulmuşlar, Çuhadar ve arkadaşları (27) ise bizimkine pek benzememekle beraber *P.aeruginosa*'larda % 49 direnç saptamışlardır. Akalın ve arkadaşları (3) çalışmalarında *Klebsiella*'larda bu ilaca karşı % 100 oranında direnç tesbit etmişlerdir.

Ceftazidim ile yaptığımız çalışmada *Shigella*'lar % 0.0, *Proteus*'lar %9.09 ve *P.aeruginosa*'lar % 11.11 oranlarında dirençlilik tesbit edilmiştir. Çuhadar ve arkadaşları ise *P.aeruginosa*'larda % 43 oranında dirençlilik saptamışlardır.

Burada *P.aeruginosa*'ların direnci yüksek bulmuşlardır. Akalın ve arkadaşları (3) bu ilaca karşı *Klebsiella*'larda % 80 direnç saptamışlardır.

Ceftriaxon'a karşı *E.coli*'lerde ve *Proteus*'ta direnç saptayamadık. *P.aeruginosa* ise bu ilaca karşıda % 58.82'lik direnç göstermiştir. Alagöz ve arkadaşları (8) *P.aeruginosa*'ya karşı bizim bulduğumuza yakın bir değer olan % 49'luk direnç saptanmıştır. Çuhadır ve arkadaşları (27) ise *P.aeruginosa*'da bu oranı % 73 olarak saptanmıştır. Coşkun ve arkadaşları (26) ise *E.coli*'lerde bu direnci % 13.7 olarak bulunmuşlardır.

Cefuroxim'e (Zinacef) ile yaptığımız uygulama sonucu *E.coli*'ler % 26.31, *Shigella*'larda % 11.11, *Proteus*'larda % 27.31, *P.aeruginosa*'da % 50, *Klebsiella* ise % 12.50'lik direnç saptadık. Buna karşın Coşkun ve arkadaşları (26) *E.coli*'lerde % 15'lik, Çuhadır ve arkadaşları (27) *P.aeruginosa*'larda % 98'lik direnç elde etmişlerdir.

Chloromfenikol ile yaptığımız çalışma sonunda *S.aureus*'lar % 2.04, *Ecoli*'lerde % 11.30, *Proteus*'larda % 11.80, *P.seudomonas* ise % 0.0'lık direnç saptadık. Akgül ve arkadaşları (27) *S.aureus*'larda % 3.1 direnç saptamışlardır. Wilke ve arkadaşları (73) ise yaptıkları çalışmalarda *Shigella*'da % 34.1 oranında direnç saptamışlardır.

Eritromycin ile yaptığımız çalışma sonucunda *S.aureus*'larda % 6.38'lik direnç saptadık, Baykal ve Akalın (12) koagülaz pozitif ve negatif *Staphylococ*'ların % 59'unu duyarlı, Mortal ve arkadaşları (44) *S.aureus* suşunun

4'ünü bu ilaca karşı dirençli bulmuşlardır. Özson ve arkadaşları (57) ise *S.aureus*'ları bu ilaca karşı % 71.35 oranında duyarlı olduğunu saptamışlardır.

Metisilin'e karşı *S.aureus*'larda biz % 4.25'lik direnç saptarken Baykal ve akalın (12) koagülaz pozitif vr negatif *Staphylococ*'ların % 63'ünü duyarlı, Özsan ve arkadaşları (57) *S.aureus*'ların % 48.09'unu dirençli bulmuşlardır.

Mezlocillin'e karşı *P.aeruginosa*'da biz % 35.7'lik direnç saptarken bizimkine benzemekle beraber Çuhadar ve arkadaşları (27) bu direnci % 98 olarak saptamışlardır.

Netilmycin ile yaptığımız çalışmada *E.coli*'lerde % 13.63, *Proteus*'larda % 13.63, *P.aeruginosa*'larda % 7.14, *Klebsiella*'larda ise % 0.0'lık direnç elde ettik. Coşkun ve arkadaşları (26) çalışmalarında ise *E.coli*'lerde % 9.3, *P.aeruginosa*'larda % 9.6 direnç saptamışlardır. Çuhadır ve arkadaşları (27) ise *P.aeruginosa*'larda % 28 direnç saptamışlar. Guimares ve arkadaşları (30), *P.aeruginosa*'da ilaca % 88, Baykal ve arkadaşları (12) % 71, Akalın ve arkadaşları (3) % 60.6'lık duyarlılık saptamışlardır. Ünak ve arkadaşları (71) ise 3. *Proteus*, 3. *Klebsiella*, 6. *E.coli*, 1. *Pseudomonas* ile yaptıkları çalışmada % 72 duyarlılık saptanmışlardır.

Ofloxacin ile yaptığımız deneylerde *S.aureus*'larda % 4.16, *P.aeruginosa*'da % 5.26, *Klebsiella*'larda % 5.89, *E.coli*, *Shigella* ve *Proteusta* ise % 0.0'lık direnç elde ettik.

Alagöz ve arkadaşları (8) ise *P.aeruginosa* % 96, Baykal ve Akalın (12) kuagülaz pozitif ve negatif *Staphylococ*'larda % 94 duyarlı bulmuşlardır. Öztürk ve arkadaşları (56) sonucumuzla aynı olarak *E.coli*'ye % 0.0 direnç bulmuşlar, *P.aeruginosa*'yı ise % 4 dirençli bulmuşlardır. Tunçkanat ve arkadaşları (70) *P.aeruginosa*'yı % 86.4 duyarlı bulmuşlar, Ünal ve arkadaşları (71) gram negatif bakteriler üzerinde yaptıkları çalışmada % 94'lük duyarlılık bulmuşlardır.

Tobramycin *E.coli*'lerde ve *Proteus*'larda % 9.09, *Shigella*'larda % 25.0, *Klebsiella*'larda % 7.14 ve *P.aeruginosa*'larda % 60 dirençlilik saptarken, Çuhadır ve arkadaşları (27) *P.aeruginosa*'larda % 32'lik direnç bildirmişlerdir. Ünal ve arkadaşları (71) 13. gram negatif (6. *Ecoli*, 3. *Klebsiella*, 3. *Proteus*, 1. *Pseudomonas*) bakterilerin % 70'inin duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Vankomycin üzerine yaptığımız çalışmada *S.aureus*'ların % 26.33'ünü dirençli bulunurken, Akgül ve arkadaşları (6) bu direnci % 0.0 olarak bulmuşlardır. Özsan ve arkadaşları (57) ise *S.aureus* % 46.56 duyarlı bulmuşlar. Baykal ve Akalın (12) ise çalışmalarında koagülaz pozitif ve negatif *Staphylococ*'ların % 100'ünü duyarlı bulmuşlardır.

Amikosin ile yaptığımız deneyler sonucunda *S.aureus*'larda % 13.04'lük, *Ecoli* ve *Proteus*'larda % 18.75'lik, *Shigella*'larda % 37.50'lik, *P.aeruginosa*'larda % 33.33'lük *Klebsiella*'larda % 42.85'lik direnç saptadık. Akgül ve arkadaşları (6) ise *S.aureus*'larda % 1.5'luk direnç saptanmıştır. Alagöz ve arkadaşları (8) *P.aeruginosa*'ları % 2, Çuhadır ve arkadaşları (27) ise % 36 dirençli bulmuşlardır. Köksal ve arkadaşları (42) çalışmalarında *E.coli* % 4 dirençli bulmuşlardır.

Cefoporozone ve *sulbactam* ile yaptığımız çalışmalarda *P.aeruginosa*'larda % 31.81'lik direnç saptadık, Baykal ve Hasçelik (13) çalışmalarında gram negatif bakterilerin % 4.9 dirençli olduğu saptanmıştır.

Cefolotin ile yaptığımız deneylerde *E.coli*'leri % 23.8, *Proteus*'ları % 23.88 ve *P.aeruginosa*'ları % 0.0 dirençli saptadık.

Cleferon (cefotaxime) ile yaptığımız deneylerde *E.coli*, *Shigella*, *Proteus*, *P.aeruginosa* ve *Klebsiella*'da direnç saptayamadık, buda gram negatifler için en etkili ilaçlardan biri olduğunu kanıtlamaktadır.

Ayrıca *E.coli*'lerde cefoclor'a karşı % 0.0 cleferona karşı % 0.0, ceftriaxone ve cefoxidim'e karşı % 0.0 direnç saptanırken cefixime karşı % 25.0'lık direnç saptadık. Cefoclar'a karşı *Proteus*'larda % 5.55, *P.aeruginosa* % 41.11 direnç saptadık, Imipensen'e karşı *P.aeruginosa*'ya karşı % 0.0'lık *Klebsiella* karşı % 6.25'lik direnç saptadık, ceftriaxone karşı *Klebsiella*ları % 5.55 dirençli olarak saptadık.

Bu dirençlilik oranındaki farklılık büyük ölçüde çeşitli merkezler arasında antibiyotik kullanım politikasının farklılık göstermesinden kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Ayrıca şu faktörlerde önemli rol oynamaktadır;

1-Bölgemizde insanlarımızın antibiyotikleri irrasyonel şekilde kullandığına inanıyoruz.

2-Genellikle antibiyogram yapılmadan tedaviye başlanması.

3-Nüfusunyaklaşık % 50'si kırsal alanda yaşamaktadır. Bu insanlarımızın hastalandıkları zaman doktora başvurmalarının ve yeterince tedavi görmelerinin çoğunlukla mümkün olmadığı bilinmektedir. Hastaların kendi kendilerini tedavi etmeye çalışmaları sık görülen bir durumdur.

Yapılan çeşitli araştırmalarda Türkiye'de tüketilen ilaçların % 30'unun antibiyotiklerin oluşturduğu saptanmış durumdadır. Antibiyotikler mutlaka doktor kontrolünde kullanılması gereklidir. Çünkü yeterince kullanıldıklarında hayat kurtarıcı olan antibiyotikler yanlış kullanıldıklarında tedavide farklılıklara neden olabilmektedir.

İnsanların bilinçsiz antibiyotik kullanmasından daha çok rastlanan bir unsur vardır, bunu gözardı etmenin zararlı olduğu bilinmektedir. Bu unsurları hayvanların beslenmesinde (yemle antibiyotik ilave edilmesi) hastalıklardan koruma ve vücut ağırlığını artırmak amacıyla kullanılan ilaçlar olumsuz etkileyebilir. Bu bilinçsiz davranışların sonucunda hayvanlarda (civciv, tavuk, bal arıları, inekler, kuzular, danalar) insanlarda enfeksiyon esnasında izole edilen bakteri suşlarının daha fazla direnç göstermesine neden olmaktadır. Birçok ülkede direçli suşların hayvanlardan insanlara bilinen belirli mekanizmalarla geçtiği ispatlanmıştır. Ayrıca antibiyotiklere karşı direncin bu kadar yaygınlaşması, şimdiye kadar birçok rezistanslık şeklinin oluşmasının yanı sıra bazı bakterilerin diğer bakterilerden direnç genlerini alma kabiliyetinde olması bu olayı hızlandırmakta ve kolaylaştırmaktadır.. Bu nitelik bilinen direnç şekillerine bir ilave teşkil etmektedir. Plazmitler birçok bakteri türüne transferlerini kendileri yapabilir. Direnç nitelikleri plazmit (R-plazmid) taşıyan bir bakteri diğer bakterilerle çiftleşerek R.plazmidini diğer bakteriye transfer eder.

Bu özellik belli başlı antibiyotiklere önemli derecede direnç gösteren çok sayıda bakteri türü oluşumuna yol açmaktadır.

Ülkemizde rastlanan dirençli bakteri suşlarının artış gösterme nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından bu çalışmamızın faydalı olacağına inanıyoruz.



KAYNAKLAR

- 1-Acar, J. and Goldtein, F., Human infectious coused by Thiamine or medione required S.aureus. *J. Clin Microbiol*, 8-147, 1985.
- 2-Aeilds, G.D. and Sopigo, E.L., Methicilline resistant S.aureus conitation and infection in rehabilitation facility. 19-591, 1985.
- 3-Akalın, H.G., Gram negatif bakterilerin yeni kuşak cephalosporinlere direnç oranı ve bu dirençte beta-laktamazların rolü. *Mikrobiyoloji Bülteni*, Cilt: 22, Sayı: 3 : 123-198, 1988.
- 4-Akalın, H. ve Arkadaşları, Antibiyotikler üzerine temel bilgiler ve klinik kullanımları.Antibiyotikler. *Türk Tabibler Birliği Yayınları*, 11-174, 1989.
- 5-Akalın, H. ve Arkadaşları, Aztreonamın etki mekanizması ve yapısı. *Antibiyotik Bülteni*, Cilt: 2, Sayı 3 :79-84, 1990.
- 6-Akgül, A., Benzonova, A. ve Arkadaşları, Toplumdan kazanılmış cilt infeksiyonlarından izole edilen S.aureus suşlarının okzasilline ve diğer antibiyotiklere direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 123-128, 1991.
- 7.Akova, M., Beta-lactam/Beta-lactamaz inhibitör kombinasyonu antibiyotikler. *Antibiyotik Bülteni*, Cilt: 2, Sayı:5:84-89, 1989.

- 8-Alagöz, T., Hayran, M. ve Şener, B., Ciprofloxacinin çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarına karşı in-vitro antibakteriyal etkisi ve etkenin diğer bazı antibiyotiklerle kıyaslanması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, Cilt: 24, Sayı: 2, 1990.
- 9-Allen, B. and Bacer, F., Microbakteria isolation and sensivity by testing. *London Butter Co.*, 45-79, 1986.
- 10-Ang, Ö.İnfeksiyon etkeni bakteriler. *Ağız Mikrobiyolojisi*, 99- 116, 461-480, 498-502, 1981.
- 11-Andanov, P.E., Gabov, V. and Zarikov., Actual Problems of Infections Pathology Painted in Bulgaria. 227, 1981.
- 12-Baykal, M., Staphylococlar'daki in vitro antibiyotik duyarlılığı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 157-162, 1989.
- 13-Baykal, M. ve Hasçalık, G., Cefoperazon cefoperazon-sulbactam'ın gram pozitif ve negatif bakteriler üzerine etkileri. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 382-385, Sayı: 4: 1990.
- 14-Beşe, M., Mikrobiyolojide kullanılan antibiyotik duyarlılık testleri ve deneme yöntemleri. *Kemoterötik ilaçlar ve Duyarlılık Testleri ve Deneme Yöntemleri*, 1-64, 1989.

- 16-Bilgehan, H., İnfeksiyon oluşturan mikroorganizmalar. *Klinik Mikrobiyoloji*, 1982.
- 17-Bolivar, R. and Body, G.P., Infectious diseases. *Diagnosis Infectious Disease*, 2-225, 1984.
- 18-Bonice, W.S., Wickve and Holmes, White variants devided from S.aureus. *J. Bacteriol*, 73-685, 1957.
- 19-Board, H.H., Salmonella, Shigella, P.aeruginosa, Proteus, S.aureus Klebsiella, Pseudomonas. *A Colour Atlas of Infections Disease*, 23-44, 44-97, 123-125, 416-421, 1992.
- 20-Brown, E. and Spencer, R., Hastanelerde hızlı bakteriyel direnç gelişimini sürekli izleme zorunluluğu. *J. Hospital Infectious*, Spp: I-A, 35-39, 1990.
- 21-Campbell, J. et all, *Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. Twelft Edition, 82-85, 646-655, 770-755, 702-715
- 22-Carpenter, P., *Dizcazesters Milted by direc Control Ecology of Infectious Diseases*. 395-398.
- 23-Cooper, M.D. Glen, L., et all, Lily Araştırma Laboratuvarı, Vancomisin'in klinik kullanımı. *Ürün Monografi*, 2-24, 1994

- 24- Çakır, N. ve Arkadaşları, Hastane kaynakları Staphylococların penisilin dirençlerinde penisilazların rolü. *İlaç Tedavi Dergisi*, Cilt: 5 Sayı: 8, 1992.
- 25-Çalangu, S., Antibiyotik kullama sanatı. *Dialog Bilim Tıp Dergisi*, Sayı: 1 : 25-30, 1988.
- 26-Coşkun, Ş. ve Arkadaşları, İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen bakteriyel etkenler ve bunların antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının son dört senelik değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, Cilt: 2 sayı: 21 : 167-179, 1991.
- 27-Çuhadar, F. ve Arkadaşları, P.aeruginosa enfeksiyonları ve antibiyotik eğilimleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, Cilt: 2, Sayı: 21, 150-160, 1991.
- 28-Davidson, I., Bernard, J., *Clinical Diagnosis by Laboatory Methods*, 15 th Phil London.
- 29-Davson, H., Danielli, I., *The permeability of natural membrans*. 2 nd Ed. Cambridge. The Universty Press, Microbiologie Vademecum, 1952.
- 30-Demiroğlu, C., İdrar muayeneleri, Tifo ve Salmonella Enfeksiyonları, *İç Hastalıkları Ders Notları*, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayını, Cilt: 2, 42-48, 94-96, 1988.
- 31-Domagk, C., *Deutschemed Wochenschr.* 61, 250-251, 1935.

- 32-Edinburg, D., *Mikrobiological Sciences*. Vol.: 3, Number: 8, 244-253, 1986.
- 33-Ehrlich, P., *Ber*, 42, 17-47, 1909.
- 34-Ehrlich, P., *Ber*, 45, 756-766, 1912.
- 35-Ekmen, H. ve Arkadaşları, Salmonellalar ve Shiegallalar. *Sağlık Hizmetlerinde Mikrobiyoloji*, 11, Özel Mikrobiyoloji, 945-1044, 1968.
- 36-Emektaş, G., Rota, S. ve Ergüven, S., Aztreonamının çeşitli klinik materyallerden izole edilen gram negatif çokmıklara in-vitro etkisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 21 (2): 180-183, 1991.
- 37-Esener, H., Hastane enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında piyogen tiplendirmesi ve antibiyotik duyarlılığı. A.Ü.Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 1991.
- 38-Fleming, A. J., *Exp. Pathol*, 10: 226-236, 1929.
- 39-Gaston, O. et all. *J.of Bakteriology*, Vol: 168, No: 1, 430-433, 1986.
- 40-Granata, F. (Soncini, Fdolini, Rechia) Glaxo spa Seftazidimin klinik ve bakteriolojik yönden değerlendirilmesi. Uluslararası çalışmaların değerlendirilmesi. *Medical Department Biolmed*, 331-339, 1984.
- 41-Gülmezoğlu, E., Kemoterapötik maddeler ve Mikroorganizmalar. *Bağışıklılığın Bilimi*, 213-231, 1984.

- 42-Gür, D. ve Ünal, Ş., Üriner sistem enfeksiyonları ve mikrobi-yolojik tanuları. *Antibiyotik Bülteni*, Cilt: 3, Sayı: 1, 3-15, 1993.
- 43-Ivarson, S., *J. of Microbiol Chemmotherapy*, 2nd J.infect disease Sup: A, 31-42, 1990.
- 44-Janes, C., (Çeviren: Okkan, S.) Patojen bakteriler, Staphylococ'lar. *Mikrobiyolji*, S.S.Y.B. Yayınları, No: 31, 286-291, 352-369, 1965.
- 45-Kanber, G., Pratik proflaktik antibiyotik kullanımı. *Antibiyotik Kullanımı*, H.Ü. Tıp Fak. Cilt: 11, sayı: 1, 9-14, 1992.
- 46-Karabiber, N. ve Erol, E., S.aureus'ların identifikasyonunda Latex aglütinasyonu ile tüp koagulaz testinin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, Cilt: 22, Sayı: 1/2, 16-18, 1992.
- 47-KartaL, S. ve Arkadaşları, Rokritromisin ve Eritromisin'in bazı gram pozitif mikroorganizmalara karşı in-vitro aktivitelerinin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, cilt: 22, 48-52, 1992.
- 48-Kudlay, A.G., Cubukov, V.F. and Oganesan, M.G., *İlaçlara dirençli bakteri genetiği*. Moskova, 255, 1972.

- 49-Lane, A.L., *Difco Manual of dehydrated culture media and reagents for microbiological and clinical laboratory procedures*. Michigan, 28-158, 110-259, 1953.
- 50-Lane, A.L., *Difco Manual of dehydrated culture media and reagents for microbiology*. Tent edition, 696-705, 772-780, 851-861, 1984.
- 51-Mayer, E., Harval Publishing Compony Media pensylvenia, The National Medical Series for Independet Study Medicine. *Infectious Disease*, 295-331.
- 52-Mendell, D.-B., *Cephalosporins and improve of bacterial resistant and penicillins priciples and pratice of infectious diseases*. Thirt edition, 1979.
- 53-Neu, H, *Diagnostik Mikrobiyology and Infectious Disease*, Vol: 12, Number: 4, 109-250, 1989.
- 54-Nqvaşın, S.M. and Formina, I.P., *Rasyonel antibiyotik terapisi*. Moskova Medisina, 495, 1982.
- 55-Onul, M., İnfeksiyon etkenleri, etkenlerin, oluşumu, genel semtomlar, laboratuvar incelemeleri infeksiyon hastalıklarıyla savaş ve korunma. *Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları*. 73-78, 98-140, 1971.
- 56-Öztürkeri, H., Keskin, K. ve Koşan, K., Klinik örneklerden izole edilen çeşitli bakteri suşlarının kinolon direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, Sayı: 23, 303-306, 1989.

- 57-Özsan, M. G., Çeşitli klinik ortamlarda izole edilen S.aureus suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, Sayı: 5, Cilt: 23, 246-250, 1989.
- 58-Pekuş, M., Enfeksiyon Hastalıkları. *Merck Manual of Diagnosis and Thrapy*, Cilt: 1, 1-201.
- 59-Reeved, S., Ciprofloxacin Microbiology and Pharmacology. *J. of Clinical Microbiologie*, Vol: 3, No: 4, 118-304, 1984.
- 60-Ricmound, M., Biocem, *Diagnostic Microbiology in infectious disease*, 94, 584-593, 1965.
- 61-Sprobiğ, M. Anger, G., *Mikrobiolgisches Vademekum*. Verlag Jena, 14-58, 83-91, 1976.
- 62-Sonnewith, A. and Jaret, L., Pathogenicity of Staphylococci and Florescein Producing P.aeruginosa. *Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, Vol: 2, 1630-1636, 1810-1814, 1980.
- 63-Sunal, R., Sulbactam/Ampicillin'in Farmakokinetiği. *Phizer İlaçları Tanıtım Yayınlar*, 1-10, 1993.
- 64-Şimşek, N.T., Kemoterapotikler E.coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella, S.aureus. *Klinik Bakteriyoloji*, 50-60, 239-268, 1991.

- 57-Özsan, M. G., Çeşitli klinik ortamlarda izole edilen S.aureus suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, Sayı: 5, Cilt: 23, 246-250, 1989.
- 58-Pekuş, M., Enfeksiyon Hastalıkları. *Merck Manual of Diagnosis and Thrapy*, Cilt: 1, 1-201.
- 59-Reeved, S., Ciprofloxacin Microbiology and Pharmacology. *J. of Clinical Microbiologie*, Vol: 3, No: 4, 118-304, 1984.
- 60-Ricmound, M., Biocem, *Diagnostic Microbiology in infectious disease*, 94, 584-593, 1965.
- 61-Sprobiğ, M. Anger, G., *Mikrobiolgisches Vademekum*. Verlag Jena, 14-58, 83-91, 1976.
- 62-Sonnewith, A. and Jaret, L., Pathogenicity of Staphylococci and Florescein Producing P.aeruginosa. *Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, Vol: 2, 1630-1636, 1810-1814, 1980.
- 63-Sunal, R., Sulbactam/Ampicillin'in Farmakokinetiği. *Phizer İlaçları Tanıtım Yayınlar*, 1-10, 1993.
- 64-Şimşek, N.T., Kemoterapotikler E.coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella, S.aureus. *Klinik Bakteriyoloji*, 50-60, 239-268, 1991.

- 65-Şimşek, E.T., İnfeksiyon hastalıkları bulaşma yolları. *Patoloji Kitabı*, 112-125, 1992.
- 66-Şimşek, E.T., İnfeksiyon hastalıkları (üst solunum yolu ve alt solunum yolu infeksiyonları.) *Çocuk Sağlığı ve İnfeksiyon Kitabı*, 31-34, 77-81, 1992.
- 67-Tag, J. et all., Pyosin sensivity testing as means of thyping P.aeruginosa. *Med. Mikrobiol*, 5-59, 1973.
- 68-Toshkov, A., *Antibiote-Microorganisms-macroorganisms*, Sofya, 156, 1989.
- 69-Tuncer, A., Enfeksiyon etkenleri, Enfeksiyonun yayılması, korunma yolları. *Toplum Sağlığında İnfeksiyon Hastalıkları ve Koruma*, 4-14, 70-72, 372-389, 392-451, 1982.
- 70-Tunçkanat, F. ve Özalp, M., Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas türlerinin saptanması ve oxacillin'e karşı duyarlı-lıklarının araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 145-150, 1989.
- 71-Ünal, S. ve Arkadaşları, Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılığı ile ilgili çalışma, *Mikrobiyoloji Bülteni*, Sayı: 4, 196-198, 323-328, 1989.
- 72-Vural, S. Çetin, E.T. ve Tağ, T., İlaç tedavi sınırları, Mikrobiyoljik yöntemlerle yapılan çalışmalarda kullanılan muayene yöntemleri. *Klinik Teşhiste Laboratuvar*, 85-156, 1986.

- 73-Wilke, A. ve Arkadaşları, çeşitli antibiyotiklerin Shigella suşlarına in-vitro etkileri. *Mikrobiyoloji Bülteni*, Sayı: 3, 1989.
- 74-Yund, İ., Gram boyamalar, bakteriyolojik tanı, Kültür yapma ve kullanılan besiyerleri. *Pratik Laboratuvar Metodları*, 408-414, 418-420, 487-492, 4 baskı, 1982.
- 75-Yücel, A., İdrarda mikrop aranmasıyla ilgili bazı önemli noktalar. *Bilim Tıp Dergisi*, Sayı: 1, 7-12, 1988.

ÖZGEÇMİŞ

Ayşe Nurvin YILDIRIM Ocak 1971 yılında Malatya'da doğmuştur. İlk öğrenimine Malatya'da başlamış ve Ankara Etimesgut ilk okulundan mezun olmuştur. Namık Kemal Orta Okulundan ve Bahçelievler Lisesi'ni bitirmiştir. 1988 yılında Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Bölümünü'ne başlamış ve 1992 yılında mezun olmuştur. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalına başlamıştır. Halen Ankara'da bir okulda öğretmen olarak görev yapmaktadır.

T.C. YEREL
DÜŞÜNÜŞÜYEN KEMAL