
MIC, MBC Testleri, Rutindeki Önemi ve Uygulamaları

Bülent SÜMERKAN, Selma GÖKAHMETOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Bakterilere uygulanan in vitro duyarlılık testleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının en önemli işlevleri arasındadır. Günümüzde birçok bakteri türü çeşitli sınıflardan antibiyotiklere dirençli hale gelmiştir. Laboratuvarında izole edilen bir *Pseudomonas aeruginosa* suşunun tedavide kullanılan antibiyotiklerden hangisine duyarlı olacağını önceden kestirmek artık kolay değildir. *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri, *Staphylococcus* türleri, *Pseudomonas* türleri, nonfermentatif bakteriler, enterokoklar, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* klinik örneklerden izole edildiklerinde duyarlılık testleri uygulanır. Bu testlerin sonuçları temel alınarak hastanelerde infekte hastaların tedavilerine yön verilir, hastane antibiyotik formüllerleri geliştirilir ve enfeksiyon kontrol politikaları uygulanır^[1,2]. İn vitro duyarlılık testlerinden beklenen, antimikrobiyal tedavi uygulanacak infekte hastalarda, tedaviye yanıtı doğru olarak öngörmemizi sağlamalarıdır. Bu hastalarda antibiyotik tedavisinin seçimi, ilaç dozları ve verilmiş yollarının belirlenmesi için kararlar bu testlerin sonuçlarına bakılarak verilir. Ayrıca yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi in vitro duyarlılık testlerine dayanır. Testlerin klinik izolatlardaki direnci doğru olarak belirlemesi gerekir. Bu amaçla standardize edilmiş veya standart yöntemlerle uyumlu bulunmuş yöntemlerden yararlanılır.

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TEST YÖNTEMLERİ

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında in vitro antibiyotik duyarlılık testleri için kullanılan başlıca iki temel yöntem vardır:

1. Kalitatif duyarlılık testleri
2. Kantitatif duyarlılık testleri

Bu testler antibiyotiklerin bakteriler üzerine inhibitör etkilerini belirleyen testlerdir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları bu metodlardan birini veya birkaçını rutin duyarlılık testleri için seçebilirler. Kalitatif testlerden disk difüzyon (Bauer-Kirby) testi, kantitatif testlerden ise sıvı dilüsyon (mikro ve makro) ve agar dilüsyon testleri günümüzde en güvenilir ve en doğru sonuç veren testler olarak kabul görmüş standart testlerdir^[2]. Yöntemlerin birbirlerine olan üstünlükleri veya üstün olmayan tarafları bir yana, sonuçlar klinisyenlere (zon çapları veya minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerine göre) patojen bakterinin duyarlı, orta ya da dirençli bulunduğu şeklinde bildirilir. Bu bildirim sadece antibiyotiğin bakteri üzerine etkisi ile sınırlı kalmaz, bakterinin antibiyotik üzerine olan bazı önemli etkileri de bildirim içerisinde yer alır (ör: genişlemiş spektrumlu β -laktamaz, indüklenebilir β -laktamaz sentezi).

Bakteriler duyarlı, orta ve dirençli kategorilerine antibiyotik konsantrasyonlarının sınır değerlerine (breakpoint) bakılarak yerleştirilir. Sınır değer konsantrasyonları ($\mu\text{g}/\text{mL}$ veya mg/L olarak ifade edilir) klinik, mikrobiyolojik ve farmakolojik veriler sonucu belirlenmiş bir bakıma keyfi değerlerdir. Bir antibiyotiğin sınır değer konsantrasyonu antibiyotik vücuda normal doz ve yollarla verildiğinde kanda ulaştığı terapötik konsantrasyondur fakat belirlenmesi o kadar kolay değildir^[1,3]. Yapılan çalışmalarda subinhibitör konsantrasyonların da bakteri üremesine ve morfo-

lojisine olumsuz etkileri gösterilmiştir^[4]. Ancak yine de sınır değer, bir antibiyotiğin potansiyel terapötik konsantrasyonudur ve in vitro duyarlılık testlerine dayanmaktadır.

Antibiyotik-mikroorganizma etkileşiminin sonucunu etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerin bir bölümü antibiyotik ile ilgilidir (farmakokinetik, farmakodinamik), bir bölümü ise bakteriye (inokulum yoğunluğu, virulans faktörleri, üreme fazı) ve konağa (enfeksiyon bölgesi, ko-morbid koşullar, kemotaksis, fagositoz) özgüdür. İn vitro duyarlılık testleri antibiyotiklerin etkisini çoğu kez statik bir test ortamında belirler. Burada belirli bir sıcaklık, nem, pH, atmosfer koşullarında belirli bir bakteri yoğunluğuna (10^4 - 10^6) uygulama yapılır. Oysa in vivo şartlarda bakteri sayısı çok daha fazla (10^9) olabilir ve bakteriler antibiyotiğin dalgalanan konsantrasyonları ile karşılaşır^[5]. Ortam tüpler, kuyucuklar veya agarda olduğu gibi statik olmayıp aksine çok dinamikdir.

KALİTATİF TEST SONUÇLARININ KLİNİK YANITA ETKİLERİ

İN vitro testlerin klinik yanıt etkisini araştıran fazla sayıda araştırma yoktur^[6]. Kalitatif duyarlılık testlerinin antibakteriyel tedaviyi hangi yönde etkilediğini tespit etmek amacıyla Lorian ve arkadaşları antimikrobik tedavi alan 500 hastaya ait kayıtları incelemişlerdir^[7]. İkiyüzdoksansekiz hastadan izole edilen enfeksiyon etkenlerine in vitro duyarlılık testi uygulanmış, 271 hastaya test sonuçlarına göre uygun antibiyotik, buna karşılık 27 hastaya ise test sonuçlarında bakterinin dirençli olduğu antibiyotik verildiği saptanmıştır. İlk grupta hastaların %81'inde klinik iyileşme belirlenirken, ikinci grupta bu oran %3 olarak bulunmuştur. Kalitatif testlerle saptanan in vitro direnç olumsuz bir klinik yanıtın iyi bir habercisidir. İn vitro duyarlılık ise başarılı bir tedavi ile iyi bir korelasyon gösterir ancak tedaviyi her zaman garanti etmez. Ayrıca kalitatif testler anaerob bakterilere veya geç ve güç üreyen bakterilere uygulanmaz.

KANTİTATİF DUYARLILIK TESTLERİ (MIC, MBC, SERUM BAKTERİSİD TESTLER)

A. MIC Belirleyen Testler

MIC belirleyen testler antimikrobik ajanların bakteriyostatik veya inhibitör etkilerini saptayan testlerdir. Klinik uygulamada MIC kemoterapiyi yönlendirmede genellikle yeterlidir. İn vivo antimikrobik etki de başarılı, antibiyotiğin daha çok bakteriyostatik etkisi ile sayısı sınırlandırılmış bakterilerin konak savunma mekanizmaları ile kuşatılmaları ve öldürülmesine bağlıdır. Klinik mikrobiyoloji, klinik farmakolo-

ji ve enfeksiyon hastalıkları ile ilgili literatür antibiyotiklerin etkilerini araştırmak ve tedavideki uygulama kriterlerini yerleştirmek için MIC verilerini kullanır.

Yöntemler

1. Agar dilüsyon

Agar dilüsyon testi, test edilecek antibiyotik konsantrasyonlarının geometrik bir artış göstererek (iki kat artarak) agar katılaşmadan besiyerine katılması ve bu şekilde hazırlanmış besiyerleri yüzeyine belirli sayıda (genellikle 10^4) bakterinin inokülasyonu ile yapılır. Amaç bakteri üremesini engelleyen en düşük konsantrasyonu yani MIC'i belirlemektir. Bu yöntemle aynı anda çok sayıda bakteri test edilebilir ($36'$ ya kadar). Özellikle anaerob bakteriler ile sıvı besiyerlerinde çabuk otolize uğrayan *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis* gibi bakterilere uygulanır. Ticari olarak bulunmaz. Laboratuvarların bizzat hazırlamaları gerekir ve raf ömürleri uzun değildir^[8].

2. Sıvı dilüsyon

Sıvı dilüsyon yönteminde deney tüpleri (veya mikroplyet kuyucukları) belli sayıda bakteri katılımı sıvı bir besiyeri ile (genellikle katyon ayarlı Mueller-Hinton Broth) antibiyotik içeren sıvı besiyerinin eşit hacimleriyle doldurulur. Burada da antibiyotik konsantrasyonları geometrik olarak artar. Yöntemin amacı bakteri üremesini inhibe eden en düşük konsantrasyonu belirlemektir.

Sıvı dilüsyon yöntemleri makro ve mikrodilüsyon şeklinde uygulanabilir.

a. Makrodilüsyon: Sıvı dilüsyon yönteminin en az 2 mL hacim içerisinde yapılmasıdır. İnokülasyondan sonra bakteri sayısı 5×10^5 CFU/mL olmalıdır.

b. Mikrodilüsyon: Sıvı dilüsyon yönteminin en fazla 500 µL kapasiteli mikrotitrasyon kuyucuklarında yapılmasıdır. Genelde 100 µL hacimde yaklaşık bakteri sayısı kuyucuk başına 5×10^4 CFU'dur^[8-10].

Yukarıda belirtilen yöntemler standart yöntemlerdir. MIC belirlemek için bunların dışında antibiyotik gradyent yöntemleri (spiral gradient endpoint), Flow Cytometer, E test (Epsilometer, AB Biodisk, Sweden) gibi yöntemlerle MIC belirlenebilir^[11,12].

1980 yılında ABD'de laboratuvarların %80'i kalitatif testler kullanırken 1991'e gelindiğinde %73'ü kantitatif test kullanır hale gelmiştir^[5]. Yarı otomatik mikrodilüsyon metodları ticari olarak üretilmiş, ayrıca bakteri identifikasyonunu da duyarlılık testleri ile

eş zamanlı yapabildiği cihazlar piyasaya sunulmuştur^[13]. Ülkemiz için elimizde tam veri olmamakla beraber bazı üniversite ve eğitim veren devlet hastanelerinde ve özel hastanelerde bu sistemlerden yararlanılmaktadır. Antibiyotik duyarlılığında gerçekten MIC tayini o kadar önemli midir? Gerber ve Craig'ın çalışmasına bakıldığında tedavide başarısızlık oranları ile sefoperazon MIC'leri arasındaki ilişki ilginçtir^[14]. Sefoperazon tedavisi verilen 276 infekte hasta incelenmiş; MIC değeri 1 µg/mL ve altında olanlarda tedavide başarısızlık %4, MIC'i 2 µg/mL olanlarda %8, MIC'i 4 µg/mL olanlarda %17, MIC'i 8 µg/mL olanlarda %15, MIC'i 16 µg/mL olanlarda %16, MIC'i 32 µg/mL olanlarda %32 olarak bulunmuştur. Açıkça görülmektedir ki MIC yükseldikçe tedaviye yanıt oranı, MIC duyarlı sınırlar içerisinde kalsa da, azalmaktadır (sefoperazon için MIC sınır değerleri: MIC ≤ 16 µg/mL, duyarlı; MIC ≥ 64 µg/mL, dirençli).

Gram negatif bakteri enfeksiyonu olan ve siprofloksasin verilen 50 hastada tedaviye yanıt verenlerde ortalama MIC değeri 0.08 µg/mL bulunurken, tedaviye yanıt alınamayanlarda ortalama MIC değeri 0.58 µg/mL bulunmuştur^[15]. Kantitatif duyarlılık testlerinin daha kesin hatta daha faydalı bilgi sağladıkları aşikardır. Ancak zaman alıcı ve uygulanmalarını güçtür. Pratik olanları (örneğin E test, yarı veya tam otomatize cihazlar) ise pahalı tekniklerdir^[16].

Kantitatif testler patojen mikroorganizmaları, duyarlı ve dirençli kategorilerine ayırabilmelerinin yanı sıra MIC'lerin belirlenmesi ile tedaviye klinik yanıtın nasıl bir seyir göstereceğinin anlaşılmasına da yardımcı olabilir. Ayrıca anaerob bakterilerde kalitatif duyarlılık testleri henüz standardize olmamıştır ve bu cinsten bakterilerde duyarlılık ancak kantitatif testler ile saptanabilir. Yine bazı geç ve güç üreyen bakteri-

lerde kalitatif testler uygulanamaz ve bu bakterilerde ancak kantitatif testlerle duyarlılık belirlenebilir (Tablo 1).

B. Bakterisid Duyarlılık Testleri

Bakterisid etkileri olan bazı antibiyotiklerin (aminoglikozidler, β-laktamlar) bazı durumlarda öldürme etkilerinin araştırılması gerekebilir. Bunun için MBC, serumun bakterisid titresi, zaman-ölüm eğrisi gibi yöntemler kullanılabilir^[1]. Genelde bakterisid antibiyotikler için MIC ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBC) değerleri birbirine eşit veya yakın değerlerdir. Buna karşılık bakteriyostatik ilaçlarda MBC değeri MIC değerinin çok fazla üzerindedir. Bazı antibiyotikler bakterisid olmalarına karşın, sayıları çok fazla olmamakla beraber bazı bakteri türleri bu antibiyotiklere tolerans gösterirler. Bakteriyel tolerans çok karmaşık bir kavram olmakla birlikte kabaca MBC/MIC ≥ 32 olduğunda suşun o antibiyotiğe toleran olduğu söylenir. Enterokok, streptokok, stafilokok, *Listeria*, *Lactobacillus* ve *Clostridium* türleri arasında toleran suşlar olabilir^[1,17].

Terapötik etkiyi öngörmek amacıyla in vitro bakterisid testlerin gücü hem klinik hem de deneysel enfeksiyon modellerinde araştırılmıştır. Antibiyotik tedavisine refrakter olan enfeksiyonlar bir çok çalışmanın odağını oluşturmuştur. Bu enfeksiyonlar arasında endokardit, menenjit ve osteomyelit sayılabilir. Bunlar antibiyotik enfeksiyon bölgesine penetrasyonu ve konak cevabının enfeksiyon bölgesinde sınırlı olmalarıyla birbirine benzeyen enfeksiyonlardır.

Bakterisid testler başlıca üç grupta incelenebilir: MBC, serum bakterisid testler ve zaman-ölüm eğrisi. Zaman-ölüm eğrileri ile ilgili deneyler oldukça zahmetlidir, rutinde kolay uygulanabilecek yöntemler olmadıklarından bu yazıda bahsedilmeyecektir.

Tablo 1. Antibiyotik duyarlılıkları kantitatif testlerle belirlenen bakteriler

- | | |
|--|---|
| • Anaerob bakteriler | • Endokardit etkeni olan bakteriler |
| • <i>Campylobacter</i> spp. | • Piridoksal bağımlı streptokoklar |
| • <i>Listeria monocytogenes</i> ¹ | • <i>Brucella</i> spp. ³ |
| • <i>Neisseria meningitidis</i> | • <i>Moraxella catarrhalis</i> ⁴ |
| • <i>Nocardia</i> spp. | • <i>Corynebacterium</i> spp. |
| • <i>Streptococcus pneumoniae</i> ² | |

¹-Ampisilin ve penisilin için disk difüzyon kullanılabilir

²-Özellikle menenjit etkeni olduğunda

³-Tedavide kullanılan antibiyotiklere henüz direnç problemi yoktur

⁴-Rutinde beta-laktamaz araştırılması yeterlidir

1. MBC belirleyen testler: Bir antibiyotiğin bir bakteri için MBC'si, sıvı dilüsyon yöntemlerinden biriyle MIC'i belirlendikten sonra ölçülebilir. Gözle görünür üremenin olmadığı tüp ya da kuyucuklardan kantitatif subkültürler yapılarak belirlenir. Tarif olarak, MBC başlangıçta varolan bakteri sayısının %99.9'unu azaltabilen antibiyotik konsantrasyonu- dur. MIC belirlendikten sonra gözle üreme görülme- yen tüplerden 100 µL, kuyucuklardan ise 10 µL alınır ve katı besiyerlerine yayılarak subkültür yapılır. Besiyerleri bir gece 35°C'de inkübasyona bırakılır. Başlangıç inokulumu 1×10^5 CFU/mL ise %99.9'luk bir azalma, ortamda 100 CFU/mL bakterinin canlı olarak kalması anlamına gelir. İşte bunu sağlayan antibiyotik konsantrasyonu MBC olarak adlandırılır. Yüz CFU/mL'lik bir popülasyondan 10 µL alındığında tek bir bakteri kolonisinin üremesi beklenir. Pratikte başlangıç inokulumları 5×10^5 CFU/mL olduğundan, 3-9 arasında koloninin üremesine meydan veren konsantrasyon MBC olarak kabul edilir^[18].

Pratik nedenlerden dolayı MBC sıvı besiyerlerinde yapılır. Bununla beraber agar besiyerinde yapılan yöntemler de vardır. Bunun için agar yüzeyinde koloni oluşturmayan ancak canlı kalan bakteriler bir "Millipore" filtre aracılığı ile antibiyotikli besiyerinden antibiyotiksiz besiyerine transfer edilerek bir gecelik inkübasyona bırakılır. Meydana gelen koloniler sayılır ve MBC belirlenir^[18].

Bakterisid testler için pek az endikasyon vardır. Yeni bir antibiyotik değerlendirildiğinde MBC kabul gören bir parametre olmakla beraber klinik değeri tartışmalıdır. Rutinde çok ender durumlarda antimikrobik ajanın bakterisid etkisini ölçmeye ihtiyaç duyulur. Bu durumlardan biri, tartışmalı da olsa bakteriyel endokardittir. Bakteriyel endokardit sözkonusu olduğunda infeksiyonun tedavisi için bakterisid tedavi gerekir. Uygun in vitro inhibitör aktivite göstermelerine rağmen bakteriyostatik ajanlarla tedavi edilen hastalarda yüksek relaps oranları görülmüştür. Bakteriyel endokardit olgularında etiyolojik ajan izole edildiğinde tedavide kullanılabilecek antibiyotikler için MIC ve MBC değerleri belirlenmesi önerilmektedir^[18]. Disk diffüzyon ile yapılacak duyarlılık testleri burada uygun değildir. Bakteriyel endokardit etkenleri arasında viridans streptokoklar, diğer streptokoklar (*S. pyogenes* dahil) ve nonenterokok grup D streptokoklar (*S. bovis*) penisiline duyarlı bakterilerdir (MIC ≤ 0.1 µg/mL). Ancak viridans streptokoklarda penisilin direnci %15-20 dolaylarındadır. *S. mutans* suşlarında ise %15 oranında yüksek MBC (1.25-50 µg/mL) sözkonusudur. Piridoksal ba-

ğımlı (nutritionally dependent) streptokokların (*S. defectivus*, *S. adjacens*) hemen hepsi toleran suşlardır^[18]. Endokardit etkeni olduklarında streptokoklar için direnç sınır değeri MIC ≥ 0.5 µg/mL'dir. Viridans streptokoklarda MIC ≥ 0.5 µg/mL olduğunda, infeksiyöz endokardit etken enterokok gibi düşünülerek tedavi protokolü seçilir. Bakteriyel endokardit dışında tedaviye dirençli osteomyelitte, granülositopenik hastaların bakteriyemilerinde, immün sistemi baskılanmış hastaların ağır infeksiyonlarında MBC tayini gerekebilir.

2. Serum bakterisid testler: Serum bakterisid testler hasta serumunda bulunan bir antibiyotiğin hastayı infekte eden organizmayı inhibe etme veya öldürme yeteneğini belirleyen testlerdir. Test, antimikrobiyal tedavi sırasında hastadan alınan serumun seri dilüsyonları ile hastadan izole edilen patojeni in vitro karşılaştırmayı amaçlar. Bir bölü sekiz ve üzerindeki serum bakterisid titrelerinin uygun bir bakterisid titre olduğu düşünülür. Bu testler de yine en sık bakteriyel endokarditte kullanılır. Amaç terapötik etkiyi değerlendirmektir. Test sadece patojenin duyarlılığını ortaya çıkarmaz. Antibiyotiğin emilimi, eliminasyonu ve serum proteinlerine bağlanması hakkında fikir verir. Ayrıca kombine verilmiş antibiyotiklerin sinerjistik ya da antagonist olup olmadığını belirler. Deneysel hayvan modellerinde serum bakterisid titrelerinin prognozla ilişkisi gösterilmiştir. Tavşanlarda oluşturulan streptokoksik endokarditte, 1:8'lik bir titre ile infekte kapaklar sterilize olurken, 1:4'lük titrede tedavi başarısızlıkla sonuçlanmıştır^[20]. Bu konuda yapılmış prospektif, çok merkezli ve iyi standardize edilmiş tek çalışma Weinstein ve arkadaşlarının çalışmasıdır^[21]. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 1:64 ve üzerindeki tepe serum bakterisid titreleri olan hastalarda bakteriyolojik eradikasyon %100 olmuştur.

Bakterisid etkiyi ölçen testler konak cevabının fazla rolünün olmadığı endokardit, osteomyelit ve menenjit gibi infeksiyonlarda veya konak savunma mekanizmasının bozulduğu durumlardaki ağır infeksiyonlarda önemli olabilecek testlerdir^[21,22] (Tablo 2).

Menenjit, sepsis, endokardit gibi infeksiyonlar ile sayıları giderek artan immün sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan infeksiyonlar hasta yaşamını tehdit eden ciddi klinik tablolardır. Bu infeksiyonlardan izole edilen etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları kantitatif yöntemlerle belirlenmelidir. Bir yanda disk diffüzyon yöntemi gibi son derece pratik, uygulaması kolay ve ucuz bir yöntem öte yanda uygulaması kolay olmayan, kolay olanları da pahalı olan kantita-

Tablo 2. Etkenlerine MBC Araştırılacak İnfeksiyonlar

- Enterokok, psödomonas, MRSA, koagülaz negatif stafillokok, piridoksal bağımlı streptokok endokarditi
- Tedaviye dirençli osteomyelit
- Granülositopenik hastaların bakteriyemik infeksiyonları

tif duyarlılık yöntemlerinin varlığı biraz karmaşaya neden olmaktadır. Bu koşullar altında günümüz klinik mikrobiyoloji laboratuvarları hem kalitatif hem de kantitatif duyarlılık yöntemlerini içeren uygun donanımlara sahip olmalı, klinik-laboratuvar işbirliği doğrultusunda uygun duyarlılık testleri seçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Johnson CC. In vitro testing: Correlations of bacterial susceptibility, body fluid levels and effectiveness of antibacterial therapy. In: Lorian V (ed). Antibiotics in Laboratory Medicine. Fourth edition, Baltimore: Williams Wilkins, 1996:813-34.
2. Jorgensen JH, Sahm DF. Antimicrobial susceptibility testing: General considerations. In: Murray P, Baron E, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1995:1277-80.
3. Sümerkan B. Antibiyotik duyarlılık testleri ve standardizasyonu. FLORA, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 1996;1:24-30.
4. Gemmell CG, Lorian V. Effects of low concentrations of antibiotics on bacterial ultrastructure, virulence, and susceptibility to immunodefenses: Clinical significance. In: Lorian V (ed). Antibiotics in Laboratory Medicine. Fourth edition, Baltimore: Williams Wilkins, 1996:397-452.
5. Craig WA. Qualitative susceptibility tests versus qualitative and MIC tests. Diagn Microbiol Infect Dis 1993;16:231-6.
6. Doern GV, Vautour R, Gaudet M, Levy B. Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. J Clin Microbiol 1994;32:1757-62.
7. Lorian V, Burns L, Ernst I. Predictive value of susceptibility tests for the outcome of antibacterial therapy. J Antimicrob Chemother 1990;25:175-81.
8. Tilton RC, Howard BJ. Antimicrobial susceptibility testing. In: Howard BJ (ed). Clinical and Pathogenic Microbiology. First edition, St. Louis: The C.V. Mosby Company, 1987:121-56.
9. Phillips I. Reports of ESCMID Working party on susceptibility testing. Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 1997;1-8.
10. NCCLS: Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Fourth Edition; Approved Standard. NCCLS document M7-A4. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087, 1997.
11. Hill GB, Schalkowsky S. Development and evaluation of the spiral gradient endpoint method for susceptibility testing of anaerobic gram-negative bacilli. Rev Infect Dis 1990;12 (Suppl. 2):200-9.
12. Bolmström A, Arvidson S, Ericsson M, Kalsson A. A novel technique for direct quantification of antimicrobial susceptibility of microorganisms. 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract No. 1209, Los Angeles, 1988.
13. Ferraro MJ, Jorgensen JH. Instrument-based antibacterial susceptibility testing. In: Murray P, Baron E, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1995:1379-84.
14. Gerber AV, Craig WA. Worldwide clinical experience with cefoperazone. Drugs 1981;22 (Suppl 1):108-18.
15. Peloquin CA, Cumbo TJ, Nix DE, Sands MF, Schentaag JJ. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Arch Intern Med 1989;149:2263-73.
16. Jorgensen JH. Selection criteria for an antimicrobial susceptibility testing system. J Clin Microbiol 1993;31:2841-4.
17. Töreci K. Bakterilerde antibiyotik toleransı. İnfeksiyon Hastalıkları 92. Editörler: Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H. Birinci baskı, İstanbul: Yüce Yayınları, 1992:39-58.
18. Acar JF, Goldstein FW. Disk susceptibility test. In: Lorian V (ed). Antibiotics in Laboratory Medicine. Fourth edition, Baltimore: Williams Wilkins, 1996:1-51.
19. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, Fourth edition, New York: Churchill Livingstone, 1996:740-83.
20. Carrizosa J, Kaye D. Antibiotic concentrations in serum, serum bactericidal activity, and results of therapy of streptococcal endocarditis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 1977;12:479-83.
21. Weinstein MP, Stratton CW, Ackley A, et al. Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a prognostic indicator in infective endocarditis. Am J Med 1985;78:262-9.
22. Sculier JP, Klastersky J. Significance of serum bactericidal activity in gram-negative bacillary bacteremia in patients with and without granulocytopenia. Am J Med 1984;76:429-35.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Bülent SÜMERKAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
KAYSERİ

Makalenin Geliş Tarihi: 21.01.1998 Kabul Tarihi: 10.02.1998