

T1174

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
HASTANESİNDE YATAN HASTALARDAN İZOLE  
EDİLEN PSEUDOMONAS BAKTERİLERİ VE  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*'NIN  
ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. ÇAĞRI ERGİN

T1174 (1-1)

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. GÖNÜL MUTLU

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
Merkezi Kütüphane

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilmektedir"

Antalya, 1997

## ÖNSÖZ

Milyarlarca yıldan beri dünyanın hakimi olan mikroorganizmalar için günün birinde insanoğlunun gelmesi ve antibiyotikleri keşfetmesiyle yeni bir savaş başlamış oldu. Bugün varılmış olan nokta bu süreçte sadece bir basamağı teşkil ediyor. Bu basamağı oluşturan taşların incelenmesi ve daha öncekilerle karşılaştırılması, insanoğluna karşı genetik bir savaş veren mikroorganizmalardan biraz daha önde olabilmek için atılması gereken bir adımdır.

Mikroorganizma evreninin bir bölümünü oluşturan bakterilere karşı devam eden savaş, Paul Erlich'in ilk antibiyotiği keşfetmesiyle yazılı olarak başladı. Bakterilere karşı kazanılan her zafer beraberinde yeni bir savunma mekanizmasını geliştirdi. Böylece her bakterinin kendi soyuna ait özel ve değişik stratejiler ortaya çıktı.

Çalışmamızda incelemiş olduğumuz ve ilk temsilcisi insanoğlu tarafından *Bacillus pyocenicus* olarak adlandırılan *Pseudomonas* bakterileri günümüzün önemli hastane infeksiyonu etkenlerindedir. *Pseudomonas*'ların dağılım özelliklerinin bilinmesi ve ilaçlara karşı direncinin incelenmesi hastane infeksiyonu kontrol programlarının düzenlenmesine ve direnç gelişmesinin önlenmesine yardımcı olacaktır.

Bu konuda bana çalışma imkanı veren değerli hocam sayın Prof.Dr.Gönül MUTLU'ya, desteklerini esirgemeyen tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma, ilaçların temininde yardımcı olan Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü Farmakoloji Bölümü ile Hoescht, Bayer, Lilly, Eczacıbaşı, Merck ve Glaxo ilaç firmalarına teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar DİZİNİ .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Nonfermentatif bakteriler ve <i>Pseudomonas</i> genusu .....	2
2.2 <i>Pseudomonas</i> cinsi bakterilerinin sınıflandırılması .....	3
2.3 <i>Pseudomonas</i> cinsi bakterilerin kültürel özellikleri ve tanımlanmaları .....	10
2.4 <i>Pseudomonas</i> cinsi bakterilerin virulans faktörleri .....	13
2.5 <i>Pseudomonas</i> cinsi bakteri infeksiyonlarında klinik özellikler .....	14
2.6 <i>Pseudomonas</i> cinsi bakterilerin antibiyotiklere dirençliliği .....	15
2.6.1 $\beta$ -laktam halka taşıyan antibiyotikler .....	15
2.6.1.1 Üreidopenisilinler .....	15
2.6.1.2 Sefalosporinler .....	15
2.6.1.3 Karbapenemler .....	16
2.6.2 Aminoglikozidler .....	16
2.6.3 Fluorokinolonlar .....	17
2.6.4 Diğer antipsödomonal antibiyotikler .....	17
2.6.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'da antibiyotik direnç mekanizmaları .....	18
3. MATERYAL ve METOD .....	19
3.1 Çalışmaya alınan klinik örnekler ve çalışma prosedürü .....	19
3.2 Tanımlama deneylerinin yapılışı .....	20
3.2.1 Oksidaz testi .....	20
3.2.2 Glukozun oksidatif yol ile indirgenmesi .....	20
3.2.3 Piyosiyanın pigmenti oluşumu .....	21
3.2.4 Üreaz aktivitesi .....	22
3.2.5 Sitrat kullanımı .....	22
3.2.6 Nitrat redüksiyonu ve nitrattan gaz oluşumu .....	23
3.2.7 Jelatin hidrolizi .....	24
3.2.8 Asetamit parçalanması .....	24
3.2.9 Karbohidratlardan asit oluşumu .....	25
3.2.10 Malonatın kullanımı .....	26
3.3 Antibiyotik direncinin araştırılması .....	26
3.3.1 Besiyeri .....	27
3.3.2 Stok solüsyonları .....	27
3.3.3 Antibiyotik solüsyonları .....	27
3.3.4 Mikrotitrasyon plakları .....	29
3.3.5 Bakteri kültürü .....	29

3.3.6 Testin yapılışı .....	29
3.3.7 Değerlendirme .....	30
4. BULGULAR .....	31
4.1 Pseudomonas cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı .....	31
4.2 Pseudomonas cinsi bakterilerin izolasyon örneklerine dağılımı .....	32
4.3 Pseudomonas cinsi bakterilerin izole edildikleri klinikler .....	37
4.4 Pseudomonas türlerinin izolasyon kaynaklarına dağılımı .....	38
4.5 Pseudomonas türlerinin izole edildikleri kliniklere dağılımı .....	39
4.6 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın antibiyotiklere dirençliliği .....	40
4.6.1 İzole edilen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşlarının antibiyotiklere karşı minimal inhibitör konsantrasyon değerleri .....	40
4.6.2 İzole edilen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşlarının MİK <sub>50</sub> ve MİK <sub>90</sub> değerleri, antibiyotiklere direnci .....	42
5. TARTIŞMA .....	44
5.1 Pseudomonas cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı .....	44
5.2 Pseudomonas cinsi bakterilerin izolasyon yerlerine dağılımı .....	45
5.3 Pseudomonas cinsi bakterilerin izole edildikleri kliniklere dağılımı ..	50
5.4 Pseudomonas türlerinin izolasyon örnek ve kliniklerine dağılımı .....	51
5.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın antibiyotiklere direnci .....	53
5.5.1 β-laktam halka taşıyan antibiyotikler .....	54
5.5.1.1 Üreidopenisilinler .....	54
5.5.1.2 Sefalosporinler .....	55
5.5.1.3 Karbapenemler .....	58
5.5.2 Aminoglikozitler .....	60
5.5.3 Fluorokinolonlar .....	65
6. SONUÇ .....	70
7. ÖZET .....	72
8. KAYNAKLAR .....	73

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: İnsanlarda ve sıcak kanlılarda patojen etki gösteren nonfermentatif bakterilerde nomenklatür .....	4
Tablo 2.2: rRNA homoloji gruplarına göre <i>Pseudomonas</i> cinsi bakteriler .....	9
Tablo 2.3: İnsanda patojen <i>Pseudomonas</i> genusu bakterilerin tiplendirilmesinde kullanılan biyokimyasal özellikleri .....	12
Tablo 2.4: <i>Pseudomonas</i> bakterilerinin virülans özellikleri .....	14
Tablo 2.5: <i>Pseudomonas</i> türü bakterilerin bazı ilaçlara karşı muhtemel direnç mekanizmaları .....	18
Tablo 3.1: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşlarında test edilen antibiyotiklerin NCCLS tarafından önerilen MİK değerleri .....	30
Tablo 4.1: Kültür yapılan 7438 örnekten izole edilen patojen bakteriler .....	31
Tablo 4.2: İzole edilen <i>Pseudomonas</i> türlerinin dağılımı .....	31
Tablo 4.3: <i>Pseudomonas</i> izolatlarının örneklerde bulunma sıklığı .....	32
Tablo 4.3.1: Trakeal aspirasyon'dan izole edilen patojen bakteriler .....	32
Tablo 4.3.2: Balgam'dan izole edilen patojen bakteriler .....	33
Tablo 4.3.3: Pü'den izole edilen patojen bakteriler .....	33
Tablo 4.3.4: Kateter'den izole edilen patojen bakteriler .....	34
Tablo 4.3.5: İdrar'dan izole edilen patojen bakteriler .....	34
Tablo 4.3.6: Kan kültürlerinden izole edilen patojen bakteriler .....	35
Tablo 4.3.7: Boğaz'dan izole edilen patojen bakteriler .....	35
Tablo 4.3.8: Periton'dan izole edilen patojen bakteriler .....	36
Tablo 4.3.9: Dışkı'dan izole edilen patojen bakteriler .....	36
Tablo 4.4: <i>Pseudomonas</i> izolatlarının kliniklere dağılımı .....	37
Tablo 4.5: <i>Pseudomonas</i> türlerinin izolasyon kaynaklarına dağılımı .....	38
Tablo 4.6: <i>Pseudomonas</i> türlerinin izole edildikleri klinikler .....	40

Tablo 4.7: 60 adet <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşunun denenen 11 antibiyotiğe ait minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerleri (µg/ml).....	41
Tablo 4.8: Çalışılan antibiyotikler için <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşlarının MIK <sub>50</sub> ve MIK <sub>90</sub> değerleri .....	43
Tablo 4.9: Çalışılan antibiyotikler için <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın hassasiyet sonuçları .....	43
Tablo 5.1: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında mezlosilin için bildirilen direnç oranları .....	54
Tablo 5.2: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında seftriakson için bildirilen direnç oranları .....	56
Tablo 5.3: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında sefotaksim için bildirilen direnç oranları .....	56
Tablo 5.4: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında seftazidim için bildirilen direnç oranları .....	57
Tablo 5.5: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında imipenem için bildirilen direnç oranları .....	59
Tablo 5.5.1: Ülkemizde <i>P. aeruginosa</i> 'ya imipenemin etkinliğini belirlemek için yapılan bazı çalışmalara göre MIK <sub>50</sub> ve MIK <sub>90</sub> değerleri .....	60
Tablo 5.6: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında gentamisin için bildirilen direnç oranları .....	61
Tablo 5.7: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında tobramisin için bildirilen direnç oranları .....	62
Tablo 5.8: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında netilmisin için bildirilen direnç oranları .....	62
Tablo 5.9: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında amikasin için bildirilen direnç oranları .....	63
Tablo 5.10: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında ofloksasin için bildirilen direnç oranları .....	66
Tablo 5.11: Son yıllarda ülkemizden <i>P. aeruginosa</i> suşlarında siprofloksasin için bildirilen direnç oranları .....	66
Tablo 5.12: Ülkemizde <i>P. aeruginosa</i> 'ya kinolonların etkinliğini belirlemek için yapılan bazı çalışmalara göre MIK <sub>50</sub> ve MIK <sub>90</sub> değerleri.....	67

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Piyosiyanin pigmentinin yapısı .....	10
Şekil 2.2 Üreidopenisilinlerin temel yapısı .....	15
Şekil 2.3 Sefalosporinlerin temel moleküler yapısı .....	16
Şekil 2.4 Fluorokinolonların farmakolojik yapısı .....	17

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

*Pseudomonas aeruginosa* ve ait olduğu nonfermentatif bakteriler grubu hastane infeksiyonlarında önemli patojenlerdir. Bakteri, hasta ve ortama ait özelliklerin klinik tabloya olan önemli etkileri nedeniyle Pseudomonal infeksiyonların kontrol ve gözlem altında tutulması zorunludur.

*Pseudomonas* cinsi bakterilerin neden oldukları ciddi infeksiyonlar nedeniyle Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde yatan hastalardan Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerde, izole edilen *Pseudomonas* genusuna ait bakteriler ile ilgili;

1. Daha önce incelenmeyen *Pseudomonas* türlerinin tanımlanması;
2. Hangi türlerin daha sık bulunduğu;
3. İzolasyon yapılan örneklerde dağılım sıklığı;
4. Kliniklerde izolasyon dağılımı;
5. Antibiyotiklere direnç özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Nonfermentatif bakteriler ve Pseudomonas genusu

Doğal olarak su ve nemli ortamlarda bulunan nonfermentatif gram negatif bakterilerin çoğu, insan, hayvan ve bitkilerde kolonize olarak patojen etki gösteren fırsatçı infeksiyon etkenleridir. İnsanların ve sıcak kanlı hayvanların müköz membranlarında, çok az nonfermentatif bakteri normal flora üyesi olarak bulunabilir (1-3).

İnsanlarda patojen olan nonfermentatif bakterilerin önemli bir kısmını Pseudomonas cinsi bakteriler oluşturmaktadır. Pekçok hastanede Pseudomonas infeksiyonları nosokomiyal etkenler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Günümüzde çeşitli nedenlerle immün sistemi baskılanan kimselerde Pseudomonas'lara daha sık rastlanmaktadır. Ayrıca yaygın ve sık kullanılan antibiyotikler dirençli bakterilerin oranını arttırmıştır. Nonfermentatif bakteriler genel olarak kimyasal dezenfektanlara da direnç göstermektedirler. Pekçok ilaca dirençli olan Pseudomonas cinsi bakteriler hastane ortamında nosokomiyal olarak yayılabilmekte ve ciddi infeksiyon tabloları oluşturarak ölüme yol açabilmektedirler (4-6).

## 2.2 Pseudomonas cinsi bakterilerin sınıflandırılması

Moleküler tekniklerin kullanılmaya başlanmasıyla pekçok bakteri grubu tekrar incelemeye alınmıştır. Daha önceden tek isim altında toplanan bakteri genomları incelenerek çok sayıda gruba ayrılmışlardır.

Genetik seviye dikkate alındığında; rRNA tarafından kodlanan bakteriyel genomik segmentin, DNA ile hibridizasyon yöntemi kullanılarak cinsler arasındaki DNA homolojisinin gösterilmesi önemlidir. Bu yöntem nomenklatürdeki olması gereken değişimleri belirlemesi açısından değer kazanmaktadır (1,6-9).

Nonfermentatif bakteriler için Bergey's Manuel of Systematic Bacteriology'nin 1991 yılında yapılan baskısındaki sınıflandırma, zaman içinde pekçok değişime uğramıştır. Bu nedenle aynı bakteri değişik isimlerle anılmaktadır. Sınıflama biyokimyasal testlerden ziyade genomik benzerlik dikkate alınarak yapılmıştır (Tablo 2.1) (6,9,10).

**Tablo 2.1:** İnsanlarda ve sıcak kanlılarda patojen etki gösteren nonfermentatif bakterilerde nomenklatur

Genus	Kullanılan ismi	Sinonimleri
<i>Acromobacter</i>	Grup B ve E	
<i>Acidovorax</i>	<i>A. delafieldii</i> <i>A. facilis</i> <i>A. temperans</i>	<i>Pseudomonas delafieldii</i> <i>Pseudomonas facilis</i>
<i>Acinetobacter</i>	<i>A. baumannii</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>A. haemolyticus</i> <i>A. johnsonii</i> <i>A. junii</i> <i>A. lwofii</i> <i>A. radioresistens</i>	<i>A. anitratus</i>
<i>Agrobacterium</i>	<i>A. radiobacter</i>	<i>A. tumefaciens</i> ; CDC Vd-3
<i>Alcaligenes</i>	<i>A. faecalis</i> <i>A. piechaudii</i> <i>A. xylooxidans ssp. denitrificans</i> <i>A. xylooxidans ssp. xylooxidans</i> <i>A. piechaudii</i>	<i>A. odorans</i> ; CDC VI <i>Pseudomonas odorans</i> <i>A. denitrificans</i> ; CDC Vc <i>Achromobacter xylooxidans</i> ; <i>A. ruhlandii</i> ; CDC IIIa; CDC IIIb
<i>Chryseomonas</i>	<i>C. luteola</i>	<i>Pseudomonas luteola</i> ; CDC Ve-1
<i>Comamonas</i>	<i>C. acidovorans</i> <i>C. terrigena</i> <i>C. testosteroni</i>	<i>Pseudomonas acidovorans</i> CDC EF-19 <i>Pseudomonas testosteroni</i>
<i>Eikenella</i>	<i>E. corrodens</i>	HB-1
<i>Flavimonas</i>	<i>F. oryzihabitans</i>	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i> ; CDC Ve-2
<i>Flavobacterium</i>	<i>F. breve</i> <i>F. gleum</i> <i>F. indologenes</i>	<i>Empedobacter brevis</i> <i>Chrysebacterium gleum</i> , CDC IIb <i>Flavobacterium Iib</i> ,

**Tablo 2.1 (Devam):** İnsanlarda ve sıcak kanlılarda patojen etki gösteren nonfermentatif bakterilerde nomenklatur

Genus	Kullanılan ismi	Sinonimleri
	<i>F. meningosepticum</i>	<i>Chryseobacterium indologenes</i> CDC Iia, <i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
	<i>F. mizutai</i> <i>F. odoratum</i>	<i>Sphingobacterium mizutae</i> CDC M4-f, <i>Chryseobacterium odoratum</i>
	<i>F. thalpophilum</i> <i>F. yabuuchiae</i>	<i>Sphingobacterium thalpophilum</i> <i>Sphingobacterium yabuuchiae</i> , CDC Iik-1
	CDC IIc CDC IIe CDC IIIh CDC Iii	
<i>Janthinobacterium</i>	<i>J. lividum</i>	<i>Chromobacterium lividum</i>
<i>Kingella</i>	<i>K. denitrificans</i> <i>K. kingae</i>	TM-1 <i>Moraxella kingii</i>
<i>Methylobacterium</i>	<i>M. mesophilicum</i>	<i>Pseudomonas mesophilica</i>
<i>Moraxella</i>	<i>M. anatipestifer</i> <i>M. atlantae</i> <i>M. bovis</i> <i>M. catarrhalis</i>	<i>Pseudomonas anatipestifer</i> CDC M-3 <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Neisseria catarrhalis</i>
	<i>M. lacunata</i> <i>M. nonliquefaciens</i> <i>M. osloensis</i> <i>M. phenylpyruvica</i>	<i>M. liquefaciens</i> CDC M-2
<i>Ochrobactrum</i>	<i>O. anthropi</i>	<i>Achromobacter</i> spp. biotip 1 ve 2; CDC Vd-1; CDC VD-2; <i>Achromobacter</i> grup A,C ve D

**Tablo 2.1 (Devam):** İnsanlarda ve sıcak kanlılarda patojen etki gösteren nonfermentatif bakterilerde nomenklatur

Genus	Kullanılan ismi	Sinonimleri
<i>Oligella</i>	<i>O.ureolytica</i>	CDC IVe
	<i>O.urethralis</i>	<i>Moraxella urethralis</i> ; CDC M-4
<i>Pseudomonas</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P.pyocyanea</i> , <i>Bacterium aeruginosum</i>
	<i>P.alcaligenes</i>	
	<i>P.cepacia</i>	<i>P.kingii</i> ; <i>P.multivorans</i> ; EO-1, <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>P.kingae</i>
	<i>P.dimunata</i>	CDC 1-a; <i>Brevindumonas dimunata</i>
	<i>P.fluorescens</i>	
	<i>P.gladioli</i>	<i>P.marginata</i> , <i>Brevindumonas gladioli</i>
	<i>P.mallei</i>	<i>Brevindumonas mallei</i> , <i>Actinobasillus mallei</i>
	<i>P.mendocina</i>	CDC Vb-2
	<i>P.pertucinogena</i>	
	<i>P.pickettii</i>	CDC Va-1; CDC Va-2, <i>Ralstonia pickettii</i>
	<i>P.pseudoalcaligenes</i>	<i>Pseudomonas alcaligenes</i> biotip B
	<i>P.pseudomallei</i>	<i>Brevindumonas pseudomallei</i>
	<i>P.putida</i>	
	<i>P.stutzeri</i>	CDC Vb-1
	<i>P.stutzeri-like</i>	CDC Vb-3
<i>P.thomasii</i>		
<i>P.vesicularis</i>	<i>Brevindumonas vesicularis</i> , <i>Corynebacterium vesiculare</i> <i>Pseudomonas denitrificans</i>	
<i>P.spp. CDC grup 1</i>		
<i>Pseudomonas-like 2</i>	CDC IVd, CDC EF-1	
<i>Sınıflandırılmayan fluorescens</i>		
<i>Pseudomonas spp.</i>		
<i>Psychrobacter</i>	<i>P.immobilis</i>	

Tablo 2.1 (Devam): İnsanlarda ve sıcak kanlılarda patojen etki gösteren nonfermentatif bakterilerde nomenklatür

Genus	Kullanılan ismi	Sinonimleri
<i>Roseomonas</i>	<i>R. cervicalis</i> <i>R. fauriai</i> <i>R. genomospecies 4</i> <i>R. genomospecies 5</i> <i>R. genomospecies 6</i> <i>R. gilardii</i>	CDC "pink coccid" group
<i>Shewanella</i>	<i>S. putrefaciens</i> <i>S. alga</i>	<i>Alteromonas putrefaciens</i> ; <i>Pseudomonas putrefaciens</i> ; CDC Ib
<i>Sphingobacterium</i>	<i>S. multivorum</i> <i>S. spiritivorum</i>	<i>Flavobacterium multivorum</i> , CDC IIk-2 <i>Flavobacterium spiritivorum</i> ; <i>Sphingobacterium versatilis</i>
<i>Sphingomonas</i>	<i>S. paucimobilis</i> <i>S. sanguis</i> <i>S. yanoikuyae</i>	<i>Pseudomonas paucimobilis</i> ; <i>Flavobacterium devorans</i> ; CDC IIk-1
<i>Stenotrophomonas</i>	<i>S. africana</i>	
<i>Weeksella</i>	<i>W. virosa</i> <i>W. zoohelcum</i>	CDC Iif, <i>Flavobacterium genitale</i> CDC Iij, <i>Bergeyella zoohelcum</i>
<i>Xanthomonas</i>	<i>X. maltophilia</i> <i>X. hyantii</i>	<i>Pseudomonas maltophilia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
İsmlendirilmeyenler	CDC EF-4 CDC EO-2 CDC EO-3 CDC M-5 CDC IVc-2 İsimsiz grup 1	

Doğadaki çeşitli materyallerden *Pseudomonas* cinsi bakterilerin ilk tanımı 1873 yılında Migula tarafından yapılmıştır. Çeşitli doğal materyallerden izole edilen *Pseudomonas*'lar için ilk zamanlarda koloni morfolojisi, koku özelliği, pigment yapımı, 42 °C'de üreme, denitrifikasyon aktivitesi, jelatin likefaksiyonu ve bazı karbon ürünlerinde üreme özellikleri tanımlama için kullanılmıştır. Başlangıçta bir klasifikasyona gidilememiştir. 1920'lerde den Dooren de Jung (1926), türlerin klasifikasyonunda üreme ihtiyacı özelliklerinin veri olarak kullanımını önermiş fakat bu yeterli bulunmamıştır. 1965'de Jessen doktora tezinde esasta *P. aeruginosa* olan, fluoresans veren grubun özelliklerini karakterize etmiştir. İkinci aşamada Berkeley Üniversitesi Bakteriyoloji laboratuvarında den Dooren De Jung'un metodolojisi kullanılarak geniş bir tanımlama yelpazesi çıkarılmıştır. Berkeley grubu fenotipik karakterlerin incelenmesine dayanarak alt grupları düzenlemiştir (1).

*Pseudomonas*'lar arasında DNA benzerliğinin az olması nedeniyle, DNA hibridizasyon deneyi kullanılarak türler arası homoloji saptama yöntemi sınırlı kalmıştır. Johson ve Ordal 1968 yılında invitro hibridizasyon tekniklerini kullanarak tanımlama yapmaya çalışmışlardır. Pallorini 1973'de rRNA ve kromozomal DNA arasında hibridizasyon yöntemi kullanarak *Pseudomonas* cinslerini RNA homolojisine göre 5' gruba ayırmıştır (Tablo 2.2). Bu testlerin yardımı ile diğer bazı genuslara ait mikroorganizmalarla benzerliğinin *Pseudomonas* cinsi bakterilerin kendi aralarındaki benzerlikten daha fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır (Örn; *Xanthomonas* ve *Escherichia*) (1,4,7).

Bu ilerlemeden sonraki çalışmalar, *Pseudomonas* türlerinin sayısını çoğaltmış ancak taksonomide kısmi değişikliklere yol açmıştır (1,8,11,12).

Tablo 2.2; 16S ve 23S rRNA homoloji gruplarına göre *Pseudomonas* cinsi bakterileri sınıflandırmaktadır (1,11).

Tablo 2.2: rRNA homoloji gruplarına göre *Pseudomonas* cinsi bakteriler

RNA Grubu	Tür	Özellik	Halen Adlandırılan Genus İsmi
I	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. chlororaphis</i>	Oksidaz pozitif Fluoresans veren Saprofitik veya oportunistik patojen	<i>Pseudomonas</i>
	<i>P. cichorii</i> <i>P. syringae</i> <i>P. viridiflava</i> <i>P. agarici</i> <i>P. tolaasii</i> <i>P. asplenii</i>	Fluoresans veren Bitkiler ve mantarlarda patojen	<i>Pseudomonas</i>
	<i>P. fragi</i> <i>P. stutzeri</i> <i>P. mendocina</i> <i>P. alcaligenes</i> <i>P. pseudoalcaligenes</i>	Fluoresans vermeyen türler	<i>Pseudomonas</i>
II	<i>P. cepacia</i> <i>P. gladioli</i> <i>P. caryophyllii</i> <i>P. mallei</i> <i>P. pseudomallei</i> <i>P. pickettii</i> <i>P. solanacearum</i>	Pekçok türü hem hayvan hem bitki patojenidir	<i>Pseudomonas</i> <i>Burkholderia</i> <i>Ralstonia</i> <i>Stenotrophomonas</i>
III	<i>P. acidovorans</i> <i>P. testosteroni</i>	Fakültatif ototropik türleri "hidrojenli <i>Pseudomonaslar</i> " adını alır	<i>Comamonas</i>
	<i>P. delafieldii</i> <i>P. facilis</i> <i>P. saccharophila</i> <i>P. flava</i> <i>P. pseudoflava</i> <i>P. carboxydoflava</i> <i>P. palleronii</i> <i>P. taeniospiralis</i>		<i>Acidovorax</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Hydrogenophaga</i>
IV	<i>P. diminuta</i> <i>P. vesicularis</i>	RNA grup I ile yakın benzerliktedir	<i>Pseudomonas</i> <i>Brevindomonas</i>
V	<i>P. maltophila</i>		<i>Xanthomonas</i> <i>Stenotrophomonas</i>



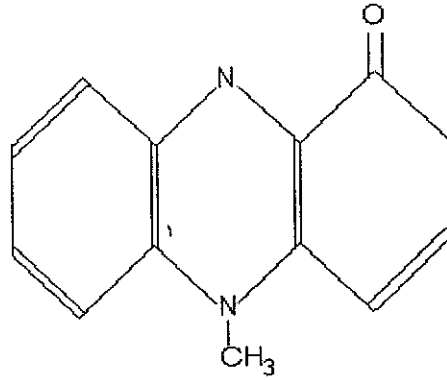
### 2.3 Pseudomonas cinsi bakterilerin kültür özellikleri ve tanımlanmaları

Nonfermentatif bakteriler genellikle kolay üretilirler. Bu mikroorganizmaların kültürü için genel olarak özel besiyerine ihtiyaç duyulmaz. Ancak bazı türler üremek için özel maddelere ihtiyaç duyarlar. Örneğin *Pseudomonas dimunata*'nın çoğalma ortamında sistin ve biyotin bulunması gerekir. Yine *Pseudomonas* RNA homoloji grup V olarak tanımlanan *Xanthomonas* genusu, üremek için metionine ihtiyaç gösterir (2,4).

İdentifikasyon temelde koku, pigmentasyon ve koloni morfolojisine dayanır. Pekçok *P. aeruginosa* suşu aminoasetofenon üretimi nedeniyle özgün bir koku çıkarır.

*P. aeruginosa*'nın tanısı esas olarak piyosiyanın pigmenti üretimine bağlıdır. Piyosiyanın; suda çözünen, mavi-yeşil, fluoresans veren bir fenazin pigmentidir ve kloroformda da çözünür (Şekil 2.1).

Şekil 2.1: Piyosiyanın pigmentinin yapısı



Bu pigmentin saptanması için besiyerine gliserol, magnezyum ve demir ilave edilir. Ancak tüm suşlar piyosiyanın pigmenti yapmaz. *P. aeruginosa* piyosiyanın yapan tek bakteridir. Piyoverdin suda ve kloroformda çözünen, sarı-yeşil fluoresans veren bir pigmenttir. *P. aeruginosa* ile birlikte diğer fluoresans veren *Pseudomonas* grubunda bulunan bakteriler tarafından da üretilir. Piyoverdin üretimi kısmen demirden fakir besiyerinde daha çok olmaktadır. Bu

nedenle demirden fakir besiyerlerinde kolaylıkla saptanır. 254 nm. boyundaki UV ışık ile parlak, keskin sınırlı bir refle verir. Piyorubrin kırmızı renkte, piyomelanin pigmenti ise kahverengi-siyah renktedir. Her iki pigmentte suda çözünebilir (4,9,13,14).

Koloni morfolojileri ise çok değişiklik gösterebilir. S(Smooth) koloni morfolojisi en sık gözlenen koloni olup, R(Rough), M(Mucoid) yapılı koloniler tanıyı zorlaştırmaktadır.

Laboratuvarda izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının kültürlerde büyük miktarda ekzomukopolisakkarit oluşturması nedeniyle mukoid koloniler gözlenir. Ancak bu koloniler yapılan pasajlar ile mukoid yapısını kaybedebilir. Glukonat ve magnezyum içeren besiyerleri mukopolisakkarit yapımını arttırarak tanıda kolaylık sağlar. Pseudomonas ayırımı için besiyerine setrimid (cetyltrimethylammonium bromid), irgasan (2,4,4-trichloro-2-hydroxydiphenol ether) ve dettol (chloroxylenol) eklenir. Setrimid bulunan besiyerine antibiyotik olarak nalidiksik asit ve nitrofurantoin eklenebilir. Novobiyosin-penisilin-sikloheksimid veya bazik füksin-nalidiksik asit-nitrofurantoin-sikloheksimid karışım kombinasyonları da bu besiyerlerine ilave edilebilir (1).

Pseudomonas türlerinin ayırımı kültürel karakterleri yanında fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerine dayanarak yapılmaktadır. Pseudomonas'ların tanımlanmasında kullanılan bazı özellikler Tablo 2.3'de belirtilmiştir (6,9).

**Tablo 2.3:** İnsanda patojen *Pseudomonas* genusu bakterilerin tiplendirilmesinde kullanılan biyokimyasal özellikleri

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. dimorpha</i>	<i>P. fluorescens</i>	<i>P. mallei</i>	<i>P. mendocina</i>	<i>P. picketti</i> biovar 1	<i>P. picketti</i> biovar 2	<i>P. pseudomallei</i>	<i>P. putida</i>	<i>P. stutzeri</i>	<i>P. stutzeri</i> -like	<i>P. thomasi</i>	<i>P. vesicularis</i>	<i>P. gladioli</i>	<i>P. alcaligenes</i>	<i>P. pseudoalcaligenes</i>	<i>P. cepacia</i>
<b>Asit Oluşturma:</b>																	
Glukoz	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Ksiloz	+	-	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	-	-	+
Mannitol	±	-	±	±	-	-	-	+	±	+	±	+	±	+	-	-	+
Laktoz	-	-	±	±	-	+	-	+	±	-	-	+	-	-	-	-	+
Sükroz	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	±
Maltoz	-	-	-	±	-	+	-	+	±	+	+	+	+	-	-	±	+
Nişasta										+	+						
Trehaloz	±	-	±	±	-	±	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Adonitol	-	-	±	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	+
Arabinoz	±	-	±	±	-	+	-	+	+	±	-	-	±	-	-	-	±
Sellobioz	-	-	±	±	-	+	-	+	±	-	-	-	±	-	-	-	+
Dulcitol																	
Gliserol	+	-	±	±	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	±	+
İnositol	-	-	±	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Raffinoz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±
Ramnoz	-	-	±	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	-
Salicin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±
Sorbitol	-	-	±	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Fruktoz	+	-	+	±	+	+	-	+	±	±	±	-	-	-	-	±	+
ONPG	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
Oksidaz	S	+	S	±	+	+	+	+	+	+	+	+	S	±	+	+	±
<b>Üreme Toleransı:</b>																	
Mac Conkey	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	±	+	+
<b>Agar</b>																	
SS Agar	+	-	+	-	+	-	-	±	+	±	+	-	-	-	±	±	±
Setrimit Agar	+	-	±	-	+	-	-	±	±	-	±	-	-	±	±	±	±
Sitrat	+	-	+	-	+	+	+	±	+	+	+	+	-	+	±	±	±
Üre	±	±	±	±	±	+	+	±	±	±	±	+	-	±	-	-	±
Nitrat Redüksiyonu	+	-	±	+	+	+	+	+	-	+	+	±	-	±	±	±	±
Nitrattan Gaz Oluşturma	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
H <sub>2</sub> S	-	±	±	+	+	±	±	±	-	±	±	±	±	-	±	+	-
Jelatin Hidrolizi	±	±	+	-	-	±	±	±	-	-	-	±	±	±	-	-	±
Kahverengi Pigment(ÇB)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	±	-	-
Piyoverdin	±	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Piyosiyenin	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piyorubrin	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piyomelanin	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sarı-Kahve Pigment(ÇB)	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±	-
Sarı-Kahve	-	-	-	-	+	-	-	-	-	±	+	-	±	-	-	-	±
Pigment(ÇM)																	
<b>Üreme Toleransı:</b>																	
5°C	-	-	+	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-
42°C	+	±	-	-	+	±	-	+	-	±	+	±	±	-	-	+	±
Eskülin Hidrolizi	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	-	±

**Tablo 2.3 (Devam):** İnsanda patojen *Pseudomonas* genusu bakterilerin tiplendirilmesinde kullanılan biyokimyasal özellikleri

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. citrunata</i>	<i>P. fluorescens</i>	<i>P. mallei</i>	<i>P. mendocina</i>	<i>P. picketti</i> biovar 1	<i>P. picketti</i> biovar 2	<i>P. pseudomallei</i>	<i>P. putida</i>	<i>P. stutzeri</i>	<i>P. stutzeri</i> -like	<i>P. thomasi</i>	<i>P. vesicularis</i>	<i>P. gladioli</i>	<i>P. alcaligenes</i>	<i>P. pseudoalcaligenes</i>	<i>P. cepacia</i>
Lizin Dekardoksilaz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Arginin Dihidroliz	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	±	+	±
Ornitin Dekarboksilaz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
%6 NaCl'de Üreme	±	±	±	-	+	-	-	±	±	+	±	-	±	-	±	±	±
Asetamit	+	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-Ketoglutarat	+	-	±	-	-	-	-	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-
Malonat	+	-	±	-	+	-	-	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-
Tween 20 Hidrolizi	+	±	±	+	+	+	-	+	±	+	-	-	+	-	-	-	±
Tween 80 Hidrolizi	+	-	±	±	+	+	-	±	±	±	-	±	±	+	±	±	+

+: % 91-100 ±: %11-90 -: %0-10 S: %94-99 ancak nadiren inaktif  
 ÇB: Suda çözünebilen ÇM: Suda çözünmeyen

#### 2.4 *Pseudomonas* cinsi bakterilerin virülans özellikleri

*Pseudomonas*'ların yaptığı enfeksiyonlarda konağın yapısının yanında kendi virülans faktörleri de rol oynamaktadır. Özellikle enfeksiyona yol açan öncül kolonizasyonun oluşmasında adezinlerin, adherenste ekzoenzimlerin ve klinik tablonun ilerlemesinde lipopolisakarit dış membranın etkisi önemlidir. Tablo 2.4 *Pseudomonas* türü bakterilerde bulunan virülans faktörlerini ve muhtemel etkilerini özetlemektedir (15-21).

**Tablo 2.4:** Pseudomonas bakterilerinin virülans faktörleri

Virülans Faktörü	Muhtemel Etkisi
Pilus (PilA), nonpilus adezinler	Akciğer ve yarada başlangıç kolonizasyonu
Nöraminidaz	Pilusa bağlı adherensi artırma
Ekzoenzim S (ExoS)	Fagosit hücresi inaktivasyonu Protein sentezi inhibisyonu
Ekzotoksin A (ExoA)	EF-2'nin ADP ribozilasyonu (Difteri toksini benzeri etki) Fagosit hücresi inaktivasyonu
Elastolitik aktivite (Las A ve LasB)	Akciğer dokusu ve kan damarları hasarı İmmunkomplekslere karşı cevap
Diğer proteazlar	Akciğer ve doku hasarı Sitotoksik hücre inhibisyonu
Aljinat sentezi	Adherens Fagositozun engellenmesi
Lipopolisakkarit (LPS)	Endotoksisite
Piyocelin	Demir şelasyonu ile nonspesifik savunma süpresyonu
Piyosiyenin	Mitojenik lenfosit blastogenezis inhibisyonu İnterlökin-2 salınımı inhibisyonu Süperoksit salınım inhibisyonu
Hemolizinler (Rhamnolipid, Fosfolipaz C, Glikolipidin,...)	Oksijen radikal jenerasyonunda artma Akciğer doku hasarı

### 2.5 Pseudomonas cinsi bakteri infeksiyonlarında klinik özellikler

Pseudomonal infeksiyonlar son yıllarda nosokomiyal patojen olarak daha sık izole edilmektedir. Günümüzde yapılan invaziv girişimler (Sürekli kateterizasyon, protezler vb.), immunsistemin regülasyonunu değiştiren durumlar (Kortikosteroidler, antineoplastikler, lokal veya total radyoterapi vb.) rutin tedavi ve takip protokollerine girmiştir. Tedavi protokollerindeki bu değişiklikler hastanede yatma sürelerini uzatarak nosokomiyal patojenlerle daha sık karşılaşma ihtimalinin artmasına yol açmaktadır. Bu nedenle cerrahi operasyonların yapıldığı klinikler, kronik hastalık takip klinikleri (Böbrek hastalıkları, endokrin hastalıklar vb.), onkoloji klinikleri ve yoğun bakım üniteleri nosokomiyal Pseudomonas infeksiyonlarının en sık görüldüğü bölümlerdir(3,5,22-26).

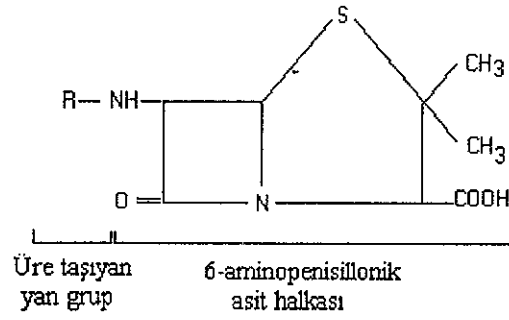
## 2.6 Pseudomonas cinsi bakterilerin antibiyotiklere dirençliliği

### 2.6.1 $\beta$ -laktam halka taşıyan antibiyotikler

#### 2.6.1.1 Üreidopenisilinler

Yapısının temelini 6 amino penisillonik asit oluşturan ve yan grubunda üre halkası taşıyan penisilinler "üreidopenisilinler"dir (Şekil 2). Bakteri hücresinin duvar sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler. Klinikte sık kullanılan antipseudomonal etkiye sahip üreidopenisilinler; mezlosilin, piperasilin, karbenisilin ve tikarsilindir. Mezlosilin ve piperasilin tüm dokulara iyi dağılmakta, piperasilin BOS'a daha iyi geçmekte, karbenisilin ise idrarda aktif halde bulunmaktadır.

Şekil 2.2: Üreidopenisilinlerin temel yapısı

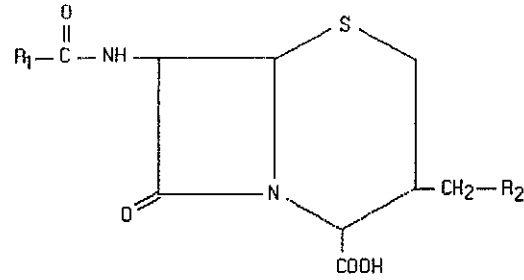


#### 2.6.1.2 Sefalosporinler

Temel etkisini bakteri duvar sentezini inhibe ederek gösterirler.

Yapılarında  $\beta$ -laktam halkası bulunmasına rağmen modifikasyon bölgelerinin çok olması nedeniyle farklı kuşaklar halinde üretilmişlerdir. 3. kuşak sefalosporinler antipseudomonal etkiye sahiptirler. Bu grup içinde; sefiksim, sefaperazon, sefotaksim, seftazidim, seftizoksim, seftriakson ve moksalaktam yer almaktadır. 4. kuşak sefalosporinler ise (sefepim gibi) klinik kullanıma yeni girmiştir.

**Şekil 2.3:** Sefalosporinlerin temel moleküler yapısı



### 2.6.1.3 Karbapenemler

Yapılarında  $\beta$ -laktam halkası bulunmasına rağmen içerdikleri karbon atomları ve tiazolin halkası nedeniyle antipseudomonal etkisi bulunan kısmen yeni kullanılmakta olan bir antibiyotik grubudur. Klinikte kullanılan mevcut karbapenemler; imipenem ve meropenem'dir. İmipenem silastatin ile kombine halde bulunur. Silastatin; dihidropeptidaz enzimini bloke ederek imipenemim idrardan %50-60 oranında geri kazanımını sağlar.

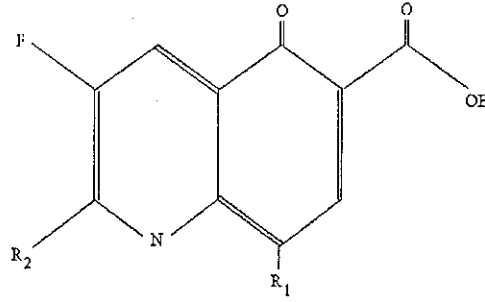
### 2.6.2 Aminoglikozidler

Aminoglikozid antibiyotikler bakterilerin protein sentez inhibitörleridir. 30S ribozom kompleksinin P10 proteinine bağlanırlar. Post-antibiyotik etkileri bulunmaktadır. Ototoksik ve nefrotoksik olmaları nedeniyle kullanımlarında monitorizasyon önerilmektedir. Klinik olarak en çok kullanılan aminoglikozid antibiyotikler; gentamisin, netilmisin, tobramisin ve amikasindir.

### 2.6.3 Florokinolonlar

Bakteri DNA'sında DNA giraz enzimine etki ederler. Nalidiksik asit, ofloksasin, siprofloksasin, enoksasin, pefloksasin ve norfloksasin klinik olarak kullanılan fluorokinolonlardır.

Şekil 2.4: Fluorokinolonların farmakolojik yapısı



### 2.6.4 Diğer antipseudomonal antibiyotikler

Klinik olarak kullanımı çeşitli nedenlerle kısıtlanan antipseudomonal antibiyotikler;

- *P. aeruginosa* tedavisinde alternatif veya yan ilaç olarak kullanılan kloramfenikol,
- İdrardan izole edilen *P. aeruginosa* dışı *Pseudomonas* infeksiyonlarında kullanılabilen tetrasiklinler,
- Yapısında tek halka grubu taşıyan monobaktamlar (ör; aztreonam)
- *P. aeruginosa*'da alternatif ilaç olarak kullanılan trimethoprim-sulfamethaksazoldür.



### 2.6.5 *Pseudomonas aeruginosa*'da antibiyotik direnç mekanizmaları

*Pseudomonas* bakterileri hastane ortamında kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı çeşitli yöntemlerle direnç geliştirmektedirler. Direnç;

- a)  $\beta$ -laktamaz salınımı sonucu olmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa*  $\beta$ -laktamaz ekspresyonu 1969 yılında saptanmıştır ve Bush kromozomal sınıf I  $\beta$ -laktamazdır. Geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz salgısı ise nadirdir (27,28).
- b) Membran permeabilite değişimi nedeni ile direnç görülür. Aminoglikozid ve karbapenem grubu için direnç genellikle bu özelliğindedir (29).
- c) DNA giraz enzim modifikasyonları ile kinolonlara direnç gelişmektedir (30).
- d) Hücre içine giren ilaç hücre dışına pompalanmaktadır. Bu sistem genomik RND grubundadır ve mexA-mexB-oprM sistemi olarak adlandırılmaktadır (31-34).

**Tablo 2.5:** *Pseudomonas* türü bakterilerin bazı ilaçlara karşı muhtemel direnç mekanizmaları

Antibiyotik	Direnç mekanizması
Penisilinler ve sefalosporinler	$\beta$ -laktam halkası hidrolizi Proteinlere bağlanmada azalma Düşük geçirgenlik
Karbapenemler	Düşük geçirgenlik
Aminoglikozidler	Asetilasyon, adenilasyon veya fosforilasyon ile enzimatik hidroliz Düşük geçirgenlik Ribozomal hedefte azalma
Fluorokinolonlar	Hedefte azalma (DNA giraz) Düşük geçirgenlik Aktif dışa atım

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1 Çalışmaya alınan klinik örnekler ve çalışma prosedürü

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına kültür amacı ile 01/01/1995 - 01/07/1995 tarihleri arasında yatan hastalardan gönderilen tüm örnekler çalışmamıza alındı.

Kliniklerden gönderilen materyallerden izole edilen bakteriler gram boyama ile incelendi. Gram negatif çomak morfolojisindeki bakterilere oksidaz testi uygulandı. Oksidaz pozitif olanların glukozdan oksidatif yol ile asit oluşturmaları, piyosiyanın pigmenti yapmaları, üreaz enzimi varlığı, nitrat redüksiyonu, jelatin hidrolizi, 5 ve 42°C'de üremeleri, karbon kaynağı olarak aseton ve malonat kullanmaları, SS agarda üremeleri incelendi. Glukoz, laktoz, maltoz, mannitol, sükroz ve ksiloz şekerlerinden asit oluşturma özellikleri araştırıldı (Tablo 2.3).

Pseudomonas olarak tanımlanan izolatların;

- a) Patojen olarak saptandıkları materyaller;
- b) İzole edildikleri klinikler;

Pseudomonas *aeruginosa* olarak belirlenen suşlar her hastadan bir suş olacak şekilde izolasyon zamanına göre sıralandı. Rastgele örnekleme metoduyla aralarından 60 adet suş seçildi. Seçilen suşlara ve kontrol suşu olarak ATCC 27853 suşuna NCCLS önerileri uyarınca MİK antibiyotik duyarlılık testi yapıldı. Bu testte mezlosilin, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, imipenem, gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin, ofloksasin ve siprofloksasin antibiyotikleri kullanıldı.

### 3.2 Tanımlama deneylerinin yapılışı

#### 3.2.1 Oksidaz testi

Bakterinin oksidaz aktivitesini saptamak için oksitlendiğinde renk değiştiren tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride kullanıldı.

Steril distile suda hazırlanan %1'lik tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride solüsyonu küçük bir parça steril filtre kağıdına emdirilir ve kurutulur. Test yapılmadan önce üzerine bir damla steril su damlatılır. Plastik veya tahta bir öze ile incelenecek olan kolonilerden bir miktar bu filtre kağıdının üzerine sürülür. Krom içeren özeler kullanılmamalıdır. 10 saniye içinde oluşan koyu-mavi veya mor renk testin pozitif olduğunu gösterir. Hazır oksidaz testi kağıtları da vardır.

Çalışmamızda hazır oksidaz diskleri kullanılmıştır.

#### 3.2.2 Glikozun oksidatif yol ile indirgenmesi

Bakteriler karbonhidratlardan oksidatif ve/veya fermentatif yol ile asit oluşturmaktadırlar.

Nonfermentatif bakterilerin glukozdan asit oluşturma özelliklerini araştırmak için az miktarda pepton içeren modifiye oksidasyon-fermentasyon besiyeri kullanıldı. Her bakteri için iki ekim yapıldı. Birinin üzeri steril sıvı mineral yağ ile kapatılarak fermentatif ortam meydana getirildi. Asit oluşan tüpte düşen pH nedeni ile sarı renk oluşturmaları incelendi.

#### Oksidasyon-Fermentasyon (OF) Besiyeri:

Pancreatic digest of casein, USP	2 gr.
Sodyum klorit	5 gr.
Dipotasyum fosfat	0.3 gr.
Bromtimol mavisi	0.08 gr.
Agar	2 gr.
Distile su	1 lt.

Besiyeri hazırlandıktan sonra 121°C'de 15 dakika süreyle steril edildi. Glukozun %10'luk solüsyonu hazırlanarak steril filtreden geçirildi. Glukoz solüsyonu son konsantrasyonu %1 olacak şekilde 40-45°C'e kadar soğutulan besiyerine ilave edildi. Tüplere 3-5 cm yükseklikte dik olarak dağıtıldı.

Ekimler; iki tüpe besiyerinin yarı yüksekliğine kadar öze incek şekilde; 4 defa batırılarak yapıldı. Tüplerden birinin üzeri yüzeyi kaplayacak şekilde steril sıvı mineral yağ ile kapatıldı.

Ekim yapılan tüpler 4 gün süreyle hergün ve son olarak 7. günde değerlendirildi.

### 3.2.3 Piyosiyanin pigmenti oluşumu

Piyosiyanin pigmenti aşağıdaki formüle göre hazırlanan P agar besiyerinde araştırılmıştır.

#### P Agar Besiyeri:

Pancreatic digest of gelatin, USP	20 gr.
MgCl <sub>2</sub>	1.4 gr.
K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	10 gr.
Agar	15 gr.
Distile su	1 lt.

Hazırlanan besiyeri 121°C'de 15 dakika steril edildi. Eğik olarak tüplere dağıtıldı.

Ekim yapılan besiyerlerindeki mavi-yeşil renk oluşumu 48 saat sonra değerlendirildi.

### 3.2.4 Üreaz aktivitesi

Üreaz aktivitesi Christensen üre besiyerinde incelendi. Temel üre besiyeri aşağıdaki formüle göre hazırlandı.

#### Christensen Üre Besiyeri:

Pepton.....	1 gr.
Dekstroz.....	1 gr.
NaCl.....	5 gr.
Disodyum fosfat.....	2 gr.
Potasyum dihidrojen fosfat.....	1.2 gr.
Fenol red.....	0.012 gr.
Agar.....	15 gr.
Distile su.....	1 lt.

Üre solüsyonu: Üre.....	40 gr.
Distile su.....	100 cc.

Temel besiyeri hazırlandıktan sonra 121°C'de 15 dakika süreyle steril edildi. Üre solüsyonu da 0.45 µm çaplı filtreden geçirilerek steril edildi. Üre solüsyonu sonuç konsantrasyonu %20 oranında olacak şekilde 40-45 °C'ye kadar soğutulan temel besiyerine ilave edildi.

Ekim yapılan besiyerlerinde 24 saat sonra oluşan kırmızı renk üreaz enziminin varlığını gösterdi.

### 3.2.5 Sitrat kullanımı

Bakteri besiyerindeki sitrati parçalayarak besiyerinin rengini yeşilden maviye çevirir.

#### Simmond's Sitrat besiyeri:

Sodyum sitrat.....	2 gr.
Dipotasyum fosfat.....	1 gr.
Amonyum dihidrojen fosfat.....	1 gr.
Magnezyum sulfat.....	0.2 gr.
NaCl.....	5 gr.
Bromtimol mavisi.....	0.08 gr.
Agar.....	20 gr.
Distile su.....	1 lt.

Besiyeri hazırlandıktan sonra 121°C'de 15 dakika sterilize edildi. Ekim yapılan besiyeri 24 saat sonra değerlendirildi. Negatif bulunanlarda test 24 saat daha devam ettirildi.

### 3.2.6 Nitrat redüksiyonu ve nitrattan gaz oluşumu

Nitrat redüksiyonu deneyi iki aşamalıdır. Bakteri üredikten sonra reajenler ilave edilerek nitritin varlığı araştırılır. Eğer ortamda nitrit yoksa nitrat nitrite indirgenmemiş veya nitrat indirgenmesi nitrit aşamasında durmayıp devam etmiştir. Kontrol amacıyla nitratı nitrite indirgeyen çinko tozu ilave edilir. Azot gazı oluşumu Durham tüpü kullanılarak araştırılır.

Nitrat Besiyeri:

Et özeti.....	3 gr.
Pancreatic hydrolysate of gelatin, USP.....	5 gr.
Potasyum nitrat.....	1 gr.
Distile su.....	1 lt.
Reajen A: Sülfanilik asit.....	8 gr.
Asetik asit (5N).....	1 lt.
Reajen B: N,N-dimethyl-1-naphthylamine.....	.6 ml.
Asetik asit (5N).....	1 lt.

Hazırlanan nitrat besiyeri 121°C'de 15 dakika steril edildi. İçinde kapalı kısmı yukarı gelecek şekilde duran Durham tüpü olan steril tüplere dağıtıldı.

Nitrat besiyerine ekimi yapılan bakteri 37°C'de 48 saat enkübe edildi. Durham tüpü içinde hava kabarcıkları araştırılarak gaz oluşumu gözlemlendi.

Daha sonra tüplere 0.5'er ml reajen A ve reajen B ilave edildi. Kırmızı renkli azo boyası oluşumu incelendi. 2 dakika içinde renk oluşmayan tüplere az miktarda saf çinko tuzu karıştırıldı. Tekrar renk değişimi değerlendirildi.

### 3.2.7 Jelatin hidrolizi

Jelatinaz enzimi varlığını incelemek için yapılır.

#### Jelatin Besiyeri:

Pancreatic hydrolysate of gelatin, USP.....	5 gr.
Et özeti.....	3 gr.
Jelatin.....	120 gr.
Distile su.....	1 lt.

Hazırlanan jelatin besiyeri 121°C'de 15 dakika steril edildi.

İncelenecek bakteri besiyerine ekilerek 37°C'de 24 saat enkübe edildi.

Jelatin 37°C'de sıvı halinde olduğundan enkübasyon süresi sonunda besiyeri 4°C'de 30 dakika bekletilerek enzimden etkilenen besiyerlerinin katılaştığı gözlemlendi. Negatif bulunanlarda test başlangıcından itibaren hergün kontrol edilerek 14 gün süreyle değerlendirildi.

### 3.2.8 Asetamit parçalanması

Bakterinin asetamidi karbon kaynağı olarak kullanması sonucunda asetamit parçalanarak amonyum açığa çıkar. Yeşil olan besiyeri pH değişimi ile prusya mavisine dönüşür.

#### Asetamit Besiyeri:

Magnezyum sülfat.....	0.2 gr.
Amonyum dihidrojen fosfat.....	1 gr.
Potasyum monohidrojen fosfat.....	1 gr.
Sodyum klorit.....	5 gr.
Asetamit.....	10 gr.
Bromtimol solüstonu.....	6.4 ml.
Agar.....	15 gr.
Distile su.....	1 lt.

Bromtimol solüsyonu: Bromtimol mavisi.....	0.1 gr.
Sodyum hidroksit (0.02 N).....	8 ml.

Besiyeri hazırlandıktan sonra 121°C'de 15 dakika steril edildi.

İncelenecek bakterinin ekimi yapılarak 37°C'de enkübe edildi. 24 saat sonra besiyerindeki renk değişimi değerlendirildi.

### 3.2.9 Karbohidratlardan asit oluşumu

İncelenen bakterilerin karbohidratlardan asit oluşturma özelliklerini araştırmak için modifiye oksidasyon-fermentasyon (OF) besiyeri kullanıldı.

Şekerlerin distile suda %10'luk solüsyonları hazırlandı ve tinalizasyon yöntemi ile steril edildi.

Hazırlanan temel OF besiyeri 121°C'de 15 dakika sterilize edildi. Daha sonra 40-45 °C'ye kadar soğutulan besiyerine hazırlanmış olan steril %10'luk karbohidrat çözeltilerinden sonuç konsantrasyonu %1 olacak şekilde ilave edilerek tüplere 3-5 cm yükseklikte dağıtıldı.

Asit oluşan tüpte pH düşerek besiyerinin rengi yeşilden sarıya değişmektedir.

Pigment oluşumu veya aşırı alkali ürün oluşturarak renk indikatörü ile değerlendirilmesine imkan tanımayan bakteriler için, aynı besiyeri içinde indikatör bulunmayan ve 1 gr/lt pepton bulunan şekliyle hazırlandı. Asit oluşumu pH kağıdı ile araştırıldı.

Tüm OF besiyerine yapılan ekimlerde besiyerinin yarı yüksekliğine incek şekilde öze 4 defa batırılarak ekim yapıldı.

Deneyin başlangıcından itibaren 4 gün süreyle hergün ve son olarak 7.günde değerlendirilerek sonuçlar kaydedildi.



### 3.2.10 Malonatın kullanımı

Bakterilerin malonatu karbon kaynağı olarak kullanmaları sonucunda alkali ürünler meydana gelerek pH'ı yükseltir. Bu pH değişimi besiyerinin rengini yeşilden prusya mavisine dönüştürür.

Malonat besiyeri:

Maya ekstresi.....	1.0 gr
Amonyum sülfat.....	2.0 gr
Dipotasyum fosfat.....	0.6 gr
Monopotasyum fosfat.....	0.4 gr
Sodyum klorid.....	2.0 gr
Dekstroz.....	0.25 gr
Bromtimol mavisini.....	0.025 gr

Besiyeri hazırlandıktan sonra 121 °C'de 15 dakika steril edildi.

İncelenecek bakterinin ekimi yapılarak 37 °C'de enkübe edildi. 24 saat sonra besiyerinde renk değişimi gözlemlendi.

### 3.3 Antibiyotik direncinin araştırılması

Minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) yöntemi; bakterilerin üremesinin gözlenemediği en düşük konsantrasyondaki antibiyotik titresini ölçüm değeri olarak kabul eden antibiyotik duyarlılık testidir. Antibiyotiklerin MIK değerleri; bakterinin üremesini invitro olarak engelleyen en düşük konsantrasyonun µg/ml birimindeki değeridir (35).

Deneyin yapılışında besiyeri olarak  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  ile tamponlanmış Mueller-Hinton sıvı besiyeri kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan antibiyotikler üretici firmalardan sağlanmıştır.

### 3.3.1 Besiyeri

Mueller-Hinton sıvı besiyerinin hazırlanması: 1 litre distile suya 25 gr. besiyeri ilavesinden sonra pH 7.4'e ayarlandı. Otoklavda 121°C'de 15 dakika süreyle sterilize edildi. Daha sonra soğumuş besiyerine son konsantrasyonları 25 mg/L Mg<sup>++</sup>, 50 mg/L Ca<sup>++</sup> olacak şekilde daha önce hazırlanan iyon solüsyonları ilave edildi.

### 3.3.2 Stok solüsyonları

Mg<sup>++</sup> stok solüsyonunun hazırlanması: 836 mg MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, 10 ml distile suda eritilerek filtrasyonla sterilize edildi. Bu solüsyon 10 mg/ml Mg<sup>++</sup> içermektedir. Ca<sup>++</sup> stok solüsyonunun hazırlanması: 367.5 mg CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, 10 ml distile suda eritilerek filtrasyonla sterilize edildi. Bu solüsyon 10 mg/ml Ca<sup>++</sup> içermektedir.

### 3.3.3 Antibiyotik solüsyonları

Antibiyotik solüsyonlarının hazırlanması: Aktiviteleri belli olan antibiyotikler aşağıdaki formüle göre hazırlandı.

$$\text{Tartılacak Miktar (mg)} = \frac{\text{İstenilen Konsantrasyon } (\mu\text{g/ml}) \times \text{Hacim}}{\text{Antibiyotiğin Aktivitesi}}$$

Kullanılan antibiyotiklerin aktiviteleri:

Mezlosilin.....	967 µg/ml
Seftriakson.....	350 µg/ml
Sefotaksim.....	961 µg/ml
Seftazidim.....	895 µg/ml

İmipenem.....	960 µg/ml
Gentamisin.....	659 µg/ml
Tobramisin.....	962 µg/ml
Netilmisin.....	641 µg/ml
Amikasin.....	696 µg/ml
Ofloksasin.....	992 µg/ml
Siprofloksasin.....	997 µg/ml

Mezlosilin, gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, ofloksasin ve siprofloksasin çözeltileri distile su; seftriakson, sefotaksim çözeltileri pH'sı 6 olan 0.1 M steril fosfat tamponu; seftazidim çözeltisi pH'sı 7 olan 0.1 M steril fosfat tamponu, imipenem çözeltisi 0.1 M NaOH solüsyonu ile hazırlandı. Tüm solüsyonlar bekleyince özelliklerini kaybedebileceğinden günlük hazırlandı.

0.1 M Fosfat tamponu:

pH=6 için }  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (Mol.Ağ.=136.09) --> 1.19 gr.

$\text{K}_2\text{HPO}_4$  (Mol.Ağ.=174.18) --> 0.22 gr.

Belirtilen miktarda kimyasal madde 100 ml distile suda eritildikten sonra 0.45 µ filtreden geçirilerek steril edildi.

pH=7 için }  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (Mol.Ağ.=136.09) --> 0.52 gr.

$\text{K}_2\text{HPO}_4$  (Mol.Ağ.=174.18) -->1.08 gr.

Belirtilen miktarda kimyasal madde 100 ml. distile suda eritildikten sonra 0.45 µ filtreden geçirilerek steril edildi.

### 3.3.4 Mikrotitrasyon plakları

MIK için mikrotitrasyon plaklarının hazırlanması: MIK için kullanılan mikrotitrasyon plakları ve pipet uçları etilen oksit ile steril edildi.  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  ile tamponlanmış sıvı Mueller-Hinton besiyerinden her kuyucuğa 50 µl konuldu. Hazırlanan antibiyotik solüsyonundan her sıranın ilk kuyucuğuna 50 µl ilave edildi. Her sırada ilk kuyucuktan 50 µl alınarak yatay hizada yanındaki kuyucuğa aktarımlar yapılarak 11.kuyucuktan sonra son 50 µl dışarı atıldı.

### 3.3.5 Bakteri kültürü

Bakteri kültürünün hazırlanması: Antibiyotik duyarlılıkları incelenecek tüm bakterilerin 24 saatlik taze kültürleri hazırlandı. Bu kültürlerin süspansiyonları sıvı Mueller-Hinton besiyerinde yapılarak yoğunlukları 0.5 Mc Farland bulanıklık eşeline göre [0.5 ml 0.048 M  $BaCl_2$  (%1.175  $BaCl_2 \cdot 2H_2O$  w/v), 9.95 ml 0.18 M  $H_2SO_4$  (%1  $H_2SO_4$  w/v) içeren süspansiyon] ayarlandı. Bu bulanıklık standardı yaklaşık olarak  $10^8$  CFU/ml bakteriye eşdeğerdir.

### 3.3.6 Testin yapılışı

Her bakteri için plakta aynı sıradaki 12 kuyucuk kullanıldı. Hazırlanan bakteri süspansiyonundan her kuyucuğa 50 µl ilave edildi. Böylece 64 µg-0.06 µg arasında azalan dilüsyonlarda antibiyotik konsantrasyonu sağlandı. Antibiyotik içermeyen son kuyucuk kontrol kuyucuğu olarak kullanıldı. Mezlosilin için MIK değeri 256 µg/ml'den başlatılıp 0.25 µg'a kadar azaltıldı. Mikrotitrasyon plakları etüvde 37°C'de 18-24 saat enkübe edildi.

### 3.3.7 Değerlendirme

Plaklar büyüteç ile yandan ve alttan eğik açıyla gelen ışık yardımıyla incelendi. Üremenin olmadığı en son kuyucuğun içerdiği dilüsyon miktarı MİK değeri olarak kaydedildi.

*Pseudomonas aeruginosa* suşlarının test edilen antibiyotik için MİK sonuçları NCCLS standart ölçümlerine göre değerlendirildi (Tablo 3.1) (35).

**Tablo 3.1:** *P.aeruginosa* suşlarında test edilen antibiyotiklerin NCCLS tarafından önerilen MİK değerleri

Antimikrobik	Duyarlı	Az Duyarlı*	Sınırlı Duyarlı**	Dirençli
Mezlosilin	≤64	-	-	≥128
Seftriakson	≤8	16-32	-	≥64
Sefotaksim	≤8	16-32	-	≥64
Seftazidim	≤8	16	-	≥32
İmipenem	≤4	8	-	≥16
Gentamisin	≤4	-	8	≥16
Tobramisin	≤4	-	8	≥16
Netilmisin	≤8	-	16	≥32
Amikasin	≤16	-	32	≥64
Ofloksasin	≤2	4	-	≥8
Siprofloksasin	≤1	2	-	≥4

\* "Az Duyarlı" ifadesi; ilacın belirtilen MİK değerinin fizyolojik konsantrasyon durumlarında (örn: kinolonlar için idrar), yüksek doz kullanımlarda (örn: imipenem) ve ciddi enfeksiyon esnasında bakterisidal etki için kombinasyona gerek duyulduklarında (örn: aminoglikozid + penisilin/ ampisilin/ teikoplanin/ vankomisin kombinasyonunda) hassas belirtilen izolatlara göre ulaşılan serum seviyesi ile alınan klinik cevabın gecikmesi olabilen ilaçlar için kullanılmaktadır.

\*\* "Sınırlı Duyarlı" ifadesi; önemli kısıtlamalar nedeniyle (örn: aminoglikozidler için dar farmakotoksik geçiş bölgesinin olması) serum seviyesi güç kontrol edilebilen ilaçlar için kullanılmaktadır.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Pseudomonas cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı

Pseudomonas cinsi bakteriler; çeşitli kliniklerden gönderilen 7438 örnekten izole edilen patojen bakteriler arasında 4. sıklıkta idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 : Kültür yapılan 7438 örnekten izole edilen patojen bakteriler

	Patojen Bakteri		Toplam örneklerde bulunma oranı (n=7438) %
	Sayı (n)	%	
Staphylococcus spp.	681	27.98	9.16
Streptococcus spp.	588	24.16	7.91
Enterobacteriaceae	586	24.08	7.88
<b>Pseudomonas spp.</b>	192	7.88	2.58
Maya	190	7.80	2.55
PDNFB	94	3.86	1.26
Gr(+) çomak bakteriler	60	2.47	0.80
Diğer	43	1.77	0.58
<b>TOPLAM</b>	<b>2434</b>	<b>100.00</b>	<b>32.72</b>

PDNFB: Pseudomonas dışı nonfermentatif bakteriler

Pseudomonas cinsi olarak tanımlanan bakteriler arasında en sık izole edilen tür *Pseudomonas aeruginosa* idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: İzole edilen Pseudomonas türlerinin dağılımı

	İzolat sayısı (n)	%
<i>P. aeruginosa</i>	176	91.67
<i>P. cepacia</i>	10	5.21
<i>P. putida</i>	2	1.04
<i>P. stutzeri</i>	2	1.04
<i>P. vesicularis</i>	1	0.52
<i>P. mendocina</i>	1	0.52
<b>TOPLAM</b>	<b>192</b>	<b>100.00</b>

## 4.2 Pseudomonas cinsi bakterilerin izolasyon örneklerine dağılımı

Pseudomonas türü bakterilerin en sık izole edildiği materyal %19.59 oranı ile trakeal aspirasyon örneğiydi. Trakeal aspirasyon, balgam, pü ve kateter örneklerinden yapılan izolasyonlar istatistiki olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Pseudomonas izolatlarının örneklerde bulunma sıklığı

Kaynak	Örnek Sayısı	Pseudomonas spp	
		Sayı (n)	%
Trakeal aspirasyon*	97	19	19.59
Balgam*	427	48	11.27
Pü*	842	63	7.48
Kateter*	53	2	3.77
İdrar	2331	46	1.97
Kan	1210	7	0.58
Boğaz	1186	5	0.42
Periton	321	1	0.31
Dışkı	635	1	0.16
Diğer	336	0	0
TOPLAM	7438	192	2.58

\*: p<0.001

Trakeal aspirasyon örneklerinde Pseudomonas izolasyonu %19.59 oranı ile 2. sıklık sırasındaydı.

**Tablo 4.3.1:** Trakeal aspirasyon'dan izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam Trakeal Aspirasyon'da Oranı (n=97) %
Staphylococcus spp.	30	39.5	30.93
Pseudomonas spp.	19	25.0	19.59
Enterobacteriaceae	10	13.2	10.31
PDNFB	7	9.2	7.22
Streptococcus spp.	5	6.6	5.15
Maya	3	3.9	3.09
Gr(+) Çomak Bakteriler	2	2.6	2.06
TOPLAM	76	100.0	78.35

Balgam örneklerinde Pseudomonas izolasyonu %11.24 oranı ile 3. sıklık sırasındaydı.

**Tablo 4.3.2:** Balgam'dan izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam Balgamda Oranı (n=427) %
Streptococcus spp.	116	38.4	27.17
Staphylococcus spp.	58	19.2	13.58
Pseudomonas spp.	48	15.9	11.24
Enterobacteriaceae	36	11.9	8.43
Maya	24	8.0	5.62
PDNFB	16	5.3	3.75
Diğer	3	1.0	0.70
Gr(+) Çomak Bakteriler	1	0.3	0.23
TOPLAM	302	100.0	70.72

Pü örneklerinde Pseudomonas izolasyonu %7.48 oranı ile 3. sıklık sırasındaydı.

**Tablo 4.3.3 :** Pü'den izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam Pü'de Oranı (n=842) %
Staphylococcus spp.	217	45.2	25.77
Enterobacteriaceae	92	19.2	10.93
Pseudomonas spp.	63	13.1	7.48
Streptococcus spp.	41	8.5	4.87
PDNFB	25	5.2	2.97
Maya	22	4.6	2.61
Gr(+) Çomak Bakteriler	14	2.9	1.66
Diğer	6	1.3	0.71
TOPLAM	480	100.0	57.00



Kateter örneklerinde Pseudomonas izolasyonu %3.77 oranı ile 4. sıklık sırasındaydı.

**Tablo 4.3.4:** Kateter'den izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam Kateter'de Oranı (n=53) %
Staphylococcus spp.	10	52.6	18.87
Enterobacteriaceae	3	15.8	5.66
Gr(+) Çomak Bakteriler	3	15.8	5.66
Pseudomonas spp.	2	10.5	3.77
PDNFB	1	5.3	1.89
TOPLAM	19	100.0	35.85

İdrar örneklerinde Pseudomonas izolasyonu %1.97 oranı ile 5. sıklık sırasındaydı.

**Tablo 4.3.5:** İdrar'dan izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam İdrarda Oranı (n=2331) %
Enterobacteriaceae	367	55.5	15.75
Staphylococcus spp.	101	15.3	4.33
Maya	67	10.1	2.88
Streptococcus spp.	49	7.4	2.10
Pseudomonas spp.	46	7.0	1.97
PDNFB	18	2.7	0.77
Gr(+) Çomak Bakteriler	10	1.5	0.43
Diğer	3	0.5	0.13
TOPLAM	661	100.0	28.36

Kan kültürlerinde Pseudomonas izolasyonu %0.58 oranı ile 7. sıklık sırasındaydı.

**Tablo 4.3.6:** Kan kültürlerinden izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam Kan'da Oranı (n=1210) %
Staphylococcus spp.	154	58.8	12.73
Enterobacteriaceae	39	14.9	3.22
Maya	19	7.2	1.57
Streptokok	16	6.1	1.32
Gr(+) Çomak Bakteriler	14	5.3	1.16
PDNFB	8	3.1	0.66
Pseudomonas spp.	7	2.7	0.58
Diğer	5	1.9	0.41
TOPLAM	262	100.0	21.65

Boğaz kültürlerinin %0.42'sinden patojen kabul edilebilecek Pseudomonas izole edildi. Boğaz kültürü yapılan hastalarda immünsüpresyon bulunması, hastanın boğaz kültürü dahil çeşitli bölgelerinde tekrarlayan Pseudomonas izolasyonu yapılması halinde izole edilen Pseudomonas'lar patojen kabul edildi.

**Tablo 4.3.7:** Boğaz'dan izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam Boğaz'da Oranı (n=1186) %
Streptococcus spp.	351	87.6	29.59
Staphylococcus spp.	20	5.0	1.69
Maya	18	4.5	1.52
Enterobacteriaceae	6	1.5	0.51
Pseudomonas spp.	5	1.2	0.42
PDNFB	1	0.2	0.08
TOPLAM	401	100.0	33.81

Periton kültürlerinin %0.31'inde *Pseudomonas* türü bakteriler en az izole edilen patojen bakteri idi.

**Tablo 4.3.8:** Periton'dan izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam Periton'da Oranı (n=321) %
Staphylococcus spp.	65	55.1	20.25
Maya	20	16.9	6.23
Enterobacteriaceae	12	10.2	3.74
PDNFB	8	6.8	2.49
Gr(+) Comak Bakteriler	6	5.1	1.87
Streptococcus spp.	4	3.4	1.25
Diğer	2	1.7	0.62
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	0.8	0.31
TOPLAM	118	100.0	36.76

İmmünsüpresyonlu ve çeşitli klinik materyallerinden sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa* izole edilen bir hastanın dışkıında floraya hakim patojen olarak *Pseudomonas aeruginosa* tanımlandı. Dışkı kültürlerinin %0.016'sından *Pseudomonas* türü bakteri izole edildi.

**Tablo 4.3.9:** Dışkı'dan izole edilen patojen bakteriler

Patojen bakteri	Sayı (n)	%	Toplam Dışkı'da Oranı (n=635) %
Maya	28	73.7	4.41
Enterobacteriaceae *	9	23.7	1.41
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	2.6	0.16
TOPLAM	38	100.0	5.98

\* *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Hafnia* spp.

### 4.3 Pseudomonas cinsi bakterilerin izole edildikleri klinikler

Pseudomonas izolatlarının kliniklere dağılımı incelendiğinde; Kulak-Burun-Boğaz, göğüs hastalıkları, reanimasyon, nöroşirürji, üroloji, dahiliye yoğun bakım, ortopedi ve genel cerrahi kliniklerinden yapılan Pseudomonas spp. izolasyonları istatistiki olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Pseudomonas izolatlarının kliniklere dağılımı

Klinik	Gönderilen Örnek Sayısı	Pseudomonas spp.	
		Sayı (n)	%
KBB*	66	12	18.18
Göğüs Hastalıkları*	125	16	12.80
Reanimasyon*	407	38	9.33
Nöroşirürji*	212	18	8.49
Üroloji*	289	18	6.22
Plastik Cerrahi	22	1	4.54
Ortopedi**	161	7	4.34
Genel Cerrahi**	273	10	3.66
Dahiliye Yoğun Bakım*	497	16	3.21
FTR	68	2	2.94
Nöroloji	49	1	2.04
Çocuk Cerrahisi	73	1	1.36
İç Hastalıkları	1766	22	1.24
Göğüs Kalp Damar Cerr.	488	6	1.22
Çocuk Hastalıkları	1089	13	1.19
Acil Servis	1447	10	0.69
Kadın Doğum	398	1	0.25
Göz	8	0	0.00
TOPLAM	7438	192	2.58

\* : p<0.001

\*\* : p<0.05

#### 4.4 Pseudomonas türlerinin izolasyon kaynaklarına dağılımı

Laboratuvara gönderilen pü örneklerinde *Pseudomonas* spp. bulunma oranı %7.48 (Tablo 4.3;  $p < 0.001$ ) iken izole edilen *Pseudomonas*'ların %32.8'i pü'den; balgam örneklerinde bulunma oranı %11.27 (Tablo 4.3;  $p < 0.001$ ) iken izole edilen *Pseudomonas*'ların %25.0'i balgamtan; trakeal aspirasyon örneklerinde bulunma oranı %19.59 (Tablo 4.3;  $p < 0.001$ ) iken izole edilen *Pseudomonas*'ların %9.9'u trakeal aspirasyon'dan; kateter örneklerinde bulunma oranı %3.77 (Tablo 4.3;  $p < 0.001$ ) iken izole edilen *Pseudomonas*'ların %1.0'ı kateterden elde edilmiştir (Tablo 4.5). Diğer materyallerden yapılan izolasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.5: *Pseudomonas* türlerinin izolasyon kaynaklarına dağılımı

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas cepacia</i>	<i>Pseudomonas putida</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	<i>Pseudomonas vesicularis</i>	<i>Pseudomonas mendocina</i>	Toplam	%
Pü	58	4	-	-	1	-	63	32.8
Balgam	45	2	1	-	-	-	48	25.0
İdrar	41	2	1	2	-	-	46	24.0
Trakeal aspirasyon	18	1	-	-	-	-	19	9.9
Kan	7	-	-	-	-	-	7	3.7
Boğaz	5	-	-	-	-	-	5	2.6
Kateter	1	1	-	-	-	-	2	1.0
Dışkı	1	-	-	-	-	-	1	0.5
Periton	-	-	-	-	-	1	1	0.5
TOPLAM	176	10	2	2	1	1	192	100.0

#### 4.5 Pseudomonas türlerinin izole edildikleri kliniklere dağılımı

Reanimasyon kliniğinden laboratuvara gönderilen örneklerde Pseudomonas türü bakterilerin bulunma oranı %9.33 (Tablo 4.4;  $p<0.001$ ) iken izole edilen Pseudomonas'ların %19.79'u reanimasyon kliniğinden; nöroşirürji kliniğinden gönderilen örneklerde bulunma oranı %8.49 (Tablo 4.4;  $p<0.001$ ) iken izole edilen Pseudomonas'ların %9.38'i nöroşirürji kliniğinden; üroloji kliniğinden gönderilen örneklerde bulunma oranı %6.22 (Tablo 4.4;  $p<0.001$ ) iken izole edilen örneklerde Pseudomonas'ların %9.38'i üroloji kliniğinden; dahiliye yoğun bakımdan gönderilen örneklerde bulunma oranı %3.21 (Tablo 4.4;  $p<0.001$ ) iken izole edilen örneklerde Pseudomonas'ların %8.33'ü dahiliye yoğun bakımdan; göğüs hastalıkları kliniğinden gönderilen örneklerde bulunma oranı %12.80 (Tablo 4.4;  $p<0.001$ ) iken izole edilen Pseudomonas'ların %8.33'ü göğüs hastalıkları kliniğinden; KBB kliniğinden gönderilen örneklerde bulunma oranı %18.18 (Tablo 4.4;  $p<0.001$ ) iken izole edilen Pseudomonas'ların %6.25'i KBB kliniğinden; genel cerrahi kliniğinden gönderilen örneklerde bulunma oranı %3.66 (Tablo 4.4;  $p<0.05$ ) iken izole edilen Pseudomonas'ların %5.21'i genel cerrahi kliniğinden; ortopedi kliniğinden gönderilen örneklerde bulunma oranı %4.34 (Tablo 4.4;  $p<0.05$ ) iken izole edilen Pseudomonas'ların %3.65'i ortopedi kliniğinden gönderilmiştir (Tablo 4.4, Tablo 4.6). Diğer kliniklerden gönderilen materyallerden yapılan izolasyonlar anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 4.6:** Pseudomonas türlerinin izole edildikleri klinikler

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas cepecia</i>	<i>Pseudomonas putida</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	<i>Pseudomonas vesicularis</i>	<i>Pseudomonas mendocina</i>	Toplam	%
Kazandırmasyon	35	3	-	-	-	-	38	19.79
Diğer Hastalıkları	20	1	-	-	-	1	22	11.46
Nöroşirürji	16	2	-	-	-	-	18	9.38
Üroloji	8	-	-	-	-	-	18	9.38
Dahiliye Yoğun Bakım	13	2	1	-	-	-	16	8.33
Göğüs Hastalıkları	16	-	-	-	-	-	16	8.33
Çocuk	11	-	-	2	-	-	13	6.77
Kulak Burun Boğaz	11	1	-	-	-	-	12	6.25
Genel Cerrahi	9	-	-	-	1	-	10	5.21
Acil Servis	10	-	-	-	-	-	10	5.21
Ortopedi	7	-	-	-	-	-	7	3.65
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi	4	1	1	-	-	-	6	3.12
Fizik Tedavi Rehabilitasyon	2	-	-	-	-	-	2	1.04
Çocuk Cerrahisi	1	-	-	-	-	-	1	0.52
Nöroloji	1	-	-	-	-	-	1	0.52
Plastik Cerrahi	1	-	-	-	-	-	1	0.52
Kadın Doğum	1	-	-	-	-	-	1	0.52
<b>TOPLAM</b>	<b>176</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>192</b>	<b>100.00</b>

#### 4.6 *Pseudomonas aeruginosa*'nın antibiyotiklere dirençliliği

##### 4.6.1 İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere karşı minimal inhibitör konsantrasyon değerleri

Tablo 4.7; antibiyotik hassasiyeti çalışılan 60 *P aeruginosa* suşunda denenen 11 antibiyotiğe ait MİK değerlerini göstermektedir.

**Tablo 4.7:** 60 adet *Pseudomonas aeruginosa* suşunun denenen 11 antibiyotiğe ait MİK değerleri (µg/ml)

No	Mezlosilin	Seftriakson	Sefotaksim	Seftazidim	İmipenem	Gentamisin	Tobramisin	Netilmisin	Amikasin	Ofloksasin	Siprofloksasin
1	<0.25	<0.06	8	32	0.5	1	<0.06	2	<0.06	<0.06	<0.06
2	<0.25	<0.06	0.5	<0.06	0.125	0.5	<0.06	4	2	1	0.5
3	<0.25	<0.06	0.125	<0.06	0.5	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.125	0.125
4	<0.25	4	0.25	0.5	2	0.5	4	>64	>64	1	0.5
5	>256	1	32	<0.06	<0.06	<0.06	2	<0.06	2	<0.06	<0.06
6	128	<0.06	8	<0.06	<0.06	1	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
7	64	1	2	1	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	8	<0.06	<0.06
8	128	1	2	1	0.125	<0.06	<0.06	<0.06	32	0.25	0.125
9	256	<0.06	4	8	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
10	>256	<0.06	64	<0.06	<0.06	>64	8	>64	8	0.5	0.25
11	>256	0.5	32	64	4	0.5	2	2	0.5	2	4
12	256	0.5	>64	64	0.5	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	2	4
13	>256	1	16	16	<0.06	1	<0.06	2	<0.06	<0.06	<0.06
14	>256	<0.06	8	8	0.25	0.5	<0.06	2	16	0.125	0.125
15	<0.25	>64	4	0.5	0.125	16	0.5	4	0.5	0.25	0.125
16	64	1	0.25	<0.06	0.5	64	8	>64	1	2	1
17	256	<0.06	16	32	0.5	2	<0.06	4	<0.06	16	64
18	<0.25	<0.06	64	8	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	1	16	<0.06
19	128	4	>64	<0.06	8	4	16	>64	>64	>64	>64
20	128	<0.06	16	4	0.5	0.5	4	2	<0.06	64	0.5
21	<0.25	<0.06	8	0.5	<0.06	<0.06	1	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
22	256	64	64	1	0.5	16	<0.06	2	1	<0.06	1
23	<0.25	32	>64	64	1	>64	64	>64	32	64	2
24	<0.25	2	2	<0.06	<0.06	2	8	4	<0.06	0.125	0.125
25	<0.25	<0.06	>64	<0.06	<0.06	0.5	8	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
26	<0.25	4	32	<0.06	1	>64	>64	>64	32	4	1
27	<0.25	4	8	4	0.5	16	<0.06	64	0.5	0.5	0.125
28	<0.25	4	0.25	16	<0.06	64	1	2	1	<0.06	<0.06
29	>256	<0.06	32	2	0.25	>64	0.5	8	1	0.125	0.125
30	256	<0.06	32	<0.06	0.5	>64	8	>64	2	1	1
31	<0.25	<0.06	16	<0.06	0.5	>64	32	64	>64	0.25	0.25
32	8	8	16	8	<0.06	>64	8	>64	2	0.125	<0.06
33	<0.25	2	8	<0.06	<0.06	8	8	16	<0.06	<0.06	<0.06
34	<0.25	8	4	4	<0.06	16	16	16	<0.06	0.5	0.5
35	>256	>64	64	<0.06	0.25	<0.06	4	<0.06	4	<0.06	<0.06
36	2	16	4	<0.06	<0.06	>64	2	2	1	0.25	0.125
37	<0.25	1	2	<0.06	<0.06	0.5	0.5	8	0.5	<0.06	<0.06
38	>256	2	<0.06	0.5	2	>64	4	4	2	8	4
39	1	1	2	0.5	<0.06	8	1	0.5	<0.06	<0.06	<0.06
40	<0.25	8	8	2	<0.06	4	2	4	<0.06	0.25	0.25
41	<0.25	<0.06	<0.06	0.5	0.5	<0.06	<0.06	2	<0.06	1	<0.06
42	32	2	0.5	4	0.125	>64	8	>64	8	0.5	0.125
43	<0.25	<0.06	<0.06	2	<0.06	16	0.5	8	<0.06	<0.06	<0.06
44	<0.25	<0.06	<0.06	0.5	<0.06	16	<0.06	4	<0.06	<0.06	<0.06
45	<0.25	2	<0.06	1	0.5	>64	<0.06	64	4	0.5	0.5
46	32	8	0.125	<0.06	0.5	4	<0.06	32	<0.06	2	<0.06
47	16	<0.06	<0.06	<0.06	0.125	0.5	<0.06	16	<0.06	0.5	0.125
48	<0.25	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	2	<0.06	4	<0.06	<0.06	<0.06
49	<0.25	32	<0.06	16	<0.06	64	<0.06	32	8	0.5	0.5
50	>256	<0.06	<0.06	8	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
51	16	8	32	64	1	>64	8	>64	16	2	1



Morfoslin	Seftriakson	Sefotaksim	Seftazidim	İmipenem	Gentamisin	Tobramisin	Netilmisin	Amikasin	Ofloksasin	Siprofloksasin
<0.25	<0.06	0.125	1	0.125	>64	64	>64	32	1	<0.06
8	<0.06	0.25	2	0.5	>64	>64	4	1	1	1
>256	>64	0.5	>64	0.25	>64	4	2	2	0.5	0.125
<0.25	8	8	16	0.5	2	4	4	<0.06	2	1
<0.25	<0.06	0.5	<0.06	<0.06	2	<0.06	<0.06	0.5	<0.06	<0.06
<0.25	<0.06	<0.06	<0.06	1	2	<0.06	0.5	16	1	<0.06
<0.25	<0.06	8	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.5	0.125
128	8	1	32	0.5	>64	4	<0.06	>64	32	1
1	>64	>64	4	<0.06	>64	2	2	64	1	0.5

#### 4.6.2 İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının $MIK_{50}$ ve $MIK_{90}$ değerleri, antibiyotiklere direnci

Tablo 4.8; antibiyotik hassasiyeti çalışılan *P.aeruginosa* suşlarında hesaplanan  $MIK_{50}$  ve  $MIK_{90}$  değerlerini göstermektedir.

Çalışılan antibiyotiklerden seftriakson, sefotaksim, seftazidim, tobramisin, amikasin, imipenem ve siprofloksasin için hesaplanan  $MIK_{90}$  değerleri NCCLS kriterlerinde belirtilen (Tablo 3.1) duyarlılık sınırına eşit veya daha düşük bulunarak duyarlı kabul edilmiştir. Diğer antibiyotiklerde hesaplanan  $MIK_{50}$  değeri duyarlı olarak değerlendirilirken  $MIK_{90}$  için hesaplanan değerlere göre dirençli kabul edildi.

**Tablo 4.8 :** Çalışılan antibiyotikler için *P. aeruginosa* suşlarının MIC<sub>50</sub> ve MIC<sub>90</sub> değerleri

Antibiyotik	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Mezlosilin	1	>256
Seftriakson	1	32
Sefotaksim	2	64
Seftazidim	1	32
İmipenem	0.125	1
Gentamisin	4	>64
Tobramisin	1	16
Netilmisin	4	>64
Amikasin	1	32
Ofloksasin	0.5	16
Siprofloksasin	0.125	2

*Pseudomonas aeruginosa*'nın; en duyarlı olduğu antibakteriyel ilaçların imipenem ve kinolon grubu (Ofloksasin ve siprofloksasin) olduğu tesbit edildi. En dirençli olduğu antibiyotik ise gentamisin (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9:** Çalışılan antibiyotikler için *P. aeruginosa*'nın hassasiyet sonuçları

Antibiyotik	Duyarlı %	Az Duyarlı %	Dirençli %
Mezlosilin	63.7	--	36.6
Seftriakson	86.6	5.0	8.4
Sefotaksim	66.7	18.3	15.0
Seftazidim	80.0	6.7	13.3
İmipenem	98.3	1.7	0.0
Gentamisin	53.4	3.3	43.3
Tobramisin	73.4	15.0	11.6
Netilmisin	70.0	3.3	26.7
Amikasin	85.0	6.7	8.3
Ofloksasin	86.7	1.7	11.6
Siprofloksasin	90.0	1.7	8.3

## 5. TARTIŞMA

### 5.1 Pseudomonas cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı

Pseudomonas cinsi bakteriler artan sanitasyon imkanları ve gelişen antibiyotik tedavisi protokollerine rağmen hastanelerden yapılan kültürlerde sıklıkla izole edilmektedir (3,5,9,25). Bununla beraber her bölge için izolasyon oranları farklılık göstermektedir. Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda; yatan hasta örneklerinde Pseudomonas bakterilerinin izolasyon oranlarının %3-16 arasında olduğu bildirilmiştir (4,22-25,36-43). Yaptığımız çalışmada Pseudomonas'ların tüm bakteriler arasında izolasyon oranı %7.88 ve tüm materyallerde bulunma oranı %2.58 idi (Tablo 4.1).

*Pseudomonas aeruginosa*; Pseudomonas genusundaki bakteriler içinde en sık izole edilen türdür (4,5,9,25,43,44). Yurt dışında konvensiyonel yöntemlerle yapılan çalışmalardan alınan sonuçlara göre Pseudomonas genusu içinde *Pseudomonas aeruginosa* bulunma sıklığı %87-95 arasında saptanmıştır (3,9,25,26,37). Çalışmamızda bulunan %91.67 oranı ülkemizden bildirilen Şenol ve ark. (%73) ile Uzun ve ark.'nın (%76) oranlarından yüksektir (45,46). Bulduğumuz *Pseudomonas aeruginosa* oranı yurt dışından bildirilen çalışmalarla uyum göstermektedir. Holmes,B.'nin yapmış olduğu geniş çalışma serilerinde *P. cepacia* oranı %4.0; *P. stutzeri* oranı %2.8 olarak bulunmuştur (47,48). Verilerimiz bu değerler ile benzerdir (Sırasıyla; %5.21, %1.04).

Pseudomonas cinsi bakterilerin virulans özellikleri, kolonizasyon ve infeksiyonun surveyansı yönünden önemlidir (2,47-53).

## 5.2 Pseudomonas cinsi bakterilerin izolasyon yerlerine dağılımı

Yaptığımız çalışmalarda Pseudomonas izole edilen örnekler arasında trakeal aspirasyon ve balgam örnekleri ilk iki sıradaydı. Virülansta etkin olan pilus varlığı, elastolizis enzimleri ve diğer proteazlar dokularda erozyona yol açmaktadır. Erozyon, bakteri adherensini kolaylaştırmaktadır (17,54,55). Pilus yoluyla adherens; immun sistemi baskılanmış hastaların üst solunum yollarına ve hasar görmüş alt solunum yolu epitellerine kolonizasyonda önemlidir. Piliye bağlı tutunma üst solunum yollarında, alginata bağlı tutunma hasar gören mukosilier aktivitenin bulunduğu alt solunum yollarında belirgindir (17). Mody ve ark. ile Raoof ve ark.'nın çalışmaları özellikle üst solunum yolu ve akciğerde *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonunun etyopatogenezisini açıklamaktadır (56,57). Hastane ortamında, yardımcı tıbbi donanımın (airway, trakeostomi kanülü vb) solunum yollarında sıklıkla kullanılması da Pseudomonas cinsi bakterilerin kolaylıkla infeksiyon yapmasına yol açmaktadır. Bu nedenlerle trakeal aspirasyon ve balgam örneklerinden yapılan Pseudomonas izolasyonları, enfeksiyon öncesinde kullanılan araçların, Pseudomonas kolonizasyonunu kolaylaştırdığını düşündürmektedir (15,16,54,58,59). Ancak Pseudomonas pnömonisinde çevresel faktörlerinde önemli olabildiği, randomize Pseudomonas DNA analizleri ile gösterilmiştir (60). Pseudomonas genusu bakteriler; laboratuvara gönderilen örnekler arasında en sık trakeal aspirasyon ve balgamdan izole edilmişlerdir. (Tablo 4.3, Tablo 4.3.1, Tablo 4.3.2). Bu örneklerden yapılan izolasyonlar istatistiksel anlam taşımaktadır ( $p < 0.001$ ). Shaberg ve ark. ile Fagon ve ark.'nın çalışmalarında nozokomiyal pnömonilerde en yaygın etkenlerin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* olduğu belirtilmiştir (61,62). Pseudomonas bakterileri; trakeal aspirasyon örneklerinden yapılan izolasyonlarda *Staphylococcus* türlerinden sonra ikinci, balgam örneklerinden yapılan izolasyonlarda ise *Streptococcus* ve

*Staphylococcus* türlerinden sonra üçüncü sıradaydı. Yurdumuzda yapılan benzer çalışmalarda solunum sistemi örneklerinde *Pseudomonas* türlerini Şentürk ve ark. %8.5, Karabiber ve ark. ise %2.25 olarak bildirmişlerdir (63,64). Şenol ve ark.'nın bildirdiği balgamdan izolasyon oranı %14.5, bizim oranımızdan (%25.0) düşüktür (45).

*Pseudomonas* cinsindeki bakteriler, pü'den izole edilen patojen bakteriler arasında Stafilokok ve enterik bakterilerden sonra üçüncü sırada yer almaktaydı. Çevresel ortamlarda kolaylıkla bulunabilen *Pseudomonas*'lar ciltte de kolonize olabilirler. Deri ve mukozal bütünlüğün bozulması sonucu mavi-yeşil irinle karakterli enfeksiyonlara yol açarlar. Burada primer bulaşma yolu, ciltte ve çevrede bulunan *Pseudomonas*'lardır. Ciltte subkutan nodüller, derin abseler, sellülit, veziküler ve püstüler lezyonlar, büller ve nekrotizan fasiit oluşturur (25). *P. aeruginosa*'nın ciltte yapmış olduğu klinik, ektima gangrenozum adını alır (65,66). Çalışmamızda pü'lerden *Pseudomonas* izolasyonu istatistiksel anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3, Tablo 4.3.3). Pü örneklerinden *Pseudomonas aeruginosa* izolasyon sıklığını Twun-Danso K ve ark. %13.0, Dibb WL %22.1 olarak bildirmişlerdir (67,68). Bu oranlar bizim sonuçlarımıza benzerdir (%13.1). Şentürk ve ark.; pü kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakteriler arasında en sık etkeni *P. aeruginosa* (%29) olarak bulmuşlardır (63). Sivrel ve ark. yaralardan %13.1 oranında *P. aeruginosa* izolasyonu yapmışlardır (69). Şenol ve ark. *Pseudomonas* izolasyonlarının %34.4'ünü pü örneklerinden yapmışlardır (45). Bu, bizim oranlarımıza benzerdir (%32.8). Bölgemizden yapılan çalışmada; Sarıgül ve ark. yaradan *P. aeruginosa*'yı 1995 ve 1996 yıllarında infeksiyon izolatı olarak %16 ve %19 oranlarında bildirmişlerdir (70). Bu sonuçlar verilerimize (%13.2) yakındır.

Kateter enfeksiyonuna yol açan bakterilerin çoğunluğu cilt florasını oluşturan ve/veya ciltte kolonize olabilen çevresel bakterilerdir. Bu tip

enfeksiyonlar genellikle immünsüpresyonu olan hastalarda görülmektedir. *Pseudomonas* ların virülans özellikleri, kateter kolonizasyonunda önemlidir (2,15,16,71). Özellikle *P. aeruginosa* ve *P. pickettii* ile kontamine infüzyon sıvılarının verilmesi ile kateter enfeksiyonlarına bağlı tablolar oluşmaktadır. Daha nadir görülmekle birlikte son yıllarda *P. putida*, *P. mesophilica* ile oluşan kateter enfeksiyonları bildirilmektedir (71). Çalışmamızda; kateter örneklerinden *Pseudomonas* türlerini dördüncü sırada izole ettik. Bu izolasyon istatistiksel anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3, Tablo 4.3.4). Kateter kültürlerinden Franceschi D ve ark.'nın rapor etmiş olduğu %8.4 *P. aeruginosa* izolasyon oranı bizim sonucumuza yakındır (%10.5) (72). Karabiber ve ark. gram negatif bakteriler arasında *P. aeruginosa*'nın kateter enfeksiyonlarında sıklığını %2.03 ile dördüncü sırada bulmuşlardır (64). Bu değer bizim oranımızdan düşüktür (Tüm bakteriler arasında %3.77).

*Pseudomonas* bakterileri fırsatçı ve iyatrojenik idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Sonda gibi yabancı cisim bulunması, prostat hiperplazisi sonucu obstrüksiyon meydana gelmesi, hijyenik şartlara uymama veya yapısal anomalilerin bulunması, *Pseudomonas*'ların idrar yollarında bulunmasını kolaylaştırmaktadır (73). Yurtdışından yapılan çalışmalarda Wu JJ ve ark. idrardan yapılan izolatlarda %4.2 - 13.2, Fukuchi D. %5-8 oranları arasında bulunduğunu bildirmişlerdir (74,75). Bizim oranımız (%7.0) bu veriler ile uyumludur. *Pseudomonas aeruginosa* izole edilen örnekler arasında idrar örneği oranını Srifuenfung ve ark %15.1, Grigis ve ark. %34.1 olduğunu belirtmişlerdir (76,77). Bizim sonucumuz bu değerler arasındadır (%24.0). Şenol ve ark. ile Karabiber ve ark. *Pseudomonas* izolasyonunu en sık idrardan (%41.66 ve %55.05) yapmışlardır (45,64). Buldukları oranlar bizim bulduğumuz izolasyon oranından (%24.0) yüksektir. İdrar izolatları arasında *Pseudomonas* oranları Ulusoy ve ark. tarafından %12, Parlak ve ark. tarafından

%11 olarak rapor edilmiştir (78,79). Bizim oranımız (%7.0) bildirilen çalışmalardan düşük, Balcı ve ark.'nın bildirdiği oranlardan (%1.9) yüksektir (80). Çalışmamızda idrar örneklerinden yapılan izolasyonlar istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 4.3; Tablo 4.3.5).

Çalışmamızda kan kültüründen izole edilen bakteriler arasında *Pseudomonas*'lar 6. sırada yer almaktadır (Tablo 4.3, Tablo 4.3.6). Kullanılan sistem (Bact/Alert), bakterilerin dış ortama vermiş olduğu CO<sub>2</sub>'in kültür şişesinin dibinde renk değişimine yol açması temeline dayalı bir yöntemdir. Nonfermentatif bakteriler ve bu grubun içinde bulunan *Pseudomonas* genusu dış ortama az miktarda CO<sub>2</sub> çıkarmaktadır (81). Bu nedenle yanlış negatif sonuçlar alınarak, *Pseudomonas* izolasyonunda azda olsa değişiklik meydana getirmiş olabilir. Çalışmamızda kan kültürlerinden *Pseudomonas* izolatları tüm örnekler arasında altıncı sırada olup, kan kültürlerinde izole edilen patojen bakteriler arasında yedinci sıradadır. Yurt dışından yapılan çalışmalarda bakteriyemilerden *Pseudomonas* izolasyonunu Cockerill ve ark. sekizinci sırada (%3.6), Couilliod ve ark. altıncı sırada (%4.8), Vallés J ve ark. %7.5 oranında bildirmişlerdir (82-84). Bu oranlar bizim verilerimizden yüksektir (%2.7). Srfuengfung ve ark.'nın saptamış olduğu *P. aeruginosa*'nın klinik örnekler arasında kandan %4.3 izolasyon oranı bizim sonuçlarımıza (%3.7) yakındır (76). İzolasyon kaynaklarının dağılımına göre kandan %3.6 izolasyon oranı ülkemizden bildirilen diğer çalışmaların sonuçlarına yakındır (45,64). Kan kültürü izolasyonları içinde *Pseudomonas* izolasyonunu Tünger ve ark. %8, Tuncer ve ark. %15.2 olarak bildirmişlerdir (85,86). Bu değerler bizim izolasyon oranımızdan (%2.7) yüksektir. Kan kültürlerinden yapılan izolasyon sıklığı istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3; Tablo 4.3.6).

*Pseudomonas* genusu bakteriler geçici boğaz florasında kolonize olarak bulunabilirler ve infeksiyon etkeni kabul edilmezler. Ancak yapısal anomaliler

immünsüpresyon bulunması durumunda infeksiyon etkeni kabul edilebilirler (33). Bu nedenle çalışmamızda sadece immünsüprese hastalardan izole edilen *Pseudomonas*'lar değerlendirilmeye alınmıştır. Boğaz kültürlerinden yapılan izolasyonlar tüm örnekler içinde istatistiki anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3, Tablo 4.3.7).

Endojen bulaşmaların haricinde peritonit etkenlerinin en önemli bulaşma yolu, günümüzde sıklıkla kullanılmakta olan sürekli ambulatuvar peritoniyalizidir (87). Peritonit etyolojisinde cilt florası ve çevresel bakteriler sıklıkla infeksiyon nedenidir. Ancak giriş yerinin kısıtlı olmasından ve immünsüpresyon düzeyinin diğer hastalara göre nispeten daha az olması nedeniyle, *Pseudomonas* generisi bakteriler az izole edilmektedir. Laparotomi sırasında peritoneal sıvıdan izole edilen bakteriler arasında *P. aeruginosa* oranı Solomki ve ark. tarafından %14.8 olarak belirtilmiştir (88). Çalışmamızda bulunan izolasyon sıklığı (%0.8) istatistiki anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3, Tablo 4.3.8).

*Pseudomonas*'lar dışkıdan sıklıkla izole edilmektedirler. Barsak florasında geçici kolonizasyon oluşturdıklarında infeksiyon etkeni kabul edilmezler. Murty ve ark, yatış sürecinde gelişen kolonizasyon nedeniyle hastanede yatan %10.8 hastanın dışkı kültürlerinden *Pseudomonas aeruginosa* izole etmişlerdir (89). İmmünsüprese hastalara eşlik eden dissemine pseudomonal infeksiyon, dışkı izolasyonlarının enterit etkeni olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Dışkı örneklerinden yapılan izolasyon sıklığı istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3; Tablo 4.3.9).



### 5.3 Pseudomonas cinsi bakterilerin izole edildikleri kliniklere dağılımı

Hastanelerden yapılan izolasyonlarda; izolasyonun yapıldığı kliniğin özellikleri sık karşılaşılan infeksiyon etkenlerinin farklı oluşuna yol açmaktadır. İmmünsüprese hastaların bulunduğu veya vücutta yardımcı medikal aletlerin sıklıkla kullanıldığı kliniklerde Pseudomonas izolasyonuna daha sık rastlanmaktadır (22,23,25,90). Solunum yolları ile ilgili materyallerin gönderildiği Kulak-Burun-Boğaz (KBB), göğüs hastalıkları, reanimasyon ve dahiliye yoğun bakım bölümlerinde yapılan Pseudomonas izolasyonu istatistiki anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.4). Bu bölümlerde sıklıkla yardımcı alet (airway, kanül vb) kullanılmakta ve bu nedenle kolonizasyona sık rastlanmaktadır. KBB, reanimasyon ve dahiliye yoğun bakım (DYB) kliniklerinde Pseudomonas'lar virülans özelliklerinden dolayı dış kulak, idrar yolu ve sistemik infeksiyonlara yol açmaktadırlar (4,25,90-93).

Yardımcı medikal aletlerin sıklıkla kullanıldığı ve hastanın uzun süre kaldığı nöroşirurji (kateter, airway vb), üroloji(sonda vb), ortopedi (protez vb) ve genel cerrahi (diren vb) klinikleri de hastane kaynaklı bakteri infeksiyonları için uygun bir ortam sağlamaktadır. Bu kliniklerde yatan hastalarda operasyon ve/veya travma nedeni ile gelişen hafif immunsüpresyon ve muhtemel epitel erozyonu, Pseudomonas'ların virülans faktörleri yardımı ile kolayca bulaşabilmelerini ve gönderilen materyallerden sık izolasyonunu sağlamaktadır (17,18,91). Çalışmamızda bu kliniklerden istatistiki anlamlı izolasyon yapılmıştır (Tablo 4.4).

#### 5.4 Pseudomonas türlerinin izolasyon örnek ve kliniklerine dağılımı

Pseudomonas türlerinin izolasyon kaynaklarına ve izole edildikleri kliniklere göre dağılımını incelediğimizde en sık izole edilen tür *P. aeruginosa* idi. Yapılan çalışmalarda da en sık izole edilen tür *P. aeruginosa*'dır (4,5,9,25,43,44). *P. aeruginosa* sıklıkla yoğun bakım ve immünsüprese hastaların tedavi edildiği ünitelerden izole edilmektedir (4,22-25,92-95). Çalışmamızda izole edilen *P. aeruginosa*'nın izolasyon yerleri ve klinikleri bu özelliklerle uyum göstermektedir (Tablo 4.5, Tablo 4.6).

*Pseudomonas cepacia*; immünsüprese hastaların solunum yollarını etkileyen sistemik hastalıklarda (Sistik fibroz, vb.) infeksiyon etkeni ve farmasötik endüstride kontaminant bakteri olarak izole edilmektedir (3,9,49,96,97). İlk tanımlamaları 1950 yılında Burkholder tarafından yapılan *P. cepacia* normalde düşük virülanslı bir bakteridir (47,49). Son zamanlarda genomik çalışmalarla *Pseudomonas* genusundan ayrılarak *Burkholderia cepacia* ve *Stenotrophomonas cepacia* olarak da adlandırılmaktadır (10,11). *Pseudomonas cepacia* kan kültürleri, solunum sistemi örnekleri, idrar ve kontamine dezenfektanlardan üretilmiştir. *P. cepacia* izolasyon oranını, Holmes B. %4.0, Suzuki Y ve ark. %3.1 olarak bulmuşlardır (49,98). Çalışmamızda yapılan 10 *P. cepacia* izolasyonunun sekizi reanimasyon, nöroşirürji, DYB gibi servislerde uzun süreli yatan hastaların solunum sistemi, idrar ve kateter örneklerinden izole edilmiştir. Bulmuş olduğumuz oran (%5.21), Holmes B'nin yaptığı çalışmalarda bulunduğu orana yakındır (Tablo 4.5, Tablo 4.6). Ülkemizden Şenol ve ark. nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilen *Pseudomonas* türleri arasında *P. cepacia* oranını %1 olarak bildirmişlerdir (45).

*Pseudomonas putida*; doğal ortamlarda sıklıkla bulunabilen, biyoteknoloji ve biyoekolojide faydalanılan bir bakteridir (1). İnsanlarda normal orofarengeal florada bulunabilir ve fırsatçı patojen olarak infeksiyon sebebi

olabilir. *P. putida* kan, kateter, balgam, eklem sıvısı, peritoneal sıvı, idrar yolu ve yara infeksiyonlarından izole edilmiştir (71,99-102). Çalışmamızda *P. putida* izolasyonları mayor travma nedeniyle sürekli immünyetmezliği bulunan hastaların olduğu dahiliye yoğun bakım ve göğüs-kalp-damar cerrahisi kliniklerinde, idrar ve balgam örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 4.5, Tablo 4.6). Yang CH, *P. putida* izolasyonlarını en sık idrar (%48) ve balgamdan (%24) yapıldığını rapor etmiştir (102). Suzuki Y ve ark, *P. putida* izolasyon oranını %1.1 olarak bildirmiştir (98). Şenol ve ark. ile Köroğlu ve ark. *P. putida* izolasyonlarını %1 ve %0.96 oranlarında bildirmişlerdir. (45,102). Bu çalışmalar bizim sonuçlarımıza uygundur (%1.04).

*Pseudomonas stutzeri*; 1895'den beri patojen olarak tanımlanan bir bakteridir (48). Yapılan çalışmalarda idrar, kan kültürleri, solunum sistemi örnekleri ve yaradan izole edilmiştir (48,50,104-106). Holmes B.'nin yaptığı geniş çalışma serilerinde *P. stutzeri* izolasyon oranını %2.0 olarak bildirilmiştir (48). Ülkemizde Şenol E. ve ark. ile Köksal F. ve ark. yaptıkları çalışmalarda *Pseudomonas* türleri arasında *P. stutzeri* oranını %11 ve %2.85 olarak bildirilmiştir (45,107). Bu oranlar bizim sonuçlarımızdan (%1.04) yüksektir. Yaptığımız çalışmada izolasyonlar; immunsavunması zayıf bebeklerin bulunduğu yenidoğan kliniğinden gönderilen idrarlardan yapılmıştır.

*Pseudomonas vesicularis*; özellikle nemli çevresel ortamlarda ve su rezervuarlarında bulunan bir bakteridir. Hastalara dezenfektan solüsyonları gibi kontamine materyal kullanımı ile bulaşabilmektedir (9). *P. vesicularis*'in neden olduğu cilt enfeksiyonları, genital enfeksiyonlar ve bakteriyemi bildirilmiştir (108-110). *P. vesicularis* izolasyonu genel cerrahi servisinde yatan bir hastanın cerrahi kesisinde oluşan pü'den yapılmıştır (Tablo 4.5, Tablo 4.6). Köroğlu ve ark %0.96 oranında *P. vesicularis* izolasyonu bildirmişlerdir (103).

*Pseudomonas mendocina*; genel olarak çevresel ortamlarda sıklıkla bulunan, biyoteknolojide özellikle aljinat ekzosentezi için kullanılan bir bakteridir (111). Literatürde, Aragon MR. ve ark. tarafından infektif endokardit etkeni olarak bildirilmiştir (112). Çalışmamızda *Pseudomonas mendocina* İç Hastalıkları kliniğinde yatmakta olan bir hastanın periton kültür örneğinde üretilmiştir (Tablo 4.5, Tablo 4.6).

### 5.5 *Pseudomonas aeruginosa*'nın antibiyotiklere direnci

Bakterilerin antibiyotik duyarlılığını incelemek için kullanılan en hassas yöntem minimal inhibitör konsantrasyon(MIK)'unu tayin etmektir. Bu yöntem özellikle endokardit, menenjit, osteomyelit ve septisemi gibi ciddi enfeksiyonlara karşı etkin mücadelenin gerekli olduğu durumlarda daha çok önem kazanmaktadır (9,35).

Antibakteriyel bir ilacın, dokuda veya kanda ulaştığı konsantrasyon önemlidir. İlacın optimal tedavi ile ulaşılan kan veya doku konsantrasyonu o ilaç için "breakpoint" değerini oluşturmaktadır (35). Antibiyotiğin; incelenen bakteri suşlarının %50'sine etkisi "breakpoint" seviyesinden düşükse suş antibiyotiğe duyarlı kabul edilmektedir. Bu nedenle infeksiyöz hastalıklarda, etken bakterinin sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılığının incelenmesinde MIK testi uygulanmakta ve MIK<sub>50</sub> değeri hesaplanmaktadır.

## 5.5.1 $\beta$ -laktam halka taşıyan antibiyotikler

### 5.5.1.1 Üreidopenisilinler

Üreidopenisilinler; kullanılmalarına bağlı olarak zaman içinde önemli ölçüde direnç gelişmiş antipsödomonal penisilinlerdir. Ülkemizde kullanılan üreidopenisilinler mezlosilin, piperasilin, tikarsilin ve karbenisilindir. Bakteriler bu antibiyotiklere aralarında çapraz direnç göstermektedirler. Mezlosilin ve piperasilin *Pseudomonas* infeksiyonların tedavisinde ilk kullanılan preparatlardandır. Piperasilin hasta kullanım maliyeti en düşük olan üreidopenisilindir (113). Ülkemizde yeni kullanılmaya başlanan tikarsilin, aynı zamanda beta-laktamaz inhibitör ile kombine edilmiştir. Karbenisilin, idrarda aktif molekül halde bulunması nedeniyle sadece idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmakta ve bu nedenle idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen suşlar için antibiyogramda yer almaktadır (35). Ayrıca, karbenisilin *Pseudomonas*'ların yaptığı ve virülansta önemli bir etken olan alginat sentezini *invivo* olarak inhibe etmektedir (1,111). Sadece bir üreidopenisiline karşı yapılan duyarlılık testinin aynı grupta olan diğer antibiyotiklerinde duyarlılık durumunu gösterdiği kabul edilmektedir (35). Üreidopenisilinler için kullanım sıklığına bağlı olarak farklı bölgesel direnç oranları tesbit edilmiştir (Tablo 5.1).

**Tablo 5.1:** Son yıllarda *P. aeruginosa* suşlarında mezlosilin için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref.	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
Köksal ve ark, 1990	(114)	DD	Trabzon	44
Usluer ve ark, 1993	(115)	DD	Eskişehir	84
Günseren ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	53.7
Koçoğlu ve ark, 1994	(117)	DD	Sivas	41.1
Çöplü ve ark., 1995	(118)	MIK	Ankara	73
Köksal ve ark, 1995	(107)	DD	İstanbul	67
Töreci ve ark, 1995	(119)	DD	İstanbul	48
Köksal ve ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	73
Durmaz ve ark, 1997	(121)	DD	Malatya	68
Kaleli ve ark, 1997	(122)	DD	Eskişehir	67
Çalışmamız, 1997		MIK	Antalya	36.6

Bulmuş olduğumuz sonuçlar ülkemizden rapor edilen diğer direnç oranlarından düşüktür. Hastanemizden daha önce rapor edilen sonuca göre ise direnç oranlarında azalma olmuştur (116). Bu durum; gelişen direnç nedeniyle mezlosilin'in hastanemizde nispeten daha az kullanılmış olmasıyla açıklanabilir. Dohar ve ark. yaptıkları çalışmalarda mezlosilin direncinin zamana bağlı ve bölgesel olarak çok farklılıklar gösterdiğini (%10 ile %82 arasında direnç oranı) bildirmişlerdir (123).

### 5.5.1.2 Sefalosporinler

3. kuşak sefalosporinler genel olarak gram negatif mikroorganizmaların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam antibiyotiklerdir. Pekçok yayında kısıtlı kullanım önerilmesine rağmen, bölgesel olarak yaygın ve sürekli kullanılması bu grup antibiyotiklere direnç gelişmesine yolaçmıştır. Yapısal benzerliklerin bulunması nedeni ile 3.kuşak sefalosporinlere çapraz direnç gelişmektedir. NCCLS önermelerinde bu grup antibiyotiklerden herhangi biri ile yapılan antibiyotik duyarlılık testinin, grubun diğer üyelerinin antibiyogram profilini yansıttığı belirtilmektedir (35). Ancak bölgesel olarak aynı grup içinde bulunan antibiyotiklerin farklı sıklıkta kullanılmaları, az da olsa aynı kuşak sefalosporinlere karşı farklı antibiyogram profillerine sahip suşların bulunabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde *P.aeruginosa* için 3. kuşak sefalosporinlere karşı saptanan direnç oranları Tablo 5.2-5.4'de gösterilmiştir.

Tablo 5.2: Son yıllarda *P.aeruginosa* suşlarında seftriakson için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
... ve ark, 1993	(115)	DD	Eskişehir	88
...eren ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	33.9
...biber ve ark, 1994	(64)	DD	Ankara	73.12
...oğlu ve ark, 1994	(117)	DD	Sivas	56.5
...ksal ve ark, 1995	(107)	DD	İstanbul	89
...deniz ve ark, 1995	(124)	MIK	İstanbul	77
...ksal ve ark, 1996	(121)	DD	İstanbul	90
...anlıdağ ve ark, 1996	(125)	DD	Sivas	49
... ve ark, 1996	(126)	DD	Samsun	54
...ücesoy ve ark, 1996	(127)	MIK	İzmir	76
...rmaz ve ark, 1997	(120)	DD	Malatya	71
...eli ve ark, 1997	(122)	DD	Eskişehir	76
...alışmamız, 1997		MIK	Antalya	8.4

Tablo 5.3: Son yıllarda *P.aeruginosa* suşlarında sefotaksim için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref.	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
...nseren ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	39
...oğlu ve ark, 1994	(117)	MIK	Sivas	90.3
...zun ve ark, 1995	(46)	MIK	İstanbul	95
...öksal ve ark, 1995	(107)	DD	İstanbul	89
...öplü ve ark., 1995	(118)	MIK	Ankara	68
...reci ve ark, 1995	(119)	DD	İstanbul	36
...deniz ve ark, 1995	(124)	MIK	İstanbul	87
...öksal ve ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	89
...anlıdağ ve ark, 1996	(125)	DD	Sivas	45
...as ve ark, 1996	(126)	DD	Samsun	50
...ücesoy ve ark, 1996	(127)	MIK	İzmir	55
...kocagöz ve ark, 1996	(128)	DD	Ankara	76
...urmaz ve ark, 1997	(121)	DD	Malatya	73
...alışmamız, 1997		MIK	Antalya	15.0

**Tablo 5.4:** Son yıllarda *P. aeruginosa* suşlarında seftazidim için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
Erdenoğlu ve ark, 1992	(129)	MIK	Ankara	32
Kaptan ve ark, 1992	(130)	DD	İzmir	20
Günseren ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	8.9
Karabiber ve ark, 1994	(64)	DD	Ankara	20
Baran ve ark, 1994	(131)	DD	İzmir	6
Uzun ve ark, 1995	(46)	MIK	İstanbul	16
Köksal ve ark, 1995	(107)	DD	İstanbul	40
Erdeniz ve ark, 1995	(124)	MIK	İstanbul	30
Köksal ve ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	48
Şanlıdağ ve ark, 1996	(125)	DD	Sivas	50
Nas ve ark, 1996	(126)	DD	Samsun	32
Yücesoy ve ark, 1996	(127)	MIK	İzmir	38
Kocagöz ve ark, 1996	(128)	DD	Ankara	24
Tuncer ve ark, 1996	(132)	MIK	Ankara	24
Mehr ve ark, 1996	(133)	DD	İzmir	12.1
Berктаş ve ark, 1996	(135)	DD	Van	10
Gürler N ve ark, 1996	(136)	DD	İstanbul	8
Ünal, 1996	(137)	DD	Ankara	46
Kaygusuz ve ark, 1996	(138)	DD	İstanbul	15
Durmaz ve ark, 1997	(121)	DD	Malatya	36
Kaleli ve ark, 1997	(122)	DD	Eskişehir	27
Yüce ve ark, 1997	(134)	MIK	İzmir	15
Özgenç ve ark, 1997	(139)	MIK	İzmir	23
Çalışmamız, 1997		MIK	Antalya	13.3

Ülkemizde bölgeler arasındaki farklı ilaç kullanım yöntemleri nedeniyle özellikle birbirlerine kimyasal olarak benzeyen sefalosporin antibiyotiklerin arasında dahi farklı direnç profillerinin oluştuğunu görmekteyiz (Tablo 5.2-5.4). Çalışmamızda seftriakson ve sefotaksim için bulmuş olduğumuz değerler ülkemizde genel olarak bulunan değerlerden daha düşüktür. 3.kuşak sefalosporinler arasında *P. aeruginosa*'ya en etkili antibiyotik seftazidim'dir (25). Maliyetinin yüksek olması ve febril nötropenik hasta gibi hasta gruplarında, son ilaç olarak saklanma eğilimi nedeni ile kullanımını nispeten sınırlı kalmaktadır (25,140). Üniversitemiz hastanesinde seftazidim febril



ötrojenik hasta protokollerinde yer aldığından seftriakson ve sefotaksim kadar sık kullanılmaktadır. Bu nedenle seftazidime direncin (%13.3), seftriakson (%8.4) ve sefotaksim (%15.0) direncine yakın olduğunu düşünmekteyiz. Seftriakson için Erdeniz ve ark.'nın rapor etmiş oldukları  $MIK_{50}$  ve  $MIK_{90}$  değerleri (64 ve 128  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) bizim oranlarımızdan yüksektir (124). Sefotaksim için Rota S tarafından rapor edilen oranlar ( $MIK_{50}$  ve  $MIK_{90}$  oranları sırasıyla 8 ve 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) bizim sonuçlarımıza daha yakındır (141). *P.aeruginosa* için seftazidim'in etkinliği Yüce ve ark. tarafından  $MIK_{50}$  ve  $MIK_{90}$  değerleri 1 ve >256  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Tuncer ve ark. tarafından  $MIK_{50}$  ve  $MIK_{90}$  değerleri 1 ve 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  olarak bildirilmiştir (132,134). Bulmuş olduğumuz  $MIK_{90}$  değeri bu çalışmaların sınırları arasında bulunmaktadır. Yurtdışından yapılan çalışmalarda Hancock REW, James PA ve Watanabe NA tarafından seftriakson ve sefotaksim'in *P.aeruginosa* için  $MIK_{50}$  ve  $MIK_{90}$  değerlerinin 32-128  $\mu\text{g}/\text{ml}$  sınırlarında olduğu bildirilmektedir (139,142,143). Jones RN, *P.aeruginosa*'nın seftotaksime direnç oranını Almanya'dan %43.9 ve İtalya'dan %8.5 olarak bildirmiştir (144). Seftazidim için  $MIK_{90}$  oranını James PA ve ark. 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Kessler RE ve ark. 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Glupczynski ve ark. 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  olarak bildirmişlerdir (142,145,146). Bu değerler bulmuş olduğumuz  $MIK_{90}$  değerinden düşüktür (32  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).

### 5.5.1.3 Karbapenemler

İmipenem; karbapenem grubu antibiyotikler içinde kliniklerde en sık kullanılan antibiyotiktir. 1990 yılında Türkiye'de kullanılmaya başlanmış ve zaman içinde kullanım sıklığına bağlı olarak direnç gelişmiştir. İmipenem nisbeten yeni bir antibiyotik olması nedeni ile ilgi çeken ve kontrollü çalışmalarla direnç gelişimi takip edilen bir antibiyotiktir.

NCCLS önerileri uyarınca imipenem *P. aeruginosa*'da en son kullanılacak ilaçlardan biri olduğundan kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle kısıtlama protokolleri olan birimlerde, bu ilaca karşı direnç gelişimi olmamakta veya en azından bir seyir takip etmektedir. Tablo 5.5'te belirtildiği gibi ülkemizde uygulamalardaki farklılıklar nedeniyle, nozokomiyal etken olarak izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının imipeneme duyarlılıkları farklılıklar gösterse de direnç gelişimi bugün için en az olan antibiyotiklerden birisidir.

**Tablo 5.5:** Son yıllarda *P. aeruginosa* suşlarında imipenem için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref.	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
Karabiber ve ark, 1994	(64)	DD	Ankara	7
Koçoğlu ve ark, 1994	(117)	DD	Sivas	0
Baran ve ark, 1994	(133)	DD	İzmir	1
Töreci ve ark, 1995	(119)	DD	İstanbul	0
Erdeniz ve ark, 1995	(124)	MIK	İstanbul	0
Zarakolu ve ark, 1995	(147)	MIK	Ankara	3
İris ve ark, 1995	(148)	DD	İstanbul	12
Çolak ve ark, 1995	(149)	DD	Antalya	13.31
Köksal ve ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	8
Nas ve ark, 1996	(126)	DD	Samsun	0
Kocagöz ve ark, 1996	(128)	DD	Ankara	13
Tuncer ve ark, 1996	(132)	MIK	Ankara	10
Mehr ve ark, 1996	(133)	DD	İzmir	18.7
Berктаş ve ark, 1996	(135)	DD	Van	1
Kaygusuz ve ark, 1996	(138)	DD	İstanbul	18
Çaylan ve ark, 1996	(150)	DD	Trabzon	16.5
Özgenç ve ark, 1996	(151)	MIK	İzmir	11
Kaleli ve ark, 1997	(122)	DD	Eskişehir	9
Yüce ve ark, 1997	(134)	MIK	İzmir	5.3
Gürler ve ark, 1997	(136)	DD	İstanbul	6
Çalışmamız, 1997		MIK	Antalya	0.0

**Tablo 5.5.1: Ülkemizde *P.aeruginosa*'ya imipenemin etkinliğini belirlemek için yapılan bazı çalışmalara göre MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri**

Çalışma	Ref	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Erdeniz ve ark, 1995	(124)	2	2
Zarakolu ve ark, 1995	(147)	2	8
Şenol ve ark, 1996	(45)		4
Yücesoy ve ark, 1996	(127)	4	>32
Tuncer ve ark, 1996	(132)	2	8
Özgenç ve ark, 1996	(151)		1
Yüce ve ark, 1997	(134)	1	8
Çalışmamız, 1997		0.125	1

Bizim çalışmamızda dirençli suş bulunamamıştır. Koçoğlu ve ark, Töreci ve ark ile Erdeniz ve ark.'nın çalışmalarında da kendi bölgelerinde dirençli suş bulunmamıştır (117,119,124). Ülkemizden Özgenç ve ark.tarafından bildirilen MİK<sub>90</sub> değerleri sonuçlarımıza benzerdir (121). Diğer çalışmalarda tesbit edilen MİK değerleri bizim değerlerimizden yüksektir (Tablo 5.5.1) Birbirlerinden farklı bölgelerdeki hastanelerinden bildirilen sonuçlar bölgelere özgü direnç gelişimi olduğunu göstermektedir. Hastanemizde kullanılan kısıtlı antibiyotik programına göre imipenem kullanımı infeksiyon kontrol komitesi iznine bağlıdır. Yurtdışından yapılan çalışmalarda da; raporların bildirildiği bölgelerin özellikleri (Hastanelerin bölgeye hizmet vermeleri veya lokal sağlık birimi olması gibi) nedeniyle %0-15 arasında imipenem direnci rapor edilmiştir (152-156).

### 5.5.2 Aminoglikozidler

Aminoglikozid antibiyotiklerin; farmakokinetik ve farmakotoksik özellikleri nedeniyle kanda ve dokulardaki seviyelerinin dikkatli takibi ve monitörizasyonu önerilmektedir (35). Aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç, adaptif ve enzimatik yoldan gelişmektedir. *Pseudomonas*'larda

amasına rağmen, tüm aminoglikozidler için çapraz direnç oluşmaktadır (157,158). *Pseudomonas*'larda aminoglikozidlere karşı en sık gözlenen adaptif direnç mekanizmaları ise asetilasyon ve adenilasyondur (157). Yapılan *in vivo* ve *in vitro* deneylerde *P. aeruginosa*'da aminoglikozid antibiyotiklerle ilk karşılaşmayı takiben adaptif direnç geliştiği gözlenmiştir. Bu dirençle değişik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Adaptif direnç, aminoglikozid olmayan diğer antibiyotiklere direnç görülmesine yol açabilmektedir (158,159). Aminoglikozid antibiyotiklerin uzun süreden beri kullanımında bulunmalarına ve diğer antibiyotiklere oranla ucuz olmalarına bağlı olarak direnç gelişmiştir (160). Bölgesel kullanım farklılıkları nedeni ile farklılık farkları oluşmuştur. Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda bu farklılıklar açıkça görülmektedir (Tablo 5.6-5.9). Krcméry; aminoglikozid antibiyotiklere direncin Orta Avrupa'da Batı Avrupa'dan daha fazla olduğunu belirtmiştir (161). Yurdumuzdan yapılan çalışmalarda Batı Avrupa verilerine göre daha yüksek oranda dirençli suş saptanmıştır.

**Tablo 5.6:** Son yıllarda *P. aeruginosa* suşlarında gentamisin için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
Ölünseren ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	18.7
Özdemir ve ark, 1993	(162)	DD	İzmir	46
Şarabiber ve ark, 1994	(64)	DD	Ankara	50.79
Köksal ve ark, 1995	(107)	DD	İstanbul	77
Ördeniz ve ark, 1995	(124)	MIK	İstanbul	43
Köksal ve ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	59
Nas ve ark, 1996	(126)	DD	Samsun	86
Yücesoy ve ark, 1996	(127)	MIK	İzmir	52
Kaygusuz ve ark, 1996	(138)	DD	İstanbul	46
Göral, 1996	(160)	MIK	Bursa	75
Koroğlu ve ark, 1997	(103)	DD	Malatya	40
Çalışmamız, 1997		MIK	Antalya	43.3

**Tablo 5.7:** Son yıllarda *P.aeruginosa* suşlarında tobramisin için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
Köksal İ ve ark, 1990	(114)	MIK	Trabzon	56.6
Isluer ve ark, 1993	(115)	DD	Eskişehir	35.8
Önseren ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	7.1
Özdemir ve ark, 1993	(162)	DD	İzmir	13
Çoçulu F ve ark, 1994	(117)	DD	Sivas	29.3
Özün ve ark, 1995	(46)	MIK	İstanbul	63
Köksal ve ark, 1995	(107)	DD	İstanbul	59
Çöplü ve ark.,1995	(118)	MIK	Ankara	77
Föreci ve ark,1995	(119)	DD	İstanbul	30
Köksal ve ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	51
Özal,1996	(160)	MIK	Bursa	64
Özaleli ve ark, 1997	(122)	DD	Eskişehir	36
Çalışmamız,1997		MIK	Antalya	11.6

**Tablo 5.8:** Son yıllarda *P.aeruginosa* suşlarında netilmisin için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
Isluer ve ark, 1993	(115)	DD	Eskişehir	71.4
Önseren ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	11.1
Özdemir ve ark, 1993	(162)	DD	İzmir	19
Özün ve ark, 1995	(46)	MIK	İstanbul	39
Köksal ve ark, 1995	(107)	DD	İstanbul	68
Çöplü ve ark.,1995	(118)	MIK	Ankara	73
Föreci ve ark,1995	(119)	DD	İstanbul	40
Köksal ve ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	44
Berktaş ve ark, 1996	(135)	DD	Van	5
Kaygusuz ve ark, 1996	(138)	DD	İstanbul	33
Köroçlu ve ark, 1997	(103)	DD	Malatya	29
Özgenç ve ark,1997	(139)	MIK	İzmir	42
Kocabeyoçlu ve ark, 1997	(163)	DD	İstanbul	24
Çalışmamız,1997		MIK	Antalya	26.7

Son yıllarda *P.aeruginosa* suşlarında amikasin için bildirilen direnç

		Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
ve ark, 1992	(129)	MIK	Ankara	30
ark, 1993	(162)	DD	İzmir	12
ve ark, 1994	(64)	DD	Ankara	7
ark, 1994	(117)	DD	Sivas	1.6
k, 1995	(46)	MIK	İstanbul	18
ark, 1995	(107)	DD	İstanbul	32
ark, 1995	(118)	MIK	Ankara	49
ark, 1995	(119)	DD	İstanbul	14
ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	26
, 1996	(126)	DD	Samsun	32
ve ark, 1996	(127)	MIK	İzmir	24
ve ark, 1996	(128)	DD	Ankara	17
ark, 1996	(132)	MIK	Ankara	13
6	(137)	DD	Ankara	49
ve ark, 1996	(138)	DD	İstanbul	15
ark, 1996	(150)	DD	Trabzon	24.1
6	(160)	MIK	Bursa	51
ve ark, 1997	(103)	DD	Malatya	16
ark, 1997	(122)	DD	Eskişehir	12
ve ark, 1997	(139)	MIK	İzmir	27
mız, 1997		MIK	Antalya	8.3

Çalışmamızda gentamisin için bulduğumuz değerler daha önce aynı  
 en yapılan çalışmadan bildirilen sonuçtan daha yüksek oranlardadır  
 ABD ve İngiltere'den bildirilen çalışmalarda ise gentamisin için direnç  
 %8-%21 gibi bizde saptananlardan daha düşük oranlardadır  
 (52,153). Bu sonuçlar dış ülkelerde hastane protokollerinde  
 glikozidler için kısıtlı program uygulanmasına bağlıdır. Bulmuş  
 umuz değerler ülkemizden rapor edilen Erdeniz ve ark. çalışmaları ile  
 lu, Özdemir ve ark., Köroğlu ve ark. ile Kaygusuz ve ark.'nın  
 malarına yakın (103, 124, 138, 162) (Tablo 5.6), İstanbul, Samsun,  
 a'dan bildirilen direnç oranlarından ise düşük bulunmuştur (Sırasıyla; %59,  
 %75) (120, 126, 160).

bramisin direnç gelişimi ve yan etkileri nedeniyle kullanımını kısıtlanan glikozid antibiyotiktir. Günümüzde çoğunlukla topikal antibiyotikasyonlarında ve bazı intraabdominal organlarda (pankreas vb) yüksek asyonlara ulaşabilmesi nedeniyle bu alanların dışında kullanımı nıştır. Bölgemizden 4 yıl ara ile yapılan çalışma sonuçları birbirine (%7, %11.6) (116). Ulaştığımız sonuçlar ülkemizde çeşitli erden bildirilen tobramisin direncinin bizim hastanemizde daha az u ortaya koymaktadır (Tablo 5.7). Yurtdışından bildirilen çalışmalarda nızdeki gibi geniş bir direnç aralığı bulunmaktadır (123,155). Çalışmamızda netilmisin için bulmuş olduğumuz direnç oranı (%26.7); zden Kocabeyoğlu ve ark.'nın (%24) çalışmaları ile uyumlu, Özdemir ve 19) ile Köroğlu ve ark.'nın (%29) çalışmalarına yakındır (103,162,163). izden bildirilen diğer çalışmalarda geniş bir direnç aralığı bulunmaktadır. uçlarda en düşük direnç Van'dan (%5) en yüksek direnç Eskişehir l) ve Ankara'dan (%73) bildirilmiştir (115,118,135) (Tablo 5.8). nızde daha önce yapılan çalışmaya göre (%11.1) daha az oranda duyarlı atanmıştır (116). Diğer ülkelerden bildirilen çalışmalarda da geniş bir aralığı bulunmaktadır (32,155,164). Bu farklılıklar uygulanan ilaç rolleri nedeniyle oluşabilmektedir.

Ülkemizde amikasin daha çok anaerob bakteri hakimiyetinin olabileceği ülen batın içi enfeksiyonlarda, cerrahi kliniklerde kullanılmaktadır. Bu ile kullanımını kısmen sınırlı kalmış ve ülkemizde genel olarak benzer ç oranları tesbit edilmiştir. Çalışmamız (%8.3); Karabiber ve ark (%7), i ve ark. (%12) ile Özdemir ve ark.'nın (%12) sonuçlarına yakındır (Tablo 64,122,162). Saptamış olduğumuz MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tuncer ve laşlarının verdiği sonuçlardan daha düşüktür (132). 1996 yılında ara'dan (%49) ve Bursa'dan (%51) bildirilen çalışmalarda ise direnç artışı

görülmektedir (118,160). Belçika'dan yapılan bir çalışmada Glupczynski ve ark, amikasine karşı *P. aeruginosa* suşlarında MİK<sub>90</sub> değerini 8 µgr/ml olarak belirtmişlerdir (149). Bulunan değer; bizim sonuçlarımıza göre daha düşük bir değerdir (MİK<sub>90</sub>: 32 µg/ml). Yurtdışından yapılan çalışmalarda %4-31 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir (32, 152, 154,155,164). Yaptığımız çalışmada aminoglikozidler arasında en düşük direncin (%8.3) amikasine karşı olduğunu saptadık.

### 5.5.3 Fluorokinolonlar

Kinolon grubu antibiyotikler ülkemizde 1985'den sonra kullanıma giren ancak oral formları nedeniyle geniş bir şekilde kullanılan antibiyotiklerdir. Direnç genellikle hücre içine giren molekülün aktif olarak hücre dışına atılması şeklindedir. İkinci direnç geliştirme mekanizması enzimlerdeki (Örn: DNA giraz) tek basamaklı mutasyonlardır. *Pseudomonas aeruginosa*'da diğer gram negatif bakterilerden daha sık olarak gözlenir (165,166). Üçüncü direnç mekanizması dış membran proteinlerini kodlayan operonlardaki modifikasyonlardır (167). DNA prob teknikleri sayesinde *P. aeruginosa* infeksiyonları tedavisi esnasında gelişen, kinolonların kendi aralarında ve kinolon olmayan antibiyotikler (Örn: karbapenemler) arasındaki çapraz direncin ise pseudomonasların dış membran proteinlerindeki geçirgenliğin azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (168). *P. aeruginosa*'da kinolonlar için saptanan MİK değerinin 4 kat üzerindeki değerler düşük seviyeli direnç olarak kabul edilir. Ülkemizde kinolon grubu antibiyotiklerden en sık ofloksasin ve siprofloksasin kullanılmaktadır. Diğer kinolonlar farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önüne alınarak tercih edilmektedir (Renal yetmezliklerde pefloksasin, üriner sistem infeksiyonlarında norfloksasin ve enoksasin kullanım gibi).



oksasin, üriner sistem infeksiyonlarında norfloksasin ve enoksasin kullanım

Tablo 5.10: Son yıllarda *P.aeruginosa* suşlarında ofloksasin için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
Özgenç ve ark, 1993	(115)	DD	Eskişehir	23.8
Bünseren ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	5.1
Özdemir ve ark, 1993	(162)	DD	İzmir	38
Karabiber ve ark, 1994	(64)	DD	Ankara	26.88
Uzun ve ark, 1995	(46)	MIK	İstanbul	32
Çöplü ve ark, 1995	(124)	MIK	İstanbul	23
Erdeniz ve ark, 1995	(148)	DD	İstanbul	38
İris ve ark, 1995	(120)	DD	İstanbul	53
Köksal ve ark, 1996	(135)	DD	Van	6
Arıktaş ve ark, 1996	(139)	MIK	İzmir	55
Özgenç ve ark, 1997	(169)	MIK	İzmir	38
Yapar ve ark, 1997		MIK	Antalya	11.6

Tablo 5.11: Son yıllarda *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasin için bildirilen direnç oranları

Çalışma	Ref	Yöntem	Bölge	Direnç oranı %
Özgenç ve ark, 1993	(116)	DD	Antalya	4.4
Bünseren ve ark, 1993	(162)	DD	İzmir	16
Özdemir ve ark, 1993	(64)	DD	Ankara	27
Karabiber ve ark, 1994	(46)	MIK	İstanbul	8
Uzun ve ark, 1995	(118)	MIK	Ankara	21
Çöplü ve ark, 1995	(119)	DD	İstanbul	24
Töreci ve ark, 1995	(124)	MIK	İstanbul	13
Erdeniz ve ark, 1995	(148)	DD	İstanbul	30
İris ve ark, 1995	(149)	DD	Antalya	13.66
Çolak ve ark, 1995	(117)	DD	Sivas	4
Koçoğlu ve ark, 1996	(120)	DD	İstanbul	41
Köksal ve ark, 1996	(126)	DD	Samsun	39
Nas ve ark, 1996	(127)	MIK	İzmir	41
Yücesoy ve ark, 1996	(128)	DD	Ankara	28
Kocagöz ve ark, 1996	(132)	MIK	Ankara	26
Tuncer ve ark, 1996	(150)	DD	Trabzon	12.1
Çaylan ve ark, 1996	(122)	DD	Eskişehir	18
Kaleli ve ark, 1997	(137)	DD	Ankara	49
Ünal, 1996	(139)	MIK	İzmir	40
Özgenç ve ark, 1997	(163)	DD	İstanbul	14
Kocabeyoğlu ve ark, 1997	(169)	MIK	İzmir	34
Yapar ve ark, 1997				

**Tablo 5.12:** Ülkemizde *P. aeruginosa*'ya kinolonların etkinliğini belirlemek için yapılan bazı çalışmalara göre MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

Çalışma	Ref.	Antibiyotik	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Erdeniz ve ark, 1996	(132)	Ofloksasin	1	16
		Siprofloksasin	0.25	4
Tuncer ve ark, 1996	(124)	Siprofloksasin	0.25	>16
Yücesoy ve ark, 1996	(127)	Siprofloksasin	2	>32
Yapar ve ark, 1997	(169)	Ofloksasin	2	64
		Siprofloksasin	0.5	16
Çalışmamız, 1997		Ofloksasin	0.5	16
		Siprofloksasin	0.125	2

Sık kullanılan ofloksasin ve siprofloksasin arasında molekül benzerliği nedeniyle çapraz direnç gelişmektedir. Her ikisine de direnç gelişimi aynı yöntemlerle olmaktadır. Farmakodinamik olarak ofloksasin daha üstün bulunmaktadır ancak siprofloksasinin daha etkin (potens) olduğu saptanmıştır. Bu farkın nedeni bilinmemektedir (170). Siprofloksasin'in BOS'na geçişinin diğer kinolonlara göre daha az olması santral sinir sistemi yan etkilerini azaltmaktadır. Dokulara fagolizozomlar ile kolaylıkla yayılır. Bu nedenlerle siprofloksasin kullanımı kinolon grubu içinde daha sıktır. Kinolonlar için dünya üzerinde kullanım sıklığına bağlı olarak değişik direnç aralıkları gelişmiştir. İlaç kontrol programı uygulayan bölgelerden bildirilen raporlarda, ofloksasin için %20, siprofloksasin için %17 oranlarına kadar ulaşan direnç bildirilirken, bu uygulamanın olmadığı bölgelerde direnç oranları ofloksasin için %45, siprofloksasin için %35'e kadar çıkmaktadır (44,146,152-156,170-175). Acar JF ve Goldstein FW *P. aeruginosa* izolatlarında suşların orijinleri itibariyle %5'den %50'yi geçen oranlarda kinolon direncinin bulunduğunu bildirmişlerdir (34). En geniş çalışma (16206 izolat) ABD'nde Thornsberry C tarafından yapılmış ve bu çalışmada siprofloksasin için %7.8 direnç oranı belirtilmiştir (171). Kresken ve ark. siprofloksasin direncinin Avusturya'da %10, Belçika'da %7, Fransa'da

%25.6, Batı Almanya'da %6.6, Yunanistan'da %19.0, İtalya'da %43.3, Hollanda'da %11.2, İsviçre'de %6.4, İngiltere'de %2 olduğunu bildirmişdir (176). Bizim verimiz (%8.3) Belçika, Batı Almanya, İsviçre ve ABD verileri ile benzerdir. Ülkemizden bildirilen kinolon direnç oranları geniş bir aralıktadır. Ofloksasin için; Vandan Berktaş ve ark.'nın oranları (%6) bizim verilerimize (%11.6) yakındır (135). Daha önceden bölgemizde yapılan çalışmada Günseren ve ark.'nın %5.1 oranında bildirdiği ofloksasin direnci bizim oranımızdan düşüktür (116). Diğer bölgelerden ofloksasin için bildirilen direnç oranları ise bizim verilerimizden yüksektir. En yüksek direnç oranlarını İzmir'den Yapar ve ark. %38, Özdemir ve ark. %38 olarak rapor etmişlerdir (162, 169). Siprofloksasin için; Sivas'tan Koçoğlu ve ark.'nın (%4), İstanbul'dan Uzun ve ark.'nın (%8) ve hastanemizden 4 yıl önce bildirilen Günseren ve ark.'nın (%4.4) direnç oranları sonuçlarımıza (%8.3) yakındır (46, 116, 117). Ülkemizden yapılan çalışmalar arasında en yüksek direnç oranları Ankara'dan Ünal ve ark. (%49) ve İstanbul'dan Köksal ve ark. tarafından bildirilmiştir (120,137).

Kinolon antibiyotiklerde bulmuş olduğumuz ofloksasin için  $MIK_{50}$  değerleri ülkemizden bildirilen diğer oranlardan düşük iken  $MIK_{90}$  değeri Erdeniz ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumludur (Tablo 5.11) (132). Siprofloksasin için bildirilen  $MIK_{50}$  ve  $MIK_{90}$  değeri ülkemizden bildirilen diğer çalışmalardan düşüktür (Tablo 5.11).

*Pseudomonas aeruginosa*'nın virülans faktörleri ve patojenitesi nedeniyle önemli hastane infeksiyonu etkeni olması, antipseudomonal antibiyotiklerle olan tedavilerinin etkinliğinin kontrolünü önplana çıkarmaktadır. Antibiyotiklerle tedavi süresindeki ve tedavi dozlarındaki değişiklikler ilacın olası farmakotoksik ve ekonomik etkilerinin yanında daha önemli olarak direnç problemini gündeme getirmektedir. Daha önceki paragraflarda da tartışıldığı

gibi, uzun süredir kullanımda bulunan veya hastane ilaç kullanma protokolüne bağlı olmadan kontrolsüz kullanılan antibiyotiklere karşı daha yüksek oranda dirençli suşla karşılaşmıştır. Çalışmamızda uzun süreden beri ülkemizde kullanımda bulunan üreidopenisilinlere (Örn, mezlosilin; direnç oranı: %36.6) ve protokole bağlı olmaksızın kullanılan bazı aminoglikozidlere (Örn, gentamisin; direnç oranı: %43.3) direnç saptanmıştır. Diğer antibiyotiklere göre nisbeten yeni sayılabilecek kinolonlar ve karbapenem grubu antibiyotiklere direnç ise diğer gruplardan daha azdır (Örn, imipenem: direnç oranı: %0.0; siprofloksasin: direnç oranı: %8.3). Hastanelerde ilaç kullanımının protokollere bağlı olduğu bölgelerde bağlı olmayan bölgelere göre daha düşük direnç olduğu belirtilmektedir (161,171,177,178). Bu ayrımlar ülkeler bazında alındığı incelendiği zaman belirli antibiyotikler için ülke çapındaki kullanım şekillerine bağlı olarak değişik direnç dağılımları ortaya çıkartabilmektedir.

## SONUÇ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan 6 aylık sürede gönderilen örnekler; hastane infeksiyonlarında önemli etken olan *Pseudomonas* cinsi bakterilerin varlığı, türlerinin tanımlanmaları, dağılımı ve antipseudomonal antibiyotiklere direnç özellikleri yönünden incelenmiştir. Bu incelemenin sonucunda;

1. *Pseudomonas* bakterileri tüm hasta örneklerinde %2.58, izole edilen patojen bakteriler arasında %7.88 oranında bulunmuştur.
2. İzole edilen *Pseudomonas* bakterilerinde en sık tanımlanan tür *Pseudomonas aeruginosa* (%91.67)'dir. Daha sonra sırasıyla *Pseudomonas cepacia* (%5.21), *Pseudomonas putida* (%1.04), *Pseudomonas stutzeri* (%1.04), *Pseudomonas vesicularis* (%0.52) ve *Pseudomonas mendocina* (%0.52)'dir.
3. *Pseudomonas* bakterilerinin; trakeal aspirasyon (%19.59), balgam (%11.27), pü (%7.48) ve kateter (%3.77) örneklerinden yapılan izolasyonları istatistiksel anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). En sık izolasyonlar pü (%32.8), balgam (%25.0) ve idrar (%24.0)'dan yapılmıştır.
4. *Pseudomonas* bakterilerinin; kulak-burun-boğaz (%18.18,  $p < 0.001$ ), göğüs hastalıkları (%12.80,  $p < 0.001$ ), reanimasyon (%9.33,  $p < 0.001$ ), nöroşirurji (%8.49,  $p < 0.001$ ), üroloji (%6.22,  $p < 0.001$ ), ortopedi (%4.34,  $p < 0.05$ ), genel cerrahi (%3.66,  $p < 0.05$ ) ve dahiliye yoğun bakım (%3.21,  $p < 0.001$ ) kliniklerinden yapılan izolasyonları istatistiksel anlamlı bulunmuştur. En sık izolasyon reanimasyon (%19.79) kliniğinden yapılmıştır.
5. *Pseudomonas aeruginosa*'nın en dirençli olduğu antibiyotik gentamisin (MIK<sub>90</sub>:  $> 64 \mu\text{g/ml}$ ; Direnç oranı %43.3), en duyarlı olduğu

antibiyotikler imipenem (MIK<sub>90</sub>: 1 µg/ml; Direnç oranı %0.0) ve siprofloksasin (MIK<sub>90</sub>: 2 µg/ml; Direnç oranı %8.3)'dır.

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Pseudomonas cinsi bakterilerin özelliklerinin (Türlerine dağılımları, örnek ve kliniklerde bulunma oranları, antipseudomonal antibiyotiklere karşı direnci) gözlem altında bulundurulması hastane infeksiyon kontrollerinin başarısı için önemli ve gereklidir. İlaç kullanımının hastane protokollerine bağlanarak zaman içinde güncellenmesi sayesinde direnç gelişiminin kontrol altına alınması sağlanabilir.

Ülkelerin antibiyotiklere direnç çeşitliliği, bünyelerindeki lokal birimlerde uygulanan protokollerin sonucunda oluşur. Bu durumda direnç sorununa lokal birimlerde yaklaşmak daha tanımlayıcıdır. Bölge birimlerindeki Pseudomonas direnç paternlerinin saptanması, önceki verilerle karşılaştırılması ve güncellenmesinin direnç sorununa çözümler getirmesi açısından yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## ÖZET

Doğal çevrede sıklıkla bulunabilen nonfermentatif gram negatif bakteriler ve bu grubun içindeki *Pseudomonas*'lar hastane infeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmakta, virulans özellikleri ve patojeniteleri nedeniyle ciddi infeksiyonlara yolaçabilmektedir.

Sunulan çalışmada; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan altı aylık sürede gönderilen örneklerde, *Pseudomonas* cinsi bakterilerin varlığı, tanımlanmaları, türlere, örneklere, kliniklere dağılım özellikleri ve antipseudomonal antibiyotiklere direnci incelenmiştir.

Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örnekler kanlı ve EMB besiyerlerine ekilmiş, üreyen kolonilere biyokimyasal ve yapısal özellik testleri uygulanmıştır. *Pseudomonas* olarak tanımlanan bakterilerin türlere dağılımı araştırılmış, örneklere ve kliniklere dağılım özellikleri derlenmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* olarak belirlenen suşlar arasından rastgele örnekleme yoluyla belirlenen izolatların, seçilen antipseudomonal antibiyotikler ile NCCLS önerileri uyarınca minimal inhibitör konsantrasyon değerleri saptanmıştır.

Elde edilen veriler; dağılım ve antibiyotik direnç özelliklerine göre tablolar halinde düzenlenmiştir. Son yıllarda ülkemizden yapılan çalışmalar ve dünya üzerinde *Pseudomonas*'ların sınıflandırılması ve direnç özelliklerini gösteren kaynaklar ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

Sonuç olarak; *Pseudomonas* bakterilerinin dağılım ve periyodik direnç özelliklerinin incelenmesi ile, hastane tedavi protokollerine yol göstererek dirençli kökenlerin yayılmasına engel olabilecek veriler elde edilebileceği görüşüne varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Palleroni NJ: Present situation of the taxonomy of aerobic pseudomonads. in Ed: Galli E, Silver S, Witholt B: *Pseudomonas: molecular biology and biotechnology*. American Society for Microbiology, Washington DC, 1992, s:105-115
2. Costerton JW: *Pseudomonas aeruginosa in nature and disease. Pseudomonas aeruginosa: The organism, diseases it causes, and their treatment*. Hans Huber Publishers, Bern, 1980, s:15-24
3. Gilligan PH: *Pseudomonas and Burkholderia*. in Ed: Murray RR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH: *Manuel of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology, Washington DC, 1995, s:509-519
4. Rhame FS: The ecology and epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa: The organism, diseases it causes, and their treatment*. Hans Huber Publishers, Bern, 1980, s:31-51
5. Gilardi GL: *Medical microbiology. Pseudomonas aeruginosa: The organism, diseases it causes, and their treatment*. Hans Huber Publishers, Bern, 1980, s:25-30
6. Holmes B, Pinning CA, Dawson CA: A probability matrix for the identification of gram-negative, aerobic, non-fermentative bacteria that grow on nutrient agar. *J Gen Microbiol*, 1986; 132 (Pt 7): 1827-1842
7. Johnson JL, Ordal EJ: Deoxyribonucleic acid homology in bacterial taxonomy: effect of incubation temperature on reaction specificity. *J Bacteriol*, 1968; 95(3): 893-900
8. DeVos P, DeLey J: Intra- and intergeneric similarities of *Pseudomonas* and *Xanthomonas* ribosomal ribonucleic acid cistrons. *Int J Syst Bacteriol*, 1983; 33: 487-509



9. Holmes B, Howard BJ: Nonfermentative gram-negative bacteria. in Ed: Howard BJ, Keiser JF, Smith TF, Weissfeld AS, Tilton RC: Clinical and pathogenic microbiology. Mosby, St.Louis, MO, 1994, s:337-368
10. Bruckner DA, Colonna P: Nomenclature for aerobic and facultative bacteria. *Clin Infect Dis*, 1997; 25: 1-10
11. Bauernfeind A: Changes in classification of glucose-non-fermenting gram-negative bacilli. *J Clin Microb Infect*, 1997; 3(S215): 46
12. DeVos P, Goop M, Gilly M, DeLey J: Ribosomal ribonucleic acid cistron similarities of phytopathogenic *Pseudomonas* species. *Int J Syst Bacteriol*, 1985; 35: 169-184
13. Barberis-IL; Pajaro-MC; Albesa-I AD: *Pseudomonas* microcins: characterization and effect of iron concentration. *Rev Latinoam Microbiol*, 1994; 36(2): 101-106
14. King A, Phillips I: The identification of pseudomonads and related bacteria in a clinical laboratory. *J Med Microbiol*, 1978; 11(2): 165-176
15. Abigail AS, Dixie DW: *Pseudomonas aeruginosa*. in *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*. American Society for Microbiology, Washington DC, 1994; s:260-268
16. Goldberg JB, Pler GB: *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharides and pathogenesis. *Trends Microbiol*, 1996; 4: 490-494
17. Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, Berry VK, Bass JA: Role of pili in adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to mammalian buccal epithelial cells. *Infect Immun*, 1980; 29(3): 1146-1151
18. Gerçeker A: *Pseudomonas aeruginosa*'nın virülans faktörlerinin akut ve kronik infeksiyonların patogenezindeki rolleri. *Türk Mikrob Cem Derg*, 1992; 22 (3-4): 92-100
19. Meyer JM, Neely A, Stintzi A, Georğes C, Holder IA: Pyoverdinin is essential for virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun*, 1996; 64(2): 518-523

20. Berka RM, Vasil ML: Phospholipaz C (heat-labile hemolysin) of *Pseudomonas aeruginosa*: Purification and preliminary characterization. *J Bacteriol*, 1981; 152: 239-245
21. Johnson MK, Boese-Marrazo D: Production and properties of heat stable extracellular hemolysin from *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun*, 1980; 29:1028-1033
22. Jarvis WR, Martone WJ: Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother*, 1992; 29(S): 19-24
23. Maniatis AN, Trougakos IP, Katsanis G, Palermos J, Maniatis NA, Legakis NJ: Changing patterns of bacterial nosocomial infections: a nine-year study in a general hospital. *Chemotherapy*, 1997; 43: 69-76
24. Trilla A: Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med*, 1994; 20(S3), S1-4
25. Pollack M: *Pseudomonas* infections. In Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> Ed, Wiley Medical Publication, New York, 1995; s:665-671
26. Gilardi GL: *Pseudomonas* and related genera. In Ed. Balows A et al.: *Manuel of Clinical Microbiology*, 5<sup>th</sup>, Washington, DC, American Society for Microbiology, 1991: 429-441
27. Livermore DM: Clinical significance of  $\beta$ -lactamase induction and stable derepression in gram negative rods. *Eur J Clin Microbiol*, 1987; 6:439-445
28. Livermore DM:  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*, 1995; 8(4): 557-584
29. Quinn JP, Studemeister AE, DiVincenzo C, Lerner SA. Resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical experience and biochemical mechanisms. *Rev Infect Dis*, 1988; 10: 892-898
30. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski Y, Mackey P, Shlaes D, Shimizu K, Shaw KJ: The most frequent aminoglycoside resistance

mechanisms--changes with time and geographic area: a reflection of

aminoglycoside usage patterns? Clin Infect Dis, 1997; 24(S1): S46-62

31. Shalit I, Haas H, Berger AS: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to fluoroquinolones following four years of use in a tertiary care hospital. J Antimicrob Chemother, 1992; 300: 149-152

32. Paul-K; De-PK; Bhattacharya-S: Comparative efficacy of fluoroquinolones, aminoglycosides, ureidopenicillins & newer cephalosporins against *Pseudomonas* species. Indian-J-Med-Res, 1992; 95: 136-138

33. Poole-K; Krebs-K; McNally-C; Neshat-S: Multiple antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: evidence for involvement of an efflux operon. J-Bacteriol, 1993; 175(22): 7363-7372

34. Acar JF, Goldstein FW: Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. Clin Infect Dis, 1997; 24(S1): S67-73

35. National Clinical Committee for Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility. Tests for bacteria grow aerobically - 4<sup>th</sup> Ed. Approved Standard, 1997, NCCLS Document M7-A4 Wayne, Pennsylvania, Vol 17, No 2

36. Stamm WE, Weistein RA, Dixon RE: Comparison on endemic and epidemic nosocomial infections. Am J Med, 1981; 70(2); 393-397

37. Ayliffe GAJ, Collins BJ, Taylor LJ: Hospital acquired infection; principles and prevention - 2<sup>nd</sup> ed, London, 1990: 2

38. Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infectious including the role of the microbiology lab. Clin Microbiol Rew, 1993; 428-442

39. Koeck JL, Cavallo JD, Fabre R, Meyran M, Roue R: Antibiotic sensitivity of aerobic gram-negative bacilli isolated from severe infections in 1992: results of a French multicenter study. Presse Med, 1996; 25: 1363-1366

0. Sultan N, Beğendik F, Özkan S: Hastane infeksiyonları etkenleri ve antimikrobik duyarlılıkları. 3. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Kuşadası, İzmir, 1997; 360
1. Saniç A, Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Güçlü A, Gürses N: Ondokuz Mayıs Üniversitesi hastanesinde hastane enfeksiyonları. Mikrobiol Bült, 1996; 30: 147-152
2. Korten V: Hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve genel risk faktörleri. in Ed: Akalın E: Hastane infeksiyonları. Ankara, 1993, s:34-44
3. Willke A: Hastane infeksiyonlarının etkenleri ve antibiyotik duyarlılık durumları: in Ed: Akalın E: Hastane infeksiyonları. Ankara, 1993, s:45-53.
4. Fass RJ, Barnishan J, Solomon MC, Ayers LW: Invitro activities of quinolones, beta lactams, tobramycin and trimethoprim-sulfamethoxazole against nonfermentative gram-negative bacilli. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(6): 1412-1418
5. Şenol E, Sultan N, Özkan S: Hastane enfeksiyonu etkeni Pseudomonas türleri ve imipeneme duyarlılıkları. Mikrobiol Bült 1996, 30: 153-158
6. Uzun M, Anđ Ö: Muayene maddelerinden izole edilen Pseudomonas cinsinden bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığının saptanması. Türk Mikrobiol Cem Derg, 1995; 25: 66-69
7. Holmes B: The identification of Pseudomonas cepacia and its occurrence in clinical material. J Appl Bacteriol, 1986; 61: 299-314
8. Holmes B: Identification and distribution of Pseudomonas stutzeri in clinical material. J Appl Bacteriol, 1986; 60: 401-411
9. Goldmann DA, Klinger JD: Pseudomonas cepacia: Biology, mechanisms of virulence, epidemiology. J Pediatr, 1986; 806-812
0. Noble RC, Overman SB: Pseudomonas stutzeri infection. A review of hospital isolates and a review of the literature. Diag Microbiol Infect Dis, 1994; 19(1): 51-56

51. Loisceau-Marolleau ML, Malarre N: *Pseudomonas putida*: Identification, antibiotic sensitivity and pathogenicity. *Pathol Biol Paris*, 1977; 25(9): 637-645
52. Taylor RF, Morgan DW, Nicholson PS, Mackay IS, Hodson ME, Pitt TL: Extrapulmonary sites of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 1992; 47: 426-428
53. Burns JL, Jones M, Chi EY, Clark DK, Berger A, Griffith A: Invasion of respiratory epithelial cells by *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. *Infect Immun*, 1996; 64(10): 4054-4059
54. deBentzmann S, Plotkowski C, Puchelle E: Receptors in the *Pseudomonas aeruginosa* adherence to injured and repairing airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 155-162
55. Scharfman A, Brussel EV, Hourdet N, Lamblin G, Roussel P: Interactions between glycoconjugates from human respiratory airways and *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 163-169
56. Mody CH, Buser DE, Syme RM, Woods DE: *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S induces proliferation of human T lymphocytes. *Infect Immun*, 1995; 63: 1800-1885
57. Raoof S, Grant MM, Niedermann MS, Poehlman MA, Matin AF, Kohn FA, Fein AM: Cytokines affect *pseudomonas* binding to tracheal cells via a neutrophil-mediated process. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 152: 921-926
58. Vallés J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, Fernandez R, Baigorri F, Mestre J: Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumoniae. *Ann Intern Med*, 1995; 122: 179-186
59. Mulin B, Bailly P, Rouget C, Thouverez M, Tolon D: Risk and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol Infect*, 1997; 3(S2): 112

- Kerr JR, Moore JE, Curran MD, Graham R, Webb CH, Lowry K, Murphy Wilson TS, Ferguson WB: Investigation of a nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit by random amplification of polymorphic DNA assay. *J Hosp Infect*, 1995; 30: 125-131
- Shaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med*, 1991; 91(S3B): 72S-75S
- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C: Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: protective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*, 1989; 139: 877-884
- Şentürk Ö, Ergin H, Oğuz A, Tamkan AA, Karabacak R: Solunum sistemi enfeksiyonlarının bakteriyolojik analizi. *Ankem Derg*, 1991; 5(2): 112
- Karabiber N, Karahan M, Kılıç H: Hastanede izole edilen gram negatif bakterilerin invitro antibiyotik direnci. *Ankem Derg*, 1994; 8(4): 305-310
- Greene SL, Su WP, Muller SA: Ecthyma gangrenosum. report of clinical, histopathologic and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol*, 1984; 11: 781-787
- Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Polano MK, Suurmond D: Ecthyma gangrenosum and cutaneous *Pseudomonas aeruginosa* infections. in Ed. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Polano MK, Suurmond D: Color atlas and synopsis of clinical dermatology. 3<sup>th</sup> Ed., McGraw Hill, Boston, 1997; 655-657
- Twun-Danso K, Grant C, al-Suleiman SA, Abdel-Khader S, al-Awami MS, al-Breiki H, Taha S, Ashoor AA, Wosornu L: Microbiology of postoperative wound infection: a prospective study of 1770 wound. *J Hosp Infect*, 1992; 21: 29-37
- Dibb WL: Microbial aetiology of otitis externa: *J Infect*, 1991; 22(3): 233-239

- Sivrel A, Bilgin E, Havuk A, Oran E, Köse Ş: Yara örneklerinden soyutlanan mikroorganizmalar ve bunların bazı antibiyotiklere invitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Sempozyum, Program ve özet kitabı, Antalya, 1995; s:51
- Sarıgül F, Mamıkoğlu L, Özçelik FT, Atakan P, Günseren F, Gültekin M: 1995-1996 yılı Akdeniz Üniversitesi Hastanesi cerrahi yara infeksiyonları. Mikrobiyol Kem Derg, 1997; 11(2): 135
- Goldmann DA, Pier GB: Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization. Clin Microb Rev, 1993; 6(2): 176-192
- Franceschi D, Gerding RL, Phillips G, Fratianne RB: Risk factors associated with intravascular catheter infections in burned patients: a prospective randomized study. J Trauma, 1989; 29(6): 811-816
- Forkner CE: Pseudomonas aeruginosa infections. New York. Grune & Stratton, 1960; 43
- Wu JJ, Chien ML, Lee N, Chou SF, Wang HM, Tsai WC: Microbiology assay for detection of antimicrobial agents in urine. J Formos Med Assoc, 1996; 95(6): 464-468
- Fukuchi K: Surveillance of multidrug resistant environmental bacteria. Jpn J Clin Microbiol, 1994; 42(11): 1111-1118
- Srifuengfung S, Thanagrumeetha W: Epidemiological study of Pseudomonas aeruginosa isolated from clinical specimens. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1993; 24(3): 444-448
- Grigis A, Farina C, Moili F, Parea M, Cirillo DM, Goglio A, Marchiaro G: Epidemiological characteristics of Pseudomonas aeruginosa strains causing infection in an Italian general hospital. A one-year surveillance. Eur J Epidemiol, 1995; 11(3): 339-344
- Ulusoy S, Özkan F, Tünger A, Çavuşoğlu C, Yapar N, Özinel MA, Tokbaş A: İdrar yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik

duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Antimikrobik Kemoterapi Günleri:

II.Simpozyum, Program ve özet kitabı, Antalya, 1995; 60

79. Parlak M, Taşyaran MA, Aktaş O, Yılmaz Ş: İdrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve bazı antimikrobiklere duyarlılıkları. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: II.Simpozyum, Program ve özet kitabı, Antalya, 1995; 65

80. Balcı İ, Apan TZ, Karslıgil T: Gaziantep bölgesinde yaz aylarında idrardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiklere duyarlılıkları.

3.Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Kuşadası, İzmir, 1997; 351

81. Palleroni NJ: Family I. Pseudomonadaceae. in Ed: Krieg NR, Holt JG, Murray RGE, Brenner DJ, Bryant MP, Moulder JW, Pfenning N, Sneath PHA, Staley S: Bergey's Manuel of Systematic Bacteriology. Section 4., Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, 141-213

82. Cockreil III FR, Hughes JG, Vetter EA, Muellar RA, Weaver AL, Ilstrup DM, Rosenblatt JE, Wilson WR: Analysis of 281,797 consecutive blood cultures performed over an eight-year period: Trends in microorganisms isolated and the value of anaerobic culture of blood. Clin Infect Dis, 1997; 24: 403-418

83. Couilloud D, Van der Auwera P, Viot M, Lasset C: Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. CEMIC (French-Belgium Study Club of Infectious Diseases in Cancer): Support Care Cancer, 1993; 1(1): 34-46

84. Vallés J, León C, Alvares-Lerma F et al.: Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Clin Infect Dis, 1997; 24: 387-395

85. Tünger A, Özkan F, Ulusoy S, Özer Ö, Özinel MA, Tokbaş: Kan kültürlerinden etken olarak soyutlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları:



Antimikrobik Kemoterapi Günleri II.Simpozyum, Program ve özet kitabı,  
Antalya, 1995; 46

86. Dilek Tuncer, Meral Gültekin, Gözde Öngüt, Ali Osman Şekercioglu, Dilek Er, Metin Erkılıç, Dilek Çolak: BacT/Alert otomatize kan kültürü sistemi ile alınan sonuçların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*, 1995; 10(4): 351-353
87. Kahraman G: Sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) peritonitlerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Antalya, 1996
88. Solomki JS, Dellinger EP, Christou NV, Busittil RW: Results of multicenter trial comparing imipenem/silastatin to tobramycin/clindamycin for intraabdominal infections, *Ann Surg*, 1990; 212: 581
89. Murty SK, Baltch AL, Smith RP, Desjardin EK, Hammer MC, Conroy JV, Michelsen PB: Oropharyngeal and fecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital patients. *J Clin Microbiol*, 1989; 27(1): 35-40
90. Manian FA, Meyer L, Jenne J, Owen A, Taff T: Loss of antimicrobial susceptibility in aerobic gram-negative bacilli repeatedly isolated from patients in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996; 17(4): 222-226
91. Clark WB, Brook I, Bianki D, Thompson DH: Microbiology of otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997; 116: 23-25
92. Spencer RC: Epidemiology of infection in ICU's. *Intensive Care Med*, 1994; 20(S14): S2-6
93. Gür D, Ünal S, et al: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora*, 1996; 3: 153-159
94. Allen KD, Bartzokas CA, Graham R, Gibson MF, Gilbertson AA: Acquisition of endemic *Pseudomonas aeruginosa* on an intensive therapy unit. *J Hosp Infect*, 1987; 10(2):156-164
95. Sayek İ: Yoğun bakım infeksiyonları ve korunma. in Ed: Akalın E: Hastane infeksiyonları. Ankara, 1993; s:206-213

6. Gregory WJ, McNabb PC: *Pseudomonas cepacia*. *Infect Control*, 1986; (5): 281-284
7. Martone WJ, Osterman CA, Fisher KA, Wenzel RP: *Pseudomonas cepacia*: implications and control of nosocomial colonization. *Rev Infect Dis*, 1981, 3(4):708-715
8. Suzuki Y, Koguchi M, Tanaka S, Fukayama S, Ishihara R, Deguchi K, Oda S, Nakane Y, Fukumoto T: Frequency of clinical isolation of glucosa non-fermentative gram-negative rods and their susceptibilities to antibacterial agents. *Jpn J Antibiot*, 1995; 48(9): 1264-1273
9. Anaissie-E; Fainstein-V; Miller-P; Kassamali-H; Pitlik-S; Bodey-GP; Rolston-K: *Pseudomonas putida*. Newly recognized pathogen in patients with cancer. *Am-J-Med*, 1987; 82(6): 1191-1194
10. Kristensen B, Tingsgaard LK, Ejlersen T: Self induced bacteriemia: case report. *APMIS*, 1995; 103(6): 475-6
11. Gilardi GL: *Pseudomonas* species in clinical microbiology. *Mt Sinai J Med*, 1976; 43: 710
12. Yang CH, Young T, Peng MY, Weng MC: Clinical spectrum of *Pseudomonas putida* infection. *J Formos Med Assoc*, 1996; 95: 754-761
13. Koroğlu M, Durmaz B, Tekerekoğlu MS, Şahin K: *Pseudomonas* türlerinde aminoglikozitlere ve antipseudomonal sefalosporinlere karşı direnç durumu. 3. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Kuşadası, İzmir, 1997; 345
14. Serkova GP, Shenderov BA: Pleuropneumonia caused by *P. stutzeri*. *Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol*, 1984; 12: 59-62
15. Potliege C, Jonckheer J, Lenclud C, Hansen W: *P. stutzeri* pneumonia and septicemia in a patient with multiple myeloma. *J Clin Microbiol*, 1987; 25(2): 458-459

6. Goetz A, Yu VL, Hanckett JE, Rihns JD: P.stutzeri bacteriemia associated with haemodialysis. Arch Intern Med., 1983; 143: 1909-1912
7. Köksal F, Öztürk R, Eroğlu C, Mert A, Samastı M: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastalardan izole edilen Pseudomonas ve Acinetobacter maltophilia kökenlerinin antimikrobik maddelere duyarlılığı. Ankem Derg, 1995; 9(4): 358-362
8. Planes AM, Ramirez A, Fernandez F, Capdevilla JA, Tolosa C: Pseudomonas vesicularis bacteraemia. Infection, 1992; 20(6): 367-368
9. Calegari L, Gezuele E, Torres E, Carmona C: Botryomycosis caused by Pseudomonas vesicularis. Int J Dermatol, 1996; 35: 817-818
10. Otto LA, Deboo BS, Capers EL, Picketts MJ: Pseudomonas vesicularis from cervical specimens. J Clin Microbiol, 1978; 7(4), 341-345
11. Zielinski NA, DeVault JD, Roychoudhury S, May TB, Kimbara K, Kato J, Shinabarger D, Kitano K, Berry A, Misra TK, Chakrabarty AM: Molecular genetics of alginate biosynthesis in Pseudomonas aeruginosa. Pseudomonas:biotransformations, pathogenesis, and evolving biotechnology. In Ed: Silver S. American Society of Microbiology, Massachusetts; 1990; s:15-27
12. Aragone MR, Maurizi DM, Clara LO, Navarro Estrada JL, Ascione A: Pseudomonas mendocina, an environmental bacterium isolated from a patient with human infective endocarditis. J Clin Microbiol, 1992; 30(6), 1583-1584
13. Quintiliani R, Nightingale CH, Sullivan MC: Use of pharmacodynamic concepts in developing a cost-effective dosing method for piperacillin. Clin Ther, 1993;15(SA): 44-49
14. Köksal İ, Koç F, Cirav Z, Algan T: Pseudomonas aeruginosa suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumlarının araştırılması. Ankem Derg, 1990; 4(2): 206

15. Usluer G, Başbüyük N, Çolak H, Akşit F: Hastane veya hastane dışı bazı gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiol Bült, 1993; 27(3): 254-261
16. Günseren F, Mamıkoğlu L, Gültekin M: Pseudomonas suşlarının çeşitli beta-laktam, aminoglikozit ve kinolon antibiyotiklere duyarlılığı. Akd Üniv Tıp Fak Derg, 1993; 10(1-2): 47-49
117. Koçoğlu F, Saygı G, Bakıcı MZ: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen pseudomonas türleri ve bazı antimikrobiyallere invitro duyarlılıkları. 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Ürgüp, Kongre tutanakları, 1994; s:272-273
118. Çöplü N, Berkem R, Tan B, Acar NS, Erbaş O: Pseudomonas aeruginosa'nın imipeneme karşı invitro duyarlılığının MIC değerleri ile araştırılması. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: II.Simpozyum, Program ve özet kitabı, Antalya, 1995; s:87
119. Töreci K, Kaygusuz A, Atilla Y, Öngen B, Öksüz L, Gürler N: Gram negatif çomaklarda seçimsiz duyarlık deneylerinde saptanan direnç oranları. Ankem Derg, 1995; 9(2): 130
120. Köksal F, Köksal S, Ayar E, Başaran G, Mert A, Öztürk R: Hastane enfeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa ve diğer nonfermentatif bakterilerde antimikrobik maddelere direnç. Ankem Derg, 1996; 10(2): 102
121. Durmaz B, Özerol Hİ, Şahin K, Tekerekoğlu MS, Köroğlu M: Enterobacteriaceae üyesi ve Pseudomonas cinsi bakterilerin beta laktam antibiyotiklere direnci. Ankem Derg, 1997; 11(2): 115
122. Kaleli İ, Özen N, Şengül M, Akşit F: Pseudomonas suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. Ankem Derg, 1997; 11(2): 117
123. Dohar JE, Kenna MA, Wadowsky RM: Therapeutic implications in the treatment of aural Pseudomonas infections based on in vitro susceptibility patterns. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995; 121(9): 1022-1025

124. Erdeniz H, Derbentli Ş: Klinik örneklerden izole edilen gram-negatif çomak şeklindeki bakterilerde antibiyotik direnci. *Ankem Derg*, 1995; 9(1): 90-94
125. Şanlıdağ T, Çeliksöz A, Özçelik S, Çakır N, Saygı G: Hastane kökenli gram-negatif bakterilerin yeni kuşak  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg*, 1996; 10(2): 97
126. Nas Y, Sümbül M, Saniç A, Günaydın M, Leblebioğlu H: Enterobacteriaceae ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direncinin E-test ile belirlenmesi. *Ankem Derg*, 1996; 10(2): 100
127. Yücesoy M, Biberoglu K, Yuluğ N: İnfeksiyon etkeni gram-negatif bakterilerin duyarlılık paternlerinin E testi ile araştırılması. *İnfeksiyon Derg*, 1996, 10(3); 229-233
128. Kocagöz S, Ünal S, Akova M, Gür D: Hastane infeksiyonu etkenlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin invitro etkinliği. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 1996, Kongre kitabı: 216
129. Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T, Gün H, Sonuvar S: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının imipenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılığının tüp dilüsyon yöntemi ile araştırılması. *Ankem Derg*, 1992; 6(2): 163
130. Kaptan F, Özdemir R, Türker M, Üremek H, Baran N, Gencer M: Seftazidim ve Sefaperazon-Sulbaktamın *E.coli* ve *P.aeruginosa* üzerine etkilerinin invitro karşılaştırılması. *Ankem Derg*, 1992; 6(2): 136
131. Baran N, Kestellioğlu F, Er H, Üremek H, Coşkun A: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına imipenemin in-vitro etkinliğinin 3. kuşak sefalosporinlerle karşılaştırılması. *Ankem derg*, 1994; 8(2): 107
132. Tuncer G, Arman D, Sözen TH: *Pseudomonas* suşlarının bazı antibiyotiklere invitro duyarlılıkları. *Mikrobiol Bült*, 1996, 30: 353-357
133. Mehr MA, Yüce A, Yuluğ N: Comparative resistance to fluoroquinolones and imipenem in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *The International*

Symposium and Workshop on Hospital Hygiene and hospital Infection Control, Izmir, Turkey, 07-11 Oct. 1996, Abstract Book; s: 56

134. Yüce A, Özenci MV, Gülay Z, Güldeş NŞ, Çakır N, Yuluğ N: Hastane infeksiyonlarından soyutlanan gram-negatif nonfermentatif basillere karşı geniş

spektrumlu  $\beta$ -laktam ajanların invitro etkinlikleri. 3.Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Kuşadası, İzmir, 1997;

Kongre tutanakları;s:347

135. Berktaş M, Bozkurt H, Yavuz MT, Dalkılıç AE: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı.

Ankem Derg, 1996; 10(2): 102

136. Gürler N, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: Çeşitli bakteri suşlarına meropenemin etkinliğinin diğer beta-laktam antibiyotiklerinki ile

karşılaştırılması. Ankem Derg, 1996; 10(2): 114

137. Ünal S: Hastane infeksiyonlarında direnç problemi. Ankem Derg, 1996; 10(3): 260-267

138. Kaygusuz A, Öngen B, Atilla Y, Gürler N, Töreci K: 1995 yılında izole edilen gram-negatif çomaklarda antibiyotik direnci. Ankem Derg, 1996; 10(2): 90

139. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması.

Ankem Derg, 1997; 11(2): 116

140. Hancock REW, Bellido F: Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins. J Chemother, 1996; 8(S2): 31-36

141. Rota S: Aztreonam ve sefotaksim bazı gram-negatif çomaklara invitro etkileri. Ankem Derg, 1990; 4(2): 205

142. James PA, Reeves DS: Bacterial resistance to cephalosporins as a function of outer membrane permeability and access to their target. J Chemother, 1996; 8(S2): 37-47

143. Watanabe NA: Newer antipseudomonal cephalosporins. J Chemother, 1996; 8(S2): 48-56
144. Jones RN: The antimicrobial activity of cefotaxime: comparative multinational hospital isolate surveys covering 15 years. Infection, 1994; 22(S3): 152-160
145. Kessler RE, Fung Tmc J: Susceptibility of beta-lactam antibiotics from United States clinical trials over a 5-year period. Am J Med, 1996; 24(100:6A): 13-19
146. Glupczynski Y, Delruée M, Goossens H, Struelens M, De Backer M, Fondu D: A multicenter survey of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from Belgian ICU's in 1994-1995. J Clin Microb Infect, 1997; 3(S2): 71
147. Zarakolu P, Levent B, Aslantürk A, Güvener E: İmipenemin antipseudomonal inhibitör ve bakterisidal aktivitesinin kıyaslanması. Türk Hijy Deneysel Biyol Derg. 1995; 52(1): 15-18
148. İris NE, Dinç E, Ağaç E, Çetmeli G, Önlü Y, Karadağ F: Çeşitli klinik materyallerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının klinik duyarlılıkları. 5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı, İstanbul, 1995; 48
149. Çolak D, Ergin Ç, Ögünç D, Ergüven G, Öngüt G, Demirgiller D, Özcan D, Mutlu G: Klinik örneklerden izole edilen gram negatif nonfermentatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. Antimikrobik Kemoterapi Günleri:II.Simpozyum, Program ve özet kitabı, Antalya, 1995; s:89
150. Çaylan R, Aydın K, Köksal İ, Volkan S, Öksüz R, Kaygusuz S, Kostakoğlu U: Yatan hastalardan izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg, 1996; 10(No:2):110

151. Özgenç O, Oran E, Urbarlı A: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının imipenem duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 1996; 10(2): 111
152. Chen HY, Yuan M, Ibrahim Elmagboul IB, Livermore DM: National survey of susceptibility to antimicrobials amongst clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*, 1995; 35(4): 531-534
153. Spencer RC: An 8 year Microbe Base survey of the epidemiology, frequency and antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* hospital isolates in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemoter*, 1996; 37(2): 295-301
154. Bonfiglio G, Carciotto E, Stefani S, Nicoletti G: Multicenter Italian survey of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microb Infect*, 1997; 3(S2): 69
155. Milosovic P, Kettner M, Kallova D, Bujdakova H: *Pseudomonas aeruginosa*- Trends in antibiotic resistance in Bratislava hospitals. *J Clin Microb Infect*, 1997; 3(S2): 179
156. Fass RJ, Barnishan J, Ayers LW: Emergence of bacterial resistance to imipenem and ciprofloxacin in a university hospital. *J Antimicrob Chemother*, 1995; 36(2): 343-353
157. Gür D: Gram negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere direnç ve aminoglikozidleri değiştirici enzimler. *Ankem Derg*, 1996; 10(3): 247-251
158. Ünal S: Aminoglikozid antibiyotiklerde adaptif direnç. *Ankem Derg*, 1996; 10(3): 252-254
159. Bertino JS, Rotschafer JC: Editorial response: Single daily dosing of aminoglycosides - A concept whose time not yet come. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 820-823
160. Göral G: Türkiye’de değişik merkezlerde aminoglikozid direnci. *Ankem Derg* 1996; 10(3): 255-259



161. Krcméry VJr: Trends in nosocomial infections in Europe: Comparison between Western and Central Europe. *J Clin Microb Infect*, 1997; 3(S2): 19
162. Özdemir R, Kaptan F, Ulusoy M, Türker M, Arpaz M, Erermiş O: Değişik muayene maddelerinden üretilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına kinolon ve aminoglikozidlerin etkisinin invitro değerlendirilmesi. *Ankem Derg*, 1993, 7(2): 61
163. Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A, Birinci İ, Diler M, Özcan Ş: Sefepim ile diğer bazı antibiyotikler *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis* suşlarına etkinliğinin karşılaştırılması. *Ankem Derg*, 1997; 11(2): 120
164. Gosciniak G, Dolna I, Ruczkowska J, Fleischer M: Sensitivity to antibiotics of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients in the years 1986-1988. *Wiad Lek*, 1989 1; 42(19-21): 1028-1032
165. Kaatz GW, Seo SM: Mechanism of ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*, 1988; 158(3): 537-541
166. Ball P: Bacterial resistance in fluoroquinolones - Lessons to be learned. *Infection*, 1994; 22(S2): S140-147
167. Wiedemann B, Heising P: Mechanisms of quinolone resistance. *Infection*, 1994; 22(S2): S73-79
168. Ogle JW, Reller LB, Vasil ML: development of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem, norfloxacin and ciprofloxacin during therapy: proof provided by typing with DNA probe. *J Infect Dis*, 1988; 157(3): 743-748
169. Yapar N, Ulusoy S, Tünger A: Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin ofloksasin ve siprofloksasine invitro duyarlılıklarının araştırılması. 3. Antimikrobik laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Kuşadası, İzmir. 1997; s:343
170. Madaras-Kelly KJ, Larsson AJ, Rotschafer JC: A pharmacodynamic evaluation of ciprofloxacin and ofloxacin against two strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*, 1996; 37(4): 703-710

171. Thornsberry C: Susceptibility of clinical bacterial isolates to ciprofloxacin in the United States. *Infection*, 1994; 22(S2): 80-89
172. Rydberg-J, Larsson-C, Miorner-H: Resistance to fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. *Scand-J-Infect-Dis*, 1994; 26(3): 317-320
173. Coronado VG, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Ciprofloxacin resistance among nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS). *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1995; 16(2): 71-75
174. Blatun LA, Iakovlev VP, Svetukhin AM, Purckova LS, Izotova GN: Ten year experience with the use of ofloxacin in the treatment of wound infection. *Antibiot Khimoter*, 1996; 41(9): 73-76
175. Giedrys Kalemba S, Biliska I: Susceptibility of microorganisms to ofloxacin. *Med Dosw Mikrobiol*, 1993; 45(1): 119-121
176. Kresken M, Hafner D, Mittermayer H, Verbist L, Bergogne-Bérézin E, Giamarellou H, Esposito S, van Klingeren B, Kayser FH, Reeves DS, Wiedemann B & Study Group: Prevalence of fluoroquinolone resistance in Europa. *Infection*, 1994; 22(S2): S90-98
177. Emmerson M: Surveillance strategies for nosocomial infections. *Curr Opin Infect Dis*, 1995; 8: 272-274
178. Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriquez J, Jarlier V, Pfaller M, Turnidge J, Voss A: Surveillance of the current resistance of nosocomial pathogens to antibacterials. *Clin Microbial Infect*, 1997; 3(S1): S21-35

AND SITE  
HEALTH