

GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE HASTANE İNFEKSİYONLARINDAKİ ROLÜ

Deniz GÜR

Antibiotic resistance in Gram negative bacteria and its role in hospital infections.

Bir ilaca karşı "bakteri direnci", özgül bir bakterinin, üreme fonksiyonlarını bozan ya da ölümüne neden olan bir ilaca karşı koyma yeteneği olarak tanımlanmaktadır (15). Son 50 yıldır geliştirilen antimikrobiyal ajanların etki mekanizmaları dört grupta toplanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Antimikrobiyal ajanların etki mekanizmaları (18).

-
- I. Bakteride hücre duvarı sentezinin inhibisyonu
 - a. Biyosentetik enzimlerin inhibisyonu
 - Fosfomycin
 - Cycloserine
 - b. Taşıyıcı moleküllere bağlanan antibiyotikler
 - Bacitracin
 - c. Duvar substratları ile bağlanan antibiyotikler
 - Vancomycin
 - d. Polimerizasyonun ve yeni peptidoglikanın hücreye tutunmasının engellenmesi
 - Penicillin'ler
 - Cephalosporin'ler
 - Thienamycin'ler
 - Monobactam'lar
 - II. Stoplazmik membranın inhibisyonu
 - a. Stoplazmik membranın bütünlüğünü bozan ajanlar
 - Tyrocidin'ler
 - Polymyxin'ler
 - b. Membranlarda porlar oluşturan ajanlar
 - Gramicidin'ler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Infeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

Tablo 1'in devamı.

III. Nükleik asit sentezinin inhibitörleri

- a. DNA kalıp fonksiyonunu bozan ajanlar
 - Chloroquin (parazitler)
- b. DNA replikasyonunun inhibitörleri
 - Nalidixic acid
 - Ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, enoxacin
 - Nitroimidazole'ler
- c. RNA polimeraz inhibitörleri
 - Rifampin

IV. Ribozom fonksiyonu inhibitörleri

- a. 30 S birimi inhibitörleri
 - Streptomycin
 - Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin
 - Spectinomycin
 - Tetracycline'ler
 - b. 50 S birimi inhibitörleri
 - Chloramphenicol
 - Lincomycin
 - Erythromycin
 - Fusidic acid
 - c. Folat metabolizmasının inhibisyonu
 - Pteric acid synthetase'in inhibisyonu
 - Sulfonamide'ler
 - Dihydrolate reductase'in inhibisyonu
 - Trimethoprim
-

Son 40 yıldır bakteriler de bu ajanlara karşı çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmiştir (4,18).

Direnç, kromozom, plazmid ya da transpozonlarda bulunan genler tarafından kodlanır ve farklı mekanizmalarla oluşabilir (13, 18, 28).

Bunlar:

1. İlacın hedefinde değişiklik oluşturulması,
2. Bakteriye giren ilaç miktarının azaltılması,
3. İlacın inaktivasyonu,
4. İlaça dirençli metabolik yolların sentezlenmesi,
5. İnhibe edilen substratın fazla sentezlenmesidir (18, 20, 32).

Bakterilerde bu mekanizmalardan biri ya da tümü aynı anda bulunabilmektedir (18).

KROMOZOMAL DİRENÇ

Bu tip direnç, kromozomda bir spontan mutasyon oluşması sonucu kazanılmaktadır. Spontan mutasyonlar, bakteri hücrelerinin metabolik ara ürünleri ya da bazı çevresel faktörlerle oluşabilmektedir (13). Genel olarak, bir antibiyotik etkisini hücrede özgül bir hedefe etki ederek göstermektedir. Bir mutasyon ile ilaca direnç kazanılması esas olarak iki şekilde olabilir:

a - Mutasyon, hedefte bir değişime yol açabilir ve böylece hedef antibiyotikten etkilenmez,

b - Antibiyotiğin hedefe ulaşmasını engeller, ki bunu da antibiyotiğin girişini engelleyerek ya da hedefe ulaşmadan antibiyotiği inaktive ederek yapar (13, 28).

Ortamda antibiyotik bulunduğu, ilaca duyarlı organizmalar baskılanacağı için ilaca dirençli olanlar yararına bir seleksiyon oluşmaktadır. Ancak, spontan mutasyon oluşma olasılığı çok küçük olduğundan, klinikte bu tip direnç nadirdir (13).

PLAZMİDE BAĞLI DİRENÇ

Bakteri direncinin tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmesinin nedeni, direnç genlerinin plazmid ve transpozonlarda bulunabilmesi ve hızla yayılabilmesidir (5, 18, 28). R-faktörü adı verilen direnç plazmidleri, bakteri hücrelerinde kromozomdan bağımsız olarak replike olan kromozom dışı genetik elementlerdir (2, 5, 29). R-plazmidleri, çoklu antibiyotik direncinden sorumludur (2, 5). Çoklu antibiyotik direnci, çeşitli şekillerde tanımlanmaktadır ancak en fazla kabul gören tanımı, "bakterinin normalde duyarlı olması gereken iki ya da daha fazla farklı antibiyotiğe dirençli olması"dır (33). Direnç plazmidleri, sayıları 10'a varabilen farklı antibiyotiğe karşı direnç geni taşıyabilir ve bu özelliklerini duyarlı bakterilere aktararak onların da dirençli hale gelmesine neden olur. Bu nedenle R-plazmidlerine bağlı bu tip dirence "bulaşıcı antibiyotik direnci" denmektedir (5, 29). Gram negatif bakterilerin klinik izolatlarında gözlenen ilaç direncinden R-plazmidlerinin sorumlu olduğu bilinmektedir (5, 7).

Plazmidler, konjugatif ve non-konjugatif olarak iki esasa ayrılır (5, 29). Bir plazmid hücreden hücreye kendi geçişini sağlayabilirse, "konjugatif plazmid" adını almakta, konjugatif plazmid içeren bakteri hücrelerinde "seks pilus" adı verilen pilus bulunmaktadır (5, 29). Non-konjugatif plazmidler ise bir hücreden diğerine kendi geçişlerini sağlayamaz ve seks pilusu içermezler. Non-konjugatif plazmidler,

aynı bakteri hücresinde bulunan bir konjugatif plazmid yardımıyla başka bir hücreye geçebilir ki bu olaya "mobilizasyon" adı verilmektedir. Hem konjugatif, hem de non-konjugatif plazmidler, bir virus vektörü ile (transdüksiyon) ya da DNA'nın direkt geçişi ile de (transformasyon) diğer hücrelere geçebilir (5, 29).

Direnç plazmidleri, hemen tüm bakterilerde bulunmaktadır (18) (Tablo 2).

Tablo 2. R-plazmidlerine bağlı direnç (18).

| Antibiyotik | Mekanizma | Organizmalar |
|---------------------------------------|--|---------------|
| Penicillin, ampicillin, carbenicillin | Beta-laktamaz hidrolizi | Gram (+), (-) |
| Oxacillin, methicillin | Beta-laktamaz hidrolizi | Gram (-) |
| Cephalosporin'ler | Beta-laktamaz | Gram (+), (-) |
| Chloramphenicol | Asetilasyon | Gram (+), (-) |
| Tetracycline | Permeabilitenin engellenmesi | Gram (+), (-) |
| Aminoglycoside'ler | 1.Asetilasyon, Fosforilasyon, Adenilasyon 2.Ribozomlara tutunmanın engellenmesi 3.İlacın girişinin önlenmesi | Gram (+), (-) |
| Macrolide, Lincinoide'ler | 23 S RNA'da değişim | Gram (+), (-) |
| Trimethoprim | Dihidrofolat redüktazda değişiklik | Gram (-) |
| Sulfonamide'ler | Tetrahydropteroik sentetazda değişiklik | Gram (-) |
| Fosfomycin'ler | Glukoz transport sisteminde değişiklik | Gram (+), (-) |

İn vivo olarak R-plazmid transferi ve sonuçları

R-plazmid geçişi, memeli vücudu dışında da oluşabilmektedir. Bu geçiş, toprak, su ve bitkilerde gösterilmiştir. Çeşitli araştırmalar, R-plazmid geçişinin in vivo antibiyotik transferi olmadan da oluşabildiğini göstermiştir; ancak bu, nadir bir durumdur. İnsanlarda normal flora plazmid geçişine karşı etkin bir profilaktik rolü oynamaktadır.

Öncelikle, bir suş, R-plazmidi geçişini başarabilmek için sindirim sistemini etkin bir şekilde kolonize edebilmelidir. Ayrıca normal barsak florasının çoğunluğunu anaerobik mikroorganizmalar oluşturmaktadır. F faktörlerinin (seks pilus) ve R-plazmidlerinin konjugasyonu ile ilgili araştırmalar, optimum konjugasyonun normal bir barsağın anaerobik koşulları, pH durumu ve yağ asidi konsantrasyonlarında inhibe olduğunu göstermektedir. Bu nedenle normal barsak florası ve metabolik aktivitesi R-plazmidi geçişinin in vivo az gözlenmesinin nedenleridir. Sonuç olarak, R-faktörü transferine karşı en iyi savunma, sağlıklı bir barsak sistemi ve normal florasıdır (5). Bu nedenle bir antibiyotik kullanımı, in vivo R-plazmidi geçişini arttırmaktadır, yani konjugasyon yararına bir değişim oluşturmaktadır. R-plazmidi geçişi yara yüzeylerinde ve hastaların idrarlarında da gösterilmiştir (4, 5). Bir hasta, antibiyotik aldığı anda, bu kişinin sindirim sisteminde, o antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalar predominant hale geçmektedir. Tedavinin sonunda, bu dirençli mikroorganizmalar kaybolur ancak nadir durumlarda uzun süre kalabilir (4, 5). Örneğin antibiyotiğin kesilmesi, dirençli *E.coli* suşlarının yerini duyarlı *E.coli*'lerin almasıyla sonlanır; çünkü barsak florasının esas elemanları olan *E.coli*'ler R-plazmidi taşımamaktadır. Bunun nedenleri tam açıklık kazanmamıştır ancak deneysel bulgular, koliformların persistansının yüzey yapılarıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (5). Bir bakıma R-plazmidinin içerilmesi, konakçı bakteriye üreme yönünden bir dezavantaj vermektedir (5, 12).

R-plazmidi yönünden, mikroorganizmalar 3 sınıfta toplanmaktadır:

1. grup non-patojen olan kommensallerdir. Bunlar özellikle antibiyotiklerin verildiği hayvan çiftliklerinde ve hastane dışında bulunmakta ve diğer bakteriler için R-plazmidi kaynağı olmaktadır.

2. grupta *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Serratia* gibi fırsatçı patojenler bulunmaktadır. Bunlar bir antibiyotik seleksiyonu sonucu R-plazmidi kazanıp aniden ortaya çıkmaktadır. Hastane ortamında bulunur ve hastane infeksiyonlarına neden olurlar.

3. grupta esansiyel patojenler bulunmaktadır. Bunlar devamlı olarak R-plazmidi içerebilir ve antibiyotik kullanımı olmasa da yayılarak salgınlara yol açar. Dirençli *S.dysenteriae* ve chloramphenicol'e dirençli *Salmonella typhi* ile oluşan salgınlara bu şekilde ortaya çıkmıştır (5).

TRANSPOZONLAR

Transpozonlar, prokaryotik genom içinde yer değiştirebilen gen dizileridir. Birbirinden farklı R-plazmidlerinde aynı antibiyotiğe karşı direnç geninin bulunması, transpozonlara bağlanmıştır. Bunlar R-plazmidleri ile bakteri kromozomu arasında yer değiştirebilmektedir. Transpozonlar, son yıllarda antibiyotik direncinin hızla yayılımından sorumlu tutulmaktadır (5, 28, 29). Tablo 3'de, son yıllarda tanımlanmış bazı transpozonlar görülmektedir.

Tablo 3. Gram negatif bakterilerde saptanan, yer değiştirebilen elementler (Transpozonlar) (11).

| Element | Kaynak | Direnç |
|---------|--------------------|--|
| Tn 5 | Enterobacteriaceae | Kanamycin |
| Tn 9 | Enterobacteriaceae | Chloramphenicol |
| Tn10 | Enterobacteriaceae | Tetracycline |
| Tn 903 | Enterobacteriaceae | Kanamycin |
| Tn 3 | Enterobacteriaceae | Ampicillin |
| Tn 21 | Enterobacteriaceae | Streptomycin Spectinomycin Sulfonamide |

GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN KLİNİKTE ÖNEMLİ BAZI ANTİBİYOTİKLERE KARŞI GÖSTERDİKLERİ DİRENÇ MEKANİZMALARI

Aminoglycoside'ler

Enterobacteriaceae ve *Pseudomonas* türlerinde aminoglycoside'ler hücre duvarlarından katyonik moleküllerin periplazmik boşluğa girdiği kanallar yoluyla geçmektedir. İç sitoplazmik membrana ulaştıklarında bir proton motiv gücü ile membrandan geçirilerek membranın hemen altındaki ribozomlara tutunmaktadırlar. Antibiyotiğin ribozoma bağlanması, kendilerinin alımı için gerekli olan bir proteinin sentezini indüklemektedir (18, 22). Aminoglycoside'lere karşı oluşan direnç üçe ayrılmaktadır: Bunlardan birincisi ribozomlarda oluşan değişimlere bağlıdır. İkincisi, aminoglycoside'lerin hücreye alınımının olmaması, üçüncüsü ve en önemlisi de bu antibiyotikleri modifiye eden enzimlerin bulunuşudur (18, 22, 25). Antibiyotik molekülünü asetile, adenile ya da fosforile eden bu enzimler, aminoglycoside'lerde değişiklik yaparak

ribozomlara iyi bağlanmalarını engellemekte, böylece transport proteinin indüksiyonu olmadığından hücreye girişleri de azalmaktadır (18). Bu enzimlere *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa*'da sık rastlanmaktadır. *P.aeruginosa*'da ilacın transportunun engellenmesi önemli bir mekanizmadır ve bu tür direnç, bir artış göstermektedir. Bu tip direncin diğer mekanizmalar ile oluşan dirençten farkı, amikacin, netilmicin, gentamicin ve tobramycin'in tümüne çapraz direnç oluşması, direncin düşük düzeyde oluşu ve dirençli suşların duyarlı olanlara göre daha yavaş üremesidir (4, 22).

Beta-laktam grubu antibiyotikler

Beta-laktam antibiyotiklerin bakteri hücresindeki hedefleri, penisilin-bağlayan-proteinlerdir (PBP) (24, 25). Bir beta-laktam antibiyotiğe karşı gelişen direnç, 3 şekilde olabilmektedir, bunlar:

1. Dış membrandan geçişinin önlenmesi
2. Beta-laktamaz enzimleri ile inaktivasyon
3. PBP'lerde oluşan değişimler'dir (3).

Gram negatif bakterilerde en sık rastlanan mekanizma, bu antibiyotiklerin beta-laktamaz enzimleri ile inaktive edilmesidir (14, 19).

Geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç çoğunlukla plazmid kontrolündeki beta-laktamaz aktivitesine bağlıdır (25). Bazı Gram negatif bakterilerde beta-laktamaz sentezi ile ilgili genler kromozomda bulunabilir (7, 25). Bunlardan bazıları indüklenebilen tiptedir ve beta-laktamazlara dirençli beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte bu indüksiyonun rol oynadığı belirtilmektedir (25, 26).

Sulfonamide-Trimethoprim

Trimethoprim, bakterilerde folinat sentezi için gerekli olan dihidrofolat redüktazı inhibe etmekte ve aynı metabolik olayın daha erken evresinde etki gösteren sulfonamide'ler ile sinerjistik etki göstermektedir (6). Son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde TMP-SMX'a direnç artışı gözlenmiştir (16, 17). TMP'e karşı oluşan bakteri direnci, hücre duvarı geçirgenliğinin engellenmesi, alternatif metabolik yollar kullanılması, dirençli bir dihidrofolat redüktaz enziminin sentezi, kromozomal enzimin fazla sentezi ve plazmid kontrolünde TMP'e dirençli yeni bir dihidrofolat redüktaz enziminin yapımına bağlı olabilmektedir (7, 10). Trimethoprim'e karşı direnci kodlayan genler, transpozonlarda da bulunabilmektedir (18, 31). Sulfonamide'lere karşı oluşan direnç ise plazmid kontrolünde farklı bir enzim sentezine bağlıdır (7, 18).

Tetracycline

Enterobacteriaceae'lerde tetracycline, iki evreli bir olay ile hücreye girmektedir. Tetracycline'e karşı direnç hem Gram pozitif, hem de Gram negatif bakterilerde siktir ve plazmid kontrolunda olup indüklenbilen tiptedir (7, 18). Tetracycline'lere karşı kromozomal dirence bazı *Proteus* türlerinde rastlanmaktadır. Şimdiye değin enterik bakterilerde tetracycline direncini oluşturan beş plazmid determinantı belirlenmiştir ve bu determinantlardan en sık rastlanana Tet B'dir. Tetracycline direnci, ilacın dışarı pompalanmasına bağlı olarak az alınmasıyla oluşmaktadır (7, 18).

Chloramphenicol

Chloramphenicol, bakteri ribozomlarında peptidil transferazı inhibe etmektedir (20, 30). Klinik izolatların çoğunda bu antibiyotiğe karşı gelişen direnç, plazmid kontrolunda chloramphenicol acetyltransferase'in (CAT) sentezlenmesine bağlıdır (18, 25, 30). Bu enzim, beta-laktamaz ve aminoglycoside'leri modifiye eden enzimlerden farklı olarak hücre içi bir yerleşim göstermektedir. Asetile edilen chloramphenicol, ribozomların 50 S alt birimine iyi bağlanamaz ve bakteride protein sentezi normal şekilde devam eder (18).

HASTANE İNFEKSİYONLARINDA SAPTANAN ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER

Antibiyotiklere direnç sorunu, hem hastanelerde hem de hastane dışı toplumda mevcuttur. Hastane infeksiyonlarında saptanan etkenlerin bir çoğu antibiyotiklere dirençlidir (8, 33). Bunun nedeni, hastanelerde antibiyotik kullanımının fazla olması ve hastane ortamının, antibiyotiklerin sık kullanımı sonucu antimikrobial ajanlarla kontamine olmasıdır (8). Hastane infeksiyonlarında saptanan dirençli mikroorganizmaların büyük bir çoğunluğu, R-plazmidi içermektedir (5).

1960'lardan itibaren, hastanelerde antibiyotiklere çoklu direnç gösteren bakteriler ile ilgili raporlar artış göstermiştir (33). En büyük sorun, son yıllarda *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas*'larda aminoglycoside'lere karşı direncin ortaya çıkışı olmuştur (1, 33). Yakın bir zamana kadar Gram negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşturdukları direnç dikkati çekmemiş, bunun nedeni de bu antibiyotiklerin sınırlı kullanımı olmuştur (33). Ancak Avrupa'da artık bir kaç yıldır kullanılmakta olan ikinci ve üçüncü kuşak cephalosporin'lere karşı *Enterobacter* türlerinde yaygın bir direnç gözlenmektedir (21, 27). Ülkemizde de bu antibiyotiklerin kullanımı, dirençli

enterik bakterilerin seleksiyonuna yol açmıştır (9,34). Gram negatif bakteriler arasında antibiyotiklere direnç, bazı türlerde daha büyük bir önem kazanmaktadır. Antibiyotiklere dirençli *Enterobacteriaceae*, hastanelerde yaygındır. Aminoglycoside'lere direnç özellikle *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* ve *E.coli*'de rastlanmaktadır. Antibiyotiklere dirençli *Proteus*, *Providencia* ve *Morganella*, özellikle geriatric servislerde yaygındır (33). Dirençli *Enterobacteriaceae*'nin epidemiyolojisi, cinsler arasında farklılık göstermektedir. *Klebsiella* gibi bazı organizmalar deride daha canlıdır ve böylece hastane personelinin elleriyle bulaşma olasılığı fazladır. *Serratia* daha çok üriner sistem ve solunum sisteminde asemptomatik olarak kolonize olmakta ve böylece çapraz infeksiyonlar için bir kaynak oluşturmaktadır. *Serratia* ile çevresel kontaminasyon sonucu, çeşitli idrar yolu infeksiyonları, peritonit ve pnömoni salgınları bildirilmiştir. *Enterobacter* suşları tedavi sırasında ikinci ve üçüncü kuşak cefalosporin'lere karşı direnç kazanmaktadır; bu da cefalosporin profilaksisine karşın açık kalp ameliyatlarından sonra niçin sıklıkla mediastinit etkeni olduğunu açıklamaktadır (33).

P.aeruginosa ise aminoglycoside'ler, antipseudomonal penicillin'ler ve muhtemelen yeni cefalosporin'ler dışında bir çok antibiyotiğe karşı doğal bir dirence sahiptir. Bu bakteri, hastane ortamında yaygındır (33).

Hastane infeksiyonlarında R-plazmidi taşıyan dirençli bakterilerin kaynağı, bu bakteriler ile infekte ya da kolonize olan hastalardır (23, 29, 33). Antibiyotik kullanımı, bu dirençli bakterilerin predominant hale geçişinde en önemli risk faktörüdür (23, 29). Dirençli Gram negatif bakterilerin hastane içinde yayılımının personelin eli aracılığıyla olduğu belirlenmiştir (33).

Hastane infeksiyonlarında antibiyotik direncini azaltacak önlemler şunlardır:

1. Hastane ve hastane personelinde hijyen koşullarına uyularak dirençli organizmaların hastane içinde yayılımının engellenmesi,
2. Silver-sulfadiazin dışında antimikrobial ajanların topikal kullanımından kaçınılması,
3. Plazmid direncini seleksiyona uğratmamak için kimyasal olarak modifiye antibiyotiklerin kullanılması,
4. Bakteri sayısını hızla azaltmak için antimikrobial ajanların farmakolojik olarak uygun şekilde kullanımı,
5. Etken belirlendiğinde, normal floranın kaybına yol açmayacak şekilde bir tedaviye geçilmesi (18).

SONUÇ

Gram negatif bakteriler, eski ve yeni antimikrobal ajanlara karşı çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmeye devam etmektedir. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve bunlara karşı oluşan direnç mekanizmalarının bilinmesi, gelecekte direnç sorununu azaltmak için alınacak önlemlerin belirlenmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E, Torun M, Alaçam R: Aminoglycoside resistance patterns in Turkey, *Scand J Infect Dis* 20: 199 (1988).
- 2- Akman M: *Bakteri Genetiği*, 2.baskı, Cumhuriyet Üniv Tıp Fak, Yayın No.8, Sivas (1983).
- 3- Collatz E, Gutmann L, Williamson R, Acar J F: Development of resistance to beta-lactam antibiotics with special reference to third-generation cephalosporins, *J Antimicrob Chemother* 14 (Suppl 13): 13 (1984).
- 4- Eickhoff T C: Antibiotics and nosocomial infections "J V Bennett, P S Brachman (eds): *Hospital Infections*, 2.baskı" kitabında s. 171, Little, Brown Co, Boston (1986).
- 5- Elwell L P, Falkow S: The characterization of R plasmids and the detection of plasmid-specified genes, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2.baskı" kitabında s. 683, Williams and Wilkins, Baltimore (1986).
- 6- Fleming M P, Datta N, Gruneberg R N: Trimethoprim resistance determined by R factors, *Br Med J* 1: 726 (1972).
- 7- Foster T J: Plasmid-determined resistance to antimicrobial drug and toxic metal ions in bacteria, *Microbiol Rev* 47: 361 (1983).
- 8- Gowan J E: Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 63: 253 (1987).
- 9- Gür D, Akalın H E, Baykal M: Gram negatif bakterilerin yeni kuşak cephalosporin'lere direnç oranı ve bu dirençte beta-laktamazların rolü, *Mikrobiyol Bült* 22: 193 (1988).
- 10- Huovinen P: Trimethoprim resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1451 (1987).
- 11- Kayser F H, Bachi B B: Transposon transfer of drug resistance, *Curr Top Infect Dis Clin Microbiol* 2: 109 (1989).
- 12- Krasinski K M: Virulence versus resistance, *Bull NY Acad Med* 63: 273 (1987).
- 13- Maas K W: Mutations to antibiotic resistance, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2. baskı" kitabında s. 669, Williams and Wilkins, Baltimore (1986).
- 14- Medeiros A A : Beta lactamases, *Br Med Bull* 40: 18 (1984).
- 15- Meyers B R : Bacterial resistance: Exploring the facts and myths, *Bull NY Acad Med* 63: 211 (1987).

- 16- Murray B E: Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole in developing countries, *APUA Newslett* 3: 1 (1985).
- 17- Murray B E, Alvarado T, Kim K H, Vorachit M: Increasing resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole among isolates of *Escherichia coli* in developing countries, *J Infect Dis* 152: 1107 (1985).
- 18- Neu H C: The biochemical basis of antimicrobial and bacterial resistance, *Bull NY Acad Med* 63: 295 (1987).
- 19- Neu H C: Beta-lactamases: A perspective on the contribution of these enzymes to bacterial resistance, *Postgrad Med*: 7-21 (1984).
- 20- Nierhaus K H, Brimacombe R, Wittmann H G: Inhibition of protein biosynthesis by antibiotics, *Curr Top Infect Dis Clin Microbiol* 2: 29 (1989).
- 21- Olson B, Weinstein R A, Nathan C, Kabin S A: Broad spectrum beta lactam resistance in Enterobacter: Emergence during treatment and mechanisms of resistance, *J Antimicrob Chemother* 11: 299 (1983).
- 22- Phillips I, Shannon K: Aminoglycoside resistance, *Br Med Bull* 40: 28 (1984).
- 23- Rahal J J: Therapy of patients with resistant bacterial infections, *Bull NY Acad Med* 63: 318 (1987).
- 24- Reynolds P E: Resistance of the antibiotic target site, *Br Med Bull* 40: 3 (1984).
- 25- Sanders C C: Bacterial proteins involved in antimicrobial drug resistance, *Curr Top Infect Dis Clin Microbiol* 2: 115 (1989).
- 26- Sanders C C, Sanders W E: Clinical importance of inducible beta-lactamases in gram negative bacteria, *Eur J Clin Microbiol* 6: 435 (1987).
- 27- Sanders C C, Moellering R C, Martin R R, Perkins R L, Strike D G, Gootz T D, Sanders W E: Resistance to cefamandole: A collaborative study of emerging clinical problems, *J Infect Dis* 145: 118 (1982).
- 28- Saunders J R: Genetics and evolution of antibiotic resistance, *Br Med Bull* 40: 54 (1984).
- 29- Schaber D R: R plasmids and their molecular biology, "J V Bennett, P S Brachman (eds): *Hospital Infections*, 2. baskı" kitabında s.193, Little, Brown Co, Boston (1986).
- 30- Shawz W V: Bacterial resistance to chloramphenicol, *Br Med Bull* 40: 36 (1984).
- 31- Smith J T, Amyes S G B: Bacterial resistance to antifolate chemotherapeutic agents mediated by plasmids, *Br Med Bull* 40: 42 (1984).
- 32- Sykes R B, Bonner D P: Counteracting antibiotic resistance: New Durgs, *Br Med Bull* 40: 96 (1984).
- 33- Weinstein R A : Multiply resistant strains: Epidemiology and control, "J V Bennett, P S Brachman (eds): *Hospital Infections*, 2.baskı" kitabında s.151, Little, Brown Co, Boston (1986).
- 34- Willke A , Tural D: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen bazı bakterilerin üçüncü kuşak cephalosporin'lere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 21: 279 (1987).