
Nozokomiyal Gram-Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu ve Kromozomal Beta-Laktamaz Varlığının Araştırılması

Özlem TÜNGER*, Ayşe SİVREL ARISOY*, Beril ÖZBAKKALOĞLU**, Hörü GAZİ**

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

ÖZET

Hastane enfeksiyonu etkeni gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve indüklenebilir beta-laktamaz (İBL) üretimine bağlı antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi hem tedavi başarısı hem de hastane direnç paterninin bilinmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nde 4 yıllık süre içinde soyutlanan 239 nozokomiyal gram-negatif bakteride GSBL ve indüklenebilir beta-laktamaz varlığı araştırılmıştır. GSBL saptamak için çift disk sinerji, İBL saptamak için direkt indüksiyon testi kullanılmıştır. Geniş spektrumlu sefalosporinler, aztreonam, sefoksitin ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli, imipeneme duyarlı bakteriler ise stabil dereprese mutant olarak kabul edilmiştir. *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinin %41.7'si, *Escherichia coli* kökenlerinin %13.4'ü ve *Enterobacter* spp. kökenlerinin %4.8'inde GSBL, *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin %48.5'i, *Enterobacter* spp. kökenlerinin %19.0'unda İBL üretimi saptanmış, *Citrobacter* spp. kökenlerinin %20.0'si, *Enterobacter* spp. kökenlerinin %14.3'ü, *P. aeruginosa* kökenlerinin %12.1'inin ise stabil dereprese mutant olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Çift disk sinerji testi, Direkt indüksiyon testi, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, İndüklenebilir beta-laktamaz, Nozokomiyal gram-negatif bakteri, Stabil dereprese mutant

SUMMARY

Investigation of Extended Spectrum and Chromosomal Beta-Lactamases in Nosocomial Gram-Negative Bacteria

Determination of resistance rates due to extended spectrum beta-lactamases (ESBL) and inducible beta-lactamases in nosocomial gram-negative bacteria is important both for the successful management of the patient and the survey of antibiotic resistance pattern within the hospital. In this study ESBL and inducible beta-lactamase activity in two hundred thirty-nine, gram-negative bacteria isolated from nosocomial infections in Celal Bayar University Hospital during four years were examined. ESBL and inducible beta-lactamase activity

were investigated by double disk synergy and direct induction tests, respectively. The bacteria resistant to broad spectrum cephalosporins, aztreonam, cefoxitin, beta-lactamase inhibitors and sensitive to imipenem were accepted as stabile derepressed mutant. IBL activity was detected as 48.5% in *P. aeruginosa* and 19.0% in *Enterobacter* spp. while there was ESBL activity in 41.7%, 13.4%, 4.8% of *K. pneumoniae*, *E. coli* and *Enterobacter* spp, respectively. Rates of stabile derepressed mutant was also determined 20.0% in *Citrobacter* spp, 14.3% in *Enterobacter* spp. and 12.1% in *P. aeruginosa*.

Key Words: Direct induction test, Double disk synergy test, Extended spectrum beta-lactamases, Inducible beta-lactamases, Nosocomial gram-negative bacteria, Stabile derepressed mutant

Günümüzde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde, en önemli mekanizma beta-laktamaz enzim üretimidir^[1]. Başlangıçta *Staphylococcus aureus*'da saptanan beta-laktamazlar, daha sonra başta *E. coli* olmak üzere diğer gram-negatif bakterilerde de gösterilmiştir. Tıpta yeni beta-laktam antibiyotiklerin üretilmesindeki gelişmelere bakteriler de, yeni beta-laktamaz üretimi ile yanıt vermişlerdir. Beta-laktamazlar ilk olarak 1970 yılında Richmond ve Jack, son olarak da 1995'de Bush, Jacoby, Medeiros tarafından fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılmışlardır^[2]. Beta-laktamaz enzimleri kromozomal veya plazmid kaynaklı olabilir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) plazmidik, induklenebilir ve yapısal (konstitütif) beta-laktamazlar ise kromozomal kaynaklıdır.

Beta-laktamazlara bağlı direnç, rutin duyarlılık yöntemleriyle gösterilemeyebilir ve yanlış antibiyotik duyarlılık sonuçlarıyla karşılaşılabilir^[3,4]. Örneğin, GSBL üreten suşlar seftriakson ve sefotaksim gibi geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama in vitro koşullarda duyarlı bulunabilir. Ayrıca, İBL üreten suşlar antibiyotik duyarlılık testlerinde duyarlı bulunsalar bile, neden oldukları infeksiyonların tedavisi stabil dereprese mutantların oluşabilmesi nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanabilir^[1,4,5]. Bu nedenlerle tedavisi zor, pahalı ve mortalitesi yüksek olan hastane infeksiyonlarına neden olan bakterilerde GSBL ve İBL tipi beta-laktamazlara bağlı antibiyotik direncinin varlığı, hem epidemiyolojik hem de tedavi başarısı yönünden araştırılmalıdır^[6]. Sunulan bu çalışmada, hastanemizdeki hastane infeksiyon etkeni gram-negatif bakterilerde GSBL ve İBL üretim sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Celal Bayar Üniversite Hastanesi'nde 1996 yılından bu yana CDC kriterlerine göre tanımlanan hastane infeksiyonlarından etken olarak soyutlanan toplam 239 gram-negatif bakteri çalışmaya alındı^[7]. *Acinetobacter* suşları, beta-laktamaz üretimi ile antibiyotik duyarlılık testleri arasındaki ilişki kesin ola-

rak standardize edilemediği için çalışma dışı bırakıldı. Bakterilerin tanımlanmasında biyokimyasal testlerin yanı sıra API 20E ve API 20NE (Bio Mérieux, Fransa) sisteminden de yararlanıldı^[8]. Bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" M100-S9 önerilerine uygun olarak disk difüzyon testiyle yapıldı^[9]. Enterobacteriaceae üyeleri için ampisilin (AMP), sefazolin (CZ), amoksisilin-klavulanik asit (AMC), sefuroksim (CXM), sefotaksim (CTX), seftriakson (CRO), sefoksitin (FOX), piperasilin (PIP), gentamisin (GN), amikasin (AK), siprofloksasin (CIP), imipenem (IMP) ve trimetoprim/sulfametoksazol (SXT) duyarlılıkları; *Pseudomonas aeruginosa* için seftazidim (CAZ), sefoperazon (CFP), sefepim (FEP), sefoksitin, aztreonam (ATM), imipenem, gentamisin, amikasin ve siprofloksasin duyarlılıkları araştırıldı. Çalışmada standart suş olarak *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı.

Bakterilerin GSBL üretimi çift disk sinerji testi ve NCCLS'in önerdiği belli antibiyotiklerin (CAZ, CRO, ATM) zon çapları ölçülerek araştırıldı. Bunun için McFarland 0.5 bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonlarından Mueller Hinton agara yüzeyel ekim yapıldı. Daha sonra 20 µg AMC diski çevresine merkezler arası uzaklıkları 30 mm olacak şekilde 30 µg'lık CAZ, CTX ve ATM diskleri (Oxoid) yerleştirildi. Plaklar 35°C'de, aerob koşullarda, 18 saat inkübe edildikten sonra CAZ, CRO ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru belirgin olarak genişlemesi veya diskler arasındaki bölgede bir inhibisyon alanının gözlenmesi GSBL pozitif olarak değerlendirildi^[10-13]. Zon çapları sinerji belirlenemeyecek kadar dar olduğunda diskler arası mesafe 20 mm'ye indirilerek test tekrarlandı. *Proteus* suşlarında ise büyük inhibisyon zonları sinerjinin görülmesini engelleyebileceğinden diskler arası mesafe 40 mm'ye çıkartıldı^[13-15]. Sinerjinin saptanmadığı, ancak geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli, AMC ve FOX'a duyarlı suşlar da GSBL pozitif olarak kabul edildi^[1,2,15]. NCCLS, *K. pneumo-*

niae ve *E. coli* kökenleri için bazı geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonam diskleri çevresinde oluşan zon çaplarının, GSBL üretimi konusunda ön fikir verebileceğini belirtmektedir. Bu sınırlar seftazidim için ≤ 22 mm, sefotaksim ve aztreonam için ≤ 27 mm'dir ve bu değerler aynı komite tarafından önerilen ölçülere göre duyarlı olduğu kabul edilmesi gereken sınırları da kapsamaktadır (disk difüzyon testinde duyarlılık sınırları seftazidim için ≥ 18 mm, sefotaksim için ≥ 23 mm ve aztreonam için ise ≥ 22 mm)^[9]. Bu nedenle çalışmada aztreonam ve sefalosporin diskleri çevresinde oluşan zon çapları da kaydedildi.

İndüklenebilir beta-laktamaz üretimini saptamada direkt indüksiyon testi kullanıldı. Bunun için ortaya indükleyici olarak FOX, bunun çevresine merkezler arası uzaklık 30 mm olacak şekilde sırasıyla CTX, IMP, CFP, CAZ ve ATM diskleri yerleştirildi. ATM ve geniş spektrumlu sefalosporin inhibisyon zonlarının, FOX ve IMP disklerine bakan yüzlerinde 4 mm'nin üzerinde daralma saptanması İBL pozitif olarak değerlendirildi. Disk aralıkları GSBL testinde olduğu gibi modifiye edildi. İndüksiyon testi negatif, ancak geniş spektrumlu sefalosporinler, ATM, FOX ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli, IMP'ye duyarlı bakteriler stabil dereprese mutant olarak kabul edildi^[13,15].

BULGULAR

Çalışmaya alınan 239 bakterinin türlere ve beta-laktamaz üretimine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

GSBL saptanan 20 *K. pneumoniae*'nin 15'inde, 11 *E. coli*'nin 9'unda GSBL varlığı sadece çift

disk sinerji testiyle, diğer bakterilerde ise geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç ve AMC ile FOX duyarlılığına göre belirlenebilmiştir. Ayrıca NCCLS'in belirlediği antibiyotik duyarlılık sınırları dikkate alındığında (CAZ için ≥ 18 mm, CTX için ≥ 23 mm, ATM için ≥ 22 mm), çalışmamızda yukarıdaki yöntemlerle GSBL üretimi gösterilen *K. pneumoniae* kökenlerinden seftazidim için 5'inin, sefotaksim için 11'inin, aztreonam için de 10'unun inhibisyon çaplarının NCCLS'in belirlediği duyarlı, ancak kuşkuyla GSBL zon sınırları içinde yer aldığı saptanmıştır. Bu sayılar *E. coli* (n= 11) kökenleri için sırasıyla 2, 5, 3 ve *Enterobacter* spp. (n= 1) kökenleri için ise sırasıyla 0, 1, 1 olarak bulunmuştur.

İndüklenebilir beta-laktamaz ve GSBL üreten tüm bakterilerde imipeneme direnç saptanmamış, 4 *P. aeruginosa* ve 2 *K. pneumoniae* suşunda siprofloksasine direnç gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Genetik orjinleri ve yayılım özellikleri nedeniyle GSBL ve İBL'lere bağlı direnç, hastane infeksiyonlarının tedavisindeki başarısızlık nedenleri arasında büyük bir yer tutmaktadır^[16]. Plazmid kaynaklı olan GSBL enzimleri aynı türlere ve diğer tür bakterilere hızla yayılabilmektedir. Ayrıca, İBL üreten suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisine geniş spektrumlu sefalosporinlerle devam edilmesi durumunda stabil dereprese mutantlar oluşmakta ve bunlar hızla hastane florasına yerleşmektedir^[1,5,6]. Aynı seleksiyon GSBL üreten suşlar için de geçerlidir. Yapılan bir çalışmada seftazidim kullanımının fazla olduğu birimlerde, bu antibiyotik kullanımının kısıtlanmasıyla birlikte GSBL üreten *K. pneumoniae* infeksiyon-

Tablo 1. Çalışmaya alınan bakterilerin türlere ve beta-laktamaz üretimine göre dağılımı

Etken	n (%)*	İBL	Stabil dereprese mutant	GSBL (%)**
• <i>Escherichia coli</i>	82 (34.3)	-	-	11 (13.4)
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66 (27.6)	32 (48.5)	8 (12.1)	-
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	48 (20.1)	-	-	20 (41.7)
• <i>Enterobacter</i> spp.	21 (8.8)	4 (19.0)	3 (14.3)	1 (4.8)
• <i>Proteus</i> spp.	11 (4.6)	-	-	-
• <i>Citrobacter</i> spp.	5 (2.1)	-	1 (20.0)	-
• <i>Serratia</i> spp.	3 (1.3)	-	-	-
• <i>Morganella</i> spp.	2 (0.8)	-	-	-
• <i>Salmonella</i> spp.	1 (0.4)	-	-	-
• Toplam	239	36 (15.1)	12 (5.0)	32 (13.4)

* Sütun yüzdesi, ** Satır yüzdesi, İBL: İndüklenebilir beta-laktamaz, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

larının sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir^[17]. Bu nedenle hastane infeksiyonlarına neden olan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları ile direnç paternlerinin bilinmesi ve izlenmesi ile direnç gelişimini engellemek mümkün olabilir.

Antibiyotik kullanımıyla yakından ilişkili olan beta-laktamazlara bağlı direnç oranları, antibiyotik kullanım özelliklerine bağlı olarak ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye ve aynı hastane içindeki birimden birime değişiklik göstermektedir. Ülkemizde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda GSBL oranı *K. pneumoniae* kökenleri için %5-60, *E. coli* kökenleri için %0-30 arasında değişmektedir^[18-24]. *P. aeruginosa* kökenleri için ise kromozomal kökenli beta-laktamaz üretim oranları %60-95 arasında olduğu yayınlanmıştır^[22-26]. Çalışmamızda GSBL oranı *K. pneumoniae* kökenlerinde %41.7, *E. coli* kökenlerinde %13.4, *Enterobacter* spp. kökenlerinde ise %4.8 olarak saptanmıştır. İBL oranı *P. aeruginosa* kökenlerinde %48.5, *Enterobacter* spp. kökenlerinde %19; stabil dereprese mutant oranları ise *P. aeruginosa* kökenlerinde %12.1, *Enterobacter* spp. kökenlerinde %14.3, *Citrobacter* spp. kökenlerinde %20 olarak bulunmuştur.

Çalışmalarda bildirilen yüksek oranlar, bunların rutin olarak araştırılması gerekliliğini göstermektedir. Ancak her zaman beta-laktamazlara bağlı direnç, rutin antibiyotik duyarlılık testleriyle saptanamayabilir. Örneğin TEM-7, TEM-10 ve TEM-26 gibi GSBL enzim tiplerini salgılayan bakteriler in vitro koşullarda üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı bulunabilirler. Bu yalnızca duyarlılık sonuçlarını dışlayabilmek ve beta-laktamaz varlığını belirleyebilmek için geliştirilmiş standart testler vardır. Gram-negatif bakterilerin ürettiği beta-laktamazların genişlemiş spektrumlu veya indüklenebilir olup olmadığı ancak indirekt beta-laktamaz testleriyle anlaşılabilir. GSBL saptamak için çift disk sinerji, İBL için direkt indüksiyon testi kullanılır. İBL ve GSBL varlığı her zaman özel disk dizilimi esasına dayanan indirekt beta-laktamaz testleriyle gösterilemeyebilir. Bu nedenle NCCLS'in GSBL üretimi için belirlemiş olduğu inhibisyon zon çaplarına da (seftazidim $\leq$ 22 mm, sefotaksim ve aztreonam $\leq$ 27 mm) dikkat edilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda da NCCLS'in belirlediği antibiyotik duyarlılık inhibisyon zon çapları dikkate alındığında, GSBL pozitif olan *K. pneumoniae* kökenlerinden seftazidim için 5'inin, sefotaksim için 11'inin, aztreonam için de 10'unun "duyarlı" kabul edilen, ancak kuşkulu GSBL zon çapı sınırları içinde olduğu saptanmıştır. Bu sayılar *E. coli* (n= 11) kökenleri için si-

rasıyla 2, 5, 3 ve *Enterobacter* spp. (n= 1) kökenleri için ise sırasıyla 0, 1, 1 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak antibiyotik disk dizilimine dikkat edilerek, ek maliyet olmadan klinik olarak oldukça önemli olan beta-laktamaz enzimleri saptanabilmektedir. Tedavi başarısızlığının en önemli nedeninin direnç olduğu hastane infeksiyonlarında, etken mikroorganizmaların beta-laktamaz üretimi araştırılmalı ve antibiyogram sonuçları yorumlanarak klinisyene bildirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-84.
2. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.
3. Katsanasis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby GA. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended spectrum beta-lactamases. J Clin Microbiol 1994;32:691-6.
4. Sanders CC, Sanders WE. Beta-lactam resistance in gram-negative bacteria: Global trends and clinical impact. Clin Infect Dis 1992;15:824-7.
5. Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13 (Suppl 1):39-42.
6. Jarvis WR. Preventing the emergence of multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: The complexity of the problem. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:490-5.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emory TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;16:128-140.
8. Koneman EW, Allen SD, Jonda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1997.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 9th ed. Approved Standard M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Pennsylvania, 1999.
10. Legrand P, Fournier G, Bure F, et al. Detection of extended spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae in four French hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:527-9.
11. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33:1131-6.
12. Sirot J. Detection of extended spectrum plasmid mediated beta-lactamases by disk diffusion. Clin Microbiol and Infect 1996;2(Suppl 11):35-9.
13. Bal Ç. Beta-laktamaz testleri ve rutinde kullanımları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testleri'nin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı 11-12 Nisan 1997, İstanbul. 101-111.

14. Gülay Z, Abacioğlu YH, Yuluğ N. Çift disk sinerji yönteminde diskler arası uzaklığın sonuca etkisi. *İnfeksiyon Derg* 1995;9:89-91.
15. Akata F. Gram-negatif bakterilerde beta-laktamaz tipleri ve antibiyogramdan beta-laktamaz tipini tayin etmede kullanılabilecek yöntemler. *İnfeksiyon Derg* 1997;11:303-9.
16. Jacoby GA. Genetics of extended spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):2-11.
17. Urban C, Meyer KS, Mariano N, et al. Identification of TEM-26 beta-lactamase responsible for a major outbreak of ceftazidime resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:392-5.
18. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamıkoğlu M. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1999;13:515-20.
19. Tünger A, Hilmioglu S, Dibek MA, ve ark. Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *İnfeksiyon Derg* 1998;12:165-8.
20. Ülkar GB, Tülek N, Mert A. Gram-negatif basillerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz saptanmasında çift disk sinerji ve E-test yöntemleri. *İnfeksiyon Derg* 1993;13:385-90.
21. Büyükbaba Ö, Aydın D, Anğ Ö. İdrar yolu infeksiyonu etkeni gram-negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmesi. *KLİMİK Derg* 1996;9:27-31.
22. Akata F, Otkun M, Teker B ve ark. Nozokomiyal gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı. *İnfeksiyon Derg* 1997;11:255-9.
23. Kuzucu Ç, Kabakçioğlu M, Özışık A, Osmanoğlu Ezen F, Acar NS. Nozokomiyal gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz varlığının saptanması. *Flora* 1999;4:102-6.
24. Erdem İ, Mülazımoğlu L, Bakkal Ö, Gülderen S, Dodanlı S, Vahaboğlu H. Taksim Hastanesi'nde 1993-94 yıllarında izole edilen gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnç paternleri ve beta-laktamaz türleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1995;25:58-61.
25. Okan G, Bakır G, Ağuş N, Eldemir H, Büyükeliz MA, Çakmak C. Hastane kaynaklı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında Grup 1 beta-laktamazların saptanması ve antibiyotik direnci. Tekeli E, Willke A, (eds). 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 6-10 Ekim 1997'de. İstanbul: KLİNİK Derneği 1997:714.
26. Tunçbilek S, Tezeren D, Balaban N, Öztürk S, Işılak İ. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* ların in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 1998;12:361-4.

Yazışma Adresi:

Dr. Özlem TÜNGER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

MANİSA

Makalenin Geliş Tarihi: 17.08.2000

Kabul Tarihi: 18.12.2000

I. ULUSAL CMV SİMPOZYUMU

30 Kasım - 02 Aralık 2001, ANTALYA

TANI YÖNTEMLERİ KURSU

29-30 Kasım 2001, ANTALYA

Bilimsel Sekreteryä

Doç. Dr. Dilek ÇOLAK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı,
07070 ANTALYA
Tel: 0242 227 43 43 / 33246
Faks: 0242 227 25 35
e posta: colak@med.akdeniz.edu.tr

Doç. Dr. Filiz GÜNSEREN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı,
07070 ANTALYA
Tel: 0242 227 43 43 / 24101
Faks: 0242 227 25 35
e posta: gunseren@med.akdeniz.edu.tr