

# MUAYENE MADDELERİNDEN İZOLE EDİLEN ANAEROP BAKTERİLERDE ANTİMİKROBİK MADDELERE DİRENÇ

Nezahat GÜRLER, Hengameh ZANDI, Kurtuluş TÖRECI

## ÖZET

Muayene maddelerinden izole edilen 343 anaerop bakteri suşunun antimikrobik maddelere direnci bildirilmiştir.

128 *Peptostreptococcus* suşunun en yüksek oranda dirençli olduğu antimikrobiklerin sefalotin (% 46), penisilin-G (% 44), eritromisin (% 41); 123 *Bacteroides* suşunun ise penisilin-G (% 80), sefuroksim (% 80), seftriakson (% 73), ampisilin (% 72), eritromisin (% 70), sefotaksim (% 67) ve seftazidim (% 66) olduğu saptanmıştır. Diğer cinslere ait 92 anaerop bakteri suşunda antimikrobiklere direncin daha düşük oranlarda olduğu belirlenmiştir.

## SUMMARY

*Resistance to various antimicrobial agents of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens.*

Antimicrobial resistance of 343 anaerobic bacterial strains isolated from clinical specimens were reported.

It was found that 128 *Peptostreptococcus* strains were more resistant to cephalotin (46 %), penicillin-G (44 %) and erythromycin (41 %), and 123 *Bacteroides* strains were more resistant to penicillin-G (80 %), cefuroxime (80 %), ceftriaxone (73 %), ampicillin (72 %), erythromycin (70 %), cefotaxime (67 %) and ceftazidime (66 %) than other antimicrobial agents. Antimicrobial resistance in 92 anaerobic bacterial strains belonging to other genera were found at lower rates.

## GİRİŞ

İnfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yeri olan anaerop bakterilerden özellikle *Bacteroides* ve *Peptostreptococcus* cinsi muayene maddelerinden en sık izole edilenlerdir (10, 19). *Bacteroides* cinsi, antimikrobik maddelere daha dirençli olmakla birlikte, diğer anaerop bakterilerde de direnç giderek artmaktadır. Direnç artışı değişik coğrafik bölgelerde farklılık göstermektedir. Direnç gelişimi, bakterilerin oluşturduğu beta-laktamazlarla ilgili olarak genellikle beta-laktam antibiyotiklere karşı daha sık görülmekte ve tedavide güçlükler neden olmaktadır.

Anaerop bakterilerle oluşan infeksiyonlar çoğu kez mikst infeksiyon şeklinde gelişir, aerop-anaerop birden fazla mikroorganizma etken olur. Bu nedenle tedavileri de zordur. Anaerop bakterilerle gelişen infeksiyonlar, uygun tedavi yapılmadığında ciddi seyirli, hatta öldürücü olabilirler. Uygun antimikrobik madde seçimi prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle anaerop bakterilerle gelişen infeksiyonlarda, izole edilen etkenin kemoetepötiklere duyarlılığının saptanması tedavinin başarısı için gereklidir. Bu çalışmada muayene maddelerinden izole edilen anaerop bakterilerin, antimikrobik maddelere dirençleri belirlenerek çeşitli laboratuvarlarda yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Cerahat, yara sürüntüsü, batın sıvısı v.b. muayene maddelerinden izole edilen 128 *Peptostreptococcus*, 123 *Bacteroides*, 22 esmer pigmentli Gram negatif çomak, 21 *Clostridium* cinsi bakteri, 18 *Clostridium difficile*, 24 sporsuz anaerop Gram pozitif çomak, 5 *Fusobacterium* ve 2 *Actinomyces* cinsi bakterinin çeşitli antimikrobiklere direnç durumu araştırılmıştır.

Duyarlılık deneyi için buyyonda disk yöntemi uygulanmış ve maya özeti, K vitamini, hemin, kan, sistein monohidroklorür ile zenginleştirilmiş *Brucella* buyyonu kullanılmıştır.

5 ml zenginleştirilmiş *Brucella* buyyonu bulunan tüplere belirli miktarda antibiyotik içeren diskler sınır değerleri (breakpoint) sağlayacak sayıda konmuştur (33). Çalışmada kullanılan antibiyotikler, besiyerlerine ilave edilen disklerin sayısı ve sağlanan son antibiyotik konsantrasyonları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Buyyonda disk yöntemi ile duyarlılık deneyinde tüplerin hazırlanması ve içerdikleri kemoterapötik madde miktarı.

Antimikrobik madde	Disklerin içerdiği miktar (µg)	5 ml'lik besiyerindeki disk sayısı	Son konsantrasyon (µg/ml)
Penisilin-G	10 Ü	1	2 Ü
Ampisilin	10	2	4
Azlosilin	10	4	8
Mezlosilin	75	4	60
Piperasilin	100	3	60
Ampisilin+sulbaktam	10+10	8	16+16
Amoksisilin+klavulanik asit	20+10	1	4+2
İmipenem	10	4	8
Sefalotin	30	1	6
Sefuroksim	30	3	18
Seftriakson	30	3	18
Sefoperazon	75	2	30
Sefotaksim	30	3	18
Seftazidim	30	3	18
Seftizoksım	30	3	18
Sefoksitin	30	3	18
Klindamisin	2	4	1.6
Eritromisin	15	1	3
Kloramfenikol	30	2	12
Tetrasiklin	5	3	3
Ornidazol	40	2	16

Eğri *Brucella* agar besiyerindeki bakterilerin 24-48 saatlik kültürlerinden zenginleştirilmiş *Brucella* buyyonunda 0.5 nolu McFarland tüpü bulanıklığında süspansiyonlar hazırlanmış ve antibiyotik diskleri içeren tüplere bu süspansiyonlardan 0.05 ml ekilmiştir. Ekim yapılan besiyerleri 18-24 saat 37°C'de anaerop koşullarda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası antibiyotik içeren

besiyerleri, antibiyotik diski ilave edilmemiş kontrol tüple kıyaslanarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Besiyerlerinde bakteri üremesi sonucu bulanıklık olması suşun o antibiyotiğe dirençli olduğunu göstermiştir. Çok az bir bulanıklık oluşması duyarlılık yönünde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

128 *Peptostreptococcus* suşunun en yüksek oranda direnç gösterdiği antimikrobikler sefalotin (% 46), penisilin-G (% 44), eritromisin (% 41) olmuştur. 123 *Bacteroides* suşu ise penisilin-G (% 80), sefuroksim (% 80), seftriakson (% 73), ampisilin (% 72), eritromisin (% 70), sefotaksim (% 67), seftazidime (% 66) daha dirençli bulunmuştur.

Çeşitli anaerop bakterilerde denenen antimikrobik maddelere dirençli suş sayıları ve çok sayıda suş denenen *Peptostreptococcus* ve *Bacteroides* cinslerinde dirençli suş oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Günümüzde birçok aerop bakteride rastlanılan antimikrobik maddelere direnç sorunu, anaerop bakterilerde de görülmektedir. Anaerop bakterilerden *B. fragilis* ve bu grupta bulunan mikroorganizmaların birçok antibiyotiğe dirençli olduğu uzun bir süreden beri bilinmekteyken, bugün diğer anaerop bakterilerde de antimikrobik maddelere direnç artmaktadır. Direnç-gelişimi en çok penisilin-G ve özellikle I. jenerasyon olmak üzere sefalosporinlere olmaktadır (22, 24).

Anaerop bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılıklarının belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılabilirse de en çok tercih edilen dilüsyon yöntemleridir (23, 30, 33). Kalite ve kantite bakımından değeri tartışılmaz olan bu yöntemlerin rutin olarak kullanılması pratik olmadığı gibi, ekonomik açıdan da uygun değildir.

Disk difüzyon yöntemi de anaerop bakteriler için önerilmemektedir. Anaerop bakteriler için standart inhibisyon zon çapı saptanamaması, ikinci planda olarak anaerop bakterilerin daha geç üremeleri, bu yöntem için dezavantaj oluşturmaktadır.

Bu çalışmada kullanılan buyyonda disk elüsyon yöntemi için de bazı karşı görüşler olmasına rağmen, kolay uygulanabilmesi ve çabuk sonuç vermesi nedeni ile hâlâ bazı merkezlerce kullanılmaktadır. Burada önemli bir nokta antimikrobik madde konsantrasyonunun sınır değere (breakpoint) en yakın düzeyde olmasıdır.

Anaerop bakterilerin diğer bakterilere oranla daha geç ve güç üremeleri nedeniyle rutin duyarlılık deneylerinin yapıp yapılmaması konusunda değişik düşünceler vardır (22, 27, 30). Antibiyotik kullanımının belli bir disiplin içinde olduğu ülkelerde direnç gelişimi yavaş olmaktadır. Bu merkezlerin bir kısmında anaerop bakterilerin duyarlılık deneyleri rutin olarak değil de, belli periyodlar halinde yapılarak antimikrobik maddelere direnç durumu izlenmekte, rutin duyarlılık deneyleri ise yeni antimikrobik maddeler veya klasik olarak çok etkili bilinen antimikrobiklerin kullanılması düşünülmendiğinde yapılmaktadır. Ancak, ülkemizde olduğu gibi, gelişigüzel antibiyotik kullanımına bağlı olarak önceleri çok etkili olduğu bilinen antimikrobik maddelere kısa sürede direnç gelişmektedir. Bu nedenledir ki, muayene maddelerinden izole edilen anaerop bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılığının araştırılması faydalıdır.

Tablo 2. Anaerob bakterilerde antimikrobik maddelere dirençli suş sayıları.

Antimikrobik madde	Peptostreptococcus spp. (n: 128)	Bacteroides spp. (n: 123)	Esmer pigmentli Gram negatif çomak (n: 22)	Clostridium spp. (n: 21)	C.difficile (n: 18)	Sporsuz Gram pozitif çomak (n: 24)	Fusobacterium spp. (n: 5)	Actinomyces spp. (n: 2)
Penisilin - G	56* (44)	98 (80)	13	6	0	8	1	0
Ampisilin	35 (27)	89 (72)	6	4	2	4	1	0
Azlosilin	40 (31)	74 (60)	8	7	5	2	0	0
Mezlosilin	44 (34)	70 (57)	8	3	0	4	0	0
Piperasilin	38 (30)	58 (47)	7	8	6	1	0	0
Ampisilin +sulbaktam	13 (10)	39 (32)	3	3	4	1	0	0
Amoksisilin +klavulanik asit	18 (14)	49 (40)	5	2	4	2	0	0
İmipenem	6 (5)	13 (11)	3	3	0	1	0	0
Sefalotin	59 (46)	57 (46)	13	14	3	10	1	0
Sefuroksim	39 (30)	98 (80)	11	6	4	3	1	0
Seftriakson	30 (23)	90 (73)	10	8	3	3	1	0
Sefoperazon	44 (34)	69 (56)	9	5	1	5	1	0
Sefotaksim	36 (28)	82 (67)	8	10	1	5	1	0
Seftazidim	45 (35)	81 (66)	8	5	7	8	1	1
Seftizoksim	31 (24)	35 (28)	3	9	6	1	1	0
Sefoksitin	16 (13)	36 (29)	6	5	2	3	0	0
Klindamisin	27 (21)	43 (35)	4	9	4	5	1	0
Eritromisin	53 (41)	86 (70)	9	11	3	7	2	0
Kloramfenikol	17 (13)	23 (19)	2	4	0	3	0	0
Tetrasiklin	29 (23)	45 (37)	9	6	4	7	0	0
Ornidazol**	2/77 (3)	6/82 (7)	2/16	0/10		0/20	0/5	0/2

\* Sayı ve altında (%); \*\* Ornidazol suşların hepsinde denenmemiştir: dirençli/denenen suş sayısı.

Anaerop bakterilere en etkili antimikrobik maddeler olarak imipenem, meropenem, kloramfenikol, metronidazol ve ornidazol gibi nitroimidazol türevleri, moksalaktam ve sefoksitin sayılabilir. Birçok merkezde bu antimikrobik maddelere ya dirence rastlanmamış ya da çok düşük direnç oranları bildirilmiştir (4, 8, 9, 17, 31). Başta beta-laktam antibiyotikler olmak üzere diğer kemoterapötiklere duyarlılık için ise farklı sonuçlar elde edilmektedir. Çeşitli kaynaklarda da bildirildiği gibi (10, 11, 13, 19, 29, 31, 33) bu çalışmada izole edilen anaerop bakterilerden antimikrobiklere en dirençli olan grubun *Bacteroides* cinsi olduğu saptanmıştır. Diğer türler ise denenen antimikrobiklere daha duyarlı bulunmuştur.

Bu çalışmada beta-laktam antibiyotiklerden penisilin-G'ye yüksek oranda direnç belirlenmiştir. Penisilin-G direncinin *Bacteroides* cinsinde % 67-% 97 arasında olduğu, *B.fragilis* grubundaki bazı bakterilerde ise bu direncin % 100'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (7, 10, 12, 13, 20). Daha önce Anabilim Dalımızda yapılan çalışmalarda penisilin-G'ye % 65 ve % 67 olarak bildirilen direnç bu çalışmada % 80 olarak saptanmıştır (13, 29).

Esmer pigmenti Gram negatif çomaklar ve *Peptostreptococcus* cinsinde penisilin-G'ye direnç oranı daha düşüktür. Esmer pigmentli Gram negatif çomaklarda penisilin-G'ye direnç oranı % 12-% 65, *Fusobacterium* cinsinde % 0-% 13, *Peptostreptococcus* cinsinde % 0-% 37 arasında bildirilmektedir (14, 15, 28). Bu çalışmada ise penisilin-G'ye dirençli bakterilerin oranı esmer pigmentli Gram negatif çomaklarda yaklaşık % 50, *Peptostreptococcus* cinsinde % 44 olarak belirlenmiştir.

Ampisilin ve amoksisiline direnç de penisiline benzer şekilde oldukça yüksektir. *Bacteroides* cinsi için ampisilin direncini Cornick ve ark. (8) % 58, Hill ve ark. (14) % 77-% 91, Horn ve ark. (16) % 89, Mastrantonio ve ark. (21) % 90, Gürler ve Töreci (13) % 63, Töreci ve Gürler (29) % 64, Munro (22) *B.fragilis* grubunda % 83-% 92, diğerlerinde % 23 olarak bildirmişler, bu çalışmada % 72 olarak bulunmuştur. *Peptostreptococcus* cinsinde ise ampisilin direncini Munro (22) % 11, Töreci ve Gürler (29) % 24 olarak bildirmiş, bu çalışmada % 27 olarak bulunmuştur.

Anaerop bakterilere iyi etkili bir penisilin türevi olan piperasiline direnç *Bacteroides* suşlarında % 0-% 30, *B.fragilis*'de % 80-% 95, pigmentli Gram negatif suşlarda % 3 olarak bildirilmiş, bu çalışmada *Bacteroides* suşlarında % 47, *Peptostreptococcus* suşlarında ise % 30 olarak saptanmıştır (7, 8, 10, 12, 17, 25).

Mezlosiline direnç *Bacteroides* cinsinde % 7-% 12 olarak bildirilir, önceki çalışmalarımızda (13, 29) % 30-% 39 olarak bulunmuş iken, bu çalışmada % 57'ye; *Peptostreptococcus* cinsinde % 20 iken % 34'e, azlosiline direnç % 38-% 39 iken bu çalışmada % 60'a, *Peptostreptococcus*'da % 23 iken % 31'e ulaştığı belirlenmiştir (2, 13, 29).

Beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler anaerop bakterilere iyi etkili antimikrobik maddelerdir. Ampisilin+sulbaktam % 0.2-% 33, amoksisilin+klavulanik aside % 3-% 24 arasında değişen direnç oranları verilmiştir (3, 8, 13, 17, 18, 29, 32). Bu çalışmada *Bacteroides* suşlarında % 32-% 40, *Peptostreptococcus* suşlarında ise % 10-% 14 oranında direnç saptanmıştır.

Anaerop bakterilerde 1.jenerasyon sefalosporinlere direnç sonraki jenerasyonlara olandan genellikle daha yüksek bildirilirken bu çalışmada *Bacteroides* cinsi için sefoksitin ve seftizoksim dışındakilerden daha düşük bulunmuştur. Önceki çalışmalarımızda (13, 29) *Bacteroides* suşlarında % 58 ve % 57, *Peptostreptococcus* suşlarında % 21 olarak bulunmuş olan sefalotin direnci bu çalışmada bu iki cins için de % 46 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada denenen 2. jenerasyondan sefuroksime önceki çalışmalarımızda (13, 29) *Bacteroides* suşları için % 55 ve % 54 direnç saptanmışken bu çalışmada % 80; *Peptostreptococcus* suşları için eskiden % 22 direnç saptanmışken bu çalışmada % 30 oranında direnç saptanmıştır.

3. jenerasyon sefalosporinlerden anaerob bakterilere en etkili bir sefamisin olan sefoksitindir. Kullanıma sunulduğu yıllarda sefoksitine dirençli suşlara çok seyrek rastlanmaktayken, son yıllarda yapılan çalışmalar anaerob bakterilerde sefoksitine direncin artmakta olduğunu göstermekte, hiç direnç bildirilmeyen çalışmalar yanında % 35'e kadar direnç bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır (1, 3, 6, 8, 9, 12, 17, 18, 20, 28). Çalışmamızda *Bacteroides* suşlarında % 29, *Peptostreptococcus* suşlarında % 13 oranında sefoksitin direnci saptanmıştır. Çalışmamızda da anaerob bakterilere en etkili 3. jenerasyon sefalosporin olarak bulunan sefoksitini etkinlik sırasında seftizoksim izlemiş, ancak önceki çalışmalarımıza göre anaerob bakterilerde 3. jenerasyon sefalosporinlere genel bir direnç artışı olduğu gözlenmiştir.

İmipenem ve meropenem anaerob bakterilere, özellikle *B.fragilis* grubuna, en etkili beta-laktamlar olarak bildirilmektedir (4, 7, 9, 10, 17, 20). Ancak önceleri dirençli suşa rastlanmazken son yıllarda imipenem ve meropeneme dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Bu çalışmada imipeneme direnç *Bacteroides* suşlarında % 11, *Peptostreptococcus* suşlarında ise % 5 olarak saptanmıştır. Çeşitli kaynaklarda *Bacteroides* suşlarında imipenem direnci % 1-% 5 arasında bildirilmektedir (5, 25).

Anaerob bakterilerde kloramfenikol direncine ender olarak rastlandığı bildirilmektedir (4, 6, 9, 10, 28). Örneğin bir araştırmada bu oran % 5 olarak belirlenmiştir (33). Ancak ülkemizde saptanan oranlar daha yüksektir. Önceki yıllarda Bilim Dalı'mızda yapılan çalışmalarda kloramfenikol direnci % 14 ve % 23 olarak (13, 29), bu çalışmada ise *Bacteroides* cinsinde % 19, *Peptostreptococcus* cinsinde % 13 olarak saptanmıştır.

Önceleri anaerob bakterilere iyi etkili olduğundan anaerob infeksiyonlarda tercih edilen klindamisine direnç her geçen gün daha da artmaktadır. *Bacteroides* suşlarına klindamisinin etkisinin araştırıldığı ve yıllara göre direnç gelişiminin izlendiği bir çalışmada, 1982 yılında % 2-% 3 olan direnç oranının 1984'de % 19.5'e, 1994'de ise % 29'a ulaştığı bildirilmiştir (12). 1989 yılından bugüne kadar yapılan diğer çalışmalarda ise klindamisine direnci için % 3-% 38 arasında değişen oranlar verilmiştir (2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 20, 29). Çalışmamızda *Bacteroides* suşlarının % 35'inin, *Peptostreptococcus* suşlarının % 21'inin klindamisine dirençli olduğu saptanmıştır.

Nitroimidazol türevlerinden metronidazol ve ornidazol anti-protozoal etkilerinin yansısı anaerob bakterilere de (özellikle anaerob Gram negatif bakterilere) oldukça iyi etkisi olan kemoterapötiklerdir. Yakın zamana kadar nitroimidazol direncine seyrek olarak rastlanırken, özellikle İngiltere, Fransa ve ülkemizden dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır (6, 13, 25, 26, 29, 33). İzole ettiğimiz *Bacteroides* suşlarında ornidazol direnci % 7, *Peptostreptococcus* suşlarında ise % 3 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada izole edilen anaerob bakterilerin antimikrobik maddelere direnci literatürde bildirilen üst sınırlar dolayında bulunmuş, kloramfenikol, imipenem ve ornidazol için literatürde bildirilenlerden daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum göz önüne alındığında, Batı ülkelerinde kabul edilen anaerob bakterilerin duyarlılık deneylerinin belirli durumlarda yapılması ilkesinin yurdumuz için geçerli sayılmaması ve özellikle ciddi infeksiyonlardan izole edilen anaerob bakterilerin duyarlılık deneylerinin yapılması gereği ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Aldridge KE, Henderberg A, Sanders CV: In vitro study of the susceptibility of cefoxitin/cefotetan resistant *Bacteroides fragilis* group strains to various other antimicrobial agents, *J Antimicrob Chemother* 26:353 (1990).
- 2- Aldridge KE, Henderberg A: In vitro susceptibility of *Bacteroides fragilis* group strains from abscesses, body fluids, and wound/tissue sources, *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No.702, Berlin, 23-28 June (1991).
- 3- Appelbaum PC, Spangler SK, Shiman R, Jacobs MR: Susceptibilities of 540 anaerobic Gram negative-bacilli to amoxicillin, amoxicillin-BRL 42715, amoxicillin-clavulanate, temafloxacin and clindamycin, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1140 (1992).
- 4- Betriu C, Campos E, Cabronero C, Rodriguez-Avial c, Picaza JJ: Susceptibilities of species of the *Bacteroides fragilis* group to 10 antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 671 (1990).
- 5- Brevil J, Podglajen I, Collatz E, Salmon V, Dublanchet A: Selection in vitro de *Bacteroides fragilis* resistant a l'imipeneme (Imp-R), *Med Mal Infec* 20: 131 (1990).
- 6- Britz ML: Resistance to chloramphenicol and metronidazole in anaerobic bacteria, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl D):49 (1981).
- 7- Bourgault AM, Lamothe F, Hoban DJ, Dalton MT, Kibsey PC, Harding G, Smith JA, Low DE, Gilbert H: Survey of *Bacteroides fragilis* group susceptibility patterns in Canada, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 343 (1992).
- 8- Cornick NA, Cuchural GJ, Snyderman DR, Jacobus NV, Iannini P, Hill G, Cleary T, O'Keefe JP, Pierson C, Finegold SM: The antimicrobial susceptibility patterns of the *Bacteroides fragilis* group in the United States, 1987, *J Antimicrob Chemother* 25:1011 (1990).
- 9- Cuchural JG, Tally PF, Jacobus NV, Cleary T, Finegold SM, Hill G, Iannini P, O'Keefe PJ, Pierson C: Comparative activities of newer  $\beta$ -lactam agents against members of the *Bacteroides fragilis* group, *Antimicrob Agents Chemother* 34:479 (1990).
- 10- Finegold SM: Anaerobic bacteria. Their role in infection and their management, *Postgrad Med* 81: 73 (1987).
- 11- Finegold SM: Anaerobic infections in humans: An overview, *Anaerobe* 1: 3 (1995).
- 12- Garcia-Rodriguez J A: Evolution of antimicrobial susceptibility in isolates of the *Bacteroides fragilis* group from a Spanish University Hospital, A 20 years study, *World Congress on Anaerobic Bacteria and Infections*, Abstract Book s.150, San Juan, Puerto Rico, 5-8 November (1995).
- 13- Gürler N, Töreci K: Resistance to various chemotherapeutics of *Bacteroides* strains isolated from clinical specimens in Istanbul, *ANKEM Derg* 6: 431 (1992).
- 14- Hill BG, Ayers OM, Everett BQ: Susceptibilities of anaerobic Gram negative bacilli to thirteen antimicrobials and  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations, *J Antimicrob Chemother* 28: 855 (1991).
- 15- Hillier SL, Moncla BJ: Peptostreptococcus, Propionibacterium, Eubacterium and other non-sporeforming anaerobic Gram-positive bacteria "PR Murray, E J Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6.baskı" kitabında s.587, ASM Press, Washington (1995).
- 16- Horn R, Lavalée J, Robson HG: Susceptibilities of members of the *Bacteroides fragilis* group to 11 antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2051 (1992).
- 17- Hurflbut S, Cuchural GJ, Tally PF: Imipenem resistance in *Bacteroides distasonis* mediated by a novel  $\beta$ -lactamase, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 117 (1990).
- 18- Jacobs MR, Spangler SK, Appelbaum PC:  $\beta$ -lactamase production,  $\beta$ -lactam sensitivity and resistance to synergy with clavulanate of 737 *Bacteroides fragilis* group organisms from thirty-three US centers, *J Antimicrob Chemother* 26: 361 (1990).

- 19- Konemann E W, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn W C: *Diagnostic Microbiology*, 4. baskı, s. 519, J.B.Lippincott Co., Philadelphia (1992).
- 20- Lee K, Jang I H, Kim J Y, Chong Y: In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group to 14 antimicrobial agents in Korea, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 195 (1992).
- 21- Mastrantonio P, Spigaglia P, Sebastianelli A: Susceptibility patterns and characterization of beta-lactamases in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 475 (1994).
- 22- Munro R: Patterns of resistance to anaerobic organisms in Australia, *Diagn Microbiol Infect Dis* 12: 1595 (1989).
- 23- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria*, 3. baskı, Approved Standard M 11-A3, Vol 13, No. 26, Villanova (1993).
- 24- O'Keefe JP, Venezia FR, Divincenzo CA, Shatzer LK: Activity of newer  $\beta$ -lactam agents against clinical isolates of *Bacteroides fragilis* and other *Bacteroides* species, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 2002 (1987).
- 25- Pelaez MT, Rando C, Coque P, Conde P, Rodriguez-Creixems M, Bouza E: Susceptibility of *Bacteroides fragilis* group over a 3 year period, *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No. 721, Berlin, 23-28 June (1991).
- 26- Pelaez MT, Rando C, Conde P, Coque T, Rodriguez-Creixems M, Cercenado E: High incidence of metronidazole resistance in *Bacteroides fragilis* group (BFG), *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No.1014, Berlin, 23-28 June (1991).
- 27- Rosenblatt JE: Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3. baskı" kitabında s.120, Williams-Wilkins, Baltimore-London-Tokyo (1991).
- 28- Somer-Jousimies HR, Summanen PH, Finegold SM: *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* and other anaerobic gram negative bacteria, "PR Murray, EJ Baron, Pfaller MA, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s.603, ASM Press, Washington (1995).
- 29- Töreci K, Gürler N: İstanbul'da izole edilen anaerob bakterilerin antibiyotiklere ve ornidazol'e duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 6: 354 (1992).
- 30- Wexler HM: Susceptibility testing of anaerobic bacteria: Myth, magic, or method, *Clin Microbiol Rev* 4: 470 (1991).
- 31- Wexler MH, Molitoris E, Finegold SM: Effect of  $\beta$ -lactamase inhibitors on the activities of various  $\beta$ -lactam agents against anaerobic bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1219 (1991).
- 32- Wexler HM, Molitoris E, Finegold SM: In vitro activities of three of the newer quinolones against anaerobic bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 239 (1992).
- 33- Wexler HM, Doern GV: Susceptibility testing of anaerobic bacteria, "P R Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 1350, ASM Press, Washington (1995).