

HASTANE KÖKENLİ KARBAPENEM DİRENÇLİ VE DUYARLI PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI*

Cemal ÜSTÜN

Sağlık Bakanlığı Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ELAZIĞ

ÖZET

Hastane enfeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere karşı geliştirdiği çoklu direnç, dünya genelinde önemli bir sorun oluşturmıştır. Son yıllarda, karbapenem grubu antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* suşlarıyla meydana gelen enfeksiyonların sıklığında anlamlı bir artış görülmüş ve tedavilerinde önemli sorunlar yaşanmıştır.

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak-Ağustos 2007'de prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya klinik örneklerden ard arda izole edilen 75'i karbapenem (imipenem ve meropenem) dirençli, 75'i duyarlı 150 hastane kökenli *P.aeruginosa* suşu alınmıştır. Suşların adlandırılması ve antibiyogramı, BD Phoenix 100 otomatize sistem ile yapılmış, karbapenem direnci disk difüzyon testi (Oxoid) ile doğrulanmıştır.

P.aeruginosa en sık Yanık Ünitesi (% 31), Plastik Cerrahi (% 15) ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinden (% 9); yara yeri (% 65), trakeal aspirat (% 13) ve idrar (% 10) kültürlerinden izole edilmiştir. Karbapeneme dirençli suşların % 77'si yoğun bakım ünitelerinden, % 41'i diğer ünitelerden izole edilmiştir ($p<0.001$). Karbapenem dirençli ve duyarlı suşların diğer antibiyotiklere direnç oranları, sırayla, aztreonam için % 100 ve % 40, gentamisin için % 93 ve % 28, piperasilin için % 96 ve % 20, seftazidim için % 89 ve % 21, sefepim için % 93 ve % 5, siprofloksasin için % 60 ve % 7, amikasin için % 61 ve % 1 olarak karbapenem dirençli suşlarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.02-0.001$).

Hastanemizde karbapenem dirençli *P.aeruginosa* suşları önemli bir sorun oluşturmıştır. *P.aeruginosa* suşlarında karbapenem direncinin gelişimi, çoklu antibiyotik direncinin bir belirtisi olabilir.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnç, hastane enfeksiyonları, karbapenem, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antibacterial Resistance Rates of Carbapenem Resistant and Sensitive Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Strains

Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, an agent of hospital infections, has become an important problem in the worldwide. Recently, a significant rising has been observed in the incidence of carbapenem resistant *P.aeruginosa* infections.

This prospective study was conducted between January-August 2007 at Dicle University Hospital. Seventy-five carbapenem (imipenem and meropenem) resistant and 75 sensitive (totally 150) *P.aeruginosa* strains, consequently isolated from clinical specimens were included to the study. The identification and antibiogram of *P.aeruginosa* strains was done by BD Phoenix 100 automated system, and the carbapenem resistance was corrected by disk diffusion test (Oxoid).

P.aeruginosa strains were frequently isolated in Burn Unit (31 %), Plastic Surgery (15 %) and Reanimation Intensive Care Unit (9 %), and from wound specimen (65 %), tracheal aspirate (13 %) and urine (10 %). The percentage of carbapenem resistant strains in Intensive Care Unit isolates (77 %) were higher than the isolates of other units (41 %) ($p<0.001$). Antibacterial resistance rates of carbapenem resistant and sensitive strains were 100 % and 40 % for aztreonam, 93 % and 28 % for gentamicin, 96 % and 20 % for piperacillin, 89 % and 21 % for ceftazidim, 93 % and 5 % for cefepime, 60 % and 7 % for ciprofloxacin, and 61 % and 1 % for amikacin, respectively. The resistance rates for all these antibiotics were significantly higher in carbapenem resistant strains than those of carbapenem sensitive strains ($p<0.02-0.001$).

Carbapenem resistant *P.aeruginosa* strains have constituted an important problem in our hospital. The developing carbapenem resistance may be a sign of multidrug resistance in *P.aeruginosa* strains.

Keywords: antimicrobial resistance, carbapenem, hospital infections, *Pseudomonas aeruginosa*

Yazışma adresi: Cemal Üstün. Sağlık Bakanlığı Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ELAZIĞ
Tel.: (0532) 696 43 78
e-posta: drcustun@gmail.com

Alındığı tarih: 16.09.2009, revizyon kabulü: 24.11.2009

*24.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.51 (29 Nisan-03 Mayıs 2009, Fethiye)

GİRİŞ

Gram negatif, nonfermentatif, oksidaz pozitif bir çomak olan *Pseudomonas aeruginosa*, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden hastane infeksiyonlarına neden olmaktadır. Fırsatçı bir patojen olan bakteri, özellikle savunma sistemi zayıf bireylerde hastalık oluşturur. *P.aeruginosa*, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde gelişen pnömonilerin en sık nedeni olup, hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif bakteriler arasında ikinci sırada yer almaktadır^(2,24).

P.aeruginosa birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençlidir. Ayrıca yüksek oranda kazanılmış direnç geliştirebilme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle tedavisi güç olan ve hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlara neden olmuştur^(5,9,14,16). Tüm dünyada bakterinin antibiyotiklere karşı geliştirdiği kazanılmış direnç oranları giderek artmaktadır^(1,10,12,22). Direnç gelişimi özellikle spesifik antibiyotik kullanımı sonrası gelişmekte ve dirençli suşlar hastadan hastaya geçebilmektedir. Son yıllarda, *P.aeruginosa* suşlarının geliştirdiği çoklu antibiyotik direnci dünya genelinde önemli bir sorun haline gelmiştir⁽²²⁾.

Bu çalışmada; karbapenem (imipenem, meropenem) dirençli ve duyarlı *P.aeruginosa* suşlarının aztreonam, gentamisin, piperasilin, seftazidim, sefepim, siprofloksasin ve amikasin direnç oranları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde (DÜH) Ocak-Ağustos 2007 tarihlerini kapsayan sekiz aylık dönemde prospektif olarak yapılmıştır. DÜH, 1150 yatakla tüm branşlarda hizmet veren, Güneydoğu Anadolu Bölgesinin en büyük üçüncü basamak araştırma hastanesidir. DÜH'de 2003 yılından bu yana Maliye Bakanlığı tarafından uygulamaya konulan "kısıtlı antibiyotik kullanımı politikası" uygulanmakta ve parenteral uygulanan birçok antibiyotik Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı onayı ile verilmektedir.

Çalışmaya, klinik örneklerden ardı ardına izole edilen 75'i karbapenem (imipenem ve meropenem) dirençli, 75'i duyarlı 150 hastane

kökenli *P.aeruginosa* suşu alınmıştır. Her hasta için tek bir örnek değerlendirmeye alınmış, tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır. DÜH'de hastane infeksiyonu saptanan olgulardan alınan kültür örnekleri Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarı ile Merkez Mikrobiyoloji laboratuvarında incelenmiştir. Hastane infeksiyonu tanısı Centers for Disease Control and Prevention ölçütlerine göre yapılmıştır. Laboratuvara kliniklerden gelen kültür örnekleri Eosine-Methylen Blue (EMB) agar ve % 5 kanlı agara ekilerek 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. EMB agarda üreyen kolonilerin oksidaz ve katalaz aktivitesi, koloni morfolojisi, özgül aromatik koku ve kanlı agarda hemoliz oluşturma özellikleri değerlendirilmiştir. *P.aeruginosa* olduğu düşünülen mikroorganizmaların adlandırılması ve antibiyogramı, BD Phoenix 100 otomatize sistem ile doğrulanmıştır. BD Phoenix 100 sistem ile karbapenem (imipenem, meropenem) direnci saptanan suşlarda karbapenem direnci, Clinical Laboratory Standards Institute ölçütleri temel alınarak disk difüzyon testi (Oxoid) ile doğrulanmıştır. Karbapeneme dirençli ve duyarlı *P.aeruginosa* suşlarının 7 antibiyotiğe in-vitro direnç durumları belirlenmiştir. Farkların istatistik değerlendirmesi için Ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 75'i karbapenemlere dirençli, 75'i duyarlı 150 *P.aeruginosa* suşunda imipenem ve meropeneme farklı direnç sonucu saptanmamıştır. Hastane infeksiyonu etkeni *P.aeruginosa* izole edilen olguların yaş ortalamaları 29.5±26 olup % 64'ü erkek, % 36'sı bayan idi. *P.aeruginosa* en sık Yanık Ünitesi (% 31), Plastik Cerrahi (% 15) ve Reanimasyon YBÜ'de (% 9) (Tablo 1); yara infeksiyonu (% 65), trakeal aspirat (% 13) ve idrar (% 10) kültürlerinden izole edilmiştir (Tablo 2). Karbapeneme dirençli suşların % 77'si (30/39) yoğun bakım ünitelerinden izole edilirken, % 41'i (45/111) diğer ünitelerden izole edilmiştir (p<0.001). Karbapenem dirençli ve duyarlı suşların diğer antibiyotiklere direnç oranları Tablo 3'te gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi karbapeneme dirençli suşlarda dene-

nen yedi antibiyotiğe direnç oranları karbapeneme duyarlı suşlara göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.02-0.001$).

Tablo 1. Karbapeneme dirençli ve duyarlı *P.aeruginosa* suşlarının izole edildiği klinikler [n (%)].

Klinikler	Dirençli	Duyarlı	Toplam
Yanık Ünitesi	21 (28)	25 (33)	46 (31)
Reanimasyon-YBÜ	10 (13)	4 (5)	14 (9)
Plastik Cerrahi	10 (13)	12 (16)	22 (15)
Pediatrici-YBÜ	10 (13)	0	10 (7)
Pediatrici Kliniği	0	5 (7)	5 (3)
Göğüs ve TBC-YBÜ	8 (11)	2 (3)	10 (7)
Üroloji	3 (4)	4 (5)	7 (5)
Genel Cerrahi-YBÜ	2 (3)	3 (4)	5 (3)
Göğüs Cerrahisi	2 (3)	3 (4)	5 (1)
Çocuk Cerrahisi	2 (3)	0	2 (1)
Dahiliye	2 (3)	0	2 (1)
Nöroloji	2 (3)	0	2 (1)
Kulak Burun Boğaz	1 (1)	4 (5)	5 (3)
İnfeksiyon Hastalıkları	1 (1)	0	1 (1)
Ortopedi ve Travmatoloji	1 (1)	7 (9)	8 (5)
Diğer	0	6 (8)	6 (4)
Toplam	75	75	150

Tablo 2. Karbapeneme dirençli ve duyarlı *P.aeruginosa* suşlarının izole edildiği kültür örnekleri [n (%)].

Kültür örneği	Dirençli	Duyarlı	Toplam
Yara	44 (59)	53 (71)	97 (65)
Trakeal aspirat	14 (19)	6 (8)	20 (13)
İdrar	8 (11)	7 (9)	15 (10)
Kan	5 (7)	4 (5)	9 (6)
Diren	4 (5)	5 (7)	9 (6)
Toplam	75	75	150

TARTIŞMA

Hastane infeksiyonu etkeni mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç, dünya genelinde önemli bir sorun oluşturmıştır⁽¹⁸⁾. Son yıllarda *P.aeruginosa* suşlarında, özellikle YBÜ’lerde karbapenemlere de karşı

yüksek oranda direnç geliştiği görülmüştür^(3,22). Yapılan çalışmalarda çoklu antibiyotiğe dirençli *P.aeruginosa* suşlarının sıklıkla YBÜ’lerden izole edildiği bildirilmiştir^(2,3,6,8,19,23). Bu çalışmada da, YBÜ’lerinden izole edilen suşlarda karbapenem direnci diğer birimlerden izole edilen suşlara göre ($p<0.001$) daha yüksek bulunmuştur (Tablo 1). Ayrıca karbapenem dirençli suşlarda da diğer antibiyotiklere direnç oranı karbapenem duyarlı suşlara göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.02-0.001$) (Tablo 3) bulunmuştur. YBÜ’lerde genel durumu kötü, bilinci kapalı ve entübe hastaların uzun süre yatması, bu hastalara sık uygulanan invazif girişimler, uygunsuz profilaksi ve rasyonel olmayan antibiyotik kullanımı, yüksek virülansa sahip fırsatçı bir patojen olan *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonlarda artışa yol açmıştır^(6-8,11,15,17,23,25). YBÜ’lerdeki mekanik ventilatör uygulamaları, uzun süreli üriner sistem kateterizasyonu ve yanık yaraları *P.aeruginosa* infeksiyonları için yüksek risk oluşturmaktadır. Özellikle immünsüprese, paraplejik veya hemiplejik hastalara verilen uzun süreli antibiyotik tedavisi, çoklu antibiyotiğe dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarının gelişiminde seçici bir rol oynamaktadır^(6,11,22,23). Ülkemizde yapılan birçok çalışma, *P.aeruginosa* suşlarının genellikle solunum yolu örnekleri (trakeal aspirat, balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, boğaz salgısı), yara ve idrar örneklerinden izole edildiğini göstermiştir^(3,4,6,8,13,15,19,25). Bu çalışmada da *P.aeruginosa* suşları büyük çoğunlukla yara, trakeal aspirat ve idrar örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 2). YBÜ şartlarının iyileştirilmesi, YBÜ’de infeksiyon kontrol önlemlerinin daha sıkı uygulanması, yoğun bakım ihtiyacı kalmayan hastaların en kısa sürede bu ünitelerden çıkarılması, gereksiz ve uzun süreli invazif girişimlerden kaçınılması ve solunum yolu, üriner sistem, yara infeksiyonu gelişen olguların ampirik tedavisinde anti-

Tablo 3. Karbapeneme dirençli ve duyarlı *P.aeruginosa* suşlarında bazı antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotikler	Karbapenem dirençli (n:75)	Karbapenem duyarlı (n:75)	Bütün suşlar (n:150)	p
Aztreonam	75 (100)	30 (40)	105 (70)	<0.02
Gentamisin	70 (93)	21 (28)	91 (61)	<0.001
Piperasilin	72 (96)	15 (20)	87 (58)	<0.001
Seftazidim	67 (89)	16 (21)	83 (55)	<0.001
Sefepim	70 (93)	4 (5)	74 (49)	<0.001
Siprofloksasin	45 (60)	7 (9)	52 (35)	<0.001
Amikasin	46 (61)	1 (1)	47 (31)	<0.001

psödomonal antibiyotiklerin rasyonel kullanımı, bu örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının insidansını azaltabilir.

P.aeruginosa infeksiyonlarında antibiyotiklere karşı hızla gelişen çoklu antibiyotik direnci dünya genelinde önemli bir sorun oluşturmuştur^(18,22). Tablo 4'te ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda yatan hastalardan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre, *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç oranlarının çok farklı bulunduğu görülmekle birlikte, *P.aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotiklerden imipeneme % 57, amikasinine % 33, siprofloksasine % 47 gibi yüksek direnç oranları dikkati çekmektedir. Bu durum, ülke genelinde *P.aeruginosa* suşlarında çoklu antibiyotik direnci geliştiğini gösterebilir. Çalışmalardaki direnç oranlarının farklı olmasının nedeni, hastanelerin yapısından, hasta profilinden, invazif girişim sıklığından ve en önemlisi antibiyotik kullanım politikalarının farklılığından kaynaklandığı bildirilmiştir^(3,8,15,17,21). Kireççi ve Sevinç⁽¹⁷⁾'in çalışmasında direnç oranlarının diğer çalışmalara oranla belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir. Bu çalışmada antibiyotik direnç oranlarının düşük bulunması, antibiyotik direncinin bölgeler arasında farklılık göstermesinden veya örnek göndermede uygun form kullanılmadığı için poliklinik hastaları ile yatan hastalar arasında ayırım yapılamamasından kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmada klinikler arasında iletişim eksikliğinin olduğu bildirilmiştir.

tir⁽¹⁷⁾.

DÜH'de, *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonlarda ciddi oranda çoklu antibiyotik direnci söz konusudur (Tablo 3). Hastanede antibiyotik kullanımı sürekli bir süreyansla izlenmeli ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarında çoklu antibiyotik direncine neden olabilecek risk faktörleri dikkatli bir süreyans çalışmasıyla araştırılmalıdır. Ayrıca, İnfeksiyon Kontrol Komitesi ile antibiyotik kullanımının yaygın olduğu klinikler arasında sıkı bir işbirliği yapılmalı ve antibiyotik kullanım politikaları birlikte oluşturulmalıdır. Düzenli, verimli ve sürekli bir işbirliğinin sağlanması için de, bu organizasyonu koordine edecek İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzman Hekimlerinin "iletişim" konusunda hizmet içi eğitim almaları faydalı olabilir. Bu tür eğitimlerin ülke genelinde yaygınlaştırılması, pratikte antibiyotik kullanımını büyük oranda İnfeksiyon Kontrol Komitesi inisiyatifi-ne alacağı ve sonuçta rasyonel antibiyotik kullanımına bağlı çoklu antibiyotik dirençli etkenlerle gelişen infeksiyonların sıklığında azalma oluşturabileceği düşünülebilir. Ülkemizde, antibiyotik kullanımı resmîyetle İnfeksiyon Kontrol Komitesi onayı ile verilmesine rağmen pratikte antibiyotik kullanımının yoğun olduğu kliniklerde bu prosedüre yeterince uyum gösterilmemektedir.

Bu çalışmada karbapenemlere dirençli suşlarda, duyarlı suşlara göre diğer antibiyotiklere ileri derecede anlamlı şekilde daha fazla direnç olduğu görülmüştür (Tablo 3). Bu durum-

Tablo 4. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarında saptanan antibiyotik direnci (%).

Araştırma	Yıl	Yöntem	ATM	CN	PIP	CAZ	FEP	CIP	AK	MEM	IMP
Özgenç ve ark. ⁽²⁰⁾	1996	Disk difüzyon	44	64	-	23	-	40	27	17	18
Cesur ve ark. ⁽³⁾	1999-2000	Disk difüzyon	51	-	-	55	63	-	-	49	38
Ersöz ve ark. ⁽⁸⁾	2002	Disk difüzyon	38	44	21	38	21	9	32	26	24
Pullukçu ve ark. ⁽²³⁾	2003-2004	Disk difüzyon	48	-	35	35	29	23	19	22	23
Çiftçi ve ark. ⁽⁴⁾	2003-2004	Otomatize sistem	-	47	31	23	19	29	14	14	15
Yücel ve ark. ⁽²⁵⁾	2003-2005	Disk difüzyon	35	42	-	40	34	30	26	-	31
Kurtoğlu ve ark. ⁽¹⁹⁾	2004-2005	Otomatize sistem	36	75	27	34	-	33	-	-	50
Fidan ve ark. ⁽¹¹⁾	2005	Disk difüzyon	-	-	-	23	-	15	18	20	15
Ekşi ve ark. ⁽⁷⁾	2005-2006	Disk difüzyon	33	28	22	24	24	10	-	-	8
Kireççi ve Sevinç ⁽¹⁷⁾	2006	Disk difüzyon	12	16	-	15	-	9	3	-	14
Dündar ve Tamer ⁽⁶⁾	2005-2007	Otomatize sistem	55	28	33	34	31	34	20	21	22
Kalem ve ark. ⁽¹⁵⁾	2007	Disk difüzyon	-	-	-	-	-	47	33	51	57
Korten ve ark. ⁽¹⁸⁾	2000-2003	Etest	-	-	-	48	58	44	-	45	51

ATM: Aztreonam, CN: Gentamisin, PIP: Piperasilin, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, CIP: Siprofloksasin, AK: Amikasin, MEM: Meropenem, IMP: İmipenem.

da *P.aeruginosa* suşlarında karbapenem direncinin gelişimi, çoklu antibiyotiğe direnç gelişiminin önemli bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Hastanede direnç gelişimini önlemeye yönelik tedbirlerin alınması, çoklu antibiyotiğe dirençli *P.aeruginosa* suşlarının sıklığında azalma sağlayabilir.

Bu çalışmada, karbapenem dirençli *P.aeruginosa* suşlarına karşı en etkili antibiyotiklerin amikasin ve siprofloksasin olduğu görülmüştür (Tablo 3). YBÜ’de yatan ve karbapenem dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonu düşünülen hastaların ampirik tedavisinde, çoklu antibiyotiğe dirençli *P.aeruginosa* suşlarına etkili bir antibiyotik olduğu bilinen kolistin ile birlikte amikasin veya siprofloksasinin kombine kullanımı uygun bir seçenek olabilir. Ancak bunun denenmesi gerekir.

Hastanelerde rasyonel olmayan yoğun antibiyotik kullanımı dirençli suşların seçilmesine neden olmuştur^(3,6,11,22). Yoğun antibiyotik baskısına bağlı bakterilerin direnç geliştirmesi kaçınılmaz bir durumdur. Ancak, rasyonel antibiyotik kullanımı ile dirençli suşların oluşumu önlenilmekte ve/veya geciktirilebilmektedir. Bu nedenle, her hastanenin kendi yapısına ve hasta popülasyonuna göre “antibiyotik kullanım politikası” oluşturması, dirençli suşlarla oluşan enfeksiyonların sıklığını azaltabilir.

Sonuç olarak, DÜH’de karbapenem dirençli *P.aeruginosa* suşları önemli bir sorun oluşturmıştır. Hastanede antibiyotik direnç oranları dikkatli bir sürveyans çalışmasıyla izlenmeli ve rasyonel antibiyotik kullanım politikaları oluşturularak en kısa sürede uygulamaya konulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):43-8.
2. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH: Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):1379-82.
3. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer betalaktam antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32(3-4):203-6.
4. Çiftçi Hİ, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındiş M: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(2):98-102.
5. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N et al: Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection, *J Hosp Infect* 2004;57(3):209-16.
6. Dünder D, Tamer GS: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme, *ANKEM Derg* 2009;23(1):17-21.
7. Ekşi F, Bayram A, Balci İ, Özer G: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir betalaktamaz aktivitesinin ve antibiyotiklere direncin araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(3):142-6.
8. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A: Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenemin MİK değerleri, *ANKEM Derg* 2004;18(1):28-31.
9. Falagas ME, Koletsis PK, Kopterides P, Michalopoulos A: Risk factors for isolation of strains susceptible only to polymyxin among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(7):2541-3.
10. Falagas ME, Kopterides P: Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature, *J Hosp Infect* 2006;64(1):7-15.
11. Fidan I, Çetin Gürel F, Yüksel S, Sultan N: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı, *ANKEM Derg* 2005;19(2):68-70.
12. Giamarellos-Bourboulis EJ, Papadimitriou E, Galanakis N et al: Multidrug resistance to antimicrobials as a predominant factor influencing patient survival, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(6):476-81.
13. Gündüz T, Arısoy A, Algün Ü, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının aminoglikozidlere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2004;18(4):224-7.
14. Hsu DI, Okamoto MP, Murthy R, Wong-Beringer A: Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for acquisition and impact on

- outcomes, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(4):535-41.
15. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Turncer İ: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2008;22(3):123-6.
 16. Kaye KS, Kanafani ZA, Dodds AE, Engemann JJ, Weber SG, Carmeli Y: Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *J Antimicrob Chemother* 2006;50(6):2192-6.
 17. Kireççi E, Sevinç İ: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(4):209-12.
 18. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P and Turkish MYSTIC Study Group: Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(4):453-7.
 19. Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Yaman G, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobik direnci, *Selçuk Tıp Derg* 2008;24(1):1-6.
 20. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2002;16(2):178-82.
 21. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Tanyeri N: *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim, *ANKEM Derg* 2006;20(3):159-63.
 22. Pier GB, Ramphal R: *Pseudomonas aeruginosa*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı" kitabında s. 2587-615, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
 23. Pullukçu H, Aydemir Ş, Turhan A, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S: Normalde steril örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(2):111-6.
 24. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System, *Crit Care Med* 1999;27(5):887-92.
 25. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ: *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişmelerinin izlenmesi, *ANKEM Derg* 2006;20(3):152-5.