

Yoğun Bakım Biriminde En Sık İzole Edilen Gram-Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Halis Akalın¹, Cüneyt Özakin¹, Ferda Kahveci²

Özet: Yoğun bakım birimleri hastanelerde dirençli bakterilerin en fazla bulunduğu ortamlardır. Çalışmamızda, hastanemizde, dahili ve cerrahi, solunum desteğine ihtiyacı olan hastaların takip edildiği 8 yataklı reanimasyon biriminde 1993,1995,1997 yıllarında en sık izole edilen Gram-negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak karşılaştırıldı. Her üç dönemde de *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* en sık izole edilen Gram-negatif bakteriler olarak bulundu. Bu bakteriler için en etkili antibiyotikler imipenem ve sefoperazon/sulbaktam idi. 1993 ve 1995 sonuçları karşılaştırıldığında antibiyotik duyarlılıklarında anlamlı artış saptandı. 1995 ve 1997 karşılaştırıldığında ise özellikle *P.aeruginosa*'da anlamlı direnç artışı bulundu.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım birimi, antibiyotik direnci.

Summary: Most common Gram-negative isolates and their antimicrobial susceptibilities in intensive care unit. Intensive care units are the places where the most resistant bacteria are found in hospitals. In our study, patients who required mechanical ventilation, were followed up in eight-bed reanimation unit. Most frequently isolated Gram-negative bacteria and their antibiotic sensitivities were retrospectively investigated in 1993, 1995 and 1997. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* were the most commonly isolated bacteria in all these time periods. The most effective antibiotics for these bacteria were imipenem and cefoperazone/sulbactam. When the antibiotic sensitivity results of 1995 were compared with those of 1993, a significant increase in sensitivity to antibiotics was observed. Comparison of the results of 1997 to 1995 showed that there was a significant increase in resistance to *P. aeruginosa*.

Key Words: Intensive care unit, antimicrobial resistance.

Giriş

Hastanede yatırılarak tedavisi gereken hastaların, ancak %5-10'unu yoğun bakım biriminde yatan hastaların olmasına karşın, hastane infeksiyonlarının %25'i yoğun bakım birimlerine aittir. Dolayısıyla diğer kliniklere göre yoğun bakım birimlerinde hastane infeksiyonu oranı 5-10 kez daha yüksektir (1-4). Hastane infeksiyonu oranlarının yüksekliği beraberinde yaygın antibiyotik kullanımını getirmektedir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı dirençli mikroorganizmaların seleksiyonuna neden olmaktadır. Yoğun bakım hastalarının primer problemleri yanında, değişik infeksiyonların gelişmesi, tedavi açısından klinisyen için önemli problem yaratmaktadır.

Yoğun bakım birimlerindeki olguların bir infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı tarafından sürekli olarak izlenmesi, kültür sonuçlarının yorumlanarak, gerektiğinde tedavi başlanmasının, bu sorunun çözümüne katkı sağlayabileceği düşüncesi ile hastanemizin yoğun bakım birimlerinden biri olan Reanimasyon Birimi'nde 1994 yılından beri kesintisiz olarak İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültasyonu hizmeti verilmektedir. Çalışmamızda, sözü edilen birimde uygulanan çalışmanın

katkılarını görebilmek amacıyla, en sık izole edilen Gram-negatif bakteriler, olası farkları görebilmek için birer yıl atlayarak 1993,1995,1997 yıllarına ait verileri ve en sık görülen bakterilere ait antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırılarak irdelenmiştir.

Yöntemler

Hastanemizin sekiz yataklı Reanimasyon Birimi'nde, 1993, 1995, 1997 yıllarında, dahili ve cerrahi, solunum desteğine ihtiyacı olan hastaların kan, idrar, yara, dren, beyin-omurilik sıvısı, kateter ve derin trakeal aspirat kültür sonuçları; kolonizasyon, etken, sürveyans kültürleri de dahil olmak üzere değerlendirildi. Aynı hastadan izole edilen tüm suşlar değerlendirmeye alındı. İzolatların büyük bir kısmı solunum yollarından elde edilen örnekler aitti. İzole edilen bakterilerin idantifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testleri Sceptor (Becton-Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA) Bakteri Tanı Sistemi'nde yapıldı ve elde edilen MİK değerlerine göre antibiyotik duyarlılıkları saptandı. Sistemde bulunmadığı için, sefoperazon/sulbaktama ait antibiyotik duyarlılığı, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı (5). En sık izole edilen *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye ait sonuçlar sayı yönünden uygun olduğundan bu üç bakterinin duyarlılık sonuçları tartışıldı. İstatistik hesaplamalarda kesin χ^2 testi kullanıldı.

(1) Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Görükle-Bursa

(2) Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Görükle-Bursa

Tablo 1. Reanimasyon Birimi'nde En Sık İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı

1993		1995		1997	
Bakteri	n (%)	Bakteri	n (%)	Bakteri	n (%)
<i>A.baumannii</i>	107 (30)	<i>A.baumannii</i>	95 (32)	<i>P.aeruginosa</i>	178 (25)
<i>P.aeruginosa</i>	72 (20)	<i>P.aeruginosa</i>	43 (15)	<i>A.baumannii</i>	98 (14)
<i>K.pneumoniae</i>	29 (8)	<i>K.pneumoniae</i>	36 (12)	<i>K.pneumoniae</i>	77 (11)
<i>S.maltophilia</i>	17 (4.8)	<i>E.ictaluri</i>	12 (4)	<i>S.marcescens</i>	38 (5.3)
<i>E.ictaluri</i>	13 (3.7)	<i>E.cloaceae</i>	8 (2.7)	<i>E.coli</i>	25 (3.5)

Sonuçlar

Her üç dönemde de *P. aeruginosa*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae* en sık izole edilen bakterilerdi (Tablo 1). 1993 ve 1995 antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırıldığında, *A.baumannii* için amikasin, siprofloksasin ve imipenemde anlamlı duyarlılık artışı olduğu saptandı ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$) (Tablo 2). *P.aeruginosa* için amikasin, seftazidim, siprofloksasin, gentamisin ve imipenem duyarlılıklarındaki artış anlamlı bulundu ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$) (Tablo 3). *K.pneumoniae*'de ise amikasin, seftazidim, siprofloksasin, seftriakson ve gentamisin duyarlılıklarındaki artış anlamlı idi ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.001$) (Tablo 4). 1995 ve 1997 karşılaştırıldığında ise *P.aeruginosa* için özellikle sefoperazon/sulbaktam, amikasin, seftazidim, siprofloksasin ve gentamisin duyarlılıklarında anlamlı direnç artışı ile karşılaştık ($p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.0001$, $p<0.001$ ve $p<0.0001$) (Tablo 3).

İrdeleme

Yoğun bakım birimleri, dirençli bakterilerin en fazla bulunduğu hastane ortamlarından biridir. Dirençli suşların ortaya çıkmasında uygulanan antibiyotik politikalarının rolü büyüktür. Tek bir antibiyotiğin sürekli ve yoğun olarak kullanımı, dirençli bakterilerin ortaya çıkmasında önemli rol oynamakta, ayrıca bu dirençli bakteriler yoğun bakım birimlerinde epidemiler oluşturabilmektedir (6-8).

1990'da Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım birimlerinde en yaygın olarak *P.aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*

spp., *Acinetobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp. ve *Serratia* spp. saptanmıştır. Aynı çalışmada Fransa'da yoğun bakım birimlerinde Gram-negatif izolatlar içinde %10'luk oran ile *Acinetobacter* spp. üçüncü sırada yer almıştır (9). Verbist ve arkadaşları (10) tarafından Avrupa'da 13 ülkenin katılımıyla 1993'te yapılan bir çalışmada dahili ve cerrahi yoğun bakım birimlerinde izole edilen Gram-negatif mikroorganizmalar içinde *E.coli* %14.5-14.9 oranı ile ilk sırada yer alırken, bunu %11.9-14.4 ile *P.aeruginosa*

ve %8.4-10 oranları ile *K.pneumoniae* izlemiştir.

Ülkemizde 1996'da dokuz merkezin katılımıyla yapılan bir çalışmada ise yoğun bakım birimlerinde Gram-negatif bakteriler arasında %30 oranı ile *Pseudomonas* spp. ilk sırayı almış, bunu %25 ile *Klebsiella* spp., %18 ile *E.coli*, %9 ile *Enterobacter* spp.ve yine %9 ile *Acinetobacter* spp. ve non-fermentatifler takip etmiştir (11). Uzel ve arkadaşları (12) tarafından yapılan ve yoğun bakım biriminde pnömoni etkeni olabilecek mikroorganizmaların değerlendirildiği bir çalışmada bakterilerin dağılımı, %27 oranında *P.aeruginosa*, %23 oranında *K.pneumoniae* ve %20 oranında *Acinetobacter* spp. olarak bulunmuştur (12).

Hastanemiz yoğun bakım birimlerinde de hastane infeksiyonları ve antibiyotik kullanımında benzer sorunlar mevcuttur. 1997 yılında hastanemiz genelinde hastane infeksiyon oranı % 6.2 iken, Reanimasyon Birimi'nde oranı %57.6 olarak bulunmuştur(13). Reanimasyon Birimi hastanemizde bulunan diğer yoğun bakım birimlerine göre daha ağır durumda olan, daha uzun süre yatan ve ventilatör desteğine gereksinimi olan olguların takip edildiği bir birimdir. Çalışmamızda, tüm yoğun bakım birimlerindeki benzer şekilde, Gram-negatif basiller arasında *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *Acinetobacter* spp.'nin en sık saptanan bakteriler olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızda, en sık karşılaşılan ve en çok sorun yaratan Gram-negatif bakteriler için, en etkili antibiyotikler imipenem ve sefoperazon/sulbaktam olarak bulunmuştur. 1993 duyarlılık oranlarına baktığımızda başta imipenem ve siprofloksasin olmak üzere tüm antibiyotikler için dikkate değer bir direnç saptanmıştır. 1993 ve 1995 sonuçları karşılaştırıldığında antibiyotik duyarlılıklarında anlamlı artışlar olduğunu saptadık. 1995'te antibiyotik duyarlılık oranlarındaki yükselmeye özellikle 1994'ten itibaren bu birime her gün yapılan klinik vizitlerin oldukça önemli rol oynamış olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü daha öncesinde infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kon-

Tablo 2. Acinetobacter baumannii'nin Yıllara Göre Antibiyotik Duyarlılığı (%)

Yıl	İzolat Sayısı	CFP/SUL	AN*	CAZ	CIP**	CRO	GM	IPM***
1993	107	75	1	4	16	2	0	62
1995	95	67	29	7	32	0	4	81
1997	98	84	29	18	6	2	7	87

1993 ve 1995 yılları arasında duyarlılık artışı yönünden p değerleri: * $p<0.001$ ** $p<0.01$ *** $p<0.01$
CFP/SUL: sefoperazon/sulbaktam, AN: amikasin, CAZ: seftazidim, CIP: siprofloksasin, CRO: seftriakson, GM: gentamisin, IPM: imipenem

Tablo 3. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Yıllara Göre Antibiyotik Duyarlılığı (%)

Yıl	İzolot sayısı	CFP/SUL ^A	AN* ^B	CAZ** ^C	CIP*** ^D	CRO	GM**** ^E	IPM*****
1993	72	50	40	35	37	0	2	46
1995	43	75	69	62	76	0	46	74
1997	178	49	40	21	45	5	13	60

1993 ve 1995 yılları arasında duyarlılık artışı yönünden p değerleri: * $p<0.01$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, **** $p<0.001$, ***** $p<0.01$
1995 ve 1997 yılları arasında direnç artışı yönünden p değeri: ^A $p<0.01$, ^B $p<0.001$, ^C $p<0.0001$, ^D $p<0.001$, ^E $p<0.0001$

sültanı sadece konsültasyon istendiği zaman hastayı değerlendirmekte ve takibe almaktaydı. 1994'ten itibaren infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültanı her gün bu birimdeki tüm hastaları yatışından çıkışına kadar izleyerek, hastane infeksiyonlarının tanı ve tedavisinde işbirliği yapmıştır. Ayrıca bu günlük takibe ek olarak başlangıçtaki yüksek direnç nedeniyle kinolonlar empirik tedaviden çıkarılmış, empirik tedavide sefoperazon/sulbaktam ve karbapenemler antibiyotik kullanım indikasyonu olan hastalara rotasyonel olarak uygulanmış ve antibiyotik duyarlılık sonucuna göre tedavi tekrar gözden geçirilmiş, antibiyotik duyarlılıkları ve bakteri dağılımları sürekli izlenmiştir. Uygulanmış olduğumuz antibiyotik politikası özellikle başlangıçtaki direnç sorununa neden olabilecek epidemik bir suşun ortadan kalkmasında önemli rol oynamış olabilir. Rotasyonel antibiyotik kullanımının dirençli suşların ortaya çıkmasını önlenmesi veya geciktirilmesinde antibiyotik kullanım politikasının önemli bir parçasını oluşturabileceği bilinmektedir (14).

1995 ve 1997 karşılaştırıldığında ise özellikle *Paeruginosa*'da anlamlı direnç artışı dikkati çekmektedir (Tablo 3). Bununla birlikte daha önceki yıllarda üçüncü sırada olan bakterinin ilk sırada yer alması da dikkati çekmekte ve farkına varılmamış bir epidemik olasılığını gündeme getirmektedir. Her ne kadar antibiyogram örneklerinin incelenmesi bir epidemik olasılığın desteklemese de, bunu daha açık olarak ortaya koyabilmek için moleküler epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır (15).

1997'de ülkemizdeki beş merkezin yoğun bakım birimlerinden izole edilen *P. aeruginosa*'nın antibiyotik duyarlılık sonuçlarına baktığımızda, imipenem ve siprofloksasin duyarlılığının sırasıyla %43 ve %36 olduğunu, amikasin, seftazidim, seftriakson, gentamisin duyarlılıklarının sırasıyla %56, %40, %11 ve %21 olduğunu; *Acinetobacter* türleri için ise siprofloks-

sasin, gentamisin ve amikasin için duyarlılığın sırasıyla %47, %15 ve %48 olduğunu, imipenem için ise %69 olduğunu görmekteyiz (16).

Paeruginosa'da imipenem direnci, genellikle permeabilite azalmasına veya β -laktamlara bağlı olarak oluşmaktadır (17). Enzimatik modifikasyon ve permeabilite azalması aminoglikozidler ve diğer β -laktamlar için de önemli direnç mekanizmasıdır (18). Kinolonlara karşı olan direnç ise permeabilite azalması ve DNA giraz enzimindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (19). İncelediğimiz tüm antibiyotik duyarlılık oranlarında *Paeruginosa*'da 1997'de ciddi bir direnç artışı olduğunu görüyoruz. Antimikrobik kullanım politikaları kuşkusuz tüm merkezlerdeki sonuçları farklı boyutlarda etkilemektedir. Yakın gelecekte bizi bekleyen en ciddi direnç problemlerinden birinin tüm antibiyotiklere direnç gösteren *Paeruginosa* suşları olacağı düşünülmektedir (20).

1997'de *A.baumannii*'deki siprofloksasine karşı direnç artışı da dikkate değerdir. Klujar ve arkadaşları (21), yoğun bakım biriminde siprofloksasin kullanımının dirençli *Acinetobacter* suşlarının seleksiyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. 1987-1991 arasında yaptıkları sürveyansta MIC₉₀ değerlerinin 0.5 mg/lt'den 4 mg/lt'ye yükseldiğini saptamışlardır. 1988'e kadar fluorokinolonların *Acinetobacter* spp.'ye oldukça etkili olduğunu, bununla birlikte yaygın kullanımın direnç artışına yol açtığını görmekteyiz (22, 23). Seaward ve Townner (24), genotipik olarak farklı suşlarda *gyrA*'daki benzer mutasyonların kinolon direncine neden olduklarını göstermişlerdir. Bu çalışma antibiyotik baskısı altında dirençli bir suşun klonal yayılımından çok, benzer mutasyonlarla genotipik olarak farklı suşlarda aynı kinolon direncinin oluşabileceğini desteklemektedir. Kinolonları empirik olarak kullanmamıza rağmen 1997'deki direnç artışından kısmen bu mekanizma da sorumlu olabilir.

Tablo 4. *Klebsiella pneumoniae*'nin Yıllara Göre Antibiyotik Duyarlılığı (%)

Yıl	İzolot Sayısı	CFP/SUL	AN*	CAZ**	CIP***	CRO****	GM*****	IPM
1993	29	40	17	0	20	0	0	70
1995	36	70	88	33	86	27	41	86
1997	77	92	71	17	75	23	24	93

1993 ve 1995 yılları arasında duyarlılık artışı yönünden p değerleri: * $p<0.001$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, **** $p<0.01$, ***** $p<0.01$

K.pneumoniae'nin üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direncinde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) yapımı kuşkusuz önemli rol oynamaktadır. 1997'de yaptığımız bir çalışmada yoğun bakım biriminde izole edilen 70 suş çift diskli sinerji yöntemiyle değerlendirilmiş ve % 68.5 oranında ESBL yapan suş saptanmıştır (25). Gülay ve arkadaşları (26), hastane infeksiyonlarından soyutlanan 44 *K.pneumoniae* suşunda %88.6 oranında ESBL saptamışlardır. ESBL genlerini taşıyan plazmidler aynı zamanda aminoglikozidlere direnç genlerini de taşımaktadırlar (27).

Sonuç olarak, ülkemizden ve yurtdışından bildirilen raporlara bakıldığında *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae*'nin yoğun bakım birimlerinde tedavide özellikle sorun olan bakterilerin başında geldiği görülmektedir. Ülkemizde ve özellikle Akdeniz ülkelerinde ciddi bir direnç artış problemi ile de karşı karşıya bulunmaktayız (28). Antibiyotik direncinin önlenmesi veya geciktirilmesinde, sürekli infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonu ile antibiyotik kullanımının rasyonel hale getirilmesi, bakteriyolojik sürveyans yapılarak her birim ve hastanenin infeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının izlenmesi ve gerektiğinde moleküler epidemiyolojik yöntemlerin kullanılması gereklidir. Yoğun bakım biriminde çoğul dirençli Gram-negatif basillerin yayılmasının önlenmesi için temel infeksiyon kontrol teknikleri de tam anlamıyla uygulanmalı ve sürekli gündemde tutulmalıdır.

Kaynaklar

- Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 1991; 91:179-84
- Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 1983; 4:371-5
- Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991; 91:185-91
- Kappstein I, Daschner FD. Nosocomial infections in intensive care units. *Curr Opin Infect Dis* 1990; 3:509-16
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. Sixth ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A6. Wayne, Pa: NCCLS, 1997
- Price DJE, Sleigh JD. Control of infection due to *Klebsiella pneumoniae* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet* 1970; 2:1213-5
- Burwen DR, Banjeree SN, Gaynes RP, the National Nosocomial Infections Surveillance Systems. Ceftazidime resistance among selected nosocomial gram-negative bacilli in the United States. *J Infect Dis* 1994;170:1622-5
- Neu HC. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:7-9
- Jarlier V, Fosse T, Phillippon A, the ICU Study Group. Antibiotic susceptibility in aerobic Gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU Study). *Intensive Care Med* 1996; 22:1057-65
- Verbist L, the International Study Group. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infect Dis [Suppl]* 1993; 91:14-24
- Gür D, Ünal S, Çalışma Grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;3:153-9
- Uzel S, Özüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 1996;9:6-9
- Akalın H, Özakin C, Sütçü Ş, Helvacı S, Ener B, Gedikoğlu S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları. *Klimik Derg* 1999; 12: 55-7
- Sanders WE, Sanders CC. Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of hospital. *Clin Microbiol Infect* 1996;1:223-5
- The International *Pseudomonas aeruginosa* Typing Study Group. A multicenter comparison of methods for typing strains of *Pseudomonas aeruginosa* predominantly from patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1994;169:134-42
- Merck Sharp & Dohme İlaçları. Yoğun bakım ünitelerinde Gram-negatif bakterilerin prevalens ve direnç çalışması (NPRS 3, Türkiye), 1997
- Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2265-9
- Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:236-48
- Casellas JM, Blanco MG, Pinto ME. The sleeping giant: antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:29-45
- Neu HC. Infection problems for the 1990's. Do we have answer? *Scand J Infect Dis [Suppl]* 1993; 91:7-13
- Klujar S, Heimesaat M, Pritzbuher E, et al. Rationale for different dosing regimens of ciprofloxacin i.v. in the treatment of nosocomial infections [Abstract]. In: *6th International Congress for Infectious Diseases* (April 26-30, 1994, Prague, Czech Republic) Abstracts. Boston: International Society for Infectious Diseases, 1994; Abstract no. 907
- Joly-Guillou ML, Bergogne-Berezin E. In vitro activity of sparfloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin and temafloxacin against clinical isolates of *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:1285-88
- Fass RJ, Barnishan J, Ayers L. Emergence of bacterial resistance to imipenem and ciprofloxacin in a university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:343-53
- Seward RJ, Towner KJ. Molecular epidemiology of quinolone resistance in *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:248-54.
- Yılmaz E, Akalın H, Özakin C, et al. Değişik klinik materyallerden izole edilen *K.pneumoniae* ve *A. baumannii*'de çift disk sinerji testi ile geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) araştırılması [Özet]. In: Tekeli E, Willke A, eds. *VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (6-10 Ekim 1997, Antalya) *Kongre Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997: 707
- Gülay Z, Amyes SGB, Yuluğ N. Hastane infeksiyonlarından soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarının beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığının ve beta-laktamaz tiplerinin incelenmesi. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30:1-11
- Phillippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 13(Suppl 1):17-29
- Hanberger H, Rodriguez JAG, Gobernado M, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999; 281:67-71