

# YOĞUN BAKIM HASTALARININ KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* VE *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMLARI

Berrin UZUN, Serdar GÜNGÖR, Süreyya Gül YURTSEVER, İlhan AFŞAR, Mustafa DEMİRCİ

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

## ÖZET

Yoğun bakım hastalarında nonfermentatif bakterilerin neden olduğu sepsisler önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternlerinin bilinmesi, erken ve doğru ampirik tedavi yaklaşımı ve mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından gereklidir.

Çalışmada 2011 yılında yoğun bakım ünitesindeki hastaların kan kültürlerinden izole edilen 73 *Pseudomonas aeruginosa* ve 161 *Acinetobacter baumannii* suşunda antibiyotiklere direnç durumu araştırılmıştır. Bakteri türlerinin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde konvansiyonel yöntem ve otomatize sistem birlikte kullanılmıştır. *P.aeruginosa* için kolistine direnç saptanmazken amikasine % 12, netilmisine % 14, imipeneme % 18, gentamisine % 23, sefoperazon-sulbaktama ve siprofloksasine % 36, seftazidime % 37, piperasilin-tazobaktama % 41, denenen diğer antibiyotiklere % 50 üzerinde direnç oranları izlenmiştir. *A.baumannii* için kolistin ve tigesikline direnç saptanmamış, amikasine % 32, diğer antibiyotiklere % 50 ve üzerinde direnç oranları saptanmıştır.

Bu sonuçlar çalışılan yoğun bakım ünitesinde direnç oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin direnç paternlerinin izlenmesi uygun ampirik tedavinin hemen başlanabilmesi için önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, direnç paternleri, kan kültürü, *Pseudomonas aeruginosa*, yoğun bakım ünitesi

## SUMMARY

### Evaluation of Resistance to Various Antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Blood Cultures of Intensive Care Patients

Blood-stream infections caused by nonfermentative bacteria are important reasons of morbidity and mortality among intensive-care unit patients. It is important to have data about antimicrobial susceptibilities of causative agents for choosing appropriate empirical treatment regimens to reduce morbidity and mortality.

In this study, antibiotic resistance patterns of 73 *Pseudomonas aeruginosa* and 161 *Acinetobacter baumannii* strains isolated in 2011 from blood cultures of patients in intensive care unit were given. Automated blood culture system was used for isolation of bacterial strains from blood specimens. Identification and antibiotic susceptibility tests were carried out by both conventional methods and automatised system according to CLSI standards. There was no colistin resistance in both bacteria. Resistance of tigecycline was not determined in *A.baumannii*. Resistance rates were determined as 12 % to amikacin, 14 % to netilmicin, 18 % to imipenem, 23 % to gentamicin, 36 % to cefoperazone-sulbactam and ciprofloxacin, 37 % to ceftazidime, 41 % to piperacillin-tazobactam and more than 50 % to other antibiotics except colistin for *P.aeruginosa* strains. While 32 % of the *A.baumannii* strains were resistant to amikacin, more than 50 % of these strains were resistant to other tested antibiotics except colistin and tigecycline.

These results suggest that rates of resistance are high in intensive-care unit investigated. Monitoring of resistance patterns in nonfermentative bacteria isolated from intensive-care patients is important to initiate appropriate empirical treatment immediately.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, blood cultures, intensive care unit, *Pseudomonas aeruginosa*, resistance patterns

İletişim adresi: Berrin Uzun, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

Tel: (0232) 244 44 44/1982, GSM: (0533) 769 45 71

e-posta: berrinuzun@gmail.com

Alındığı tarih: 07.03.2012 Yayına kabul: 04.04.2012

## GİRİŞ

Nozokomiyal infeksiyonlar hastanede yatan hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olup özellikle yoğun bakım ünitesi gibi yüksek riskli alanlarda yatan hastalarda % 54 gibi yüksek oranlarda görülmektedir<sup>(8)</sup>. Nozokomiyal bakteriyemi ataklarının % 45'i yoğun bakım hastalarında ortaya çıkarak ciddi tehdit oluşturmaktadır<sup>(7,31)</sup>.

*Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi, bakterinin birçok antibiyotiğe gösterdiği intrinsik direnç nedeniyle oldukça zordur. *Acinetobacter baumannii* ise genellikle kommensal bir bakteri olarak tanımlanmasına karşın, son birkaç dekatta özellikle kritik hastalarda oluşturduğu infeksiyonlar nedeniyle "klinik olarak tehlikeli" şeklinde tanımlanan bakteriler arasına girmiştir. Bu patojenin yol açtığı infeksiyonların tedavisi, son yıllarda antimikrobiyalere karşı geliştirdikleri gittikçe artan direnç nedeniyle oldukça güçtür<sup>(2)</sup>. Bu durum olası infeksiyon durumlarında ampirik tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır<sup>(20)</sup>.

Antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanede klinikler arasında bile değişiklik göstermektedir. Antimikrobiyal direnç gelişim sıklığı o hastanenin yapısı, hastaların özellikleri, hastanede ki invaziv girişim sıklığı ve en önemlisi antibiyotik kullanım politikasına göre değişmektedir. Bu nedenle her hastane kendi izolatlarını düzenli olarak takip etmeli, rutin antimikrobiyal tedavide yer alan antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemeli ve kendi tedavi protokollerini bu sonuçlara göre düzenlemelidir. Çalışmada, 1100 yataklı bir üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinin yoğun bakım ünitesinde *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'de direnç sıklığının irdelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-Aralık 2011 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan örneklerinden izole edilen ve *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* olarak tanımlanan suşlar çalışmaya alınmıştır. Kan kültürleri otomatize sistem ile (BACTEC

9240, BD Diagnostic Instrument Systems, USA) çalışılmış, 10 gün süreyle üreme sinyali veremeyenlere kontrol pasajı yapılmıştır. Üreme sinyali veren örnekler % 5 koyun kanlı agar ve eosin methylene blue (EMB) agara ekilmiş ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Konvansiyonel yöntemlerle *P.aeruginosa* ya da *A.baumannii* olarak belirlenen mikroorganizmalar otomatize sistemle (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, USA) tür düzeyinde tanımlanarak doğrulanmışlardır.

Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>(4)</sup> önerileri doğrultusunda, otomatize sistemle (BD Diagnostics, Maryland, USA) ve sefoperazon-sulbaktam Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle<sup>(4)</sup> belirlenmiştir. CLSI onaylı standart sınır değerleri bulunmayan sefoperazon-sulbaktam için sefoperazon zon çapları; tigesiklin için ise "Food and Drug Administration (FDA)"nın *Enterobacteriaceae* için önerdiği MIC değerleri esas alınmıştır<sup>(22)</sup>. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Bir yıllık sürede 73 *P.aeruginosa*, 161 *A.baumannii* suşu izole edilmiştir.

Her iki bakteri türünde kolistine ve *A.baumannii*'de tigesikline dirençli suş saptanmamıştır. Kolistinden başka amikasin, netilmisin, imipenem, gentamisin de *P.aeruginosa* suşlarına karşı etkili antibiyotikler olarak belirlenmiş, direnç oranları sırasıyla % 12, % 14, % 18, % 23 olarak izlenmiştir. Test edilen diğer antibiyotiklere karşı *P.aeruginosa* suşlarında % 35'den fazla direnç belirlenmiştir. Kolistin ve tigesikline hepsi duyarlı bulunan *A.baumannii* suşlarının % 32'si amikasine karşı dirençli bulunmuş, diğer antibiyotiklere karşı % 50 üzerinde direnç saptanmıştır (Tablo 1).

## TARTIŞMA

*P.aeruginosa* ve *A.baumannii* türlerinin çok ilaca dirençli suşlarında son yıllarda ciddi artışlar olmuştur<sup>(23)</sup>. Yoğun bakım ünitesi gibi geniş

**Tablo 1.** Kan izolatlarında antibiyotiklere direnç [n (%)]\*.

Antibiyotik	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n:73)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n:161)
Sulbaktam-ampisilin	-	161 (% 100)
Piperasilin-tazobaktam	30 (% 41)	152 (% 94)
Sefoperazon-sulbaktam	26 (% 36)	91 (% 57)
Sefotaksim	-	156 (% 97)
Seftriakson	-	156 (% 97)
Seftazidim	27 (% 37)	152 (% 94)
Sefepim	37 (% 51)	148 (% 92)
İmipenem/meropenem	13 (% 18)	139 (% 86)
Aztreonam	65 (% 89)	-
Gentamisin	17 (% 23)	149 (% 93)
Amikasin	9 (% 12)	51 (% 32)
Netilmisin	10 (% 14)	-
Siprofloksasin	26 (% 36)	131 (% 81)
Tigesiklin	-	0
Trimetoprim-sulfametoksazol	-	153 (% 95)
Kolistin	0	0

\*-: denenmedi.

spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanıldığı yerlerde meydana gelen bakteriyemilerin en az % 10-20'sinin çoklu dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir<sup>(27)</sup>. Çoklu ilaç direnci günümüzde, beş ilaç grubundan (antipsödomonal sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar, aminoglikozidler ve  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonları) birden fazlasına karşı duyarlılıkta azalma olarak tanımlanmaktadır<sup>(24)</sup>. Çoklu ilaca dirençli suşların artışı infeksiyonların tedavilerinde sorun yaşanmasına neden olmaktadır<sup>(12)</sup>. Bu durum tedavide yeni seçenek ilaçların araştırılmasını gerektirmiştir<sup>(22)</sup>.

Yeni tedavi alternatiflerinden tigesiklin, glisilsiklin grubunun ilk üyesi olup minosiklin derivativesidir. Tetrasikline dirençli mikroorganizmalar dahil pek çok dirençli mikroorganizmaya etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. İmipeneme dirençli olan suşlar dahil *Acinetobacter* türlerine en aktif ilaçtır. Kan dolaşım sistemi infeksiyonlarında da etkili olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiş ve bu infeksiyonlarda kullanılması önerilmiştir<sup>(26)</sup>. Tigesiklin ile yapılan çok sayıda çalışmada farklı sonuçlar bildirilmektedir. İmipeneme dirençli *A.baumannii* suşlarında ülkemizde Zer ve ark.<sup>(33)</sup> % 7 suşta, yurt dışında Pachon Ibanez ve ark.<sup>(22)</sup> % 8 suşta, Navon Venezia ve ark.<sup>(19)</sup> % 78 suşta direnç saptamışlardır. Çalışmamızda tigesikline *A.baumannii* suşlarında direnç saptanmamıştır. Ancak *P.aeruginosa* bu ilaca intrinsik dirençlidir<sup>(28)</sup>.

Çalışmamızda da saptandığı gibi farklı

araştırmacılar *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarına kolistinin en etkili antimikrobiyal ajan olduğunu bildirmişlerdir<sup>(15,21,30)</sup>. Günümüzde kolistin ile ilgili klinik deneyim oldukça sınırlıdır. Nefrotoksisite, nörotoksisite, nöromüsküler blokaj gibi ciddi yan etkilerinden dolayı klinik kullanımı sorunlu bir antibiyotiktir. Gerektiğinde yan etkileri de göz önünde tutularak kullanılabilir<sup>(1,33)</sup>.

Bu çalışmada, kan örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarında tüm dünyada olduğu gibi yüksek oranlarda antibiyotik direnci saptanmıştır. Bölge sevk zincirinin son noktası olan bu hastanenin yoğun bakım ünitesi hasta popülasyonu genellikle çoklu invaziv girişimlere maruz kalmış, ağır ve komplike hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle yoğun ve yüksek doz antibiyotik kullanımı mevcuttur. Yoğun antibiyotik kullanımı dirençli suşları beraberinde getirmekte, hastane florası bu suşlarla yer değiştirmektedir. Hastane ortamında kolaylıkla üreyebilen ve direnç geliştirme potansiyeli yüksek suşlarla oluşan kolonizasyon, hastalar ve hastane personeli arasında rahatlıkla taşınmaktadır. Böylece birçok ilaca dirençli, antibiyoterapi seçeneklerinin son derece kısıtlı olduğu bakteriyemi ve sepsislerle karşılaşmaktadır. Bu çalışmada *P.aeruginosa*'da % 18, *A.baumannii*'de % 86 bulunan imipenem direnci ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarla benzerdir. Alışkan ve ark.<sup>(2)</sup> ve Çetin ve ark.<sup>(7)</sup> imipenem direncini *P.aeruginosa*'da sırasıyla % 49 ve % 32; *A.baumannii*'de % 39 ve % 62

oranında bulurken, Alışkan ve ark.<sup>(2)</sup> imipenemdeki direnç artışını anlamlı bulmuşlardır. *A.baumannii*'de imipenem direncini Balcı ve ark.<sup>(3)</sup> % 49; Özdemir ve ark.<sup>(21)</sup> % 70; Özdemir ve ark.<sup>(20)</sup> % 74, Kurtoğlu ve ark.<sup>(15)</sup> % 83 olarak saptamışlardır. *P.aeruginosa*'da imipenem direncini Güney ve ark.<sup>(12)</sup> % 26; Coşar ve ark.<sup>(5)</sup> % 29; Türk Dağı ve ark.<sup>(30)</sup> % 30 oranında saptamışlardır. HİTİT-2 sürveyans çalışmasında ülkemizde imipenem direnci % 55.5 olarak bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Avrupa'da 32 ülkenin 100 yoğun bakım ünitesinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının bildirildiği bir raporda, çoklu ilaç direnci oranının en yüksek Türkiye'de (% 50) saptandığı bildirilmiştir<sup>(11)</sup>.

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<sup>(29)</sup>. Amerika'da meropenem direnci *P.aeruginosa*'da % 15, *A.baumannii*'de % 44 olarak saptanmıştır<sup>(25)</sup>. Çalışmamızda *A.baumannii* suşlarında bulunan yüksek direnç çok farklı bir sonuç olarak görülmektedir. SENTRY surveyans çalışmasında *P.aeruginosa*'da imipenem ve meropenem direnci % 20 ve % 17 olarak saptanmıştır<sup>(14)</sup>.

Karbapenemlerin aminoglikozidlerle kombinasyonları karbapeneme dirençli hemen hemen tüm suşlar için kullanılmaktadır<sup>(18)</sup>. Aminoglikozitlerden amikasin, aminoglikozit modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için grubun diğer üyelerine kıyasla daha nadir direnç gelişmektedir<sup>(12)</sup>. Çalışmamızda aminoglikozidler ve özellikle amikasin, *P.aeruginosa* suşlarında kolistinden, *A.baumannii* suşlarında tigesiklin ve kolistinden sonra en etkili ajan olarak bulunmuştur. *P.aeruginosa* suşları için Kanada'da<sup>(34)</sup> yoğun bakım ünitelerindeki çalışmada (% 2.6), Belçika'da<sup>(9)</sup> kırktan fazla hastanede gerçekleştirilen surveyans çalışmasında (% 10) amikasin en potent antibiyotik olarak dikkat çekmektedir. Amerika'dan *P.aeruginosa*'da % 4, *A.baumannii*'de % 37 oranlarında amikasin direnci bildirilmiştir<sup>(17)</sup>. Ülkemizde bazı çalışmalar çalışmamıza benzer bulunurken<sup>(5,7,12,30)</sup> büyük kısmında daha yüksek değerler saptan-

mıştır<sup>(2,3,15,20,21)</sup>. Aminoglikozidlerdeki düşük direnç oranlarımız özellikle çoklu ilaca dirençli suşlarda tedavi başarılarını arttırması nedeniyle sevindiricidir.

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<sup>(13,14)</sup>. Kanada'da % 9.3, Amerika'da % 16, Belçika'da % 17.8 oranlarında direnç oranları bildirilmiştir<sup>(9,17,34)</sup>. Çalışmamızda ülkemiz verileriyle (% 15-33 arası) uyumlu olarak piperasilin-tazobaktam *P.aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotiklerden biri olarak gözlenmiştir.

Sefoperazon-sulbaktam, özellikle *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen yıllar içinde farklı bakteriler de bu ilaca direnç kazanmışlardır<sup>(20)</sup>. *A.baumannii* suşlarında Kuşcu ve ark.<sup>(16)</sup> % 71, Özdemir ve ark.<sup>(21)</sup> % 60, Özdemir ve ark.<sup>(20)</sup> % 38 oranında direnç rapor etmişlerdir. Ülkemizden bildirilen HİTİT-2 sürveyans çalışmasında, sefoperazon-sulbaktam *A.baumannii* izolatlarında en düşük direnç olan antibiyotik olarak gözlenmiştir<sup>(13)</sup>. Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarının % 36'sında, *A.baumannii* suşlarının % 57'sinde direnç saptanmıştır. Ancak CLSI yorumlama kriterlerinde yer almayan sefoperazon-sulbaktamın antibiyogram diskindeki sefoperazon ve sulbaktam miktar ve oranlarının, direnci saptamada uygun olmadığı ve kabul edilemeyecek ölçüde yanlış duyarlılık kararları verildiği de göz ardı edilmemelidir<sup>(10)</sup>.

Kullanımının kolay, toksisitesinin düşük olması nedeniyle sık tercih edilen siprofloksasine karşı direnç, bu çalışmada *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'de sırasıyla % 36 ve % 81 olarak bulunmuştur. Ülkemizde ve yurt dışındaki farklı çalışmalarda *P.aeruginosa*'da % 8-41 oranlarında direnç saptanmıştır. *A.baumannii*'de ise direnç oranlarının (% 86-91) yüksek olması siprofloksasin direncinin gittikçe arttığını ve artık kinolonların da *Acinetobacter* infeksiyonlarında iyi bir seçenek olamayacağını göstermektedir<sup>(17,34)</sup>.

Her iki bakteride de saptanan antibiyotiklere karşı azalmış duyarlılık oranları, antibiyotiklerin yoğun ve kontrolsüz kullanılıyor olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, o dönemde

kullanılmayan antibiyotikler için integron ve transpozonlarda taşınan direnç genleri, kullanımda olan ve bakterinin dirençli olduğu diğer antibiyotikler sayesinde seçilebilir. Böylelikle kullanımda olmayan bir antibiyotiğe karşı da direnç ortaya çıkabilir.

Sonuçlarımız, hastanemizin yoğun bakım ünitesinde 2011 yılında izole edilen *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarında ciddi yüksekliklerin olması, hastanemizde infeksiyon kontrol önlemlerinin ve özellikle yoğun bakım ünitesindeki antibiyotik kullanım politikalarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini, infeksiyon düşünülen durumlarda ampirik olarak başlanan antibiyotiklerin in-vitro koşullarda duyarlılığının mutlaka kontrol edilmesi gerektiğini, tedavi sırasında bile direnç gelişebileceği göz önünde bulundularak kültür antibiyogram isteğinin yenilenmesi gerekliliğini göstermiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Akalın H. Çoklu ilaç direncinde tedavi yaklaşımı ve ilaç politikaları, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):186-91.
2. Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Turunç T et al. Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi, *Mikrobiyol Bul* 2008;42(2): 321-9. PMID:18697430
3. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2010;24(1):28-33.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 17th Informational Supplement, CLSI/NCCLS Document M100-S17, CLSI, Wayne PA (2007).
5. Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. Kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili, *İnfeksiyon Derg* 2009;23(2): 47-50.
6. Çalık N, Akova M. Tigesiklin, *ANKEM Derg* 2007; 21(Ek 2):29-33.
7. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2007;14(2):69-73.
8. Ding JG, Sun QF, Li KC et al. Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007, *BMC Infect Dis* 2009;9:115. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-115> PMID:19630992 PMCID:2722662
9. Eldere JV. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(2):347-52. PMID:12562701
10. Eser OK, Ergin A, Haşcelik G. Erişkin hastalardan izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal direnç ve metallo-beta-laktamaz varlığı, *Mikrobiyol Bul* 2009;43(3):383-90. PMID:19795613
11. Goossens H. Susceptibility of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(9):980-3. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00690.x> PMID:14616692
12. 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(2):119-22.
13. 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(4):383-9. PMID:19622455
14. 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(3):331-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.022> PMID:19822273
15. Kurtoglu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010), *ANKEM Derg* 2011;25(1):35-41.
16. Kuşcu F, Öztürk D, Tütüncü EE ve ark. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E test yöntemiyle araştırılması, *Klinik Derg* 2009;22(2): 48-51.

17. 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(1):78-82.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm129>  
PMid:17490999
18. Nakamura A, Hosoda M, Kato T et al. Combined effects of meropenem and aminoglycosides on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro, *J Antimicrob Chemother* 2000;46(6):901-4.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/46.6.901>  
PMid:11102407
19. Navon Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(4):772-4.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm018>  
PMid:17353223
20. Özdem B, Gürelik FÇ, Çelikkilek N, Bıçakçı H, Açıkgöz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin direnç profilleri, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):526-34.  
PMid:21935786
21. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2009;23(3):127-32.
22. Pachon Ibanez ME, Jimenez Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem, *Antimicrob Agent Chemother* 2004;48(11):4479-81.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.11.4479-4481.2004>  
PMid:15504889 PMCID:525443
23. Paterson DL. Serious infections in the intensive care unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S41-2.  
<http://dx.doi.org/10.1086/504473>
24. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S43-8.  
<http://dx.doi.org/10.1086/504476>  
PMid:16894514
25. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(4):414-26.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.08.020>  
PMid:19833471
26. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(3):203-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.05.002>  
PMid:16105565
27. Starnes MJ, Brown CV, Morales IR et al. Evolving pathogens in the surgical intensive care unit: A 6-year experience, *J Crit Care* 2008;23(4):507-12.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.02.007>  
PMid:19056014
28. Taşova Y. Tetrasiklinden tigesikline, *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):36-44.
29. 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(4):281-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.11.013>  
PMid:15808320
30. Türk Dağı H, Arslan U, Fındık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, *ANKEM Derg* 2011;25(2):107-10.
31. Ulusoy S. Tigesiklin, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):117-9.
32. Vitkauskienė A, Skrodenienė E, Dambrauskienė A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality, *Medicina (Kaunas)* 2010;46(7):490-5.
33. Zer Y, Akın FEÖ, Namıduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):193-6.
34. Zhanel 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(4):1430-7.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01538-07>  
PMid:18285482 PMCID:2292546