

Pan Antibiyotik Dirençli *Pseudomonas (P.aeruginosa)* ve *Stenotrophomonas*'lara (*S. maltophilia*) Karşı Son Seçenek Ajanlardan Biri Olan Kolistin (Colistin)'in In Vitro Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of In Vitro Effectiveness Of Colistin, An End-Option Agent Against Pan Antibiotic Resistant Pseudomonas (P.aeruginosa) and Stenotrophomonas (S. maltophilia)

Murat TÜRKEN¹, Şahin YAZTÜRK², Mustafa YILMAZ¹, Merve YILMAZ BOZOĞLAN³

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Siverek Halk Sağlığı Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye

³Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü, Elazığ, Türkiye

Geliş tarihi: 05.03.2019 **Kabul tarihi:** 01.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.536070

Özet

Amaç: Son yıllarda nozokomial infeksiyon hastalıklarının artışı dikkat çekicidir. Buna rağmen literatürlerde pan-antibiyotik dirençli bakterilerin yol açtığı infeksiyonların tedavisinin eldeki antibiyotiklerle neredeyse imkansız olduğu belirtilerek yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine ve arayışına gereksinim olduğu bildirilmiştir.

Dirençli infeksiyonlarda, karşımıza çıkan; *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve son yıllarda önemi giderek artan *Stenotrophomonas maltophilia*'lar hatırlanır. Bu mikroorganizmalar, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı değişik mekanizmalarla direnç geliştirmekte ve neden oldukları infeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen, 57 *Pseudomonas aeruginosa* ve 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun kolistin ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı açısından incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: İzolatların tanımlanmasında konvansiyonel bakteriyolojik yöntemler kullanılmıştır. Suşların antimikrobiyallara duyarlılıkları disk difüzyon ve E-test yöntemiyle çalışıldı. Kolistin duyarlılığı ise E-testi yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir.

Bulgular: *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* türlerinin disk difüzyon yönteminde kullanılan Aztreonam (ATM), Seftazidim (CAZ), Sefoksitin (FOX), Sefotaksim (CTX), İmipenem (IPM), Meropenem (MEM), Amikasin (AK), Gentamisin (CN), Trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), Siprofloksasin (CİP), Sefuroksim (CXM), Ampisilin (Amp), Amoksisilin klavulanat (Amc) disklerinin tamamına dirençli olduğu saptandı. Ayrıca E-testinde kullanılan Piperasilin+tazobaktam (TZP), Tikarsilin klavunic asid (TLc), Amikasin (AK), CİP, IPM, MEM, CAZ, Ofloksasin (OFX) striplerine karşıda invitro olarak dirençli bulundu. Kolistin ile yapılan E-testinde ise, *Pseudomonas aeruginosa* %15,7 duyarlı, *Stenotrophomonas maltophilia* ise hepsi dirençli bulunmuştur.

Sonuç: İzole edilen kökenlerde oldukça yüksek oranda antimikrobiyal direnç, hastanemizde bu kökenlerin neden olduğu infeksiyonların önemli bir sorun haline geldiğinin bir işaretidir. Kolistin'in nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri de göz önüne alınarak dikkatle kullanılabilceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler:Nozokomial infeksiyonlar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Kolistin, E-testi.

Abstract

Objective: Number and type of the antibacterial medicines which are used for nosocomial infection are increasing in recent years. Although this situation, in literature it is pointed out that the infections caused by bacteria which are resistant against pan-antibiotic, can not be treated by the present antibiotics. For this reason new antibiotics must be developed.

When we think about the resistant gram-negative bacteria, we can remember some of them such as Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter and the most important one Stenotrophomonas maltophilia. These microorganisms mostly resistant against present antibiotics and their cure is very difficult.

The aim of this study is to examine 57 Pseudomonas aeruginosa and 10 Stenotrophomonas maltophilia strains, which are isolated from samples sent to Firat University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, in terms of susceptibility to colistin and other antibiotics.

Material and Methods: Conventional bacteriological methods were used to identify the isolates. The susceptibility of strains to antimicrobials was studied by disk diffusion and E-test method. The sensitivity of colistin was determined using the E-test method.

Results: *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* species were found to be resistant to all Aztreonam (ATM), Ceftazidime (CAZ), Cefoxitin (FOX), Cefotaxime (CTX), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Amikacin (AK), Gentamycin (CN), Trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), Ciprofloxacin (SXT)), Cefuroxime (CXM), Ampicillin (Amp), Amoxicillin clavulanate (Amc) discs used in disc diffusion method. In addition, Piperacillin + tazobactam (TZP), Tikarsilin clavunic acid (Tlc), Amikacin (AK), CIP, IPM, MEM, CAZ, Ofloxacin (OFX) strips were found to be in vitro resistant in vitro. In the E-test with colistin, Pseudomonas aeruginosa was found to be 15.7% sensitive and Stenotrophomonas maltophilia were all resistant.

Conclusion: The high rate of antimicrobial resistance in the isolated origins is a sign that the infections caused by these origins have become a major problem in our hospital. It is thought that colistin can be used with care considering the nephrotoxic and neurotoxic side effects.

Keywords: Nosocomial infection, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Colistin, E-test.

Yazışma Adresi: Murat TÜRKEN Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Telefon: 0505 950 7728 **e-mail:** muratturkenmur@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla):1200-6627-1792-1996, 1200-6627-1792-1996, 1200-6627-1792-1996, 1200-6627-1792-1996

GİRİŞ

Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, antibiyotiklerin devrimi ile birlikte başlamıştır. 1930-1940'lı yıllarda penisilin kullanıma girmesiyle bakteriyel hastalıkların tedavisinde büyük bir ilerleme sağlanmıştır. Hastalık etkeni mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç kazanabilmeleri ve bu direncin yerel değişiklik gösterebilmesi, antibiyotik kullanımının en önemli zorluklarından biridir.

Nozokomial infeksiyonlar sağlık sistemleri için maliyet artışı, hastalar için morbidite ve mortalite artışı ile birlikte hastanede yatış sürecini uzatarak önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1,2). ABD'de yılda 2 milyon hastane infeksiyon olgusu geliştiği ve bununla yaklaşık 4 milyar USD ek maliyete ve 80.000 ölüme neden olduğu bildirilmektedir (3). İngiltere'de ise bu rakamın yaklaşık 2 milyar USD olduğu hesaplanmıştır (4). Ayrıca hastane infeksiyonlarının oluşturduğu ek maliyetin hasta başına 1500-2000 USD olduğu, pediatrik hastalarda bu rakamın 10000 USD'yi aştığı vurgulanmaktadır (5,6). Hastane infeksiyonlarının yol açtığı morbidite ve mortalitenin yanı sıra en kolay ölçülebilen parametre ise hastanede yatış sürecinde gözlenen uzamadır. Değişik çalışmalarda hastanede ek yatış süresinin 4-33 gün olduğu bildirilmiştir (2,7,8). Nozokomial infeksiyonların neden olduğu ek mortalite hızlarının ise %4 ile %33 arasında değiştiği saptanmıştır (2,7,9). Önemli bir hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* ve son zamanlarda önemi gittikçe artan *Stenotrophomonas maltophilia*'ya karşı gelişen hızlı antibiyotik direnci ve çoklu direnç (pan-rezistan) olmasından dolayı yüksek mortaliteye sahiptirler. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* birçok antibiyotiğe doğal dirençli olup, etkili bir tedavi önermesi giderek zorlaşmaktadır (10-12).

Bu çalışmada amacımız çeşitli kliniklerden yatan hastalardan gönderilen infeksiyon etkeni olan 57 *Pseudomonas aeruginosa* ve 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun kolistin ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı açısından incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Tıp fakültesinde çeşitli nedenlerden dolayı yatarak tedavi gören hastalardan alınan klinik örneklerden (trakeal aspirat kültürü, doku kültürü, yara kültürü, abses kültürü, kan kültürü ve diğer steril vücut sıvı kültürleri) infeksiyon etkeni olarak soyutlanan 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* ve 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* suşu çalışmaya alındı.

Kan ve steril vücut sıvılarından gelen örnekler, BacT/Alert (France) şişelerine alınarak otomatize kan kültürü cihazında inkübe edildi. Rutin kültürde klinik örneklerin eki-

mi için %5 kanlı agar, EMB (Eosin methylene blue) agar ve çikolatamsı agar besiyeri IOxoid, England] kullanıldı. Kültürler 37 °C'de 16-18 saat inkübasyondan sonra değerlendirildi. Gram negatif bakterilerin tanımlanmasında koloni morfolojisi (koloni şekli, kokusu, EMB agarda laktöz negatif koloni) dikkate alındı.

Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler (Triple Sugar Iron Agar, Simmon's Sitrat Agar, Üre agar (Christensen Urea Agar) ve Indol Besiyeri) kullanıldı.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Uygun besiyerlerine ekim yapıp tür düzeyinde tanımlanan bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları EUCAST (13) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda yapıldı. Çalışmada CAZ, CN, AK, AZM, FEP, CİP, SXT, TZP, TLc, CAZ, AK, FEP, IPM, MEM, OF antibiyotik diskleri kullanıldı. İzole edilen tüm antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilerin, kolistin duyarlılığının belirlenmesi için E-test yöntemi uygulandı. Mueller Hinton agar IOxoid, England] besiyeri üzerine yaygın ekim yapıldı ve kolistin şeritleri yerleştirildi. İnkübasyon sonunda E-test (AB Bio disk/ France) striplerinin inhibisyon elipsleri ile kesiştiği noktadaki MİK değerleri, EUCAST standartlarına göre değerlendirildi. E-test yönteminde; *P. aeruginosa* için MİK değeri 4 pg/ml ve altı duyarlı, 4 pg/ml üstü dirençli, *S. maltophilia* için 2 pg/ml ve altı duyarlı ve 2 pg/ml üstü dirençli olarak değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nca 02.11.2006 tarih ve 08 nolu Etik Kurulu Kararı onayı alınarak çalışılmıştır

BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp fakültesinde Mikrobiyoloji laboratuvarında infeksiyon etkeni olarak soyutlanan pan-rezistan (tüm antibiyotiklere dirençli) 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* ve 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* toplam 67 adet gram negatif bakteri çalışmaya alınmıştır. Tüm suşlar CN, AK, CAZ, FEP, CİP, IPM, MEM, SXT, AZM'ye dirençli bulunmuştur (**Tablo1**).

Çalışmaya dahil edilen 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* kökeninin 5'i E-test yöntemiyle kolistine duyarlı (%15,7) bulunmuştur. 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* kökeninin kolistin duyarlılığı E-test yöntemiyle incelendiğinde ise hepsi dirençli (%100) tespit edilmiştir (**Tablo2-3**).

E-testi yönteminde (invitro) kolistin duyarlılık sınırları ise **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Tablo 1. Antibiyotiklere duyarlılıkları disk difüzyon ve E-test ile

Bakteriler	CAZ(R)	FEP(R)	PTc(R)	TZP(R)	CİP(R)	MEM(R)	AK(R)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (10 suş)	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (57suş)	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100

AK: Amikasin, CİP: Ciprofloksain, FEP: Cefepim, MEM: Meropenem, Tlc:Ticarcilin+Clavunic asit, TZP: Piperasilin+Tazobaktam, CAZ: Ceftazidime.

Tablo 2. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının Kolistin MİK değerleri E-Testi

	MİK(µg/ml)	Sayı(Adet)	%oranı(n)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşları	2	4	~7
	3	1	~1,7
	4	4	~7
	6	5	~8,6
	8	19	~33,3
	12	16	~26,3
	16	5	~8,6
	24	1	~1,7
	32	2	~3,3
	TOPLAM	57	~100

Tablo 3. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının E-testi ile tespit edilen Kolistin MİK değerleri

	MİK(µg/ml)	Sayı(Adet)	%oranı(n)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> suşları	4	3	~30
	32	1	~10
	64	2	~20
	96	1	~10
	128	1	~10
	256	1	~10
	512	1	~10
	TOPLAM	10	~100

Tablo 4. E-testi yönteminde (invitro) kolistin duyarlılık sınırları (13)

Bakteri	Duyarlı(S) µg/ml	Dirençli(R) µg/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 4	>4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2	>2

TARTIŞMA

Bütün dünyada nozokomial infeksiyonlarının en zor sorunlarından biri de bildirilen pan-rezistan antibiyotik direncidir. Ciddi infeksiyonlara neden olabilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Stenotrophomonas maltophilia* gibi bakterilere karşı etkili yeni antibiyotik seçeneklerinin ortaya çıkarılmasının, zorunlu olduğu bildirilmektedir (14,15).

Görenek ve ark. (16) çeşitli kliniklerden izole ettikleri 49 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşunda CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle yapılan duyarlılık testleri sonucunda Amikasine %61.2, Siprofloksasine %62.2, Cef-tazidime %51.5, Trimetoprim-sülfometoksazole %50, Piperasilin-tazobaktama %37.4, Cefepime %19.3, Aztreonama %13,5, İmipeneme %14,3 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Kizirgil ve ark. (17) yaptıkları çalışmada, *P. aeruginosa* suşlarının %76.3'ünün meropeneme duyarlı olduğunu belirtmişlerdir.

Florokinolonlar arasında anti-pseudomonal aktivitesi en yüksek olan antibiyotik siprofloksasindir(18). Özgenç ve ark. (19)'nın yaptığı çalışmada *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında siprofloksasin direnç oranını %40, Arman ve ark.ise (20) *Pseudomonas aeruginosa* ile yaptıkları çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %62.2'dir.Yapılan diğer çalışmalarda; Tunçbilek ve ark. (21) 1998 yılında siprofloksasine direnci %36, Cevahir ve ark. (22) 1998-2002 yılları arası yaptıkları çalışmada yatan hastalarda siprofloksasin direnç oranını %37.1 olarak bildirmişlerdir.

Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi'nde 1992 ve 1996 yıllarında disk difüzyon yöntemiyle *Pseudomonas* suşlarının Seftazidime duyarlılık oranları sırasıyla %70 ve %72 olarak saptanmıştır (20,23).Gül ve ark. (24) 2004 yılında hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşları ile disk difüzyon yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada ise seftazidim için direnç oranı %42.3 olarak bildirilmiştir.

Çiftçi ve ark. (25) 2003 yılında yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre Piperasilin/Tazobaktam duyarlılık oranını %48 olarak bildirmişlerdir.

Özge Turhan ve ark. (26) VPŞ (Ventrikülo-Peritoneal Şant) infeksiyonu gelişen bir hastalarında 3. ve 4. kuşak antipseudomonal Sefalosporin +Aminoglikozit+ Kinolonlara direnç gelişimi üzerine bu *Pseudomonas aeruginosa* suşunda intratekal kolistin başlanıldığını nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerinin iyi tolere edildiğini, tedavide iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.

Azap ve ark. (27) yaptıkları çalışmada non-fermentatif bakterilere karşı Gram(-) bakterilere karşı duyarlılık sınırı ≤4 mg/L olarak alındığında 55 *P. aeruginosa* suşunun 52'si(%94,1), 21 *S. maltophilia* suşunun 15'i(%71,4) kolistine duyarlı bulunmuş. Duyarlılık sınırını ≤ 2 mg/L olarak alındığında ise 55 *P. aeruginosa* suşunun 33'ü (%60) kolistine duyarlı bulunurken, *S. maltophilia* suşlarında duyarlılık saptanmadığını bildirmişlerdir.

Linden ve ark. (28) antipseudomonal antimikrobiallere karşı direnç gösteren *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına bağlı ciddi infeksiyon geçiren 23 kritik hastada kolistin kurtarma tedavisi olarak kullanmış. Kolistin, ortalama 17 gün (7-36 gün) uygulandı. Tedaviye başladıktan sonra yedi hasta, tedaviden 17 gün sonra (aralık 4-26 gün) ölmüştür. 14 hasta (% 61) olumlu bir klinik cevap gözlenmiş; sadece 3 hasta nüks yaşanmış. Tedavi başarısızlığı ile ilişkili tek önemli faktör bakteriyemi. Bir hasta, kolistin tedavisinin geçici olarak kesilmesinden sonra düzelen yaygın zayıflığı göstermiş. Kolistin, tedavi edilemeyen ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonu olan hastalar için önemli bir kurtarıcı tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.

Durmaz ve ark. (29) klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnç oranlarını amikasine %43, gentamisine %38, seftazidime %42, sefepime %40, sefoperazon-sulbaktama %44, siprofloksasine %47, levofloksasine %47, piperasiline %72, piperasilin-tazobaktama %71, imipeneme %37, meropeneme %37, doripeneme %41, kolistine %7 ve netilmisine %28 olarak belirlenmiş. Kolistin *P. aeruginosa* suşlarına en etkili antimikrobiyal ajan olarak saptanmış.

Şahin ve ark. (30) toplumda kazanılmış çoklu ilaç dirençli nonfermentatif gram negatif bakterilerde duyarlılık sonuçlarında *P. aeruginosa* suşlarında kolistine %35 oranında direnç saptanmıştır.

Samant ve ark. (31) katarakt tedavisi sonrası *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen enoftalmi için intravenöz ve intravitreal olarak kolistin kullanmış. Enoftalmi vakalarında her iki yolun da diğer antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* suşlarında etkili olduğu gözlenmiştir.

Somily ve ark. (32) çoklu ilaca dirençli 33 *P. aeruginosa* suşundacolistin duyarlılığını E-test ile araştırmış. Suşların % 93.9'unu duyarlı bulmuş.

Moskowitz ve ark. (33) kistik fibrozis hastalarından izole ettikleri *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* suşlarının colistin duyarlılıklarına E-test, agar dilüsyon, et suyu mikrodilüsyon

ve disk düfüzyonda bakıp duyarlılık oranlarını kıyaslamıştır. Agar dilüsyonda yüksek hatalı duyarlılık verdiği görülmüştür.

Bizim yaptığımız çalışmalarda 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* (Panrezistans) ve 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşu (Panrezistans) çalışmaya alınmıştır. Direnç durumları disk düfüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Mueller-Hinton besiyerine bırakılan; CAZ, AK, FEP, SXT, IPM, MEM, CİP tamamına dirençli bulunmuştur.

Bu çalışmada 57 adet *Pseudomonas aeruginosa* ve 10 adet *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun E-test yöntemiyle kolistin MİK değer düzeyleri de ölçülmüştür. Ölçülen bu değerlere göre de *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında %15.7'si duyarlı, *Stenotrophomonas maltophilia*'ların %100'ü dirençli bulunmuştur.

Son yıllarda nazokomial infeksiyonlardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* suşları ile ilgili yapılan çalışmalarda direnç oranları bizim çalışmamıza göre daha düşük bulunmuştur. Bu direnç oranının gittikçe arttığını ve bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından dirençli mikroorganizmaların erken ve doğru identifikasyonu ile mikrobiyolog ve klinisyen arasında etkin iletişim sağlanmalıdır. Bu iletişim sağlandığında uygun antibiyotik kullanımının ve gerekli önlemlerin alınmasıyla direnç sıklığının azaldığı ve dirençli suşların yayılımının yavaşlatıldığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır (34-36).

Sonuç olarak; Nozokomial infeksiyon etkeni olarak multidrug/pan-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* tespit edildiğinde, ilaç kombinasyonunda kolistin'in nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri de göz önüne alınarak dikkatle kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lerh RA, Moller YK. Surveillance of hospital acquired infection based on electronic hospital registries. Journal of hospital infection. 2006;62:71-9.
2. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. Infect Control Hosp. Epidemiol. 1996;17:552-7.
3. Yalçın AN. Hastane infeksiyonlarının maliyeti. Klimik dergisi. 2004;17:19-20.
4. Plowman R, Graves N, Griffin MAS, Roberts JA, Swan AV, Cookson B, et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialities of a district general hospital in England and the national burden imposed. J Hosp Infect. 2001;47:198-209.
5. Coello R, Glenister H, Foreres J, Bartlett C, Leigh D, Sedgwick J, et al. The cost of infection in surgical patients: a case control study. J Hosp Infect. 1993;24:239-50.
6. Yalçın AN, Hayran M, Ünal S. Economic Analysis of Nosocomial Infections in a Turkish University Hospital. J Chemother. 1997;9:411-4.

7. French GL, Cheng AFB. Measurement of the cost of hospital infection by prevalence surveys. J Hosp Infect.1991; (suppl-1A):65-72.
8. Juarez-Munoz IE, Vazquez- Rodriguez A, Games- Eternood J, Sciandra-Rico M, Mercado-Arellano JA, Solórzano-Santos F. The costs of hospital infections in a group of patients in a tertiary care hospital. Gac Med Mex. 1999;135:457-62.
9. Dinkel RH, Lebok VA. Survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. J Hosp Infect. 1994;28:297-304.
10. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Pseudomonas aeruginosa: Actualite sur la resistance aux β -lactamines et implications therapeutiques. Antibiotiques. 2000;2:195-201.
11. Cavalo JD, Leblanc F, Fabre R, GERPB. Surveillance de la sensibilité de Pseudomonas aeruginosa aux antibiotiques en France et distribution des mecanismes de resistance aux β - lactamines: etu-de GERPB 1998. Pathol Biol. 2000;48:472-7.
12. Furushita M, Okomoto A, Maeda T, Ohta M, Shiba T. Isolation Of Multidrug-Resistant Stenotrophomonas Maltophilia from Cultured Yellowtail (Seriola quinqueradiata) from a Marine Fish Farm. Appl Environ Microbiol. 2005;71:5598-600.
13. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints2020.
14. Helinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem and aztreonam. Mayo Clin Proc. 1999;74:420-34.
15. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous Colistin therapy for nosocomial infections caused by multidrug- resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. Clin Infect Dis. 1999;28:1008-11.
16. Görenek L, Şenses Z, Kılıç A, Baysallar M, Doğançlı L, Pahsa A. GATA Ankara Eğitim Hastanesi'nde 2000-2003 yılları arasında saptanan Stenotrophomonas maltophilia infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2004;8.
17. Kızırgil A, Demirdağ K. Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter suşlarına karşı meropenemin invitro etkinliğinin araştırılması. İnfeks Dergisi. 2002;16:59-61.
18. Giamarellou H, Antniadou A. Antipseudomonal Antibiotics. Med Clin North Am. 2001:85.
19. Özgenç O, Urbarlı A. Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması. İnfeks Dergisi. 2002;16:179-182.
20. Arman D, Tural D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının penisilin, sefalosporin, aminoglikozit ve kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 1993;18:162.
21. Tunçbilek S, Tezeren D. Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa ların in vitro antibiyotik duyarlılıkları. İnfeks Dergisi. 1998;12:361-4.
22. Cevahir N, Kaleli İ. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Ankem Derg. 2003;17:16-19.
23. Tuncer G, Arman D, Sözen TH. Pseudomonas suşlarının bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılığı. Mikrobiyoloji Bülteni 1996;30:353-7.
24. Gül M, Şensoy A. Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa suşlarında seftazidime duyarlılığın E-test ve disk düfüzyon yöntemleri ile araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2004;34:33-36.
25. Çiftçi A, Aksaray S, Cesur S. Yanık ünitesinde yatan hastaların yara ve kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. İnfeks Dergisi. 2003;17:293-6.

26. Turhan Ö, Saba R, İnan D, Günay V. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* tedavisinde Kolistin. *Flora Derg.* 2001;6(2):131.
27. Azap ÖK, Arslan H, Ergin F, İnci EK, Yapar G. In vitro activity of colistin against nonfermentative gram-negative bacilli. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2005;58:65-67.
28. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e154-60.
29. Durmaz S, Özer TT. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Abant Med J.* 2015;4(3): 239-242.
30. Şahin E, Yürüken Z, Göçmen JS. Toplumda kazanılmış çoklu ilaç dirençli nonfermentatif gram negatif bakterilerde duyarlılık sonuçları. *Pam Tıp Derg.* 2012;5(1):15-1.
31. Samant P, Ramugade S. Successful use of intravitreal and systemic colistin in treating multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* post-operative endophthalmitis. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Dec;62(12):1167-70.
32. Somily MA, Absar MM, Arshad MZ, Aska AIA, Shakoor ZA, Fatani AJ, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* against carbapenems, colistin, and tigecycline. *Saudi Med J.* 2012;33 (7):750-5.
33. Moskowitz SM, Garber E, Chen Y, Clock SA, Tabibi S, Miller AK, et al. Colistin susceptibility testing: evaluation of reliability for cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010;65(7):1416-23.
34. Loutenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Derg.* 2001;5:169-71.
35. Gültekin M, Öğünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamikoğlu L. Hastane İnfeksiyonu Etkenleri. *İnfeksi Dergisi.* 1999;13:515-520.
36. Rice LB, Eckstein EC, De Vente J. Cefazolin resistant *K. pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland department of veterans affairs medical center. *Clin Infect Dis.* 1996;23:118-24.