

ÇEŞİTLİ KLİNİK MATERYALLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE İN-VİTRO DUYARLILIĞI

In vitro susceptibility of antibiotics against pseudomonas aeruginosa strains isolated in various clinical specimens

İsmet Köktürk¹, Emel Türk Arıbaş¹, Mustafa Ulukanlıgil²

Özet: Bu çalışmada, 36 popülasyon kökenli ve 64 hastane kökenli toplam 100 pseudomonas aeruginosa suşunun, antipseudomonal antibiyotiklere karşı duyarlılıkları araştırıldı. Amikasin ve siprofloksasin, % 96,5-%98,5 oranında en duyarlı antibiyotikler olarak belirlendi. Bu antibiyotikleri seftazidim, netilmisin, aztreonam ve ofloksasin izledi (% 66-80). Sefaperazon ve tobramisin de orta derecede duyarlı antibiyotikler olarak saptandı (% 45-53). Seftizoksım, mezlosilin, piperasilin, gentamisin ve seftriakson'un duyarlılıkları % 15-36 oranında bulunurken, trimethoprim-sülfamethaksazol ve nalidiksik asid'in ise antipseudomonal etkileri yok denecek kadar az bulundu.

Anahtar Kelimeler: Pseudomonas aeruginosa, Antipseudomonal aktivite

Pseudomonaslar non-fermentatif gram negatif bakteriler içinde yer alır. Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa) en sık görülen pseudomonas türü olup; nozokomial bakteriyemi ve hayatı tehdit eden diğer ciddi enfeksiyon etkenleri arasında önemli yer tutar (10,15,19). Elde mevcut etkili anti-pseudomonal antibiyotiklerin kullanılmasına rağmen bu patojenin yaptığı enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir.

1950'den önce P.aeruginosa sepsisinden ölüm oranı % 1 iken, günümüzde bu oran P.aeruginosa'nın antibiyotiklere direnç kazanması ile % 70-80'e ulaşmıştır.

S.B. Ankara Hastahanesi ANKARA
İntaniye. Dr.1, Mikrobiyoloji. Dr.2.

Geliş tarihi: 04 Haziran 1993

Summary: In this study, the susceptibility of some antibiotics against pseudomonas aeruginosa strains were researched in total 100 pseudomonas aeruginosa strains isolated in 64 hospital - acquired infections and 36 nonhospital-acquired infections. On the basis of these data, Amikacin and ciprofloxacin were the first most susceptible antibiotics (96.5 to 98.5 per cent). And the second most susceptible antibiotics were ceftazidime, netilmicin, aztreonam and ofloxacin (66 to 80 per cent). Also Cefaperazone and Tobramicin were found being the third most susceptible antibiotics (45 to 53 percent). While the susceptibility of ceftizoxime, mezlocillin, piperacillin, gentamicin and ceftriaxone against Pseudomonas aeruginosa strains was found in 15 to 36 percent ratio, the antipseudomonal activity of trimethoprim - sulfamethoxazole and nalidixic acid was more little.

Key Words: Pseudomonas aeruginosa, Antipseudomonal activity

P.aeruginosa bugün antibiyotiklerin çoğuna direnç kazanmıştır. Tedavi sırasında bile direnç gelişimi olmaktadır. Direnç yıldan yıla, ülkeden ülkeye hatta hastaneden hastaneye değişebilmektedir. Bu nedenle her bölgenin ve her hastanenin antibiyotik duyarlılıklarının sık sık incelenmesi gerekmektedir (1).

METODLAR

Bu çalışmada 1989-1990 yıllarında Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik materyallerden izole edilen 100 P.aeruginosa suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumları araştırılmıştır.

Değerlendirmeye alınan 100 P.aeruginosa suşun-

dan 36'sı idrar, 28'i kulak, 26'sı yara, 8'i göz, biri beyin omurilik sıvısı (BOS), biri kan izolatu idi. Çalışmaya alınan 100 *P.aeruginosa* suşunun idantifikasyonu kanlı agar ve Mac Concey agardaki koloni özellikleri ve kokusu, oksidaz testi, oksidasyon fermentasyon (OF) besiyeri ve Triple Sugar Iron (TSI) agardaki biyokimyasal özellikleri ve *pseudomonas pyocyanin* agardaki pigment karakterlerine göre yapıldı.

Suşların antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton agarda Kirby-Bauer disk diffüzyon testi ile belirlendi. Kullanılan antibiyotik diskleri Oxoid firmasına ait hazır ticarî disklerdi. Değerlendirmede orta duyarlı suşlar dirençli gruba katılmışlardır.

Antibiyotik duyarlılıkları arasındaki istatistiksel karşılaştırmada Khi-Kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırılmasında ise iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan *P.aeruginosa* suşlarının izole edildiği materyallere göre (kulak, göz, yara, idrar) antibiyotiklere duyarlılıkları araştırıldı.

Kulaktan izole edilen 28 *P.aeruginosa* suşunun hiçbirisinde amikasin direnç gözlenmedi. Amikasin, tobramisin, piperasilin, sefaperazon, seftazidim, siprofloksasin ve ofloksasin arasında duyarlılık yönünden (% 75-93) istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Duyarlılık yönünden ikinci sırada yer alan aztreonam, gentamisin ve netilmisin duyarlılıkları (% 61-68) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Trimethoprim-sülfomet-haksazol ve nalidiksik asidin duyarlılığı ise yok denecek kadar azdır.

Gözden izole edilen 8 (sekiz) *P.aeruginosa* suşunun amikasin, ofloksasin, aztreonam ve siprofloksasine duyarlılığı % 100 olarak bulundu. Amikasin tobramisin, mezlosilin, piperasilin, seftazidim, sefaperazon, ofloksasin ve siprofloksasin birbirine yakın duyarlılıkta bulundu (% 75-% 100).

Trimethoprim-sülfamethaksazol ve nalidiksik asid oldukça dirençli bulunmuştur. Göz izolatlarının sayısı az olduğundan, istatistiksel değerlendirme

yapılamadı.

Kulak ve göz izolatları arasında duyarlılık açısından anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı, sadece aztreonam'ın göz izolatlarına duyarlılığının daha çok olduğu görüldü ($p<0.05$). Diğer antibiyotikler arasında anlamlı fark olmadığı anlaşıldı ($p>0.05$).

Yaradan izole edilen 26 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotiklere duyarlılığı incelendiğinde, bunların amikasin ve siprofloksasine % 100 duyarlı oldukları saptandı.

Ofloksasin, aztreonam, netilmisin, seftazidim yara izolatlarına ikinci sırada duyarlı antibiyotikler arasında yer almaktadır. Duyarlılık açısından aralarında anlamlı fark bulunmadı (% 73-% 89) ($p>0.05$). Tobramisin ve sefaperazonun duyarlılıkları % 46-65 olup, yukarıdaki antibiyotikleri izlemektedir. İkisi arasında duyarlılık yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). En az duyarlılar ise piperasilin, mezlosilin, seftizoksim ve seftriaksondur (% 15-30). Sülfamethaksazol-trimethoprim ve nalidiksik asidin duyarlılıkları ise yok denecek kadar azdır.

İdrardan izole edilen *P.aeruginosa* suşunun amikasin, siprofloksasin ve seftazidim'e duyarlılığı oldukça yüksek (% 87-97) olarak bulundu. Aralarında duyarlılık yönünden anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Bu antibiyotikleri netilmisin, aztreonam, sefaperazon, seftizoksim ve ofloksasin (% 44-69) izlemekte olup, duyarlılık yönünden aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tobramisin, gentamisin, piperasilin, mezlosilin ve seftriakson duyarlılıkları daha düşüktü (% 11-30). Trimethoprim-sülfamethaksazol ve nalidiksik asidin duyarlılığı ise yok denecek kadar azdır.

Yara ve idrar izolatları kendi aralarında duyarlılıklarının farkı yönünden değerlendirildiğinde; tobramisin ve ofloksasinin duyarlılığı yarada anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.05$).

Nozokomial kökenli yara, idrar, BOS ve kan izolatlarının antibiyotiklere duyarlılığı incelendiğinde, amikasin ve siprofloksasin (% 97-% 98) birinci sırada yer almaktadır. İkisi arasında duyarlılık yö-

nünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bunları seftazidim, netilmisin, aztreonam ve ofloksasin (% 66-80) izlemektedir. Tobramisin ve sefaperazon % 45-53'lük duyarlılıkları ile üçüncü grubu oluşturmaktadır. Piperasilin, mezlosilin, gentamisin, seftizoksim ve seftriakson ise % 16-40 oranda duyarlılığa sahip bulundu. Nalidiksik aside ise hiç bir suş duyarlı bulunmadı.

Popülasyon ve hastane izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları karşılaştırıldı (Tablo1). Her iki grubun da amikasin ve siprofloksasine yüksek oranda

duyarlı oldukları, seftazidim, netilmisin, aztreonam ve ofloksasinin her iki grupta duyarlılıklarının birbirine yakın olduğu görüldü.

Hastane izolatlarının piperasiline duyarlılığı, popülasyon izolatlarına göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). Aynı durum mezlosilin ve sefaperazon için de söz konusudur ($p<0.05$).

Duyarlılığı en az olan nalidiksik aside hastane suşlarının hiçbirisi duyarlı değilken; popülasyon suşlarının % 13.9'u nalidiksik aside duyarlı bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 1. Nozokomial ve popülasyon kökenli *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları

Grup	Hastane kökenli suşlar (n=64)		Popülasyon kökenli suşlar (n=36)	
	Antibiyotikler	Duyarlılık oranı (%)	Antibiyotikler	Duyarlılık oranı (%)
I	Amikasin	98.5	Amikasin	94.5
	Siprofloksasin	96.5	Siprofloksasin	94.5
II	Seftazidim	79.7	Seftazidim	88.9
	Netilmisin	70.3	Ofloksasin	83.4
	Aztreonam	67.1	Sefaperazon	83.4
	Ofloksasin	65.6	Mezlosilin	83.3
			Tobramisin	77.8
		Aztreonam	75	
		Piperasilin	66.7	
		Netilmisin	63.9	
		Gentamisin	63.9	
III	Sefaperazon	53.1	Seftriakson	47.3
	Tobramisin	45.3	Seftizoksim	47.2
IV	Seftizoksim	35.9	Nalidiksik asit	13.9
	Mezlosilin	26.6	Trimethoprim	5.6
	Piperasilin	25	Sulfamethaksazol	
	Gentamisin	18.8		
	Seftriakson	15.6		
V	Trimethoprim			
	Sulfamethaksazol	3.1		
	Nalidiksik asit	0		

Tablo 2. Değişik çalışmalarda P. aeruginosa'nın antibiyotiklere duyarlılığı

	AK*	CIP*	CAZ*	NET*	ATM*	OFX*	CFP*	TOB*	MEZ2	PRL*	CN*	CTR*	SXT*
Bizim çalışmamız (1991)	98.5	96.5	79.7	70.3	67.1	65.6	53.1	45.3	35.9	25	18.8	15.6	3.1
Ankara hastahanesi (1987)	100	-	-	59	-	-	57	41	-	-	38	37	3
Akalın ve ark. (3) Ank. Hacettepe (1986)	93	-	83	71	-	-	83	73	64	50	-	73	-
Akalın ve ark. (1) Ank. Durupınar ve ark. (9) Samsun (1969)	96	-	82	61	100	70	63	51	25	63	42	68	-
Rotshofer ve ark. (19) ABD (1986)	82	-	-	-	-	-	-	10	-	69	50	-	3
Rapp ve ark. (18) İsveç (1986)	76	-	-	-	-	-	-	92	77	89	65	-	-
Lester ve ark. (16) Kan Danimarka (1988), CF**	91	96	86	21	65	-	65	68	-	64	50	65	-
Ansog ve ark. (2) Almanya (1990)	99	97	99	-	-	95	-	-	-	79	-	-	-
	80	74	10	-	-	75	-	-	-	0	-	-	-
	87	90	82	-	-	-	-	87	22	71	38	34	-

*AK: Amikasin CIP: Siprofloksasin CAZ: Seftazidim NET: Netilmisin ATM: Aztreonam OFX: ofloksasin
CFP: Sefaperazon TOB: Tobramisin MEZ: Mezlosilin PRL: Piperasilin CN: Gentamisin CTR: Seftriakson
SXT: Trimethoprim sülfamethaksazol

*CF: Kistik fibroz

TARTIŞMA

P.aeruginosa nozokomiyal infeksiyonlar içinde % 15-20'lik prevalansı ile E.coli Klebsiella ve Proteus türleri ile birlikte ilk dört sırada yer almaktadır (10,19).

Bu etkenin yaptığı hastalıklar yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Özellikle antibiyotiklerin kullanılmaya başlamasından bu yana morbidite ve mortalite oranı yükselmiştir. Ayrıca P.aeruginosa kullanılan antibiyotiklerin çoğuna tedavi sırasında dahi direnç geliştirebilmektedir. Nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında El Salvador'da % 17.5 oranla birinci (6), Thailand'da % 15.3 oranla ikinci sırada P.aeruginosa yer almıştır (20). ABD ve Yunanistan'da bu oran % 11'dir (9,19).

Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan araştırmalarda P.aeruginosanın nozokomiyal infeksiyonlarındaki görülme sıklığı % 6-% 18.7 arasında bulunmuştur (1,9,14, 23,24).

P.aeruginosa mevcut antibiyotiklerin çoğuna di-

rençlidir. Tedavi sırasında bile direnç gelişimi olmaktadır. Direnç yıldan yıla, hastaneden hastaneye değişmektedir. Bu nedenle bölgenin antibiyotik patternlerinin sık sık incelenmesi gerekir (1).

Bu bilgiler ışığında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen P.aeruginosa suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı incelendi ve bu konuda yapılmış diğer araştırmaların sonuçları ile karşılaştırıldı (Tablo 2).

1986 yılında Turfan ve arkadaşları Diyarbakır'da amikasine karşı % 8.7 direnç gelişimi olduğunu ortaya koymuşlardır (22). Aynı yıl Akalın ve arkadaşları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde amikasine % 7, tobramisine % 27, netilmisine % 29, mezlosiline % 36, karbenesiline % 50, azlosiline % 47, seftazidime % 17, seftriakson'a % 27 direnç saptanmıştır (3).

Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 1987 yılında sülfamethaksazol'a % 3.4, gentamisine % 37.9, tobramisine % 41.4, netilmisine % 59, amikasine % 100, seftriaksona % 37, sefaperazona

% 57 duyarlılık oranları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında zamanla gentamisin ve netilmisine % 10, seftriaksona % 22 direnç artımı olduğu gözlenmektedir. Bu direnç artımının bu antibiyotiklerin bilinçli kullanılmamasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

1987 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde P.aeruginosanın antibiyotiklere duyarlılığı araştırılmış, amikasinine % 97.5, gentamisine % 42.2, tobramisine % 50.7, netilmisine % 60.6, piperasiline % 62.7, mezlosiline % 24.5, seftazidime % 82.4, seftriaksona % 67.7, aztreonam % 100, ofloksasine % 70.1, siprofloksasin % 93.1, sefaperazona % 62.7 oranında duyarlı bulunmuştur (1). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 1989'da ofloksasin duyarlılığı % 86 bulunmuştur (21). 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1989'da amikasinine % 82, piperasiline % 68.9, karbenesiline % 58.6, sülfamethaksazol-trimethoprime % 3.4, seftriaksona % 50 duyarlılık saptanmıştır (9). Bizim izolatlarımız bu çalışmaya göre amikasinine % 16 daha duyarlı iken, piperasiline % 43, seftriaksona % 35 daha fazla dirençli bulundu.

1984'de ABD'de yapılan bir çalışmada P.aeruginosa'ya karşı amikasin % 76, gentamisin % 65, tobramisin % 92, piperasilin % 89, mezlosilin % 77, karbenesilin % 81 duyarlı bulunmuştur (19). 1985'te ABD'de amikasinine % 87, gentamisine % 56, tobramisine % 57, sülfamethaksazol-trimethoprime % 12 duyarlılık saptanmıştır (11). Yine 1985'te ABD'de tikarsilin-klavulonik asit kombinasyonunun tikarsiline göre % 15 oranında daha etkili olduğu gösterilmiştir (5). 1985'te Zaria ve Nigeria'da amikasinine % 96, gentamisine % 16 duyarlılık tespit edilmiştir (17). 1986'da İngiltere'de seftazidim duyarlılığı % 100 bulunmuş, tikarsiline % 20 direnç saptanmış, tikarsilin-klavulonik asit kombinasyonu ise % 100 duyarlı bulunmuştur.

İsveç'te yapılan bir çalışmada amikasin % 90.7, gentamisin % 50, tobramisin % 67.9, netilmisin % 20.7, piperasilin % 63.6, seftazidim % 85.7, aztreonam % 65, siprofloksasin % 96.4, sefaperazon % 65 duyarlı bulunmuştur (18). Danimarka'da aynı yönde yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre kistik fibrozda piperasilin ve seftazidime karşı duyarlılık bulunmamıştır. Amikasin, ofloksasin ve siprofloksasin kistik fibröz izolatlarına karşı kan izolatlarına göre daha az etkili bulunmuştur (16).

Kanada'da 1989'da siprofloksasin duyarlılığı % 90 bulunmuştur (7). 1989'da ABD'de amikasin % 67, gentamisin % 49, tobramisin % 82, piperasilin % 78, seftazidim % 84, aztreonam % 76, sefaperazon % 82, siprofloksasin % 95 duyarlı bulunmuştur (8). 1990'da Almanya'da amikasin % 87, gentamisin % 38, tobramisin % 87, netilmisin % 11, piperasilin % 71, mezlosilin % 22, seftazidim % 82, seftriakson % 34, siprofloksasin % 90 duyarlı bulunmuştur (2).

ABD'de beş yıl ara ile yapılan çalışmalarda, yıllar geçtikçe bazı antibiyotiklere karşı belirgin direnç artışı olduğu saptanmıştır. Bu direnç artışı seftazidime % 10, sefotaksimde % 12 oranında bulunmuştur (13). Direnç gelişimi antibiyotik kullanımının düzenli olmayışına ve profilaktik amaçla çok sık antibiyotik kullanımına bağlanmıştır.

Bütün bu araştırmalarla bizim çalışmamızın sonuçları Tablo 2'de özetlenmektedir. İlk dikkati çeken bizim çalışmamızda seftriakson, gentamisin ve piperasiline daha çok direnç gelişmiş olmasıdır. Buna sebep bu antibiyotiklerin yersiz ve bilinçsiz kullanılması olabilir.

Tüm çalışmalarda ortak özellik, amikasin, siprofloksasin, seftazidim, aztreonam, ofloksasin ve sefaperazonun belirgin oranda yüksek duyarlılığa sahip olmalarıdır. Tobramisin ve piperasilin dış ülkelerde ülkemize göre daha duyarlıdır. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde P.aeruginosa infeksiyonlarında amikasin ve siprofloksasinin ilk tercih edilecek antibiyotikler olacağı anlaşılmaktadır. Hastane izolatları piperasilin, mezlosilin, seftriakson ve gentamisine popülasyon suşlarına oranla yüksek direnç geliştirmiş olarak bulunmuştur.

Nalidiksik asit ve trimethoprim-sülfamethaksazol'un anti-pseudomonal etkisi olmadığı saptanmıştır.

Direnç gelişimini önlemek amacıyla pseudomonas infeksiyonlarında mutlaka kombine antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Çeşitli araştırmaların değişik sonuçları her hastanenin kendi florasına ilişkin olarak antibiyotiklere duyarlılığın saptanması zorunluluğunu ortaya koymaktadır. Bu tür çalışmaların sürekli tekrarlanmasının gerekli ve yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Akalın HE, Köksal İ, Kardeş T, Baykal M: Çeşitli antibiyotiklerin gram negatif bakterilere in vitro aktiviteleri. *Ankem Dergisi* 1: 79-84,1987.
2. Ansorg R, Müller KD, Wiora J: Comparison of inhibitory and bactericidal activity of pseudomonal antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patient. *Chemotherapy* 36: 222-229,1990.
3. Baykal M, Akalın HE: *Pseudomonas aeruginosa*'nın çeşitli antibiyotiklere dirençliliği. *Ankem Dergisi* 9(1):136,1986.
4. Bragman S, Sage R, et al: Cefazidime in the treatment serious *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *Scand J Infect Dis* 18: 425-429,1986.
5. Brittain DC, Scully BE, Nev HC: Ticarcillin plus clavulonic acid in the treatment. *Am J Med* 79: 81-83,1985.
6. Caceres JAM, Sotello Y: Infection Control in El Salvador. *Infect Control Hosp Epidemiol* 8: 495-500, 1987.
7. Chow AW, Wong J, et al: Cross resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin, extended spectrum beta-lactams and aminoglycosides and susceptibility to antibiotic combinations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 33: 1368-1372, 1989.
8. Döring G: Die Bedeutung der Virulenz faktoren von *Pseudomonas aeruginosa* für akut und chronische *Pseudomonas aeruginosa* infektionen. *Infection* 15: 538-40, 1987.
9. Durupinar B, Öskuyumcu C, Dikmen N: Detection of Gram negative bacteria isolated from wound infections and susceptibility to various antibiotics. *Bull Microbiol* 23:238-245, 1989.
10. El-Nima EI: Synergismus von cetrimid und gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksamen Antibiotika, *Zb Bakt Hyg* 258: 120-127, 1984.
11. Gebhart RJ, Duma RJ, Patterson PM: Timentin in the treatment of symptomatic complicated urinary tract infections in adult patients. *Am Med* 79: 101-105, 1985.
12. Giacca M, Monti BC: Multivariate analysis of antibiograms for typing *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol* 6:552-558,1987.
13. Gould IM, Wise R: *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical manifestation and treatment. *Lancet* ii:1224-1226,1985.
14. Karabiber N, Aktas F, Kılıç H: Postoperative wound infections. *Bull Microbiol* 23:58-63,1989.
15. Koneman WE, Allen SD, Dowell VR, Sommers HM: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Toronto 1989, pp 157-208, 473-533.
16. Lester A, Andreasen JJ: In vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from bacteriemic and fibrocistic patients to four quinolones and five other antipseudomonal antibiotics. *Scand J Infect Dis* 20: 525-529, 1988.
17. Mathur DR, Lawande RV: Antibiogram of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from Zaria, Nigeria, *Public Health Lond* 99:110-112, 1985.
18. Rapp UV, Kayser FH: In vitro activity of carumonam and twelve other antimicrobials against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Clin Microbiol* 5:292-296,1986.
19. Rotschafer JC, Shikuma LR: *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility in a university hospital: Recognition and treatment. *Drug Intell Clin Pharm* 20: 575-581,1986.
20. Srisupan V, Senaratana W, et al: Nosocomial infections in Maharoj Nakhon Chiang Mai Hospital 1987, *J Med Assoc Tai* 72: 7-11, 1989.
21. Tunçkanat F, Özalp M: Identification of *Pseudomonas* species isolated from various clinical specimens and investigation of susceptibility to ofloxacin. *Bull Microbiol* 23:145-149,1989.
22. Turfan M, Arıkan E ve ark: Çeşitli materyallerden soyutlanan bazı mikroorganizmalara karşı aminoglikozid grubu, cephalosporin grubu ve penicillin grubu bazı antibiyotiklerin etki durumları. *Ankem* 9: 200, 1986.
23. Tümöz MA, Tezeren G, et al: The research of postoperative orthopaedic and traumatologic infections. *Bull Microbiol* 2:318-322,1989.
24. Ünal S, Aydın M, Dervişoğlu AA: An epidemiological survey of antibiotic susceptibility of bacteria isolated from patient with urinary tract infections. *Bull Microbiol* 23:323-328, 1989.