



Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen çok ilaca dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* izolatlarında karbapenem direncinin araştırılması

Investigation of the carbapenem resistance in multi-drug resistant *Acinetobacter* and *Pseudomonas* isolates in intensive care units

Cennet Rağbetli,¹ Hüseyin Güdücüoğlu,² Mehmet Parlak²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Van, Turkey

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarında çoklu ilaç direnci (ÇİD) gelişmesine neden olan karbapenem direncinin genotipik analizlerle ortaya konulmasını amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Nisan 2014–Aralık 2014 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi YBÜ'deki hastalardan izole edilen 51 *Acinetobacter baumannii* ve 51 *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında karbapenem direncine neden olan genler araştırılmıştır. İzolatların antimikrobiyal duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile belirlenmiştir. Tüm izolatlarda karbapenem direncine yol açan IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA-10, OXA-23 ve OXA-51 gen bölgeleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile belirlenmiştir. Ayrıca tüm izolatlarda pulse field gel electrophoresis (PFGE) ile klonal ilişki ortaya konmuştur.

Bulgular: Toplam 102 izolatın hiçbirinde IMP, VIM, GES, GIM gen bölgeleri tespit edilmemiştir. *A. baumannii* izolatının tamamında en az bir gen bölgesi pozitif olmak üzere %98'inde OXA-51, %77'sinde OXA-23 ve %4'ünde SPM geni pozitif bulunmuştur. Bu izolatlarda; %77 oranında OXA-23 ile OXA-51 ve %4 oranında OXA-23, OXA-51 ile SPM birlikteliği saptanmıştır. *P. aeruginosa* izolatında ise OXA-51 %18 ve OXA-10 ise %14 oranında tespit edilmiştir. PFGE yöntemi ile klonal ilişki analizi sonuçlarına göre *A. baumannii* izolatlarının kümeleşme oranı %80 olarak belirlenirken *P. aeruginosa* da bu oran %53 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarının karbapenem direncinden SPM, OXA 23 ve OXA 51 ve *P. aeruginosa* suşlarının karbapenem direncinden OXA 10 ve OXA 51 tipi karbapenemaz genleri sorumlu bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: *A. baumannii*; karbapenemase; *P. aeruginosa*.

Sözlü sunu olarak 15–19 March 2016 tarihinde Arusha, Tanzania'da "2nd Neuroscience Stereology and Scientific Writing Symposium"unda sunulmuştur.

Abstract

Introduction: The aim of this study was to determine the carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* isolates in the intensive care units (ICU) of our hospital by genotypic analysis.

Methods: Study strains included imipenem or meropenem resistant 51 *Acinetobacter baumannii* and 51 *Pseudomonas aeruginosa* isolates between April 2014–December 2014 at intensive care units in YYU, Dursun Odabas Medical Center, Turkey. Antimicrobial susceptibility testing of the isolates were performed by Kirby-Bauer disk diffusion method and BD Phoenix automated system in our hospital. All strains that cause carbapenemase encoding genes by IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA10, OXA-23 and OX-51 gene regions were investigated with Polymerase Chain Reaction. Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) was performed to detect molecular epidemiologic relationships among the isolates.

Results: A total of 102 isolates evaluated for carbapenemase gene regions of IMP, VIM, GES, GIM were not observed in any of the isolates. The presence of the carbapenem resistant of OXA-51 (98%), OXA-51 (77%), OXA-23 (77%) and SPM (4%) genes positive were found *A. baumannii* isolates. In these strains, both OXA-23 and OXA-51 %77 and OXA-23&OXA-51&SPM %4 genes were observed. Detection of OXA genes in *P. aeruginosa* strains of OXA51 strains (18%) and OXA-10 strains (14%) showed multidrug-resistant. According to the clonal relationship between the isolates were identified by pulsed-field gel electrophoresis, cluster rate was found to be 80% *A. baumannii* strains and 53% *P. aeruginosa* strains.

Discussion and Conclusion: In our study, carbapenemase genes coding for SPM, OXA 23 and OXA 51 were responsible for carbapenem resistance of *A. baumannii* isolates, while genes coding for OXA 10 and OXA 51 were identified in carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolates.

Keywords: *A. baumannii*; carbapenemase; *P. aeruginosa*.



Antibiyotik direnci yaygın ve kontrolsüz antibiyotik kullanımına bağlı olarak günümüzde büyük bir sorun haline gelmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde sıkça görülen hastane enfeksiyonlarında çoklu ilaç direnci (ÇİD) belirlenen mikroorganizmalar daha çok önem kazanmıştır. Bu ünitelerde hastalık etkeni olarak en sık izole ettiğimiz nonfermentatifler *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarıdır. Bu bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklere karşı direncin artması tedavide güçlükler sebeptir. Dirençli nonfermentatif mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlar mortalitenin artmasına, hastane yatış süresinin uzamasına ve tedavi maliyetinde artışlar gibi sorunlara sebep olmaktadır.^[1,2]

Karbapenemler, penisilin ve sefalosporin gibi beta laktamlara dirençli bakteri türlerinin çoğuna karşı etkilidir. Ama son yıllarda özellikle nonfermantatif gram negatif bakteriler arasında karbapenemlere karşı artan bir direnç problemi gözlenmektedir.^[3,4]

Bu çalışmada hastanemiz Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda en sık rastlanan nonfermentatiflerden *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarında ÇİD gelişimine sebep olan Metallo beta laktamaz (MBL) direnci fenotipik ve genotipik analizlerle ortaya konulmasını amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarında imipenem veya meropenem dirençli 51 *Acinetobacter baumannii* ve 51 *Pseudomonas aeruginosa* izolatı çalışmaya dâhil edilmiştir. izolatlarının antimikrobiyal duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile belirlenmiştir. MBL varlığı, çift disk sinerji testi (ÇDST), kombine disk testi (KDT), Modifiye Hodge testi (MHT) ile tespit edilmiştir. Tüm izolatlarda karbapenem direncine yol açan IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA-10, OXA-23 ve OXA-51 gen bölgeleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile belirlenmiştir. Ayrıca tüm izolatlarda Pulsed-field jel electrophorezi (PFGE) ile klonal ilişki ortaya konmuştur. Moleküler bant analizleri için benzerlik hesaplarının yapılmasında Pearson korelasyon katsayısı ve kümeleşme analizi için de UPGMA (Unweighed Pairwise Grouping Mathematical Avenaging matematiksel ortalamayla ağırlıksız çiftlerin gruplandırılması) yöntemi kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya karbapenem dirençli 51 *P. aeruginosa* ve 51 *A. baumannii* olmak üzere toplam 102 adet izolat dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 102 izolatın 18'i (%18) çocuk yoğun bakım, 84'ü (%82) yetişkin yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Hastaların yaşı 11 günlük ve 87 yaş arasında değişmekteydi (ortalama yaş: 35.6, SS: 23.6). Her biri farklı hastadan izole edilen bu izolatlar izolasyon tarihlerine göre kronolojik olarak numaralanmıştır. Hastaların YBÜ'de kalış süresi ortalama 3.3 ay olduğu belirlenmiştir. Hastalar ağırlıklı olarak solunum

Tablo 1. Elde edildikleri birimlere göre izolatların ve örnek türlerinin dağılımı

Klinik	Örnek	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Çocuk YBÜ (n=18)	Kan	7	0
	İdrar	0	5
	Kulak	0	2
	Trekeal aspirat	1	1
	Yara	0	1
	BOS	0	1
Yetişkin YBÜ (n=84)	Trekeal aspirat	32	20
	Yara	5	6
	İdrar	1	9
	Kan	3	2
	Kulak	0	3
	Plevra sıvısı	2	1
	Toplam	51	51

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

yolu enfeksiyonları nedeniyle (%53) takip edilmekteydi. Çocuk YBÜ'de 10 adet *P. aeruginosa* ve 8 adet *A. baumannii* izole edilirken, yetişkin YBÜ'de 43 adet *A. baumannii* ve 41 adet *P. aeruginosa* izole edilmiştir. İzolatların elde edildiği yer ve örnek türlerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmada disk diffüzyon ve otomatize sistemle imipenem ve meropenem dirençli bulunan 51'i *A. baumannii*, 51'i *P. aeruginosa* izolatlarının diğer antibiyotiklere duyarlılık test sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Çalışılan kökenlerde IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA-51, OXA-23, OXA-10 grup genlerinin varlığını araştırmak amacıyla PZR yapıldı. Toplam 102 izolatın hiç birinde IMP, VIM, GES, GIM gen bölgeleri tespit edilemedi. *A. baumannii* izolatlarının tamamında SPM, OXA-51 ve OXA-23 gen bölgelerinden en az bir tanesi pozitif bulundu. *P. aeruginosa*'da izolatların 16'sında (%31); OXA-51 (%18) ve OXA-10 (14) gen bölgelerinden en az bir tanesi pozitif bulundu. PFGE ile pozitiflik saptanan gen bölgelerinin izolatlara göre dağılımı Tablo 3, Şekil 1, 2'de verilmiştir.

Tiplendirilen 51 *A. baumannii* izolatında 38 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili izolatlar, 13 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 51 *A. baumannii* izolatunun 41'i herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. İzolatların kümeleşme oranı %80'dir.

En büyük küme; 7 izolatın yer aldığı VI ile kodlanan kümedir. Bunu sırasıyla; I (6 izolat), VIII (6 izolat), IV (4 izolat), II (2 izolat), III (2 izolat), X (2 izolat), XI (2 izolat), XII (2 izolat), XIII (2 izolat), XIV (2 izolat), XV (2 izolat), XVII (2 izolat) kümeleri takip etmektedir (Şekil 1).

Tiplendirilen 51 *P. aeruginosa* izolatının 43 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili izolatlar, 11 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 51 *P. aeruginosa* izolatının 27'si herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. İzolatların

Tablo 2. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçları

Antibiyotik	<i>A. baumannii</i>				<i>P. aeruginosa</i>			
	n	S	I	R (%)	n	S	I	R (%)
Aztreonam	51	0	0	51 (100)	51	13	8	30 (59)
Gentamisin	51	0	0	51 (100)	51	20	2	29 (57)
Seftazidim	51	0	0	51 (100)	49	20	6	23 (45)
Ciprofloksasin	51	0	0	51 (100)	51	28	3	20 (39)
Sefoperazon	51	0	0	51 (100)	51	17	15	19 (37)
TPZ	51	0	0	51 (100)	51	33	0	18 (35)
Levofloksasin	51	0	0	51 (100)	37	20	1	16 (31)
Sefepim	51	0	0	51 (100)	51	17	21	13 (26)
SAM	51	0	0	51 (100)	-	-	-	-
Seftriakson	51	0	0	51 (100)	-	-	-	-
TIC	51	0	0	51 (100)	-	-	-	-
Amikasin	51	2	0	49 (96)	51	37	4	10 (20)
TMP-SXT	51	20	0	31 (61)	-	-	-	-
Kolistin	51	51	0	0 (0)	5	5	0	0 (0)
Norfloksasin	-	-	-	-	14	10	0	4 (8)

n: Test edilen izolat sayısı; TPZ: Piperasilin-tazobaktam; SAM: Ampisilin-sulbaktam; TIC: Tikarsilin-klavulonat; TMP-SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol.

Tablo 3. Bakterilerde tespit edilen gen bölgeleri

Genler	<i>A. baumannii</i> n=51 (%50)		<i>P. aeruginosa</i> n=51 (%50)	
	n	%	n	%
SPM	2	4	-	-
OXA-51	50	98	9	18
OXA-23	39	77	-	-
OXA-10	-	-	7	14
OXA-23 ve OXA-51	39	77	-	-
SPM, OXA-23 ve OXA-51	2	4	-	-

kümeleşme oranı %53'tür.

En büyük küme; 4 izolatın yer aldığı XII ile kodlanan kümedir. Bunu sırasıyla; I (3 izolat), V (3 izolat), XXI (3 izolat), IV (2 izolat), XIV (2 izolat), XIX (2 izolat), XXIII (2 izolat), XXVIII (2 izolat), XXIX (2 izolat), XXXIII (2 izolat) kümeleri takip etmektedir (Şekil 2).

Tartışma

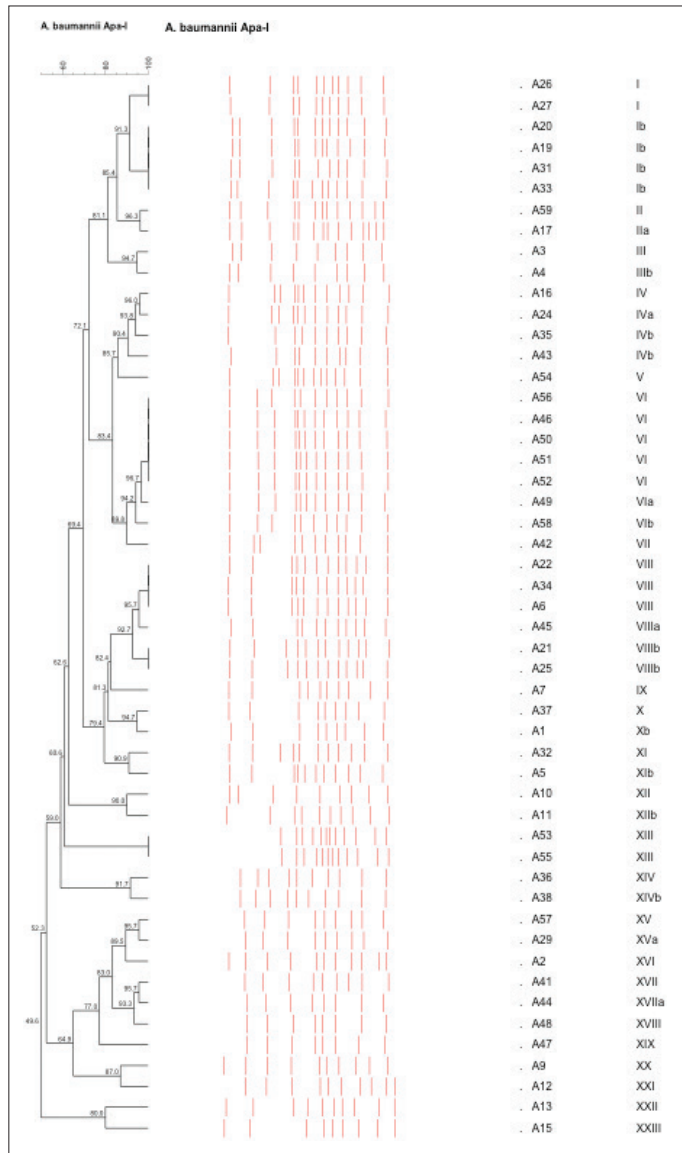
Yoğun Bakım Üniteleri, invaziv girişimlerin sıklıkla yapıldığı birimler olup, uzun süreli yatış tedavi olma, yanık tedavileri, immün yetmezlik, malignensi gibi altta yatan risk faktörleri, büyük cerrahi girişimler ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı hastane enfeksiyonları açısından risk oluşturmaktadır.^[5] *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* gibi nonfermentatif bakteriler YBÜ'lerde sıklıkla karşımıza çıkan hastane enfeksiyonu etkenidirler. Bu mikroorganizmalar ÇİD olarak karşımıza çıkmakta ve bu izolatlarla oluşan enfeksiyonlar tedavi güçlüklerine neden olmaktadır. Ampirik tedavi de dahil olmak üzere bu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda karbapenemler

sıklıkla kullanılmakta ve bu durum karbapenem direncinde artış olarak kendini göstermektedir.^[6] Özellikle nonfermentatif gram negatif basillerde karbapenem direnci daha yüksek oranlarda görülmekte ve hızla artarak dünya çapında yayılma göstermektedir.^[7] Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmalarda nonfermentatiflerde imipenem ve meropenem direnci %40'lardan %92'lere ulaşmıştır.^[8]

Karbapenem direncini belirlemek amacıyla Hacettepe Üniversitesinde gerçekleştirilen bir çalışmada 110 *P. aeruginosa* izolatının 11'inde blaVIM pozitif bulunmuştur.^[9] Özgümüş ve ark. Karadeniz Teknik Üniversitesinden elde ettikleri izolatlarda gerçekleştirdikleri çalışmada VIM ve SPM genlerini *Pseudomonas*'larda saptamışlardır.^[10] Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada *P. aeruginosa* kökenlerinin tümünde yapılan PZR ve multipleks PZR yöntemleri sonucunda karbapenem direncinden sorumlu NDM-1, IMP, VIM, SPM-1, SIM-1, GIM-1 enzimleri negatif bulunmuştur.^[11] Bizim çalışmamızda IMP, GIM, GES ve VIM genleri çalışılan tüm izolatlarda negatif bulunmuştur.

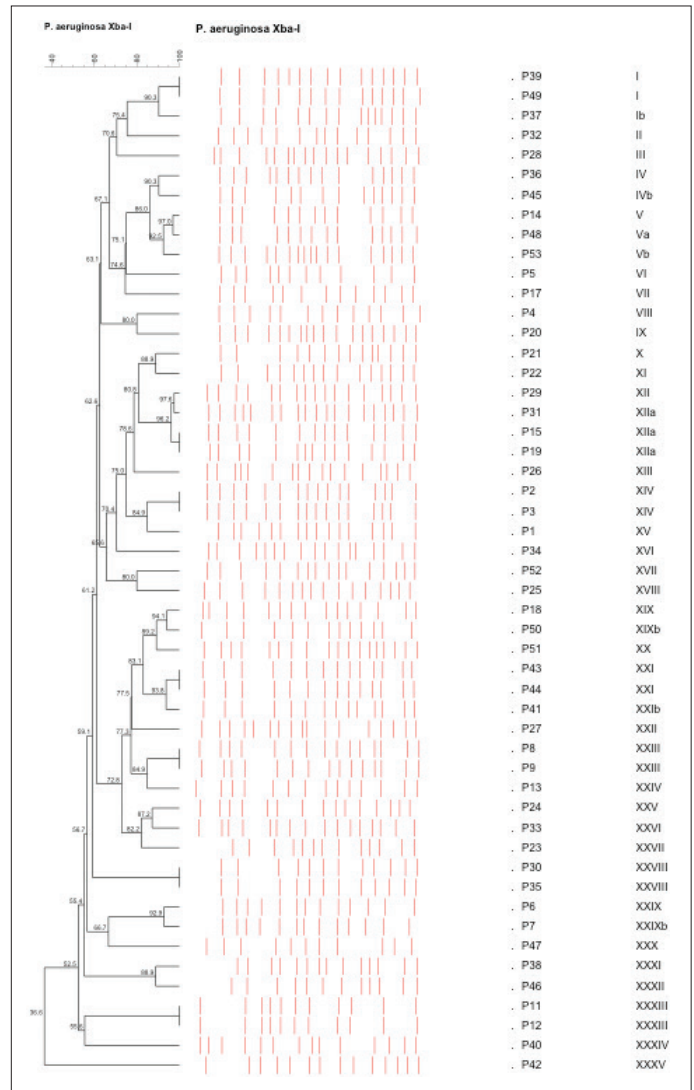
Çin'de 2010 yılında OXA-23 üreten *A. baumannii* salgını raporlanırken Nijerya'da ise 2013 yılında %60 OXA-23 varlığı belirtilmiştir.^[12,13] İran'da 2015 yılında gerçekleştirilen çalışmada bla_{OXA-23} ve bla_{VIM} gen varlığı sırasıyla %83 ve %12.5 olarak ortaya konmuştur.^[14] Turton ve ark. 2006 yılında İngiltere'de yaptıkları çalışmada, multipleks PZR yöntemi ile *A. baumannii* izolatlarında OXA-51, OXA-23 ve Class 1-integraz kodlayan genler araştırılmış ve izolatların tamamında OXA-51 kodlayan gen belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da 51 *A. baumannii* izolatının 50 sinde OXA-51 geni pozitif olarak bulunmuştur.^[15]

Gördebil yüksek lisans tez çalışmasında incelediği 55 izolatın tamamında (%100) OXA 51 ve ISAb1 geni tespit etmişlerdir.



Şekil 1. *Acinetobacter baumannii* PFGE sonuçları.

İzolatların 4'ünde (%7.27) OXA 58, OXA 51 ve ISAb1, 3'ünde (%5.45) OXA-24 ve OXA-51 geni belirlenmişken OXA 23 geni hiç bir izolatta bulunamamıştır.^[16] Ülkemizde 2008 yılında 7 yıllık periyod dahilinde yapılan çalışmada Ankara ve İstanbul'dan toplanan 321 *A. baumannii* izolatında OXA-23 ve OXA-58 varlığı araştırılmış toplam 44 izolatın 26'sında OXA-23 (%59.1) ve 18'inde (%40.9) OXA-58 tespit edilmiştir.^[17] Çeşitli illerdeki (Afyonkarahisar, Ankara, Bolu, Elazığ, Erzurum, Isparta, İstanbul, Kahramanmaraş, Konya, Sakarya, Van) 13 üniversite ve devlet hastanesinin mikrobiyoloji laboratuvarlarında, 2008-2011 tarihleri arasında izole edilen toplam 834 *A. baumannii* klinik izolatının dahil edildiği çalışmada karbapenem dirençli izolatların bla_{OXA-23-like} ve bla_{OXA-58-like} gen pozitiflikleri ise sırasıyla %74.4 ve %17.3 olarak tespit edilmiştir. Yirmi beş izolat hem bla_{OXA-23-like} hem de bla_{OXA-58-like} gen pozitifliği göstermiştir.^[5] Bizim çalışmamıza dahil edilen izolatlardan *A. baumannii*'de OXA-51 (%98), OXA-23 (%77), OXA-23 ve OXA-51 birlikteliği



Şekil 2. *Pseudomonas aeruginosa* PFGE sonuçları.

(%77), SPM, OXA-23 ve OXA-51 birlikteliği (%4) olarak bulunmuştur. *P. aeruginosa* izolatlarında OXA-51 (%18) ve OXA-10 (%14) tespit edilmiştir.

Gördebil ve ark. karbapenem dirençli *Acinetobacter* izolatlarının PFGE ile klonal ilişkilerinin incelemesi sonucunda, 55 izolatın 29 (%52.7)'unun yakın ilişkili olduğu ve aynı klondan köken aldığını bildirmişlerdir.^[16] Bu çalışmada tiplendirilen 51 *A. baumannii* izolatı 38 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili izolatlar, 13 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 51 *A. baumannii* izolatının 41'i herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. İzolatların kümeleşme oranı %80 olarak bulunmuştur. PFGE tiplendirmesinin sonucunda hastanemizdeki *Acinetobacter* spp. izolatlarının oldukça yüksek bir kısmının klonal yönden ilişkili oldukları saptanmıştır. Tüm izolatlar MDR olarak bulunmuştur. Çekin ve ark. 2012 yılın ilk dört ayında izole edilen salgın ilişkili endemik dönem *Pseudomonas* izolatlarında antibiyotipleri benzer (0-1 izolat/ay) saptanması çevresel kaynaklara yönlendirmiştir. İlk haftada görülen A pulsotipine ait izolatın 16. haftanın sonuna

kadar varlığını sürdürdüğü belirlenmiştir. B, C, D pulsotiplere ait izolatlar da hastanede de salgın boyunca hastanede rastlanmıştır.^[17] Yetkin ve ark. 105 *P. aeruginosa* izolatında 1 yıllık periyota 80 hasta örneğinde gerçekleştirdikleri çalışmada 28 izolatın klonal ilişki gösterdiği bu 26 izolatında 9'u tekrarlayan enfeksiyon olarak belirlenmiştir.^[18] Nozokomiyal patojenlerin hastanede kolayca yayılabildiğini ve uygun korunma ve kontrol önemlerinin alınmaması halinde yıllarca hastane ortamında kalabileceğini vurgulanmalıdır. Genel olarak ortak direnç ve PFGE profili gösteren izolatlarda direnç yayılımının klonal yayılıma paralel olduğu kabul edilmektedir.^[19] Çalışmamızda tiplendirilen 51 *P. aeruginosa* izolatı 43 farklı PFGE profili göstermiştir. Klonal yönden ilişkili izolatlar, 11 farklı küme içerisinde yer almaktadırlar. Toplam 51 *P. aeruginosa* izolatının 27'si herhangi bir küme içerisinde yer almaktadır. Suşların kümeleşme oranı %53'tür. PFGE analizi için kronolojik olarak sıralanması yapılmış ve aynı klona ait izolatların hastanemizde uzun süre varlığını sürdürebildiği belirlenmiştir.

Sonuç olarak, tüm izolatlarda ülkemizde daha önce bildirilen gen bölgeleri çalışmamızda da benzer olarak bulundu. Klonal ilişki oranlarına göre hastanemizdeki hastalar arasında izolatların bulaş derecesinin oldukça yüksek olduğunu, hastanede klonun uzun periyotlarda ortamda kalabildiğini ortaya koymuştur. Bu durumda moleküler tiplendirme çalışmalarının desteğini alarak hastanemizde daha etkili korunma ve kontrol önlemlerinin alınması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Teşekkür: Prof. Dr. Barış Otlu ve ekibine moleküler analizlerdeki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2014-TF-U109 Tıpta uzmanlık tezi projesi olarak desteklenmiştir.

Etik kurul onayı: Bu çalışma Cennet Rağbetli'nin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 04.04.2014 tarih B.30.2.YYU.0.01.00.00/29 nolu kararı ile çalışmaya başlanmıştır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Siegel JD, Rhinehart RN, Jackson M et al. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of MDROs in healthcare settings. CDC; 1-74, 2006.
2. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. Respir Care; 39: 1191, 1994.
3. Nordmann P, Poirel L, Carrer A, Toleman MA, Walsh TR. How to detect NDM-1 producers, J Clin Microbiol; 49(2): 718-21, 2011.
4. Sarı H. Karbapenemlere dirençli Gram negatif basil izolatlarında imipenem-EDTA/ meropenem EDTA disk yöntemi ve modifiye Hodge test ile metallo-beta-laktamaz varlığının araştırılması. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
5. Çiftçi İH, Aşık G, Karakeçe E, Öksüz L, Yağcı S et al. Distribution of blaOXA genes in *Acinetobacter baumannii* strains: a multicenter study. Microbiol Bul; 47(4): 592-602, 2013.
6. Monteiro J, Widen RH, Pignatari ACC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. J Antimicrob Chemother; 67(4): 906-909, 2012.
7. Lye DC, Wijaya L, Chan J, Teng CP, Leo YS. Ertapenem for treatment of extended-spectrum beta lactamase-producing and multidrug resistant. Gram-negative bacteremia Ann Acad Med Singapore; 37: 831-4, 2008.
8. Yıldırım I, Ceyhan M, Gur D, Mugnaioli, C, Rossolini, G. First detection of VIM-1 type metallo beta lactamase in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate from Turkey also producing the CTX-M-15 extended-spectrum beta lactamase. Int J Antimicrob Agents; 29: 621, 2007.
9. Çakar A. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde ayrıştırılan *P. aeruginosa* izolatlarında metallo beta laktamaz enziminin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2000.
10. Özgümüş OB, Caylan R, Tosun I, Sandallı C, Aydın K, Köksal I. Molecular epidemiology of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates carrying IMP-1 metallo-beta lactamase gene in a university hospital in Turkey. Microb Drug Resist; 13: 191-8, 2007.
11. Aksoy MD. Karbapenemlere Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinde Metallo Beta Laktamaz Enzimlerinin Fenotipik Ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Edirne, 2013.
12. Liu S, Wang Y, Xu J, Li Y, Guo J, Ke Y, Yuan X, Wang L, Du X, Wang Z, Huang L, Zhang N, Chen Z. Genome sequence of an OXA23-producing, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strain of sequence type ST75. J Bacteriol; 194(21): 6000-1, 2012.
13. Olaitan AO, Berrazeg M, Fagade OE, Adelowo OO, Alli JA, Rolain JM. Emergence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase, Nigeria. Int J Infect Dis; 17(6): 469-70, 2013.
14. Azimi L, Talebi M, Pourshafie MR, Owlia P, Lari AR. Characterization of Carbapenemases in Extensively Drug Resistance *Acinetobacter baumannii* in a Burn Care Center in Iran. International Journal of Molecular and Cellular Medicine; 4:1, 2015.
15. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. Journal of Clinical Microbiology; 2974-2976, 2006.
16. Gördebil S. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında direnç genlerinin PCR ile araştırılması ve PFGE yöntemiyle genotip tayini. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, 2011.
17. Çekin Y, Karagöz A, Kızılateş F, Çekin AH, Öztoprak-Halıcı N, Bülbüller N, Durmaz R. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı bir hastane enfeksiyonu salgınının incelenmesi. Mikrobiyol Bul; 47(4): 619-627, 2013.
18. Yetkin G, Otlu B, Çiçek A, Kuzucu C, Durmaz R. Clinical, microbiologic and epidemiologic characteristic of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a University Hospital, Malatya, Turkey. American Journal of Infection Control; 5: 188-192, 2006.
19. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature J Hosp Infect; 64: 7-15, 2006.