

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ

Bilge GÜLTEPE, Meryem IRAZ, Ayşenur CEYLAN, Mehmet Ziya DOYMAZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen Gram negatif basillerin yaklaşık beşte birini nonfermentatif basiller oluşturmaktadırlar. Bunların içerisinde en yaygın tür olan Pseudomonas aeruginosa'nın laboratuvarında saptanması ve duyarlılık profilinin ampirik tedavi açısından incelenmesi önem kazanmaktadır. Bu nedenle Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antimikrobiyal direnç profili retrospektif olarak incelenmiştir.

Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden kanlı agar ve EMB agara ekim yapılmış ve 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle ve otomatize identifikasyon ve antibiyogram cihazı olan VITEK®2 Compact (bioMérieux, USA) ile tanımlanmış, suşların VITEK2 ile elde edilen antibiyotik duyarlılık verileri Clinical and Laboratory Standards Institute kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Soyutlanan toplam 636 P.aeruginosa suşu retrospektif olarak incelenmiştir. Suşların materyallere göre dağılımı incelendiğinde; balgam 231 (% 36), yara 232 (% 36), kan 86 (% 14), idrar 53 (% 8), kateter 16 (% 3), solunum yolu materyali 14 (% 2) ve diğer örnekler (burun, plevra-periton sıvısı, kist, konjonktiva, abse) 4 (% 0.8) olarak bulunmuştur. İzole edilen P.aeruginosa suşlarının antibiyotik direnç oranları; amikasin % 26, gentamisin % 25, seftazidim % 30, sefepime % 33, siprofloksasin % 31, levofloksasin % 32, imipenem % 33, meropenem % 29, piperasilin % 51 ve piperasilin-tazobaktam % 51 olarak saptanmıştır.

Antibiyotik direncinin bölgesel değişiklik gösterebilmesi nedeniyle, özellikle ampirik tedavi gereken durumlarda bu tür dirençli bakterilerin duyarlılık oranlarının bilinmesi gereklidir. Hastanemizdeki veya bölgemizdeki antimikrobiyal direnç oranlarının belirlenmesi, ampirik tedaviye karar verilmesinde ve yeni direnç fenotiplerinin gelişiminin engellenmesinde faydalı olacaktır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, duyarlılık, Pseudomonas aeruginosa

SUMMARY

Antibiotic Resistance of Pseudomonas aeruginosa Strains Isolated from Various Clinical Samples

Nearly twenty-percent of the Gram negative bacilli isolated in clinical microbiology laboratories are nonfermentative bacilli. Pseudomonas aeruginosa is the most common nonfermentative agent its antimicrobial resistance profile should be investigated in order to determine empiric therapy. In this study, antibiotic resistance profiles of Pseudomonas aeruginosa isolates from various clinical samples submitted to our laboratory between January 2012 and December 2013 were analysed retrospectively.

Each sample was inoculated on to blood agar and eosin methylene blue agar plates and incubated for 37°C for 18-24 hr. The bacteria grown on the plates were identified by conventional and by automated commercial system VITEK®2 Compact (bioMérieux, France) and were tested for antibiotic susceptibility by the same system. The susceptibility data obtained from VITEK2 were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.

A total of 636 P.aeruginosa isolates were studied, retrospectively. The isolates were from the following sample types; sputum (231-36 %), wound 232 (36 %), blood 86 (14 %), urine 53 (8 %), catheter 16 (3 %), respiratory samples other than sputum 14 (2 %), and various other samples such as nose, pleural-peritoneal fluid, conjunctival sample, samples from abscess and cysts 4 (0.8 %). The susceptibilities of the organisms to following antibiotics were; amikacin 26 %, gentamicin 25 %, ceftazidime 30 %, cefepime 33 %, ciprofloxacin 31 %, levofloxacin 32 %, imipenem 33 %, meropenem 29 %, piperacillin 51 % ve piperacillin-tazobactam 51 %.

It is important to remember that the susceptibility profiles of microorganisms vary considerably according to the origin of the isolates. Thus, monitoring the resistance profiles of microorganisms isolated against various antibiotics may be useful in determining the empirical antimicrobial therapy and preventing further development of new resistance phenotypes in our hospital.

Keywords: antibiotic resistance, Pseudomonas aeruginosa, sensitivity

İletişim adresi: Ayşenur Ceylan, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Tel: (0212) 453 17 00; GSM: (0506) 761 57 71

e-posta: aceylan@bezmialem.edu.tr

Alındığı tarih: 07.02.2014, Yayına kabul: 24.03.2014

GİRİŞ

Pseudomonas cinsi bakteriler toprakta ve suda yaşayan gram negatif, nonfermentatif, aerop, oksidaz pozitif, hareketli, basil veya kokobasillerdir⁽⁸⁾. Klinik örneklerden en sık izole edilen türü ise *Pseudomonas aeruginosa*'dır^(8,13).

P.aeruginosa nozokomiyal respiratuvar sistem infeksiyonlarına sebep olur. *P.aeruginosa*'nın sebep olduğu klinik hastalıkların büyük çoğunluğunu bakteriyemi, derinin ektima gangrenosumu, yara infeksiyonları, pulmoner hastalıklar (özellikle kistik fibrozisli bireylerde), nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları, endokardit, yanık ve travmayı takip eden infeksiyonlar ve daha nadir rastlanan menenjitleri içeren santral sinir sistem infeksiyonlarıdır⁽¹³⁾. İnfeksiyon oluşumunda konak hücreye yapışma önemlidir. *P.aeruginosa* yüzeyindeki en az dört yapısal bileşen (flajel, pili, lipopolisakkarit ve aljinat) yapışmayı kolaylaştırır⁽⁶⁾. *P.aeruginosa* doğal olarak birçok antibiyotiğe dirençlidir ve tedavisi sırasında mutasyonla direnç gelişimi de gözlenebilir^(1,6,21).

Suşların antibiyotik dirençlerinin bilinmesi ampirik tedavide uygun antibiyotiğin seçilmesi için önemlidir. Bu çalışmada hastalardan gönderilen klinik örneklerden izole edilen ve infeksiyon etkeni olarak değerlendirilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak izole edilen toplam 636 *P.aeruginosa* suşu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gönderilen örnekler kanlı agar (Salubris, Türkiye) ve EMB (Salubris, Türkiye) agara ekim yapılarak 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle ve otomatize sistemle (VITEK® 2 Compact - bioMérieux, Fransa) ile tanımlanmış, VITEK-2 ile elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları Clinical and Laboratory Standards Institute

(CLSI) kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir⁽⁵⁾. Çalışmada, aynı hastaya ait aynı klinik örneklerden izole edilmiş benzer antibiyotik duyarlılık paterni gösteren diğer *P.aeruginosa* suşları değerlendirmeye alınmamıştır.

BULGULAR

İzole ettiğimiz 636 *P.aeruginosa* suşu retrospektif olarak incelenmiştir. Suşların materyallere göre dağılımı incelendiğinde; balgam 231 (% 36), yara 232 (% 36), kan 86 (% 14), solunum yolu materyali 14 (% 2), idrar 53 (% 8), kateter 16 (% 3) ve diğer örnekler (burun, plevra-periton sıvısı, kist, konjonktiva, parasentez, abse) 4 (% 0.8) olarak bulunmuştur. Suşların materyallere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Suşların materyallere göre sayıları.

Materyal	Balgam	Kan	Solunum Yolu Materyali	İdrar	Yara	Kateter	Diğer
	231	86	14	53	232	16	4
636							

Solunum yolu materyali: Bronkoalveolar lavaj, nazofarengeal süürüntü, trakeal aspirat, boğaz süürüntüsü.

Diğer: Beyin omurilik sıvısı, burun süürüntüsü.

İzole ettiğimiz *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnç oranları incelendiğinde; amikasin % 26, gentamisine % 25, seftazidime % 30, sefepime % 33, siprofloksasine % 31, levofloksasine % 32, imipeneme % 33, meropeneme % 29, piperasiline % 51 ve piperasilin-tazobaktam % 51 direnç bulunmuştur. *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç yüzdeleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnç durumu [n (%)].

	2012	2013	Toplam
Amikasin	90 (30)	75 (23)	165 (26)
Gentamisin	89 (29)	72 (22)	161 (25)
Seftazidim	90 (30)	100 (30)	190 (30)
Sefepim	107 (35)	105 (32)	212 (33)
Meropenem	91 (30)	106 (32)	187 (29)
İmipenem	99 (32)	113 (34)	212 (33)
Siprofloksasin	112 (37)	88 (27)	200 (31)
Levofloksasin	113 (37)	90 (27)	203 (32)
Piperasilin	156 (51)	168 (51)	324 (51)
Piperasilin-Tazobaktam	156 (51)	168 (51)	324 (51)

TARTIŞMA

P.aeruginosa nozokomiyal infeksiyonlarda rol oynayan önemli bir fırsatçı patojendir. Çoğul antibiyotik alan immün sistemi yetersiz hastalarda kolayca kolonize olabilmektedir⁽³⁾. *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisi zordur ve bakteri birçok antibiyotiğe dirençlidir. Tedavi sırasında duyarlı organizmalar direnç geliştirebilir⁽⁶⁾. *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonların tedavisinde, tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek ve geniş etki spektrumu sağlamak amacı ile kombinasyon tedavisi önerilmekte, çoğunlukla antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu kullanılmaktadır^(19,20,27). Aminoglikozidler *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılmakta olup, tek başlarına kullanılmaları önerilmemektedir⁽¹¹⁾. Amikasin *Pseudomonas* ve diğer Gram negatif bakteri infeksiyonlarında aminoglikozid grubunun diğer üyelerine kıyasla daha etkindir⁽²⁷⁾.

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa*'ların izole edildiği materyallere göre gruplandırıldığında; Kireççi ve ark.⁽¹⁶⁾'nın çalışmasında klinik örneklerin dağılımı % 36 idrar, % 18 abse, % 16 kulak sürüntüsü, % 9 kateter, % 7 balgam, % 6 yara örneklerinden oluşmaktadır. Yücel ve ark.⁽²⁷⁾ 265 *P.aeruginosa* suşunu en sık olarak solunum yolu örneklerinden (% 48) izole ettiklerini ve bu örnekler arasında trakeal aspiratın % 22 oranında ilk sırayı aldığını bildirmişlerdir. Ayrıca idrar % 22, yara yeri örnekleri % 15, balgam % 14, kan % 8 oranında gönderilen materyaller arasındadır. Şenbayrak Akçay ve ark.⁽²³⁾'ün yaptığı diğer başka bir çalışmada örneklerin 45'inin trakeal aspirat, 23'ünün idrar, 21'inin yara yeri, 5'nin kan olduğunu ve diğer örneklerin ise daha az olarak kateter, bronkoalveolar lavaj, periton, beyin omurilik sıvısı ve plevra kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda incelenen 636 *P.aeruginosa* suşunun % 36'sı balgam, % 36'sı yara, % 14'ü kan, % 8'i idrar, % 3'ü kateter örneklerinden elde edilmiştir.

Anti-*psödomonal* tedavide ilk seçenekler arasında genellikle seftazidim, sefoperazon ve sefepim gibi sefalosporinler ile aztreonam, kar-

boksipenisilinler ve üreidopenisilinler yer almaktadır⁽²⁰⁾. Seftazidim ise *Pseudomonas* infeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biridir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda seftazidim direncinin % 11 ile % 60.6 arasında değiştiği görülmüştür^(9,10,17,20,26). Bizim çalışmamızda ise seftazidim direncinin % 30 olduğu görülmüştür.

Sefepim üçüncü kuşak sefalosporinlere kıyasla daha stabil olması nedeniyle özellikle hastane kökenli gelişen *P.aeruginosa* infeksiyonlarına karşı yüksek aktiviteye sahiptir⁽²⁷⁾. Hücreye penetrasyonları hızlıdır⁽²⁰⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda sefepime karşı direnç % 13 ile % 87 arasında değişmektedir^(7,9,19,26). Bizim çalışmamızda ise sefepim direncinin % 33 olduğu görülmüştür.

Piperasilin-tazobaktamın son zamanlarda yapılan geniş kapsamlı surveyans çalışmalarında *P.aeruginosa* izolatlarına karşı en etkili antibiyotik olduğu gösterilmiştir. Bunu sırasıyla meropenem ve piperasilin izlemektedir^(14,22,25). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda piperasilin-tazobaktam için direnç oranları % 11-69 olarak değiştiği bildirilmiştir^(2,12,27). Bizim çalışmamızda ise piperasilin-tazobaktama karşı direncin % 51 olduğu görülmüştür. Yurdumuzda yapılan çalışmalarda piperasilin için bulunan sonuçlar ise % 5 ile % 58 arasında değişmektedir^(9,18,19,26). Bizim çalışmamızda ise piperasilin direncinin % 51 olduğu görülmüştür.

Florokinolonlar, özellikle siprofloksasin *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılmaktadır⁽⁹⁾. Yapılan çalışmalarda siprofloksasin için bulunan direnç % 16 ile % 47 arasında bulunmuştur^(9,15,26). Bizim çalışmamızda ise siprofloksasin direnci 2012 yılında % 37 iken 2013 yılına ait verilerde % 27 olduğu görülmüştür. Bu düşüşün sebebinin hastanemizde infeksiyon kontrol komitesi önerisi ile ampirik tedavide başlangıçta florokinolon grubu kullanımının kısıtlanması olduğu düşünülmüştür.

Karbapenemler AmpC enzimlerine dayanlı geniş spektrumlu beta-laktamlardır. Beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden birçok enzimden etkilenmezler. Bakteri tarafından hücre geçirgenliğinde azalma gibi ek bir direnç mekanizması geliştirilmediği sürece karbapenemler etkisini sürdürür ve tedavi başarısızlığı

yaşanmaz^(9,20). Yapılan çalışmalarda meropenem ve imipenem karşı bulunan direnç şu şekildedir: Cesur ve ark.⁽⁴⁾'nin çalışmasında meropenem % 49.3 imipenem % 38.3, Çiftçi ve ark.⁽⁷⁾'nin çalışmasında meropenem % 14 imipenem % 15, Tunçoğlu ve ark.⁽²⁴⁾'nin çalışmasında meropenem % 9.5 imipenem % 7.8, Özyurt ve ark.⁽²⁰⁾'nin çalışmasında meropenem % 14.3 ve imipenem % 18.9. Bizim çalışmamızda ise meropenem % 29 imipenem ise % 33 direnç tespit edilmiştir.

Aminoglikozidler *Pseudomonas* infeksiyonlarında tek başlarına değil kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır⁽¹¹⁾. Öztürk ve ark.⁽¹⁹⁾'nin çalışmasında amikasin % 4 gentamisine % 25, Üstün⁽¹⁸⁾'ün çalışmasında amikasin % 31 gentamisine % 61, Eyigör ve ark.⁽⁹⁾'nin çalışmasında amikasin % 1 gentamisine % 4 oranında dirence rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise amikasin % 26 gentamisine ise % 25 oranında direnç bulunmuştur. Ayrıca amikasinde direncin son yılda düştüğü gözlenmiştir. Bu durumun hastanemizde ampirik tedavide aminoglikozid ve kinolonların kullanımının kısıtlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinin antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre yönlendirilmesi gerekmekte ve çabuk direnç gelişimi nedeniyle tedavi sırasında kültür ve antibiyogramın tekrarlanması önerilmektedir. Hastanelerde her yıl antibiyotik direnç profillerinin ortaya konarak kendi tedavi protokollerinin düzenlenmesinin özellikle ampirik tedavinin zorunlu olduğu durumlar için yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Aktaş E, Terzi HA, Külah C, Cömert F. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: Çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık, *ANKEM Derg* 2010;24(4):188-92.
2. Ardiç 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.
3. Atilla A, Eroğlu C, Esen Ş, Sünbül M, Leblebicioğlu H. Hastane kaynaklı *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında per-1 tipi beta-laktamaz sıklığının ve antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(1):1-8.
4. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32(3-4):203-6.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement; pp.62-4 (2013).
6. Çıragil P. *Pseudomonas* ve ilişkili bakteriler, "Murray PR, Rosenthal KS, Phaller MA (eds). Tıbbi Mikrobiyoloji (Çeviri editörü: Ahmet Başustaoglu)" kitabında s.333-41, Atlas Kitapçılık, Ankara (2010).
7. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındiş M. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35(2):98-102.
8. Erdem B. *Pseudomonaslar*, "Ustaçelebi Ş, Mutku G, İmir T, Cengiz T, Tumbay, Mete O (eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabında, s.551-8, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
9. Eyigör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2009;23(3):101-5.
10. 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.
11. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2004;18(1):1-4.
12. Güven Ö, Ünver D, Özdemir S, Gönüllü N, Küçükbasmacı Ö, Altaş K. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları ve beta-laktam direnç fenotipleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38(3-4):112-6.
13. Hall GS. Nonfermenting and Miscellaneous Gram-Negative Bacilli, "Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G (eds). Textbook of Diagnostic Microbiology, 4.baskı" kitabında, s.482-501, Saunders Elsevier, China (2011).
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>
15. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2008;22(3):123-6.
 16. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(4):209-12.
 17. Kurtoglu MG, Bozkurt H, Yaman G, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobik direnci, *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2008;25(1):1-6.
 18. Öztürk CE, Çalışkan E, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı, *ANKEM Derg* 2011; 25(1):42-7.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2011.42>
 19. Öztürk CE, Türkmen Albayrak H, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları, *ANKEM Derg* 2010;24(3):117-23.
 20. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baylan O, Hoşbul T, Ardiç N, Bektöre B. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* izolatlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2010;24(3):124-9.
 21. Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*, "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında, s.2587-615, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
 22. 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>
 23. Şenbayrak Akçay S, Topkaya A, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Ertem Akın S, Göktaş P. Hastane enfeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(4):465-9.
 24. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2009; 23(2):54-8.
 25. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: Activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63(2):217-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.11.004>
 26. Üstün C. Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları, *ANKEM Derg* 2010;24(1):1-6.
 27. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi, *ANKEM Derg* 2006;20(3): 152-5.