

Bir eğitim ve araştırma hastanesinde yoğun bakımlardan izole edilen nonfermentatif gram-negatif mikroorganizmaların direnç profilleri

Nonfermentative gram-negative microorganisms isolated from intensive care units and their resistance profiles in a training and research hospital

Fulya Bayındır Bilman¹, Zeynep Ayaydın², Mine Turhanoglu², Arzu Onur², Gülseren Samancı Aktar²

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, üç yıl önce hizmete açılmış olan hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde kültürlerde üreyen bakterileri ve direnç durumlarını saptamaktır.

Yöntemler: Bu amaçla, Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde Ocak 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerde üremiş 194 *Pseudomonas aeruginosa* ile 174 *Acinetobacter baumannii*'den oluşan toplam 368 izolat çalışmaya alınmıştır. Konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem kullanılarak tanımlanan mikroorganizmaların duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine uygun olarak otomatize sistem ile değerlendirilmiştir. İmipenem, meropenem direnci E test yöntemi ile konfirme edilmiştir ve CLSI kriterlerine göre yorumlanmıştır.

Bulgular: *P.aeruginosa*'da meropenem ve imipenem direnci sırasıyla %35 ve %36 oranında bulunurken, *A.baumannii* için bu oranlar sırasıyla %85 ve %87 olarak tespit edilmiştir. *P.aeruginosa*'da sefepim direnci %21 oranında görülmüştür. Seftazidim ve siprofloksasin direnci %29, gentamisin %33, piperasilin/tazobaktam %35, amikasin %37 oranında dirençli olarak tespit edilmiştir. *A.baumannii* izolatlarında direnç oranlarına bakıldığında amikasin %22, trimetoprim sulfametoksazol %25, gentamisin %46, piperasilin/tazobaktam %54, ampisilin/sulbaktam %59, sefepim %64, siprofloksasin %71, seftazidim %83 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Verilerimiz hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden en sık izole edilen bakterilerde artan karbapenem direncinin antimikrobiyal duyarlılık testlerinin önemini vurguladığını göstermiştir. Yüksek antibiyotik direncine sahip yoğun bakım kökenlerinin hastane ortamında yayılmaması için in vitro duyarlılık testlerinin devamlı olarak takip edilerek etkin tedavi protokollerinin uygulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the pathogenic agents, which have been isolated in ICUs and determine their antimicrobial susceptibility in the first two years of our hospital.

Methods: A total 368 strains (194 *Pseudomonas aeruginosa*, and 174 *Acinetobacter baumannii*) that were considered as an infectious agent and isolated from different clinical samples of hospitalized patients in intensive care units between January 2011 and December 2012 were included in the study. Conventional methods and automated system were used for the identification and antibiotic susceptibility of the isolates with according to guidelines of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Imipenem and meropenem resistance has been confirmed by the E test method and interpreted according to CLSI.

Results: Resistance rates of *P.aeruginosa* strains were as follows: Meropenem 35%, imipenem 36%, cefepim 21%, ceftazidim and ciprofloxacin 29%, gentamicin 33%, piperacilin/tazobactam 35%, amikacin 37%. Resistance rates of *A.baumannii* strains were as follows: Meropenem 85%, imipenem 87%, amikacin 22%, trimethoprim/sulfamethoxazole 25%, gentamicin 46%, piperacilin/tazobactam 54%, ampicilin/sulbactam 59%, cefepim 64%, ciprofloxacin 71%, ceftazidim 83%.

Conclusion: Increased carbapenem resistance in our ICUs demonstrates importance of antimicrobial susceptibility tests. The antibiotic susceptibility tests should be surveyed continuously to avoid the spread of intensive care unit isolates carrying high level antibiotic resistance for better achievement of treatment regimens. *J Clin Exp Invest 2014; 5 (3): 391-396*

Key words: Antimicrobial resistance, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, intensive care unit

¹ İzmir Menemen Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

² Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: Fulya Bayındır Bilman,

Menemen Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye Email: f_bilman@hotmail.com

Received: 28.04.2014, Accepted: 11.09.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

GİRİŞ

Hastanelerin yoğun bakım üniteleri (YBÜ), özellikle geçtiğimiz on yıllarda direnci artan mikroorganizmaların yol açtığı hayatı tehdit eden enfeksiyonlar nedeniyle dikkatleri çekmektedir. Kültür antibiyogram sonuçları doğrultusunda uygun antibiyoterapiye erken başlanan ve sağlık personelinin elleri ve medikal araçlarla kontaminasyonun minimize edildiği ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak kullanıldığı ünitelerde direnç oranları diğerlerinden daha düşük çıkmaktadır. Hastanelerde bu konuda hem YBÜ çalışanlarına hem de mikrobiyoloji laboratuvarlarına büyük sorumluluklar düşmektedir. Her kurumda empirik tedaviye yol gösterici olması bakımından kültür ve antibiyogram test sonuçlarına ilişkin sürveyans çalışmaları dikkate alınmalı ve süreklilik arz etmelidir [1].

Pseudomonas aeruginosa ve *Acinetobacter baumannii* türleri hastane enfeksiyonlarının en sık etkeni olan nonfermentatif gram-negatif mikroorganizmalardır. Çoklu antibiyotik direnci kazanma yetenekleri, çevresel yüzeylerde uzun süre yaşayabilme özellikleri ve salgınlar oluşturabilmeleri ile önemleri giderek artmaktadır [2,3]. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antimikrobiyal duyarlılık testlerinin hızlı ve doğru olarak yapılması, tedaviyi yönlendirme ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir.

Bu çalışmadaki amacımız, hastanemizin kuruluşundan bu yana geçen iki yıllık süreçte yoğun bakımda tedavi görmekte olan hastaların kültürlerinden izole edilen *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarını incelemek ve karşılaştırmaktır.

YÖNTEMLER

Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1163 yatak kapasiteli olup hastanemizde 6 yataklı nöroloji YBÜ, 16 yataklı cerrahi YBÜ, 14 yataklı koroner YBÜ, 6 yataklı kalp damar cerrahisi YBÜ ve 22 yataklı anestezi ve reanimasyon YBÜ olmak üzere toplam 64 yataklı YBÜ bulunmaktadır. Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında yoğun bakımlarda yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerde (kan, idrar, balgam, dren, yara ve diğer) üreyen *P.aeruginosa* (n=194) ve *A.baumannii* (n=174) izolatlarının antibiyotik duyarlılık testi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastadaki aynı enfeksiyon odağından tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Laboratuvarımıza ulaşan örneklerin %5 koyun kanlı agar ve eosin-methylene blue agar (EMB agar) (Merck, Almanya) besiyerlerine ekimleri yapılmış, üreyen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, oksidaz testleri) ile ve VİTEK-2 tam otomatize identifikasyon cihazında (BioMérieux, Fransa) identifiye edilmiş ve anitibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir.

Otomatize sistem ile imipenem ve meropenem dirençli tespit edilen *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatları, E test yöntemi (BioMérieux, Fransa) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda tekrar çalışılarak konfirme edilmiştir. Bunun için 0.5 McFarland ayarında bakteri süspansiyonu hazırlandıktan sonra Mueller Hinton agara (Merck, Almanya) ekim yapılmış ve her bir antibiyotik için E-test şeritleri (BioMérieux, Fransa) besiyerinin yüzeyine yerleştirilmiştir. Sonuçlar 35°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra okunmuştur. Duyarlılık sınırlarının belirlenmesinde CLSI'nın belirlediği minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri esas alınmıştır [4]. Buna göre meropenem ve imipenem için *P.aeruginosa* izolatlarında MİK ≤ 2 µg/ml duyarlı, 4 µg/ml orta duyarlı ve ≥ 8 µg/ml dirençli; *A.baumannii* izolatlarında MİK ≤ 4 µg/ml duyarlı, 8 µg/ml orta duyarlı ve ≥ 16 µg/ml dirençli kabul edilmiştir.

Kalite kontrol suşu olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 368 mikroorganizmanın 194'ü *P.aeruginosa* ve 174'ü *A.baumannii*'dir. Etken mikroorganizmaların izole edildikleri materyallerin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Her iki bakteri de en sık balgam kültürlerinden izole edilmiştir.

Bu dönemde mikrobiyoloji laboratuvarına yoğun bakım ünitelerinden gönderilen materyallerde üremiş olan tüm Gram negatif bakteriler arasında (n=590) *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* ilk iki sırayı almaktadır.

P.aeruginosa'da sefepim direnci %21 oranında görülmüştür. Seftazidim ve siprofloksasin direnci %29, gentamisin %33, piperasilin/tazobaktam %35, amikasin %37 oranında dirençli olarak tespit edilmiştir.

A.baumannii izolatlarında direnç oranlarına bakıldığında amikasin %22, trimetoprim sulfametoksazol %25, gentamisin %46, piperasilin/tazobaktam %54, ampisilin/sulbaktam %59, sefepim %64, siprofloksasin %71, seftazidim %83 olarak saptanmıştır.

P.aeruginosa'da meropenem ve imipeneme direnç %35 ve %36 iken, *A.baumannii*'de bu oranlar sırasıyla %85 ve %87 olmuştur. Bakterilerin antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Nonfermentatif Gram negatif bakterilerin izole edildikleri materyallere göre dağılımı

	Kan	Yara	İdrar	Balgam	Dren	BOS	Diğer
<i>P.aeruginosa</i>	12	37	58	65	13	3	6
<i>A.baumannii</i>	30	26	20	77	14	6	1

Tablo 2. Nonfermentatif Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları

	<i>P.aeruginosa</i> n (%)	<i>A.baumannii</i> n (%)
Amikasin	71(37)	38 (22)
Ampisilin/Sulbaktam	-	103 (59)
Sefepim	40 (21)	111(64)
Seftazidim	56 (29)	145 (83)
Gentamisin	64 (33)	80 (46)
Meropenem	67 (35)	148 (85)
İmipenem	70 (36)	151(87)
Siprofloksasin	56 (29)	124 (71)
Piperasilin/Tazobaktam	67(35)	94 (54)
TM/SXT	-	43 (25)
Toplam izolat sayısı	194 (100)	174 (100)

TM/SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol

TARTIŞMA

Günümüzde dünya genelinde dirençli mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonların, önemli sonuçları da beraberinde getirdiği bilinen bir gerçektir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hasta gruplarında bu tür enfeksiyonlar yalnız mortalite ve morbiditeye etki etmekle kalmakta, aynı zamanda sağlık harcamalarında önemli artışlara da neden olmaktadır [5].

Yakın zamanda yapılan 1265 YBÜ'ni içeren "European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)" çalışmasında elde edilen veriler ışığında; mikroorganizmaların en sık izole edildiği materyalin solunum yolu örnekleri olduğu ve kültürlerde üreyen izolatlarda başı Gram negatif bakterilerin çektiği bildirilmiştir. Bunların içinde *P.aeruginosa*'nın birinci sırada olduğu, Gram pozitif bakterilerin ikinci sırada geldiği ve aralarında *S.aureus*'un en sık karşımıza çıktığı ve üçüncü sırayı mantar enfeksiyonlarının aldığı tespit edilmiştir [6].

Hacettepe Üniversitesi YBÜ'den izole edilen Gram negatif etkenlerin 2005 yılında sıklık sıralaması %42 *P.aeruginosa*, % 20 *E.coli*, %18 *Acinetobacter* türleri, %9 *Klebsiella* türleri şeklinde iken [7], bizim hastanemizde Gram negatif izolatlarımız arasında *A.baumannii*, en sık izole ettiğimiz *P.aeruginosa*'yı az farkla takip eden ikinci etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca YBÜ'den iki yıllık sürede çeşitli örneklerden bizim izole ettiğimiz tüm mikroorganizmaların (n=1077) dağılımı sırasıyla 590 (%54.8) Gram negatif, 325 (%30.2) Gram pozitif bakteri ve 162 (%15) *Candida* spp iken; Gram negatif bakteriler arasındaki dağılımda *P.aeruginosa* %33 (n=194), *A.baumannii* %30 (n=174), *K.pneumoniae* %25 (n=148), *E.coli* %12 (n=74) olarak izlenmiştir. Bulgularımız diğer çalışmalarla uyumlu olmakla beraber, *A.baumannii* izolasyon oranlarında artış olduğunu göstermektedir. *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* izolatları Eser ve ark.[7]'nin çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da en sık solunum yolu örneklerinden identifiye edilmiştir.

Yurt dışındaki farklı çalışmalarda siprofloksasine karşı *A.baumannii*'de direnç oranlarının (%75.3-91) yüksek olması siprofloksasin direncinin gittikçe arttığını ve artık kinolonların da *Acinetobacter* enfeksiyonlarında iyi bir seçenek olamayacağını göstermektedir [8,9]. Nitekim bizim bulgularımızda da siprofloksasine direnç %71 olarak saptanmıştır.

Kanada'da 2005-2006 döneminde gerçekleştirilen ve yoğun bakım ünitelerini kapsayan çalışmada *P.aeruginosa* için %2.6'lık direnç oranı ile amikasin en potent antibiyotik olarak bildirilmiştir [10]. Bu çalışmada diğer antibiyotiklere direnç oranları sırası ile sefepim %10.2, gentamisin %15.2, florokinolonlar %23.8-25.5, meropenem %13.6 ve piperasilin/tazobaktam %9.3 olarak saptanmıştır. *P.aeruginosa* izolatlarımızda direnç oranlarımız siprofloksasin dışında bu rakamların üzerindedir. Amerika'da *P.aeruginosa*'da %4, *A.baumannii*'de %37 oranlarında amikasin direnci bildirilmiştir [9]. Ayrıca bu çalışmada *P.aeruginosa*'da seftazidime %18, sefepime %27, siprofloksasine %41, imipeneme %31 ve meropeneme %23, piperasilin/tazobaktama %16;

A.baumannii'de seftazidime %85, sefepime %89, siprofloksasine %91, imipeneme %63 ve meropeneme %74, piperasilin/tazobaktama %80, ampisilin sulbaktama %44 oranında direnç tespit edilmiştir. Bizim verilerimizde ise *P.aeruginosa*'da sefepim ve siprofloksasinde, *A.baumannii*'de ise sefepim, siprofloksasin ve piperasilin/tazobaktamda bu direnç oranlarından daha düşük rakamlar görülmektedir.

Avrupa'da 14 merkezde yapılan bir çalışmada nonfermentatif bakterilere en etkili ajan olarak meropenem saptanırken; meropenem ve imipenem direnci, nozokomiyal *A.baumannii* izolatlarında sırasıyla %16 ve %17, *P.aeruginosa* izolatlarında ise %21 ve %29 olarak saptanmıştır [11]. SENTRY süveyans çalışmasında *P.aeruginosa*'da imipenem ve meropenem direnci %20 ve %17 olarak saptanmıştır [12]. Çalışmamızda *A.baumannii* suşlarında seftazidim, imipenem ve meropeneme karşı görülen yüksek direnç dikkat çekici bir sonuç olarak görülmektedir.

SENTRY antimikrobiyal surveyans programında Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde ve HİTİT-2 antimikrobiyal surveyans programında Türkiye'de piperasilin/tazobaktam en etkili antipsödomonal ilaç olarak bulunmuştur [12,13]. Bizim verilerimizde ise piperasilin/tazobaktam direnci bu çalışmalardan daha yüksek çıkmıştır.

Uzun ve ark.'nın yoğun bakım kan kültürlerinden izole etmiş oldukları 73 *P.aeruginosa*'da seftazidim %37, sefepim %51, gentamisin %23, siprofloksasin %36, imipenem ve meropenem %18, piperasilin tazobaktam %41, sefoperazon sulbaktam %38 direnç oranına sahiptir [14]. Bu bulgular sefepim dışında bizim bulgularımızla uyumludur. Aynı çalışmanın *A.baumannii* ile ilgili sonuçlarında ise ampisilin sulbaktama %100, seftazidime %94, sefepime %92, gentamisine %93, siprofloksasin %81, imipenem ve meropeneme %86, piperasilin tazobaktama %94, sefoperazon sulbaktama %57 direnç varlığı tespit edilmiştir. Seftazidim dışında diğer antibiyotiklere direnç oranları bizim *A.baumannii* izolatlarımızda Uzun ve ark.'nın bildirdiği oranlardan daha düşük bulunmuştur [14].

P.aeruginosa'da imipenem direncini Coşar ve ark. [15] %29, Türk Dağı ve ark. [16] %30, Güney ve ark.[17] %26 oranında saptamışlardır. Bu sonuçlar bizim bulgularımız ile uyumludur.

Başkent Üniversitesi'nde YBÜ'de 2003-2006 dönemine ait *P.aeruginosa* (n=1071) ve *A.baumannii* (n=587) izolatlarının direnç değişim durumları analiz edilmiş ve 4 yıllık süreçte direnç oranlarındaki

artış istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) bulunmuştur. *P.aeruginosa* suşları 2003 yılında imipeneme %77.5, meropeneme %69 duyarlı iken; 2006'da bu oranlar sırasıyla %51, %45'e gerilemiştir. Yine *A.baumannii* izolatlarının duyarlılık yüzdeleri 2003'de imipeneme %94 ve meropeneme %98 iken 2006'da oranlar sırasıyla %60.5, %69 olarak tespit edilmiştir [18]. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre *A.baumannii* suşlarımızda bu iki antibiyotiğe karşı yüksek direnç oranları (%87-%85) karşımıza çıkmıştır. *Acinetobacter*'lerde gelişmekte olan imipenem direnci kaygı yaratmaktadır. Bu bakterilerle oluşan enfeksiyonlarında en etkili ilaç olarak görülen karbapenemlere direnç gelişmesi bu enfeksiyonlar için alternatif ilaç kalmayacağı endişesini doğurmaktadır.

Konya Selçuk Üniversitesinin verilerinde 224 kan kültürü örneğinde üremiş *A.baumannii* suşunun %75'i imipeneme dirençli çıkmış ve hastanemizin sonuçlarına paralellik göstermiştir [19]. Bu çalışmada Türk Dağı ve ark.'nın [19] bildirdiği gibi, *A.baumannii* izolatlarındaki yıllara göre artan dirençle birlikte hastaneler arasında direnç oranlarında farklılıklar da gözlenmektedir ve bu durum, farklı hastanelerdeki farklı çevresel koşullar ve tedavi yaklaşımlarının zaman içinde doğurduğu bir sonuçtur. Bu nedenle her hastanenin belirli zaman aralıkları ile kendi direnç profillerini belirlemesi önemlidir.

A.baumannii'de imipenem direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda Balcı ve ark.[20] direnci %49, Özdemir ve ark.[21] %70, Özdemir ve ark.[22] %74, Kurtoğlu ve ark.[23] %83 olarak saptamışlardır. Kapsamlı bir araştırma olan HİTİT-2 süveyans çalışmasında ülkemizde *A.baumannii*'de imipenem direnci %55.5 olarak bildirilmiştir [13]. Yolbaş ve ark.'nın 2013 yılında yaptıkları 270 *A.baumannii* izolatını kapsayan çalışmalarında imipenem ve meropeneme direnç %87 oranında tespit edilmiştir [24]. Yolbaş ve ark. bizim bulgularımıza en yakın verileri elde etmişlerdir. Geçmiş yılların verileri ile kıyaslandığında *A.baumannii*'de karbapenem direncinde artış görülmektedir.

Gruson ve ark.[25] yaptıkları çalışmada, YBÜ'de antibiyotik kullanımını azaltarak ventilatör ile ilişkili pnömoni ve dirençli mikroorganizmaları azalttıklarını bildirmişlerdir. Bu düzenlemeleri yapmak için antimikrobiklerin kombinasyonları halinde ya da rotasyonlu kullanımı gibi birçok öneriler vardır. Kullanılacak ilaçların sırası, YBÜ'deki mikrobiyolojik flora ya bağlı olarak saptanabilir. Antibiyotiklerin sırayla kullanımı var olan antimikrobiyal direnç problemini azaltmayabilir, ancak yeni gelişebilecek dirençleri önleyecektir [26].

Çalışmamızda amikasin *A.baumannii* için, sefepim de *P.aeruginosa* için en düşük dirence sahip antibiyotikler olarak saptanmıştır. Ayrıca *A.baumannii* izolatlarında imipenem ve meropenem yüksek direnç (%87-%85) görüldüğü tespit edilmiştir.

YBÜ'lerinde kültürlerde saptanan etkenlerin ve bunların duyarlı oldukları antibiyotiklerin bilinmesi, bu duyarlılık paternlerinin düzenli olarak izlenmesi ve tedavi protokollerinin bu doğrultuda güncellenmesine katkıda bulunacaktır. Hastanemizin yoğun bakım ünitelerinde ilk iki yıl içinde elde ettiğimiz kültür antibiyogram test sonuçları, gelecek yıllarda oluşacak antimikrobiyal direnç paternlerine ışık tutması ve verilerimizin karşılaştırılabilmesi bakımından önem taşımaktadır. Sonuç olarak, surveyans çalışmaları, sorunların kaynaklarının saptanmasında ve uygulanan politikaların başarılı olup olmadığının değerlendirilmesinde yol göstericidir.

KAYNAKLAR

- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
- Blondel-Hill E, Henry DA, Speert D. *Pseudomonas*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2007, 9th ed. ASM, Washington DC, pp: 734-48.
- Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other non-fermentative gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2007, 9th ed. ASM, Washington DC, pp:770-802.
- Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second informational supplement, CLSI Document M100-S22, CLSI, Wayne (2012).
- Akova M. Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GsbI) var! *ANKEM Derg* 2004; 18(Ek 2):98-103.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units: Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC II) study. *JAMA* 2009; 302:2323-2329.
- Eser OK, Kocagöz S, Ergin A, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2005;19:75-80.
- Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:78-82.
- Shu-Chen Kuo, Shan-Chwen Chang, Hui-Ying Wang, et al. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: Nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. *BMC Infectious Diseases* 2012;12:200
- Zhanell GG, DeCorby M, Laing N, et al. Antimicrobial resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1430-1437.
- Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:281-289.
- Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:331-334.
- Gür D, Hascelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009;21:383-389.
- Uzun B, Güngör S, Yurtsever SG, ve ark. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *ANKEM Derg* 2012;26:55-60.
- Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. Kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili. *İnfeksiyon Derg* 2009;23:47-50.
- Türk Dağı H, Arslan U, Findık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *ANKEM Derg* 2011;25:107-110.
- Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoglu AC. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. *Gülhane Tıp Derg* 2011;53:119-122.
- Alişkan H, Colakoğlu S, Turunç T, et al. Four years of monitoring of antibiotic sensitivity rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care unit and inpatient clinics. *Mikrobiol Bul* 2008;42:321-329.
- Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2011;25:22-26.
- Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, ve ark. Nozokomial *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2010;24:28-33.

21. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, ve ark. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg 2009;23:127-132.
22. Özdemir B, Gürel FÇ, Çelikkale N, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin direnç profilleri. Mikrobiyol Bul 2011;45:526-534.
23. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Derg 2011;25:35-41.
24. Yolbaş I, Tekin R, Güneş A, et al. Antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains in a university hospital. J Clin Exp Invest 2013;4:318-321.
25. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:837-843.
26. Fridkin SK. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. Clin Infect Dis 2003; 36:1438-1444.