

İZMİR YÖRESİNDE DEĞİŞİK KAYNAKLARDAN İZOLE EDİLEN PATOJEN
STAPHYLOCOCCUS'LARIN DEĞİŞİK KEMOTERAPÖTİK AJANLARA KARŞI
DUYARLILIK DURUMLARI

YILMAZ, Ö., OKUYAN, M.

ABSTRACT : Özlem YILMAZ, Melahat OKUYAN, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University Izmir. The sensitivity of pathogenic Staphylococci isolated from various specimens against different chemotherapeutic agents in Izmir.

During one year period in 1984, a total of 288 consecutive isolates of Staphylococci obtained from wounds, abscesses, acne, urine, throat, nose and ear swabs, vaginal and urethral discharges, sputum, from patients at Dokuz Eylül University Hospital were studied on their susceptibilities to certain antibiotics. The rest of 288 strains were Staphylococcus epidermidis (albus) (191) accepted as the causative agents for most of the clinical cases.

The susceptibilities to antibiotics used were : a) The most effective antibiotics were cefoperazone, cephalothin, methicillin, carbenicillin, tobramycin, amoxicillin, gentamycin, b) Erythromycin, kanamycin, gabromycin, ampicillin, penicillin - G, trimethoprim+sulfamethoxazole, lincomycin were considered to have lesser effectiveness and c) Geopen, rifampicin and colistin were found to have a very little effect on those staphylococci.

Key Words: Staphylococci, antibiotic susceptibility.

Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama Hastanesi poliklinik ve kliniklerinden Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarına gönderilen değişik hastalık örneklerinden soyutulan stafilokoklarla çalışılmıştır. Bilinen yöntemlerle (koagülaz, hemoliz, vb.) patojenliği kanıtlanan ya da patojenite bulguları olumsuz olup elde edildikleri kaynak, bakteri sayımı, yerel veya yaygın enfeksiyon, yara yapısı, yangı hücreleri içerip içermemesi (lökosit, vb.), hastanın klinik yakınmaları nedeniyle örnekte patojen olarak benimsenmesi gereken stafilokok kökenlerinin değişik antibiyotiklere karşı duyarlılık durumlarının saptanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesine başvuran hastalardan izole edilen 288 stafilokok suşu ile çalışılmıştır. Besiyerleri olarak % 7 steril defibrine insan kanı içeren kanlı agar (Blood agar base, oxoid LTD) (1) inokasyon ve hemoliz etkisini görmek için kullanılmıştır. Patojenite deneyleri için aynı firmanın Mannitol tuzlu agarı, antibiyotik duyarlılık deneyleri için ise D.S.T agar, Toxoid LTD (1) kullanılmıştır. Koagülaz deneylerinde steril defibrine insan plazması tercih edilmiştir (10).

Antibiyotik diskleri :

Trimethoprim-sulfamethoxazole (25 mcg), Cephalothin (30 mcg), Ampicillin (10 mcg), Lincomycin (2 mcg) Erythromycin (15 mcg), Gentamcin (10 mcg), Kanamycin (30 mcg), Methicillin (5 mcg), Penicillin-G (10 IU), Gabromycin (30 mcg), Tetracycline (30 mcg), Rifampicin (2 mcg), Geopen (100 mcg), Carbenicillin (100 mcg) içeren diskler kullanılmıştır. Cephalothin ELI Lilly Ltd. den diğerleri Oxoid Ltd. kullanılmıştır.

İzole edilen stafilokok suşlarının klasik patojen suşlardan olup olmadıkları, hastalık ile ilgilerini ve klinik önemini belirleyebilmek için birçok faktörler göz önünde bulundurulmuştur. İzole edilen suşların kaynağı, sayısı ve hastada klinik bulgular; örneğin, ateşin bulunması, lokal veya generalize enflamasyon ve yaraların yapısı, pürülan olmaları, gelen örneklerde (idrar, cerebros spinal sıvı, abse, vb.) lökositlerin varlığı, total lökosit sayısı, idrarda total bakteri sayısı göz önünde tutulmuştur.

Kanlı besi yerinde izole edilen stafilokok suşları mikroskopik olarak identifiye edildikten sonra tanıs sal özgül deneylerle (Koagülaz, mannitol, pigment, hemoliz) tipleri hakkında bilgi edinildikten sonra antibiyogram uygulanmıştır. Antibiyogram: Standardize edilmiş disk ve Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi ile yapılmıştır (1,2).

SONUÇLAR

Değişik kaynaklı 288 stafilokok suşunun 191'i Staphylococcus epidermidis, 97'si Staphylococcus aureus olarak identifiye edilerek antibiyogram uygulandı. Bu suşların izole edildikleri yerlere göre dağılımı Tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir.

191 Staphylococcus epidermidis suşundan 163' (% 85,4) hemoliz vermiş, 28'i ise (% 14,6) hemoliz vermemiştir. Bu 191 suşun hiçbiri koagülaz ve mannitol deneyinde pozitif bulunmamıştır. Staphylococcus aureus suşlarından 96'sı (% 98,97) hemoliz aktivitesi gösterirken 1'i hemolizsiz olarak belirlendi (Tablo 1). Beta hemolitik bu 163 suşun Tablo 1 de görüldüğü gibi 54 (% 28,3)  idrar, 1 (% 0,52) i burun, 6 (% 3,1) sı boğaz, 1 (% 0,52) i kulak akıntısı, 10 (% 5,2) u konjonktivit, 2 (% 1,04) si balgam, 35 (% 18,3) i vaginal akıntı, 19 (% 9,9) u üretral akıntı, 6 (% 3,1) sı yara ve abse, 29 (% 15,2) u akneye aittir (Tablo 1).

Hastalık etkeni olarak kabul edilen hemoliz ve koagülaz negatif 28 Staphylococcus epidermidis suşu 4 (% 2,09)  boğaz, 1 (% 0,52) i konjonktivit, 4 (% 2,09) vaginal akıntı, 15 (% 7,8) i akne, 4 (% 2,09) u idrar orijinli olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 2 incelendiğinde 97 Staphylococcus aureus suşu içerisinde beta hemolitik koagülaz pozitif stafilokok oranı 96 (% 98,97) dir. Bunun 41 (% 42,2) suşu boğaz, 1 (% 1,03) burun, 4 (% 4,12) kulak akıntısı, 4 (% 4,12)  konjonktivit, 2 (% 2,06) si balgam, 9 (% 9,27) u vaginal akıntı, 4 (% 4,12)  üretral akıntı, 22 (% 22,68) si yara ve abse, 5 (% 5,15) i akne ve 4 (% 4,12)  idrar'dır.

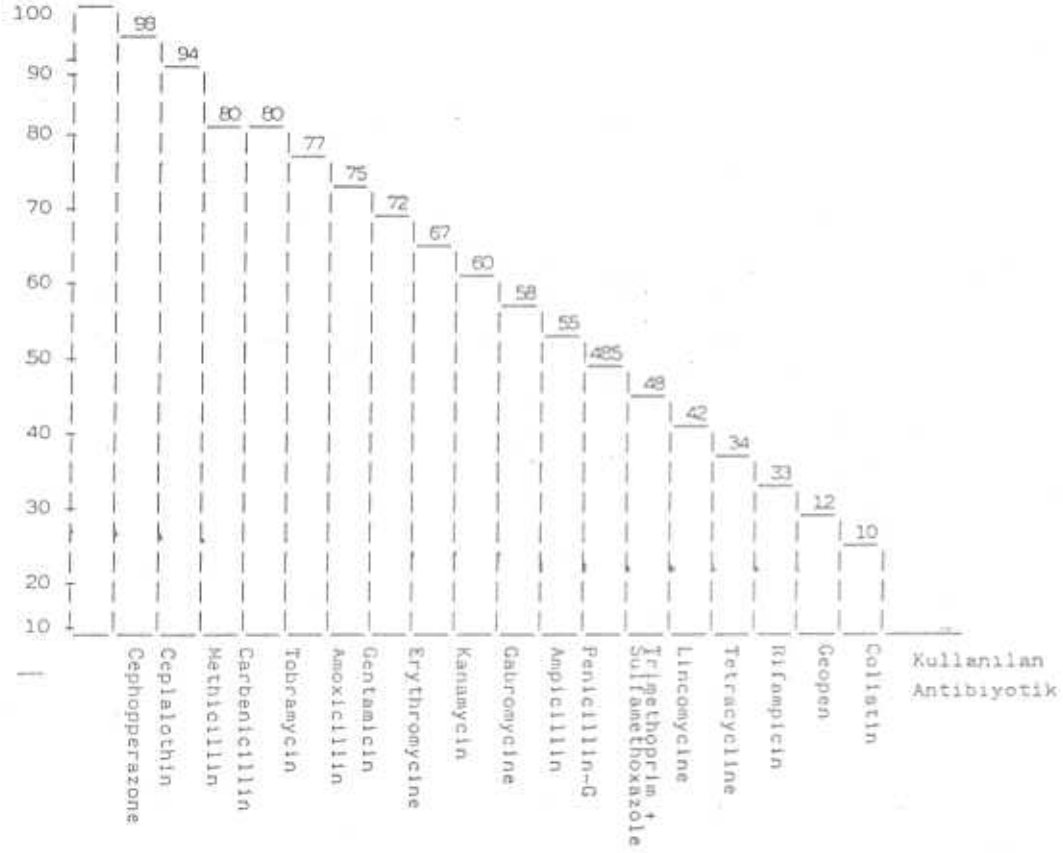
Tablo: 1 191 Staphylococcus epidermidis (albus) suşunun dağılımı (Adet ve Yüzdesi)

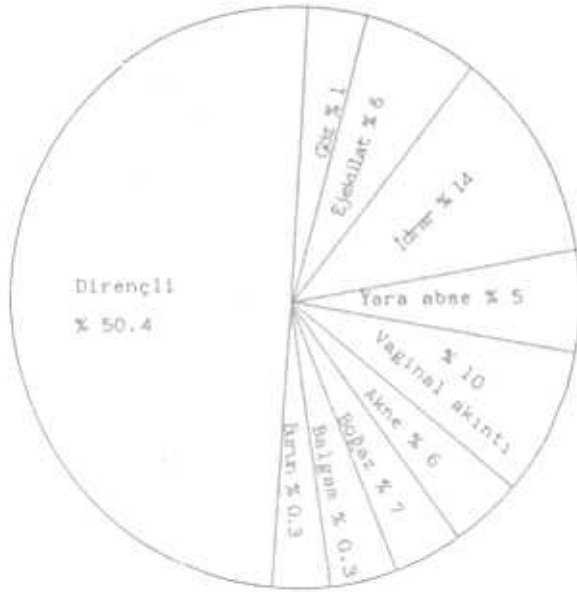
Türler	Hemoliz	Koagülaz	Mannitol	Burun	Boğaz	Kulak akıntısı	Konjunktivit	İkiğin	Vajinal akıntı	Üretral akıntı	Yara ve absesler	Akne	İdrar	Toplam	%
Staphylococcus epidermidis (albus)	+	-	-	1(0.52)	6(3.1)	1(0.52)	10(5.2)	2(1.04)	35(8.3)	19(9.9)	6.(3.1)	29(15.2)	54(28.3)	163	85.4
	-	-	-	-	4(2.09)	-	1(0.52)	-	4(2.09)	-	-	15(7.6)	4(2.09)	29	14.6

Tablo: 2 97 Staphylococcus aureus suşunun dağılımı (Adet ve Yüzdesi)

Türler	Hemoliz	Koagülaz	Mannitol	Burun	Boğaz	Kulak akıntısı	Konjunktivit	İkiğin	Vajinal akıntı	Üretral akıntı	Yara ve absesler	Akne	İdrar	Toplam	%
Staphylococcus aureus	+	+	+	1(1.03)	4(42.2)	4(4.12)	4(4.12)	2(2.06)	9(9.27)	4(4.12)	22(22.7)	5(5.15)	4(4.12)	96	93.97
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1.03)	1	1.03
Genel Toplam:														2 88	

Tablo 3. 288 Stafilokok suşunun antibiyotiklere duyarlılıklarının oranı





Tablo- 5 : 288 Stafilokok suşunun Penicillin-G ye duyarlılık yüzdesi (izole edildikleri yerlere göre)

değişik YERLERDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOK SUŞUNUN ANTİBİYOTİKLERE HASSASİYETLERİ

F A B L O : 4

ANTİBİYOTİK YA DA KEMOTERAPÖTİK AJAN	BURUN (2)		BALGAH (4)		EJAKÜLAT (23)		KULAK (5)		ARNE (49)			KONJONKTİVİT (15)			VAGİNAL AKIŞI (40)			ARSE-YARA (28)			DURAR (63)			BOĞAZ (51)			
	BK+ BK-		BK+ BK-		BK+ BK-		BK+ BK-		BK+ BK- BK-			BK+ BK- BK-			BK+ BK- BK-			BK+ BK- BK-			BK+ BK- BK-						
	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU	TS/DU		
PENICİLLİN-G	1/1	1/0	2/0	2/1	4/2	19/14	4/0	1/0	5/2	15/6	29/14	4/1	10/2	1/0	9/7	95/21	4/0	22/10	6/4	54/28	4/3	1/0	4/4	41/13	6/6		
AMPİCİLLİN	1/1	1/0	2/2	2/2	4/4	19/13	4/1		5/2	15/7	29/14	4/2	10/3	1/0	9/7	95/27	4/0	22/11	6/3	54/32	4/3	1/0	4/4	41/13	4/3	4/4	
TETRAKİCLİNE	1/1		1/0	2/0	4/0	19/9	3/3	1/1	2/1	7/1	18/7	2/2	7/1	1/0	5/2	22/6	1/0	10/5	4/2	42/10	2/1		1/0	22/14	5/3		
LİNGOSİYİN		1/0	1/1	1/0	4/0	5/1	2/1		3/2	11/6	22/11	3/3	7/3	1/0	5/0	24/11	3/1	16/10	3/4	27/9	2/0	1/0	3/1	29/13	4/1	4/0	
SENTARİSİN	1/1	1/1		2/1	4/2	19/14	2/1	1/0	5/3	12/8	21/11	4/1	10/3		9/6	31/23	4/2	22/19	5/5	50/38	4/3	1/1	4/2	34/29	3/3	4/4	
SULFAMETİOKAZOLE			1/1	2/1	4/1	19/2	4/3		3/1	13/15	22/9	3/2	4/1		5/2	21/10	3/0	16/9	4/1	33/9	2/1	1/0	4/2	31/23	4/1	4/3	
ERYTROHİSİN	1/1		2/1	2/1	4/1	19/17	2/1	1/0	2/2	7/5	18/10	2/2	7/4		4/4	23/12	1/0	11/10	4/1	36/16	2/2		1/1	22/22	7/6		
KANAMYİN			2/2	1/0	4/2	19/9	3/2			6/4	14/11		2/1		9/5	1/0	6/6	3/2	21/11	2/2		1/0	15/14	3/1			
SEFALOTİN	1/1	1/1	2/1	2/2	4/4	19/19	4/4	1/1	5/5	15/33	29/25	4/4	10/10	1/1	8/9	35/32	4/4	22/22	8/8	54/54	4/3	1/1	4/4	40/37	6/6	4/4	
GABROKİSİN					2/1	2/2	1/1		1/1	3/1	10/7	2/2	6/2	1/1	4/0	15/12	2/0	10/8	3/1	17/8	1/1	1/1	4/0	28/14	1/1	4/4	
SEFİPİRAZON		1/1	1/1	2/2	4/3	17/17	4/4	1/1	3/3	7/7	22/20	4/4	9/9	1/1	6/6	19/19	1/1	20/20	3/3	39/35	2/2	1/1	3/3	34/33	6/6	4/4	
TODRANİYİN			2/1		2/1	9/3	3/3		2/2	8/5					4/4		2/2	2/1	10/5					7/7	1/1		
NETİSİLLİN			2/1	2/2	2/1	17/14	3/3	1/1	2/2	5/4	13/8	2/1	8/4			15/13		6/6	3/1	31/25	2/2				15/15	4/4	
GEOPEN		1/0			1/1					2/0	7/0	2/0	1/0	1/0	4/1	7/0	2/0	4/0	1/1	7/1		1/0	1/1	7/1			
GARBENİSİLLİN	1/1		1/1	2/2		16/13	4/4	1/1	3/2	4/4	13/10	2/2	7/6		5/5	20/16		14/10	1/1	14/31	2/2		2/2	27/21	3/2	4/4	
COLİSİTİN				2/0		14/1	1/0	1/0	2/0	3/3	6/0	2/0	7/10		4/0	12/1		6/0	1/0	28/2	2/0			12/3			
ARDEKİSİLLİN					-		1/1		1/0		2/1				4/4		9/2		2/2			2/2	9/6		4/4		
RİPAMPİSİN			2/1			1/0	1/0				1/1						1/0										

Not 5 : Beta hemolitik B-: Kongozlar negatif
W : Nonhemolitik TS : Toplam Sayı
K-: Kongozlar pozitif DU : Duyarlı
[] : İzole edilen suş sayısı

İzole edilen 288 stafilocok suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları in vitro olarak incelendi. Değişik antibiyotiklere olan duyarlılık oranı Tablo 3'te gösterilmiştir. Tablo 4'te izole edilen stafilocok suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değişik orijinli materyallere göre detaylı bir şekilde verilmiştir. Bu sonuçlara göre Cefaperazone'nun diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerden (% 98) daha etkili olduğu görülmüştür (Tablo 3 ve 4).

Stafilokokların penicillin'e dirençleri önem taşıdığı için 288 stafilocok suşunun % 50.4'ü dirençli bulunmuştur. % 49,6 sının ise izole edildikleri yerlere göre duyarlılıkları şöyledir: idrardan soyutulanlar % 14, burundan % 0,3, balgandan % 0,3, boğazdan % 7, akneden % 6, vaginal akıntıdan % 10, yara ve abseden % 5, ejakülattan % 6, gözden % 1 dir (Tablo 5).

Tablo 3 incelendiğinde deneye aldığımız 288 stafilocok suşuna :

- a) Cefoperazone, cephalothin, methicillin, carbenicillin, tobramycin, amoxicillin, gentamicin en etkili,
- b) Erythromycin, kanamycin, gabromycin, ampicillin, penicillin-G, Trimethoprim+ sulfamethoxazole, lincomycin orta derecede etkili,
- c) Tetracyclin, Rifampicin, Geopen ve Colistin en az etkili antibiyotikler olarak saptandı.

TARTIŞMA

Çok az klinik önemi olan kontaminantlar olarak kabul edilen koagülaz negatif stafilocokların bazı belirgin enfeksiyonlara neden oldukları iyice bilinmektedir (2). Bu çalışmanın sonuçları koagülaz pozitif stafilocokların yanısıra, koagülaz negatif stafilocokların da klinik açıdan önem taşıdığı vurgulanmaktadır. Gelen tüm örnekler içerisinde 191 (% 66,32) stafilocok suşu koagülaz olumsuz olmalarına karşın etken olarak benimsenmiştir.

Sewell ve arkadaşları hiçbir hastanın idrar kültürlerinden Staphylococcus saprophyticus'u izole etmediklerini bildirmişlerdir (2). Halbuki, Marsik ve Brake Staphylococcus saprophyticus'u en çok izole edilen koagülaz negatif stafilocok olarak göstermişlerdir (% 80) (2). Bu araştırmada ise beta hemolitik koagülaz negatif stafilocoklar içinde idrardan izole edilen 54 (% 28,3) Staphylococcus epidermidis (albus) dir. Diğer bir çalışmada da koagülaz negatif stafilocokların en çok izole edilen türü Staphylococcus epidermidis olarak belirtilmiştir (3). Bu belirtme Brunn ve arkadaşları ile Nord ve arkadaşlarının raporlarıyla uyum göstermektedir (2). Bu yazarlar da koagülaz negatif stafilocokların klinik türleri içinde

en çok idantifiye edilen Staphylococcus epidermidis olduğunu belirtmektedirler (2) (4). Marsik ve Brake'in Staphylococcus epidermidis'in bakteriemilerin tümüne ve kemiklerde, eklemlerde ve yaralardaki enfeksiyonların büyük bir kısmına neden olduğunu belirten çalışmaları da diğer araştırmacıların çalışmaları ile aynı sonuçları vermiştir (2).

Çalışmacılar arasındaki farklı bulguların kullanılan antibiyotiklerle, stafilocokların birçok antibiyotiğe direnç kazanmaları ve farklı hasta grupları ile çalışmaya dayandığını açıklayabiliriz.

Staphylococcus saprophyticus'un özellikle genç kadınlarda idrar yolları enfeksiyonuna neden olduğu rapor edilmiş olup (2) (4), bizde de dört olguda saptanmıştır (Tablo 1). Almeida ve Jargensen çalışmalarında idrar yollarından izole edilen 82 stafilocok suşundan 62 si Staphylococcus saprophyticus (novobiocin dirençli), 20'si ise Staphylococcus epidermidis (novobiocin duyarlı) olarak saptanmıştır (3).

Ancak yeni elde edilen bir antibakteriyel maddeye karşı başlangıçta duyarlı olan bakterilerin zaman geçtikçe ve bu ilacın uygulanması genişledikçe, direnç oranında bir artış göze çarpmaktadır (5). Antibiyotiklerin yersiz yere kullanılması direnç artışının başlıca nedeni olmaktadır. Kronik enfeksiyonlarda etkenin daha çok dirençli suşları oluşu nedeniyle tedavide ancak direnç derecelerinin saptanmasından sonra ilacın seçilmesi ve dozunun ayarlanması önemli olmaktadır. Böyle yapıldığında tedavi edilen hastalarda başarısızlık ve ölüm oranı düşmektedir (5) (6).

Bazı Ülkelerde 1960 ta başlayarak methicillin-dirençli suşlar görülmektedir (7). Bizim çalışmamızda izole edilen suşların aksine bahsi geçen antibiyotiğe hala en duyarlı oldukları saptanmıştır.

İngiltere'de 1961'de ilk kez rapor edilen Staphylococcus aureus'un methicillin-dirençli suşların çoğu 1960-1970 arası İngiltere ve Avrupa'da hastane stafilocokal enfeksiyonlarından sorumlu bulunmuştur (9) (8), 1975 ten buyana Amerika'da da bu dirençlilik artma göstermektedir (9) (10) (8) (11).

Avustralya'da hastane enfeksiyonu stafilocoklarının methicilline dirençliliği 1968 Sydey'de rapor edilmiştir. 1975 ten günümüze Staphylococcus aureus'un methicillin'e dirençli suşlarının sayısı her geçen yıl artmıştır. 1978 de gentamycin dirençliliğinin de başladığı görülmüştür (12) (8).

Ülkemizde Özdem Arıç ve arkadaşlarının bir araştırmasında Staphylococcus aureus suşlarının hepsi tobramycin'e duyarlı bulunmuştur. Kullandıkları diğer antibiotiklerle aldıkları sonuçlarda tobramycin'nin Staphylococcus aureus suşlarına gentamycine kadar ve diğer antibiyotiklerden daha fazla etkili olduğunu göstermişlerdir (13). Sonuç olarak anlaşılıyor ki ülkemizde methicillin henüz çok yaygın kullanılmamaktadır.

Gelen örneklerden izole edilen 288 stafilocok suşunun in vivo olarak Penicillin-G ve diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin duyarlılıkları incelendiğinde Cefoperazone'nun daha etkili ve çok daha geniş bir antibakteriyel spektruma sahip olduğu saptandı (Tablo 5).

operazone,geniş spektrumlu semi-sentetik üçüncü jenerasyon yeni bir cephalosporin grubu antibiyotiktir (11). Penicillin-G ve cefoperazone'nun izole edilen stafilocok suşları üzerinde in vitro etkinliği ve diğer cephalosporinler, aminoglycosid'lerin karşılaştırması araştırmamızda yer almıştır (Tablo 3,5).

Sonuç olarak cefoperazone, cephalothin, methicillin ve tobramycin gibi antibiyotiklerin patojen stafilocoklara çok etkili oldukları çalışmalarımızda ortaya çıkmıştır. Zamanla bu etkinin azalacağı ve dirençli suşların çıkacağı muhakkaktır.

ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarına klinik ve polikliniklerden 1984 yılında gelen hasta örneklerinden (burun, boğaz, idrar, göz, kulak, balgam, vagen, Üretra, yara, abse, akne, vb.) soyutulan 288 stafilocok suşunun antibiyotiklere duyarlılık durumları in vitro araştırılmıştır.

Çalışılan stafilocok suşlarının 97 si Staphylococcus aureus, 191'i hastalık etkeni olarak kabul edilen diğer stafilocoklardır. Sonuçta ; a) Cefoperazone, cephalothin, methicillin, carbenicillin, tobramycin, amoxicillin, gentamycin % 70'in üzerinde en etkili, b) erythromycin, kanamycin, gabromycin, ampicillin, penicillin-G, trimethoprim + sulfamethaxozale, lincomycin % 40-70 arasında orta derecede etkili, c) tetracyclin, rifampicin ve colistin'nin ise duyarlılık oranı % 40'in altında olup en az etkili antibiyotikler olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Mast International Ltd.
2. Sewell, C.M., Clarridge, J.B., Young, E.J., Guthrie, R.K.: Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci. J.Clin. Microbiol. 1982, 15:236-239
3. Almeida, R.J., Jorgenson, J.H.:Rapid Determination of Novobiocin Resistance of Coagulase-Negative Staphylococci with the MS-2 System. J.Clin. Microbiol. 1982, 17: 558-560.
4. Toppare, S., Özbütev, T., Anter, U.: Antimikrobik maddelere duyarlılık disklerinin hazırlanışı ve kontrol yöntemleri. Microbiol. Bül. 1974, 8: 54-62
5. Yuluğ, N., İmir, T.: Antibiyotik direnç testinde sonucu etkileyen faktörler. Mik. Bül. 1972, 6:187-197.
6. Atun, İ.H.: Stafilocok Hemolizini ve Stafilocok enfeksiyonlarında otovaksen uygulamaları. Mik. Bül. 1977, 11:61-81.

7. Wilson, S.G.S., Miles, S.A.: Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity, 6th Ed. Butler and Tanner Ltd. London, 1975.
 8. Boyce, J.M., White, R.L., Causey, W.A., Lockwood, W.R.: Burn Unites as a source of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. JAMA, 1983, 249: 2803-2807.
 9. Jones, R.N., Edson, D.C.: CAP Microbiology resource committee. Special Topics in Antimicrobial Susceptibility Testing Test Accuracy Against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Pneumococci, and the sensitivity of B-Lactamase Methods. Am. Soci.Cl. Path. 1983, 80:609-614.
 10. Unat, E.K.: Genel Tıp Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyon Hastalıkları Bilimi. 3. Baskı, İstanbul, 1983.
 11. Collins, J.K., Mader, J.T., Kelly, M.T.: Resistance of Methicillin -Resistant Staphylococcus aureus to Third-Generation Cephalosporins J.Infect.Dis. 1983, 147:591.
 12. King, K., Brady, L., Thomson, M., Harkness, J.L.: Antibiotic -resistant staphylococci in a teaching hospital. Med. J. Aust. 1982, 2: 471-465.
 13. Ang, Ö., Ark, A., Güvener, Z.: Staphylococcus aureus suşlarının Tobramycin'e hassasiyetleri. İst.Tıp Fak.Mec. 1973, 36: 444-447.
- Özlem YILMAZ, Prof.Melahat OKUYAN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı.