

NORMALDE STERİL ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* KÖKENLERİNİN ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE *IN-VITRO* DUYARLILIKLARI: BEŞ YILLIK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

IN VITRO ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ISOLATED FROM NORMALLY STERILE SPECIMENS: EVALUATION OF 5-YEAR RESULTS

Hüsnü PULLUKÇU¹
Mehmet Ali ÖZİNEL²

Şöhret AYDEMİR²
Sercan ULUSOY¹

Ajda TURHAN²

Alper TÜNGER²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Anahtar Sözcükler: *Pseudomonas aeruginosa*, nosokomial bakteriyemi, antibiyotik direnci

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial bacteremia, antibiotic resistance

Geliş: 19 Ocak 2006

Kabul: 05 Mayıs 2006

ÖZET

Başta hastane ortamında oluşanlar olmak üzere *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi, bu bakterilerin yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere çoklu direnç göstermeleri nedeniyle oldukça güçtür. *Pseudomonas aeruginosa* bakteremilerinin mortalite ve morbiditesi diğer Gram-olumsuz bakterilerle oluşan bakteremilere göre daha yüksektir. *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonu düşünüldüğünde ampirik antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır. Ampirik tedavi için yerel direnç oranları bilinmelidir. Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak izlenmekte olan hastaların, kan ve beyin-omurilik sıvılarından izole edilen *P. aeruginosa* kökenlerinin, beş yıllık süre içerisinde çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumunun belirlenmesi ve ampirik tedavi için yapılacak girişimlere ışık tutulması amaçlanmıştır. 2000-2004 yılları arasında etken olarak izole edilen 421 *P. aeruginosa* kökeninin disk difüzyon yöntemi ile antipseudomonal antibiyotiklere direnç durumu, yıllara göre değerlendirilmiştir. Direnç oranı bir bütün olarak incelendiğinde; aztreonam, netilmisin, seftazidim ve piperasilin/tazobaktama direncin 2004 yılında önceki iki yıla oranla artmakta olduğu dikkati çekmektedir (istatistiksel olarak anlamlı değil, $p>0.05$). Çok sık kullanılmasına rağmen amikasin dirençte azalma görülmektedir. Diğer antibiyotik gruplarına direnç yıllara göre değişmektedir. Sonuç olarak, çok ciddi klinik tablolara yol açan *Pseudomonas* infeksiyonlarında ampirik tedavi yaklaşımı için yerel direnç oranlarının bilinmesi gerektiği yorumu yapılmıştır.

SUMMARY

The treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections, especially of the nosocomial ones, is extremely difficult because of the resistance of this bacteria against many of the commonly used antibiotics. The mortality and morbidity rates of *P. aeruginosa* bacteremia are higher than those caused by other gram-negative bacteria. The empirical treatment should be started immediately in case of a suspected *P. aeruginosa* infection. Regional resistance rates should be known for the empirical treatment. The aim of this study is to evaluate the resistance state of the *P. aeruginosa* strains isolated from blood and cerebrospinal fluid cultures of the patients hospitalized in Ege University Hospital, against antipseudomonal antibiotics in a five year time interval and also to overview empirical treatment options. The resistance state of 421 *P. aeruginosa* strains, as cause of infection, against antipseudomonal antibiotics was evaluated with disc diffusion method and evaluated according to years. When the resistance rates were considered, the resistance against netilmycin, ceftazidime and piperacilline/tazobactam was increased in 2004 compared with preceeding two years (not significant, $p>0.05$). The resistance against amikacin was decreased although it was used commonly. The resistance rates against other groups of antibiotics changed according to years. As a result, regional resistance rates should be known for empirical treatment in case of life threatening *P. aeruginosa* infections.

GİRİŞ

Hastane infeksiyonları neden oldukları morbidite ve mortalite nedeniyle son yıllarda oldukça önem kazanmışlardır. Mortalite ve morbidite yanında oldukça ciddi ekonomik kayıplar da söz konusudur. Ayrıca başarılı organ nakillerinin yüksek oranda gerçekleştirilmesi, HIV infeksiyonlarının yaygınlaşması, hematolojik malignitelerin, solit tümörlerin tedavisindeki hızlı ilerlemeler gibi nedenlerle hastane infeksiyonlarına son derece duyarlı olan bağışık yetmezlikli hasta grubunda sayısal olarak büyük artışlar görülmektedir. Uzun süreler hastane ortamında izlenmekte olan bu hastalar, kateterizasyon, invazif görüntüleme yöntemleri gibi girişimler ve bağışıklık sistemi baskılanması nedeniyle en çok hastane infeksiyonu gelişen gruptur. Yine invazif girişim uygulanan diğer hastalar, aygıt ve protez takılan, geniş yara ve yanıkları bulunan ve cerrahi girişim uygulanan hastalar da böyle fırsatçı infeksiyonlara adaydırlar (1).

Hastane ortamında en sık görülen fırsatçı patojenlerden biri *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu bakterilerin hastane ortam florasında endemik olarak buldukları, hasta tedavisinde kullanılan alet ve sıvılardan sıklıkla izole edildikleri de bilinmektedir (1-3).

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde yatmakta olan hastaların kan ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinden soyutlanan infeksiyon etkeni *P. aeruginosa* kökenlerinin, antipseudomonal antibiyotiklere *in vitro* direnç durumlarının belirlenmesi ve direnç durumundaki değişikliklerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2000-2004 yılları içerisinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatmakta olan hastaların kan ve BOS

kültürlerinde üreyen infeksiyon etkeni 421 *P. aeruginosa* kökeni çalışmaya alınmıştır. Her hastanın tek örneği dik-kate alınmış, tekrarlayan üremeler çalışma dışında bırakılmıştır. BactAlert (bioMérieux Inc, Durham, NC, ABD) kan kültürü otomatize sisteminde üreme saptandıktan sonra, kanlı ve EMB (eozin metilen blue) agar besiyerlerine yapılan subkültürlerde izole edilen bakteriler konvansiyonel yöntemler ve API 20 NE (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) kitleri kullanılarak tür düzeyinde isimlendirilmiştir (4). Antibiyotik duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standards kriterleri doğrultusunda amikasin 30 µg, netilmisin 30 µg, aztreonam 30 µg, seftazidim 30 µg, siprofloksasin 5 µg, sefepim 30 µg, imipenem 10 µg, meropenem 10 µg, piperasilin/tazobaktam 110 µg (Oxoid, İngiltere) diskleri kullanılarak, disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (5). Kontrol kökeni olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

2003 yılında bütçe uygulama talimatı gereği parenteral bir çok antibiyotiğe infeksiyon hastalıkları uzmanı (İHU) onayı zorunluluğu getirilmiştir. Bunun direnç gelişimine olan etkisini araştırmak amacıyla 2000, 2001, 2002 yıllarının toplamı ile 2003-2004 yıllarının toplamı karşılaştırılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak ki kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Üç yüz seksen altı kan ve 35 BOS kültüründe üreyen, toplam 421 *P. aeruginosa* kökeninin araştırılan antibiyotiklere *in vitro* direnç durumu Tablo 1'de gösterilmiştir. Üreme sıklığı kliniklere göre değerlendirildiğinde; birinci sırayı % 26'lık (109/421) oranla Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği almaktadır. Bunu sırasıyla İç Hastalıkları (%17, 72/421), Beyin Cerrahisi (% 10.2, 43/421),

Tablo 1. Steril örneklerde üreyen *P. aeruginosa* kökenlerinin yıllara göre çeşitli antibiyotiklere *in vitro* direnç durumu

Antibiyotikler	2000 (n=69)		2001 (n=122)		2002 (n=80)		2003 (n=60)		2004 (n=90)	
	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)
Amikasin	46.4	53.6	33.6	66.4	25	75	23.3	76.7	14.4	85.6
Netilmisin	43.5	56.5	47.5	52.5	25	75	19.3	80.7	30	70
Aztreonam	55	45	48.2	51.8	28.7	71.3	27.3	72.7	26.1	73.9
Seftazidim	43.5	56.5	41.9	58.1	21.2	78.8	19.3	80.7	28	72
Siprofloksasin	27.5	72.5	33.9	66.1	15	85	10	90	24.1	75.9
Sefepim	46.4	53.6	40.9	59.1	36.9	63.1	21.4	78.6	10.6	89.4
İmipenem	34.8	65.2	48.2	51.8	23.6	76.4	22.2	77.8	24	76
Meropenem	34.8	65.2	47.3	52.7	18.1	81.9	12.5	87.5	25.8	74.2
Piperasilin/Tazobaktam			36.8	63.2	30	70	22	78	32.5	67.5

R: Dirençli

S: Duyarlı

Pediyatri (% 9.5, 40/421), Genel Cerrahi (% 8.8, 37/421), Nöroloji (% 5.21/421), Kalp-Damar Cerrahisi (% 3.8, 16/421) Klinikleri takip etmektedir. Beş yıllık süre içerisinde izole edilmiş olan tüm antibiyotiklere dirençli 13 kökenin altı tanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'ne aittir. Oniki köken sadece siprofloksasine, yedi köken sadece amikasin, üçer köken de sadece netilmisin ve piperasilin/tazobaktama duyarlıdır.

Direnç oranı bir bütün olarak değerlendirildiğinde; aztreonam, netilmisin, seftazidim ve piperasilin/tazobaktama direncin, 2004 yılında önceki iki yıla oranla artmakta olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 1). İnfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı gerekliliği öncesi ve sonrası (2000-2001-2002/2003-2004) direnç oranları karşılaştırıldığında amikasin, siprofloksasin, meropenem, imipenem direncinde istatistiksel olarak azalma saptanmıştır (Tablo 2).

Amikasin direnç oranları yıllar içerisinde azalma göstermektedir. Direnç oranları açısından İHU onayı gerekliliği sonrası ile daha önceki yıllar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ($X^2:16.24$, $SD:1$, $p<0.05$) derecede düşme saptanmıştır. 2003 ile 2004 arasında ise direnç oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($X^2:2.64$, $SD:1$, $p>0.05$). Netilmisine direnç oranları yıllar içerisinde değişiklik göstermektedir. 2000 yılından itibaren düşme eğiliminde olan direnç oranı 2004 yılında %30 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte İHU onayı gerekliliği sonrasındaki dönem (2003-2004) ile önceki yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($X^2:1.17$, $SD:1$, $p>0.05$).

Tablo 2. İnfeksiyon hastalıkları uzmanı öncesi ve sonrasındaki direnç oranlarının karşılaştırılması

Antibiyotik	2000/2001/2002	2003/2004	p değeri
	Direnç oranı (%)	Direnç oranı (%)	
Amikasin	38.31	18.66	P< 0,05
Netilmisin	41.25	30.25	P> 0,05
Aztreonam	53.25	47.75	P> 0,05
Seftazidim	37.16	34.93	P> 0,05
Siprofloksasin	34.43	23.12	P< 0,05
Sefepim	46.84	28.68	P< 0,05
Meropenem	36.36	21.86	P< 0,05
İmipenem	37.84	23.23	P< 0,05
Piperasilin	35.10	35.29	P> 0,05
Tazobaktam			

Siprofloksasin direncinde 2004 yılında artma görülmektedir. 2003 ile 2004 yılları karşılaştırıldığında anlamlı de-

recede artış vardır ($X^2:7.49$, $SD:1$, $p<0.05$). Ancak İHU onayı gerekliliği öncesi ve sonrasında siprofloksasin direncinde anlamlı derecede düşme vardır ($X^2:5.02$, $SD:1$, $p<0.05$).

Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı dirençte bir artma görülmektedir. İstatistiksel olarak bakıldığında 2003'ten 2004'e anlamlı bir artış söz konusudur ($X^2:6.05$, $SD:1$, $p<0.05$).

İHU onayı öncesiyle sonrası arasında her iki karbapenem için de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (X^2 testi, $p<0.05$). 2003 ile 2004 yılları arasındaki direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (X^2 testi, $p>0.05$).

TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa kökenleri ile oluşan infeksiyonların tedavisi, özellikle antibiyotiklere çoklu direnç gösteren hastane kaynaklı infeksiyonlarda sorun yaratmaktadır (6). Kullanılan antibiyotiklere kısa sürede direnç geliştirmeleri nedeniyle bakteremik seyreden ciddi *P. aeruginosa* infeksiyonlarında kombine antibiyotik kullanımı tercih edilmektedir. Aminoglikozidler, betalaktam/betalaktamaz inhibitörlü antipsödomonal penisilin kombinasyonları, sefalosporinler, karbapenemler geniş spektrumları, parenteral kullanım kolaylığı nedeniyle en çok kullanılan ilaçlardır (6). *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin kullanılmakta olan antibiyotiklere direnç durumları farklı hastanelerde değişiklikler gösterebilmektedir. Değişik yerlerde ve değişik yıllarda yapılan çalışmaların birbirinden oldukça farklı antibiyotik direnci sonuçları, çalışmalarda da belirtildiği üzere, bu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanımına paralel olarak arttığını, bu nedenle hastaneler arasında farklılıklar görülebildiğini ortaya koymaktadır (7, 8). Tablo 3'te bazı hastanelerde bildirilen direnç oranları görülmektedir (9-17).

Çalışmada çoğunluğu Anesteziyoloji ve Reanimasyon, İç Hastalıkları, Beyin Cerrahisi, Genel Cerrahi ve Nöroloji Kliniği'nden gönderilmiş olan örneklerden izole edilen 421 *P. aeruginosa* kökeninde Tablo 1'de gösterilen antibiyotiklere direnç durumu değerlendirilmiştir. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki direnç oranları diğer bölümlere göre daha ciddi boyuttadır. *Pseudomonas* kökenlerinin kolonizasyonunu sağlayan girişimlerin (mekanik ventilasyon, trakeostomi, trakeal intübasyon, cerrahi girişim, 65 yaş üzerinde olma) bu klinikte çok yoğun uygulanıyor olmasından kaynaklanabilir (6). Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nin örneklerinden izole edilmiş olan 109 kökenden sekizi tüm antibiyotiklere dirençlidir.

Tablo 3. Türkiye'de yapılmış olan bazı çalışmalarda *P. aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%)

Araştırmacı (Kaynak)	Yıl	Örnek	Sayı	AK	CAZ	CIP	TZP	MEM/IMP
Uzun ve Ang (9)	1995	Çeşitli klinik örnekler	38	18	16	8		
Özgenç ve ark. (10)	1996	Çeşitli klinik örnekler	199	27	23	40		18
Yapar ve ark. (11)	1996	Çeşitli klinik örnekler	150	12	33	35		16
Çolak ve ark. (12)	1996	Çeşitli klinik örnekler	140	10	14	9		6
Yorgancıgil ve ark. (13)	1998	Çeşitli klinik örnekler	90	9	27	13		7
Karabiber ve ark. (14)	1999	Çeşitli klinik örnekler	87	9	33	32		23/23
Ünlü ve ark. (15)	2000	Hemokültür	10	20	50	0		0
Erdemoğlu ve ark. (16)	2001	Hemokültür	47	28	49	51	32	40/38
Köksal ve Samasti(17)	2001	Hemokültür	32	32	53	35	59	45/41

AK: Amikasin, CAZ: Seftazidim, CIP: Siprofloksasin, TZP: Piperasilin/tazobaktam, MEM: Meropenem, IMP: İmipenem

Yüzdokuz kökenden dördü sadece siprofloksasine, ikisi sadece amikasine, bir tanesi de sadece netilmisine duyarlıdır.

Genel Cerrahi Kliniği'nden saptanan üremelerin yarısından fazlası 2003 ve 2004 yılına aittir. Bunda İHU konsültasyonu sayısının, dolayısıyla örnekleme sayısının artmış olması etkili olabilir. Bu klinikte de siprofloksasin ve seftazidime direnç oranları %42 civarındadır. Hastanın tedavisindeki ilk 72 saat içerisinde Üçüncü kuşak sefalosporinlerin İHU onayı olmadan kullanılabilmesi bu grup antibiyotiklerin daha çok tercih edilmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla yoğun kullanım direnç oranlarına yansımaktadır. Göğüs Hastalıkları Kliniği'nden soyutlanan kökenlerin tüm antibiyotiklerde %50'lere varan direnç oranları dikkat çekicidir. Bu klinikten gönderilmiş olan az sayıdaki örneklerin hemen tamamına yakını yoğun bakım ünitesinde takip edilen, genel durumu son derece kötü olan ve yoğun antibiyotik kullanılan hastalara aittir. Bu da yüksek direnç oranları hakkında fikir vermektedir.

Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin aminoglikozit antibiyotiklerden kullanımda olan amikasin ve netilmisine olan duyarlılıkları değerlendirildiğinde, bu aminoglikozitler için farklı tabloların oluştuğu gözlenmektedir. Altmışsekiz köken her iki aminoglikozite de dirençli bulunmuştur. 2000-2001 yıllarında direnç oranları artan netilmisinin 2002-2003'te bakteriyoloji sonuçlarında maskelenmesi nedeniyle kullanımı azalmış, 2004 yılında yeniden artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Buna paralel olarak 2000-2001 yıllarında sırasıyla % 43.5-% 47.5 olan direnç oranları 2002 yılında % 25'e, 2003'te ise % 19.3' düşmüştür. 2004 yılında dirençli *Acinetobacter* infeksiyonları nedeniyle netilmisinin artan sıklıkta kullanımına paralel olarak direnç oranı tekrar %

30'a yükselmiştir. Ancak İHU onayı gerekliliği sonrasında dönem (2003-2004) ile önceki yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (X^2 :1.17, SD:1, $p>0.05$)

Pseudomonas aeruginosa kökenlerinde aminoglikozitlere karşı direnç sıklıkla aminoglikozit modifiye edici enzimler ve membran geçirgenliğinde azalma sonucu ortaya çıkar (18). Antibiyotikleri inaktive eden diğer enzimlerden farklı olarak aminoglikozitleri modifiye eden bu enzimler hücre içi enzimlerdir. Bu plazmitler 20'den fazla enzimi kodlamaktadır ve her bir enzim birden fazla aminoglikoziti inaktive edebilmektedir. Amikasin bu enzimlerin etkisine en az duyarlı olan aminoglikozittir (19). Bu nedenle amikasinin ilk tercih olarak kullanıldığı hastanelerde diğer aminoglikozitlere direnç oranında azalma kaydedilirken, amikasine önemli bir direncin gelişmediği bildirilmektedir (19). Bu çalışmada da yıllar içerisinde amikasine olan dirençte azalma kaydedildiği dikkati çekmektedir. Direnç oranları açısından 2003-2004 (İHU onayı gerekliliği sonrası) ile daha önceki yıllar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (X^2 :16.24, SD:1, $p<0.05$) derecede düşme saptanmıştır. 2003 ile 2004 arasında ise direnç oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (X^2 :2.64, SD:1, $p>0.05$)

Kinolon preparatları, *Pseudomonas* infeksiyonlarında oldukça sık kullanılmaktadır. Siprofloksasinin 2000 ve 2001 yıllarında ortalama % 30'lar civarında olan direnç oranları 2002 ve 2003 yıllarında düşmüş, ancak 2004 yılında tekrar %24.1'e çıkmıştır. 2003 ile 2004 yılları karşılaştırıldığında anlamlı derecede artış vardır (X^2 :7.49, SD:1, $p<0.05$). Klinik konsültasyonlar sırasında izlendiği kadarıyla, damar içi kullanılan antibiyotiklerdeki kısıtlama, oral yoldan kullanılan siprofloksasin preparatlarının

kullanımında artışa yol açmıştır. Bu artışın dirençteki yaygınlaşmaya neden olduğu düşünülebilir. Yine de istatistiksel olarak bakıldığında IHU onayı gerekliliği öncesi ve sonrasında siprofloksasin direncinde anlamlı derecede düşme vardır (X^2 :5.02, SD:1, $p<0.05$).

Sefalosporinler, betalaktam-betalaktamaz inhibitörü kombinasyonlarındaki direnç oranlarına bakıldığında; birkaç yıldır az miktarda kullanılan sefepimde düşüş, daha yoğun olarak kullanılan seftazidim ve piperasilin/tazobaktamda artış dikkat çekicidir. Hastanemizde en çok kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinlerde direnç oranının artması kaçınılmaz bir durumdur (20). Birçok çalışmada da benzer şekilde yüksek direnç bildirilmektedir (Tablo 3). İstatistiksel olarak bakıldığında 2003'ten 2004'e anlamlı bir artış söz konusudur (X^2 :6.05, SD:1, $p<0.05$). Piperasilin/tazobaktam preparatı hastanemizde üçüncü kuşak sefalosporinlerden sonra en yoğun olarak kullanılan ikinci antibiyotiktir (20). 2004 yılındaki sonuçlara bakıldığında, bu grup antibiyotikler içerisinde en yüksek direnç oranları % 32.5-% 28 oranları ile piperasilin tazobaktam ve seftazidimde görülmektedir. Ancak 2003 ile 2004 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış yoktur (X^2 :3.05, SD:1, $p>0.05$). Kullanım oranı 2003 yılında 2002 ye oranla % 67 azalan sefepimde direnç oranı % 10 olarak bulunmuştur (20).

Antibiyotik kısıtlama politikası öncesi, 2000-2001 yılları sırasında karbapenem direnci % 48'e kadar çıkmış,

2002-2003 yıllarında % 20'lere kadar gerilemiş, 2004 yılında ise % 25.8 olarak belirlenmiştir. İnfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı öncesiyle sonrası arasında her iki karbapenem için de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (X^2 testi, $p<0.05$). 2003 ile 2004 yılları arasındaki direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (X^2 testi, $p>0.05$). Cevahir ve ark. (21), Erdemoğlu ve ark. (16), Köksal ve Samasti (17) da direnç oranları açısından benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Yurt dışından bildirilen birçok çalışmada da direnç oranlarının gittikçe artmakta olduğu görülmektedir. Bu grup antibiyotiklerin belirli indikasyonlarda kullanılmaları, mümkün olduğu sürece korunmaları gerekliliği bilinen bir gerçektir.

Hastanemizde de *P.aeruginosa* infeksiyonu düşünülen hastalarda ampirik olarak betalaktam/betalaktamaz inhibitörleri, aminoglikozitler ve karbapenemler oldukça sık kullanılmaktadır. Üreme saptandığı anda en dar spektruma sahip, antibiyotik direncini en az indükleyen antibiyotikler tercih edilmelidir.

Sonuç olarak; her hastane ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımlarını geliştirirken, hastane infeksiyonu etkeni olarak üst sıralarda yer almakta olan *Pseudomonas* türlerinin antibiyotik direnç durumlarını göz önünde bulundurmalı ve yıllar içindeki değişimlerini izlemelidir. Gerekli görüldüğü takdirde antibiyotik kullanımı kısıtlaması, dönüşümlü antibiyotik kullanımı politikaları geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pollack M. *P. aeruginosa*. In: Mandell GL, Douglas RL, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1980-2003.
2. Gilardi GL. *Pseudomonas* and related genera. In: Balows A, Hauster WJ, Hermann KL, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: ASM Press, 1991: 429-38.
3. Öztürk R. Antiseptik ve dezenfektan maddelere karşı direnç sorunu. Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H, ed. *Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları*'nda. Samsun: SIMAD Yayınları, 2002: 41-60.
4. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schrenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1997: 253-308.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 11th Informational Supplement. Document M100-S10, Vol. 21 No. 1, 2001.
6. Aktaş F. Gram-negatif Bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, ed. *Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları*'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 183-206.
7. Ertek M, Yazgı H, Özkurt Z, Uyanık MH, Aktaş O. Hastane izolatlarında aminoglikozid direnci. *ANKEM Derg* 2003; 17: 400-4.
8. Över Ü, Gür D, Ünal S, Miller GH. Aminoglikozid Direnci Çalışma Grubu: Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. *Flora* 2000; 5: 168-78.
9. Uzun MŞ, Anđ Ö. Muayene maddelerinden izole edilen *Pseudomonas* cinsinden bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığının saptanması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1995; 25: 66-9.
10. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A. *P. aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *İnfek Derg* 2002; 16: 179-82.

11. **Yapar N, Ulusoy S, Arda B, Tünger A.** Hastane infeksiyonu etkeni *P. aeruginosa* kökenlerinde beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotik direnci. *İnfek Derg* **1999**; 13: 51-4.
12. **Çolak D, Ergin Ç, Ögünc D, Öngüt G, Demirgiller D, Mutlu G.** Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* türlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin *in vitro* etkinliği. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **1996**; 26: 48-51.
13. **Yorgancıgil B, Demirci M, Demir İ ve ark.** Değişik klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg* **1998**; 12:137.
14. **Karabiber N, Karahan M, Akıncı E, Kılıç H.** 1998 yılı hastane izolatu olan Gram negatif çomakların in-vitro antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* **1999**; 13: 121.
15. **Ünlü GV, Ünlü M, Bakıcı MZ, Gür D.** Kan kültürlerinden soyutlanan Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *İnfek Derg* **2003**; 17: 459-63.
16. **Erdemoğlu A, Ardıç N, Özyurt M.** Kan kültürlerinden üretilen *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* **2003**; 17: 397-9.
17. **Köksal F, Samastı M.** Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas* cinsi bakterilerin antimikrobik maddelere direnç durumları. *ANKEM Derg* **2000**; 14: 155.
18. **Yüce A.** Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. *KLİMİK Derg* **2001**; 14: 41-6.
19. **Başustaoğlu A.** Aminoglikozit modifiye edici enzimler ve klinik önemi. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, ed. *Önemli ve Sorunlu Gram-negatif Bakteri İnfeksiyonları*'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2004**: 121-32,.
20. **Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, Taşbakan MI, Büke Ç, Ulusoy S.** 2003 yılı bütçe uygulama talimatının Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki bazı antibiyotiklerin kullanımı üzerine etkisi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **2004**; 8 (Ek 2): 14.
21. **Cevahir N, Kaleli İ, Demir M, Öztürk S, Mete E.** Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* **2003**; 17: 16-9.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Hüsnü PULLUKÇU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
35100 Bornova, İZMİR
e-posta: husnu.pullukcu@ege.edu.tr