

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE METALLO-BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞI

C. Elif ÖZTÜRK, Emel ÇALIŞKAN, İdris ŞAHİN

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

### ÖZET

*Antipsödomonal antibiyotiklere gelişen yüksek oranda direnç, karbapenem kullanımının artmasına ve böylece karbapenem üreten suşların seçilmesine yol açmaktadır. Bu çalışmada, Mayıs-Ekim 2010 tarihleri arasında hastanemizde izole edilen 100 Pseudomonas aeruginosa suşunun çeşitli antibiyotiklere direnç oranları ve imipenem dirençli suşlarda metallo-beta-laktamaz (MBL) enziminin varlığı araştırılmıştır.*

*Bakterilerin tiplendirilmesinde standart yöntemler ve/veya API ID 32 GN (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. MBL varlığını saptamada E-test (E-test MBL, AB Bio Disk, İsveç) yöntemi kullanılmıştır.*

*Hastanemizde P.aeruginosa suşlarında sefepime % 60, seftazidime % 45, gentamisine % 23, imipeneme % 18, siprofloksasine % 13, piperasiline % 11, piperasilin-tazobaktama % 8, amikasinine % 7 oranlarında direnç saptanmıştır. İmipenem dirençli 18 suşun 5 (% 28)'inde MBL varlığı tespit edilmiştir.*

*Antipsödomonal tedaviye karar verirken, antibiyotik duyarlılık paterninin belirlenmesinin ve imipenem dirençli suşlarda MBL araştırılmasının önemli olduğu düşünülmüştür.*

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, metallo-beta-laktamaz, Pseudomonas aeruginosa

### SUMMARY

#### Antibiotic Resistance of Pseudomonas aeruginosa Strains and Frequency of Metallo-beta-lactamases

*High rates of resistance to antipseudomonal antibiotics result in increase of carbapenem use and thus the selection of carbapenemase-producing strains. In this study, 100 Pseudomonas aeruginosa strains isolated between May to October 2010 were tested for the resistance to various antibiotics and for the presence of metallo-beta-lactamase (MBL) in imipenem-resistant strains.*

*Strains were identified by standard methods and/or API ID 32 GN (bioMérieux, France) identification systems. The antibiotic susceptibilities of the strains were investigated by Kirby-Bauer disk diffusion method according to CLSI criteria. E-test (E-test MBL, AB Bio disk, Sweden) method was used for detecting the presence of MBL.*

*Resistance rates were found as 60 % to cefepime, 45 % to ceftazidime, 23 % to gentamicin, 18 % to imipenem, 13 % to ciprofloxacin, 11 % to piperacillin, 8 % to piperacillin-tazobactam, 7 % to amikacin. Metallo-beta-lactamase production was detected in 5 (28 %) of 18 of imipenem resistant P.aeruginosa strains.*

*When deciding of antipseudomonal treatment, determination of antibiotic susceptibility pattern and MBL at imipenem resistant strains are thought to be important.*

**Keywords:** antibiotics resistance, metallo-beta-lactamase, Pseudomonas aeruginosa

### GİRİŞ

*Pseudomonas aeruginosa, özellikle hastane ortamında, dirençli suşları giderek artan, bakte-*

*riyemi, menenjit, beyin apsesi, pnömoni, otit, septik artrit, osteomyelit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, diyare gibi enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir<sup>(7)</sup>.*

**İletişim adresi:** C.Elif Öztürk, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

GSM: (0532) 445 20 78

e-posta: elifozturk1968@yahoo.com

Alındığı tarih: 31.12.2010, yayına kabul: 21.02.2011

Uygunsuz antibiyotik kullanımı antimikrobiyal direnç artışının en önemli nedeni olmakla birlikte, *P.aeruginosa* birçok antibiyotik grubuna da intrinsik olarak dirençlidir<sup>(3)</sup>. Beta-laktamaz enzimleri ile antibiyotiklerin hidrolize edilmesi, antimikrobiyal ajanlara karşı hücre duvar permeabilitesinin azalması gibi nedenler, *Pseudomonas* suşlarında antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde etkili olmaktadır<sup>(26)</sup>.

Beta-laktamazlar, bakteriler tarafından beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşturulmuş en yaygın direnç mekanizmasıdır. Bunlar kromozomlar, plazmidler ya da transpozonlarda yer alan, fonksiyon ve yapılarına göre farklı şekilde sınıflandırılmış enzimlerdir<sup>(11)</sup>. Sınıflandırılmalarında genellikle Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros klasifikasyon şemaları kullanılır<sup>(19)</sup>. Ambler sınıf B ve Bush grup 3'te yer alan beta-laktamazlar, metallo-beta-laktamaz (MBL) olarak bilinir. MBL enzimi *P.aeruginosa* suşlarında karbapenemler dahil, aztreonam dışındaki tüm beta-laktam antibiyotikler için dirence neden olmaktadır. Aztreonam bu kuralın dışında kalır ancak, karbapenemaz üreten bakteriler bu antibiyotiğe de sıklıkla başka mekanizmalarla direnç kazanabilir. IMP-1 metallo-beta-laktamaz enzimi üreten *P.aeruginosa* suşlarındaki integrinlerde, hem karbapenemaz hem de amikasin asetil-transferaz enzimlerinin birlikte kodlandığı bilinmektedir<sup>(3,26)</sup>.

MBL enzimleri, aktif bölgelerinde Zn<sup>2</sup> iyonu bulunan enzimlerdir ve klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezken, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) veya merkaptobileşikler gibi bir metal şelatörü ile inaktive olurlar<sup>(16)</sup>. Bu özelliğinden faydalanılarak, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), *Enterobacteriaceae* için fenotipik doğrulama yöntemi olarak ertapenem veya meropenem diskinin kullanıldığı Modifiye Hodge yöntemini önermekte ancak bu yöntemin nonfermentatif Gram negatif basillerdeki karbapenemaz üretiminin saptanmasında kullanılabilirliğine ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, laboratuvarlarda çift disk sinerji testi, IPM-EDTA kombine disk testi, MBL E-test ve modifiye Hodge testi gibi fenotipik testler, nonfermentatif Gram negatif basillerde MBL saptanmasında kullanılmaktadır<sup>(1,6,8,9,13)</sup>.

Bu çalışmada *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ve imipeneme dirençli suşlardaki MBL varlığı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs-Ekim 2010 tarihleri arasında laboratuvarımıza, servis ve poliklinik hastalarından gönderilen örneklerde üreyen 100 *P.aeruginosa* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. İdrar ve yara örnekleri % 5 kanlı agar (HiMedia, India) ile Eozin metilen blue (EMB) (HiMedia, India) agara, solunum sekresyonu ve plevra örnekleri EMB, % 5 kan kanlı agar ile çukulatamsı (HiMedia, India) agara, kan kültürü örnekleri ise Bactec 9050 otomatik kan kültür (Becton Dickinson, USA) besiyerlerine ekilerek normal atmosfer koşullarında, 37°C'de inkübe edilmiştir. *P.aeruginosa* suşlarının tanımlanmasında klasik yöntemler ve/veya APIID32GN (bioMérieux, Etoile, Fransa) kullanılmış, antibiyotiklere direnç durumunun saptanması için CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır<sup>(6)</sup>. MBL varlığını saptamada E-test (E-test MBL, AB Bio Disk, İsveç) yöntemi kullanılmıştır. Değerlendirme üretici firma önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Bunun için, 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton agar (GBL, Türkiye) besiyerlerine yayıldıktan sonra, besiyeri üzerine bir ucunda imipenem (IP), diğer ucunda imipenem + EDTA (IPI) bulunan E-test şeritleri yerleştirilmiştir. 36°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra, birbirine zıt yönde oluşan iki elipsin şeritle kesiştiği noktadaki imipenem + EDTA MİK (minimal inhibitör konsantrasyon) değerinin, imipenem MİK değerinden 8 kat küçük olması (IPI/IP ≤ 8) MBL pozitifliği olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda 37'si derin trakeal aspirat, 25'i yara, 14'ü balgam, 10'u idrar, 7'si kan, 4'ü plevra, 3'ü bronkoalveoler lavaj örneğinden izole edilen toplam 100 *P.aeruginosa* suşunun 18'i imipenem dirençli olarak saptanırken, bun-

**Tablo 1.** İzole edilen 100 *P.aeruginosa* suşunda imipenem direnci ve MBL varlığının bölümlere göre dağılımı.

Bölümler	İmipenem dirençli suş (n)	MBL pozitif suşlar (n)	MBL negatif suşlar (n)	Tüm suşlar (n)
Dahili yoğun bakım	6	2	4	25
Cerrahi yoğun bakım	4	2	2	24
Cerrahi servisler	4	-	4	19
Dahili servisler	2	-	2	15
Dahili poliklinikler	2	1	1	9
Cerrahi poliklinikler	0	-	-	8
Toplam	18	5	13	100

ların 5 (% 28)'inde MBL varlığı tespit edilmiştir. İmipenem direncinin ve MBL varlığının en fazla yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan gönderilen örneklerden izole edilen suşlarda olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen imipenem dirençli 10 *P.aeruginosa* suşunda MBL pozifliği 4 (% 40) olarak bulunmuştur. İzole edilen tüm suşların ve imipenem dirençli suşlardaki MBL varlığının bölümlere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarında en yüksek direnç oranları, sefepim (% 60) ve seftazidime (% 45) karşı bulunmuş olup, en etkin antibiyotikler sırasıyla % 93 ve % 92 duyarlılık oranları ile amikasin ve piperasilin-tazobaktam olarak saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** İzole edilen 100 *Paureginosa* suşunda antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik (disk içeriği)	Direnç (n=%)
Sefepim (30 µg)	60
Seftazidim (30 µg)	45
Gentamisin (10 µg)	23
İmipenem (10 µg)	18
Siprofloksasin (5 µg)	13
Piperasilin (100 µg)	11
Piperasilin-tazobaktam (100/10 µg)	8
Amikasin (30 µg)	7

MBL pozitif saptanan beş imipenem dirençli suşun, tamamı amikasin, gentamisin ve siprofloksasine duyarlı bulunmuş olup, dördü

piperasilin, piperasilin-tazobaktam ve seftazidime, bir tanesi sefepime duyarlı olarak tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA

Metalo-beta-laktamazlar, genel olarak *P.aeruginosa* suşlarında saptanmakla birlikte, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* gibi Gram negatif bakterilerden de izole edilmektedir<sup>(25)</sup>. MBL enzimleri, karbapenemleri hidrolizleyen IMP ve VIM serisinden enzimler ile SPM, GIM ve SIM enzimlerini içermekte olup aztreonam dışındaki tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize etmeleri bu enzimleri üreten suşların tespit edilmesinin önemini artırmaktadır<sup>(4)</sup>. Ayrıca MBL enzimi bulunan *P.aeruginosa* infeksiyonlarındaki mortalite oranının, MBL enzimi bulunmayanlara göre, anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>(14)</sup>.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile enzimin rutin olarak saptanması her hastane için uygulanabilir olmadığından MBL enzimi fenotipik olarak, çift disk sinerji testi, IPM-EDTA kombine disk testi, MBL E-test ve modifiye Hodge testi gibi çeşitli yöntemler ile tespit edilebilmektedir<sup>(9)</sup>. Nonfermentatif Gram negatif basillerdeki karbapenemaz üretiminin saptanmasında CLSI'de öneri yer almamakla birlikte mevcut bazı çalışmalar, E-test yönteminin *Enterobacteriaceae* ve nonfermentatif Gram negatif basillerde, MBL varlığını saptamada başarılı

bir yöntem olduğunu göstermektedir. Örneğin Walsh ve ark.<sup>(23)</sup> çalışmalarında PCR ile enzim geninin saptandığı suşlarda MBL E-test yönteminin duyarlılığını % 94, özgüllüğünü ise % 95 olarak bulmuşlardır.

MBL E-test yöntemini uyguladığımız çalışmamızda, imipenem dirençli *P.aeruginosa* suşlarında MBL oranı % 28 olarak tespit edilmişken aynı yöntemle Aşçı-Toraman ve ark.<sup>(2)</sup> bu oranı % 24, Oh ve ark.<sup>(17)</sup> % 31, Aktaş ve ark.<sup>(1)</sup> % 31,5, Sesli-Çetin ve ark.<sup>(20)</sup> % 40 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmalarına sadece yoğun bakım ünitesinde yatan hastaları dahil eden Bayraktar ve ark.<sup>(5)</sup> imipenem dirençli suşlardaki MBL oranını % 67, Varaiya ve ark.<sup>(22)</sup> % 83 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda da imipenem dirençli suşların % 56'sı yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilmiş olup, MBL pozitifliği % 40 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bulduğumuz MBL oranlarının diğer çalışmalarda bildirilen oranlardan daha düşük olduğu görülmüştür. Aradaki bu farkın, hastanemizdeki yoğun bakım ünitelerinin düşük hasta kapasitesi ile çalışmasına ve bu nedenle örnek sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

MBL pozitif olgularda, kolistin veya aztreonam tedavide kullanılabilirdiği gibi, aztreonam, amikasin ve seftazidim kombinasyonunun da, etkinliği yüksek olarak bildirilmektedir<sup>(15,18)</sup>. Aztreonam diğer beta-laktam antibiyotiklerden yapısında beta-laktam halkasına ekli başka bir halka olmamasıyla ayrılmakta olup, Gram negatif bakterilerin PBP-3 (penisilin bağlayan protein-3)'üne bağlanarak hücre duvarı sentezini durdurmaktadır. Kolistin deterjanlara benzer şekilde hücre membran bütünlüğünü bozarak etki etmekle birlikte, toksik özelliklerinin olduğu bilinmektedir<sup>(10)</sup>. Aminoglikozitler gibi bazı antibiyotiklerin direnç genleri MBL enzimini kodlayan genlerle aynı plazmid üzerinde taşındığı-

dan, MBL pozitif bazı suşlarda, beta-laktamlarla birlikte aminoglikozit ve flourokinolon direnci de görülebilmektedir<sup>(24)</sup>. Ancak çalışmamızda MBL pozitif suşlarda aminoglikozitlere ve siprofloksasine direnç saptanmamıştır.

Endotrakeal tüp, damar içi veya üriner kateter kullanımı gibi yöntemler nedeniyle, *P.aeruginosa* fırsatçı infeksiyonlara yol açabilmektedir<sup>(7)</sup>. Gayyurhan ve ark.<sup>(9)</sup> çalışmalarında yoğun bakım hastalarından izole ettikleri imipenem dirençli *P.aeruginosa* suşlarında, MBL oranını % 72 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu oran % 40 olarak tespit edilmiş olup, MBL saptanan beş örneğin dördü (% 80) yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalara tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler ve yoğun antibiyotik tedavilerinin uygulanması nedeniyle MBL pozitifliğinin diğer klinik bölümlere göre yüksek oranda görüldüğü düşünülmüştür.

Ülkemizde *Pseudomonas*'larda imipenem direnci coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekte ve yaklaşık % 13 ile % 64 arasında değişmektedir<sup>(12,20)</sup>. *P.aeruginosa* suşlarında çeşitli antibiyotiklere saptadığımız direnç oranları ve Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda bildirilen direnç oranları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Direnç oranlarındaki farklılıkların, hastanelerde uygulanan farklı antibiyotik kullanım politikalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, antipsödomonal tedavide kullanılabilen birçok ilaca karşı son zamanlarda artan oranlarda görülen direnç, önemli bir tedavi sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda da bu antibiyotiklerden özellikle seftazidime yüksek oranda direnç saptanmıştır. Antipsödomonal antibiyotiklere artan direnç karbapenem kullanımını giderek artırmaktadır. Ancak sık karbapenem kullanımının, karbapenemaz üreten suşların seleksiyonuna yol açaca-

**Tablo 3.** Çalışmamızda ve yapılan benzer çalışmalarda *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%).

Araştırmacı	Amikasin	Piperasilin	Siprofloksasin	İmipenem	Seftazidim
Fidan ve ark. <sup>(8)</sup>	7	25	15	15	23
Aktaş ve ark. <sup>(1)</sup>	27	27	39	21.4	23
Tunçoğlu ve ark. <sup>(21)</sup>	6	19	23	15	23
<b>Bu çalışma</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>45</b>

ğı unutulmamalıdır. Bu nedenle gerçekten endikasyon yoksa karbapenem kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Antipsödomonal tedavi seçiminde antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak tedavinin düzenlenmesinin, karbapeneme direnç belirlendiğinde ise MBL varlığının fenotipik yöntemlerle taranıp moleküler yöntemlerle de doğrulanmasının, enfeksiyon kontrolü ve epidemiyolojik yönden önemli olduğu düşünülmüştür.

### KAYNAKLAR

1. Aktaş AE, Yiğit N, Kayserili F, Ayyıldız A. Pseudomonas ve Acinetobacter suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta-laktamaz üretiminin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2009; 23(2):57-62.
2. Aşçı-Toraman Z, Yakupoğulları Y, Kizirgil A. Pseudomonas ve Acinetobacter suşlarında metallo-beta-laktamaz araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):101-5.
3. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S. Değişik klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter ve Pseudomonas suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2002;16(1):1-3.
4. Bal Ç. Febril nötropenik hasta ve beta-laktamaz direnci, 7. Febril Nötropeni Simpozyumu, Simpozyum kitabında s. 13-6, Febril Nötropeni Derneği, Ankara (2006).
5. Bayraktar B, Yıldız D, Bulut E. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen karbapeneme dirençli Pseudomonas aeruginosa suşlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34(4):248-52.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Çeviri editörü D Gür). Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları, Ondokuzuncu Bilgi Eki, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2009).
7. Erdem B. Pseudomonaslar, "Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T(eds): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabında s.551-8, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
8. Fidan I, Gürelık FÇ, Yüksel S, Sultan N. Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı, *ANKEM Derg* 2005;19(2):68-70.
9. Gayyurhan E, Zer Y, Mehli M, Akgün S. Yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta-laktamaz oranlarının belirlenmesi, *İnfeksiyon Derg* 2008;22(1):49-52.
10. Gülay Z. Antibakteriyel ilaçların etki mekanizması, "Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(eds): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Etkenlere Göre Enfeksiyonlar, cilt 1" kitabında s. 227-43, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (2008).
11. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç, "Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(eds): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Etkenlere Göre Enfeksiyonlar, cilt 1" kitabında s.243-57, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (2008).
12. Gür D, Gülay Z, Akan OA ve ark. Türkiye'de hastane izolatu gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli Hitit sürveyansının sonuçları, *Mikrobiyol Bült* 2008;42(4):537-44.
13. Khosravi AD, Mihani F. Detection of metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa strains isolated from burn patients in Ahwaz, Iran, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(1):125-8. PMID:17900848
14. Laupland KB, Parkins MD, Church DL et al. Population-based epidemiological study of infections caused by carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in the Calgary health region: Importance of metallo-beta-lactamase (MBL)-producing strains, *J Infect Dis* 2005;192(9):1606-12. <http://dx.doi.org/10.1086/444469> PMID:16206075
15. Maeda K, Kobayashi Y, Oie S et al. Antimicrobial effects of drugs against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa, *Biol Pharm Bull* 2008;31(10):1898-901. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.31.1898>
16. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(6):321-31. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00401.x> PMID:12084099
17. Oh EJ, Lee S, Park YJ et al. Prevalence of metallo-beta-lactamase among Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii in a Korean University Hospital and comparison of screening methods for detecting metallo-beta-lactamase, *J Microbiol Methods* 2003;54(3):411-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7012\(03\)00090-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7012(03)00090-3)
18. Oie S, Fukui Y, Yamamoto M, Masuda Y, Kamiya A. In vitro antimicrobial effects of aztreonam, colistin, and the 3-drug combination of aztreonam, ceftazidime and amikacin on metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa, *BMC Infect Dis* 2009;10(9):123. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-123> PMID:19664245 PMCID:2738676

19. Rice LB, Sahm D, Bonomo RA. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology" kitabında s. 1074-101, ASM Press, Washington, DC (2003).
20. Sesli-Çetin E, Tetik T, Kaya S, Cicioğlu-Ardoğan B. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin dört farklı fenotipik yöntemle araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2009;23(2):51-5.
21. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2009;23(2):54-8.
22. Varaiya A, Kulkarni N, Kulkarni M, Bhalekar P, Dogra J. Incidence of metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in ICU patients, *Indian J Med Res* 2008;127(4):398-402. PMID:18577797
23. Walsh TR, Bolmstrom A, Qvarnstrom A, Gales A. Evaluation of a new E-test for detecting metallo-beta-lactamase in routine clinical testing, *J Clin Microbiol* 2002;40(8):2755-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.8.2755-2759.2002> PMID:12149325 PMCID:120685
24. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: The quiet before the storm?, *Clin Microbiol Rev* 2005;18(2):306-25. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.2.306-325.2005> PMID:15831827 PMCID:1082798
25. Yan JJ, Wu JJ, Tsai SH, Chuang CL. Comparison of the double-disk, combined disk, and Etest methods for detecting metallo-β-lactamases in Gram-negative bacilli, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49(1):5-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.01.002> PMID:15135493
26. Yorgancıgil B. Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları, *Turgut Özal Tıp Merkezi Derg* 1999;6(2):176-82.