

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN NONFERMENTATİF GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI*

Esra GÜLTEKİN, M. Hamidullah UYANIK, Hayrunisa HANCI, Zeynep ERDİL
Fatma Nesime GELEN, Selahattin ÇELEBİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Son yıllarda özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi nonfermentatif Gram negatif bakterilerin (NFGNB) neden olduğu bakteriyemi olgularının sıklığında artış gözlenmektedir. Bu çalışmada kan kültür örneklerinden izole edilen NFGNB'lerin çeşitli antimikrobiklere karşı duyarlılıklarının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Ekim 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 82 *A.baumannii* ve 70 *P.aeruginosa* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır. Kan kültür sisteminde üreyen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* cinsi mikroorganizmalar VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize bakteri identifikasyon sistemi kullanılarak tür düzeyinde tanımlanmıştır. Bu mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle tespit edilmiş ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. İmipenem dirençli *A.baumannii* suşlarının kolistin ve tigesiklin duyarlılıkları VITEK 2 sistemi kullanılarak saptanmıştır.

P.aeruginosa suşlarına en etkili antibiyotik % 88.6 ile tobramisin olarak bulunmuştur. *A.baumannii* suşlarının % 73.2'si imipeneme dirençli bulunmuştur. İmipenem dirençli 60 *A.baumannii* suşunun tamamının kolistine duyarlı olduğu saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, kan kültürü, nonfermentatif Gram negatif bakteri

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of Nonfermentative Gram negative Bacteria Isolated from Blood Cultures

Prevalence of bacteremia caused by nonfermentative Gram negative bacteria (NFGNB) including *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* has been increasing over the past decade. The aim of this study was to retrospectively determine the antimicrobial susceptibilities of NFGNB isolated from blood cultures.

Susceptibility to various antibiotics of 82 *A.baumannii* and 70 *P.aeruginosa* strains isolated from blood cultures between October 2011-May 2013 were evaluated. *Acinetobacter* and *Pseudomonas* strains isolated in automated blood culture system were identified by VITEK 2 (bioMérieux, France) commercial system. Susceptibility to various antibiotics were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards. Colistin and tigecycline susceptibility of imipenem resistant *A.baumannii* strains were determined by VITEK 2 commercial system.

Tobramycin (88.6 %) was found to be the most effective antibiotic to *P.aeruginosa*. 73.2 % of *A.baumannii* strains were resistant to imipenem. All imipenem resistant *A.baumannii* (n: 60) strains were susceptible to colistin.

Keywords: antibiotic resistance, blood culture, nonfermentative Gram negative bacteria

Bir çok infeksiyon hastalığının seyri esnasında ya da travmatik ve cerrahi yaralar, yanıklar sonucunda mikroorganizmalar sistemik dolaşıma karışarak bakteriyemilere yol açar-

bilirler⁽²⁵⁾. Bakteriyemi ve sepsis, yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreden, erken tanı konulup tedavi edildiğinde komplikasyonların önemli ölçüde azaldığı invazif infeksiyonlar olup,

İletişim adresi: Esra Gültekin, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM
GSM: (0555) 993 43 03

e-posta: esra_gltk83@hotmail.com

Alındığı tarih: 01.04.2014, Yayına kabul: 15.08.2014

*2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.PS048. (10-13 Kasım 2013, Antalya)

mortalite oranları % 12-80 arasında değişmektedir^(9,23,35). Son yıllarda, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının artması, hasta popülasyonundaki değişiklikler, immüno-supresyon, altta yatan hastalıklardaki artış, kateter ve intravenöz solüsyonların daha sık kullanılması gibi nedenlerle kandan izole edilen mikroorganizmalarda artışlar gözlenmiştir⁽⁹⁾.

Kan dolaşımı infeksiyonlarının üçte birinden *Staphylococcus aureus* ve KNS'ler sorumlu iken bir diğer Gram pozitif mikroorganizma olan enterokoklar da sıklıkla izole edilebilmektedir⁽¹⁰⁾.

Gram negatif bakteriyemilerde ise *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık karşımıza çıkan etkenlerdir⁽²⁸⁾.

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler (NFGNB) içinde *Pseudomonas aeruginosa* en sık rastlanılan nozokomiyal patojen mikroorganizma olmasına rağmen *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* da özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ciddi klinik tablolara yol açmaktadırlar. Bu mikroorganizmaların intrensek antibiyotik direncine sahip olmaları nedeniyle ortaya çıkan infeksiyonlarda tedavi güçlükleri ile karşılaşmaktadır^(9,16,18,34). Bu nedenle etken mikroorganizmanın tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması ampirik tedavide uygun antimikrobiyal ajanların seçilmesinde yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmada çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültür örneklerinden izole edilen NFGNB'lerin çeşitli antimikrobiklere karşı duyarlılıklarının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ekim 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan örneklerinden izole edilen *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* suşlarının duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvarımızda BACTEC 9240 (Becton Dickinson, ABD) kan kültürü sisteminde üreyen mikroorganizmaların tanımlanması amacıyla

konvansiyonel yöntemler kullanılmıştır. Üreyen mikroorganizmalar VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon sistemi kullanılarak tür düzeyinde tanımlanmıştır.

Bir hastadan ikinci kez aynı bakterinin ürediği durumlarda sadece biri çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını saptamak amacıyla Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Disk difüzyon yöntemi ile çalışılan antibiyotiklerin duyarlılık sonuçları Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁴⁾.

İmipenem dirençli *A.baumannii* suşlarının minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri VITEK 2 ile belirlenmiş ve sonuçlar kolistin için CLSI⁽⁴⁾ ve tigesiklin için FDA⁽¹⁷⁾ sınır değerlerine göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma sürecinde laboratuvarımıza gönderilen 14,098 kan kültür örneğinden 2,382'sinde (% 16.9) anlamlı üreme olmuştur. Üreyen mikroorganizmaların 1,528'ini (% 64.1) Gram pozitif bakteriler, 817'sini (% 34.3) Gram negatif bakteriler ve 37'sini (% 1.6) mayalar oluşturmuştur.

Çalışmamızda üretilen 82 *A.baumannii* ile 70 *P.aeruginosa* suşu antibiyotik duyarlılıkları bakımından değerlendirildiğinde, *A.baumannii* suşlarının % 73.2'si imipeneme dirençli bulunurken *P.aeruginosa* suşlarında bu direnç % 24.3 olarak bulunmuştur.

P.aeruginosa suşlarına en etkili antibiyotik % 88.6 ile tobramisin bulunmuşken, sefepim (% 42.9) en düşük etkinliğe sahip antibiyotik olarak belirlenmiştir. *P.aeruginosa* suşlarının diğer antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının (n:70) antibiyotik duyarlılıkları [n (%)]*.

Antibiyotikler	Duyarlı	Dirençli
Amikasin	60 (85.7)	10 (14.3)
Tobramisin	62 (88.6)	8 (11.4)
Seftazidim	41 (58.6)	29 (41.4)
İmipenem	53 (75.7)	17 (24.3)
Sefepim	30 (42.9)	40 (57.1)
Siprofloksasin	54 (77.1)	16 (22.9)
Piperasilin/tazobaktam	51 (72.9)	19 (27.1)

*Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

A.baumannii suşlarının % 73.2'si imipeneme dirençli bulunurken % 26.8'i ise duyarlı bulunmuştur. İmipenem dirençli 60 *A.baumannii* suşunun kolistin ve tigesiklin etkinliği incelendiğinde suşların tamamının kolistine duyarlı olduğu saptanmış olup yine bu suşların 19'unun (% 31.7) tigesikline dirençli, 41'inin (% 68.3) ise duyarlı olduğu bulunmuştur. Tobramisin % 62.2 ile kolistin ve tigesiklinden sonra en etkili antibiyotik olarak saptanmışken diğer antibiyotiklerin direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. *Acinetobacter baumannii* suşlarının (n:82) antibiyotik duyarlılıkları [n (%)]*.

Antibiyotikler	Duyarlı	Dirençli
Amikasin	27 (32.9)	55 (67.1)
Gentamisin	19 (23.2)	63 (76.8)
Tobramisin	51 (62.2)	31 (37.8)
Seftriakson	12 (14.6)	70 (85.4)
Sefotaksim	13 (15.9)	69 (84.1)
Seftazidim	11 (13.4)	71 (86.6)
Trimetoprim/Sülfametoksazol	41 (50.0)	41 (50.0)
İmipenem	22 (26.8)	60 (73.2)
Sefepim	14 (17.1)	68 (82.9)
Piperasillin	13 (15.9)	69 (84.1)
Siprofloksasin	13 (15.9)	69 (84.1)
Piperasilin/Tazobaktam	15 (18.3)	67 (81.7)
Ampisilin/Sulbaktam	19 (23.2)	63 (76.8)

*Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Dolaşım sistemi infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların dağılımında zaman içerisinde değişiklikler gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda 1970'li yıllarda Gram negatif mikroorganizmalar daha sık etken olarak izole edilirken, 1980'li yıllardan itibaren Gram pozitif mikroorganizmaların daha sık etken olduğu saptanmıştır⁽²⁹⁾. Mehli ve ark.⁽²³⁾, kan kültürlerinden izole edilen Gram pozitif ve Gram negatif bakteri oranlarını sırası ile % 64.7, % 24.9, Öksüz ve ark.⁽²⁵⁾ % 64.4, % 35.6 olarak saptamışlardır. Nitekim çalışmamızda da Gram pozitif bakteriler % 64.1, Gram negatif bakteriler ise % 34.3 oranında etken olarak izole edilmiştir. Yüce ve ark.⁽³⁵⁾'nin yaptığı bir çalışmada ise izole edilen Gram pozitif ve Gram negatif bakteri oranları sırası ile % 28.1, % 59.3 olarak bildirilmiştir. İzole

edilen etkenlerin dağılımı genel olarak hastane-nin tipi ve büyüklüğüne, bakteriyemilerin hastane veya toplum kökenli olmasına, bakteriyemilerin kateterle ilişkisine, uygulanan antibiyotik tedavi protokollerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

Hastane infeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tedavideki başarıyı olumsuz yönde etkilemektedir⁽⁶⁾. Bu tür infeksiyonlarda Gram negatif bakterilerin görülme sıklığı ve dağılımı farklılıklar göstermektedir. Nozokomiyal patojenler içinde en sık karşılaşılan etken *P.aeruginosa*'dır⁽¹⁸⁾. Neden olduğu hastane infeksiyonları içinde yer alan pnömoniler ve septisemilerde ölüm oranı % 30'lara ulaşmaktadır. *P.aeruginosa*'nın dirençli suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda mortalite oranlarının ve tedavi maliyetinin düşürülmesi için etkili antibiyotiğin seçimi klinik önem taşımaktadır⁽⁶⁾.

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlar sıklıkla tercih edilmektedir⁽³⁰⁾. *Pseudomonas* infeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri seftazidimdir⁽⁵⁾. *P.aeruginosa* suşlarındaki seftazidim direnç oranını Dündar ve ark.⁽¹¹⁾ % 34, Coşar ve ark.⁽⁵⁾ % 35.7, Uzun ve ark.⁽³³⁾ % 37 olarak bildirmişlerdir. Cesur ve ark.⁽³⁾ ise *P.aeruginosa* suşlarındaki seftazidim direnç oranını % 54.8 gibi oldukça yüksek oranda saptamışlardır. Çalışmamızda bu direnç oranı % 41.4 olarak bulunmuştur.

Geniş etki spektrumuna sahip olan aminoglikozidlerin, *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde sinerji elde etmek, direnç gelişimi ve toksisiteyi azaltmak amacıyla kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılması önerilmektedir⁽³¹⁾. Çiftçi ve ark.⁽⁶⁾ amikasin ve tobramisin için direnç oranlarını sırası ile % 14, % 35, Dündar ve ark.⁽¹¹⁾ % 20, % 23 olarak bildirmişlerdir. Coşar ve ark.⁽⁵⁾ ise amikasin için % 10.7 oranında direnç saptamışlardır. Yapılan bu çalışmalarda *P.aeruginosa* için en etkili antibiyotiğin amikasin olduğu bildirilmiştir. Ersöz ve ark.⁽¹²⁾ amikasin için % 32, tobramisin için % 38 oranında direnç bildirmişlerdir. Çalışmamızda tobramisin % 11.4'lük direnç oranı ile en etkili antibiyotik bulunurken, amikasin % 14.3 ile ikinci sırada yer almıştır.

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde kinolonlar da tek başlarına ya da diğer antibiyotiklerle kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılabilir. Siprofloksasin *P.aeruginosa* dahil hastane kaynaklı Gram negatif bakterilere en etkili kinolon olarak bildirilmektedir⁽³⁰⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasin için % 9 ile % 39.2 oranlarında direnç bildirilmiştir^(5,11,12,33). Çalışmamızda siprofloksasine % 22.9 oranında direnç saptanmıştır.

Karbapenemler bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en etkili beta-laktam antibiyotiklerdir ancak, son dönemlerde *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarında karbapenamaz üretimindeki artışa bağlı gelecekte bu antibiyotiklere karşı direnç durumunda artış oluşabileceği endişesi yaratmaktadır⁽²¹⁾. *Pseudomonas* suşlarında imipenem için direnç oranını Duman ve ark.⁽¹⁰⁾ % 5.3 olarak bildirirken, Cesur ve ark.⁽³⁾ ise % 38.3 gibi oldukça yüksek oranda direnç tespit etmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda ise Coşar ve ark.⁽⁵⁾ % 28.5, Dünder ve ark.⁽¹¹⁾ % 22 oranında direnç rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde *Pseudomonas* suşlarında imipenem direnci % 24.3 olarak bulunmuştur.

Son yıllarda hastane ortamında özellikle de yoğun bakım ünitelerinde sık ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, çoklu ilaç direncine sahip *A.baumannii* suşlarının ortaya çıkmasına ve bu etkene bağlı nozokomiyal infeksiyonlarda artışa neden olmaktadır⁽⁷⁾. Antibiyotik duyarlılık profillerinde meydana gelebilecek değişkenlikler nedeniyle *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik tercihi etken olarak izole edilen suşların duyarlılık test sonuçlarına göre belirlenmelidir⁽²⁰⁾.

Aminoglikozid, kinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı sıklıkla direnç gösteren *Acinetobacter* suşlarının, karbapenemlere karşı da direnç geliştirme endişesi söz konusudur⁽²⁶⁾. Nitekim ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda karbapenem grubu antibiyotiklere karşı gittikçe artan sıklıkla dirençli bakterilerin izole edilmeye başladığı bildirilmektedir. Gazi ve ark.⁽¹³⁾ 2000-2004 yılları arasında yaptıkları çalışmada *A.baumannii* suşlarında direnç oranının imipenemde % 19.0'dan % 62.2'ye, meropenemde % 15.5'ten % 55.9'a yükseldiğini bildir-

mişlerdir. ABD'de yapılan bir çalışmada *A.baumannii* için imipenem ve meropeneme direnç oranları sırası ile 1999 yılında % 33 ve % 53, 2001 yılında % 37 ve % 68, 2006 yılında % 63 ve % 74 olarak saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Pachon-Ibanez ve ark.⁽²⁷⁾ *A.baumannii* suşları için imipenem direnç oranını % 78 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Gül Yurtsever ve ark.⁽¹⁵⁾ *A.baumannii* suşları için imipenem direnç oranını % 35 olarak bildirirken, Gözütok ve ark.⁽¹⁴⁾ 2011-2012 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada imipenem ve meropeneme % 91 oranında direnç bildirmişlerdir. Çalışmamızda *A.baumannii* suşları imipeneme % 73.2 oranında dirençli olarak bulunmuştur. Bu durum son yıllarda izole edilen *Acinetobacter* suşlarındaki karbapenem direnç problemini ortaya koymaktadır.

Aminoglikozidler de *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedirler⁽³²⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A.baumannii* suşlarına amikasin için % 32-% 59, gentamisin için % 54-% 93 oranlarında direnç bildirilmiştir^(14,32,33). Gül Yurtsever ve ark.⁽¹⁵⁾ *A.baumannii* suşlarında amikasine % 37, gentamisine % 76, netilmisine % 24, tobramisine % 42; Gazi ve ark.⁽¹³⁾ amikasine % 20.9, netilmisine % 29.9, gentamisine % 71.1 oranında direnç saptamışlardır. Çalışmamızda amikasine % 67.1, gentamisine % 76.8, tobramisine % 37.8 oranında direnç tespit edilmiştir.

Nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi ciddi yan etkilerinden dolayı klinik kullanımı sorunlu olan kolistin, son zamanlarda tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Klinik deneyimin kısıtlı olduğu kolistin tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmekle beraber olası yan etkileri göz önünde tutularak kullanılabilir^(2,36). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda kolistin duyarlılığı % 91-100 olarak bildirilmiştir^(14,22,32,33,36). Çalışmamızda da karbapenem dirençli *A.baumannii* suşlarında kolistin en etkili (% 100) antibiyotik olarak bulunmuştur.

Yapısal olarak bir minosiklin derivativesi olan ancak minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanarak bakteriyel üremeyi durduran tigesiklin, kolistin gibi teda-

viyi güçleştiren yan etkilerinin olmayışı ve *Acinetobacter* suşlarındaki yüksek etkinliği nedeniyle klinisyenler tarafından tedavide tercih edilmeye başlamıştır^(22,36). Pachon-Ibanez ve ark.⁽²⁷⁾ imipenem dirençli *A.baumannii* suşlarında tigesiklin duyarlılığını % 92, Ahmed ve ark.⁽¹⁾ karbapenem dirençli *A.baumannii* suşlarında tigesiklin duyarlılığını % 75.8 olarak bildirirken; Zer ve ark.⁽³⁶⁾ tigesiklin duyarlılığı % 80.6 olarak saptamıştır. Çoklu dirence sahip *Acinetobacter* infeksiyonlarında tigesiklinin etkinliğinin araştırıldığı bir derlemede 2,384 izolatın en az % 90'ının tigesikline duyarlı olduğu bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Navon-Venezia ve ark.⁽²⁴⁾ çoklu ilaç direnci olan *A.baumannii* suşlarında tigesiklin direncini % 66 olarak bildirirken, Dizbay ve ark.⁽⁸⁾ % 25.8 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda imipenem dirençli 60 *A.baumannii* suşundan, 19'u (% 31.7) tigesikline dirençli ve 41'i (% 68.3) duyarlı olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda *Pseudomonas* suşlarına en etkili antibiyotik grubu olarak aminoglikozidler bulunmuştur. Bu haliyle aminoglikozidlerin kombine tedavinin etkin bir parçası olarak kullanılabileceği görülmektedir. Yine *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlere karşı % 25 civarında direnç saptanmış olması ampirik tedavide imipenemin tercih edildiği durumlarda başarısızlık oranlarının göz ardı edilemeyecek düzeylerde olduğunu göstermektedir. Ayrıca kolistin ve tigesiklin, imipenem dahil bir çok antibiyotiğe direnç gösteren *Acinetobacter* suşlarında in vitro etkinliği en yüksek antibiyotikler olarak bulunmuştur. Sonuç olarak hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarının oldukça dirençli oldukları görülmektedir. Bu etkenlere bağlı infeksiyonların tedavisinde antibiyogram sonuçları dikkate alınarak uygun antibiyotiklerin tercih edilmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ahmed NH, Baba K, Clay C, Lekalakala R, Hoosen AA. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* complex in Pretoria, South Africa, *BMC Research Notes* 2012;5:215.
2. Akalın H. Kolistin, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2): 26-8.
3. 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.
4. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement, CLSI Document M100-S21, CLSI, Wayne (2011).
5. Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. Kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili, *İnfeksiyon Derg* 2009;23(2):47-50.
6. 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.
7. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde direnç sorunu, *Kocatepe Tıp Derg* 2004;5(2):17-21.
8. Dizbay M, Altunçekiç A, Ergut Sezer B, Özdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia, *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(1):29-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.016>
9. Doğanay M. Sepsis, "Willke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). "Enfeksiyon Hastalıkları" kitabında, s.473-86, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
10. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları, *Erciyes Tıp Derg* 2011;33(3):189-96.
11. Dündar D, Sönmez Tamer G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: üç yıllık değerlendirme, *ANKEM Derg* 2009;23(1):17-21.
12. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenemin MİK değerleri, *ANKEM Derg* 2004;18(1):28-31.
13. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında in-vitro antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2005;19(3):115-8.
14. Gözütok F, Mutlu Sangüzel F, Çelik İ, Berk E, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-5-215>

- Aydın B, Güzel D. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2013;27(1):7-12.
15. Gül Yurtsever S, Altın NN, El S, Çetin FL, Pişmişoğlu E, Uzun S. Hastane infeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(3):148-52.
16. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria, *Clin Infect Dis* 1998;27(Suppl 1):S93-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/514909>
17. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence, *J Antimicrob Chemother* 2008;62(1):45-55.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn165>
18. Köseoğlu-Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Haşcelik G. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan Gram- negatif basillerin değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):75-80.
19. 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>
20. Levin AS. Multi resistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging world wide problem, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(3):144-53.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00415.x>
21. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy, *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3(2):218-24.
22. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2009;23(4):177-81.
23. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(3):141-5.
24. 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>
25. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38(3-4):117-21.
26. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2009;23(3):127-32.
27. Pachon-Ibanez ME, Jime Nez-Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(11):4479-81.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.11.4479-4481.2004>
28. Palabıyıkıoğlu İ, Bengisun S, Oral M, Cansızoğlu F, Baran İ, Tulunay M. Reanimasyon hastalarında nozokomiyal bakteriyemi etkenleri ve kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, *ADÜ Tıp Fakültesi Derg* 2000;1(1):7-10.
29. Sumerkan B. Nozokomiyal Sepsis. Etiyoloji ve mikrobiyolojik tanı, *Hastane Enfeksiyon Derg* 1998; 2(4):182-7.
30. Şener A, Atay T, Gülay Z, Türker M. Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin-amikasin, siprofloksasin-sefepim, seftazidim-amikasin, sefepim-amikasin kombinasyonlarının in-vitro sinerjistik etkinliklerinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2003;17(4):388-92.
31. Şengöz G, Karabela Ş, Durdu Y. *Pseudomonas* cinsi bakterilerde isepamisin direncinin araştırılması ve diğer aminoglikozid dirençleriyle karşılaştırılması, *Klinik Derg* 2005;18(1):41-4.
32. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2011; 25(1):22-6.
33. Uzun B, Güngör S, Yurtsever SG, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları, *ANKEM Derg* 2012; 26(2):55-60.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.055>
34. Vidal F, Mensa J, Almela M et al. Bacteraemia in

- adults due to glucosenon-fermentative Gram-negative bacilli other than *P.aeruginosa*, *Q J Med* 2003;96(3):227-34.
<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcg031>
35. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19(1):17-21.
36. Zer Y, Özgür Akın FE, Namıduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):193-6.