

YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS* İZOLATLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ*

Mustafa ÖZYURT, Tunçer HAZNEDAROĞLU, Orhan BAYLAN, Tuğrul HOŞBUL,
Nurittin ARDIÇ, Bayhan BEKTÖRE

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

ÖZET

Üçüncü basamak bir araştırma hastanesi olan kurumumuzda 2007 yılı içerisinde yatarak tedavi görmüş hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 350 *Pseudomonas* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Suşların 13 farklı antibiyotiğe duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile, İBL aktivitesi ise disk indüksiyon testi ile araştırılmıştır.

Amikasin % 11.4, meropenem % 14.3, siprofloksasin % 14.9, levofloksasin % 16.6, tobramisin % 16.9, imipenem % 18.9, netilmisin % 19.1, piperasiline % 19.4, sefoperazona % 22.3, gentamisin % 34.3, aztreonam % 35.7, sefepime % 37.1 ve seftazidime % 60.6 oranında direnç saptanmıştır. Disk indüksiyon testi ile 214 (% 61.1) izolatta indüklenebilir beta-laktamaz saptanabilmiştir.

Hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde tek veya diğer antibiyotiklerle kombine edilerek yoğun bir şekilde kullanılan seftazidim ve sefepime karşı yüksek direncin gözlenmesi, bu antibiyotiklerin duyarlılık sonuçları olmaksızın kullanılmasının sınırlandırılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Buna karşılık üreidopenisilinler, karbapenemler, gentamisin hariç aminoglikozidler ve kinolonların *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavisinde nispeten daha güvenle tercih edilebilir olduğu gözlenmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, indüklenebilir beta-laktamaz, *Pseudomonas*

SUMMARY

Antibiotic Resistance in *Pseudomonas* Strains Isolated from Hospitalized Patients

A total of 350 *Pseudomonas* strains isolated from several clinical samples of the patients hospitalized during 2007 in our institution which is a tertiary care research center were involved in the study. Susceptibilities of the strains to 13 different antibiotics according to the recommendations of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method and IBL activities were determined by disk induction test.

Antibiotic resistance rates against the tested antibiotics were found as the following respectively; amikacin 11.4 %, meropenem 14.3 %, ciprofloxacin 14.9 %, levofloxacin 16.6 %, tobramycin 16.9 %, imipenem 18.9 %, netilmicin 19.1 %, piperacillin 19.4 %, cefoperazone 22.3 %, gentamicin 34.3 %, aztreonam 35.7 %, cefepime 37.1 % and ceftazidime 60.6 %. IBL activities could have been determined in 214 (61.1 %) isolates by disk induction method.

Observation of high resistance rates against cefepime and ceftazidime which are used intensively in the empirical treatment of critical hospital infections both alone or as a part of a combination therapy suggests a limitation in their use without a susceptibility report. On the other hand ureidopenicillins, carbapenems, aminoglycosides except gentamicin and quinolones are relatively more trustworthy to be preferred in treatment of *Pseudomonas* infections.

Keywords: antibiotic resistance, inducible beta-lactamase, *Pseudomonas*

İletişim adresi: Mustafa Özyurt. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, 34668, Üsküdar, İSTANBUL
Tel.: (0216) 542 20 20/4783, GSM: (0533) 364 75 50
e-posta: ozyurtm2002@yahoo.com

Alındığı tarih: 21.06.2010, revizyon kabulü: 24.07.2010

*33. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.55 (21-25 Ekim 2008, Bodrum)

GİRİŞ

Pseudomonas'lar, çevre koşullarına kolay adapte olması, değişik virülans faktörleri içermesi ve antimikrobilyallere karşı hızlı direnç geliştirmesi nedeniyle klinik olarak önemli fırsatçı patojenlerdendir^(4,15). Hastane infeksiyonlarından en sık sorumlu üçüncü patojen olma özelliğinin yanısıra nonfermentatif bakteriler arasında en sık izole edilen bakterilerdir^(3,8,9,20,22). Özellikle, yoğun bakım üniteleri ile nötropenik hastaların izlendiği bölümlerde gelişen hastane infeksiyonlarında sorumlu etken olarak genellikle *Pseudomonas*'lar ön plana çıkmaktadır^(17,22).

Son yıllarda hastane infeksiyonlarından soyutlanan *Pseudomonas* suşlarında artan sıklıkla başta beta-laktam antibiyotiklere olmak üzere çok ilaca direnç saptanması, etken olduğu infeksiyonların tedavisinde güçlükler neden olabilmektedir^(3,8,15,17). *Pseudomonas* suşlarında antimikrobilyallere karşı direnç, birden fazla mekanizmayla gelişmektedir. Bunlar, özgül enzimlerin (beta-laktamazlar, aminoglikozid modifiye eden enzimler) oluşturulması, hücre duvarı geçirgenliğinde değişiklikler ve aktif dışarı atım sistemleridir^(17,20). Gram negatif bakterilerde olduğu gibi *Pseudomonas* suşlarında izlenen beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin en yaygın mekanizması olan beta-laktamazlar, kromozomal, plazmid veya transpozonlar aracılığıyla sentez edilen ve beta-laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayan enzimlerdir^(3,9,12,13,15-18,20).

Bakterilerin kromozomal enzimleri, bakteri türüne göre değişkenlik gösterebilmekte, indüklenebilir veya yapısal olabilmektedir. Örneğin; *Bacteroides fragilis* grubu ve *Klebsiella* izolatlarının çoğu "yapısal class A" enzimine, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia* spp., *Providenciae* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer fluorescent *Pseudomonas*'lar "indüklenebilir class C" enzimine, *Citrobacter diversus*, *Proteus vulgaris* ve *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* "indüklenebilir class A" enzimine, *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* "indüklenebilir class B karbepenem hidrolize edici beta-laktamaz" ile bir adet "sekanslanmamış Bush grup 2e sefalosporinaz" enzimine ve

Bacillus cereus ise üç farklı "indüklenebilir beta-laktamaz" enzimine sahiptir^(12,14).

AmpC tipi kromozomal kaynaklı beta-laktamazlar, *Pseudomonas*'lar dışında *Acinetobacter* gibi nonfermentatif ve birçok *Enterobacteriaceae* üyesi fermentatif bakterilerde değişen oranlarda sentezlenmektedir. Bunlar, indüklenebilir nitelikteki enzimler oldukları için bu tip beta-laktamazlara "indüklenebilir beta-laktamazlar (İBL)" denir ve bu enzimler beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler^(3,6,8,10,12,13,16-18,20,21). İBL sentezleyen bakteriler, rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde, zayıf indükleyici ajanlar olan geniş spektrumlu sefalosporinlere, üreidopenisilinlere ve aztreonama genellikle duyarlıdır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde geniş spektrumlu sefalosporinler, aztreonam, sefoksitin ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli olup imipeneme duyarlı suşlar, dereprese mutantlar olarak kabul edilirler^(1,8,12).

Hastanemizde akılcı antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi amacıyla diğer patojenlerin yanısıra *Pseudomonas* suşlarının direnç profillerini belirleme çalışmaları düzenli olarak gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler ile yatarak tedavi görmekte olan hastalara uygulanacak ampirik tedavide klinisyenlere yardımcı olunması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri suşları: Çalışmamızda, hastanemizde 2007 yılında yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden soyutlanan ve infeksiyon etkeni oldukları kabul edilen 350 *Pseudomonas* suşu incelenmiştir. Bakterilerin izolasyon ve tanımlanmasında klasik yöntemler kullanılmıştır. Gram boyamada Gram negatif çomak morfolojisinde, oksidaz diski (Becton Dickinson and Company, Maryland, A.B.D.) ile sitokrom oksidaz aktivitesi olumlu, triptofandan indol oluşturmayan ve Kligler Iron Agarda (Merck, Darmstadt, Almanya) 35°C'de bir gecelik inkübasyon sonucu glikoz ve laktozu fermente etmeyen (non-fermentatif), polimiksin B diski (Bioanalyse Tibbi Malzemeler San. Tic. Ltd. Şti., Türkiye) duyarlı olan izolatlar *Pseudomonas* spp. olarak tanımlanmıştır. Çalışmada, aynı hastaya

ait farklı klinik örneklerden izole edilmiş benzer antibiyotik duyarlılık paterni gösteren diğer *Pseudomonas* suşları değerlendirmeye alınmamıştır. Tanımlamadan sonra bütün suşlar -70°C 'de, % 10'luk gliserollü beyin kalp infüzyon buyyonda (Merck, Darmstadt, Almanya) saklanmıştır.

İBL aktivitesinin belirlenmesi: İBL aktivitesini araştırmak için disk indüksiyon testi (çift disk sinerji yöntemi=disk yakınlaştırma testi) uygulanmıştır. İzolatların 18-20 saatlik kültürlerinden bulanıklığı 0.5 McFarland standardına göre hazırlanmış bakteri süspansiyonları, Mueller Hinton Agar (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, İngiltere) besiyeri yüzeyine homojen olarak yayılmıştır. Ortaya güçlü beta-laktamaz indükleyicisi olarak 10 µg'lık imipenem, bundan 20-25 mm uzaklıkta olacak şekilde yanlarına zayıf indükleyiciler olarak 30 µg'lık aztreonam, 30 µg'lık seftazidim ve 30 µg'lık sefepim diskleri yerleştirilmiştir. Plaklar, 37°C 'de bir gece inkübe edildikten sonra bu üç hedef antibiyotığın imipeneme bakan yüzlerinde inhibisyon zonlarının daralması, belirgin bir düzleşme göstermesi, düzleşme olan ve olmayan iki kenar arasındaki farkın ≥ 4 mm olması, bakteri suşunun İBL sentezlediğinin delili olarak değerlendirilmiştir^(1,12-15,17).

Antibiyotik duyarlılık testleri: Suşların imipenem (10 µg), aztreonam (30 µg), seftazidim (30 µg), sefepim (30 µg), piperasilin (100 µg), sefoperazon (75 µg), meropenem (10 µg), gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), tobramisin (10 µg), netilmisin (30 µg), siprofloksasin (5 µg), levofloksasin (5 µg) disklerine (Bioanalyse Tıbbi Malzemeler San. Tic. Ltd. Şti., Türkiye) duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır^(2,4). Antibiyotik duyarlılık sonuçları; dirençli, orta duyarlı ve duyarlı olarak belirlenmiştir. Rutin kalite kontrol suşu olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme: Antibiyotiklere olan direnç farklılığı ki-kare (Chi-square) testi ile karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ bulunan değerler, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

İzolatların 158'i (% 45.1) yara yeri ve apse cerahati, 55'i (% 15.7) kan, 55'i (% 15.7) idrar, 46'sı (% 13.1) solunum yolu (balgam, trakeal aspirat ve BAL), 23'ü (% 6.6) doku örnekleri, yedisi (% 2) diğer vücut sıvıları, altısı (% 1.7) ise santral venöz katater örneğinden elde edilmiştir. Hasta izolatlarına ait antibiyotik direnç oranları Tablo'da gösterilmiştir. Çalışmaya alınan izolatların; üreidopenisilinlere, karbepenemlere, kinolonlara ve gentamisin hariç aminoglikozidlere duyarlılıkları, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere ve monobaktam antibiyotiklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Disk indüksiyon testi ile izolatların 214 (% 61.1)'ünde indüklenabilir beta-laktamaz saptanabilmiştir.

Tablo. 350 *Pseudomonas* suşunda antibiyotik direnci [n (%)].

| Antibiyotik | R | I | S |
|----------------|------------|-----------|------------|
| Amikasin | 40 (11.4) | 21 (6.0) | 289 (82.6) |
| Meropenem | 50 (14.3) | 16 (4.6) | 284 (81.1) |
| Siprofloksasin | 52 (14.9) | 18 (5.1) | 280 (80.0) |
| Levofloksasin | 58 (16.6) | 16 (4.6) | 276 (78.9) |
| Tobramisin | 59 (16.9) | 9 (2.6) | 282 (80.6) |
| İmipenem | 66 (18.9) | 14 (4.0) | 270 (77.1) |
| Netilmisin | 67 (19.1) | 32 (9.1) | 251 (71.7) |
| Piperasilin | 68 (19.4) | 0 | 282 (80.6) |
| Sefoperazon | 78 (22.3) | 60 (17.1) | 212 (60.6) |
| Gentamisin | 120 (34.3) | 37 (10.6) | 193 (55.1) |
| Aztreonam | 125 (35.7) | 86 (24.6) | 139 (39.7) |
| Sefepim | 130 (37.1) | 28 (8.0) | 192 (54.9) |
| Seftazidim | 212 (60.6) | 13 (3.7) | 125 (35.7) |

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

TARTIŞMA

Hastanelerde sorunlu patojenlere yönelik yapılan çalışmalarda saptanan direnç oranları, çalışmaya alınan hastaların niteliklerine, çalışmanın yapıldığı yıla, antibiyotik kullanım özelliklerine bağlı olarak ülkeye, bölgeye, hastaneye, hatta servise göre değişmektedir. Bir hastanede antibiyotik direnç profilinin her yıl sürekli olarak ortaya konması, özellikle ampirik tedavinin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu durum, özellikle yoğun bakım ünitesi gibi riskli alanlarda yatan hastalarda gelişen infeksiyonların tedavilerinde değerlidir^(4,8,15-17).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde anti-*psödomonal* penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolonların kullanılabilceği, ciddi infeksiyonların tedavisinde ise bu antibiyotiklere aminoglikozidlerin eklenerek kombine antibiyotik tedavisi planlanabileceği belirtilmektedir^(8,20). Ancak bu antibiyotikler ile yapılan tedaviler sırasında direnç gelişebilmekte ve azımsanmayacak düzeyde tedavi başarısızlıkları görülebilmektedir⁽⁸⁾. Başlangıçta duyarlı bulunan *Pseudomonas* suşlarının tedavinin başlangıcından 3-4 gün sonra dirençli hale gelebileceği, bu nedenle tekrarlanan kültürlerde aynı bakterinin izole edilmesi durumunda bile duyarlılık testlerinin yenilenmesinin uygun olacağı ifade edilmektedir^(2,8). Çünkü kromozomal olarak kodlanan ve tüm *Pseudomonas* suşlarında bulunan indüklenebilen AmpC beta-laktamazların sentezini kontrol eden mekanizmayı bozan spontan mutasyonlar sonucu sürekli, kalıcı ve geri dönüşümsüz olarak yüksek düzeyde beta-laktamaz üreten “yapısal (stabil dereprese) mutantlar” ortaya çıkabilmektedir^(1,3,4,6-8,10,13-18,20,21). Özellikle pulmoner ve kemik yerleşimli infeksiyonlarda ve bakteriyemilerde, geniş spektrumlu sefalosporinler, aztreonam, karboksipenisilinler ve üreidopenisilinler gibi antibiyotiklerle tedavi sırasında düşük düzeyde enzim sentezleyen bakteriler ölmekte, ancak stabil dereprese mutantlar seleksiyona uğramakta ve bu durum antibiyotiklerin tedavide yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Ayrıca dereprese mutant suşlar hastane florasına yerleşmektedir. Bu mutant suşların neden olduğu infeksiyonlardaki mortalite oranı yüksek olup bakteriyemilerde % 47 olarak raporlanmıştır^(1,3,4,6-8,10,12-15,17,18,20). Dereprese mutant suşlar, 10^{-5} - 10^{-7} sıklıkta ortaya çıkarlar ve klinik izolatlarda sık görülürler^(4,8,10,12,17). Dereprese mutant suşlar, in-vitro antibiyotik duyarlılık testlerinde “dirençli” bulunduğu klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının bildirim açısından bir sorun oluşturmaktadır^(8,10).

Karbapenemler, AmpC enzimlerine dayanlı beta-laktamlardır. Bakteri tarafından hücre geçirgenliğinde azalma gibi ek bir direnç mekanizması geliştirilmediği sürece karbapenemler etkisini sürdürür ve tedavi başarısızlığı sorunu yaşanmaz^(3,6,7,10,13,16-18). *Pseudomonas*’larda beta-

laktamaz sentezinden bağımsız olarak karbapenem direnci, çoğunlukla plazmid aracılı karbapenemazlar ve D2 porin kaybına bağlı olarak dış membran porin geçirgenliğinin bozulması ile de ilgilidir^(17,20). Çalışmamızda tüm suşlarda meropeneme % 14.3 ve imipeneme % 18.9 oranlarında direnç saptanmıştır.

Anti-*psödomonal* tedavide ilk seçenekler arasında genellikle seftazidim, sefoperazon ve sefepim gibi sefalosporinler ile aztreonam, karboksipenisilinler ve üreidopenisilinler yer almaktadır. Çalışmamızda aztreonama direnç, tüm suşlarda % 35.7 oranında saptanırken aynı zamanda suşların önemli bir kısmı (% 24.6) orta duyarlı bulunmuştur. Piperasiline direnç, % 19.4 olarak saptanırken üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidime direnç % 60.6 oranında saptanmış olup bu oran, çalışmamızda test edilen antibiyotikler arasında anlamlı derecede en yüksek direnç olarak saptanmıştır ($p < 0.05$). Sefoperazona direnç % 22.3 oranında gözlenirken dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepime direnç % 37.1 oranında bulunmuştur.

Dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim ve sefpirom) AmpC tipi kromozomal beta-laktamazlara karşı iyi bir stabilite gösterirler. Hücreye penetrasyonları hızlıdır. Ancak dereprese mutantlara karşı aktiviteleri azalabilmektedir^(3,6,7,10,13,16-18,20). Öngüt ve ark.⁽¹⁶⁾, İBL sentezleyen 36 *P.aeruginosa* izolatına karşı sefepimin in-vitro etkinliğini E-test yöntemiyle araştırmışlar; üç suşun (% 8) sefepime orta duyarlı, geri kalan 33 suşun (% 92) ise sefepime duyarlı olduklarını saptamışlardır. *P.aeruginosa* suşlarında sefepimin MİK değeri aralığı 0.50-16 µg/ml; MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise sırasıyla 1 ve 3 µg/ml olarak raporlanmıştır.

Gültekin ve ark.⁽⁸⁾’nın çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 87 *Pseudomonas* suşuyla yaptıkları çalışmada, piperasiline % 18, seftazidime % 18, gentamisine % 14, aztreonama % 13, imipeneme % 11, netilmisine % 10, amikasine % 2, tobramisine % 3 ve siprofloksasine % 7 oranlarında direnç bildirilmiştir. Ekşi ve ark.⁽⁴⁾, çalışmalarında izole ettikleri 51 *P.aeruginosa* izolatının piperasilin/tazobaktama yüksek oranda duyarlı (% 92.2) olduklarını belirlemişler; diğer antibiyotiklere direnç oranlarını imipenem için % 7.8, siprofloksasin için % 9.8, piperasilin için

% 21.6, seftazidim için % 23.5, sefepim için % 23.5, gentamisin için % 27.5, seftriakson için % 29.4, aztreonam için % 33.3, sefotaksim için % 56.9 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan diğer bazı çalışmalarda ise piperasilin direncinin % 10-54, aztreonam direncinin % 6-44, seftazidim direncinin % 15-55, gentamisin direncinin % 14-64, amikasin direncinin % 1-37, tobramisin direncinin % 3-57, siprofloksasin direncinin % 2-40, imipenem direncinin ise % 0-38 arasında değiştiği vurgulanmaktadır⁽⁸⁾. Özgenç ve ark.⁽¹⁷⁾'nin yaptıkları çalışma sonuçları, *P.aeruginosa* suşlarının beta-laktam antibiyotiklerde olduğu kadar kinolon ve aminoglikozidlere karşı da yüksek direnç oranlarına sahip olduklarını, bu grup antimikrobiklerin seçiminde de dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir. Araştırmacılar çalışmada aminoglikozidler içinde daha önceden ciddi direnç problemi olmayan amikasine karşı da, son yıllarda fazla kullanımı nedeniyle direnç oranlarında artışın gözlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda beta-laktam antibiyotiklerin dışında aminoglikozidlerden gentamisin, amikasin, tobramisin ve netilmisine sırasıyla % 34.3, % 11.4, % 16.9 ve % 19.1 oranlarında direnç gözlenirken, kinolonlardan siprofloksasin ve levofloksasine sırasıyla % 14.9 ve % 16.6 oranlarında direnç saptanmıştır. Çalışmada gentamisin hariç ($p=0.141$), diğer aminoglikozidlere ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı İBL saptanamayan suşlarda anlamlı düzeyde direnç gözlenmiştir ($p<0.001-0.007$). İBL saptanamayan suşların daha dirençli bulunmasının uygulanan disk indüksiyon testinin İBL saptama yeteneğindeki muhtemel bir azalmanın sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Anti-psödomonal antibiyotiklere direncin araştırıldığı yurt dışında yapılan bir çalışmada Sacha ve ark.⁽¹⁹⁾, yatan hastalara ait 132 *Pseudomonas* izolatının sırasıyla seftazidime % 91.7, piperasilin/tazobaktama % 85.6, meropenem ve imipeneme % 81.8, amikasine % 80.3 ve siprofloksasine % 51.5 oranında duyarlı olduklarını bildirmişlerdir. Wolska ve ark.⁽²³⁾ ise 66 *Pseudomonas* izolatını meropeneme % 89.4, piperasilin/tazobaktama % 84.8, siprofloksasine % 84.8 ve piperasiline % 83.3 oranında duyarlı; gentamisin ve netilmisine ise sırasıyla % 42.4 ve % 30.3 oranlarında dirençli bulduklarını bildirmişler-

dir. Jones ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından 1997-2007 yılları arasında gerçekleştirilen ve anti-psödomonal antibiyotik olarak piperasilin/tazobaktamın etkinliğinin araştırıldığı SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında aynı zamanda sefepim, seftazidim, imipenem, meropenem ve piperasilin gibi beta-laktam antibiyotikler ile siprofloksasin, tobramisin ve polimiksin B'nin duyarlılıkları araştırılmıştır. Çalışmada piperasilin/tazobaktama % 83.6, meropeneme % 83.0, imipeneme % 79.7, piperasiline % 79.5, sefepime % 77.5, seftazidime % 75.8 ve siprofloksasine % 71.5 oranlarında duyarlılık gözlenirken tobramisin ve polimiksin B duyarlılıkları sırasıyla % 81.0 ve % 99.5 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 350 *Pseudomonas* suşunun 214'ünde (% 61.1) İBL aktivitesi gösterilebilirken ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bu oranın % 40.5-82 arasında değiştiği bildirilmiştir^(1,3-5,7,13,15,17). *Pseudomonas*'larda İBL aktivitesini göstermede kullanılan yöntem, indükleyici ve hedef antibiyotiklerdeki farklı tercihler ve antibiyotik diskleri arasındaki mesafe gibi değişken faktörler, çalışmalarda farklı İBL aktivite sonuçlarına neden olabilmektedir^(1,15).

Yurt içi ve yurt dışında *Pseudomonas* suşları ile yapılan çalışmalarda elde edilen farklı duyarlılık sonuçları, hastanelerin infeksiyon kontrol programlarında yer alan antibiyotik kullanım politikalarına veya direnç saptamada kullanılan yöntem farklılıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

Sonuç olarak, klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* suşlarında tedavi sırasında dereprese mutantların gelişebileceği konusunda klinisyen bilgilendirilmelidir. Ayrıca bu önemli patojenin hastane içinde yayılımlarının düzenli aralıklarla izlenmesi ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması oldukça önemlidir.

Teşekkür: Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesine olan katkılarından dolayı GATA Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Cengiz Han Açikel'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Akata F, Otkun M, Teker B ve ark: Nozokomiyal

- Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı, *İnfeksiyon Derg* 1997;11(3):255-9.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Eighteenth Informational Supplement, CLSI Document M100-S18, CLSI, Wayne PA (2008).
 3. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Akbulut A: Hastane kökenli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir beta-laktamaz sıklığı, *Fırat Tıp Derg* 2007;12(4):284-6.
 4. Ekşi F, Bayram A, Balcı İ, Özer G: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesinin ve antibiyotiklere direncin araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(3):142-6.
 5. Fincancı M, Ulutürk R, Eren G ve ark: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde kromozomal beta-laktamazların araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2000;14(4):499-505.
 6. Gülay Z: İndüklenebilir beta-laktamazlar: Özellikleri, epidemiyolojisi ve klinik önemi, "Ulusoy S (ed): Mezuniyet Sonrası Eğitim Dizisi-2: Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi" kitabında s.45-69, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2005).
 7. Gülay Z, Biçmen C, Yuluğ N: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir seftazidimazların araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 1996;10(4):329-31.
 8. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2004;18(1):1-4.
 9. Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S et al: A surveillance study of antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 1999;43(3):373-8.
 10. Gür D: Beta-laktamazlar, *Hacettepe Tıp Derg* 2002;33(2):102-9.
 11. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS: Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(3):331-4.
 12. Kandemir O, Ersöz G, Şahin E, Kaya A: Hastanede yatarak tedavi gören hastalardan soyutlanan Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir kromozomal beta-laktamaz sıklığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32(3-4):207-11.
 13. Küçükateş E, Kansız E, Gültekin N: Yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen Gram negatif çomaklarda indüklenebilir beta-laktamazların araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(3):138-41.
 14. Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):557-84.
 15. Oldacay M, Oldacay S, Erdem G: Hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında kromozomal beta-laktamaz yapımı, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(2):197-9.
 16. Öngüt G, Ögünç D, Mutlu D ve ark: İndüklenebilir beta-laktamaz salgıladığı gösterilebilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında sefepimin in-vitro etkinliğinin E test yöntemiyle araştırılması, *ANKEM Derg* 2006;20(1):1-3.
 17. 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.
 18. Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar, *Flora* 2001;6(Ek 1):3-23.
 19. Sacha PT, Jakoniuk P, Wieczorek P, Zalewska P, Zalewska M, Leszczynska K: Antibiotic susceptibility and occurrence of ESBL in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from different clinical specimens, *Med Dosw Mikrobiol* 2004;56(3):263-73.
 20. Sümerkan B: Yoğun bakım ünitesinde Gram-negatif mikroorganizmalar ve direnç sorunu, *Yoğun Bakım Derg* 2003;3(2):129-34.
 21. Swenson JM, Patel JB, Jorgensen JH: Special phenotypic methods for detecting antibacterial resistance, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı" kitabında s.1173-92, ASM Press, Washington DC (2007).
 22. Winn W Jr, Allen S, Janda W et al: The nonfermentative Gram-negative bacilli, "Winn W Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds): Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6. baskı" kitabında s.303-91, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006).
 23. Wolska K, Jakubczak A, Soszynska A: Antibiotic susceptibility and occurrence of ESBL, IBL and MBL in *Pseudomonas aeruginosa* strains, *Med Dosw Mikrobiol* 2008;60(2):111-9.