

PSEUDOMONAS VE ACINETOBACTER SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI VE METALLO-BETA LAKTAMAZ ÜRETİMİNİN ARAŞTIRILMASI

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY AND METALLO-BETALACTAMASE PRODUCTION OF *PSEUDOMONAS* AND *ACINETOBACTER* STRAINS

A. Esin AKTAŞ¹, Nimet YİĞİT², Figen KAYSERİLİ³, Ahmet AYYILDIZ¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Bölümü; Erzurum

³Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; Erzurum

Anahtar Sözcükler: *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, metallo-beta-laktamaz, antimikrobiyal duyarlılık, imipenem

Keywords: *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, metallo-beta-lactamase, antimicrobial susceptibility, imipenem

Geliş: 13 Şubat 2009

Kabul: 26 Şubat 2009

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, klinik *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarını ve bu suşlardan imipenem (IPM)'e dirençli olanlarda metallo-beta-laktamaz (MBL) üretimini belirlemek idi. Çalışmaya alınan 56 *P. aeruginosa* ve 25 *A. baumannii* suşu standart yöntemler ve API 20NE (bioMérieux, Fransa) sistemi ile tanınmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Ondokuz (%34.0) *P. aeruginosa* ve beş (%20.0) *A. baumannii* suşu, yapılan antibiyotik duyarlılık testinde imipeneme karşı dirençli olarak bulunmuştur. E-test-MBL (AB Bio Disk, İsveç) stripleri ile imipeneme dirençli suşlarda metallo enzim araştırması yapılmış; 19 *P. aeruginosa* suşunun altısında (%31.5) ve beş *A. baumannii* suşunun dördünde (%80.0) metallo beta-laktamaz üretimi saptanmıştır. Tüm suşların MBL üretimi sıklığı, sırasıyla, % 10.7 ve %16.0 olarak bulunmuştur.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the antimicrobial susceptibility and metallo-β-lactamase (MBL) presence in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* resistant to imipenem (IPM). The isolated strains were identified with standard methods and API 20NE (bioMérieux, France) identification system. The antibiotic susceptibilities of the strains were investigated using Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI criteria. Nineteen (34.0%) of *P. aeruginosa* and 5 (20.0%) of *A. baumannii* strains were found as imipenem resistant. Metallo-beta-lactamase production was investigated in these imipenem resistant strains with E-test-MBL (AB Bio Disc, Sweden) strips, and 6 (31.5%) *P. aeruginosa* and 4 (80.0%) *A. baumannii* strains were found to be metallo enzyme producers. Overall, metallo-beta-lactamase productions of all strains were determined as 10.7% and 16.0%, respectively.

GİRİŞ

Beta-laktamazlar hidroliz spektrumları, inhibitörlere duyarlılıkları, kromozom veya plazmit kontrolünde olmaları özelliğine göre farklı şekillerde sınıflandırılmışlardır.

Bush tarafından önerilen sınıflandırmaya göre; Grup I'de kromozomal beta-laktamaz grubundan "indüklenbilir beta-laktamaz"; Grup II'de plazmit kontrolündeki "geniş spektrumlu beta laktamaz" ve Grup III'te aktif bölge- rinde metal iyonu taşıyan "metallo-beta-laktamazlar" yer

almaktadır. Son zamanlarda, plazmitlerle taşınmaya başlaması ve diğer bakterilere aktarılabilir hale geldiğinin saptanması metallo-beta-laktamazların klinik önemini artırmıştır (1-4).

Kazanılmış karbapenemaz enzimlerinin *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ve *Enterobacteriaceae* ailesinden *Klebsiella*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter* türlerine ait suşlarda zaman geçtikçe daha sık bildirildiği görülmektedir. Bu enzimleri üreten bakteriler neredeyse tüm beta-laktamlara karşı dirençli olmakta ve bu direnci engelleyebilecek klinik kullanımı olan herhangi bir beta-laktamaz inhibitörü bulunmamaktadır. Yine bu suşlar beta laktam olmayan ilaçlara da sıklıkla dirençli olmaktadır (2-4).

Pseudomonas 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 bir patojendir (1, 2, 5, 6). *Acinetobacter baumannii* ise klinik örneklerden ve hastane infeksiyonlarından *Pseudomonas*'lardan sonra en sıklıkla izole edilen Gram-negatif nonfermentatif türdür. Bu bakteriler en sık pnömonilerde (endotrakeal tüpler ve trakeostomilerde), endokarditlerde, meninjitlerde, deri ve yara infeksiyonlarında, peritonitlerde (periton diyalizlerinde) ve üriner infeksiyonlarda etken olarak görülebilmektedir (7-10).

Pseudomonas aeruginosa ve *A. baumannii*, birçok antibiyotiğe karşı intrinsik mekanizmalar sayesinde direnç geliştirebilmektedir. Bu mekanizmaların başında antibiyotiği hücre dışına pompalayan eflüks sistemleri ve antibiyotikler için giriş kapısı olabilecek por proteinlerinin sentezinin azaltılması veya tamamen durdurulması bulunmaktadır. Klinikte en fazla karşılaşılan direnç beta-laktamaz enzimlerinin yol açtığı dirençtir. Bu iki türe ait suşlarda hızla yayılan ve geniş antibakteriyel direnç spektrumuna neden olan metallo enzimler infeksiyonların tedavisi için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (2, 3).

Bu çalışmada, değişik klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları ve imipeneme dirençli olanlarda metallo-beta-laktamaz üretim sıklığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri türleri

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanelerinde yatarak tedavi gören hastalardan Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 28 kan, 25 yara materyali, 16

trakeal aspirat ve 12 idrar örneği olmak üzere toplam 81 örnekten izole edilen 56 *P. aeruginosa* ve 25 *A. baumannii* suşu çalışma kapsamına alındı. Suşlar klasik bakteriyolojik yöntemler ve API 20NE (bioMérieux, Fransa) ticari kiti kullanılarak tanındı.

Antibiyotik duyarlılık testleri

Bakteri kolonilerinden, steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık eşeline denk olarak hazırlanan süspansiyonlar, Mueller-Hinton agar besiyerlerine yayıldı. Hazırlanan besiyerleri üzerine gentamisin (CN 30 µg), amikasin (AK 30 µg), sefepim (FEB 30 µg), piperasilin (PRL 30 µg), amoksisilin-klavulanat (AMC 30 µg), seftriakson (CRO 30 µg), aztreonam (ATM 30 µg), seftazidim (CAZ 30 µg), sefaperazon (CFP 30 µg), siprofloksasin (CIP 10 µg), sefotaksim (CTX 30 µg) ve imipenem (IPM 10 µg) diskleri (Oxoid, Cambridge, İngiltere) dizilerek CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile suşların duyarlılığı belirlendi. İmipenem için zon çapı 16 mm'den daha az bulunan suşlar imipeneme dirençli veya orta duyarlı olarak kabul edilip, bu suşların metallo-beta-laktamaz enzimi üretilip üretilmediği araştırıldı (11).

Metallo-beta-laktamaz üretiminin araştırılması

Disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyotik duyarlılık deneyinde imipeneme dirençli bulunan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz üretimi E-test (E-test MBL, AB Bio Disk, İsveç) yöntemi ile araştırıldı. Bakteri kolonilerinden 0.5 Mc Farland bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton agar besiyerlerine yayıldıktan sonra besiyeri üzerine bir ucunda imipenem (IP), diğer ucunda imipenem + EDTA (IPI) bulunan E-test şeritleri yerleştirildi. 36° C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra oluşan inhibisyon elipsinin E-test şeritlerini kestiği noktalar kaydedildi. Okunan imipenem MİK değeri, imipenem + EDTA değerine oranlandı. Üretici firma önerileri doğrultusunda bu iki değer oranı 8≤ olan suşlar metallo-beta-laktamaz pozitif olarak kabul edildi.

BULGULAR

İncelenen 56 *P. aeruginosa* ve 25 *A. baumannii* suşunun değişik antibiyotiklere direnç oranı Tablo 1'de verilmiştir. Orta duyarlı bulunan suşlar dirençli olarak alınmıştır.

Çalışma kapsamına alınan 56 *P. aeruginosa* suşunun 12'si (%21.4) imipeneme dirençli, yedisi (%12.6) orta duyarlı; 25 *A. baumannii* suşunun üçü (%12.0) imipeneme dirençli, ikisi (%8.0) orta duyarlı olarak bulunmuştur.

Tablo 1. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının değişik antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotikler	Dirençli suş (sayı / yüzde)			
	<i>P. aeruginosa</i> (n:56)		<i>A. baumannii</i> (n:25)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Gentamisin	25	44.6	22	88.0
Amikasin	15	26.7	16	64.0
Sefepim	31	55.3	23	92.0
Piperasilin	15	26.7	17	68.0
Amoksisilin-klavulonat	54	96.4	25	100
Seftriakson	31	55.3	23	92.0
Aztreonam	17	30.5	21	84.0
Seftazidim	13	23.2	18	72.0
Sefaperazon	26	46.4	18	72.0
Siprofloksasin	22	39.2	12	48.0
Sefotaksim	34	60.7	22	88.0
İmipenem	19	34.0	5	20.0

İmipeneme dirençli ve orta duyarlı olarak bulunan 19 (%34.0) *P. aeruginosa* suşunun altısında (%31.5); beş (%20.0) *A. baumannii* suşunun da dördünde (%80.0) metallo-beta-laktamaz üretimi belirlenmiştir.

Tüm suşların metallo-beta-laktamaz üretimi değerlendirildiğinde; 56 *P. aeruginosa* suşunun altısında (%10.7), 25 *A. baumannii* suşunun dördünde (%16.0) enzim varlığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin başlıcalarından olup çoklu ilaç direnci nedeniyle sorun olan bir bakteridir. Özellikle uygunsuz antibiyotik kullanımı antimikrobiyal direnç artışının en önemli nedeni olmakla birlikte *P. aeruginosa* birçok antibiyotik grubuna da intrinsik olarak dirençlidir (1, 2, 5, 6).

Çalışmamızda incelediğimiz 56 *P. aeruginosa* suşunun gentamisine %44.6, amikasinine %26.7, sefepime %55.3, piperasiline %26.7, amoksisilin-kalvulanata %96.4, seftriaksona %55.3, aztreonama %30.5, seftazidime %23.2, sefaperazona %46.4, siprofloksasine %39.2, sefotaksime %60.7 ve imipeneme %34.0 oranında dirençli olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları oldukça değişik olup bizim çalışmamız ve diğer çalışmalardaki direnç oranları Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak görülmektedir (1, 3, 5, 6-19).

Metallo-beta laktamaz enzimi *P. aeruginosa* suşlarındaki dirençten sorumlu enzimlerden biri olup bakterinin karbapenemler dahil, aztreonam dışındaki tüm beta

laktam antibiyotiklere direncine neden olmaktadır (2, 3). Aztreonam bu kuralın dışında kalır ancak, karbapenemaz üreticisi bakteriler bu antibiyotiğe de sıklıkla başka mekanizmalarla direnç kazanabilir. IMP-1 metallo enzim üreten *P. aeruginosa* suşlarındaki integrinlerde hem karbapenemaz hem de amikasin asetil-transferaz enzimlerinin birlikte kodlandığı bilinmektedir (2).

Klinik kökenlerde metallo-beta-laktamaz enzimi üretimini belirlemek için moleküler ve fenotipik yöntemler kullanılmaktadır. CLSI tarafından standardize edilmemekle birlikte, çift disk sinerji testi, IPM-EDTA kombine disk testi, MBL E-test ve modifiye Hodge testi fenotipik yöntemlerden bazılarıdır (2, 3). E-test MBL yönteminde, PZR ile enzim geninin saptandığı suşlarda %94 duyarlılık ve %95 özgüllük ile MBL saptaması yapılabildiği gösterilmiştir (2). Yan ve ark. (20) metallo-beta-laktamaz üretiminin belirlenmesi için kullanılan üç farklı yöntemi karşılaştırdıkları çalışmalarında, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında duyarlılık ve özgüllük oranlarını çift disk sinerji yöntemi için %95.7, %95.0, kombine disk yöntemi için %87.0, %96.7 ve E-test MBL yöntemi için %87.0 ve %100 olarak belirlemişlerdir.

Çalışmamızda incelediğimiz 56 *P. aeruginosa* suşunun 19'unda (%34.0) imipenem direnci belirlenmiş ve bu suşlardan 6'sında (%31.5) metallo-beta-laktamaz enzimi üretimi saptanmıştır. Gayyurhan ve ark. (3)'nün çalışmasında, 89 *P. aeruginosa* suşunun 18'inde (%20.2) imipenem direnci belirlenmiş ve bunların 13'ünde %72.2 gibi yüksek oranda metallo-beta-laktamaz enzimi üretimi; Toraman ve ark. (2)'nün çalışmasında 407 *P. aeruginosa* suşunun 42'sinde (%10.3) karbapenem direnci saptan-

Tablo 2. Bu çalışmada ve Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının değişik antibiyotiklere direnç oranları (%)

Kaynak (yıl)	GN	AK	FEB	PRL	AMC	CRO	ATM	CAZ	CFP	CIP	CTX	IPM
<i>P.aeruginosa</i>												
(15) Özgenç ve ark (2002)	35	30	-	-	100	-	34	16	-	25	55	11
(12) Gönüllü ve ark (2003)	-	22	-	-	-	-	-	38	-	48	-	28
(13) Durmaz ve ark (2004)	44	35	-	-	-	-	-	50	-	36	-	48
(14) Ersöz ve ark (2004)	-	32	-	-	-	-	-	38	-	9	-	24
(16) Gültekin ve ark (2004)	14	2	-	18	-	-	13	18	-	7	-	11
(1) Fidan ve ark (2005)	-	7	-	25	-	25	-	23	-	15	-	15
(19) Gündüz ve ark (2005)	40	4	-	-	-	-	-	-	-	8	-	10
(6) Özkalay ve ark (2006)	24	12	34	-	-	-	62	-	-	23	-	10
(17) Yücel ve ark (2006)	42	26	34	-	-	-	35	40	-	30	-	31
(5) Kalem ve ark (2008)	-	33	-	-	-	-	-	-	-	46	-	57
(3) Gayyurhan ve ark (2008)	50.5	21.3	42.6	-	-	80.8	53.9	52.8	-	41.5	94.3	20.2
(18) Kireççi ve ark (2008)	16	3	-	-	-	-	12	15	-	9	-	14
Bu çalışma (2008)	44.6	26.7	55.3	26.7	96.4	55.3	30.5	23.2	46.4	39.2	60.7	34
<i>A.baumannii</i>												
(24) Özkalay ve ark (2004)	-	43.1	61.3	-	-	-	-	73.6	-	47.3	-	15.7
(25) Sesli ve ark (2004)	47.6	66.6	-	-	-	-	-	85.7	-	76	-	42.8
(9) Gazi ve ark (2005)	90	47	-	-	-	90.1	90.1	70.3	-	65.8	-	62.2
(7) Yavuz ve ark (2006)	81	61	66	-	-	-	-	82	-	75	-	17
(8) Sesli ve ark (2006)	63.6	48.8	62	-	-	92.2	89.9	85.8	-	91	-	33.3
(10) Gülhan ve ark (2007)	87	59	87	-	-	88	-	88	-	82	-	24
Bu çalışma (2008)	88	64	92	68	100	92	84	72	72	48	88	20

GN: Gentamisin, AK: Amikasin, FEB: Sefepim, PRL: Piperasilin, AMC: Amoksisilin-Klavulanat, CRO: Seftriakson, ATM: Aztreonam, CAZ: Seftazidim, CFP: Sefaperazon, CIP: Siprofloksasin, CTX: Sefotaksim, IPM: İmipenem

miş, dirençli bulunan suşların E-test yöntemi ile 10'unun (%2.5) metallo-beta-laktamaz ürettiği görülmüştür. Fidan ve ark. (1) ise *P. aeruginosa* suşlarının metallo-beta-laktamaz üretim oranını %5.0 olarak belirlemişlerdir. Altoparlak ve ark. (21) *P. aeruginosa* suşlarında bu oranı %56.8 olarak bulmuşlardır. Mendiratta ve ark. (22) 176 klinik örneği inceledikleri çalışmalarında; 15 (%8.6) *P. aeruginosa* suşunun imipeneme dirençli olduğunu, bu suşlardan 14'ünün metallo-beta laktamaz ürettiğini saptarken, Khosravi ve ark. (23) 100 *P. aeruginosa* suşunun 41'inde imipenem direnci ve bu suşlardan sekizinde (%19.5) enzim üretimi belirlemişlerdir.

Son 20-30 yılda özellikle hastane ortamında bulunması nedeniyle *A. baumannii* önemli bir fırsatçı patojen haline gelmiştir. Bakteri birçok antimikrobiyal ilaca ve kuruluğa dirençli olup hastadan hastaya çok kolay yayılarak ve çevrede günlerce canlı kalarak salgınlara neden olmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çoğul ilaç

dirençli suşların izole edilmeye başlaması ve direncin giderek artması, *A. baumannii* enfeksiyonu şüphesi ile yatan hastalarda klinisyenlerin ampirik tedavi seçeneklerini giderek azaltmaktadır (7-10).

Çalışmamızda değişik örneklerden izole edilen 25 *A. baumannii* suşunun gentamisine %88.0, amikasinine %64.0, sefepime %92.0, piperasiline %68.0, amoksisilin-klavulanata %100, seftriaksona %92.0, aztreonama %84.0, seftazidime %72.0, sefaperazona %72.0, siprofloksasine %48.0, sefotaksime %88.0 ve imipeneme %20.0 oranında dirençli olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere olan dirençleri ülkemizin değişik yörelerinde yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak yüksek oranlarda bildirilmiştir (7-10, 24, 25). Çalışmamızda bulduğumuz direnç oranları ülkemizde yapılan bazı çalışmalar ile karşılaştırmalı olarak Tablo 2'de verilmiştir.

Bu çalışma kapsamında incelediğimiz 25 *A. baumannii* suşunun beşi (%20.0) imipeneme dirençli bulunmuş, dirençli bulunan bu suşlardan dördünde (%80.0) metallo-beta-laktamaz üretimi belirlenmiştir. Toraman ve ark. (2)'nin çalışmasında 152 *A. baumannii* suşu incelenmiş, bunlardan 14'ünde (%9.2) karbapenem direnci belirlenmiştir. Karbapenem dirençli olan suşlarda E-test yöntemi ile %2.0 oranında metallo-beta-laktamaz enzimi üretimi saptanmıştır. Altıparlak ve ark. (21) yanık yaralarından izole ettikleri dokuz *A. baumannii* suşundan üçünün imipeneme dirençli olduğunu, bu suşlardan bir tanesinin (%33.3) metallo-beta-laktamaz ürettiğini saptamışlardır.

Antibiyotik direnci, hastanelerde ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bu sorunun hızla büyümesi, yoğun ve uygunsuz antibiyotik kullanımının bir sonucudur. Gram olumsuz çomaklarda metallo-beta laktamaz üretimi giderek artmaktadır. Direnç profilinden sorumlu olan bu enzimin saptanmasında fenotipik yöntemlerden uygun olanlar laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmalı ve sonuçlar rapor edilmelidir. Bu uygulama direnç yayılımının önlenmesinde ve infeksiyonların tedavisinde önemli yararlar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fidan I, Gürel FÇ, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. *ANKEM Derg* 2005; 19: 68-70.
2. Aşçı-Toraman Z, Yakupoğulları Y, Kızırgil A. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında metallo-beta-laktamaz araştırılması. *İnfek Derg* 2005; 19: 101-5.
3. 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. *İnfek Derg* 2008; 22: 49-52.
4. Cornaglia G, Akova M, Amicosante G, et al. Metallo-β-lactamases as emerging resistance determinants in gram-negative pathogens: open issues. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 380-8.
5. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2008; 22: 123-6.
6. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N. *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim. *ANKEM Derg* 2006; 20: 159-63.
7. Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; 20:107-10.
8. Çetin ES, Kaya S, Tetik T, Arıdoğan BC. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örneklerle göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; 20: 202-5.
9. 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: 115-8.
10. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-2006 yıllarında izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2007; 21: 32-36
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 12th Informational Supplement*. CLSI Document M100-S12, Vol 22, No 1. Pennsylvania: CLSI, 2002.
12. Gönüllü N, Gürol Y, Büllüç M, Bal Ç. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında görülen beta-laktam direnç fenotipleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2003; 7: 141-7.
13. Durmaz ÇB, Özcan N, Oktar M, Hamsan H, Gül M. Yara ve abse örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığındaki üç yıllık değişim. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 244-7.
14. Ersöz G, Otağ F, Bayındır Ö, Aslan G, Kaya A. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenem MİK değerleri. *ANKEM Derg* 2004; 18: 28-31.
15. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması. *İnfek Derg* 2002; 16: 179-82.
16. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2004; 18 : 1-4.
17. 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: 152-5.
18. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere *in-vitro* duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2008; 22: 209-12.
19. Gündüz T, Arısoy AS, Ülgün A, Borand H, Özbakkaloğlu B. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci. *İnfek Derg* 2005; 19: 353-6.
20. Yan JJ, Wu JJ, Tsai SH, Chuang CL. Comparison of the double-disk, combined disk, and E-test methods for detecting metallo-β-lactamases in gram negative bacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 5-11.
21. Altıparlak U, Aktaş F, Celebi D, Ozkurt Z, Akcay MN. Prevalence of metallo- β-lactamase among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wounds and *in vitro* activities of antibiotic combinations against these isolates. *Burns* 2005; 31: 707-11.
22. Mendiratta DK, Deotale V, Narang P. Metallo-[beta]-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital from a rural area. *Indian J Med Res* 2005; 121: 701-3.

23. **Khosravi AD, Mihani F.** Detection of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients in Ahwaz, Iran. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2008**; 60: 125-8.
24. **Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N.** *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığındaki on yıllık değişim. *ANKEM Derg* **2006**; 20 (Ek 1): 8.
25. **Çetin ES, Kaya S, Arıdoğan BC, Demirci M, Arıkan S, Pakbaş İ.** Ocak 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranları. *ANKEM Derg* **2005**; 19 (Ek 1): 52.

İLETİŞİM

Doç. Dr. A. Esin AKTAŞ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
25240 ERZURUM
e-posta: aeaktas@yahoo.co.uk
aeaktas@hotmail.com