

HASTANE İNFEKSİYONU ETKENİ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINDA İMİPENEM VE MEROPENEM DUYARLILIĞI

İMİPENEM AND MEROPENEM SUSCEPTIBILITIES IN NOSOCOMIAL *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS

Seniha ŞENBAYRAK AKÇAY¹ Aynur TOPKAYA² Naz OĞUZOĞLU¹
Metin KÜÇÜKERCAN² Serpil AKIN ERTEM¹ Paşa GÖKTAŞ¹

Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Anahtar Sözcükler: Hastane infeksiyonları, *Pseudomonas aeruginosa*, imipenem, meropenem, *in vitro* antimikrobiyal duyarlılık, mikrodilüsyon yöntemi

Key Words: Nosocomial infections, *Pseudomonas aeruginosa*, imipenem, meropenem, *in vitro* antimicrobial susceptibility, microdilution method

ÖZET

Hastane infeksiyonları, tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Bu infeksiyonlardan sorumlu ve kolayca direnç geliştiren bakterilerden biri de *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu etkenle oluşan infeksiyonlarda karbapenemler uygun antimikrobiyal ajanlardır. Bu çalışmanın amacı, karbapenemlerin *P. aeruginosa*'ya *in vitro* etkisini saptamak idi. Hastane infeksiyonu etkeni olarak klinik örneklerden izole edilen 100 tane *P. aeruginosa* suşunun imipenem (İMP)'e ve meropenem (MEM)'e duyarlılığı buyon mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı. Suşların %67'si İMP'e ve %60'ı MEM'e duyarlı, %19'u İMP'e ve % 32'si MEM'e dirençli bulundu. Çalışma sonucunda suşların İMP ve MEM duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

SUMMARY

Nosocomial infections are serious cause of morbidity and mortality all over the world. One of the microorganisms which easily become resistant against various antibiotics responsible for these infections is *Pseudomonas aeruginosa*. Carbapenems are suitable antimicrobial agents against infections due to *P. aeruginosa*. The purpose of this study was to determine the *in vitro* susceptibility of *P. aeruginosa* isolates to carbapenems. The antimicrobial susceptibility of 100 nosocomial *P. aeruginosa* isolates against imipenem (IMP) and meropenem (MEM) was investigated with broth microdilution method. Of the isolates 67% were susceptible to IMP, 60% to MEM. Nineteen percent of the isolates were resistant to IMP and 32% resistant to MEM. As a result, there was no statistically significant difference between the susceptibility to IMP and MEM.

GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de hastane infeksiyonları, hekimin hasta tedavisi ile ilişkili başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu infeksiyonlar tedavi

maliyetini arttırarak kişi, kurum ve ülkeye ekonomik yük getirmektedirler. Morbidite ve mortaliteyi arttırmaları nedeniyle de önemlerini korumaktadırlar (1).

Antimikrobiallerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı antimikrobiyal direncin çok daha kolay ortaya çıkabilmesine zemin hazırlamakta, güngeçtikçe antimikrobiyal dirençli suşların sayısı ve dağılımı artmaktadır. Bu nedenle ülkede yapılacak epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunmak ve tedavi protokollerini belirlemek amacı ile her hastanenin kendi ortamında bulunan mikro-organizmaları düzenli olarak saptaması rutin antimikrobiyal tedavi ve alternatif tedavide yer alan antimikrobiyal duyarlılık durumunun belirlenmesi gerekmektedir.

Pseudomonas aeruginosa Gram-negatif bakteriler içinde nozokomiyal patojenlerin en sık rastlanılanıdır (2, 3). Uluslararası çok merkezli yapılan bir çalışmada (4), hastane infeksiyonu etkenlerinin 1/3'ünden *Staphylococcus aureus* ve *P. aeruginosa*'nın izole edildiği bildirilmiştir. Türkiye'de hastane infeksiyon etkenleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, Gram-negatif etkenler arasında; Yücesoy ve ark. (5) %56, Gür ve ark. %30, Özkan ve ark. (7) %39.9, Otkun ve ark. (8) %25.8 oranlarında *Pseudomonas* ların yer aldığını belirtmektedirler. *Pseudomonas* türleri sağlıklı kişilerin florasında da bulunmakla birlikte bağışıklık sistemi bozulmuş, kistik fibrozisli ve yanıklı hastalarda infeksiyon oluşturabilen fırsatçı patojenler olarak kabul edilir (9). *Pseudomonas*lar 1990-1996 yılları arasında National Nosocomial Infection Society (NNIS) tarafından nozokomiyal pnömonilerin %17'sinden, üriner sistem infeksiyonlarının %11'inden, cerrahi yara infeksiyonlarının %8'inden ve bakteriyemilerin %3'ünden sorumlu olarak belirtilmiştir (2). *Pseudomonas aeruginosa*'nın sorumlu olduğu pnömoniler ve septisemilerde ölüm oranı %30'a erişmektedir (10).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan aminoglikozitlere, florokinolonlara ve kloramfenikole değişik mekanizmalarla direnç geliştirebilmektedirler. Ayrıca beta-laktamlara karşı gelişen direnç tedavi başarısızlıklarının en önemli nedenlerinden biridir (11). Kromozomal mutasyonlar penisilin bağlayan proteinlerde değişikliklere neden olurlar. Dış membran porin proteinlerindeki değişiklikler geçirgenlikte azalmaya neden olmaktadır. Opr D'nin kaybı karbapenemlere karşı olan permeabiliteyi azaltmaktadır (12, 13). Beta-laktamaz enzimleriyle beta-laktam antibiyotikler inaktive edilmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* için en az 17 farklı plazmit kontrollü beta-laktamaz tanımlanmıştır. En sık rastlananları; PSE-1, PSE-3, PSE-4, CARB-3, CARB-4 enzimleri olup çoğu antipseudomonal beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişimine yol açmaktadır (14).

Pseudomonas aeruginosa'da iki yeni plazmit aracılı beta-laktamaz saptanmıştır. Biri klavulonik asit tarafından inhibe olmayan ve karbapenemi hidrolize eden metalloenzim olup imipenem, seftazidim ve moksolaktama karşı direnç

oluşturur. Diğeri ise OXA-10'un varyantı olan OXA-11 veya OXA-14 enzimleridir, klavulonik aside duyarlıdır (15, 16).

Karbapenemler tedavide kullanılan diğer beta-laktam antibiyotiklerinden geniş etki spektrumları, güçlü antibakteriyel etkinlikleri ve beta-laktamazlara karşı stabiliteyle ayrılırlar. Karbapenemler hem plazmit hem de kromozomal beta-laktamazlara karşı dayanıklıdır (17-19).

*Pseudomonas*larda karbapenem direnci Opr D geninin kaybı, efluks sisteminin aktivasyonu veya B sınıfı beta-laktamaz olan IMP-1 enziminin varlığı gibi değişik mekanizmalarla gelişebilmektedir (13).

Bu çalışmanın amacı, *P. aeruginosa* suşlarının neden olduğu hastane infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan imipenem ve meropenem duyarlılıklarının saptanması ve duyarlılık açısından bu iki karbapenemin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haydarpaşa Numune Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde Mayıs 1998-Mayıs 1999 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilen ve Center for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından tanımlanarak 1988'de uygulanmaya başlanan nozokomiyal infeksiyon kriterlerine göre nozokomiyal infeksiyon etkeni olduğu saptanan 100 tane *P. aeruginosa* suşu alındı (20, 21).

Pseudomonas aeruginosa tanımlanmasında hareket, oksidaz aktivitesi, glikoz ve laktoza oksidatif ve fermentatif etkileri, beyin-kalp infüzyon buyonunda 42°C ve 37°C'de üreme, karakteristik kokuları ve mavi-yeşil pigmenti oluşturma, hemoliz yapma özellikleri dikkate alındı.

Kullanılan antibiyotikler imipenem (Merck Sharp & Dohme) ve meropenem (Astra Zeneca) üretici firmalarından potensi bilinen toz olarak sağlandı. Duyarlılık testi standart olan buyon mikrodilüsyon yöntemi ile National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M₇-A₂'ye uygun olarak minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) saptanarak incelendi (22). İmipenem için solvent ve dilüent olarak fosfat tampon solüsyonu (0.01 mol/L, pH: 7.2), meropenem için solvent olarak fosfat tampon solüsyonu (0.01 mol/L, pH: 7.2), dilüent olarak distile su kullanıldı. Test, final bakteri konsantrasyonu 5x10⁵ CFU/ml, sor antibiyotik konsantrasyonu 0.125-128 µg/ml arasında gerçekleştirildi. Testte MIC değerleri NCCLS kriterler doğrultusunda saptandı. Değerlendirmede; MIC değerler olarak imipenem ve meropenem için ≥ 16 µg/ml dirençli, 8 µg/ml orta duyarlı, ≤ 4 µg/ml duyarlı olarak kabul edildi. Kalite kontrol için *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşu kullanıldı.

Çalışmada istatistiksel analizler X² yöntemiyle yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 *P. aeruginosa* suşunun izole edildikleri klinikler ve örnekler göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. *P. aeruginosa* suşlarının izole edildikleri klinik ve örnek

Klinik	Trakeal aspirat	İdrar	Yara	Kan	Karotit	BAL	Periton	BOS	Röve	Toplam
Reanimasyon	44	3	-	3	1	1	-	-	-	52
Cerrahi	1	2	6	1	1	-	1	1	-	13
Dahiliye	-	2	3	1	-	-	-	-	1	7
Üroloji	-	16	2	-	-	-	-	-	-	18
Ortopedi	-	-	10	-	-	-	-	-	-	10
Toplam	45	23	21	5	2	1	1	1	1	100

Tablo 1'de görüldüğü gibi, suşların en sık izole edildiği klinik % 52 oranla Reanimasyon Servisi'dir. Örnekler arasındaki dağılıma bakıldığında trakeal aspirat örnekleri % 45'le ilk sırayı almaktadır.

Buyon mikrodilüsyon yöntemiyle *P. aeruginosa* suşlarının imipeneme % 67'si duyarlı, % 14'ü orta duyarlı, % 19'u dirençli saptanırken; aynı yöntem ile meropeneme duyarlılık % 60, orta duyarlılık % 8, dirençlilik % 32 olarak saptandı.

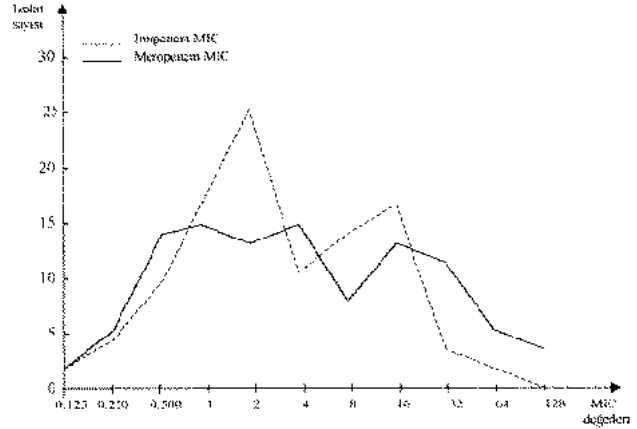
Pseudomonas aeruginosa suşlarının buyon mikrodilüsyon yöntemiyle imipenem ve meropenem için elde edilen MIC değerlerinin duyarlılık dağılımı Tablo 2 ve Şekil 1'de görülmektedir.

Tablo 2. İmipenem ve meropenem buyon mikrodilüsyonda MIC duyarlılık dağılımı

Direnç durumu	İmipenem MIC		Meropenem MIC	
	n	%	n	%
Duyarlı	67	67.0	60	60.0
Orta duyarlı	14	14.0	8	8.0
Dirençli	19	19.0	32	32.0
Toplam	100	100.0	100	100.0

Buyon mikrodilüsyon ile imipenem MIC ile meropenem MIC değerleri arasında duyarlılık ve dirençlilik dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($X^2= 5.336$, $p=0.0694$).

İmipeneme duyarlı olup meropeneme dirençli suş oranı %2, meropeneme duyarlı olup imipeneme dirençli suş oranı %3, meropeneme orta derecede duyarlı olup imipeneme duyarlı suş oranı %6, imipeneme orta derecede duyarlı olup meropeneme duyarlı suş oranı %1, her iki karbapeneme duyarlı suş oranı %56, her iki karbapeneme dirençli suş oranı %16 olarak belirlendi.



Şekil 1. İmipenem ve meropenem buyon mikrodilüsyonla MIC dağılımı

TARTIŞMA

Mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksek olan hastane infeksiyonlarında antibiyotik seçimi oldukça güç olup belirli ilkeler içinde yapılması gerekmektedir. Kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak hastaneden hastaneye, hatta aynı hastane içinde servisler arasında etken olan bakteri ve direnç paternleri değişiklik göstermektedir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin, özellikle hastane infeksiyonlarında ampirik olarak yaygın kullanımı, hastanelerde dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olurken bu da her geçen gün yeni antibiyotiklere gereksinim yaratmaktadır.

Ampirik tedavi için antibiyotik seçimi ancak seçilen antibiyotiğe karşı, izole edilen patojenlerin o hastanedeki direnç oranının bilinmesi ile mümkün olur. Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de son yıllarda *Pseudomonas* ların beta-laktamlara karşı artan direnci nedeniyle hastane infeksiyonları ve özel hasta popülasyonlarında da karbapenemlerin ilk seçenekler arasında düşünülmesi gündeme gelmiştir.

Çalışmada *P. aeruginosa* kliniklere göre dağılımına (Tablo 1) bakıldığında, en sık Yoğun Bakım Ünitesi'nden %52 oranında izole edilmiştir. Tunçbilek ve ark. (23) Genel Cerrahi'den %36, Ortopedi'den %22, Dahiliye servislerinden %11 oranında (23); Eskitürk ve ark. (24) Çocuk Hastalıkları Servisi'nden %32, Yoğun Bakım Servisi'nden %27, Dahiliye Servisi'nden %23, Genel Cerrahi Servisi'nden %18 oranında izole ettiklerini bildirmişlerdir.

Çalışmadaki *P. aeruginosa* suşlarının klinik örnekler göre dağılımına (Tablo 1) bakıldığında, ilk sırayı trakeal aspiratlar almaktadır. Tunçbilek ve ark. (23) 94 *P. aeruginosa* suşunun 64'ünün yara yeri, 26'sının idrar, ikisinin kan, ikisinin trakeal aspirat; Eskitürk ve ark. (24) 105 *Pseudomonas* suşunun 41'inin trakeal aspirat, 24'ünün idrar, 17'sinin kan, 21'inin yara yeri, dördünün

kateter kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir. Kökenlerin izole edildikleri yerlerin sıklığı birçok çalışmada benzer şekilde olup, ilk sıraları balgam veya trakeal aspirat, idrar ve yara yeri örnekleri almaktadır.

İmipenemin *P. aeruginosa* için MIC değerleri gözönüne alındığında; çalışmaya alınan 100 suşun %67'si duyarlı, %14'ü orta duyarlı, %19'u dirençli bulunmuştur.

Pseudomonas aeruginosa'nın imipeneme karşı duyarlılığının buyonmikrodilüsyon yöntemi ile test edildiği diğer bazı çalışmalar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. İmipenemin değişik çalışmalarda *P. aeruginosa*'ya karşı duyarlılık ve direnç durumları

Araştırmacı	n	Duyarlı (%)	Orta duyarlı (%)	Dirençli (%)
Edward ve ark. (25)	197	-	-	29.0
Jaconis ve ark. (26)	1182	-	-	12.5
Jones ve ark. (27)	204	-	-	5.0
Chen ve ark. (28)	100	-	-	2.5
Zelman ve ark. (29)	176	94.3	5.1	0.6
Ergin ve ark. (30)	43	-	-	13.6
Tunçbilek ve ark. (23)	94	91.0	5.0	4.0

Meropenemin *P. aeruginosa* için MIC değerleri gözönüne alındığında, çalışmaya alınan 100 suşun %60'ı duyarlı, %8'i orta duyarlı, %32'si dirençli olarak saptanmıştır.

Pseudomonas aeruginosa'nın meropeneme karşı duyarlılığının broth mikrodilüsyon yöntemi ile test edildiği diğer bazı çalışmalar Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Meropenemin değişik çalışmalarda *P. aeruginosa*'ya karşı duyarlılık ve direnç durumları

Araştırmacı	n	Duyarlı (%)	Orta duyarlı (%)	Dirençli (%)
Jaconis ve ark. (26)	1182	-	-	4.2
Chen ve ark. (28)	100	-	-	1.1
Özyurt ve ark. (31)	102	87.25	2.95	9.8
Yücesoy ve ark. (5)	28	-	-	30.0

KAYNAKLAR

1. Willke A. Hastane infeksiyonları ve surveyansın önemi. *Flora* 1998; 3: 11-5.
2. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2310-35.
3. Akova M. *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları. *Flora* 1997; 1: 61-5.
4. Mc Donald CL, Jarvis WR. Linking antimicrobial use to nosocomial infections: the role of a combined laboratory-epidemiology approach. *Ann Intern Med* 1998; 129: 245-7.
5. Yücesoy M, Yüce A, Yuluğ N. Yoğun bakım hastalarından soyutlanan bakterilere karşı meropenemin etkinliğinin E testi, mikrobuyyon dilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri ile araştırılması. *İnfek Derg* 1999; 13: 365-9.

Tablo 3 ve 4'te görüldüğü gibi, denenen her iki karbapenem için farklı merkezlerde farklı duyarlılık oranları saptanmış olup, özellikle Jaconis ve ark. (26) ile Chen ve ark. (28) çalışmalarında imipenem direncini meropenemden daha yüksek olarak saptamışlardır. Bu çalışmada imipenem ve meropenem duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte, meropenem direnci imipenem direncine göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun yazarların çalıştığı hastanede meropenemin uzun süreden beri tedavide karbapenemler arasında ilk tercih olarak kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada imipeneme dirençli olup meropeneme duyarlı suş oranını %3; meropeneme dirençli olup, imipeneme duyarlı olan suş oranı %2 olarak saptanmıştır. Bu paternlerin, bu suşların farklı direnç mekanizmalarının fenotipe yansımalarının sonucu olup olmadığı ancak dirençli suşlarda yapılacak genotipleme çalışmalarıyla kesinlik kazanacaktır. Moleküler düzeydeki çalışmaların kolayca yapılamadığı rutin laboratuvarlarda her iki karbapenem duyarlılığı yapılacak MIC çalışmalarıyla saptanarak mikroorganizmaların kazandıkları farklı direnç mekanizmaları izlenmeli ve bu bilgiler ampirik tedaviye katkısı adına klinisyene aktarılmalıdır.

Sonuç olarak, *P. aeruginosa* aerobik Gram-negatif bakteriler arasında hastane infeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen ve kullanılan antibiyotiklere hızla direnç geliştiren ve bu direnci aktarabilen bakterilerden biridir. Bu bakteri suşlarında ülke genelinde olduğu gibi, tedavide önemli seçenek olan karbapenemleri de kapsayan yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve multipl direnç paternleri ile de hekimlerin karşı karşıya bulunduğu görülmekte olup, bir *P. aeruginosa* suşunun tedavide kullanılan antibiyotiklerden hangisine duyarlı olacağını önceden kestirmek kolay değildir. Çalışmada istatistiksel olarak her iki karbapenem arasında duyarlılık bakımından anlamlı bir fark bulunmadığından, yazarların hastanesindeki infeksiyonların tedavisinde herhangi biri seçilebilir. Ancak bu seçimin hastane florası ve direnç haritaları göz önüne alınarak yapılması, klinisyenlerin tedavide vazgeçilmez politikaları olmalıdır. Böyle bir uygulama beraberinde antibiyotiğe karşı direnç gelişim hızını önemli derecede sınırlayacaktır.

6. **Gür D, Ünal S ve çalışma grubu.** Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram (-) bakterilerin çeşitli antibiyotiklere *in vitro* duyarlılıkları. *Flora* **1996**; 3: 153-9.
7. **Özkan F, Ulusoy S, Tünger A ve ark.** Yoğun bakım hastalarında gelişen alt solunum yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg* **1995**; 9: 391-4.
8. **Otkun M, Akata F, Teker B ve ark.** Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları: 1995 yılı sonuçları. *İnfek Derg* **1997**; 11: 23-4.
9. **Gür D.** Hastane infeksiyonlarında yeni ve sorun organizmalar. *Hast İnfek Derg* **1993**; 4: 54-67.
10. **Fergie JE, Shema SJ, Lott L, et al.** *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with a poor outcome. *Clin Infect Dis* **1994**; 18: 390-4.
11. **Gür D.** Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları. Akalın E, ed. *Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri*'nde. Ankara: Güneş Kitabevi, **1992**: 19-38.
12. **Livermore DM, Williams DJ.** Beta-lactams: Mode of action and mechanisms of bacterial resistance. Lorian VA, ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, **1996**; 12: 502-78.
13. **Durmaz B, Ağel E.** *P. aeruginosa*'da beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları ve direnç fenotipleri. *Hast İnfek Derg* **2001**; 5: 17-20.
14. **Sanders CC, Sanders E Jr.** Beta-lactam resistance in gram-negative bacteria: Global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* **1992**; 15: 824-39.
15. **Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın EH.** OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**; 37: 1637-44.
16. **Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM.** OXA-14 another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**; 38: 1881-4.
17. **Chambers HF.** Other beta-lactam antibiotics. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 291-9.
18. **Reese RE, Betts RF.** Unique beta-lactam antibiotics. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 4th ed. Boston: Little, Brown and Co; **1996**: 1218-40.
19. **Edwards JR, Turner PJ.** Laboratory data which differentiate meropenem and imipenem. *Scand J Infect Dis* **1995**; Suppl 96-5.
20. **Gamer JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* **1988**; 16: 128-40.
21. **Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG.** CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiology* **1992**; 13: 606-8.
22. **NCCLS.** *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*. 4th ed. Approved Standard. NCCLS Document M7-A4 NCCLS. Wayne, Pa: NCCLS, **1997**.
23. **Tunçbilek S, Tezeren D, Balaban N ve ark.** Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa*'ların *in vitro* antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg* **1998**; 12: 361-4.
24. **Eskitürk A, Çıragil P, Topkaya A, Söyletir G.** Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi. VIII. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 06-10 Ekim 1997 Kongre Program ve Özet Kitabı*'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği, **1997**: 529.
25. **O'Rourke EJ, Lambert KG, Parsonnet KC, Macone AB, Goldmann DA.** False resistance to Imipenem with a microdilution susceptibility testing system. *J Clin Microbiol* **1991**; 29: 827-9.
26. **Jaconis JP, Pitkin DH, Sheikh W, Nadler HL.** Comparison of antibacterial activities of meropenem and six other antimicrobial against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. *Clin Infect Dis* **1997**; 24 (Suppl 2): 191-6.
27. **Jones RN, Pfaller MA, Marshall Sa, Hollis RJ, Wilke WW.** Antimicrobial activity of 12 broad-spectrum agents tested against 270 nosocomial blood stream infection isolates caused by non-enteric gram-negative bacilli: occurrence of resistance, molecular epidemiology and screening for metallo-enzymes. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1997**; 29: 187-92.
28. **Chen HY, Yuan M, Ibrahim-Elmaqbool IB, Livermore DM.** National survey of susceptibility to antimicrobials amongst clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* **1995**; 35: 521-34.
29. **Zevelman R, Belle H, Dominquez M, Gonzalez G, et al.** Activity of imipenem, third generation cephalosporins, aztreonam and ciprofloxacin against multi-resistant Gram-negative bacilli isolated from Chilean hospitals. *J Antimicrob Chemother* **1993**; 32: 413-9.
30. **Ergin F, Arman D ve ark.** Reanimasyon ünitesinde infeksiyon etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere *in vitro* duyarlılıkları. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Program ve Özet Kitabı*'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği, **1997**: 684.
31. **Özyurt M, Kısa Ö, Albay A, Başustaoğlu A ve ark.** Meropenemin hastane infeksiyonlarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına *in vitro* etkinliği. *Flora* **1998**; 3: 178-82.