

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ VE BETA-LAKTAMAZ ORANLARI

C. Elif ÖZTÜRK\*, Hilal TÜRKMEN ALBAYRAK\*, Asiye ALTINÖZ\*, Handan ANKARALI\*\*

\*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

\*\*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, DÜZCE

### ÖZET

Hastanemizde yatan hastalara ait klinik örneklerden Eylül 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında izole edilen 97 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Amikasinine % 4, siprofloksasine % 14, piperasilin-tazobaktama % 21, imipeneme % 23, seftazidime % 23, gentamisine % 25, piperasiline % 28, sefoperazon-sulbaktama % 34, fosfomisine % 37, sefepime % 87 ve amoksisilin-klavulanik aside % 98 oranında direnç saptanmıştır. Suşların 85 (% 88)'inde çoklu ilaç direnci belirlenmiştir. Beş suшта genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve kullanılan yöntemle 31 suшта indüklenabilir beta-laktamaz varlığı gösterilmiştir. İmipeneme dirençli 22 suшта metallo-beta-laktamaz saptanmamıştır. Klasik antipseudomonal tedaviye bir alternatif oluşturup oluşturmadığı araştırılan fosfomisine direnç oranları, bu antibiyotiğin klasik tedavide özellikle de yatan hastalarda bir alternatif olmadığını düşündürmüştür. Antibiyotik direnç oranlarında hastanemizde daha önce yapılan çalışmalara göre azalma saptanmıştır. Bu durumun, son yıllarda hastanelerde antibiyotik duyarlılık çalışmalarının yoğunlaştırılmasına ve bu çalışmalara göre kullanım politikalarının belirlenmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, beta-laktamazlar, çoklu ilaç direnci, fosfomisin, *Pseudomonas aeruginosa*

### SUMMARY

#### The Rates of Antimicrobial Resistance and Beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* Strains

*Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical specimens of patients hospitalized at our hospital between September 2008 - December 2009 were examined for various antibiotics by disk diffusion method. The antibiotic resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* were 4 % for amikacin, 14 % for ciprofloxacin, 21 % for piperacillin-tazobactam, 23 % for imipenem, 23 % for ceftazidime, 25 % for gentamicin, 28 % for piperacillin, 34 % for cefoperazone-sulbactam, 37 % for fosfomycin and 98 % for amoxicillin-clavulanic acid. 85 (88 %) of 97 strains were multi-drug resistant. The presence of extended-spectrum beta-lactamases in five strains and inducible beta-lactamases in 31 strains have been shown by the method used. Metallo-beta-lactamase has not detected in 22 imipenem resistant strains. The possibility whether fosfomycin may be an alternative to conventional antipseudomonal therapy was also investigated. The resistance rate of fosfomycin does not suggest that it can be regarded as an alternative agent for the treatment of infection especially in the hospitalized patients. Antibiotic resistance rates in our hospital were decreased compared to previous studies. This situation may be related to the increase of the antibiotic susceptibility studies in hospitals and antibiotic usage policies according to these studies, in recent years.

**Keywords:** antimicrobial resistance, beta-lactamases, fosfomycin, multiple-drug resistance, *Pseudomonas aeruginosa*

### GİRİŞ

*Pseudomonas aeruginosa* hastane ortamında kolaylıkla kolonize olabilen bir bakteridir. Bu yolla hastane infeksiyonlarına yol açmaktadır. Hastane infeksiyonu etkenleri arasında 5. sırada

yer almaktadır<sup>(24)</sup>. Sefalosporinaz oluşturmaları, efluks pompalarının olması ve düşük intrinsik dış membran permeabilitelele ile kombine direnç mekanizmalarına sahiptir. Bunun sonucu olarak çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas* infeksiyonları, yanlış ilaç kullanımı ile birleşince hastane infek-

**İletişim adresi:** C. Elif Öztürk. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

GSM: (0532) 445 20 78

e-posta:elifozturk1968@yahoo.com

Alındığı tarih: 09.04.2010, revizyon kabulü: 23.07.2010

siyonlarında ciddi problem yaratmaktadır<sup>(29)</sup>. Plazmid kontrolünde olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve kromozomal indüklenabilir beta-laktamaz (İBL) sentezleyebilen suşların saptanması, tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde yol gösterici olması bakımından önemlidir. Laboratuvarından bildirilmemiş olsa da *Pseudomonas* türlerinde yüksek oranlarda bulunan İBL varlığı antibiyotik seçiminde mutlaka dikkate alınmalıdır. Karbapenemazlar daha geniş antibiyotik direncine neden olan başka bir beta-laktamaz türüdür, doğal ve kazanılmış olarak karşımıza çıkabilir. Klinik açıdan en önemli karbapenemazlar Ambler sınıf B'de yer alan metallo beta-laktamazlar (MBL) olarak bilinen enzimlerdir. Bunlar monobaktam dışındaki tüm beta-laktamları hidrolize ederler<sup>(4,25)</sup>. MBL'ların aktiviteleri konvansiyonel beta-laktamaz inhibitörleriyle baskılanamazken, EDTA gibi çelasyon yapan maddelerce inhibe edilebilmektedir<sup>(30)</sup>. Hastanelerde GSBL, İBL ve MBL üreten etkenle infekte hastaların optimal tedavisi için bunların tanınması ve önlem alınması gerekmektedir. Böyle çoklu antibiyotik dirençli *Pseudomonas* (üç grup antibiyotikten fazla ilaca dirençli olması) infeksiyonlarının tedavilerinde alternatif ilaçlar aranmaktadır<sup>(1)</sup>. Fosfomisin bu tedavilerde etkin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır<sup>(13,20)</sup>.

Çalışmamızda, hastanemizde izole edilen *Paeruginosa* suşlarında çeşitli antibiyotiklere ve yaygın kullanımı olmayan fosfomisine karşı direnç oranlarına ek olarak, bazı beta-laktamazların varlığı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında, çeşitli servislerde yatan hastalardan gönderilen örneklerden izole edilen, toplam 97 farklı *Paeruginosa* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Her hastadan tek suş alınmıştır. Klinik örnekler % 5 koyun kanlı agar ve EMB (Eozin Metilen Mavis) agara ekilmiştir. Etüvde 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra saf olarak üreyen bakterilerden

tipik aromatik kokusu ve düzensiz büyük kolonileri olan, oksidaz testi olumlu bulunan bakteriler *Paeruginosa* olarak şüphelenilmiş ve API ID 32 GN (bioMerieux, Fransa) kiti kullanılarak suşlar tanımlanmıştır. Bakteriler tanımlandıktan sonra agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir. Müller-Hinton agar (GBL, Türkiye) besiyerine McFarland 0.5 bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonu yayıldıktan sonra Tablo 1'de belirtilen antibiyotiklerin diskleri (Bioanalyse, Türkiye) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) standartlarına göre değerlendirilmiştir<sup>(6)</sup>. GSBL taramasında çift disk sinerji testi (ÇDST) kullanılmıştır<sup>(27)</sup>. İBL taramasında; üçüncü kuşak sefalosporinin duyarlılık zonunun, indükleyici olarak kullanılan sefoksitine bakan yüzünde küntleşme araştırılmıştır<sup>(27)</sup>. İmipenem dirençli suşlarda MBL enzim üretimi, E test imipenem (IP)/ imipenem + EDTA (AB Biodisk, İsveç) kullanılarak test prosedürüne göre yapılmış ve değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.5'da ki kare testleri kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Toplam 97 *Paeruginosa* izole edilen örneklerin 35'i dahiliye servisi, 27'si dahiliye yoğun bakım, 16'sı cerrahi yoğun bakım, 16'sı cerrahi servisi, 3'ü yenidoğan servisinden gönderilmiştir. Örneklerin 28'i balgam, 26'sı yara, 24'ü balgam dışı solunum sekresyonları, 13'ü idrar, 6'sı kan örneği idi. *Paeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda fosfomisin ve amoksisilin-klavulanik asit üriner sistem dışı *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde yaygın kullanılmadıkları için değerlendirme dışı bırakıldığında suşların 85 (% 88)'i çoklu ilaca dirençli bulunmuştur. Toplam 97 suşun beşinde GSBL ve kullanılan yöntemle sadece 31'inde İBL varlığı gösterilmişken, imipenem dirençli 22 suşta E test yöntemi ile MBL saptanmamıştır.

GSBL ve İBL pozitiflikleri ile, antibiyotiklere direnç oranları, örnek cinsi ve örneğin gönderildiği bölüm arasında ilişkiler incelenmiş, anlamlı ilişki bulunmamıştır. İBL pozitifliği gös-

**Tablo 1.** 97 *Pseudomonas aeruginosa* suşunda antibiyotiklere direnç.

| Antibiyotik                 | Disk içeriği (µg) | Sonuç        | Sayı | %  |
|-----------------------------|-------------------|--------------|------|----|
| Amikasin                    | 30                | Duyarlı      | 87   | 90 |
|                             |                   | Orta duyarlı | 6    | 6  |
|                             |                   | Dirençli     | 4    | 4  |
| Amoksisilin-klavulanik asit | 20/10             | Duyarlı      | 2    | 2  |
|                             |                   | Dirençli     | 95   | 98 |
| Fosfomisin                  | 50                | Duyarlı      | 49   | 51 |
|                             |                   | Orta duyarlı | 12   | 12 |
|                             |                   | Dirençli     | 36   | 37 |
| Gentamisin                  | 10                | Duyarlı      | 66   | 68 |
|                             |                   | Orta duyarlı | 7    | 7  |
|                             |                   | Dirençli     | 24   | 25 |
| İmipenem                    | 10                | Duyarlı      | 73   | 75 |
|                             |                   | Orta duyarlı | 2    | 2  |
|                             |                   | Dirençli     | 22   | 23 |
| Piperasilin                 | 100               | Duyarlı      | 70   | 72 |
|                             |                   | Dirençli     | 27   | 28 |
| Piperasilin-tazobaktam      | 100/10            | Duyarlı      | 72   | 74 |
|                             |                   | Orta duyarlı | 5    | 5  |
|                             |                   | Dirençli     | 20   | 21 |
| Sefepim                     | 30                | Duyarlı      | 13   | 13 |
|                             |                   | Dirençli     | 84   | 87 |
| Sefoperazon-sulbaktam       | 75/30             | Duyarlı      | 64   | 66 |
|                             |                   | Dirençli     | 33   | 34 |
| Seftazidim                  | 30                | Duyarlı      | 68   | 70 |
|                             |                   | Orta duyarlı | 7    | 7  |
|                             |                   | Dirençli     | 22   | 23 |
| Siprofloksasin              | 5                 | Duyarlı      | 81   | 84 |
|                             |                   | Orta duyarlı | 2    | 2  |
|                             |                   | Dirençli     | 14   | 14 |

R: Dirençli, I: Orta duyarlı, S: Duyarlı.

terilebilen örneklerin 11 (% 36)'i dahili yoğun bakım, 2 (% 7)'si cerrahi yoğun bakım, 13 (% 42)'ü dahiliye servisi, 3 (% 10)'ü cerrahi servisi, 2 (% 7)'si yenidoğan yoğun bakım bölümlerinden gönderilmişti. Çoklu ilaç direnci olan 85 suşun 31 (% 37)'inde İBL, 5 (% 6)'inde GSBL pozitifliği saptanmıştır.

İBL pozitifliğinin gösterilebildiği suşlarla çoklu ilaç direnci arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmuşken ( $p=0.002$ ), GSBL pozitifliği ile anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0.244$ ). Ayrıca çoklu ilaç direnci olan 85 suşun 44 (% 52)'ü fosfomisine duyarlı, 9 (% 11)'u orta duyarlı ve 32 (% 38)'si dirençli bulunmuştur. Çoklu ilaç direnci ile fosfomisine duyarlılık arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (ki kare testi,  $p=0.145$ ,  $df:2$ ).

İBL pozitifliği saptanabilen örneklerin 18 (% 58)'i fosfomisine duyarlı, 4 (% 13)'ü orta duyarlı, 9 (% 29)'u dirençli bulunmuştur. İBL pozitifliği ile fosfomisin duyarlılıkları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (ki kare testi,  $p=0.515$ ,  $df:2$ ).

İzole edilmiş olan *P.aeruginosa* suşlarının 13'ü idrar kaynaklı olup bunların 8 (% 62)'i fosfomisine duyarlı, 2 (% 15)'si orta duyarlı, 3 (% 23)'ü dirençli olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

*P.aeruginosa* yapısal özellikleri gereği çok çabuk direnç geliştirebilen bir bakteridir. Yanlış

ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, direnç gelişimini arttırmakta, hastanelerdeki yoğun antibiyotik baskısı da bu dirençli suşların seçilmesine yol açmaktadır. Son yıllarda çoklu antibiyotik dirençli *P.aeruginosa* suşlarının artması, bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavilerinde sorun yaşanmasına neden olmaktadır. *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonların tedavisinde, tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek ve geniş etki spektrumu sağlamak amacı ile kombinasyon tedavisi önerilmekte, çoğunlukla da bir antipsödomonal beta-laktam ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu kullanılmaktadır<sup>(24)</sup>.

Bu çalışmada, hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında en düşük direnç oranları, amikasin ve siprofloksasine karşı iken; piperasilin-tazobaktam, imipenem, seftazidim, gentamisin, piperasilin, sefoperazon-sulbaktam ve fosfomisine karşı yakın oranlarda direnç saptanmıştır. Suşların hemen tamamı amoksisilin-klavulanik aside dirençli bulunmuştur. Ülkemizde bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilen direnç oranları Tablo 2'de gösterilerek çalışmamızda bulunan sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Bu tabloda görüldüğü gibi Türkiye'de bu konuda bildirilen sonuçlar geniş bir dağılım göstermektedir.

Çalışmamızda bulunan direnç oranları diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, daha düşük bulunsun da ortalamaya yakın olduğu

görülmüştür. Bu konuda çok değişik sonuçların bildirilmiş olması, hastanelerin sürekli kendi direnç durumlarını saptamalarının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre suşların antibiyotiklere direnç oranları coğrafik bölgelere, hastaneden hastaneye hatta bölümlere göre bile değişebilmektedir. Bu farklılıkların nedeni her zaman açıklanamasa da ülkeler veya hastanelerin antibiyotik kullanım politikaları, infeksiyon kontrol önlemleri gibi faktörlerden kaynaklanabileceği bildirilmektedir<sup>(15)</sup>. Hatta aynı hastanede yıllar içinde bile büyük değişiklikler olabilmektedir, mesela *P.aeruginosa*'nın antibiyotiklere direnç oranları hastanemizde 2003-2005 yılları arasında Yücel ve ark.<sup>(31)</sup>'nin yaptığı çalışmadaki antibiyotik direnç oranlarına göre daha düşük bulunmuştur. Memnuniyet verici olan bu gelişmenin son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımlarının infeksiyon kontrol komiteleri tarafından takip edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Eyigör ve ark.<sup>(12)</sup> 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında benzer sonuçlar bildirmişler ve onlar da antibiyotik kullanım politikalarının, direncin azalmasında faydalı olduğunu vurgulamışlardır.

İBL üreten izolatlarda beta-laktam grubu antibiyotiklerin, özellikle sefalosporinlerin kullanımıyla, normalde az olan beta-laktamaz enziminin yapımı aşırı artabilir, bir mutasyon sonucu enzim indüksiyona gerek kalmaksızın aşırı

**Tablo 2.** Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarında saptanan antibiyotik direnci (%).

| Araştırma                         | Yıl              | Yöntem    | CN        | PIP       | CAZ       | FEP       | CIP       | AK       | IMP       |
|-----------------------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Özgenç ve ark. <sup>(23)</sup>    | 1996             | DD        | 64        | -         | 23        | -         | 40        | 27       | 18        |
| Cesur ve ark. <sup>(5)</sup>      | 1999-2000        | DD        | -         | -         | 55        | 63        | -         | -        | 38        |
| Ersöz ve ark. <sup>(11)</sup>     | 2002             | DD        | 44        | 21        | 38        | 21        | 9         | 32       | 24        |
| Korten ve ark. <sup>(21)</sup>    | 2000-2003        | E test    | -         | -         | 48        | 58        | 44        | -        | 51        |
| Pullukçu ve ark. <sup>(26)</sup>  | 2003-2004        | DD        | -         | 35        | 35        | 29        | 23        | 19       | 23        |
| Çiftci ve ark. <sup>(8)</sup>     | 2003-2004        | OS        | 47        | 31        | 23        | 19        | 29        | 14       | 15        |
| Yücel ve ark. <sup>(31)</sup>     | 2003-2005        | DD        | 42        | -         | 40        | 34        | 30        | 26       | 31        |
| Kurtoğlu ve ark. <sup>(22)</sup>  | 2004-2005        | OS        | 75        | 27        | 34        | -         | 33        | -        | 50        |
| Fidan ve ark. <sup>(14)</sup>     | 2005             | DD        | -         | -         | 23        | -         | 15        | 18       | 15        |
| Ekşi ve ark. <sup>(10)</sup>      | 2005-2006        | DD        | 28        | 22        | 24        | 24        | 10        | -        | 8         |
| Kireççi ve Sevinç <sup>(19)</sup> | 2006             | -         | 16        | -         | 15        | -         | 9         | 3        | 14        |
| Dündar ve Tamer <sup>(9)</sup>    | 2005-2007        | OS        | 28        | 33        | 34        | 31        | 34        | 20       | 22        |
| Kalem ve ark. <sup>(18)</sup>     | 2007             | DD        | -         | -         | -         | -         | 47        | 33       | 57        |
| Eyigör ve ark. <sup>(12)</sup>    | 2009             | OS        | 4         | 5         | 11        | 13        | 16        | 1        | 3         |
| Üstün <sup>(28)</sup>             | 2010             | DD        | 61        | 58        | 55        | 49        | 35        | 31       | *         |
| <b>Bu çalışma</b>                 | <b>2008-2009</b> | <b>DD</b> | <b>25</b> | <b>28</b> | <b>23</b> | <b>87</b> | <b>14</b> | <b>4</b> | <b>23</b> |

DD: Disk difüzyon, OS: Otomatize sistem, CN: Gentamisin, PIP: Piperasilin, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, CIP: Siprofloksasin, AK: Amikasin, IMP: İmipenem, \*75 imipeneme duyarlı, 75 imipeneme dirençli suş denenmiştir.

ve devamlı üretilir hale gelebilir; buna "derepresyon" denilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa*'daki kullanılan yöntemlere göre saptanabilen İBL oranları % 22-65<sup>(7,10,11,16)</sup>; GSBL oranları % 2-7 arasında bildirilmiştir<sup>(17,23)</sup>. Çalışmamızda bulunan İBL ve GSBL oranları ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda çoklu ilaca direçli suşların % 6'sında GSBL, % 37'sinde İBL saptanmıştır. İBL *P.aeruginosa* suşlarında genel bir özellik olarak kabul edilse de kullanılan yöntemlere göre değişik oranlarda saptanabilmektedir. İBL ve GSBL pozitif bulunan tüm suşların çoklu ilaç dirençli olması dikkatimizi çekmiştir. Aggarwall ve ark.<sup>(1)</sup>'nin yaptıkları çalışmada aynı durum vurgulanmıştır.

Karbapenemler, bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler olarak bilinmekle birlikte, özellikle son dönemlerde *Pseudomonas* izolatlarında karbapenamaz üretimindeki artış, bu antibiyotiklere karşı direnci de beraberinde taşımaktadır. Bu enzim halen tedaviyi ciddi boyutlarda olumsuz etkilemese de, gelecek için sorun yaratabileceği endişesi göz ardı edilmemelidir<sup>(3)</sup>. Ardıç ve ark.<sup>(3)</sup>'nin çalışmasında bulunan % 29 ve Ersöz ve ark.<sup>(11)</sup>'nin % 24 oranlarındaki imipenem direncinin, çalışmamızda elde ettiğimiz % 23 direnç oranı ile uyumlu olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda çok farklı MBL oranları bildirilmiştir<sup>(1,2,4,14,25,30)</sup>. Çalışmamızda da imipenem dirençli suşlarda MBL enzimi bulunmamıştır. Bu durumun, hastanelerdeki yoğun bakım ünitelerinin hasta kapasitelerine bağlı olarak değiştiği düşünülmüştür.

Falagas ve ark.<sup>(13)</sup> yaptıkları çalışmada 30 GSBL pozitif çoklu ilaç dirençli *P.aeruginosa* suşunda fosfomisin duyarlılığını yüksek bildirmişler ve bu konuda daha çok çalışma yapılmasını tavsiye etmişlerdir. Yine bu konuda Kobayashi ve ark.<sup>(20)</sup> yaptıkları çalışmada, çoklu ilaç dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde, fosfomisinin etkili olduğundan bahsetmişlerdir. Çalışmamızda, çoklu ilaç direnci ile fosfomisin duyarlılığı arasında anlamlı ilişki olmayıp, GSBL pozitif beş suşun dördü fosfomisine duyarlı bulunmuştur. Ancak sayı az olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır. Bunun sonu-

cunda fosfomisinin klasik antipsödomonal tedavilere bir alternatif olmadığı, ancak ayaktan tedavilerde alternatif olabileceği düşünülmüştür. Hastanemizde GSBL pozitif *Pseudomonas* suşlarının sayısı arttıkça bu parametre daha iyi değerlendirilebilecektir.

Sonuç olarak hastanemizde izole ettiğimiz *P.aeruginosa* suşlarındaki antibiyotik direnç oranları, 5 yıl öncesine göre azalmış olsa da, ülkemizdeki çalışmalarda olduğu gibi, yüksek bulunmuştur. Tedavilerin başarılı olabilmesi için hastanelerdeki direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi gerekmektedir. Bu konuda yapılacak epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavi seçiminde kılavuz olacaktır. Antibiyotik duyarlılığının coğrafik bölgelere, hastaneden hastaneye, servisler arasında hatta aynı birimde yıldan yıla değişebileceği unutulmamalı ve direnç gelişimi takip edilmelidir. Tedaviye antibiyogram sonucuna göre başlanmalı ve tedavi sırasında direnç gelişme ihtimaline karşı duyarlılık deneyi tekrarlanmalıdır. Hastanelerde elde edilen veriler ışığında ve kontrol komitelerinin önerileri doğrultusunda antibiyotik kullanıldığı takdirde, direnç sorununun en aza indirgeneceği düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Aggarwall R, Chaudhary U, Bala K: Detection of extended-spectrum beta-laktamase in *Pseudomonas aeruginosa*, Indian J Pathol Microbiol 2008;51(2):222-5.
2. Aktaş AE, Yiğit N, Kayserili F, Ayyıldız A: *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta-laktamaz üretiminin araştırılması, İnfeksiyon Derg 2009;23(2): 57-62.
3. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T: Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(3):145-8.
4. Bush K: Metallo-beta-laktamases: a class apart, Clin Infect Dis 1998;27(Suppl 1):S48-53.
5. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(3-4):203-6.

6. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri Ed.: D Gür): Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onsekizinci Bilgi Eki, M100-S18, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2008).
7. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Akbulut A: Hastane kökenli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenabilir beta-laktamaz sıklığı, Fırat Tıp Derg 2007;12(4):284-6.
8. Çiftçi Hİ, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındış M: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35(2):98-102.
9. Dündar D, Tamer GS: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme, ANKEM Derg 2009;23(1):17-21.
10. Ekşi F, Bayram A, Balcı İ, Özer G: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenabilir beta-laktamaz aktivitesinin ve antibiyotiklere direncin araştırılması, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37(3):142-6.
11. 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.
12. Eyigör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N: Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2009;23(3):101-5.
13. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE et al: Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27(6):439-43.
14. Fidan I, Çetin Gürelık F, Yüksel S, Sultan N: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı, ANKEM Derg 2005;19(2):68-70.
15. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal R: Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: Occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999, Clin Infect Dis 2001;32(2):146-55.
16. Gençer S, Ak Ö, Benzonana N, Batırel A, Özer S: Susceptibility patterns and cross resistances of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in a teaching hospital of Turkey, Ann Clin Microbiol Antimicrob 2002;1:2.
17. Görgün S, Ertek M, Yazgı H, Çelebi S, Kayhan CB: Nozokomiyal enfeksiyonlu olgulardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı, İnfeksiyon Derg 2000;14(3):379-82.
18. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2008;22(3):123-6.
19. Kireççi E, Sevinç İ: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, ANKEM Derg 2008;22(4):209-12.
20. Kobayashi Y, Sumitani Y, Sugita K, Aikawa N: Antimicrobial activity of fosfomycin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in vitro, Int J Antimicrob Agents 2007;30(6):563-4.
21. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B 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.
22. 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.
23. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2002;16(2):179-82.
24. 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, New York (2005).
25. Poirel L, Nordmann P: Acquired carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases and their genetic support, Curr Pharm Biotechnol 2002;3(2):117-27.
26. 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.
27. Söyletir G, Ülger N: Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, "Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 1, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar, 3. baskı" kitabında s.114-46, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
28. Üstün C: Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları, ANKEM Derg 2010;24(1):1-6.
29. Vahapoğlu H, Akhan SÇ: *Pseudomonas aeruginosa*

- sa ve diğer *Pseudomonas* türleri, "Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar, 3. baskı" kitabında s. 2175-86, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
30. Walsh TR, Bolmström A, Qwarnström A, Gales A: Evaluation of a new Etest for detecting metallo-beta-lactamases in routine clinical testing, *J Clin Microbiol* 2002;40(8):2755-9.
31. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ: *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi, *ANKEM Derg* 2006;(20)3:152-5.