

PSEUDOMONAS SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞINDAKİ DEĞİŞİM*

Nisel ÖZKALAY*, Neval AĞUŞ*, Abdullah CENGİZ*, Nuriye TANERİ*

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

ÖZET

Pseudomonas cinsi bakteriler hastalarda ciddi infeksiyonlara yol açabilirler. Bu infeksiyonların tedavisinde etkili antibiyotikler kullanmak önemlidir. Uygun ampirik tedavide ilk defada doğruyu bulmanın önemi büyüktür. Bu çalışmanın amacı, *Pseudomonas* suşlarında antibiyotik direncini belirlemek ve hastanemizde ampirik tedavi seçimine yardımcı olmaktır. Bu nedenle 2005 yılında çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve birkaçı dışında *Pseudomonas aeruginosa* olan *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik direnç oranları araştırılmış, hastanemizde daha önce 2003 ve 2004 yıllarında yapılmış olan çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS (CLSI) standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Her üç yılda da en düşük direnç oranlarının imipenem ve amikasinine ait olduğu görülmüştür. Çalışmamızda *Pseudomonas* suşlarının 2003 ve 2005 yılları arasındaki direnç oranları karşılaştırıldığında, piperasilin-tazobaktama dirençte anlamlı artış, seftazidim, gentamisin ve amikasinine dirençte ise anlamlı azalma görülmüştür ($p<0.05$).

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, kromozomal beta-laktamaz, *Pseudomonas*

SUMMARY**The Change of Antibiotic Resistance Rates in *Pseudomonas* Strains**

Pseudomonas strains are responsible from serious infections. Effective and prompt treatment is very important in these infections. The importance of "getting it right in the first time" is paramount in administration of appropriate empirical therapy. The aims of this study were to detect the antibiotic resistance of *Pseudomonas* strains, most of which were *Paeruginosa* and help the choosing right empirical therapy in our hospital. For this purpose the antibiotic resistance rates of *Pseudomonas* strains isolated from various clinical samples in 2005 were compared with the results of 2003 and 2004. The antibiotic susceptibilities were investigated by disk diffusion method according to NCCLS (CLSI) criteria. The lowest resistance was against imipenem and amikacin in all three years. When the resistance rates of *Pseudomonas* strains were compared between 2003 and 2005 years, a significant increase was observed for piperacillin-tazobactam and a decrease for ceftazidime, gentamicin and amikacin in 2005 ($p<0.05$).

Keywords: antibiotic resistance, chromosomal beta-lactamase, *Pseudomonas*

Yazışma adresi: Nisel Özkalay, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

Tel.: (0232) 4696969-1703

e-posta: niseloz@yahoo.com

Alındığı tarih: 03.06.2006, revizyon kabulü: 19.10.2006

*21. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde sunulmuştur (4-8 Haziran 2006, Antalya)

GİRİŞ

Pseudomonas cinsi bakteriler savunma sistemi zayıflamış, kistik fibrozis gibi altta yatan hastalığı olan hastalarda lokalize yara yeri infeksiyonundan bakteriyemi ve menenjitte kadar uzanan hastalık tablolarına yol açmaktadırlar^(8,16,19). Ayrıca hastane infeksiyonlarının % 10-25'inden sorumlu tutulmaktadır⁽⁶⁾. *Pseudomonas* gibi infeksiyonlarının tedavisinde güçlük yaşanan bakterilerin yol açtığı ciddi infeksiyonlarda "ilk defada doğruyu bulmak" ampirik tedavi seçimi açısından önemlidir. Klinisyene ampirik tedavi seçiminde yardımcı olmak ve ayrıca bakteriyel direnç gelişimini azaltmak için güncel ve kapsamlı sürveyans çalışmalarına ihtiyaç vardır^(21,29). Yapılan çalışmalarda antibiyotik duyarlılıklarının hastaneler hatta birimler arasında değişkenlik gösterebileceği söylenerek, problem yaratan bakteriler için her hastanenin aralıklı olarak direnç durumunu belirlemesi önerilmektedir.

Bu nedenle hastanemizde *Pseudomonas* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde yol göstermek amacıyla, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları ve indüksiyon testlerinin kromozomal beta-laktamaz oranlarını belirlemedeki duyarlılıkları araştırılmıştır. Sonuçlar daha önce hastanemizde yapılmış olan çalışmaların^(1,25) sonuçları ile karşılaştırılarak 2003, 2004 ve 2005 yılları arasındaki direnç durumundaki değişimin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2005 yılı içinde yatan ve poliklinik hastalarının çeşitli klinik örneklerinden izole edilen ve birkaçı dışında *Pseudomonas aeruginosa* olan 154 *Pseudomonas* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiştir. Bakteri tanımlamasında klasik yöntemlerin yanı sıra API 32E (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, amikasin, gentamisin, siprofloksasin, imipenem diskleri (Oxoid) kullanılarak National

Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS-CLSI)'e uygun olarak yapılmıştır⁽²³⁾. Kromozomal beta-laktamaz (İBL) aktivitesinin saptanmasında direkt indüksiyon testi kullanılmıştır. Test, rutin antibiyogram içinde değerlendirilmiştir. Bu yöntemde güçlü beta-laktamaz indükleyicisi olan imipenem ve sefoksitin disklerinin etrafına aralarında 25 mm olacak şekilde seftazidim, sefotaksim, aztreonam ve sefoperazon diskleri yerleştirilmiştir. Bu disklerin imipenem veya sefoksitine bakan yüzlerinde zon çapında düzleşme olması, düzleşme olan ve olmayan kenarlar arasındaki farkın ≥ 4 mm olması suşun indüklenebilir beta-laktamaz ürettiği şeklinde yorumlanmıştır⁽²²⁾. Verilerin istatistiksel analizinde ki-kare testi uygulanmıştır.

BULGULAR

2005 yılına ait 154 *Pseudomonas* suşunun izole edildiği örnekler göre dağılımı incelendiğinde en çok idrardan, daha sonra yara ve yanık örneklerinden elde edildiği görülmüştür (Tablo 1).

Suşların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde imipeneme % 10, amikasin % 12, siprofloksasine % 23, gentamisine % 24, sefepime % 34, piperasilin-tazobaktama % 40, seftazidime % 62 oranında direnç bulunmuştur. İBL aktivitesi % 72 oranında saptanmıştır. Bu çalışmanın ve ülkemizde bu konuda yapılmış diğer çalışmaların sonuçları tablo 2'de görülmektedir.

Çalışmamızda seftazidim direnci 2003 yılında % 89 iken 2004 yılında % 50'ye düşmüş ancak 2005 yılında % 62'ye yükselmiştir. İncelenen aminoglikozid grubu antibiyotiklerin direnç oranlarında 2003 yılına göre diğer yıllarda belirgin şekilde düşme olduğu görülmüştür. Sefepim, siprofloksasin ve imipenemin direnç oranlarında her üç yılda da fazla değişiklik saptanmamıştır. İncelenen antibiyotiklerden sadece piperasilin-tazobaktamın yıllar içinde direnç oranında artma olduğu izlenmiştir. Antibiyotiklerin yıllar içindeki direnç oranlarındaki değişim istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sadece seftazidim, gentamisin, amikasin ve piperasilin-tazobaktamda anlamlı farklılığın olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Tablo 1: *Pseudomonas* suşlarının izole edildikleri klinik örnekler dağılımı (sayı).

	İdrar	Kan	Yara, yanık	Abse	Aspirasyon örn.	Toplam
Poliklinik	27		6			33
Yoğun Bakım	4	10		3	3	20
Üroloji	20		1	1		22
Dahiliye	4	4	3			11
Cerrahi	7	4	15	6	1	33
Organ Nakil Mer.	10		2		1	13
Diğer servisler	7	3	7		5	22
Toplam	79	21	34	10	10	154

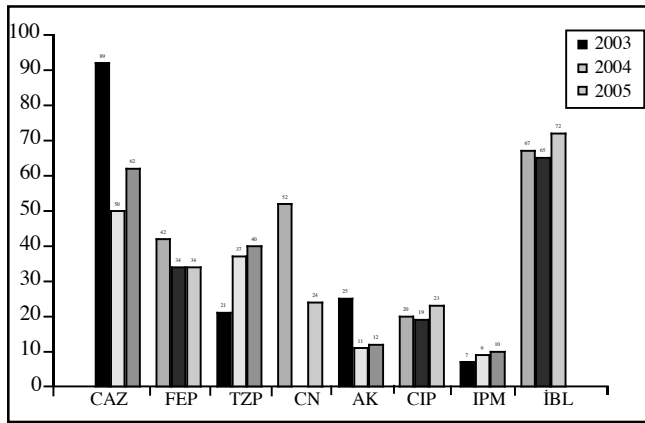
Tablo 2: Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ve bu çalışmada belirtilen antibiyotik direnç ve İBL oranları (%).

Kaynak no (yıl)	CAZ	FEP	TZP	CN	AK	CIP	IPM	İBL
5 (1996)	18		29					
28 (1998)	20				14	51	9	44
2 (1999)	48		66	62	43	62	48	
31 (1999)	33				12	35	16	
30 (2000)	30				19	11	7	
4 (2000)	25.9		11.1	40.2	13.1	23.4	34.3	65
12 (2000)								59
7 (2001)	40			51	20	15	12	
24 (2002)	23			64	27	40	18	77
14 (2003)	38	54			22	48	28	
3 (2004)	40		43	14	36	40	29	
8 (2004)	50	55		44	35	36	48	
13 (2004)	25.9		11.1	40.2	13.1	23.4	34.3	
10 (2004)	38	21			32	9	24	
16 (2004)	18			45	2	7	11	
11 (2005)	23		25		18	15	15	
18 (2005)	13.3	2		40	4	8	10	
9 (2006)	23.5	23.5	7.8	27.5		9.8	7.8	52.9
17 (2006)	32	42	41	45	19	43	32	
Bu çalışma	62	34	40	24	12	23	10	72

CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, TZP: Piperasilin-tazobaktam, CN: Gentamisin, AK: Amikasin, CIP: Siprofloksasin, IPM: İmipenem, İBL: İndüklenebilir beta-laktamaz.

Pseudomonas suşlarının son üç yıldaki antibiyotik direnç oranlarını incelemek amacıyla hastanemizde daha önce yapılan çalışmaların karşılaştırmalı sonuçları şekilde görülmektedir^(1,25).

Şekil: *Pseudomonas* suşlarının 2003, 2004 ve 2005 yıllarındaki direnç oranları (%).



CAZ:Seftazidim, FEP:Sefepim, TZP:Piperasilin-tazobaktam, CN:Gentamisin, AK:Amikasin, CIP: Siprofloksasin, IPM:İmipenem, İBL:İndüklenebilir beta-laktamaz.

TARTIŞMA

Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kontrolsüz antibiyotik kullanımının yaygın olduğu ve en iyi ilacın “en geniş spektrumlu olandır” mantığının olduğu durumlarda direnç gelişimi kaçınılmazdır⁽³⁾. *Pseudomonas* cinsi bakterilerin pek çok antibiyotiğe karşı doğal dirençli olması nedeniyle

infeksiyonlarının tedavilerinde zorluklar yaşanmaktadır. Bu bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı en sık görülen direnç mekanizması beta-laktamaz üretimidir. Kromozomal kontrollü İBL, bakterinin kromozomlarında doğal olarak kodlanmış olup yapımları normalde kontrol altındadır. Ortama bir indükleyici ajan girdiğinde enzim sentezi artmakta, ajan ortamdaki uzaklaştığında normal düzeye inmektedir. Ancak tedavi sırasında bakteri popülasyonunda 10^{-5} - 10^{-7} sıklığında sürekli ve yüksek düzeyde enzim üretebilen “dereprese mutantlar” ortaya çıkabilir. Bunlar karbapenem dışındaki tüm beta-laktamlara dirençlidir. Tedavi sırasında bu direnç mekanizmasının aktif hale gelmesi tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır. *Pseudomonas* infeksiyonlarının özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler, üreidopenisilinlerle tedavisi sırasında “dereprese mutant”ların gelişebileceği ve tedavi başarısızlıklarına yol açabileceği; bundan dolayı tekrarlayan kültürlerle sonucun izlenmesi gerektiği klinisyene bildirilmelidir^(12,15,24,26). Yapılan çalışmalarda İBL aktivitesinin % 44 ile % 77 arasında değiştiği görülmüştür (Tablo 2). Bu çalışmada ise % 72 olarak saptanmıştır (Şekil). Özellikle seftazidim gibi antipsödomonal tedavide ilk seçenek olan zayıf kromozomal enzim indükleyicilerinin kullanımı sırasında “dereprese mutant”ların popülasyona hakim olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle tedavi sırasında “dereprese mutant”ların ortaya çıkma ihtimali açısından direncin izlenmesi gerekmektedir^(13,15).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotiklerden biri seftazidimdir. Çalışmamızda seftazidim direncinin 2003 yılında oldukça yüksek olduğu, daha sonra düştüğü görülmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda seftazidim direnci % 13 ile % 50 arasında

değişmektedir (Tablo 2). Hastanemizde saptanan yüksek direnç seftazidimin uygunsuz kullanımına bağlı olabilir. Ancak sonrasında yapılan antibiyotik kontrol çalışmaları ile direnç oranında azalma izlenmiştir. 2003 ile 2005 yılları arasındaki direnç oranlarına bakıldığında piperasilin-tazobaktam dışında diğer antibiyotiklerin direnç oranlarında azalma olduğu dikkati çekmektedir. Piperasilin-tazobaktam direncindeki artış, hastanemizde bu antibiyotiğin endikasyonsuz ve sık kullanımına bağlı olabilir. Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci arasında bağlantı olduğu; kullanımı kısıtlanan antibiyotiklerin bir süre sonra yeniden etkili hale geldiği bilinmektedir⁽⁴⁾. Artan direnç oranlarının önüne geçebilmek ve dirençli bakteri yayılımını engellemek için antibiyotik kontrol komitesi tarafından rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde, geniş etki spektrumu elde etmek, direnç gelişimi ve toksisiteyi azaltmak ve sinerji elde etmek için yapılan kombinasyonlarda aminoglikozidlerin kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılması önerilmektedir^(16,27). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda gentamisine karşı % 14 - % 64, amikasinine karşı % 2 - % 43 civarında direnç geliştiği görülmektedir (Tablo 2). Çalışmamızda 2003 yılı sonrası gentamisine ve amikasin direncinde düşme gözlenmiştir. Amikasin direncinin düşük olmasının nedeni hastanemizde diğer antibiyotiklere göre daha az kullanımına bağlı olabilir.

Pseudomonas suşlarının, kinolonlara özellikle siprofloksasine yüksek oranda duyarlı olduğu, ancak ilerleyen yıllarda bu gruba karşı hızla direnç geliştiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda siprofloksasin direncinin % 7 - % 62 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 2). Hastanemizde ise ortalama % 20 civarında direnç görülmüştür.

Karbapenemler bilinen en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerden olmakla beraber son zamanlarda çeşitli mekanizmalar ile karbapenemlere de direnç kazanılmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda % 7 ile % 48 oranlarında direnç geliştiği görülmektedir (Tablo 2). 1997-2004 yılları arasında 32 ülkede 120 merkezin katıldığı MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) grubunun yaptığı çalışmada *P.aeruginosa* suşlarında imipeneme % 15 - % 48, meropeneme % 8 - % 44, seftazidime % 16 - % 50, piperasilin-tazobaktama % 7 - % 37, siprofloksasine % 20 - % 52, gentamisine % 14 - % 68 oranında direnç geliştiği görülmüştür^(21, 29). Japonya'da 2004 yılında 100 merkezin katıldığı bir çalışmada 996 *P.aeruginosa* suşunda imipeneme % 19.3, sefepime % 11.2, seftazidime % 9.9 oranında direnç bulunmuştur⁽²⁰⁾. Çalışmamızda imipenem direnci üç yılda % 7, % 9 ve % 10 bulunarak karbapenemlerin *Pseudomonas* kökenlerine en etkili grup olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalara göre direncin düşük olması, örneklerin sadece dirençli suşların yüksek oranda bulunduğu yoğun bakım

ünitelerinden değil, poliklinik ve yatan hastalardan da alınmış olmasına bağlı olabilir. Karbapenemlerin her ne kadar etkili grup olduğu görülse de rastgele kullanıma bağlı olarak kısa zamanda direnç gelişebileceği ve alternatif ilaç kalmayacağı akıld tutularak yalnız riskli hasta gruplarının tedavisinde kullanımı tercih edilmelidir.

Hastanemizde *Pseudomonas* infeksiyonlarının ampirik tedavisine yol göstermek amacıyla yapılan bu çalışmada imipenem ve amikasinin antibiyotik duyarlılık sonuçları çıkana kadar çok riskli hastalarda ilk tercih olarak düşünülebileceği sonucuna varılmıştır. Antibiyotik kontrol komiteleri ile uygunsuz antibiyotik kullanımını sınırlandırmak ve direnç gelişimini geciktirmek gerekmektedir. Aralıklı olarak yapılacak sürveyans çalışmaları bu konuda yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ağuş N, Kula A, Köse Ş, Tümer D, Özünlü H, Karacan S: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* spp'lerin antibiyotik duyarlılıkları ile GSBL ve İBL durumlarının araştırılması, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.355, İstanbul (2003).
2. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999), *Hastane İnfeksiyon Derg* 2001;5(1):49-53.
3. Arıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T: Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2004;18(3):145-8.
4. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Volkan S, Öksüz R: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılığı, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2000;4(2):92-6.
5. Bal Ç, Altun B, Aydın D, Anç Ö: *Pseudomonas* suşlarında piperasilin/tazobaktam etkinliği, *İnfeksiyon Derg* 1996;10(3):235-7.
6. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındış M: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(2):98-102.
7. Demirci M, Yorgancıgil B, Arda M: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı antimikrobiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2001;15(1):30-3.
8. Durmaz Çetin B, Özcan N, Oktar M, Hamsan H, Gül M: Yara ve abse örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığındaki üç yıllık değişim, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34(4):244-7.
9. Ekşi F, Bayram A, Balcı İ, Özer G: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir β-laktamaz aktivitesinin araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun belirlenmesi, 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Kongre kitabı s. 203, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.54, İstanbul (2006).
10. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A: Nozokomiyal

- Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenem MİK değerleri, ANKEM Derg 2004;18 (1):28-31.
11. Fidan I, Çetin F, Yüksel S, Sultan N: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo beta-laktamaz sıklığı, ANKEM Derg 2005;19(2):68-70.
 12. Fıncancı M, Ulutürk R, Eren G ve ark: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde beta-laktamazların araştırılması, İnfeksiyon Derg 2000;14(4):499-505.
 13. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ünlü Kan E, Özbakkaloğlu B: Hastane kökenli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antimikrobiyal direnç, Hastane İnfeksiyon Derg 2004;8(4):299-303.
 14. Gönüllü N, Gürol Y, Bültüç M, Bal Ç: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında görülen beta-laktam direnç fenotipleri ve antibiyotik duyarlılıkları, Hastane İnfeksiyon Derg 2003;7(3):141-7.
 15. Gülşay Z, Biçmen C, Yuluğ N: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir seftazidimazların araştırılması, İnfeksiyon Derg 1996;10 (4):329-31.
 16. Gültekin B, Eyiğör M, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2004;18(1):1-4.
 17. Gümral R, Şenses Ş, Doğanay ÜD, Aydoğan H, Başustaoglu AC: GATA Mikrobiyoloji ve Kl. Mikrobiyoloji Kliniğinde izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnç durumları, 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Kongre kitabı s.214, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.54, İstanbul (2006).
 18. Gündüz T, Arısoy AS, Ülgün A, Borand H, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci, İnfeksiyon Derg 2005; 19(3):353-6.
 19. Gür D: Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif nonfermentatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu, Hastane İnfeksiyon Derg 1999;3(1):33-9.
 20. Ishii Y, Alba J, Kimura S, Yamaguchi K: Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2004), Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 55(2):143-8.
 21. Jones RN, Mendes C, Turner PJ, Masterton R: An overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program: 1997-2004, Diagn Microbiol Infect Dis 2005;53(4):247-56.
 22. Livermore DM, Brown DFJ: Detection of beta-lactamase-mediated resistance, J Antimicrob Chemother 2001;48(Suppl 1):59-64.
 23. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 12th Informational Supplement, Approved Standart M100-S12, NCCLS, Wayne, Pa (2002).
 24. Özeç O, Urbanlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2002;16(2):179-82.
 25. Özkalay N, Cengiz A, Ağuş N, Taneri N, Erdoğan Z: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter türlerinin* antibiyotik duyarlılıkları ve kromozomal beta-laktamaz oranları, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.227, Antalya (2005).
 26. Öztöp AY, Şanlıdağ T, Saygı G: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir beta-laktamazların belirlenmesinde iki farklı indükleyici ajanın etkinliğinin karşılaştırılması, İnfeksiyon Derg 1998;12(2):169-72.
 27. Şengöz G, Karabela Ş, Durdu Y ve ark: *Pseudomonas* cinsi bakterilerde isepamisin direncinin araştırılması ve diğer aminoglikozid dirençleriyle karşılaştırılması, Klimik Derg 2005;18(1):41-4.
 28. Tunçbilek S, Tezeren D, Balaban N, Öztürk S, Işlak İ: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa*'ların in vitro antibiyotik duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 1998;12(3):361-4.
 29. Unal S, Garcia-Rodriguez JA: Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004, Diagn Microbiol Infect Dis 2005;53 (4):265-71.
 30. Yapar N, Erdenizmenli M, Gülşay Z, Biçmen MK, Yüce A, Yuluğ N: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Staphylococcus türlerinin* antibiyotik direnci, İnfeksiyon Derg 2000;14(4):507-9.
 31. Yapar N, Ulusoy S, Arda B, Tünger A: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotik direnci, İnfeksiyon Derg 1999;13(1):51-4.