

PAPER DETAILS

TITLE: Çoklu Antibiyotik Dirençli Gram Negatif Bakterilerde Kolistin Duyarliliginin Belirlenmesi

AUTHORS: Orhun ÖZTÜRK,Candan ÖZTÜRK,Nuran DELIALIOGLU,Gürol EMEKDAS

PAGES: 15-20

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/182727>

Çoklu Antibiyotik Dirençli Gram Negatif Bakterilerde Kolistin Duyarlılığının Belirlenmesi

Detection of Colistin Susceptibility in Multidrug Resistant Gram Negative Bacteria

Orhun ÖZTÜRK¹, Candan ÖZTÜRK¹, Nuran DELİALİOĞLU¹, Gürol EMEKDAŞ¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi servislerinde yatan hastalardan, Aralık 2008-Ağustos 2010 tarihleri arasında Mikrobiyoloji laboratuvarına rutin tanı amacı ile gönderilen klinik örneklerden izole edilen, çoklu antibiyotik dirençli 121 *Acinetobacter baumannii* ve 43 *Pseudomonas aeruginosa* suşu kolistin duyarlılığı açısından incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: İzolatların tanımlanmasında konvansiyonel bakteriyolojik yöntemler ve tam otomatik tanımlama sistemi (Vitek 2, BioMerieux, Fransa) kullanılmıştır. Suşların kolistin duyarlılığı E-test yöntemiyle tespit edilmiştir. Çoklu antibiyotik dirençli 164 köken ile çevre örneklerinden izole edilen 5 kökenin genotipik benzerliklerini saptamak için "Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction" (AP-PZR) yöntemi uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 121 *A. baumannii* kökeninin 121 (%100)'i kolistine duyarlı, *P. aeruginosa* kökenlerinin ise 2'si orta duyarlı (%4.7), 41'i duyarlı (%95.3) olarak tespit edilmiştir. Yatan hastalardan izole edilen çoklu antibiyotik dirençli *A. baumannii* suşlarının AP-PZR sonuçlarının, Gel Compar yazılımı kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda, %80'inin üzerinde genetik yakınlık bulunmuş ve hastane infeksiyon etkeni olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç: İzole edilen kökenlerde oldukça yüksek oranda antimikrobiyal direnç, hastanemizde bu kökenlerin neden olduğu infeksiyonların önemli bir sorun haline geldiğinin bir göstergesidir. Antimikrobiyallere direncin yüksek olduğu bu dönemde çalışmaya dahil edilen kökenlerin *in vitro* kolistin duyarlılığının yüksek olması tedavi seçeneğimiz açısından umut verici olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*; kolistin; *Pseudomonas aeruginosa*

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2010;3(3):15-20

Geliş Tarihi : 29.04.2011

Kabul Tarihi : 13.12.2011

Yazışma Adresi: Candan ÖZTÜRK; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 33100, Mersin

Tel : 0-324-337 43 00 / 1148

Faks : 0-324-337 43 05

E-posta : ozturkcandan@hotmail.com

Abstract

Aim: In this study, the detection of colistin sensitivity in multi antibiotic resistant strains of 121 *Acinetobacter baumannii* and 43 *Pseudomonas aeruginosa* isolates were investigated from clinical specimens, which was taken from inpatients of Mersin University, Faculty of Medicine, Health Research and Applications Services and sent to microbiology laboratory for routine diagnosis between December 2008 and August 2010.

Materials and Methods: Conventional bacteriological methods and fully automated detection system (Vitek-2, BioMerieux, Fransa) were used to identify the isolates. The colistin sensitivity of the isolates was detected by Kirby Bauer disc diffusion and E-test methods according to the standards described by The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Genotypic similarities between multiple antibiotic-resistant 164 clinical isolates and 5 environmental isolates were detected with "Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction" (AP-PCR).

Results: All of the *A. baumannii* isolates, [121 (100%)] were sensitive to colistin by E-test, 113 (93.4 %) were sensitive and, 8 (6.6 %) were intermediate sensitive to colistin by disk diffusion method. Four (100%) of the 43 *P. aeruginosa* isolates were sensitive to colistin by disk diffusion method, 2 (4.7%) were intermediate sensitive and 41 (95.3%) were sensitive to colistin by E-test method. According to the Gel Compar software evaluation of AP-PCR results of multiple antibiotics resistant *A. baumannii* strains those are isolated from inpatients; genetic proximity is found to be about 80% and it is anticipated that this can be cause of nosocomial infections.

Conclusion: A very high rate of antimicrobial resistance of the isolated original strains is an indication that infections caused by those original strains became a serious problem at our hospital. High in-vitro sensitivity of original strains included in this study at the existence of such antimicrobial resistant period is evaluated to be promising for treatment options.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; colistin; *Pseudomonas aeruginosa*

Giriş

Mikroorganizmaların yeryüzünün en eski canlıları olmasını sağlayan, değişen yaşam koşullarına hızla uyum sağlayabilme yetenekleridir. Bu yetenekleri sayesinde kendilerine karşı geliştirilen her yeni antibiyotikten kaçacak bir yol bulmaktadırlar. Sonuçta, infeksiyonlarla savaşta en önemli engel olan antibiyotiklere direnç sorunu ortaya çıkmaktadır (1). Günümüzde birden çok antibiyotiğe dirençli Gram negatif bakteri infeksiyonu, halk sağlığı, koruyucu ve tedavi edici hekimlik açısından giderek önem kazanmaktadır. Bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisi güçtür. Bu nedenle mortalite ve morbidite oranları yüksektir (2-5).

Gram negatif bakteri türleri, gerek dünyada gerekse ülkemizde hastane kökenli infeksiyonların önde gelen etkenleri arasında yer almaktadır (6). Hücre duvarlarındaki dış membran yapısına bağlı olarak Gram pozitiflere kıyasla birçok antibiyotiğe dirençli olan bu mikroorganizmaların hastane ortamında genetik madde aktarımı ve/veya antibiyotiklerin seçici baskısı ile çoğul direnç özelliği kazanması, infeksiyonların tedavisinde sorun oluşturmaktadır. Özellikle yoğun bakım ortamlarında direnç sorunu daha da belirgindir (7). Gram negatif bakteriler içinde en önemli hastane infeksiyonu etkenleri: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella* türleridir (8-10).

Acinetobacter cinsi bakteriler, düşük virülanslı ve fırsatçı patojenler olarak bilinmekle birlikte son 30 yıl içerisinde klinik önemleri giderek artmıştır. Günümüzde hastane patojenleri arasında önde gelen ve sorunlu mikroorganizmalar olarak önemli bir yere sahiptir. Bakterinin çevre koşullarına uyum sağlama yeteneği, yaygın antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ve invaziv girişim olanaklarının artışı, giderek artan oranda izole edilmelerine ve nozokomiyal salgınlara yol açmalarına neden olmaktadır (11).

Pseudomonas türü bakterilerin çoğu insanları infekte etmekle birlikte, bazıları özellikle immün sistemi baskılanmış bireyler için önemli bir fırsatçı patojendir. *Pseudomonas* cinsi içinde en sık izole edilen insan patojeni *P. aeruginosa*'dır (12). *P. aeruginosa*, özellikle savunma mekanizmalarının zayıfladığı immün yetmezlik durumlarında, malign ve metabolik hastalığı bulunanlarda, uzun süreli kemoterapi ve radyoterapi alanlarda, yaşlılarda ve ağır yanık durumlarında hastalık oluşturan ve daha çok hastane infeksiyonlarına neden olabilen önemli bir patojendir (13).

Kolistin *Bacillus polymyxa* tarafından sentez edilen polimiksin grubu antibiyotiktir. Kolistinin etkisi konsantrasyona bağımlı ve bakterisittir. En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. 1950-1980 arası kullanılmış ve 1980'lerde nefrotoksitesitesi nedeniyle kullanımı oldukça azalmıştır. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* gibi çoklu dirençli Gram negatif basillerin ortaya çıkması ile tekrar kullanılmaya başlamıştır (14).

Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerden izole edilen çoklu dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının kolistin duyarlılığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

İzolatlar

Bu çalışmada, Aralık 2008-Ağustos 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yatan hastalardan, Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden (trakeal aspirat kültürü, doku kültürü, yara kültürü, abse kültürü, kan kültürü ve diğer steril vücut sıvı kültürleri) izole edilen, çoklu antibiyotik dirençli 121 *A. baumannii* ve 43 *P. aeruginosa* kökeni çalışmaya alındı.

Ayrıca toplanan kökenlerin hastane infeksiyon etkeni olup olmadığını araştırmak için, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yatan hastalarda kullanılan tıbbi malzemelerden (yatak, ventilatör, aspiratör, hasta bakım arabası, acil yardım arabası vb.) ve ortak kullanılan malzemelerden (masa, bilgisayar klavyesi, bilgisayar faresi, vb.) alınan sürüntü kültürlerinin Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında incelenmesi sonucunda izole edilen, çoklu antibiyotik dirençli 4 *A. baumannii* ve 1 *P. aeruginosa* kökeni çalışmaya alındı. Bu kökenlerle hastalardan izole edilen kökenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için "Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction" (AP-PZR) metodu uygulandı.

Rutin kültürde klinik örneklerin ekimi için %5 kanlı agar ve EMB (Eosin methylene blue) agar [Oxoid] kullanıldı. Kültürler 37°C'de 16-18 saat inkübasyondan sonra değerlendirildi. Gram negatif bakterilerin tanımlanmasında koloni morfolojisi (koloni şekli, kokusu, EMB agarda laktoz negatif koloni) dikkate alındı. Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve otomatize tanımlama sistemi (Vitek 2, bioMérieux, Fransa) kullanıldı.

Antibiyotik Duyarlılığı

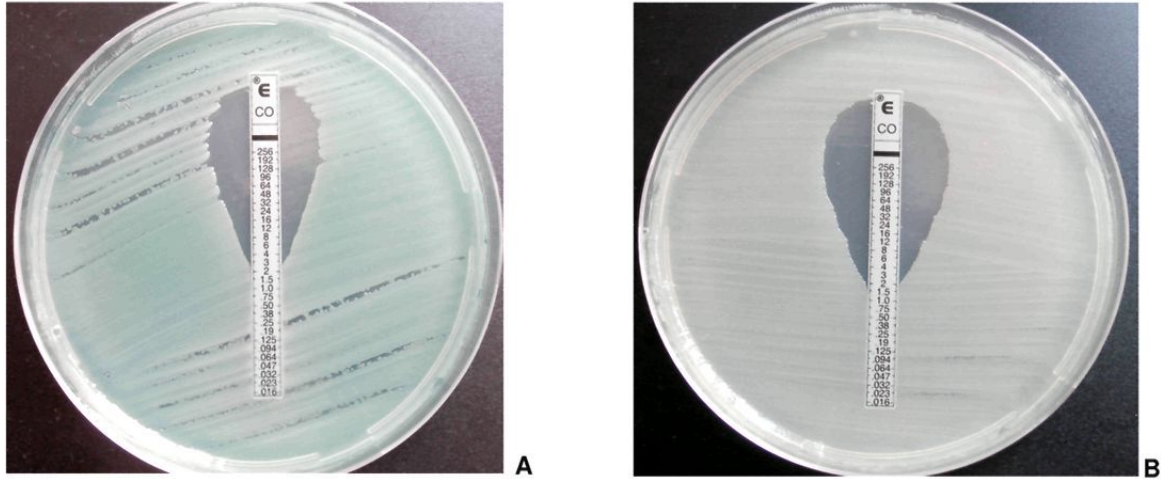
Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılığı Kirby Bauer disk difüzyon tekniği ile CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerilerine göre MHA (Mueller Hinton Agar) kullanılarak yapıldı (15). Çalışmada; aztreonam (30 µg), ampicilin-sulbaktam (10/10 µg), seftriakson (30 µg), seftazidim (30 µg), piperasilin-tazobaktam (100/10 µg), piperasilin (100 µg), sefepim (30 µg), amikasin (30 µg), gentamisin (10 µg), siprofloksasin (5 µg), ofloksasin (5 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg) ve trimetoprim-sulfametoksazol (25 µg) antibiyotik diskleri kullanıldı.

"Çoklu antibiyotik dirençli Gram negatif bakteri" terimini kullanabilmek için belirlenen dört antibiyotik grubundan en az üçüne dirençli olan bakteriler çalışmaya dahil edildi. Bu antibiyotik grupları; aminoglikozidler (amikasin, gentamisin), florokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin), karbapenemler (imipenem, meropenem), penisilin ve sefalosporinler (piperasilin, amoksisilin/klavulanik asid, seftriakson, seftazidim)'dir.

İzole edilen çoklu antibiyotik dirençli Gram negatif bakterilerin, kolistin duyarlılığının belirlenmesi için E-test yöntemi uygulandı. MHA besiyeri üzerine yaygın

ekim yapıldı ve kolistin şeritleri yerleştirildi. İnkübasyon sonunda E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile kesiştiği noktalarındaki MİK değerleri, CLSI standartlarına göre değerlendirildi (Şekil 1). E-test yönteminde; *P.*

aeruginosa için MİK değeri ≤ 2 µg/ml duyarlı, 4 µg/ml orta duyarlı, ≥ 8 µg/ml dirençli, *A. baumannii* için ≤ 2 µg/ml duyarlı ve ≥ 4 µg/ml dirençli olarak değerlendirildi.



Şekil 1. Kökenlerin E-test yöntemi ile kolistin duyarlılığı (MİK değerleri) A; *P. aeruginosa* (≤ 2) B; *A. baumannii* (≤ 2)

“Arbitrarily Primed” Polimerize Zincir Reaksiyonu [AP-PZR]

Yatan hastalardan izole edilen, 121’i *A. baumannii* ve 43’ü *P. aeruginosa* olan 164 çoklu antibiyotik dirençli köken ile çevre örneklerinden izole edilen, 4’ü *A. baumannii* ve 1’i *P. aeruginosa* olan 5 kökenin genetik yakınlığını ortaya çıkarmak için AP-PZR tiplendirme yöntemi kullanıldı.

AP-PZR, epidemiyolojik olarak bağlantılı kökenler arasındaki benzerliği ortaya koymak için kullanılan PZR bazlı tiplendirme yöntemlerinden biridir.

DNA İzolasyonu

Steril ependorf tüp içerisine 1 ml steril distile su ve kanlı besiyerinde 24 saatte üretilmiş saf kültür halindeki bakteri kolonisinden, steril öze ile petrinin 1/4 kadarı alınarak kondu. Tüpler 80°C’ye getirilmiş kuru ısı bloklarına konularak 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra tüpler 13.000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Dip kısımdaki çökelti kalacak şekilde üst kısım atılıp üzerine 200 µl kloroform eklenip iyice vortekslendi. Üzerine 200 µl steril distile su eklenip tekrar vortekslendi. Daha sonra tüpler 13.000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Çökeltinin üzerinde kalan kısım amplifikasyonda kalıp DNA olarak kullanıldı.

PZR Amplifikasyonu

Her bir örneğin PCR amplifikasyonu 50 µL’lik reaksiyon hacimlerinde gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımı, 5 µL 10XPZR tampon, 1.5 µmol/µL MgCl₂, 0.2 µmol/µL dNTP karışımı, 0.5 pmol/µL universal M13

primeri (5’-GAGGGTGGCGGTTCT-3’), 1.25 U Taq DNA polimeraz ve 3 µL örnek DNA’sı içermektedir (16). Örneklerin “thermal cycler”da (Eppendorf, Mastercycler, Germany) amplifikasyon koşulları ise, 94°C’de 5 dakika başlangıç denatürasyonu, arkasından 40 siklus 94°C’de 1 dakika denatürasyon, 40°C’de 1 dakika bağlanma ve 72°C’de 1 dakika uzama basamakları ve arkasından 70°C’de 5 dakika son uzama basamaklarını içermektedir. PCR ürünleri, %1’lik agaroz jel elektroforezinden sonra 0.5 µg/mL etidyum bromür ile boyandıktan sonra UV transiluminatörde (Vilber Lourmat Marne La Vallée, Fransa) görüntülendi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 121 *A. baumannii* kökeninin, 67’si trakeal aspirat (%55.4), 26’sı yara (%21.5), 1’i abse (%0.8), 4’ü (%3.3), 6’sı (%5), 6’sı idrar (%4.9), 7’si kan (%5.8), 2’si kateter (%1.7), 1’i santral venöz kateterden alınan kan kültürü (%0.8) ve 1’i plevra sıvısı kültürü (%0.8)’nden izole edilmiştir.

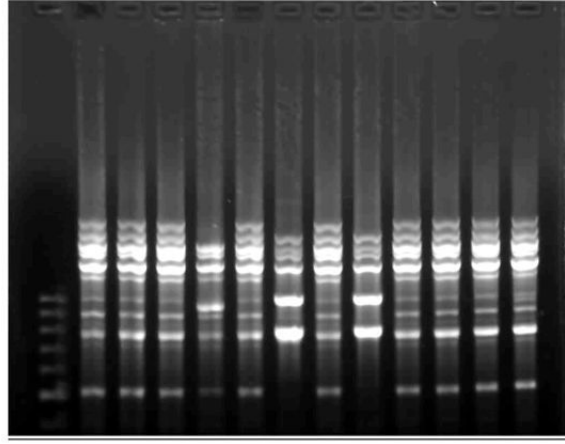
43 *P. aeruginosa* kökeninin, 5’i trakeal aspirat (%11.6), 10’u yara (%23.2), 1’i bronkoalveolar lavaj (%2.3), 12’si doku (%28), 12’si idrar (%27.9), 1’i kateter kültürü (%2.3) ve 2’si plevra sıvısı kültürü (%4.7)’nden izole edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 121 *A. baumannii* kökeninin tümü E-test yöntemiyle kolistine duyarlı (%100) bulunmuştur. 43 *P. aeruginosa* kökeninin kolistin duyarlılığı E-test yöntemiyle incelendiğinde ise 2 köken

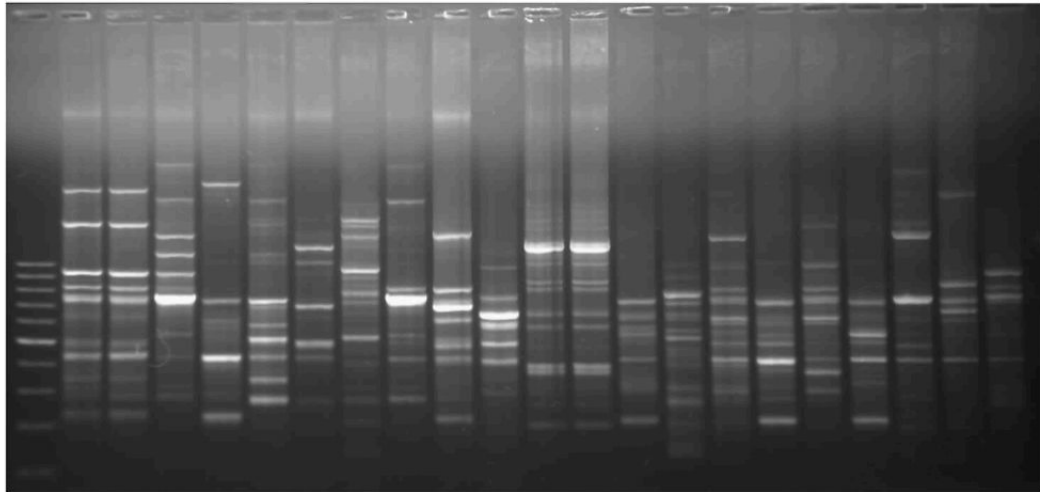
orta duyarlı (%4.7), 41 köken duyarlı (%95.3) olarak tespit edilmiştir.

Yatan hastalardan ve çevre örneklerinden izole edilen kökenlerin AP-PZR tiplendirme sonuçlarının Gel Compar yazılımında değerlendirilmesi sonucu; *A.*

baumannii kökenlerinde %80'nin üzerindeki genetik yakınlık anlamlı kabul edilerek, hastane infeksiyon etkeni olabileceği kanısına varılmıştır. *P. aeruginosa* kökenlerindeki genetik çeşitliliğin fazlalığından dolayı değerlendirme yapılamamıştır (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. *A. baumannii* kökenlerinin AP-PZR sonrası agaroz jel elektroforez görüntüsü



Şekil 3. *P. aeruginosa* kökenlerinin AP-PZR sonrası agaroz jel elektroforez görüntüsü

Tartışma

Hastane infeksiyonları gerek tedavi zorluğu gerekse yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmaları nedeniyle günümüz tıbbının en önemli sorunlarının arasında yer almaktadır. Hastane infeksiyonlarına sebep olan mikroorganizmaların büyük bir kısmı yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olarak antibiyotiklerin çoğuna dirençlidir. Tedavideki güçlük yüksek mortalitenin yanı sıra, hastanede yatış süresinin uzamasına, tedavi giderlerinin artmasına ve işgücü kaybına neden olmaktadır (14). *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* sıklıkla

görülen hastane infeksiyonu etkenleri arasındadır ve antibiyotiklerin çoğuna direnç kazanmışlardır. Bu nedenle çoklu dirençli kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinde kolistin kullanımı gündeme gelmiştir.

Ülkemizde Azap ve ark. (3) tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada, 55 *P. aeruginosa*, 48 *A. baumannii*, 21 *Stenotrophomonas maltophilia*, 8 *Burkholderia cepacia* kökeninde agar dilüsyon yöntemi kullanılarak kolistin duyarlılığına bakılmıştır. Duyarlılık sınırı ≤ 4 mg/L kabul edildiğinde 55 *P. aeruginosa* kökeninin 52'si (%94.1), 48 *A. baumannii* kökeninin 46'sı (%95.8), 21 *S. maltophilia* kökeninin 15'i (%71.4) ve 8 *B. cepacia*

suşunun kökeninin 1'i (%8.4) kolistine duyarlı bulunmuştur.

Özdemir ve ark. (17) Konya'da 2008 yılında, farklı kliniklerden ve farklı örneklerden izole ettikleri 215 *A. baumannii* ve 2 *A. haemolyticus* kökeninin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını klasik ve otomatize sistemle çalışmışlar ve kolistin duyarlılığını %100 olarak bildirmişlerdir. Akın ve ark. (18) tarafından 2008 yılında Gaziantep'te yaptıkları çalışmada; disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemleriyle 200 *A. baumannii* kökeninin kolistine duyarlılığını %100 olarak bulmuşlardır. Zer ve ark. (19) 2007 yılında Gaziantep'te yapmış oldukları çalışmada, 62 *A. baumannii* kökeninin E-test yöntemiyle hepsinin kolistine duyarlı olduğunu belirlerken, bizim çalışmamızda da aynı yöntemle *A. baumannii* kökenlerinin hepsi kolistine duyarlı olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* kökenlerinde kolistin duyarlılığının yüksek olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da çoğul dirençli bu kökenlerde kolistine direnç saptanmamıştır.

Wang ve ark. (20) tarafından 2007 yılında Çin'de yapılan çalışmada, 1999-2005 yılları arasında Çin'deki 11 hastaneden izole edilen karbapenem dirençli 221 *Acinetobacter* spp. kökeninin, beta-laktam antibiyotiklerin hepsine dirençli olduğu ve sadece kolistine duyarlı olarak bildirilmiştir. Arroyo ve ark. (21) 2004 yılında İspanya'da bir üniversite hastanesinde yapmış oldukları çalışmada, 115 *A. baumannii* klinik izolatının kolistin duyarlılığı E-test ve buyyon mikrodilüsyon metodları kullanılarak araştırılmıştır. Referans buyyon mikrodilüsyon metoduna göre, kolistine dirençli 22 (%19.1), kolistine duyarlı 93 (%80.8) köken tespit edilmiştir.

İzole edilen kökenlerde oldukça yüksek oranda antimikrobiyal direnç gözlenmektedir. Çoğunluğu rutinde kullanılan antimikrobiyallerin hepsine dirençlidir. Direnç probleminin endişe verici boyutta olması, hastanemizde bu kökenlerin neden olduğu infeksiyonların önemli bir sorun haline geldiğinin bir göstergesidir. Antimikrobiyallere direncin yüksek olduğu bu dönemde çalışmaya dahil edilen bu kökenlerin *in vitro* kolistin duyarlılığının yüksek olması sevindiricidir.

Sonuç olarak ülkemizde ve hastanemizde çoklu antibiyotik dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* kökenleri ile oluşan infeksiyonların tedavisinde kolistin kullanılmasının uygun olacağı görülmektedir.

Kaynaklar

- Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Kocatepe Tıp Derg* 2004;5:17-21.
- Andrew W, Melanie D, Kim N, Mulvey MR, Hoban D, Zhanel G. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patient in Canadian intensive care units as part of the Canadian National intensive care unit study. *Diagn Microbiol Infect* 2008;61:217-21.

- Azap Ö, Arslan H, Ergin F, İnci E, Yapar G. In vitro activity of colistin against nonfermentative Gram negatif bacilli. *Ankara Üniv Tıp F Mecmuası* 2005;58:65-7.
- Lisa A, Laurie B, Isaac F, Jeremy S, John C. Colistin Methanesulfonate against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3431-3.
- Akçam ZF, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. *Süleyman Demirel Ü Tıp F Derg* 2004;11:6-9.
- Çaylan R. Çok ilaca dirençli hastane kökenli Gram negatif bakteriler: Ülkemizdeki durum, tedavi ve kontrol politikaları. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul. Kongre Özeti Kitabı,18-20.
- Gülşay Z. Gram negatif bakterilerdeki moleküler direnç mekanizmaları. In: Yüce A, Çakır N (Eds). Hastane infeksiyonları. 2. baskı. İzmir: Güven Kitabevi, 2009:149-79.
- Arman D. Yoğun bakımda Gram negatif bakteri sorunu. *Ankem Derg* 2009;23:148-56.
- İnan D, Saba R, Gunseren F, et al. Daily antibiotic cost of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *BMC Infect Dis* 2005;5:5.
- Eser ÖK, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Haşcelik G. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan Gram negatif basillerin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2005;19:75-80.
- Altunçekiç A, Arman D. *Acinetobacter* cinsi bakterilerin mikrobiyolojisi, direnç mekanizmaları ve çoklu dirençli suşlarda tedavi. In: Arman D, Ünal S (Eds). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp, 2009:123-36.
- Erdem B. *Pseudomonaslar*. In: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T (Eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 10.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:551-8.
- Fidan I, Gürelik FÇ, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. *Ankem Derg* 2005;19:68-70.
- Akalın H. Kolistin. *ANKEM* 2007; 21: 26-8.
- Clinical and Laboratory Standarts Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: CLSI; 2010.
- Durmaz R, Ayan M. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının moleküler epidemiyolojisinde Arbitrarily Primed "PZR ve Pulsed-Field Gel" Elektrofrez. In: Durmaz R (Ed.). *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001:219-28.

17. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg* 2009;23:127-32.
18. Akın Ö, Bayram A, Balcı İ, Coğul dirençli *acinetobacter baumannii* izolatlarında kolitsin ,polimiksin B ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon ,E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2010; 44:203-10.
19. Zer Y, Akın ÖFE, Namıduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2007;21:193-6.
20. Wang H, Guo P, Sun H, et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4022-8.
21. Arroyo LA, Curiel AG, İbanez MEP, et al. Reliability of the E-Test Method for Detection of Colistin Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005;43:903-5.