

## ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDEKİ BAŞARISIZLIKTAKİ ETKENE AİT FAKTÖRLER

Latife MAMIKOĞLU

Antibiyotikler, tıbbın her dalında ve hemen her hekim tarafından sık kullanılan ilaçlardır. Antibiyoterapi için sorumlu patojenin mikrobiyolojik yöntemlerle gösterilmiş olması, ya da klinik ve laboratuvar bulgularının ciddi bir infeksiyon varlığını düşündürmesi gerekir. Burada amaç infeksiyon hastalığını tedavi etmek, hastada klinik şifa sağlarken etken bakteriyi eradike etmektir (19). Ancak bazen yeterli antibiyotik tedavisine rağmen, hastalarda yanıt alınmamaktadır. Yani hastanın ateşi düşmemekte, klinik bulgularda iyileşme yerine kötüye gidiş görülebilmektedir. Bu durumda sıkça başvurulan yöntem, hastanın almakta olduğu antibiyotiğin daha geniş spektrumlu bir antibiyotik ile değiştirilmesi veya yeni bir antibiyotiğin eklenmesidir. Oysa tedavi başarısızlığının asıl nedeni sıklıkla antibiyotiğin infeksiyon alanına penetrasyonu ile ilişkili bir problem veya infeksiyonu taklit eden infeksiyon dışı bir hastalığın söz konusu olmasıdır. Hastanede yatan hastalarda antibiyotik ve diğer ilaçlara bağlı ateş-ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla söz konusudur.

Kolonizasyonla infeksiyon sıklıkla karıştırılmakta, yara veya balgamda kolonize bakteri antibiyoterapiyle ortadan kaldırılmaya çalışılmakta ve başarısız kalınmaktadır. Antibiyotik tedavisi sırasında süperinfeksiyon ve dirençli bakteri ile infeksiyon, immün sistemi sağlıklı konakta düşünüldüğü kadar sık gözlenmemektedir. Antibiyoterapi başarısız olduğunda hekimin, konak/hekim, etken ve antibiyotiğe ait faktörleri gözden geçirmesi, sorun kaynaklarını araştırması gerekir (3,6,10,18) (Tablo 1).

Tablo 1. Antibiyoterapide başarısızlık nedenleri (3,10).

### Hekim / konakla ilişkili faktörler

Yanlış tanı (infeksiyon dışı hastalık, ilaç ateşi, bakteri dışı infeksiyon, psödozepsis vb.)

Gecikmiş tanı

Bağışıklık durumunda değişiklik

Yetersiz kan / doku düzeyi

İnfeksiyon bölgesine geçişte problem (abse, yabancı cisim, nekrotik doku, menenjit vb.)

### Mikroorganizma ile ilişkili faktörler

Polimikrobiyal infeksiyon

İnvivo-invitro duyarlılık farkı

Dirençli mikroorganizma

Tedavi sırasında direnç gelişimi

Kolonizasyon

Süperinfeksiyon (bakteriyel, fungal)

Hücre içine yerleşim

Hücre duvarı değişikliği, L formu

### Antibiyotik ile ilişkili faktörler

Uygunsuz ilaç

Uygunsuz doz / uygulama yolu

Yetersiz penetrasyon

İlaç-ilaç etkileşimi

İlaç inaktivasyonu

Bakterisit ajan ihtiyacı

### **Tanı yanlış mı?**

Hem infeksiyöz hem de infeksiyon dışı hastalıkların en sık belirtilerinden biri ateştir. İlaç reaksiyonları, vaskülitler, kollagen doku hastalıkları, malign hastalıklar, hem ateş hem de diğer belirti ve bulgularıyla infeksiyonu taklit edebilir. Böyle bir durumda hekim sıklıkla yeterli klinik ve laboratuvar değerlendirme yapmadan antibiyoterapiye başlamaktadır. Kritik olgularda, febril nötropeni, menenjit, endokardit, nekrotizan fasiit, sepsis, peritonit gibi yaşamı tehdit eden durumlarda acilen antibiyoterapiye başlamak gerekir ancak tedavi öncesi klinik örnekler mutlaka alınmalıdır. Çeşitli infeksiyon dışı hastalıkların sepsis ve şokla ilişkili hemodinamik parametreleri gösterebileceği unutulmamalıdır. Bunlar arasında gastrointestinal kanama, pulmoner emboli/ infarktüs, miyokart infarktüsü, ödemli/ hemo-rajik pankreatit, lupus (SLE) alevlenmesi, atelektazi, sistemik vaskülitler ve diüretikle ilişkili hipovolemi sayılabilir (3). Viral bir farengit veya pnomoni antibakteriyel ajanla tedaviye çalışılabilir veya mikobakteri, riketsiya, fungus vb. patojenler klinik tablodan sorumlu olabilir.

### **Tanı ve tedavide gecikme var mı?**

Tanı ve tedavide gecikmeye bağlı olarak hastanın durumu daha kritik bir hal alabilir, metastatik odaklar, sepsis, septik şok vd. komplikasyonlar eklenip tedaviye yanıtı geciktirebilir. Tüberküloz, fungal infeksiyonlar vb. özgün tanı ve tedavi gerektiren durumlarda özgün olmayan tedavi başarısız kalacaktır.

### **Polimikrobik infeksiyon , spektrumla ilişkili problemler**

Kan ve diğer örneklerden izole edilen mikroorganizma, infeksiyonun tek sorumlusu olmayabilir. Birden fazla etkenin söz konusu olabileceği infeksiyonlarda, örnek olarak ağır peritonit veya pelvik infeksiyonlarda antibiyoterapi, aerobik Gram negatif bakterilerin yanısıra *B.fragilis* başta olmak üzere anaerobik mikroorganizmaları da mutlaka kapsamalıdır (18). Bilier sistem infeksiyonları dışında enterokokları kapsamak şart değildir. Batın içi infeksiyonlarda 1. kuşak sefalosporin gibi ilaçları tek başına kullanmak, *B.fragilis*'i kapsamadığı için başarısızlığa yol açacaktır. Benzer şekilde tek başına metronidazol veya klin-damisin kullanımı da, enterik Gram negatif bakterileri etkileyemeyeceği için başarısız kalacaktır (3). Bağışıklık sisteminde eksikliklerin olduğu durumlarda daha fazla olmak üzere, bazan hastada birden fazla infeksiyonun varlığı söz konusu olabilir. Edinsel immün yetmezlik sendromlu ( AIDS) hastadaki pulmoner tutulumda *P.carinii* yanında mutlaka mikobakteriler de araştırılmalıdır. Tüberkülozla beraber *K.pneumoniae*'nin bulunduğu bir balgamda, laboratuvar tüberküloz yönünden uyarılmamışsa yalnız *K.pneumoniae* üretilir ve ona uygun tedavi verilirse, tedavi başarısızlığı kaçınılmazdır (16).

### **Dirençli mikroorganizma**

A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokok gibi henüz penisilin direncinin saptanmadığı etkenler dışında pek çok durumda antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması veya güncel ve yöresel duyarlılık durumlarının dikkate alınması gerekir (Tablo 2) (8). Pek çok önemli patojende ,artan direnç nedeniyle geleneksel tedaviler başarısız kalmaktadır.

### **Penisiline dirençli pnömokoklar**

Penisilin bağlayan protein (PBP)'deki değişikliğe bağlı bu direnç dünyada yaygın olarak görülmektedir (Macaristan'da %58.5, İspanya'da % 44, Türkiyede % 10-25). Bu suşlar aynı zamanda eritromisin, kotrimoksazol, tetrasiklin ve kloramfenikole de dirençlidir. Son yıllarda 3. kuşak sefalosporinlere de dirençli suşlar saptanmıştır. Özellikle dirençli pnömokok menenjitinin tedavisinde sorun yaşanmaktadır( 8,9,13 ).

Tablo 2. Antibakteriyel ilaçlara dirençleri nedeniyle tedavide sorun yaratan mikroorganizmalar (8).

Mikroorganizma	Sorun
Gram pozitif kok	Metisiline dirençli <i>S. aureus</i> ve koagülaz negatif stafilokok Penisiline dirençli pnömokok Makrolidlere dirençli streptokok Vankomisine dirençli enterokok Vankomisine dirençli stafilokok
Gram negatif kok	Penisiline dirençli meningokok Kinolona dirençli gonokok
Gram negatif çomaklar	Kromozomal beta-laktamazı olan enterik çomaklar Çoğul antibiyotiklere dirençli <i>Paeruginosa</i> , <i>S.maltophilia</i> Çoğul dirençli <i>Acinetobacter</i> spp. GSBL üreten enterik çomaklar ( <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> vd.) Diyare etkeni olan dirençli patojenler ( <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>E.coli</i> , vd.)
Aside dirençli boyanan çomaklar	Çoğul antibiyotik dirençli <i>M.tuberculosis</i> , <i>M.avium</i> grubu

### *Haemophilus influenzae*

*H. influenzae* suşlarında beta-laktam antibiyotiklere direnç sıklığının arttığı ve bunun çoğunlukla beta-laktamaz üretimiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca son yıllarda PBP değişimine bağlı direnç bildirilmektedir. Bunun sonucu olarak sadece penisiline değil 2. ve 3. kuşak dahil sefalosporinlere ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına da direnç gelişebilmektedir. Kotrimoksazol, tetrasiklin ve kloramfenikole direnç oranlarının arttığı bildirilmektedir ( 8,11).

### *Neisseria* türleri

*N.meningitidis* suşları genel olarak penisiline duyarlılığını sürdürmekte, ancak penisilin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde yükselme görülmektedir. *N.gonorrhoeae* son 20 yılda pek çok antibakteriyel direnç geliştirmiştir. Bazı bölgelerde betalaktamaz üreten suşlar % 50'ye ulaşmıştır. Ayrıca tetrasiklin direnci, PBP değişikliğine bağlı beta-laktam direnci görülmekte, bazı mutant suşların seftriakson MİK değerlerinin yükseldiği belirtilmektedir (8).

### Enterik patojenler

*Shigella* türlerinde ampisilin, tetrasiklin, kloramfenikol, streptomisin ve aminoglikozit direnç plazmidleri bulunmakta, çoğul dirençli *S.dysenteriae* başta olmak üzere şigelozda tedavi sorunları yaşanmaktadır (8,11). *Salmonella*'larda kotrimoksazol, ampisilin ve kloramfenikole direncin yanısıra geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşların saptanması, tedavideki sorunu ağırlaştırmaktadır (8).

### Vankomisine dirençli enterokok ( VDE )

Beta-laktam antibiyotiklere dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan glikopeptidlere karşı enterokok türlerinde ortaya çıkan ve yoğun bakım ünitelerinde önemi giderek artan direnç, ciddi tedavi sorunları yaratmaktadır.

Bu suşların aynı zamanda başka ajanlara da yüksek oranda dirençli oluşu problemi artırmaktadır.

#### Metisiline dirençli *S.aureus* ( MRSA)

Günümüzde *S.aureus* suşlarının % 40-50'i metisiline direnç kazanmıştır. Yeni bir PBP dirençten sorumludur ve in-vitro testlerde duyarlı bulunsa bile tüm beta-laktamlara dirençli ifade eder. Bazı stafilokoklarda heterodirenç sözkonusudur. Popülasyonun çoğu duyarlı iken, küçük bir bölümü dirençli olabilir. Duyarlılık testlerinin fiziksel koşullarına göre dirençli fenotiplerin ortaya çıkması değişebilmektedir. Bu nedenle direncin genotipik yöntemlerle tesbiti önerilmektedir (7,8,9).

#### Gram negatif çomaklar

Son 30 yıldır hastane infeksiyonlarının önde gelen patojenlerinden olan enterik Gram negatif çomaklar, çeşitli mekanizmalarla pek çok antibiyotiğe direnç kazanmışlardır. Hastane kaynaklı *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında yüksek oranda plazmid kaynaklı GSBL (genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz) üretimi, tedavide 3. kuşak sefalosporin ve aztreonamın kullanımını sınırlamaktadır. Bu suşlar, sefoksitin, sefotetan ve genel olarak beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır (8,9). *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus vulgaris* suşlarında bulunan kromozomal beta-laktamazlar indüklenebilen türdedir. Beta-laktam ajan varlığında birkaç yüz katına ulaşan enzim sentezi, başlangıçta in-vitro olarak saptanamamakta, ancak beta-laktam antibiyotikleri etkisizleştirerek, tedavi başarısızlığına neden olmaktadır. Bu bakterilerde mutasyon sonucu devamlı yüksek düzeyde enzim sentezi ortaya çıkabilmektedir. Son yılların klinik izolatlarında sıklıkla gözlenen bu mutantlar, geniş spektrumlu sefalosporin, üreidopenisilin ve karboksipenisilin tedavisi sırasında ortaya çıkabilir, çünkü bu antibiyotiklerle düşük düzeyde enzim sentezleyen bakteriler ortadan kaldırılırken, dereprese mutantlar seçilmektedir (5,11). Özellikle yoğun bakımlarda sefalosporin, kinolon, aminoglikozit, karbapenem dirençli *Acinetobacter* epidemileri bildirilmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia*, aminoglikozit ve imipenem dirençli, kotrimoksazole duyarlıdır; karbapenemlerin yoğun kullanıldığı ünitelerde sıklığı artmaktadır (8).

#### Tedavi sırasında direnç gelişmesi

Bazı bakterilerde tedavi sırasında direnç gelişimi daha fazladır. Bu bakteriler başlangıçta duyarlıyken antibakteriyal tedavi sırasında dirençli hale geçebilmektedirler. *Pseudomonas*'larda tüm antibiyotiklere, stafilokoklarda florokinolonlara dirençli mutantların oluşması sıktır. İndüklenebilir MLSb dirençli olan stafilokoklar, 16 üyeli makrolidlere, linkozamidlere kolayca direnç geliştirebilirler. Stafilokoklarda rifampisin direnci sağlayan mutasyonlar sıktır bu nedenle rifampisin monoterapisi önerilmez. İndüklenebilir beta-laktamaz oluşturan *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus* türleri, tedavi sırasında karbapenem dışında pekçok beta-laktam ajana % 20-80 oranında direnç geliştirebilmektedir. Benzer şekilde *M.tuberculosis* infeksiyonlarının tedavisi sırasında, kaviter lezyonlarda bakteri çok yüksek sayılara ulaşabildiğinden, antitüberküloz ilaçlardan biri tek başına kullanıldığında dirençli mutantlar kolayca seçilmektedir (11,14,17).

#### İnvivo-invitro duyarlılık farkı

Antibiyotik duyarlılık testlerinin sıklıkla çabuk üreyen ve aerobik bakterilere yönelik olduğu ve her testin eksik ve yetersizliklerinin olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle duyarlılık testleri mutlaka klinik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. İn-vitro duyarlı bulunan bir etken in-vivo etkili olmayabilir (Tablo 3) (12). Antibiyogramı yorumlayan hekimin bil-

mesi gereken bir durum da bir antibiyotiğe dirençli bulunan bakterilerin direnç mekanizmalarını başka hangi antibiyotiklere de dirençli sayılmaları gerektiğidir (Tablo 4) (12). Tedavide kullanılan antibiyotikleri etkisizleştiren enzimleri (beta-laktamaz) ortaya koyan hızlı ve özgün testler yapılarak tedavi başarısızlığının önüne geçilebilir. Bazı durumlarda klinik başarı sağlandığı halde in-vitro testlerde dirençlilik saptanmaktadır (*E.coli* ve *Klebsiella*, sulb-ampisiline in-vitro dirençli, ancak klinikte duyarlıdır). Birçok ticari ve otomatize duyarlılık testlerinde, düşük inokulum ve kısa inkübasyon sürelerine bağlı olarak stafilokok ve enterokoklarda glikopeptid direnci, enterokokta yüksek düzey aminoglikozit direnci, stafilokoklarda metisilin direnci, MRSA'da diğer antibiyotiklere direnç, Gram negatif çomaklarda GSBL veya kromozomal beta-laktamazlara bağlı 3. kuşak sefalosporin direncinin saptanmasında sorun yaşanmaktadır (3,4,12,16).

Tablo 3. In-vitro duyarlı bulunduğu halde belirli bakterilere karşı tedavide kullanılmaması gereken antibiyotikler (4,12).

Enterokok	Sefalosporinler, klindamisin, kotrimoksazol, tek başına aminoglikozit
Salmonella ve Shigella	Aminoglikozitler, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler
Anaerob bakteriler	Aminoglikozitler
Listeria	Sefalosporinler
Nocardia	Sulfonamid dışında birçok antibiyotik
Haemophilus influenzae	Penisilin
Yersinia pestis	Penisilin

Tablo 4.Çeşitli bakterilerde duyarlılık deneyleri sonucu saptanan antibiyotik direncinin anlamı (12).

Bakteriler	Bakterilerin dirençli buldukları antibiyotikler	Direnç mekanizmasından etkilenen diğer antibiyotikler
Stafilokok	metisilin	tüm beta-laktam antibiyotikler
Gram pozitif kok	gentamisin	netilmisin, tobramisin, amikasin
Gram pozitif kok	kanamisin	amikasin
Streptokok	eritromisin	tüm makrolidler
Gram pozitif kok	eritromisin + linkomisin	MLSb grubu antibiyotikler
Stafilokok	linkomisin	klindamisin
Gram negatif çomak	3. kuşak sefalosporin	karbapenem dışı tüm beta-laktamlar

### Kolonizasyon mu, infeksiyon mu?

Kolonizasyon, bir mikroorganizmanın cilt, mukozalar, yara, salgı ve çıkartılarda, klinik belirti ve bulgulara neden olmadan çoğalmasdır. Kolonizasyon, infeksiyona öncülük edebilir veya infeksiyon gelişmeyebilir ve bulaşmada kaynak olarak rol oynar. Potansiyel patojen mikroorganizmalarla kolonizasyon, hastaneye yatıştan kısa bir süre sonra gelişir. Yoğun bakım ünitelerine yatan hastaların % 22'si 24 saat içinde; % 40'ı 5 gün içinde Gram negatif çomaklarla kolonize olmaktadır (2). *C.difficile*, çoğul dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokok gibi önemli nozokomiyal patojenler klinik örneklerde kolonizan olarak bulunabilmekte ve kültürün yorumlanmasında karışıklığa yol açabilmektedir. Yoğun bakımda yatan entübe bir hastanın endotrakeal örneğinden *P.aeruginosa* veya MRSA üretilmesi sıklıkla kolonizasyonla ilişkilidir. Hastada alt solunum yolu infeksiyonu delilleri ol-

madığında tedavi edilmeye çalışılmamalıdır. Kolonize bakteriyi eradike etmek zor, yarar-sız ve potansiyel olarak tehlikelidir (2,3).

### Hücre içi yerleşim

*Listeria*, *Brucella*, *Legionella*, *Salmonella*, *Mycobacterium* vb. mikroorganizmalar hücre içinde özellikle makrofaj içinde yaşamlarını sürdürürler. Bu infeksiyonların tedavi-si, hücre içinde konsantre olabilen antibiyotiklerle mümkündür. Linkozamidler, makrolid-ler, kinolonlar fagositer hücre içinde yüksek düzeylere ulaşabilmektedir (1).

### Metabolik aktivite ve çoğalma hızı

Beta-laktam antibiyotikler sadece hücre duvarı sentezi yapan yani çoğalan bakteriyeye etkilidir. Çeşitli nedenlerle bakteri çoğalması azalmış veya durmuşsa beta-laktam vb. anti-biyotiklerin etkisi azalır. Gram pozitif ve Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisi sırasında hücre duvarını yitirmiş sferoplast, protoplast ve L formları konağın çeşitli bölge-lerinde antibiyotiğin etkisinden kaçarak, infeksiyonu kronikleştirebilir; L formları normal forma dönerek infeksiyonun tekrarlamasına neden olabilirler. İzoniyazid, kaviter lezyon-larda çabuk üreyen mikobakterilere en etkilidir. Kazeöz lezyonlarda bulunan düşük meta-bolik aktiviteli suşlar, izoniyazidden etkilenmeyecektir (8, 11).

### Süperinfeksiyon

Sistemik antibiyotiklerin kullanımı sonucu sıklıkla konağın normal florasında nicelik ve niteliksel değişiklikler olur. Bazı patojenik mikroorganizmaların aşırı çoğalması sonu-cu antibiyotikle ilişkili ishal (Aİİ) % 3-29 oranında gelişmektedir. Bu tabloyla ilişkili ola-rak ortaya çıkan ateş vd. belirtiler, ilk infeksiyonun kontrol altına alınmadığını düşündü-rebilir. Aİİ'lerin % 20-30'undan *C.difficile* sorumludur, ayrıca *C.perfringens*, *S.aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* ve dirençli *Salmonella* gibi etkenlerin barsakta aşırı çoğalma-sı ishale yol açabilmektedir (15).

### KAYNAKLAR

- 1- Barza M: Principles of treatment, pharmacologic principles, "Gorbach SL, Bartlett JG, Black-lowNR (eds): *Infectious Disease*, 2. baskı" kitabında s.165, Saunders Co., Philadelphia (1998).
- 2- Bergen GA, Toney JF: Infection versus colonisation in the critical care unit, *Crit Care Clin* 14:71 (1998).
- 3- Cunha BA, Ortega AM: Antibiotic failure, *Med Clin North Am* 79:663 (1995).
- 4- Cunha BA: Problem arising in antimicrobial therapy due to false susceptibility testing, *J Chemot-her* 9 (Suppl 1):25 (1997).
- 5- Çalangu S: Hastane infeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi ilkeleri, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 3:126 (1999).
- 6- Çetinkaya Y, Ünal S: Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri, *Antimikrob Tedavi Bül* 1:5 (1997).
- 7- Gold HS, Moellering RC: Antimicrobial drug resistance, *New Eng J Med* 335:1445 (1996).
- 8- Gülay Z: Antimikrobiyal ilaçlara direnç, "Ustaçelebi Ş (ed): *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, 1. bas-kı" kitabında s. 91, Güneş Kitabevleri, Ankara (1999).
- 9- Gür D: Antimikrobik tedavide yeni direnç sorunları, "Türkyılmaz R, Tülek N, Dokuzoğuz B (eds): *Modern Tıp Seminerleri, Antimikrobiyal Tedavide Yenilikler*", s. 59, Güneş Kitabevleri, Ankara (2000).
- 10- Hessen MT, Kaye D: Principles of selection and use of antibacterial agents, *Infect Dis Clin North Am* 14:265 (2000).

- 11- Kaygusuz A: Antibiyotik seçimini etkileyen mikroorganizmaya ait faktörler, *ANKEM Derg* 14:497 ( 2000).
- 12- Kaygusuz A: Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının doğru yorumu, *Flora* 5:13 (2000).
- 13- Moellering RC: Principles of anti-infective therapy, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 5 baskı" kitabında s. 223, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 14- Özsüt H: Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon sorunu: Dirençli bakteriler ve antibiyotik kullanımı, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2:5 (1998).
- 15- Thielman NM: Antibiotic associated colitis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 5 baskı" kitabında s. 1111, Churchill Livingstone, Philadelphia ( 2000).
- 16- Töreci K : Antibiyotik duyarlılık deneyleri sonuçları ile antibiyoterapi sonuçları arasında uyumsuzluk nedenleri, *ANKEM Derg* 1:400 ( 1987).
- 17- Töreci K:Bakterilerde antibiyotik direnci ve hastane infeksiyonları ile ilişkisi, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 3:117 (1999).
- 18- Ulusoy S: Hangi infeksiyon, hangi bakteriler, *Antimikrob Tedavi Bült* 1:11( 1997).
- 19- Ulusoy S: Akılcı antibiyotik kullanımı, *Antibiyotik Gündemi* 1:2 ( 1999).