

# YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE MEROPENEM ETKİNLİĞİ

(The Activity of Meropenem on Gram Negative Bacteria Isolated from Intensive Care Units)

Emine Küçükateş\*, Erhan Kansız\*\*, Nazmi Gültekin\*\*\*

## Özet

Meropenem Gram negatif, Gram pozitif ve anaerobik mikroorganizmalara karşı etkili geniş spektrumlu bir karbapenem ajandır. O, Gram negatif bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazların çoğuna karşı stabildir ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ciddi bakteriyel infeksiyonların tedavisinde kullanılır. Bu çalışmada, cerrahi ve koroner yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 247 Gram negatif çomak *Pseudomonas aeruginosa* (%26.7) idi. Bunu *Klebsiella pneumoniae* (%23.9) ve *Acinetobacter baumannii* (%19.4) izledi. Gram negatif çomaklara karşı meropenem etkinliği %80.2 olarak bulundu. Meropeneme en düşük duyarlılık *A.baumannii*'de %73 ve *P.aeruginosa*'da %74.2 olarak bulundu. Sonuç olarak meropeneme önemli oranda direnç saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Yoğun bakım ünitesi, Gram negatif bakteriler, meropenem

## Summary

Meropenem is a carbapenem antibacterial agent with wide spectrum of activity against Gram negative, Gram positive and anaerobic organisms. It is stable against most beta-lactamases produced by Gram negative bacteria and are particularly used in therapy of serious bacterial infections. In this study, a total of 247 Gram negative bacteria were isolated patients in the surgical and coronary intensive care units (ICU) were investigated. The most frequently isolated Gram negative rod was *Pseudomonas aeruginosa* (26.7%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (23.9%) and *Acinetobacter baumannii* (19.4%). The activity of meropenem against Gram negative rods was found 80.2%. The lowest susceptibility to meropenem was found *A. Baumannii* (73%), followed by *P.aeruginosa* (74.2%). In conclusion, the resistance to meropenem in the ratio of important was detected.

**Key words:** Intensive care unit, Gram negative bacteria, meropenem

\* Yard. Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı  
\*\* Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı  
\*\*\* Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı

## GİRİŞ

Çok sayıda bakteri, hastanede yatan hastalarda potansiyel patojendir. Örneğin; *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas spp.* genellikle hastane ortamıyla ilişkilidir ve muhtemelen bakterilerle sürekli kolonize olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi alta yatan hastalığı olan hastalardan bu bakteriler izole edilebilir. Özellikle nozokomiyal infeksiyonların gelişmesine zemin hazırlayan küçük tıbbi müdahaleler, H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti ve bakteriyel ajanlar gibi çeşitli nedenlerle tedavi uygulamaları ve kronikleşmiş yoğun bakım hastaları infeksiyonların gelişmesine meyillidir. Böylece hastanede yatan hastalarda ciddi infeksiyonların başlangıç antibakteriyel tedavisinde her bir yoğun bakım ünitesinde olası patojenlere karşı bakteriyel direnç paternleri de göz önünde bulundurularak muhtemelen geniş etki spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır. Birçok merkezde multi-rezistant *S.aureus* ve *P.aeruginosa* suşları süregelen bir problemdir. Diğer dirençli suşlar olarak β-laktam ve aminoglikozid direnci gösteren enterokoklarla, aminoglikozid ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı direnç gösteren Enterobakterler ortaya çıkmaktadır (1,2). Beta-laktamazlardaki mutasyonel değişiklikler 3. kuşak sefalosporinleri içeren genişlemiş substrat oranlı enzimlerin yeniden değişime uğramasıyla ilgilidir. *K.pneumoniae* ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli diğer Enterobakterler tarafından oluşan nozokomiyal infeksiyonların ortaya çıkışı da sıklıkla rapor edilir (1,3).

Bakteriyel direnç hakkındaki kaygı ciddi infeksiyonlarda, standard ampirik terapi olarak kombine antibiyotik tedavisinin kullanımına yol açmaktadır. Bununla birlikte, pratikte bu uygulama advers etki (yan etki) riskini arttırabilir ve tüm tedavi maliyetine ek yük getirir. Bundan dolayı etkinliği ve güvenilirliği bozmayacak olan tek ajanın kullanımı tercih edilmelidir (1).

İmipenem 1987'de klinik kullanımı onaylanan ilk karbapenem antibiyotiktir ve meropenem de 1996 yılından beri özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi bakteriyel infeksiyonların monoterapisinde kullanılmaktadır. İmipenem gibi meropenem de geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sa-

hiptir. Bununla birlikte meropenem özellikle *Enterobacter* ve *P.aeruginosa* gibi Gram negatif bakterilere karşı in vitro olarak daha etkilidir ve çoğunlukla stafilkokoklar gibi bazı Gram pozitif bakterilere karşı daha az etkilidir (1,4,5).

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü cerrahi ve koroner yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda rutin kullanımda olan meropenemin bu hastalardan izole edilen Gram negatif bakterilerde etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nün cerrahi ve koroner yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden elde edilen 66 *Pseudomonas aeruginosa*, 59 *Klebsiella pneumoniae*, 48 *Acinetobacter baumannii*, 30 *Escherichia coli*, 25 *Enterobacter aerogenes* ve 19 *Serratia Marcescens* olmak üzere toplam 247 Gram negatif çomak incelemeye alındı. İzole edilen Gram negatif çomaklar API 32E ve 32GN sistem (BioMérieux, France) veya konvansiyonel metodlarla identifiye edildi (6). İdentifikasyondan sonra bütün izolatlar %10'luk gliserollü triptik soy buyyonda -70°C'de ileri testler için saklandı. Testlerden önce Gram negatif çomakların Mueller-Hinton agar (MHA) besiyerinde ikinci defa kültürü yapıldı.

Gram negatif çomakların meropenem duyarlılığı E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) ile üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapıldı. E-test için suşların Brain heart infusion agar besiyerindeki 24 saatlik kültüründen örnekler alınıp, 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlandı. Bakteri süspansiyonları steril eküvyon ile MHA besiyerine sürüldü ve 10-15 dakika sonra besiyeri üzerine meropenem şeritleri yerleştirildi.

35 °C'de 16-18 saatlik inkübasyon sonucu inhibisyon zonunun antibiyotik şeridini kestiği noktadaki konsantrasyon minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIK) olarak okundu. Sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) / NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) kriterlerine göre değerlendirildi (7).

Kontrol suşları olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmamızda, cerrahi ve koroner yoğun bakım ünitesi hastalarından elde edilen 247 Gram negatif çomak incelendi. Suşlar, balgam, trakeal aspirat, kan, santral venöz kateter, idrar, yara, abse ve drenaj sıvılarından izole edildi. En sık izole edilen Gram negatif çomak *Pseudomonas aeruginosa* (%26.7) idi. Bunu *Klebsiella pneumoniae* (%23.9) ve *Acinetobacter baumannii* (%19.4) izledi. Gram negatif çomakların meropenem duyarlılığı %80.2 idi. En düşük duyarlılık *A.baumannii* (%73)'de gözlemlendi, bunu *P.aeruginosa* (%74.2) izledi. Gram negatif çomakların cins ve tür dağılımı ve meropenem duyarlılığı tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Gram negatif çomakların meropeneme duyarlılığı

Mikroorganizma	Sayı (n)	%	MP (4) %
<i>P.aeruginosa</i>	66	26.7	74.2
<i>K.pneumoniae</i>	59	23.9	81.4
<i>A.baumannii</i>	48	19.4	73
<i>E.coli</i>	30	12.2	90
<i>E.aerogenes</i>	25	10.1	88
<i>S.marcescens</i>	19	7.7	89.5
Total	247	100.0	80.2

## TARTIŞMA

Antimikrobiyal direnç dünyada artan ve önemli bir problemdir. Özellikle Gram negatif bakterilerde çoğul dirençli *P.aeruginosa* ve Enterobakterlerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ya da stabil dereprese AmpC beta-laktamazlar (AmpC) gibi faktörlere bağlı olarak bazı coğrafik bölgelerde ciddi sorun oluşturmalar (8,9,10).

Karbapenemler, antibakteriyel spektrumlarının genişliği, amfilik özellikleri nedeniyle bakteriyel membranlardan hızla geçebilmeleri, Amp C ve

GSBL'lere dayanıklı olmaları gibi özellikleri nedeniyle özellikle çoğul dirençli Gram negatif bakteri infeksiyonlarında ilk sırada kullanılan antibiyotiklerdendir (11). Karbapenemler, *Streptomyces cattleya*'nın antibakteriyel bir ürünü olan tienamisin ile ilgili araştırmalar sonucu bulunan, diğerleri gibi bisiklik olmakla birlikte bazı yapısal farklılıklar gösteren bir beta laktam grubu antibiyotiktir. İmipenem Gram negatif ve pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Küçük bir molekül olduğu için Gram negatif bakterilerin hücre dışı membran porinlerinden kolaylıkla hücre içine penetre olabilir. Kromozomal ve plazmid aracılı beta-laktamazlara oldukça dirençlidir. Bunu hidrolize edici bakteriyel enzimler çok az sayıda araştırmada rapor edilmiştir. Bunlardan bazılarında özellikle *Stenotrophomonas maltophilia*, *P.aeruginosa* ve *Bacterioides fragilis* gibi Gram negatif bakterilerde metallo-beta laktamaz sekresyonu ile direnç gelişimine tanık olunmuştur (12,13,14,15). İmipenem ve meropenemin, çoğul gram negatif bakteriye karşı aminoglikozid ve florokinolonlar gibi post antibiyotik etkisi vardır. Meropenemin, Gram negatif bakterilere ve özellikle dirençli *P.aeruginosa* suşlarına penetrasyonu hızlı ve mükemmeldir. Meropenemin beyin omurilik sıvısı (BOS)'na penetrasyonunun oldukça iyi olduğu ve menenjit tedavisinde imipenemden daha etkili olduğu bildirilmektedir (12).

Karbapenemlere direnç gelişimi çeşitli mekanizmalarla olur:

1. İlacın hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşamaması

a. Porin değişimleri: Bu özellikle *P.aeruginosa* suşlarında karbapenemler için özel bir porin olan OprD'nin kaybı direnç gelişimine neden olur. OprD kaybı özellikle imipenem tedavisi sırasında gelişmektedir.

b. Aktif pompa sistemlerinin indüklenmesi

2. Karbapenemleri hidrolize eden enzimlerin varlığı

a. İntrinsik, kromozomal karbapenemazlar: Bunlar Bush sınıflandırmasında grup 3'de yer alan metalloenzimlerdir.

b. Kazanılmış karbapenemazlar: Sınıf A (Bush grup 2f)'de yer alan karbapenemi hidrolize eden enzimlerdir. Bunlar imipenem, meropenem, penisinler, genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama direnç gelişine neden olurlar.

Kromozomal AmpC enzimlerinin aşırı üretimi özellikle dış membran porin değişimleri ile birleştiğinde karbapenem direncine yol açması büyük olasılıkla en yaygın karbapenem direnç mekanizmasıdır. Karbapenem direncinde genellikle bu mekanizmalardan bir kaç rol oynamaktadır<sup>(12)</sup>.

Kiffer ve ark.<sup>(16)</sup> çok merkezli grup çalışmalarında meropenem duyarlılığını *P.aeruginosa* suşunda %64, *A.baumannii*'de %97 oranında bulmuşlardır.

Louvikene ve ark.<sup>(17)</sup> meropenem duyarlılığını *P.aeruginosa*'da %81, *A.baumannii*'de %95 ve *K.pneumoniae*'de %99 olarak bildirmişlerdir.

Peleg ve ark.<sup>(18)</sup> *A.baumannii*'de meropenem duyarlılığını %64 olarak belirlemişlerdir.

Pascual ve ark.<sup>(19)</sup> meropenem duyarlılığını *P.aeruginosa*'da %92, *A.baumannii*'de %69, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *P.mirabilis*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*'de %100 olarak bulmuştur.

Eldere<sup>(20)</sup> çalışmasında Belçika'da 40 farklı hastaneden izole edilen *P.aeruginosa* izolatlarında %9.5 oranında meropenem direnci bulunmuş ve beta-laktam antibiyotiklere en etkili ajan olarak saptamışlardır.

Bonfiglio ve ark.<sup>(21)</sup> İtalya'da 15 hastanenin katılımıyla yaptıkları çok merkezli çalışmada *P.aeruginosa*'da meropenem direncini %9.1 oranında saptamışlardır.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise;

Yetkin ve ark.<sup>(22)</sup> *P.aeruginosa*'da %33 oranında meropenem direnci saptamışlardır.

Erciyes Üniversitesi'nden Metan ve ark.<sup>(23)</sup> meropenem direncini *P.aeruginosa* izolatlarında %37.5 ve *A.baumannii* izolatlarında ise %37.7 oranında saptamışlardır.

Ünal ve ark.<sup>(24)</sup> çok merkezli çalışmalarında meropenem etkinliğini *P.aeruginosa*'da %75.4, *A.baumannii*'de ise %74.7 olarak saptamışlardır.

Tünger ve ark.<sup>(25)</sup> yoğun bakım ünitelerinden izole ettikleri suşlarda meropenem duyarlılığını *P.aeruginosa*'da %90, *A.baumannii*'de ise %72 olarak saptamışlardır.

Durmaz ve ark.<sup>(26)</sup> geniş spektrumlu beta-laktamaz pozitif Gram negatif bakterilerde (*K.pneumoniae*, *E.aerogenes*, *E.coli* ve *K.oxytoca*) meropeneme dirençli suş saptamışlardır.

Şenbayrak-Akçay ve ark.<sup>(27)</sup> çalışmasında hastane enfeksiyonu etkeni olan *P.aeruginosa* suşlarında meropenem duyarlılığın %60 olarak saptamışlardır.

Özden ve ark.<sup>(28)</sup> ise yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif çomaklarda meropenem duyarlılığını *P.aeruginosa*'da %89.7, *Acinetobacter spp.*'de %78, *K.pneumoniae*'de ise %94 olarak saptamışlardır.

Durmaz Çetin ve ark.<sup>(29)</sup> yara ve abse örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında meropenem direnç oranını 1999 yılında %20, 2002 yılında ise %49 olarak belirlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda da en düşük duyarlılık *A.baumannii*'de %73 ve *P.aeruginosa* suşlarında ise %74.2 olarak saptanmıştır. Gram negatif çomakların ortalama direnci %80.2 idi.

Ünal ve ark.<sup>(24)</sup>'ün çalışması bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Bazı 2 çalışmalarda ise *A.baumannii*'de meropenem direnci bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur<sup>(18,19,23)</sup>. Diğer çalışmalarda ise *P.aeruginosa*'da meropenem direnci bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur<sup>(16,22,23,27,29)</sup>.

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerindeki ciddi enfeksiyonların monoterapisinde karbapenemler önemli yer tutmaktadır. Özellikle bizim ünitemizde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'da meropeneme karşı oluşan direncin dikkate alınması gerekmektedir. Bu nedenle ünitemizde rutin kullanımında olan meropenemin, uygun bir antibiyotik politikası belirlenerek daha dikkatli kullanımı ve direnç patern-

lerinin belirlenmesi ile de karbapenemlere karşı direncin gelişme hızı önemli ölçüde sınırlandırılmış olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Hartenauer U, Kılıncar S, Bender HJ, Weitemann S, Bodmann KF. Meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infections at ICU. *Antimicrob Drugs Chemother* 1997;15:65-70.
2. Garau J, Blanquer J, Cobo L, Corcia S, Daguette M, de Latorre FJ, Leon C, Del Nogal F, Net A, Rello J. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 Nov;16:789-796.
3. Amyes SGB, Thomson CJ. Antibiotic resistance in the ICU, The eve of destruction. *Brit J Int Care* 1995;5:263-271.
4. Zhanel GG, Simor AE, Vercaigne L, Mandell L and the Canadian Carbapenem Discussion Group. *Can J Infect Dis* 1998;9:215-228.
5. Miriam H, Harriet LM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. Drug evaluation, *Drugs* 2000;59:653-680.
6. Koneman EW, Allen SD, Jonda WM, Schreckenberger PC and Wain WC: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1997.
7. CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th informational supplement M100-S15, CLSI, Wayne, PA, 2005.
8. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001;15:S94-S103.
9. Pfaller MA, Jones RN; MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial susceptibility of inducible AmpC beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme, Europe 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002 May;19(5):383-8.
10. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGiro-lami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1128-1133.
11. Galay Z. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözümleri: beta-laktamazlara ve karbapenemlere direnç. *Hastane Enfeksiyon Derg* 2001;5:210-229.
12. Özgüven V, Dizer U. Diğer beta laktamlar (monobaktam ve karbapenemler). In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:209-214.
13. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997;103:51-59.
14. Sabath LD. Reappraisal of the antistaphylococcal activities of first-generation (narrow-spectrum) and second-generation (expanded-spectrum) cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:407-411.
15. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, Yu VL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993;94:313-328.
16. Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, Mendes C; MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis* 2005;9:216-224.
17. Lõivukene K, Sepp E, Adamson V, Mitt P, Kallandi U, Otter K, Naaber P. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* in Estonian intensive care units in comparison with European data. *Scand J Infect Dis* 2006;38:1001-1018.
18. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* recovered from blood cultures in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:759-761.
19. Pascual A, Perea E, Alvarez M, Casal M, Garcia de Lomas J, Garcia Rodriguez JA, Martin R, Soria G, Zapardiel J; the Spanish MYSTIC group. The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection antimicrobial susceptibility program in Spain: a 5-year analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:195-200.
20. Van Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:347-352.
21. Bonfiglio G, Carciotto V, Russo G, Stefani S, Schito GC, Debbia E, Nicoletti G. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an Italian survey. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:307-310.
22. Yetkin G, Orlu B, Cicek A, Kuzucu C, Darmaz R. Clinical, microbiologic, and epidemiologic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a University Hospital, Malatya, Turkey. *Am J Infect Control* 2006;34:188-192.
23. Metan G, Zarakolu P, Hascelik G, Akova M. Antimicrobial susceptibility of phenotypically extended spectrum beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates. *Mikrobiyol Bul* 2006;40:23-28.
24. Unal S, Garcia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53:265-271.

25. Tünger Öz Keleş G, Kurutepe S ve ark. Yoğun bakım enfeksiyonu etkeni olan nonfermantatif Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 19-23 Eylül 2004. Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. Kuşadası, 2004:400.
26. Durmaz G, Aydınlı A, Yıldız Ö, Akgün Y. Aminoglikozidlere dirençli ve geniş spektrumlu beta laktamaz-pozitif Gram-negatif bakterilerde meropenem ve imipenem etkinliği. *Infeksi Derg* 1997;11:19-22.
27. Şenbayrak Akçay S, Topkaya A, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Akın Ertem S, Götaş P. Hastane enfeksiyonu etkeni

*Pseudomonas aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı. *Infeksi Derg* 2003;17:465-469.

28. Özden M, Demirbağ K, Kalkan A, Kılıç SS. Yoğun bakım ünitelerinde izlenen ve hastane enfeksiyonu gelişen olgulardan izole edilen bakterilerin sıklığı ve antibiyotiklere karşı direnç durumları. *Infeksi Derg* 2003;17:179-183.

29. Durmaz Çetin B, Özcan N, Oktar M, Hasıman H, Göl M. Yara ve abses örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarındaki üç yıllık değişim. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34:244-247.