

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

HASTANE KÖKENLİ İMİPENEM DİRENÇLİ PSEUDOMONAS
AERUGINOSA ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ, ANTİBİYOTİK
DUYARLILIĞI VE MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(RETROSPEKTİF KOHORT VAKA KONTROL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nejdet GENÇ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERAYMAN

KONYA
2011

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	2
Tablolar.....	4
Şekiller.....	5
A- Giriş ve Amaç.....	6
B- Genel Bilgiler.....	8
I. Mikrobiyoloji.....	8
a- Patogenez ve Virülans Faktörleri.....	9
b- Antibiyotik Direnç Mekanizmaları.....	14
II. Epidemiyoloji.....	15
III. Oluşturduğu Hastalıklar.....	17
a. Kan Dolaşım Enfeksiyonu.....	17
b. Akciğer Enfeksiyonları.....	18
c. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	19
d. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	19
e. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	20
f. Endokardit.....	20
g. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları.....	20
h. Kulak Enfeksiyonları.....	21
i. Göz Enfeksiyonları.....	21
IV. Tedavi.....	21
C- Materyal ve Metot.....	24

I. Hastane ve Hasta Popülasyonu.....	24
II. Etik Kurul.....	24
III. Tanımlar.....	24
IV. Veri Toplama.....	25
V. Mikrobiyolojik İnceleme.....	25
VI. İstatistik.....	25
D- Sonuçlar.....	27
E- Tartışma.....	39
F- Sonuç.....	51
G- Özet.....	52
H- Abstract.....	53
I- Teşekkür.....	54
İ- Kaynaklar.....	55

TABLolar

Tablo-1: <i>P. aeruginosa</i> 'ya ait virölans faktörleri.....	10
Tablo-2: <i>P. aeruginosa</i> Karbapenem Direnç Mekanizmaları.....	15
Tablo-3: Genel Özellikler Tek Değişken Analizi.....	30
Tablo-4: Altta Yatan Hastalıkların Tek Değişken Analizi.....	31
Tablo-5: Medikal Girişimler Tek Değişken Analizi.....	33
Tablo-6: Antimikrobiyal Kullanımı Tek Değişkenli Analizi.....	34
Tablo-7: Enfeksiyon Türü Ve İzolasyon Bölgesi Risk Analizi.....	37

ŞEKİLLER

Şekil-1 2007-2008 Yıllarında Sıklıkla Tanımlanan Enfeksiyonların Dağılımı.....	27
Şekil-2 2007-2009 Yıllarında Sıklıkla İzole Edilen Etkenler.....	28
Şekil-3 <i>P.aeruginosa</i> Suşlarının Yıllara Göre Dağılımı.....	28
Şekil-4 Altta Yatan Hastalık Dağılımı.....	30
Şekil-5 Medikal Girişim Dağılımı.....	32
Şekil-6 Enfeksiyon Tipine Göre Suş Dağılımı.....	36
Şekil-7 Antibiyotik Duyarlılık Ve Direnç Oranları.....	38

A-GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar; artan mortalite ve morbidite, yüksek maliyet, iş gücü kaybı ve daha da önemlisi çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmalarla gelişiyor olmaları nedeniyle önemini arttırarak devam ettirmektedir.

Pseudomonas aeruginosa; Gram negatif, non-fermentatif enterik basildir. Yaklaşık bir asırdan uzun süredir bilinmesine rağmen insanlarda enfeksiyon etkeni olarak ilk kez 1960'lı yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış ve kistik fibrozisli konaklarda tanımlanmaya başlanmıştır. Nadiren sağlıklı bireylerde hastalık oluştururken günümüzde özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastane enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık bakımı ilişkili pnömonilerin %18,1'inde, sağlık bakımı ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının %16,3'ünde, cerrahi alan enfeksiyonlarının %9,5'inde, kan dolaşım enfeksiyonlarının %3,4'ünde etken olarak saptanmıştır (1). Hastanemizde 2009 yılında sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon etkenleri arasında % 11,9 oranı ile 5. sıklıkta tespit edilen ajan olmuştur. En sık pnömoni, kan dolaşım yolu enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonuna neden olmuştur.

İmipenem *Sterptomyces cattleya*'dan köken alan bir karbapenemdir. Bakterilerin hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösteren geniş spektrumlu bakterisidal bir antibiyotiktir. Karbapenem grubu antibiyotiklere direnç; beta-laktamaz üretimi, azalmış dış membran antibiyotik geçirgenliği, efluks pompa, değiştirilmiş veya afinitesi azalmış penisilin bağlayıcı protein üretimi mekanizmalarıyla gelişir.

Günümüz koşullarında birçok nedenle İmipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonları klinik uygulamalarda sıkça karşımıza çıkmaktadır. Şiddetli hastane enfeksiyonlarına neden olan İmipenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* gibi çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmaların gelişiminde; hastanede uzun süreli yatış, ileri yaş, altta yatan hastalıklar, invaziv medikal girişimler, önceden antibiyotik ve karbapenem alma gibi bir çok risk faktörü literatürde belirlenmiştir. İmipenem dirençli *P. aeruginosa* türleri tedavisi zor, mortalitesi daha fazla enfeksiyonlara neden olurlar. Zilberberg ve ark.(2) çalışmalarında İmipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında klinik başarı oranını %42,5, imipenem duyarlı kontrol grubunda %74,9 olarak saptamışlardır.

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların yönetiminde; lokal hastane verilerinin izlenmesi, mikroorganizmaların direnç durumları ve buna neden olan risk faktörlerinin saptanması, ampirik antibiyotik kullanımında klinik başarı, mortalite oranlarında azalma ve direnç gelişme riskinin azalması gibi enfeksiyonun kontrolünde önemli yararlar sağlar.

Bu çalışmamızın amacı; İmipenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının oluşumuna neden olabilecek risk faktörlerini saptamak, bu risk faktörleri içinde değiştirilebilir olanları tanımlamak, ampirik tedavi uygulamalarına yardımcı olmak, enfeksiyon etkeninin antibiyotik duyarlılığını tanımlamak, ampirik tedavi seçeneklerini belirlemek ve İmipenem direncinin mortalite üzerine etkilerini saptamaktır.

İmipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarını oluşturduğu yüksek mortalite ve ekonomik kayıplar nedeni ile araştırma yapmaya değer bulmaktayız.

B-GENEL BİLGİLER

P. aeruginosa doğada ve hastane çevresinde özellikle nemli ortamlarda dağılım gösteren, bazen saprofit olarak insanlarda kolonize olabilen, özellikle savunma mekanizmaları bozulmuş konakta hastalık oluşturabilen, *Pseudomonadaceae* içinde temel patojen olarak yer alan bir bakteridir. Daha önceki tarihlerde yaralarda, özellikle de ameliyat yaralarında mavi-yeşil renkli cerahat etkeni olarak göze çarpan *P. aeruginosa* 1882'de Gessard tarafından tanımlanmıştır (3-4). İnsanlarda enfeksiyon etkeni olarak ilk kez 1960'lı yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış, yanıklı ve kistik fibrozisli konaklarda tanımlanmaya başlanmıştır (3).

P. aeruginosa, *Pseudomonadaceae* ailesinde *Pseudomonas* cinsinde yer alır. *Pseudomonas* cinsinde *P. aeruginosa* dışında *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. stutzeri*, *P. mendocina* gibi tıbbi öneme sahip mikroorganizmalar yer alır. *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, floresan veren grupta *P. estutzeri*, *P. mendocina* floresan vermeyen grupta yer alır (5).

I-MİKROBİYOLOJİ

P. aeruginosa Gram negatif, hareketli, aerob basildir. Yaklaşık olarak 1-3 µm uzunluğunda, 0,5-1,0 µm genişliğindedir. Bir ya da birden fazla polar konumlu kirpiği vardır ve bu nedenle çok hareketlidir. Kültürde temel morfolojik özelliği pigment oluşturmasıdır. Pyocyanin, pyorubin, pyomelanin ve pyoverdin pigmentlerini üretir (3-5).

P. aeruginosa laboratuvar ortamında pek çok besiyerinde üreyebilir. Özellikle aerob ortamda ürerler, besiyerinde nitrat varlığında anaerobik koşullarda da ürer. 37-42° C' de üreyebilir. 42°C'de üreme ile diğer *Pseudomonas* türlerinden (*P. fluorescens* ve *P. putida*) ayrılabilir. Koloniler pigment oluşturması dışında özel koku niteliği gösterebilir. Bazı koloniler beta hemoliz yapabilir. Koloniler pek çok tipte morfolojik özellik gösterebilir. Kistik fibrozisli hastalardan izole edilen suşlar alginat üretir. Buna bağlı olarak mukoid koloniler oluşabilir. *P. aeruginosa* karbonhidratları fermente etmez, glikoz, früktoz ve ksiloz gibi karbonhidratlardan asit oluşturur, laktoz ve sükroza etki etmez. İndofenol, oksidaz testi kuvvetli pozitifdir (3-5).

a- Patogenez ve Virülans Faktörleri

P. aeruginosa 6 megabaz ebadında büyük bir genoma sahiptir. Bakteriler için belirlenmiş pek çok virülans faktörü sentezleyebilir. Pek çok virülans faktörü ve bunların yanında etkinliği bilinmeyen diğer faktörlerin de sıkça sentezlenmesi patogenezin tanımlanmasında zorluklara neden olur (3).

P. aeruginosa enfeksiyonları çoğunlukla sağlık bakımı ilişkili olduğundan dolayı patogenezde temel faktör konağın sağlık durumudur. *P. aeruginosa* enfeksiyonları sağlıklı konakta enderdir (3).

Doğal bağışıklık cilt ve muköz membranlardaki anatomik bariyerlerle başlar. Anatomik bariyerin bütünlüğünün bozulması invazif *P. aeruginosa* enfeksiyonu için zemin hazırlar. Bu durum özellikle yanık yaralarında söz konusudur ve kateter varlığı veya endotrakeal tüp varlığı gibi bazı durumlarda da, aynı mekanizma söz konusudur. Normal sağlam ciltte *P. aeruginosa* enfeksiyonu nadirdir. Normal sağlam ciltte enfeksiyon geliştiğinde daha çok dış kulak, tırnak yatakları ve kıvrım bölgelerinde oluşur. Yanıklı farelerde yapılan bir çalışmada yanık varlığında 10 mikroorganizma enfeksiyon oluştururken normal ciltte bu sayı bir milyon ve üzerindedir (3).

Mukozal bariyerler önemli koruyucu bariyerlerdir. Mukozal bariyerlerin bozulması da *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişiminde önemlidir. Bu bölgelerdeki hem kolonize bakteriler hem de mukus koruyucudur. Ancak antibiyotik kullanımı, kemoterapi, kateter ve endotrekeal tüp uygulamalarında *P. aeruginosa* kolonize olabilir (3).

Komplement komponentleri, kollektinler, sitokin ve kemokinler hem mukozal yüzeylerde hem de kanda *P. aeruginosa* enfeksiyonlarından korunmada etkili faktörlerdir. Komplement komponentlerinden yoksun farelerin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Fakat insanda bu durum gözlenmemiştir (3).

Sümfaktan-A, Sümfaktan-D ve mannoz bağlayan lektin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna karşı koruyucu etkileri olan doğal bağışıklık sistemine dâhil proteinlerdir. Sümfaktan-A eksikliği olan farelerde, özellikle kistik fibrosizli hastalarda kronik akciğer enfeksiyonuna neden olan mukoid *P. aeruginosa* suşlarına duyarlılık artmıştır. Sümfaktan-D insan göz yaşında bulunur ve

P. aeruginosa'nın kornea epiteline tutunmasını engeller. Mannoza bağlayan lektin ile *P. aeruginosa* enfeksiyonu arasındaki ilişki kistik fibrozisli hastalarda gösterilmiştir. Mannoza bağlayan lektin varyasyonlarında enfeksiyonlar ağır seyirlidir. Hem kemokin ve sitokinlerin karmaşıklığı hem de *P. aeruginosa* enfeksiyonu patogenezinin karmaşıklığı, aradaki ilişkinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (3).

Hem hayvan hem de insan çalışmalarında tüm lökosit tiplerinin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna karşı etkileri olduğu bildirilmiştir. Bütün bu çalışmalara rağmen nötrojeni, duyarlılığın artışında temel risk faktörüdür. Nötrofil sayısı ile enfeksiyona eğilimi arasında dramatik bir ilişki mevcuttur. Nötrofil dışı fagositer hücrelerin sayısının patogeneizde etkili olduğu iddia edilmiştir. Bunların başında alveolar makrofajlar gelmiştir. Doku makrofajlarının hem fagositoz hem de salgıladıkları mediyatörler ile etkili olduğu iddia edilmiştir. Fakat makrofajların yokluğunda herhangi bir duyarlılık artışı gözlenmemiştir. Yine HIV enfeksiyonlu hastalarda CD4 T hücrelerinin sayısı ile enfeksiyona duyarlılık arasında ilişki ileri sürülmüştür. Fakat bu hastalarda diğer risk faktörlerinin varlığı CD4 T hücre sayısı ile enfeksiyon arasındaki ilişkinin net açıklığa kavuşmasına engel olmuştur (3).

P. aeruginosa sahip olduğu büyük genom sayesinde bakteriyel virülans sistemlerinden neredeyse tamamını sentezleyebilir. Bu sayede geniş doku dağılımında çok çeşitli enfeksiyonlara neden olur. *P. aeruginosa*'ya ait virülans faktörleri tablo-1'de özetlenmiştir (6).

Tablo-1: *P. aeruginosa*'ya ait virülans faktörleri

Lokalizasyon/Sınıf	Örnek	Etkinliği
Hücre yüzeyi	Alginat	Antifagositik
		Opsonizasyonu engellerler.
	Lipopolisakkarit	Endotoksin
		Antifagositik

		Antikor etkisinden korur.
	Pili	Hareket Biyofilm oluşumu Tutunma
	Flagella	Hareket Biyofilm oluşumu Tutunma Musin komponenti
	Tip III salgı sistemi	Ekzotoksinlerin konak hüresine enjeksiyonu için köprü oluşturma.
Dış Membran Proteinleri	Siderefor reseptörleri	Demir sağlar.
	Efluks pompa	Antibiyotikleri atar.
Tip III sekresyon faktörlerinin	Exo S/T	Hücre faaliyetlerini bozar.
	Exo U	Sitotoksin
	Exo Y	Aktin iskeleti bozar
Proteazlar	Las A proteaz	İmmün efektörleri yıkar.
	Las B elastaz	Matriks proteinleri yıkar.
	Alkalın proteaz	
	Proteaz IV	

Demir Yakalama	Pyoverdin	Demir tutar
	Pyochelin	
Toksinler	Ekzotoksin A	Protein sentezini bozar.
	Lökosidin	Lökositleri parçalar.
	Hemolizin	Hemoliz yapar.
	Rhamnolipid	Konakhücreyi yüzey glikolipidleri yıkar.
Oksidatif faktörler	Pyocyanin	Oksijen reaktifleri üretir.
	ferripyochelin	Epitelyum fonksiyonlarını bozar
Quorum sensing	Las R/I	Biyofilm oluşumu
	Rhl R/I	Virülans faktörlerinin
	Pseudomonas kinolon sistemi	sekresyonu

Pili: Seğirme şeklinde hareketten sorumludur. Flagella gibi pili de kolonizasyonun adezyon fazında epitel hücre membranlarının asialo-GM1 bölgesine bağlanarak patogeneizde kritik önem taşır (3).

Flagella: *P. aeruginosa*'nın yüzme şeklindeki hareketinden sorumlu yapıdır. Epitel hücresi membranı bileşeni olan asialo-GM1'e bağlanarak bakterinin adezyonunu sağlar. Flajel Toll-benzeri reseptörler (TLR5 ve TLR2) ile etkileşerek immün yanıtı uyarır (3).

Tip 3 salgı sistemi: Bakterinin hedef hücre üzerinde por açarak, pilus benzeri bir oluşumla iki hücre arasında köprü oluşturduğu ve bu köprü yardımıyla efektör proteinlerini ökaryot hücre sitoplazmasına ilettiği bir sistemdir. *P. aeruginosa*'nın tip 3 sekresyon sistemiyle salınan toksinleri Exo S, Exo T, Exo Y ve Exo U'dur. Exo S'nin patojenik etkilerinden esas

olarak hücre iskelet organizasyonunu bozan adp-riboziltransferaz aktivitesi sorumludur. Pek çok diğer kimyasal ve enzimatik fonksiyonu vardır. Exo T *P. aeruginosa*'nın internalizasyonunda rol alan bir enzimdir. Exo Y bir adenilat siklazdır, konak sitozolüne verilince sitozolik cAMP'yi arttırır. Exo U tip 3 salgı sistemi ile konak hücresi içine salındığında fosfolipaz aktiviteleriyle ökaryotik hücre membranını parçalar (3).

Las A proteaz ve Las B elastaz: *P. aeruginosa*'nın elastolitik etkisinden Las A proteaz ve Las B elastaz sorumludur. Enzimler sinerjistik etki göstererek elastini parçalar. Las A proteaz bir serin metalloproteinazdır ve *S. aureus*'un hücre duvarında bulunan pentaglisin-peptidoglikan köprülerini yıkar. Las A proteaz elastini yıkamaz ancak Las B elastazın elastolitik aktivitesini arttırır (3).

Lipopolisakkarit: Konak savunmasına karşı durmada etkilidir. O bölgesi zinciri kompleman lizisine karşı koruyucudur. Ayrıca varyasyonları ile antimikrobiyal proteinlerin etkisine direnç gösterir (3).

Ekzotoksin A: Enfeksiyon etkeni çoğu *P. aeruginosa* kökeni ekzotoksin A sentezler. Las A proteaz *P. aeruginosa*'nın virülansında önemli rol oynar. Etkisini difteri toksinine benzer şekilde elongasyon faktörü 2'yi ve dolayısıyla protein sentezini inhibe edip hücre ölümüne yol açarak gösterir(3).

Quorum-sensing: Bakterinin çevresinde bulunan kendi türüne ait popülasyon yoğunluğunu saptamasına yarayan bir sistemdir. Bakteri popülasyonu belirli bir yoğunluğa ulaştığında özel sinyal molekülleri sayesinde bakterinin metabolizmasında birtakım değişikliklere neden olmakta ve bazı genlerin ekspresyonu meydana gelmektedir. *P.aeruginosa*' da şimdiye kadar tanımlanmış iki Quorum-sensing sistemi bulunmaktadır. Bu sistemler *P.aeruginosa*' da virülansstan sorumlu genlerin ekspresyonunda rol oynamaktadır. Quorum-sensing sistemi tarafından regüle edilen virülans faktörleri arasında elastaz, alkalin proteaz, hemolizin, rhamnolipid ve ekzotoksin A sayılabilir. Bu sistem aynı zamanda *P.aeruginosa*' nın patogeneğinde son derece önemli olan biyofilm oluşumunda da rol oynamaktadır(3).

b- Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

P. aeruginosa edinilmiş ve intrensek mekanizmalar ile pek çok antibiyotiğe direnç gösterir. İntrensek mekanizmalar ile çoğu beta-laktam antibiyotiğe, eski kuşak kinolonlara, kloramfenikol, tetrasiklinler, makrolidler, trimetoprim-sülfometoksazol ve rifampine direnç gösterir. Direnç oranı hastane kökenli özellikle yoğun bakım kökenli enfeksiyonlarda daha belirgindir. Ayaktan takip edilen hastalarda izole edilen suşlar daha düşük direnç potansiyeline sahiptir (6).

P. aeruginosa suşlarında tespit edilen direnç mekanizmaları arasında dış membran geçirgenliğinde azalma, enzimatik inaktivasyon, efluks sistemleri ve etki gösterilen hedef bölgede değişme yer alır. Dış membran geçirgenliğinde azalma antibiyotikler için bariyer görevi gösterir. Dış membran özellikle hidrofobik moleküllere az geçirgenlik gösterir. Daha önceleri intrensek direnç mekanizmasının temelini dış membran geçirgenliği olduğuna inanılmış olsa da günümüzde bu geçerliliğini korumamaktadır (6).

Günümüzde intrensek direnç mekanizmalarının ana nedeninin efluks sistemleri olduğu anlaşılmıştır. *P. aeruginosa* suşlarında günümüze kadar MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ ve MexEF-OprN olmak üzere dört sistem tanımlanmıştır. MexAB-OprM ve MexXY-OprM intrensek, MexCD-OprJ ve MexEF-OprN kazanılmış direnç ile ilişkilidir (6).

MexXY-OprM ekspresyonu ile florokinolonlar, beta-laktamlar, tetrasiklinler, makrolidler, kloramfenikol, novobiyosin, trimetoprim ve sülfonamidlere karşı intrensek direnç oluşur. Ayrıca bazı boyalar, deterjanlar, yağ asit sentez inhibitörleri ve organik çözücülerin hücre dışına atılmasında rol oynar. Karbapenem direncinde rolü azdır (6).

MexCD-OprJ intrensek dirence katkıda bulunmaz. Ekspresyonu ile florokinolonlar, tetrasiklinler, makrolidler, kloramfenikol, novobiyosin, trimetoprim, sülfonamidlere ve bazı beta-laktamlara karşı direnç oluşur (6).

MexEF-OprN intrensek dirence katkıda bulunmaz. Ekspresyonu ile florokinolonlar, tetrasiklinler, kloramfenikole karşı direnç oluşur. Bu gen ekspresyonu ile OprD dış membran proteininde azalma görülür. Bu durum karbapenem direncinden esas sorumlu mekanizmadır (6-7).

P. aeruginosa pek çok edinilmiş beta-laktamaz ve aminoglikozid modifiye edici enzime sahiptir. Ayrıca kromozomal indüklenebilir AmpC tipi beta-laktamaz içerir. Bu indüklenebilir beta-laktamazlar penisilin ve sefalosporinlere dirençte önemlidir. En sık karşılaşılan edinilmiş beta-laktamazlar ise PSE-1 ve PSE-4'tür. Ülkemizde ayrıca PER-1 ve OXA gibi genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar mevcuttur. IMP VIM, SPM, gibi metallo-beta-laktamazlar ise karbapenem direncine katkı sağlar (6-7).

Tablo-2: *P. aeruginosa* Karbapenem Direnç Mekanizmaları

Direnç mekanizması	Örnek
Beta laktamaz üretimi	Ambler Sınıf A (GES) Ambler Sınıf B (IMP, VIM, SPM, GIM, AIM, DIM) Ambler Sınıf D (OXA PER-1)
Azalmış dış membran antibiyotik geçirgenliği	OprD azalması
Eflüks pompa	MexAB, MexXY, MexCD MexEF
Değiştirilmiş veya afinitesi azalmış penisilin bağlayıcı protein üretimi	Penisilin Bağlayıcı Protein 2 ve 3 mutasyonu

II-EPİDEMİYOLOJİ

Erişkin kliniklerinde *P. aeruginosa* daha çok sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda karşımıza çıkar. Bu durum çok az besin kaynağı olmasına rağmen bakterinin büyüme yeteneğini yansıtmaktadır. Mikroorganizma 50°C gibi yüksek ısılarla kadar tolerans gösterir. Distile su gibi çok az besin içeren ortamlarda bile üreyebilir. 4.5 ve altındaki pH değerlerinde üreyemez. Hastane dışında *P. aeruginosa* toprak su ve bitkilerde sıkça bulunur. Ayrıca sağlıklı insan ve hayvanlarda bazen kolonize olabilir (3).

Hastane ortamında hastaların perine, aksilla ve kulak gibi nemli vücut bölgelerinde kolonize olur. Hastane lavabo, küvet, banyo ve tuvalet gibi nemli çevreler kaynak oluşturabilir. Ayrıca çiçek sulama için kullanılan sularda, su ile temas eden solunum ekipmanları, paspaslar, temizlik solüsyonları, yiyecekler ve yiyecek hazırlama ekipmanları da kaynak oluşturabilir (3).

Hastane kökenli enfeksiyonlardan farklı olarak toplum kökenli *P. aeruginosa* enfeksiyonları daha az oranda karşılaşılan bir problemdir ve özel durumlar varlığında gerçekleşir. Enfeksiyonlar genellikle nemli çevreyle temas ile ilişkilidir. *P. aeruginosa* nedenli toplum kökenli cilt enfeksiyonları yüzme havuzu, jakuzi ve benzeri banyolar ile ilişkilidir. Kontakt lens suları ile ilişkili *P. aeruginosa* nedenli ülseratif keratitler gelişebilmektedir. Tenis ayakkabılarında ağır *P. aeruginosa* nedenli yaralara neden olabilir (3). Toplum kökenli *P. aeruginosa* bakteriyemili olguların incelendiği bir çalışmada nötropeni, santral venöz kateter varlığı, septik şok varlığı ve yakın zamanda sağlık hizmeti alma (hastane dışında son 30 günde intravenöz tedavi alma, son 90 günde 2 gün ve üzerinde hastanede veya bakım merkezinde kalma, son 30 günde diyalize girme) risk faktörü olarak belirlenmiştir (8).

P. aeruginosa nedenli sağlık bakımı enfeksiyonlarında genellikle bakteri hastaneden kazanılır. Bu durum özellikle yapay solunum cihazlarına bağlı, antibiyotik tedavisi gören, kemoterapi alan ve cerrahi girişim yapılan olgularda görülür. Yine de hastaların az bir kısmında organizma hastaneye dışarıdan getirilebilir. Bu olgular yoğun bakım ünitelerinde kaynak oluşturabilir. Yanıklı hastalar da *P. aeruginosa* enfeksiyonları için riskli gruplar içinde yer almaktadır. Yanıklı hastaların bakteriyemi ataklarının incelendiği bir çalışmada etken %18,6 oranında *P. aeruginosa* olarak tespit edilmiştir (3, 9).

Sağlıklı bireyler %7'ye çıkan oranda boğaz, burun mukozası ve ciltte *P. aeruginosa* taşıyıcısı olabilir. Bu oran gaita örneklerinde %24'e kadar çıkar. Kolonizasyon invazif *P. aeruginosa* enfeksiyonu öncesi dönemdir, riskli gruplarda kolonize hastaların %50'sine varan oranlarda enfeksiyon gelişir. Yanıklı hastaların bakteriyemi ataklarının incelendiği çalışmada *P. aeruginosa* nedenli bakteriyemiler için tek risk faktörü kolonizasyon olarak tespit edilmiştir. Kolonize hastanın enfekte olmasını etkileyen faktörlerin tespiti zordur (3, 9).

2003 yılında Birleşik Devletler'de yoğun bakım ünitelerinde görülen pnömonilerin %18,1'i, üriner sistem enfeksiyonlarının %16,3'ü, cerrahi alan enfeksiyonlarının %9,5'i, kan dolaşım enfeksiyonlarının % 3,4'ü *P. aeruginosa* nedenli olmuştur (1).

Uluslararası Hastane Enfeksiyonları Kontrol Konsorsiyum'u (INICC) verilerine göre 2003 ile 2008 yılları arasında karbepenem dirençli *P. aeruginosa* oranı santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında % 44, ventilatör ilişkili pnömonilerde % 38, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında % 35 oranında tespit edilmiştir (10). Birleşik Devletler'de 1998 ile

2004 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde % 19, yoğun bakım dışı hastane alanlarında % 12 ve ayakta tedavi gören hastalarda % 7 oranında imipenem dirençli *P. aeruginosa* suşu tespit edilmiştir (11). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006 ve 2007 yıllarında santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında % 23, ventilatör ilişkili pnömonilerde % 26, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında % 25, cerrahi alan enfeksiyonlarında %11 oranında karbepenem dirençli *P. aeruginosa* tespit edilmiştir (12).

İspanya'da yapılan bir çalışmada kan örneklerinde % 27 oranında karbepenem dirençli *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyon tespit edilmiştir (13). Avrupa ülkelerinde karbepenem dirençli *P. aeruginosa* oranı % 0 ile % 46.3 arasında değişmektedir (14). Kore'de 2004 yılında oran % 24 olarak bulunmuştur (15).

Ülkemizde Ongürü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada imipenem dirençli *P. aeruginosa* oranı % 44,1 olmuştur (16). Gençler ve arkadaşları imipenem dirençli *P. aeruginosa* oranı % 37 olmuştur (17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998 yılı ile 2002 yılı arasındaki imipenem dirençli *P. aeruginosa* suşlar ile 2003 yılındaki suşlar karşılaştırıldığında %15 oranında artış tespit edilmiştir (11). Avrupa'da sürveyans sistemine yıllık 100 ve üzerinde suş verisi gönderen 16 ülkenin 10 tanesinde oran sabit seyir göstermiş, Almanya, Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Norveç'te düşme, Fransa ve Macaristan'da artma eğilimindedir (14). Lee ve ark(15). çalışmasında 2004 yılında Kore'de imipenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarında artış bildirmiştir. Kolombiya'da üçüncü basamak hastanelerde 2001 ile 2003 yılları arasında düşme kaydedilmiştir (18).

III-OLUŞTURDUĞU HASTALIKLAR

a-Kan Dolaşım Enfeksiyonu

P. aeruginosa enfeksiyonları içinde mortalitesi en yüksek enfeksiyonlardandır. Özellikle nütropenik hastalarda ağır seyirli kan dolaşım enfeksiyonuna neden olur. Günümüzde mortalitesi altta yatan hastalığın ağırlığı ve uygun tedavinin başlama süresine bağlı olarak % 28-44 arasında değişir (3). *P. aeruginosa* nedenli kan dolaşım enfeksiyonunun gerçek insidansının tespiti zordur. Cilt, gastrointestinal sistem, üriner sistem ve solunum yolları en

sık kaynaklardır. Toplum kökenli *P. aeruginosa* nedenli KDE ile ilişkili çalışmada primer kaynak % 36 oranında tespit edilememiştir. Gastrointestinal sistem % 19, akciğer % 17, kateter kaynaklılığı % 9, yumuşak doku % 4 ve üriner sistem % 2 oranında primer kaynak olarak tespit edilmiştir (9). Birleşik Devletler’de sağlık bakımı ile ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarının %3,4’ünde etken olarak karşımıza çıkar (1).

Erkek cinsiyet, malignite varlığı, kronik böbrek yetmezliği, pnömoni varlığı, ağır hastalık, nötropeni, venöz kateter varlığı, immünsüpresyon durumu ve sağlık hizmeti alma *P. aeruginosa* nedenli KDE ile ilişkili bulunmuş fakat çoklu değişken analizinde nötropeni, venöz kateter varlığı, immünsüpresyon durumu, septik şok varlığı ve sağlık hizmeti alma risk faktörü olarak belirlenmiştir (8).

Klinik incelendiğinde *P. aeruginosa* nedenli KDE ile diğer bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda fark nadiren ortaya konabilir. En önemli ayırıcı nokta nekroz gelişmiş cilt lezyonları yani *Ektima Gangrenozum*’dur. Bu lezyonlar küçük, ağrılı, kırmızıyı andıran ve iyi sınırlı lezyonlar şeklinde başlar, nekroza kadar ilerler. Benzer lezyonlar aspergillozis ve mukormikozisde de görülebilir (3).

b-Akciğer Enfeksiyonları

Solunum sistemi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının en sık görüldüğü sistemdir. Hastane kökenli pnömoni etkenleri arasında ikinci sırada yer alır(1). Ayrıca toplum kökenli pnömoni olgularında da giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Toplum kökenli 5130 pnömoni olgusunun incelendiği bir çalışmada *P. aeruginosa* % 0,4 oranında hastada tespit edilmiş, altta yatan kronik akciğer hastalığı ve enteral tüpler ile beslenme risk faktörü olarak belirlenmiş ve mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (19).

Hastane kökenli pnömonilerde *P. aeruginosa* izolasyon sıklığı toplum kökenli pnömonilerden belirgin fazladır. Rocha ve ark.(20) çalışmalarında ventilatör ilişkili pnömonilerde *P. aeruginosa* izolasyon oranını %29 olarak saptamıştır. Ülkemizde Erdem ve ark.(21) çalışmalarında ventilatör ilişkili pnömonilerde *P. aeruginosa* izolasyon oranını %23 olarak saptanmıştır. Hastane kökenli pnömonide radyolojik bulgu olmadan pürülan solunum yolu örneklerinde *P. aeruginosa* izole edildiğinde ortaya çıkan karmaşa devam etmektedir. Gerçek enfeksiyon etkeni olma yanında sadece bir kolonizasyon olma ihtimali de mevcuttur.

Bu yüzden daha invazif tetkikler olan bronkoalveolar lavaj ve korumalı fırça örnekleme önerilmektedir (3).

Eski bildirimlerde *P. aeruginosa* pnömonisi ateş, titreme, balgam ile karakterize akut klinik sendrom olarak veya nekrotizan karakterli pnömoni olarak bahsedilmekte iken güncel verilerde hastalar çoğunlukla mekanik ventilatöre bağlı, daha önceden kolonize ve yavaş ilerleyen infiltrasyonlar ile karakterizedir. Nadiren ama toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da tespit edilebilen hızlı seyirli formu da mevcuttur. Ayrıca özellikle kistik fibrozisli hastalarda kronik akciğer enfeksiyonlarına neden olmaktadır (3).

Hastalığa eşlik eden altta yatan hastalık varlığı nedeniyle gerçek mortalite oranlarının tespiti zordur. Ancak bakteriyemi ile seyreden olgularda, febril nötropenili hastalarda ve mekanik ventilasyon desteği alan olgularda daha mortal seyretmektedir (3).

c-Üriner Sistem Enfeksiyonları

Sağlık bakımı ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonları içinde % 16,3 oranı ile üçüncü sıklıkta izole edilen ajandır (1). *P. aeruginosa* nedenli üriner sistem enfeksiyonları çoğunluk ile taş veya kateter gibi yabancı cisim varlığının komplikasyonu ve idrar akımındaki bozukluğun komplikasyonu olarak gelişir. Ek olarak paraplejik hastalar da *P. aeruginosa* nedenli üriner sistem enfeksiyonu için artmış risk faktörüne sahiptir. Bu hastalar da ek olarak sık antibiyotik kullanımı nedeniyle seçilmiş dirençli suşlar ile enfekte olma eğilimindedir. *P. aeruginosa* nedenli üriner sistem enfeksiyonlarının diğer bir önemi de bakteriyemi için odak oluşturmasıdır (3). Enfeksiyonun patogenezinde pek çok virülans faktörünün yanında, biyofilm oluşumu ve Quorum sensing önemli rol oynar (22).

Pek çok *P. aeruginosa* nedenli üriner sistem enfeksiyonu komplike sınıfa sokulabilir. Bu yüzden tedavileri daha uzun süre verilmelidir. Relapslar ile sık karşılaşılır. Bunun nedeni çoğunluk ile antibiyotik direncinden ziyade konak ile ilişkili faktörlerdir. Tedavinin bir parçası olarak altta yatan faktör mutlaka düzeltilmelidir (3).

d-Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

P. aeruginosa nötropenik hastalarda *Ektima Gangrenozum*'a neden olmasının yanında kronik cilt ülseri ve yanık varlığında sekonder enfeksiyonlara neden olur. Ayrıca maserasyon

da normal ciltte enfeksiyon gelişimi için risk faktörü oluşturur. Hamam ve yüzme havuz kaynaklı salgınlar görülebilir. Hastanelerde hidroterapi havuz kaynaklı salgınlar olabilir. 1960'lı yıllarda yanıklı hastalarda en sık yara enfeksiyonu nedeni arasında yer alırken günümüzde bu oranlar hayli gerilemiştir (3).

e-Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

P. aeruginosa nedenli merkezi sinir sistemi enfeksiyonları nadirdir. Çoğunlukla cerrahi, kafa travması veya bakteriyemiye ikincil olarak gelişir. Yapılan bir çalışmada 25 *P. aeruginosa* nedenli menenjit olgusu incelenmiş, 18 tanesinde nöroşirürjikal girişim varlığı tespit edilmiştir. Diğer olgularda ise diğer medikal risk faktörleri tespit edilmiştir. BOS bulguları incelendiğinde diğer bakteriyel menenjitlerden ayrılamaz. Ayrıca bu enfeksiyonların tedavisi zordur (3,23).

f-Endokardit

P. aeruginosa hem prostetik hem naif kalp kapaklarında endokardit oluşturabilir. İntravenöz ilaç bağımlıları temel risk grubunu oluşturmaktadır. Klinik olarak diğer bakteriyel endokarditlerden ayrılmaz. Çoğunluk ile sağ kalp endokarditine neden olur. Multivalvüler tutulum sıktır. Yapılan bir çalışmada HACEK (*Haemophilus* türleri, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, ve *Kingella* türleri) grubu dışı gram negatif bakteriyel endokarditler incelenmiş ve *P. aeruginosa* %22 oran ile ikinci sırada bulunmuştur (3,24).

g-Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

P. aeruginosa kemik ve eklem enfeksiyonu nedeni olarak karşımıza sıkça çıkar. Enfeksiyon üç mekanizma ile oluşur; bakteriyemi, komşuluk yolu ve direkt inokülasyon. İntravenöz ilaç bağımlılarında ortaya çıkan vertebral osteomyelitler ve sternoklavikular septik artritler iyi bilinen klinik tablolardır. Klinik tablo diğer osteomyelitlere göre daha belirsiz başlar. Prodromal bulgular özellikle intravenöz ilaç bağımlılarında haftalar aylar sürebilir. Özellikle lomber bölge tutulur. Sternoklavikular septik artritler intravenöz ilaç bağımlılarında görülen diğer tablodur. Çoğunluk ile endokardite eşlik eder, ancak herhangi bir odak tespit

edilemeyen olgularda mevcuttur. Simfizis pubis intravenöz ilaç bağımlılarında sık tutulan bir diğer eklemdir. Bu eklem ayrıca pelvik cerrahi veya femoral kateterizasyona ikincil gelişebilir (3,25).

h-Kulak Enfeksiyonları

P. aeruginosa özellikle çocuklarda görülen orta düzey hastalıktan kronik persistan drenaj ile seyreden ve bazen nörolojik sekellere ve hayatı tehdit eden tablo oluşturabilen yüzücü kulağına neden olur. Dış kulak yolunun maserasyonu ile ilişkilidir. İyi klorlanmamış yüzme havuzları ana kaynaktır. *P. aeruginosa* nedenli kulak enfeksiyonlarının diğer bir şekli de nekrotizan otitis eksternadır. Özellikle yaşlı diyabetik hastalarda görülür. Diğer immün düşkün hasta gruplarında da görülebilir. Kemik ve kıkırdak dokular tutulur (3,26). Ayrıca herhangi bir risk faktörü olmadan kulak kıkırdağı delme işlemi kaynaklı salgınlar da bildirilmiştir (27).

ı-Göz Enfeksiyonları

P. aeruginosa nedenli göz enfeksiyonları dokuya mikroorganizmanın direkt inokülasyonu veya kontakt lensler ile oluşur. Kontakt lens kullananlarda en sık mikrobiyal keratit nedenidir. Bakteriyemi sonucu gelişen endoftalmit ise nadir bir durumdur. Hızlı seyirlidir ve görme kaybına neden olabilir. Mekanik ventilasyon veya diğer nedenler ile şuur kaybı olan hastalarda kuruluğa bağlı enfeksiyonlar da gelişebilir(3,28).

IV-TEDAVİ

P. aeruginosa nedenli enfeksiyonların tedavileri zor ve karmaşıktır. Bunun temel nedenleri; altta yatan predizpozan hastalıklar, etkili antibakteriyellerin göreceli azlığı ve antibakteriyel dirençtir. Azlosilin, mezlosilin, piperasilin, karbenisilin, tikarsilin, sefoperazon, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, doripenem, gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin, siprofloksasin, polimiksin B ve kolistin günümüzde *P. aeruginosa* nedenli enfeksiyonların tedavilerinde sıkça kullanılan ajanlardır(29-31). Biapenem, tomopenem, seftobiprool, sitafloksasin yeni umut veren ajanlardır(32).

Kolistin 1950 yılında kullanıma giren fakat daha sonra yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılan ve çok ilaca dirençli mikroorganizmaların gündeme gelmesi ile yeniden kullanıma

giren ajandır. Kolistin sülfat ve kolistin metasülfat olmak üzere iki formu mevcuttur. Hücre membran yapısını bozarak etki gösterir. Kistik fibrozisli hastalarda pnömoni tedavisinde piperasilin, imipenem ve siprofloksasin ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir. Ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda sadece kolistin duyarlı *P. aeruginosa* tedavisinde imipenem duyarlı suşların tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada mortalite açısından fark bulunmamıştır. Maligniteli hastaların tedavisinde de diğer ilaçlar ile karşılaştırıldığında klinik ve mikrobiyolojik yanıt, relaps oranı, enfeksiyon ilişkili mortalite, tüm mortalite ve nefrotoksisite açısından fark bulunmamıştır. Kolistin ayrıca *P. aeruginosa* nedenli akciğer enfeksiyonların önlenmesinde de etkili bulunmuştur. Kısıtlı sayıda da olsa klinik çalışmalar kolistin monoterapisinin kombine tedaviler kadar etkili olduğunu bildirmektedir. Kolistinin imipenem, meropenem, aztreonam, piperasilin, seftazidim ve siprofloksasin ile kombinasyonları klinik iyileşme oranında artışa neden olmamıştır. Sporadik olarak *P. aeruginosa* izolatlarında kolistin direnci bildirilmektedir (31-33).

Doripenem karbapenem sınıfı antibakteriyeldir. *P. aeruginosa* suşlarına karşı imipenem ve meropenemden 2-4 kat daha fazla in-vitro etki gösterir. Biapenem yeni geliştirilmekte olan biyofilm oluşturabilen ve efluks pompa sistemlerin varlığında, yüksek bakterisidal etki gösteren karbapenemdir. Pek çok çalışmada *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında imipenem kadar bazı çalışmalarda ise imipenemden daha fazla etkilidir (32).

Tomopenem yeni, in-vitro ve hayvan çalışmalarında *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı oldukça etkin karbapenemdir. Yine hayvan çalışmalarında mutasyona uğratarak beta-laktamaz ve efluks pompa sistemi sentezi arttırılan suşlara karşı daha fazla etkilidir (32).

Seftobiprol tomopeneme benzer etkilere sahip beşinci kuşak sefalosporindir ve *P. aeruginosa*'ya etkisi sefepim gibidir (32).

P. aeruginosa enfeksiyonlarında mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle uygun erken tedavi önemlidir. *P. aeruginosa* enfeksiyonundan kuşkulandığı zaman kültür sonuçları beklenmeden antipseudomonal etkinliğe sahip antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavi enfeksiyonun doğası, kaynağı, lokal duyarlılık paternleri farmakolojik parametreler ve altta yatan risk faktörleri ve hastalıklar göz önünde tutularak planlanmalıdır (3,7,28,30-34).

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde diğer bir tartışma noktası da monoterapi veya kombine tedavi seğimidir. Çift kör ve prospektif olmayan bakteriyemili hastalarda yapılan dört çalışmada monoterapi ile kombine tedavi arasında yanıtlar açısından fark bulunamamıştır. Benzer şekilde ntrogenik hastaların bakteriyemilerinin tedavisinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bu verilerin ortaya koyduğu ek bulgular arasında ampirik tedavinin etkinliğinin belirleyici olduğu ortaya konmuştur. Tedavi altında direnç gelişimi, mortalitenin hızlı gelişmesi, prospektif çift kör çalışmaların olmayışı gibi nedenlerle pek çok klinisyen hala kombine tedavi uygulamalarını tercih etmektedir. Bakteremi pnömoni ve infektif endokardit olgularında kombine tedavi pek çok klinisyen tarafından önerilmekte ve uygulanmaktadır. Kombine tedavi monoterapinin handikaplarını ortadan kaldıramamakta ve ek yan etki, maliyet artışı ve direnç gibi önemli sorunları da beraberinde getirmektedir (3, 7, 28).

Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi güncel yoğun bakım uygulamalarında sıkça karşımıza çıkar. Çoklu ilaca dirençli tanımlaması karmaşıktır. Bu kavram karmaşası klinik uygulamalara yansımaktadır. Güncel tanımlama ile sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam ve beta-laktamaz kombinasyonları, florokinolonlar ve aminoglikozidlerden en az ikisine direnç olarak kabul edilir. Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonların güncel tedavisinde önerilen polimiksin ile oluşturulan kombinasyon tedavileridir (7).

B-MATERYAL VE METOT

I-HASTANE VE HASTA POPÜLASYONU

Retrospektif kohort vaka-kontrol çalışması Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde yapıldı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi 1300 yatak kapasiteli tüm branşlarda hizmet veren üçüncü basamak sağlık kuruluşudur. Hastane bünyesinde 9 dahili (Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi, Kardiyoloji Yoğun Bakım Ünitesi, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi, Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, Acil Yoğun Bakım Ünitesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, Çocuk Genel Yoğun Bakım Ünitesi, Çocuk Kardiyoloji Yoğun Bakım Ünitesi), 6 cerrahi (Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi, Göğüs Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi, Çocuk Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi, Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi, Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi) olmak üzere toplam 15 yoğun bakım ünitesinde 128 yatak sayısı ile ikinci veya üçüncü basamak yoğun bakım hizmeti verilmektedir.

1 Ocak 2007 - 31 Aralık 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi gören; hastaneye yattıktan 48 saatten sonra *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanımlanan hastalar vaka ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

II-ETİK KURUL

Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Komisyonu'nun 29 Eylül 2010 tarihli 2010/118 sayılı kararı ile etik kurulu onayını almıştır.

III-TANIMLAR

Çalışmamızda; hastane enfeksiyonlarının tanımlanmasında Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC)'nin sürveyans tanı kriterleri kullanılmıştır (35-36).

IV-VERİ TOPLAMA

Hastaların Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi Sürveyans Sistemi bünyesindeki kayıt sisteminden dosyaları taranmıştır. Her hastadaki ilk *P. aeruginosa* nedeni sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon değerlendirmeye alınmıştır. İkinci veya daha sonraki sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Her 2 hasta grubunda da; demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), izolat saptanana kadar geçen süredeki hastanede yatış süreleri, hangi üniteye tedavi gördüğü (dâhili yoğun bakım ünitesi, cerrahi yoğun bakım, yoğun bakım dışında tedavi hizmeti alma), cerrahi girişim varlığı ve son bir yılda hastanede kalma kayıt edilmiştir. Hastalarda altta yatan sistemik hastalık varlığı ve sayısı, invazif tıbbi girişimler, etken saptanmadan önce en az 48 saat süreyle antibiyotik kullanımının varlığı ve antibiyotik çeşitliliği tespit edilmiştir. Hastalarda gelişen enfeksiyon tipi, izolatin hangi dokudan izole edildiği, antibiyotik duyarlılığı ve mortalite varlığı belirlenmiştir. Enfeksiyon ilişkili mortalite enfeksiyonun planlanan standart tedavi süresi içinde gerçekleşen mortalite olarak tanımlanmıştır.

V-MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

Üç yıllık dönemde enfeksiyon tanımlanan 285 hastada 433 *P. aeruginosa* suşu izole edilmiştir. 148 *P. aeruginosa* suşu tekrarlayan enfeksiyon epizodlarından sorumlu oldukları için değerlendirme dışı bırakılmışlardır. 285 hastada tanımlanan 285 enfeksiyonda izole edilen 285 suş değerlendirilmeye alınmıştır.

Bakteri tanımlamaları Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında otomatize sistemler (VITEK 2 BiOMEREUX, USA) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)'nın sınır değerleri temel alınarak otomatize sistem (VITEK 2 BiOMEREUX, USA) ile yapılmıştır. Bu tanımlamalarla rapor edilen veriler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi Sürveyans Sistemi bünyesindeki kayıt sisteminden elde edilmiştir.

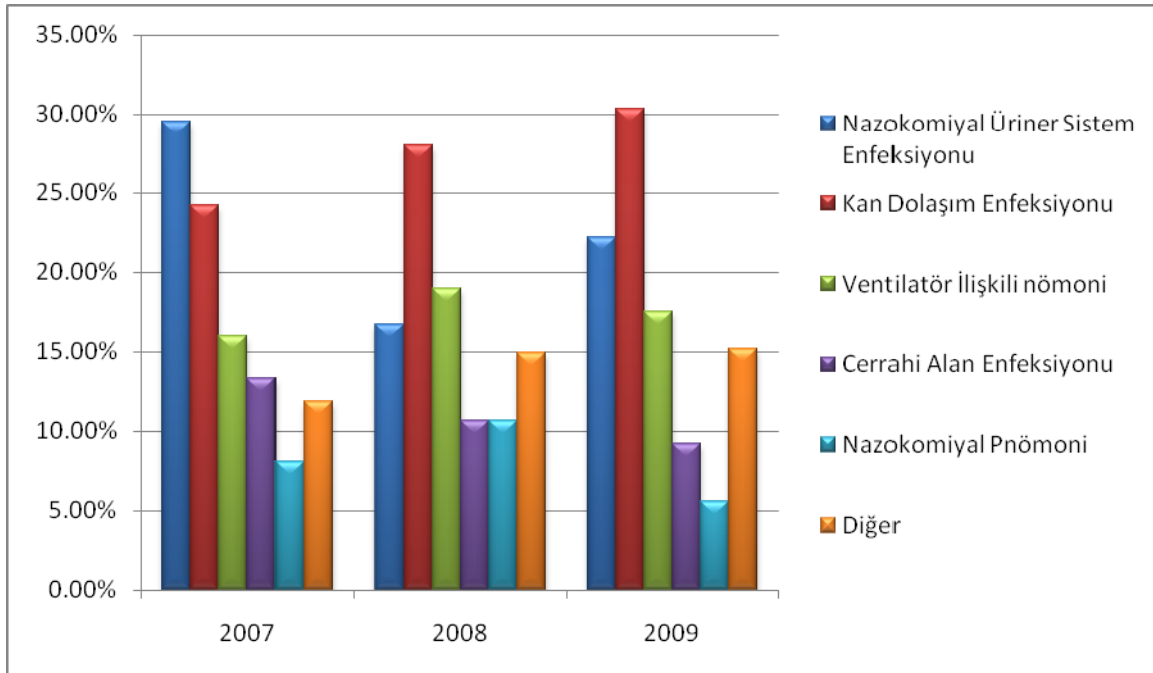
VI-İSTATİSTİK

İmipenem dirençli ve imipenem duyarlı *P. aeruginosa* nedeni sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon gelişenlerin bütün verileri SPSS 10.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)

analiz programına kaydedildi. İmipenem dirençli *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon gelişen vakaların özellikleri ile imipenem duyarlı *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon gelişen kontrol grubunun özellikleri; ikili değişkenler için Chi Square, devamlı değişkenler için Student *t* testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde $p < 0,05$ bulunan değişkenler çok değişkenli analiz için geliştirilen Lojistik Regresyon modeline dâhil edildi. Çok değişkenli Lojistik Regresyon modelinde conditional forward stepwise yöntemi kullanılarak yapılan analiz sonucu $p < 0,05$ olarak bulunan değişkenlerin İmipenem dirençli *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon gelişmesinde önemli olduğu kabul edildi.

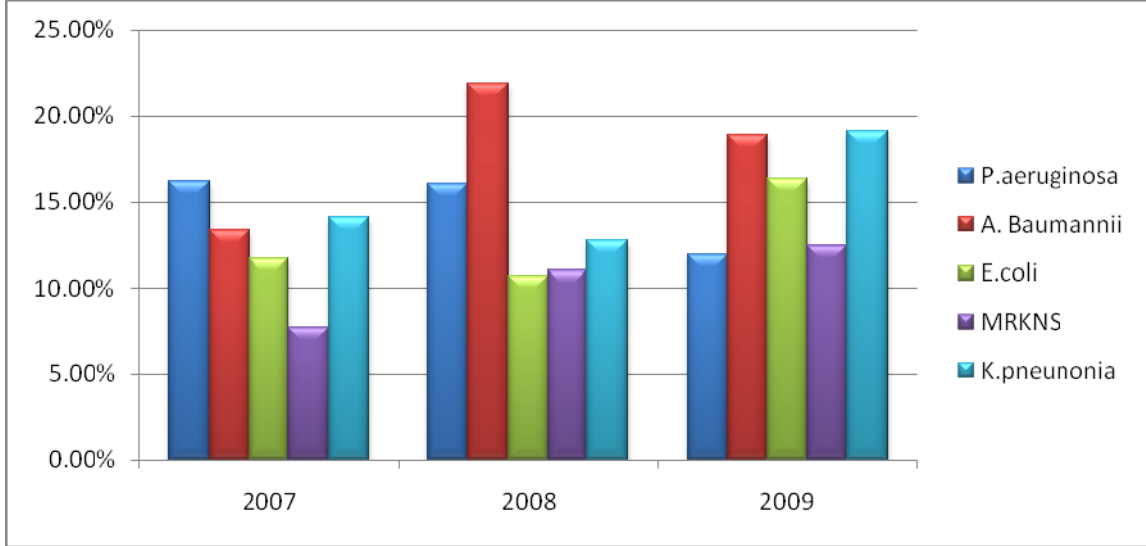
C-SONUÇLAR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp fakültesi Hastanesi bünyesinde 2007 yılında 917, 2008 yılında 1023, 2009 yılında 988 sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanımlanmıştır. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon hızı 2007 yılında 1,75, 2008 yılında 1,55, 2009 yılında 1,51 olmuştur. 2007 yılında; nazokomiyal üriner sistem enfeksiyonu (% 29,5), kan dolaşım enfeksiyonu (%24,2), ventilatör ilişkili pnömoni (% 16), 2008 yılında; kan dolaşım enfeksiyonu (%28), ventilatör ilişkili pnömoni (% 19), nazokomiyal üriner sistem enfeksiyonu (% 16,7) ve 2009 yılında; kan dolaşım enfeksiyonu (%30,3), nazokomiyal üriner sistem enfeksiyonu (% 22,2), ventilatör ilişkili pnömoni (% 17,5) sıralaması ile en sık olarak saptanmıştır. Yıllara göre sıklıkla tanımlanan enfeksiyonların dağılımı Şekil-1’de verilmiştir.



Şekil-1 2007-2008 Yıllarında Sıklıkla Tanımlanan Enfeksiyonların Dağılımı

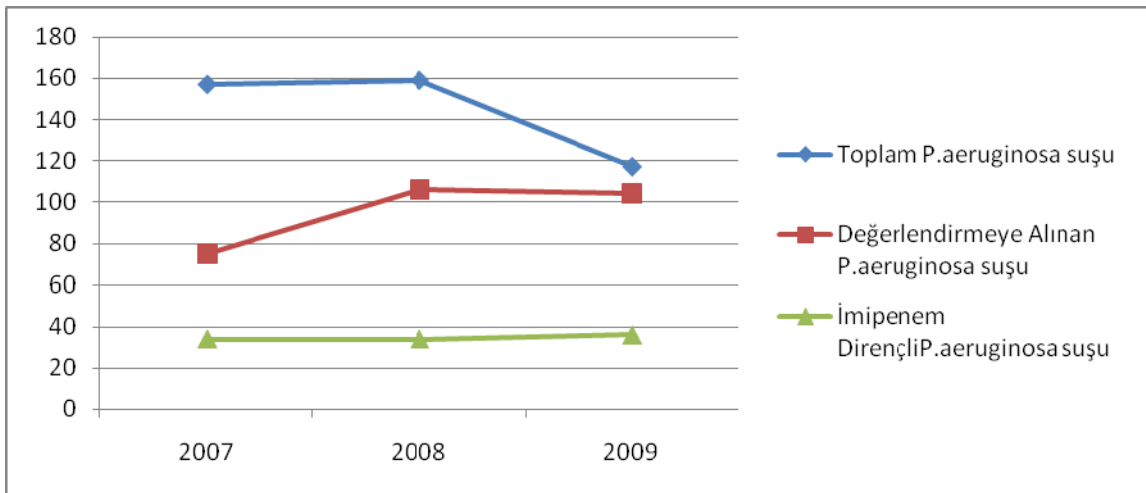
Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda 2007 yılında 964, 2008 yılında 988, 2009 yılında 983 mikroorganizma izole edilmiştir. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda 2007 yılında 964, 2008 yılında 988, 2009 yılında 983 mikroorganizma izole edilmiştir. Yıllara göre sıklıkla izole edilen etken dağılımı Şekil-2’de verilmiştir.



Şekil-2 2007-2008 Yıllarında Sıklıkla İzole Edilen Etkenler

Üç yıllık dönemde 285 hastada 433 *P.aeruginosa* suşu izole edilmiştir. 148 *P.aeruginosa* suşu rekürren enfeksiyonlarda izole edilmiştir ve değerlendirme dışı bırakılmıştır. 285 hasta incelendiğinde 285 enfeksiyonda izole edilen 285 suş değerlendirmeye alınmıştır. 285 suştan 181 (% 63,5)'i imipenem duyarlı, 104 (% 36,5)'ü imipenem dirençli olarak tespit edilmiştir. 2007 yılında değerlendirmeye alınan 75 suştan 34 (%45,3)'ü imipenem dirençli 41 (%54,7)'i imipenem duyarlı, 2008 yılında değerlendirmeye alınan 106 suştan 34 (% 32,0)'ü imipenem dirençli, 72 (%68,0)'si imipenem duyarlı, 2009 yılında değerlendirmeye alınan 104 suştan 36 (% 34,6)'sı imipenem dirençli, 68 (%65,4)'i imipenem duyarlı bulunmuştur.(

Şekil-3)



Şekil-3 Suşların Yıllara Göre Dağılımı

P.aeruginosa izole edilen 285 hastadan 189 (% 66,4)'u erkek 96 (% 33,6)'sı kadındı. İmipenem duyarlı gruptaki 181 hastanın 121 (% 66,8)'i erkek 60 (% 33,2)'ı kadındı. İmipenem dirençli gruptaki 104 hastanın 68 (% 65,4)'i erkek 36 (% 34,6)'sı kadındı. 285 hastanın yaş ortalaması 47,5 (minimum-maksimum; 1-98 yıl) yıldır. İmipenem duyarlı gruptaki yaş ortalaması 48,3 (minimum-maksimum; 1-98 yıl) imipenem dirençli gruptaki yaş ortalaması 46,0 (minimum-maksimum; 1-88 yıl) yıldır.

Hastanede kalış süreleri incelendiğinde *P.aeruginosa* izolasyonuna kadar geçen süre toplam hasta grubunda ortalama 22,3 (minimum-maksimum; 0-120 gün) gün, imipenem duyarlı gruptaki ortalama 20,5 (minimum-maksimum; 0-97 gün) gün, imipenem dirençli gruptaki 25,3 (minimum-maksimum; 0-120 gün) gündür.

P.aeruginosa nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların ünitelere göre dağılımı incelendiğinde, 82 (%28,7)'si dâhili yoğun bakım ünitelerinde, 111 (% 38,9)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 92 (% 32,4)'si yoğun bakım dışı alanda meydana gelmiştir. kontrol grubundaki İmipenem duyarlı enfeksiyonların 52 (%28,7)'i dâhili yoğun bakım ünitelerinde, 62 (%34,2)'si cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 67 (% 37,1)'si yoğun bakım dışı alanda meydana gelmiştir. İmipenem dirençli *P.aeruginosa* vaka grubundaki enfeksiyonların 30 (% 28,8)'u dâhili yoğun bakım ünitelerinde, 49 (% 47,1)'u cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 25 (% 24,0)'i yoğun bakım dışı alanda meydana gelmiştir.

İmipenem duyarlı *P.aeruginosa* enfeksiyonu olan gruptaki hastaların 81 (%44,7) , imipenem dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonu olan gruptakilerin 39 (%37,5)'una cerrahi girişim uygulanmıştır.

P. aeruginosa nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanılı hastaların 91 (% 42,1) tanesinde daha önce son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü mevcuttur. İmipenem duyarlı gruptaki hastaların 59 (% 32,5)'u, imipenem dirençli gruptakilerin 32 (% 30,7)'sinde son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü mevcuttur.

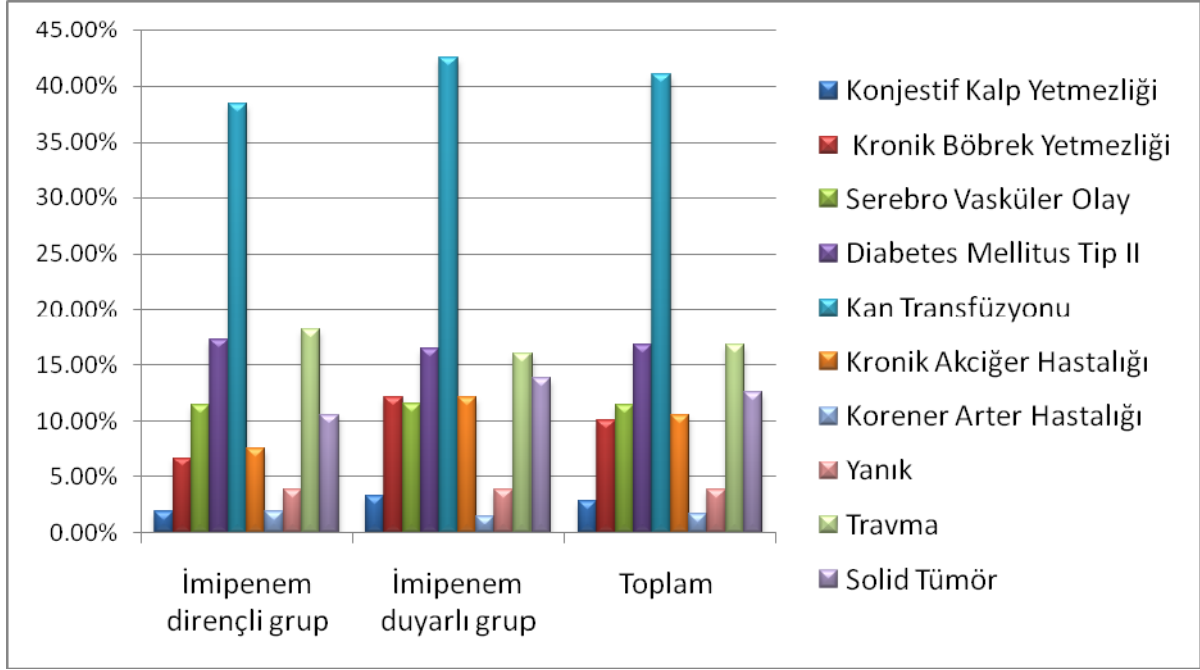
Genel özelliklerin tek değişkenli analizi Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo-3: Genel Özellikler Tek Değişkenli Analizi

Risk Faktörü	İmipenem	İmipenem	Odds Oranı (CI)	P değeri ¹
	Dirençli Grup (%)	Duyarlı Grup (%)		
Kadın	36 (%34,6)	60 (%33,2)		1,0
Erkek	68 (% 65,4)	121(%66,8)		1,0
Yaş Ortalaması (Yıl)	46,0	48,3		NS²
Hastanede Kalış Süresi Ortalaması (Gün)	23,5	20,5		NS²
Dâhili Yoğun Bakımda Yatış	30 (% 28,8)	52 (%28,7)	1,06 (0,62-1,81)	,891
Cerrahi Yoğun Bakımda Yatış	49 (% 47,1)	62 (%34,2)	1,71 (1,04-2,79)	,043
Yoğun Bakım Dışı Alanda Yatış	25 (% 24,0)	67 (% 37,1)	0,53 (0,31-0,92)	,025
Cerrahi Girişim	39 (%37,5)	81 (%44,7)	0,74 (0,45-1,21)	,262
Son Bir Yılda Hastanede Yatış	32 (% 30,7)	59 (% 32,5)	0,91 (0,54-1,54)	,792

1; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. 2;Mann-Whitney Test'i uygulanmıştır

İmipenem duyarlı *P.aeruginosa* enfeksiyonu olan grupta 35 (% 19,3) hastada herhangi bir altta yatan hastalığa rastlanmamıştır, hastaların 128 (% 70,7)'inde iki veya daha az sayıda, 18 (% 10,0)'inde üç ve daha fazla sayıda altta yatan hastalığa rastlanmıştır. İmipenem duyarlı grupta % 38,4 oranı ile kan transfüzyonu, % 18,2 oranı ile travma, % 17,3 oranı ile diabetes mellitus varlığı en sık eşlik eden hastalıklar olmuştur. İmipenem dirençli grupta ise; 29 (% 27,8) hastada herhangi bir altta yatan hastalığa rastlanmazken, hastaların 66 (% 63,4)'sinde iki veya daha az sayıda, 9 (% 8,8)'ünde üç ve daha fazla sayıda altta yatan hastalığa rastlanmıştır. İmipenem duyarlı grupta % 42,5 oranı ile kan transfüzyonu, % 16,5 oranı ile diabetes mellitus, % 16,0 oranı ile travma varlığı en sık eşlik eden hastalıklar olmuştur. Altta yatan hastalıkların dağılımı Şekil-4' te verilmiştir.



Şekil-4 Altta Yatan Hastalık Dağılımı

Altta yatan hastalıkların tek değişkenli analizi Tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4: Altta Yatan Hastalıkların Tek Değişkenli Analizi

Altta Yatan Hastalıklar	İmipenem Dirençli Grup (%)	İmipenem Duyarlı Grup (%)	Odds Oranı (CI)	P değeri ¹
Konjestif Kalp Yetmezliği	2 (%1,9)	6 (%3,3)	0,57 (0,11-2,88)	,715
Kronik Böbrek Yetmezliği	7 (%6,7)	22 (%12,1)	0,52 (0,21-1,26)	,159
Serebro Vasküler Olay	12 (%11,5)	21 (%11,6)	0,99 (0,46-2,11)	1,0
Diabetes Mellitus	18 (%17,3)	30 (%16,5)	1,05 (0,55-2,00)	,871
Kan Transfüzyonu	40 (%38,4)	77 (%42,5)	1,06 (0,64-1,74)	1,0
Kronik Akciğer Hastalığı	8 (%7,6)	22 (%12,1)	0,60 (0,25-1,40)	,316
Koroner Arter Hastalığı	2 (%1,9)	3 (%1,5)	1,16 (0,19-7,07)	1,0

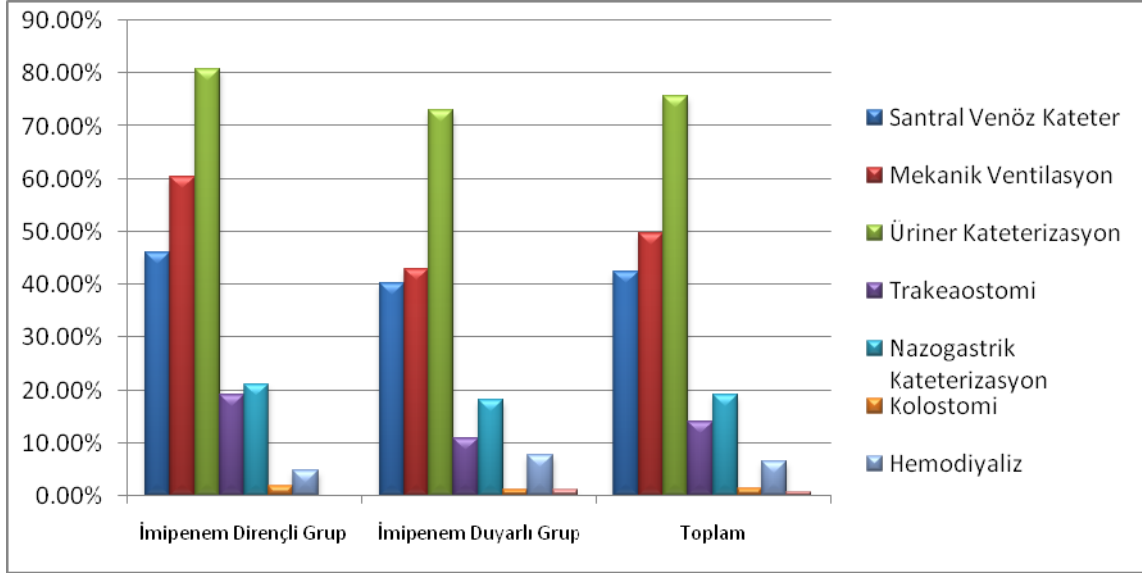
Yanık	4 (%3,8)	7 (%3,8)	0,99 (0,28-3,48)	1,0
Travma	19 (%18,2)	29 (%16,0)	1,17 (0,61-2,21)	,627
Solid Organ Tümörü	11 (%10,5)	25 (%13,8)	0,73 (0,34-1,56)	,464
Komorbidite Olmayan	29 (% 27,8)	35 (% 19,3)	1,67 (0,94-2,95)	,102
2 Ve Daha Az Komorbidite	66 (% 63,4)	128(% 70,7)	0,71 (0,43-1,19)	,188
3 Ve Daha Fazla Komorbidite	9 (% 8,8)	18 (% 10,0)	0,58 (0,37-1,98)	,188

1; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

Hastalar uygulanan medikal girişimler açısından değerlendirildiğinde; tüm grupta santral venöz kateter uygulaması 121 (% 42,5) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 141(% 49,7) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 216 (% 75,7) hastada, trakeostomi 40 (% 14,0) hastada, nazogastrik kateterizasyon 55 (% 19,2) hastada, kolostomi uygulanması 4 (% 1,4) hastada, hemodiyaliz uygulanması 19 (% 6,6) hastada, torokostomi uygulanması 2 (% 0,7) hastada yapılmıştır.

İmipenem duyarlı grupta santral venöz kateter uygulaması 73 (% 40,3) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 78(% 43,0) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 132(% 72,9) hastada, trakeostomi uygulanması 20 (% 11,0) hastada, nazogastrik kateterizasyon 33(% 18,2) hastada, kolostomi uygulanması 2 (% 1,1) hastada, hemodiyaliz uygulanması 14 (% 7,7) hastada, torakostomi uygulanması 2 (% 1,1) hastada yapılmıştır.

İmipenem dirençli grupta santral venöz kateter uygulaması 48 (% 46,1) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 63 (% 60,5) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 84 (% 80,7) hastada, trakeostomi uygulaması 20 (% 19,2) hastada, nazogastrik kateterizasyon 22 (% 21,1) hastada, kolostomi uygulanması 2(% 1,9) hastada, hemodializ uygulaması 5(% 4,8) hastada yapılmıştır (Şekil-5) .



Şekil-5 Medikal Girişim Dağılımı

Medikal girişimlerin tek değişkenli analizi Tablo 5’da verilmiştir.

T ablo-5: Medikal Girişimler Tek Değişkenli Analizi

Medikal Girişimler	İmipenem Dirençli Grup (%)	İmipenem Duyarlı Grup (%)	Odds Oranı (CI)	P değeri ¹
Santral Venöz Kateter	48 (%46,1)	73 (% 40,3)	1,26 (0,77-2,06)	,385
Mekanik Ventilasyon	63 (%60,5)	78 (%43,0)	2,02 (1,24-3,31)	,007
Üriner Katererizasyon	84 (%80,7)	132(%72,9)	1,03 (0,61-1,76)	,194
Trakeaostomi	20 (%19,2)	20 (%11,0)	1,91 (0,97-3,75)	,076
Nazogastrik Drenaj	22 (%21,2)	33 (%18,2)	1,20 (0,65-2,19)	,640
Kolostomi	2 (%1,9)	2 (% 1,1)	1,75 (0,24-12,64)	,625
Hemodiyaliz	5 (% 4,8)	14 (%7,7)	0,60 (0,21-1,72)	,461
Torakostomi	0 (%0)	2 (%1,1)		,534

1; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Risk faktörlerinin belirlenmesi sırasında tek değişkenli analizde cinsiyet, yaş, hastanede kalış süresi ile ilişki tespit edilemezken, yoğun bakım dışı alanda yatış, cerrahi yoğun bakımda yatış ve mekanik ventilasyon uygulaması arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo-4, Tablo-5, Tablo-6).

P. aeruginosa nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlara sahip hastaların 221 (% 77,5)'i önceden antimikrobiyal kullanmıştır. İmipenem duyarlı *P.aeruginosa* enfeksiyonu olan grupta hastaların 134 (% 74,0)'ünde ,imipenem dirençli grupta 87 (% 83,6)'sinde önceden en az iki gün süreyle antimikrobiyal kullanımı tespit edilmiştir. İmipenem dirençli enfeksiyonlar ile önceden antibiyotik kullanımı ilişkisi incelendiğinde karbapenem ve piperasilin tazobaktam kullanımı ile imipenem dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Vaka ve kontrol grubunda önceden antibiyotik kullanımı ve çeşitliliği Tablo-6 de gösterilmiştir.

Tablo-6: Antimikrobiyal Kullanımı Tek Değişkenli Analizi

Antibiyotik	İmipenem	İmipenem	Odds Oranı (CI)	P değeri ¹
	Dirençli Grup (%)	Duyarlı Grup (%)		
Antibiyotik Kullanımı	83 (% 83,6)	134 (%74,0)	1,84 (0,99-3,41)	,076
Aminoglikozid	28 (%26,9)	33 (%18,2)	1,71 (0,96-3,05)	,072
Birinci veya İkinci Kuşak Sefalosporin	14 (%13,4)	32 (%17,6)	0,72 (0,36-1,43)	,405
Üçüncü Kuşak Sefalosporin	36 (%24,6)	48 (%26,5)	1,46 (0,87-2,47)	,178
Dördüncü Kuşak Sefalosporin	2 (%1,9)	1 (%0,5)	3,51 (0,31-39,40)	,556
Karbapenem	46 (%44,2)	45 (%24,8)	2,39 (1,43-4,00)	,001
Kinolon	9 (%8,6)	24 (%13,2)	0,61 (0,27-1,38)	,256
Piperasilin-Tazobaktam	21 (%20,1)	19 (%10,4)	2,15 (1,09-4,23)	,033
Glikopeptid	36 (%34,6)	48 (%26,5)	1,46 (0,87-2,47)	,178

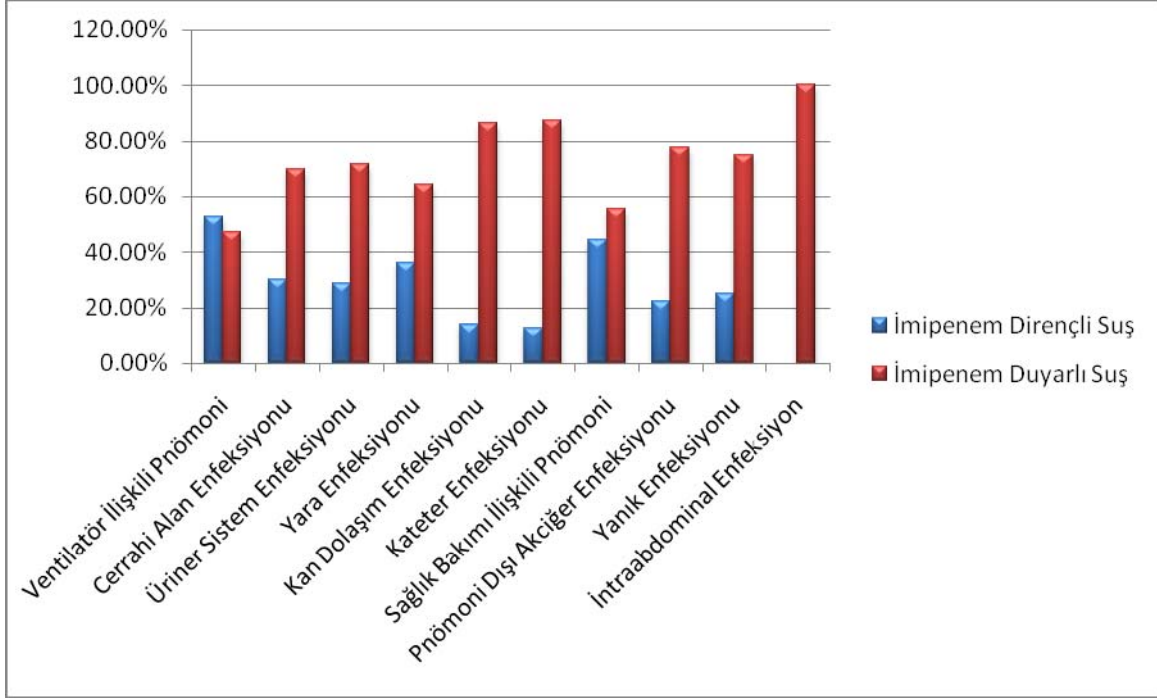
Nitroimidazol	5 (%4,8)	11 (%6,0)	0,78 (0,26-2,31)	,792
Antifungal	19 (%18,2)	19 (%10,4)	1,90 (0,95-3,79)	,072

1; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

285 hastada enfeksiyon tipleri incelendiğinde; toplam grupta 93 (% 32,6) hastada ventilatör ilişkili pnömoni, 63 (%22,1) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 42 (%14,7) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 25 (%8,7) hastada yara enfeksiyonu, 22 (%7,7) hastada kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 18 (% 6,3) hastada pnömoni, 9 (%3,1) hastada pnömoni dışı akciğer enfeksiyonu, 8 (%2,8) hastada kateter enfeksiyonu, 4 (%1,4) hastada yanık enfeksiyonu, 1 (%0,3) hastada sağlık bakımı ilişkili intra abdominal enfeksiyon tanımlanmıştır.

İmipenem dirençli grup incelendiğinde; 49 (%47,1) hastada ventilatör ilişkili pnömoni, 19 (%18,2) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 12 (%11,5) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 9 (%8,6) hastada yara enfeksiyonu, 3 (%2,8) hastada kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 8 (%7,6) hastada pnömoni, 2 (%1,9) hastada pnömoni dışı akciğer enfeksiyonu, 1 (%0,9) hastada kateter enfeksiyonu, 1 (%0,9) hastada yanık enfeksiyonu saptandı.

İmipenem duyarlı grup incelendiğinde ; 44 (%24,3) hastada ventilatör ilişkili pnömoni, 44 (%24,3) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 30 (%16,5) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 16 (%8,8) hastada yara enfeksiyonu, 19 (%10,4) hastada kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 10 (%5,5) hastada pnömoni, 7 (%3,8) hastada pnömoni dışı akciğer enfeksiyonu, 7 (%3,8) hastada kateter enfeksiyonu, 3 (%1,6) hastada yanık enfeksiyonu, 1 (%0,5) hastada intra abdominal enfeksiyon gelişmiştir. Enfeksiyonların dağılımı Şekil-6'te verilmiştir.



Şekil-6 Enfeksiyon Tipine Göre Suş Dağılımı

Toplam grup incelendiğinde *P. aeruginosa* nedenli sağık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda 93 (% 32,6) suş yara örneklerinden, 42 (%14,7) suş idrar örneklerinden, 23 (%8,0) suş kan örneklerinden, 90 (%31,5) suş derin trakeal aspirasyon örneklerinden, 27(%9,4) suş bronkoalveolar lavaj örneklerinden, 3(%1,0) suş beyin omurilik sıvısı örneklerinden, 7 (%2,4) suş kateter ucu örneklerinden izole edilmiştir.

İmipenem dirençli grupta 29 (%27,8) suş yara örneklerinden, 12 (%11,5)suş idrar örneklerinden, 3 (%2,8)suş kan örneklerinden, 50 (%48,0) suş derin trakeal aspirasyon örneklerinden, 9 (%8,6) suş bronkoalveolar lavaj örneklerinden, 1 (%0,9) suş kateter ucu örneklerinden izole edilmiştir.

İmipenem duyarlı grupta 64 (%35,5) suş yara örneklerinden, 30 (%16,5) suş idrar örneklerinden, 20 (%11,0) suş kan örneklerinden, 40 (%22,0) suş derin trakeal aspirasyon örneklerinden, 18 (%9,9) suş bronkoalveolar lavaj örneklerinden, 3 (%1,6) suş beyin omurilik sıvısı örneklerinden, 6 (%3,3) suş kateter ucu örneklerinden izole edilmiştir.

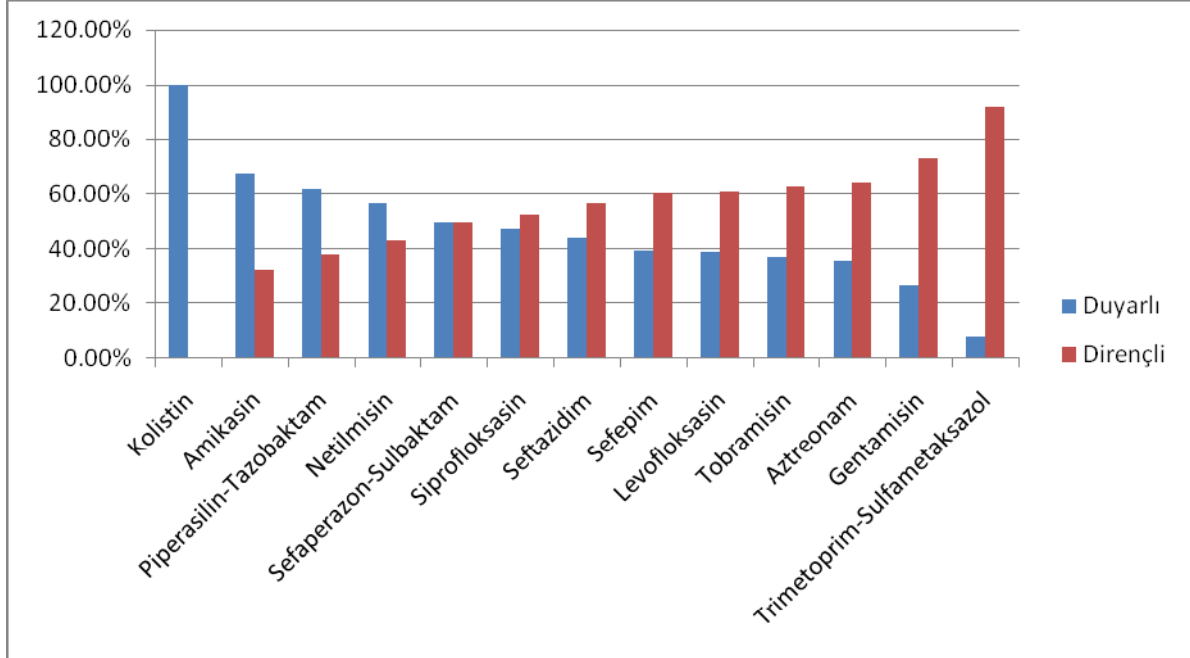
İmipenem dirençli enfeksiyonda enfeksiyon türü ve izolasyon örneği ilişkisi incelendiğinde kan dolaşım yolu enfeksiyonu, kan örnekleri, ventilatör ilişkili pnömoni ve derin trakeal aspirat arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo-7).

Tablo-7: Enfeksiyon Türü Ve İzolasyon Bölgesi Risk Analizi

Enfeksiyon Türü Ve İzolasyon Bölgesi	İmipenem		Odds Oranı (CI)	P değeri ¹
	Dirençli Grup (%)	Duyarlı Grup (%)		
ENFEKSİYON TİPİ				
Yara Enfeksiyonu	9 (%8,6)	16 (%8,8)	0,97 (0,41-2,29)	1,0
Yanık Enfeksiyonu	1 (%0,9)	3 (%1,6)	0,57 (0,05-5,55)	1,0
Sağlık Bakımı İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu	12 (%11,5)	30 (%16,5)	0,65 (0,32-1,34)	,299
Ventilatör İlişkili Pnömoni	49 (%47,1)	44 (%24,3)	2,77 (1,66-4,63)	,000
Kan Dolaşım Enfeksiyonu	3 (%2,8)	19 (%10,4)	0,26 (0,07-0,93)	,033
Kateter Enfeksiyonu	1 (%0,9)	7 (%3,8)	0,24 (0,02-1,98)	,265
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	19 (%18,2)	44 (%24,3)	0,69 (0,38-1,27)	,240
Sağlık Bakımı İlişkili pnömoni	8 (%7,6)	10 (%5,5)	1,42 (0,54-3,73)	,462
İntra Abdominal Enfeksiyon	0 (%0)	1 (%0,5)		1,0
Pnömoni Dışı Akciğer Enfeksiyonu	2 (%1,9)	7 (%3,8)	0,48 (0,09-2,39)	,494
İZOLASYON BÖLGESİ				
Yara	29 (%27,8)	64 (%35,5)	0,70 (0,41-1,19)	,192
İdrar	12 (%11,5)	30 (%16,5)	0,68 (0,33-1,40)	,381
Kan	3 (%2,8)	20 (%11,0)	0,25 (0,07-0,87)	,021
Derin Trakeal Aspirat	50 (%48,0)	40 (%22,0)	3,26 (1,93-5,49)	,000
Bronkoalveolar Lavaj	9 (%8,6)	18 (%9,9)	0,85 (0,37-1,98)	,835
Beyin Omurilik Sıvısı	0 (%0)	3 (%1,6)		,301
Kateter Uçu	1 (%0,9)	6 (%3,3)	0,57 (0,05-5,61)	,429

1; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

İmipenem dirençli 104 izolat incelendiğinde en duyarlı antibiyotikler kolistin, amikasin, piperasilin-tazobaktam ve netilmisin olmuştur. Antibiyotiklerin duyarlılık ve direnç durumları Şekil- 7’da gösterilmiştir.



Şekil-7 Antibiyotik Duyarlılık Ve Direnç Oranları

Hastaların tanımlanan tedaviyi aldıkları süre içerisinde mortalite oranları incelendiğinde; toplam grupta mortalite % 19,6, imipenem dirençli grupta % 19,2, imipenem duyarlı grupta % 19,8, olarak belirlenmiştir. Mortalite ile imipenem direnci arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır (p; 1,000).

Çok değişkenli analizde ise karbapenem kullanım öyküsü (odds oranı [OR]:2,39, 95% konfidans intervali [CI]: 1,43–4,00, p; 0,001), ventilatör ilişkili pnömoni varlığı, (OR:2,77 CI:1,66–4,63 p;0,000), derin trakeal aspirat örneği (OR:3,26, CI:1,93–5,49, p;0,000) bağımsız risk faktörü olmuştur.

D-TARTIŞMA

Günümüzde Gram negatif non-fermentatif bakteriler ile oluşan sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Non-fermentatif bir bakteri olan *P. aeruginosa* Birleşik Devletler’de sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda 1986-2004 yılları arasında istatistiksel olarak anlam ifade etmeyen oranda değişiklik göstermiş ve Gram negatif bakteriler içinde % 15-20 arasında değişen oranlarda etken olarak saptanmıştır; sağlık bakımı ilişkili pnömonilerin %18,1’inde, üriner sistem enfeksiyonlarının %16,3’ünde, cerrahi alan enfeksiyonlarının %9,5’inde, kan dolaşım enfeksiyonlarının %3,4’ünde etken olarak bildirilmiştir (1). Birleşik Devletler’in 2006 ve 2007 yıllarını içeren verilerinde ise % 7,9 oranı ile tüm sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda altıncı sıklıkta izole edilen etken olmuştur (12).

Hastanemizde; *P. aeruginosa* sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda 2007 yılında %16,2 (157 izolat) ile ilk sırada, 2008 yılında %16,0 (159 izolat) ile ikinci sıklıkla, 2009 yılında % 11,9 (117 izolat) ile beşinci sırada etken olarak saptanmıştır. Toplamda üç yıllık dönemde 2935 etken izole edilmiş ve *P. aeruginosa* sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda % 14,7 (433 izolat) oranında etken olarak izole edilmiştir.

Benzer şekilde yüksek *P. aeruginosa* sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon oranları üçüncü basamak hastanelerde de tespit edilmiştir (37-39). Birleşik Devletler’de sürveyans sistemine veri gönderen 621 hastaneden sadece 2 tanesi 1000 yatak ve üzerinde kapasiteye sahiptir (40).

Hastanemizde tespit edilen yüksek *P. aeruginosa* sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon oranının nedeni olarak üçüncü basamak sağlık hizmeti veren, yatak kapasitesi fazla ve eğitim araştırma hastanesi olmamıza bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

İmipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonları tüm dünyada sıklığı artan, önemli bir sağlık problemidir. Birleşik Devletler’de 1998-2004 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde % 19, yoğun bakım dışı hastane alanlarında % 12 ve hastane dışında sağlık hizmeti alan hastalarda % 7 oranında enfeksiyon etkeni olarak imipenem dirençli *P. aeruginosa* tanımlanmıştır (11). Ayrıca Birleşik Devletler’de 2006-2007 yıllarında; santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında % 23, ventilatör ilişkili pnömonilerde % 26, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında % 25, cerrahi alan enfeksiyonlarında %11 oranında enfeksiyon etkeni

imipenem dirençli *P. aeruginosa* olarak saptanmıştır (12). Suarez ve ark. (13) çalışmalarında kan dolaşım enfeksiyonlarında % 27 oranında etken olarak tespit edilmiştir. Avrupa ülkelerini kapsayan veri toplama sisteminde, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda karbapenem dirençli *P. aeruginosa* türleri % 0 ile % 46.3 arasında etken olarak belirlenmişlerdir (14). Lee ve ark.(15) ise 2004 yılında karbapenem dirençli *P. aeruginosa* türlerini % 24 oranında hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etken olarak saptamışlardır. Ülkemizde hastane enfeksiyon etkenleri arasında imipenem dirençli *P. aeruginosa* oranını Ongürü ve ark. (16) % 44,1, Gençer ve ark. (17) % 37 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda, 285 *P. aeruginosa* suşunun 104 (% 36,5)'i imipenem dirençli imipenem dirençli olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, toplam *P. aeruginosa* nedenli enfeksiyonlarda azalma tespit edilirken imipenem dirençli suş oranlarında azalma veya artma tespit edilmemiştir. Birleşik Devletler'de 1998 yılı ile 2002 yılı arasındaki imipenem dirençli *P. aeruginosa* suşları ile 2003 yılındaki suşlar karşılaştırıldığında %15 oranında artış tespit edilmiştir (11). Avrupa'da sürveyans sistemine yıllık 100 ve üzerinde imipenem dirençli *P. aeruginosa* bildirim yapan 16 ülkenin 10 tanesinde oran sabit seyir göstermiş; Almanya, Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Norveç'te düşme, Fransa ve Macaristan'da artma eğiliminde oldukları belirlenmiştir (14). Lee ve ark. (15) çalışmasında 2004 yılında Kore'de imipenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarda artış bildirmiştir. Ülkemizde Candemir yaptığı çalışmada 2006 yılı ile 2007 yıllarında invazif araç ilişkili enfeksiyon etkeni *P. aeruginosa* suşlarında karbapenem direncinde artış tespit etmiştir (41). Ayrıca Aşık(42), ve Kaya(43) çalışmalarında 2007 yılında 2005 yılına göre azalma saptamışlardır. Biz *P. aeruginosa* nedenli enfeksiyonlardaki azalmayı ertapenemin olası yaygın kullanımı ile ilişkilendirdik, ama ertapenem kullanımının yaygınlaşması imipenem direnci üzerine etkili olmamıştır. Benzer şekilde Eagye ve ark. (44), çalışmasında 25 hastane sürveyans verilerini incelemiş ve ertapenem kullanımının yaygınlaşmasının imipenem direnci üzerine etkili olmadığını göstermiştir. Bu konu üzerinde daha detaylı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi erkek cinsiyette fazla saptanmış ancak imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi ile cinsiyet arasında istatistikî ilişki saptanamamıştır. Yapılan çalışmalarda da benzer şekilde hem tüm *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyonlarda hem de imipenem dirençli *P. aeruginosa* ilişkili

enfeksiyonlarda erkek cinsiyet fazlalığı mevcuttur (13,16,45-47). Ülkemizde Özkurt ve ark.(48) çalışmalarında da imipenem dirençli suşlarda cinsiyet farkı tespit edilememiştir. Harris ve ark.(49) çalışmalarında kadın cinsiyette imipenem direncini yüksek oranda bulmuştur.

Çalışmamızda, imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi ile yaş arasında istatistikî ilişki saptanamamıştır. *P. aeruginosa* enfeksiyonu tespit edilen 285 hastanın yaş ortalaması 47,5 (minimum-maksimum; 1-98 yıl) yıl, imipenem duyarlı gruptaki yaş ortalaması 48,3 (minimum-maksimum; 1-98 yıl), imipenem dirençli gruptaki 46,0 (minimum-maksimum; 1-88 yıl) yıl olarak saptandı. Benzer şekilde imipenem dirençli *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyonları inceleyen çalışmalarda yaş ortalaması 44 yıl ile 68 yıl arasında ve hiç birinde yaş bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmemiştir (13, 16, 45-47, 49). Sadece Harris ve ark.(49) yaptığı çalışmada tek değişkenli analizde risk faktörü olarak tespit edilmiş çok değişkenli analizde istatistikî fark bulunamamıştır.

Olguların hastanede kalış süreleri incelendiğinde *P. aeruginosa* izolasyonuna kadar geçen süre hasta grubunda ortalama 22,3 (minimum-maksimum; 0-120 gün) gün, imipenem duyarlı gruptaki ortalama 20,5 (minimum-maksimum; 0-97 gün) gün, imipenem dirençli gruptaki 25,3 (minimum-maksimum; 0-120 gün) gün olarak saptandı. İmipenem direnci ile hastanede kalış süresi arasında istatistikî ilişki saptanamamıştır.

Hastanede kalış süresinin uzunluğu; normal mikrobiyal floranın değişimi, invazif girişimlerin ve antibiyotik ile temas sürelerinin artması gibi nedenlerle risk oluştururlar. İmipenem dirençli *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyonlar için risk faktörlerinin incelendiği çalışmalarda hastanede kalış süresi önemli bir risk faktörüdür (16, 45, 47-52,). Çalışma grupları büyük olan araştırmacılar ise tek değişkenli analizlerde risk faktörü olarak tespit edilse de çok değişkenli analizlerde bağımsız risk faktörü olarak saptayamamışlardır (45, 50, 49). Bizde çalışmamızda hastanede kalış süresinin uzunluğunun risk faktörü olmamasını çalışma grubumuzun büyük olmasına bağladık.

İmipenem dirençli *P. aeruginosa* nedenli enfeksiyonların incelendiği çalışmalarda yoğun bakımda kalma önemli bir risk faktörü olmuştur (16, 45-49). Bu çalışmalardan bir kısmında yoğun bakımda kalma bağımsız risk faktörü ve odds oranı için üzerinde olmuştur (45, 49-

50). Troillet ve ark.(52) yoğun bakımda kalma ile imipenem direnci arasında bir ilişki tespit edememiştir.

Biz çalışmamızda hastalarımızı yattıkları yoğun bakım ünitesinin türüne göre ve yoğun bakım dışında kalma şeklinde gruplandırdık. Tek değişkenli analizde cerrahi yoğun bakımda kalanlarda imipenem direnci belirgin oranda yüksek tespit edilmiş olsada çok değişkenli analizinde bu fark saptanamamıştır. Çalışmamızda imipenem direnci ile yoğun bakımda kalma (cerrahi ve dâhili yoğun bakımlarda) arasındaki direkt ilişki incelenmemiştir. Anlamli ilişkinin çok değişkenli analizde tespit edilememesi bu duruma bağlanmıştır. Ek olarak hasta popülasyonumuzda pek çok hastamızda *P. aeruginosa* kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörleri mevcuttur.

Çalışmamızda, imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi ile cerrahi girişim uygulanması arasında istatistiki ilişki saptanamamıştır. Benzer şekilde imipenem direnci ile ilişkili risk faktörlerinin incelendiği çalışmalarda da anlamlı ilişki tespit edilememiştir (45- 49, 52).

Çalışmamızda, imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi ile son bir yılda hastanede kalış öyküsü arasında istatistiki ilişki saptanamamıştır. Son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü ile imipenem direnci arasında ilişki daha çok imipenem direncini inceleyen çalışmalarda irdelenmiştir. Harris ve ark.(47) dışındaki çalışmalarda istatistikî ilişki tespit edilememiştir (45-47, 51-52). Sonuçta son bir yılda hastanede kalış öyküsünün risk faktörü olarak saptanamaması, hastaların önceki yatışlarında oluşan muhtemel kolonizasyonların uzun süreli kalıcı olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda, imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi ile altta yatan hastalıklar arasında istatistiki ilişki saptanamamıştır. İmipenem dirençli grupta ise 29 (% 27,8) hastada herhangi bir altta yatan hastalığa rastlanmazken, hastaların 66 (% 63,4) tanesinde iki veya daha az sayıda, 9 (% 8,8) tanesinde üç ve daha fazla sayıda altta yatan hastalık belirlenmiştir. İmipenem dirençli grupta % 38,4 ile kan transfüzyonu, % 18,2 oranı ile travma ve % 17,3 oranı ile diabetes mellitus varlığı en sık rastlanılan altta yatan hastalıklar olarak saptanmıştır. Ongürü ve ark.(16) çalışmalarında imipenem dirençli grupta hastaların % 39'unda eşlik eden hastalık saptanmıştır. Bu grupta % 17 ile hipertansiyon, % 13 ile diabetes mellitus ve % 12 oranı ile malignite varlığı en sık rastlanılan altta yatan hastalıklar olmuştur.

Harris ve ark.(49) çalışmalarında;% 29,2 oranı ile diabetes mellitus, % 15,2 oranı ile kardiyak hastalık ve % 9,2 oranı ile malignite varlığı en sık rastlanılan altta yatan hastalıklar olarak saptamışlar ve diabetes mellitus varlığı ile imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi arasında istatistikî ilişki saptanamamıştır. Furtado ve ark.(45) çalışmalarında % 23,1 oranı ile santral sinir sistemi hastalığı, %23,1 oranı ile böbrek hastalığı ve %16,7 ile akciğer hastalığı en sık rastlanan ek hastalıklar olmuştur ve böbrek hastalığı ve kardiyak hastalık ile imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi arasında istatistikî ilişki saptanamamıştır. Zavascki ve ark.(46) çalışmalarında İmipenem dirençli *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyon gelişen grupta % 30 oranı ile kardiyak kökenli hastalık, % 27 oranı ile akciğer kökenli hastalık ve % 25 oranı ile diabetes mellitus en sık rastlanan ek hastalıklar olarak saptamıştır. Troillet ve ark. (52) çalışmalarında transplantasyon alıcısı olmayı tek değişkenli analizde risk faktörü olarak belirlenmiş, çok değişkenli analizde fark tespit edilememiştir. Lautenbach ve ark.(50) araştırmalarında, altta yatan hastalıklar incelendiğinde gruplar arasında istatistikî fark saptanamamıştır. Eşlik eden hastalık değerlendirmesinde kullanılan Charlson skorlaması (53), Zavascki ve ark.(46) ve Fortaleza ve ark. (47) tarafından değerlendirilmiş ve imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi ile istatistikî ilişki saptanamamıştır. Sonuç olarak imipenem dirençli *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyonlara sahip hastaların incelendiği çalışmalarda altta yatan hastalıklar çok çeşitli olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda altta yatan hastalıklar ile ilişkili olarak çok değişkenli analizde herhangi bir risk faktörü tespit edilememiştir.

Çalışmamızda, uygulanan invaziv girişimler incelendiğinde; imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi için mekanik ventilasyon uygulaması bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Furtado ve ark.(45) çalışmalarında tek değişkenli analizde mekanik ventilasyon uygulamasını risk faktörü olarak belirlemişler fakat çok değişkenli analizde bu riski saptayamamışlardır. Zavascki ve ark.(46) çalışmalarında İmipenem dirençli *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyon gelişen grup ile *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyon gelişmeyen grup karşılaştırdığında mekanik ventilasyon önemli bir risk faktörü olmuş fakat bu fark imipenem dirençli *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyon gelişen grup ile imipenem duyarlı *P. aeruginosa* ilişkili enfeksiyon gelişen grup karşılaştırmasında tespit edilememiştir.

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni gelişmesi için ilk önce mikroorganizmanın solunum sistemine kolonizasyonu, sonrasında enfeksiyon gelişmektedir.

Yang ve ark.(54) çalışmalarında çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* ilişkili ventilatör ilişkili pnömoni gelişen olguların % 45 'inde daha öncesinde çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* ile kolonize olduklarını saptamışlardır. Ek olarak Joseph ve ark.(55) ventilatör ilişkili pnömoni gelişen olgularda daha önce elde edilen endotrakeal aspirat kültürlerinin pozitif prediktif değerini *P. aeruginosa* için % 88 bulmuştur. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni gelişmesi için ikinci basamak, mekanik ventilasyon desteğinde geçen sürenin uzamasıdır. Hortal ve ark.(56) çalışmasında kalp cerrahisi uygulanan hastalarda toplam ventilatör ilişkili pnömoni insidansını % 5,7 olarak bulmuştur. Ancak mekanik ventilasyon desteği 48 saati geçenlerde insidans % 46, iki haftadan uzun sürelerde ise % 75 olmuştur. Yang ve ark.(54) çalışmasında, süre ile çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* nedenli ventilatör ilişkili pnömoni sıklığının arttığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalar sürenin önemini açıkça ortaya koymuştur. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni gelişmesi için üçüncü basamak ise bozulan doğal savunma mekanizmalarıdır. Endotrakeal tüp normal konakta dahi mukosilyer aktiviteyi azaltmakta, epitelde hasar oluşturmada ve mukus akımını bozmaktadır (57-58). Kolonizasyon basamağında *P. aeruginosa* virülans faktörleri önemli katkı sağlar. Flagellum *P. aeruginosa* virülans faktörleri içinde bakteriye hareket özelliği sağlar. Flagellum kolonizasyonda ve biofilm oluşumunda önemli rol oynar. Cansız yüzeylere tutunmayı sağlar (59). Pili hızlı kolonizasyon sağlayan bakteri hareket özelliğini ve hem canlı hem de cansız yüzeylere tutunma özelliğini kazandırır(59-61). Proteaz enzimi kompleman kaskadını üyelerini, fibrinijeni, immünglobulin G'yi ve plazminojeni yıkar. Ayrıca elastaz ile birlikte sürfaktan proteinlerini yıkar. Böylece hem kolonizasyonda hem de enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynar(62).

Çalışmamızda, antibiyotik kullanımı incelendiğinde; imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi için karbapenem kullanımı bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Piperasilin-tazobaktam kullanımı ise sadece tek değişkenli analizde risk faktörü olmuş fakat çok değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Zavascki ve ark. (46), çalışmamıza benzer şekilde imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi için karbapenem kullanımı bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Ongürü ve ark. (16) ve Forteleza ve ark. (47) ,imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi için imipenem kullanımı bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Furtado ve ark. (45), Lautenbach ve ark.(50), imipenem kullanımını bağımsız bir risk faktörü olarak saptayamamışlardır. Ayrıca

imipenem kullanımı, imipenem dirençli *P. aeruginosa* türlerinin gastrointestinal taşıyıcılığı için bağımsız risk faktörü olmuştur (51). Karbapenem kullanımı bizim yaptığımız ve literatürdeki diğer çalışmalarda imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Ancak bu risk faktörü tüm imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. İmipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu görülen hasta grubumuzda hastanede kalış süresi içinde imipenem kullanmayanların oranı % 55, 8 olmuştur. Zavascki ve ark.(66) diğer bir çalışmasında metallo-beta laktamaz üreten *P. aeruginosa* nedenli hastane salgınını incelemiş ve salgının tek klonal ve bunla ilişkili 4 alt tipten kaynaklandığını ortaya koymuştur. Bu durum horizontal bulaş yolunun diğer önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak salgın dışında çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* suşlarının endemik olduğu hastanelerde horizontal bulaş direnç sıklığını açıklayamamaktadır. Juan ve ark.(67) çalışmalarında yoğun bakım hastalarında primer direnç oranlarının düşük olduğunu ve endemik klonların etkisinin düşük olduğunu ve sekonder direnç oranlarının (tedavi altında gelişen direnç) yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bu durum antibiyotik kullanımı ve etkinliğinin direnç gelişimindeki önemini ortaya koymaktadır.

Forteleza ve ark. (47) ise çalışmalarında amikasin kullanımını, imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak belirlemiştir. Çalışmamızda aminoglikozid kullanımı grubun alt tür antibiyotikleri şeklinde değerlendirilmemiştir. Biz tüm grup şeklinde yapılan değerlendirme nedeniyle istatistikî ilişki tespit edemediğimiz düşüncesindeyiz. Amikasin kullanımının ayrı incelendiği çalışmalarda imipenem direnci ile ilişkinin gösterilmesi bu düşüncemizi desteklemektedir. Aminoglikozidlerin hangi mekanizma ile direnç indüklediği açık değildir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kistik fibrozisli hastadan elde edilen *P. aeruginosa* suşlarında aminoglikozidlerin biyofilm oluşmasını indüklediği belirlenmiştir (63-64). Biyofilm oluşumunun diğer ilaçlara dirençte temel rol oynadığı kanısı giderek artmaktadır.

Furtado ve ark.(65) ise çalışmalarında imipenem dirençli *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni olgularında risk faktörlerini incelemiş ve üçüncü kuşak sefalosporin kullanımını bağımsız risk faktörü olarak saptamıştır. Biz çalışmamızda sefalosporin kullanımının risk faktörü olarak tespit edilmemesini bu ajanların kontrolsüz ve çok yüksek

oranda tüm hasta gruplarında kullanımına bağladık, tüm grup incelendiğinde sefalosporin kullanımı % 46,5 oranında olmuştur.

P. aeruginosa suşlarında imipenem direnci gelişiminde temel mekanizmalardan biri dış membranda taşıyıcı işlev gören OprD kaybıdır (68-70). Fransa'da yapılan bir çalışmada tüm karbapenem dirençli izolatlarda OprD ekspresyonunu azaldığı gösterilmiştir (71). Kinolon ile maruziyet OprD seviyelerinde belirgin azalmaya neden olur (72- 73). Çalışmamızda kinolon kullanımı imipenem direnci için risk faktörü olmamıştır.

Ongürü ve ark.(16), Furtado ve ark.(45), Zavascki ve ark.(46), ve Troillet ve ark.(52) çalışmalarında kinolon kullanımı ile imipenem direnci arasında ilişki saptayamamışlardır. Hastanemizde hem *P. aeruginosa* suşlarında hem de diğer suşlarda yüksek siprofloksasin ve levofloksasinin direnci nedeni ile tüm enfeksiyonların tedavisinde düşük oranda kullanılmaktadır. Çalışmamızda da kullanım oranı ve direnç durumu görülmektedir. Biz hastanemiz için kinolon kullanımının risk faktörü olmamasını yüksek direnç oranı nedeni ile az kullanıma bağlamaktayız.

Çalışmamızda imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişen grupta Piperasilin-tazobaktam kullanımı % 20,1, imipenem duyarlı grupta % 10,4 olmuştur. Ancak piperasilin-tazobaktam kullanımı imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörü olmamıştır. Ongürü ve ark. (16), Harris ve ark.(49) ve Furtado ark.(65) çalışmalarında Piperasilin-tazobaktam kullanımını imipenem direnci için bağımsız risk faktörü olarak belirlemişler ve bu durumu daha çok baskılanmış beta-laktamaz üretimine sahip kökenlerin seçilmesiyle açıklamışlardır. Hammami ve ark. (74) daha sonraki yıllarda yaptıkları çalışmada imipenem direncinin ana nedeninin OprD azalması ve efluks pompa sistemlerinin olduğunu ortaya koymuşlardır.

Glikopeptid kullanımı çalışmamızda imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişen grupta % 34,6, imipenem duyarlı grupta % 26,5 olmuş ama imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörü olmamıştır. Ongürü ve ark. ve (16) Harris ve ark.(49) vankomisin kullanımını imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlemiştir. Çalışmacılar vankomisin kullanımının *P. aeruginosa* kolonizasyonu üzerine, Gram pozitif bakterileri etkileyerek, indirekt mekanizma ile katkı sağladığını savunmuşlar. Fakat doğrudan imipenem direnci üzerine etkiyi

açıklayamamışlardır. Günümüzde dirençli Gram pozitif bakterin enfeksiyonu veya kolonizasyonu ile eş zamanlı *P. aeruginosa* enfeksiyonları ile sıkça karşılaşılmaktadır. Leendertse ve ark.(75) çalışmalarında Gram pozitif mikroorganizmalar ile aşırı gastrointestinal sistem kolonizasyonunun *P. aeruginosa* suşlarına karşı immün cevabı etkilemediğini göstermiştir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda trakeal *Candida spp.* kolonizasyonu zemininde gelişen *Pseudomonas spp.* ilişkili ventilatör ilişkili pnömoni geliştiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Azoulay ve ark.(76) çalışmalarında *Candida spp.* solunum yolu kolonizasyonu ile *Pseudomonas spp.* nedenli ventilatör ilişkili pnömoni riskinin arttığını ; Nseir ve ark.(77) ise çalışmalarında *Candida spp.* solunum yolu kolonizasyonun eradikasyonu ile *P. aeruginosa* nedenli ventilatör ilişkili pnömoni riskinin ve *P. aeruginosa* solunum yolu kolonizasyonun azaldığını göstermiştir. Roux ve ark. (78) çalışmalarında *Candida spp.* solunum yolu kolonizasyonun alveolar makrofaj fonksiyonlarını etkileyerek *P. aeruginosa* nedenli pnömoni riskini arttırdığını hayvan modelinde göstermişlerdir. Çalışmamızda imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişen grupta sistemik antifungal kullanımını % 18,2, imipenem duyarlı grubta %10,4 oranında saptadık ve herhangi bir istatistiksel ilişki tespit edemedik. Bizim çalışmamızın konusu olmasada imipenem ve/veya çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* kolonizasyon ve enfeksiyonu ile antifungal kullanımı ve *Candida spp.* kolonizasyonu ilişkisinin daha ileri çalışmalarla değerlendirilmesinin gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda enfeksiyon türü ile imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu ilişkisi incelendiğinde; tek değişkenli analizde kan dolaşım yolu enfeksiyonu ve ventilatör ilişkili pnömoni arasında anlamlı ilişki tespit edilirken çok değişkenli analizde ise ventilatör ilişkili pnömoni varlığı bağımsız risk faktörü olmuştur. Ongürü ve ark.(16) çalışmalarında pnömoninin imipenem dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğunu saptamışlardır.

İmipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu ile zolasyon örneği ilişkisi incelendiğinde kan örnekleri ve derin trakeal aspirat örnekleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise derin trakeal aspirat örneği bağımsız risk faktörü olmuştur. Ayrıca solunum yolu örnekleri imipenem dirençli suşların en sık izole edildiği örnekler olmuştur. Bu yüksek oranlar mekanik ventilasyon uygulama oranının yüksekliği ile kolerasyon

göstermektedir. İstatistikî ilişkinin esas nedeninin ve temel risk faktörünün mekanik ventilasyon uygulaması olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda 104 imipenem dirençli *P. aeruginosa* izolatı incelendiğinde; en duyarlı antibiyotik % 100 duyarlılık oranı ile kolistin olmuştur. Ayrıca amikasin % 67,6, piperasilin-tazobaktam % 61,9, netilmisin % 56,6, sefaperazon sulbaktam % 50, siprofloksasin % 47,3, seftazidim % 44,4, sefepim % 39,5 oranında duyarlı olarak saptanmışlardır.

Ongürü ve ark. (16) çalışmalarında Seftazidimi % 40, Piperasilin tazobaktamı % 39 , amikasin % 30 oranında duyarlı olarak saptamışlardır. Troillet ve ark. (56) çalışmalarında en duyarlı antibiyotikler % 97,5 duyarlılık oranı ile tobramisin, % 92,5 ile duyarlılık oranı ile Piperasilin ve % 85 oranı ile Seftazidim olmuştur. Lautenbach ve ark.(50) çalışmalarında'da en duyarlı antibiyotikler piperasilin, amikasin ve sefepim olmuştur.

Azlosilin, mezlosilin, piperasilin, karbenisilin, tikarsilin, sefaperazon, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, doripenem, gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin, siprofloksasin, polimiksin B ve kolistin günümüzde *P. aeruginosa* nedenli enfeksiyonların tedavilerinde sıkça kullanılan ajanlardır (6, 29-31). Biapenem, tomopenem, seftobiproil, sitafloksasin yeni umut veren antipseudomonal spektrumlu ajanlardır (32).

Günümüzde imipenem veya çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi önemli bir sorundur. Kolistin, doripenem, seftabipiroil, seftarolin, kombinasyon tedavileri ve metallo-beta laktamaz inhibitörleri bu suşların tedavisinde sıkça kullanılan, kullanıma girmek üzere olan veya henüz araştırma aşamasındaki ajanlardır.

Kolistin hücre membranına etki ederek membran permeabilitesini bozan bir katyonil polipeptid antibiyotiktir. Güçlü anti-endotoksin etkisi mevcuttur (31). Kolistin Gram-pozitif koklara, *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Morganella morganii*, *Serratia spp*, *Vibrio spp*, *Burkholderia cepacia complex*, *Burkholderia pseudomallei*, ve *Edwardsiella spp* karşı etkisizdir. *Neisseria spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Brucella spp* ve tüm anaerobik türler intrensek direnç gösterir (79). 1999 yılından 2005 yılına kadar yapılmış 8 retrospektif çalışma Giamarellou ve Kanellakopoukou tarafından değerlendirilmiş ve klinik kür oranı % 57-73, mortalite oranı % 20-61,9 olmuştur (31). Bu çalışmalarda çok ilaca dirençli

P. aeruginosa ve *A. baumannii* eşit oranda yer almıştır. Ayrıca pnömoni tedavisindeki başarısı % 50'nin üzerinde olmuştur.

Linden ve ark.(80) çalışmalarında çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* nedenli enfeksiyona sahip hastalarda kolistin tedavisinin etkinliğini değerlendirmiş ve klinik başarı oranını % 61 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada tedavi başarısızlığı ile ilişkili tek faktör bakteriyemi varlığı olarak belirlenmiştir. Hachem ve ark. (81) çalışmalarında 31 kanser hastasında kolistin etkinliğini değerlendirmiş ve klinik başarı oranını % 52 bulmuştur. Falagas ve ark. (82) çalışmalarında % 26,4'sı *P. aeruginosa* nedenli, çok ilaca dirençli mikroorganizma ile oluşan 258 enfeksiyonu incelemiş ve kolistin ile başarı oranını % 79,1 bulmuştur. Bu çalışmalar ışığında kolistin tedavisi kabul edilebilir bir tedavi alternatifi olmuştur.

Doripenem yakın zamanda ülkemizde kullanıma girmiş olan bir parenteral karbapenemdir. Renal dihidropeptidaza dayanıklıdır. Etkisini diğer karbapenemlere benzer olarak penisilin bağlayıcı protein bir, iki ve üç üzerinden gösterir (31). Bretonniere ve ark.(83) hayvan modelli pnömonilerde üç kez bir gram şeklinde uygulamada ancak meropenem ve imipenemin etkinliğine eşit etki sağlayabilmiştir. Bu çalışma doripenemin çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde daha geniş prospektif çalışmaların gerekliliğini ortaya koymuştur.

Enfeksiyon ilişkili mortalite enfeksiyonun planlanan standart tedavi süresi içinde gerçekleşen mortalite olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda her iki grubun enfeksiyon ilişkili mortalitesi karşılaştırıldığında her iki grup arasında fark bulunamamıştır. Furtado ve ark. (45) çalışmalarında hastanede ölüm oranını vaka grubunda % 49, kontrol grubunda % 33 olarak belirlemişler ve herhangi bir istatistikî ilişki saptayamamışlardır.

Buna karşılık Lautenbach ve ark. (50) çalışmalarında hastanede ölüm oranını imipenem dirençli grupta % 31,1, kontrol grubunda % 16,7 olarak saptamışlar ve mortalite ile imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Krcmery ve ark. (84) çalışmalarında kanser hastalarında imipenem dirençli *P. aeruginosa* bakteremilerinde daha yüksek mortalite oranı bildirmişlerdir. Kang ve ark. (85) çalışmalarında antibiyotik direnci ile mortalite ilişkisini incelemişler ve en yüksek mortaliteyi imipenem dirençli grupta saptamışlardır.

İmipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında eşlik eden hastalığın çokluğu ve ağırlığı, ileri yaşta görülmeleri, hastanede kalış sürelerinin uzunluğu gibi faktörlerin sıkça eşlik etmesi enfeksiyon nedenli mortalitenin hesaplanmasını zorlaştırmaktadır. Pek çok çalışmada mortalite ile ilişki incelenmemiştir. Çalışmamızda enfeksiyon için önceden belirlenen tedavi süresi içinde gerçekleşen kaba mortalite hesaplanmıştır. Biz imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonları ile mortalite ilişkisini inceleyen daha ileri çalışmaların gerekli olduğuna inanmaktayız.

Sonuç olarak biz imipenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına neden oluşturan faktörlerin düzeltilebilir olduğunu, imipenem direncinin mortalite üzerine etkili olmadığını ve kolistinin iyi bir tedavi alternatifi olduğunu inanmaktayız.

F-SONUÇ

İmipenem dirençli gruptaki 104 hastanın 68 (% 65,4) tanesi erkek 36 (% 34,6) tanesi kadındı 285 suşun 181 tanesi (% 63,5) imipenem duyarlı, 104 (% 36,5) tanesi imipenem dirençli olarak tespit edilmiştir. İmipenem duyarlı gruptaki yaş ortalaması 48,3 (minimum-maksimum; 1-98 yıl), imipenem dirençli gruptaki yaş ortalaması 46,0 (minimum-maksimum; 1-88 yıl) yıl olarak saptandı. Çalışmamızda çok değişkenli analizde karbapenem kullanım öyküsü (OR:2,39, CI: 1,43–4,00, p; 0,001), ventilatör ilişkili pnömoni varlığı (OR:2,77 CI:1,66–4,63 p;0,000), derin trakeal aspirat örneği (OR:3,26, CI:1,93–5,49, p;0,000) bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

İmipenem dirençli grup incelendiğinde; 49 (%47,1) hastada ventilatör ilişkili pnömoni, 19 (%18,2) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 12 (%11,5) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 9 (%8,6) hastada yara enfeksiyonu, 3 (%2,8) hastada kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 8 (%7,6) hastada pnömoni, 2 (%1,9) hastada pnömoni dışı akciğer enfeksiyonu, 1 (%0,9) hastada kateter enfeksiyonu, 1 (%0,9) hastada yanık enfeksiyonu saptandı.

İmipenem duyarlı grup incelendiğinde; 44 (%24,3) hastada ventilatör ilişkili pnömoni, 44 (%24,3) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 30 (%16,5) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 16 (%8,8) hastada yara enfeksiyonu, 19 (%10,4) hastada kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 10 (%5,5) hastada pnömoni, 7 (%3,8) hastada pnömoni dışı akciğer enfeksiyonu, 7 (%3,8) hastada kateter enfeksiyonu, 3 (%1,6) hastada yanık enfeksiyonu, 1 (%0,5) hastada intra abdominal enfeksiyon gelişmiştir.

İmipenem dirençli *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda tüm riskler düzeltilebilir faktörlerdir. İmipenem dirençli 104 izolat incelendiğinde en duyarlı antibiyotikler kolistin, amikasin, piperasilin-tazobaktam ve netilmisin olarak belirlenmiştir. Mortalite oranı imipenem dirençli grupta % 19,2, imipenem duyarlı grupta % 19,8, olarak belirlenmiş ve mortalite ile imipenem direnci arasında ilişki bulunamamıştır.

G-ÖZET

Giriş ve Amaç: *P. aeruginosa* önemli bir nazokomiyal patojendir. Uzun hastanede kalış süresine, yüksek tedavi maliyeti, morbidite ve mortaliteye neden olur. Bu çalışmanın amacı, imipenem dirençli *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar için risk faktörlerinin ve mortalite üzerine olan etkinin tanımlanmasıdır.

Metot: Çalışma (retrospektif-kohort) Konya il merkezinde bulunan Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi'nde, 1 Ocak 2007 ile 31 Aralık 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tanı kriterlerine göre tanımlanmıştır. *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanımlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İlk *P. aeruginosa* izolasyonu dikkate alınmıştır. İmipenem dirençli *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanımlanan hastalar ile imipenem duyarlı *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanımlanan hastalar karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 285 suşun 181 tanesi (% 63,5) imipenem duyarlı, 104 (% 36,5) tanesi imipenem dirençli olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde önceden karbapenem kulanma öyküsü (odds oranı[OR]:2,39, 95% konfidans intervali [CI]: 1,43–4,00, p; 0,001), ventilatör ilişkili pnömoni varlığı, (OR:2,77 CI:1,66–4,63 p;0,000), derin trakeal aspirat örneği (OR:3,26, CI:1,93–5,49, p;0,000) bağımsız risk faktörü olmuştur. Mortalite oranı imipenem dirençli grupta % 19,2, imipenem duyarlı grupta % 19,8, olarak belirlenmiştir. Mortalite ile imipenem direnci arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Karbapenem kullanım öyküsü, ventilatör ilişkili pnömoni varlığı, derin trakeal aspirat örneği imipenem direnci için bağımsız risk faktörüdür. İmipenem dirençli *P. aeruginosa* nedenli sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda tüm riskler faktörleri düzeltilebilir özelliktedir. İmipenem direnci mortalite üzerine etkisizdir.

Anahtar Kelime: İmipenem, *P. aeruginosa*, Risk faktörü, Mortalite.

H-ABSTRACT

Introduction and aim: *P. aeruginosa* is an important nosocomial pathogen. It causes long in hospital stay, high cost, morbidity and mortality. The aim of this study was to determine the risk factors and effect on mortality for nosocomial infections of imipenem-resistant *P. aeruginosa*.

Methods: A study (retrospective-cohort) was performed at Selçuk University Meram Medical School Education Hospital in Konya, from 1st January 2007 to 31th December 2009. Nosocomial infections were defined according to Center for Disease Control (CDC) criteria. The patients with nosocomial *P. aeruginosa* infection were included in the study. First isolation of *P. aeruginosa* was considered. Patients with imipenem-resistant *P. aeruginosa* nosocomial infections were compared to those with imipenem-sensitive *P. aeruginosa* nosocomial infections.

Results: Imipenem-resistant *P. aeruginosa* was isolated from 104 (% 36,5) patients, and imipenem-sensitive *P. aeruginosa* was isolated from 181 (% 63,5) patients during the study period. In multivariate analysis, previous use of carbapenem (odds ratio [OR]:2,39, 95% confidence interval [CI]: 1,43–4,00, **p**; 0,001) , diagnosis of ventilator associated pneumonia (OR:2,77 CI:1,66–4,63 **p**;0,000), samples of deep tracheal aspirate (OR:3,26, CI:1,93–5,49, **p**;0,000) were independently associated with imipenem resistance. Mortality rate in imipenem-resistant *P. aeruginosa* group was 19,2 % , and 19,8 % in imipenem-sensitive *P. aeruginosa* group.

Conclusion: Previous use of carbapenem, diagnosis of ventilator associated pneumonia, samples of deep tracheal aspirate were independently associated with imipenem resistance. All risk factors for imipenem resistance were modifiable. Imipenem resistance was not associated with mortality.

Key words: Imipenem, *P. aeruginosa*, Risk factors, Mortality.

I-TEŞEKKÜR

Öncelikle varlığımın yegâne sebepleri olan annem Fadime Genç, babam Halil Genç'e desteği ile beni yalnız bırakmayan eőim Őenay Genç'e

Uzmanlık eğitimim süresince yetiőmemde büyük emekleri olan hocalarım; anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Bitirgen'e, Prof. Dr. Emel Türk Arıbaő'a, tez hocam Yrd. Doç. Dr. İbrahim Erayman'a, ve Yrd. Doç. Dr. Bahar Kandemir'e,

Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde beraber çalıőtığım arkadaşlarıma, Enfeksiyon Hastalıkları tüm hemőire, sağlık memuru, hasta bakıcıları ve sekreterlerine,

Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemőirelerine,

Sonsuz teőekkürler ederim.

İ-KAYNAKLAR

- 1- Gaynes R, Edwards JR: Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2005 Sep 15;41(6):848-54. Epub 2005 Aug 16
- 2- Zilberberg M. D, Chen J, Mody S. H, Ramsey A. M, Shorr A. F; Imipenem resistance of *Pseudomonas* in pneumonia: a systematic literature review; *BMC Pulmonary Medicine* 2010, 10:45
- 3- Pier G, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds.Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition, Elsevier, Philadelphia. 2009;2: 2835- 2860.
- 4- Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji*. İzmir: Barış Yayınevi; 1995. S.161-172.
- 5- Brooks G. F, Butel J. S, Morse S. A. Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. Boston, Appleton and Lange, 23th edition, p 262-268.
- 6- Nemli S A, Usluer G. Dirençli *Pseudomonas* İnfeksiyonlarına Yaklaşım. Arman D, Vahaboğlu H. ed. Dirençli Mikroorganizma İnfeksiyonlarına Yaklaşım. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2009; 121-132
- 7- Akalın H. *Pseudomonas spp.*'nin Mikrobiyolojisi Direnç mekanizmaları ve Çoklu Dirençli Suşlarda Tedavi. Arman D, Ünal S. ed. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2009; 111-122
- 8- Cheong H S, Kang C, Wi Ym, Kim ES, Lee JS, Ko KS, et al. Clinical Significance and Predictors of Community-Onset *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 709-714.
- 9- Mahar P, Padiglione A. A, Cleland H. Paul E, Hinrichs M, Wasiak J. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in burns patients: Risk factors and outcomes, *BURNS* 36 (2010) 1228 – 1233

- 10- Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010 Mar;38(2):95-104.e2.
- 11- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004 Dec;32(8):470-85.
- 12- Hidron A, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):996-1011.
- 13- Suarez C, Pena C, Gavalda L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *International Journal of Infectious Diseases* 14S (2010) e73–e78
- 14- www.rivm.nl/earss.net
- 15- Lee K, Lim CH, Cho JH, Lee WG, Uh Y, Kim HJ et al. High prevalence of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and increase of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in Korea: a KONSAR program in 2004. *Yonsei Med J*. 2006 Oct 31;47(5):634-45.
- 16- Ongürü P, Erbay A, Bodur H, Baran G, Akinci A, Balaban N, ve ark; Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* : Risk Factors for Nosocomial Infections; *J Korean Med Sci*. 2008 Dec;23(6):982-7. Epub 2008 Dec 24.
- 17- Gençer S, Ak O, Benzonana N, Batirel A, Özer S. Susceptibility patterns and cross resistances of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in a teaching hospital of Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2002 Oct 9;1:2.

- 18- Leal AL, Eslava-Schmalbach J, Alvarez C, Buitrago G, Méndez M. Endemic tendencies and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogotá, Colombia. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2006 May;8 Suppl 1:59-70.
- 19- Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S; CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors; *ERJ* March 1, 2010 vol. 35 no. 3,598-615
- 20- Rocha Lde A, Vilela CA, Cezário RC, Almeida AB, Gontijo Filho P. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. *Braz J Infect Dis*. 2008 Feb;12(1):80-5.
- 21- Erdem I, Ozgultekin A, Sengoz Inan A, Dincer E, Turan G. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis*. 2008 Sep;61(5):339-42.
- 22- Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: A minireview *Journal of Infection and Public Health* (2009) 2, 101—111
- 23- Huang CR, Lu CH, Chuang YC, Tsai NW, Chang CC, Chen SF, et al. Adult *Pseudomonas aeruginosa* Meningitis: High Incidence of Underlying Medical and/or Postneurosurgical Conditions and High Mortality Rate. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 60, 397-399, 2007
- 24- Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007 Dec 18;147(12):829-35.
- 25- Grijalva R A, Ritter M, Langdorf M I. Chest swelling and Fever in an intravenous drug user. *West J Emerg Med*. 2008 May;9(2):112-4.

- 26- Carfrae M J, Kesse B W. Malignant Otitis Externa. *Otolaryngol Clin N Am* 41 (2008) 537–549
- 27- Keene W E, Markum A C, Samadpour M. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by commercial piercing of upper ear cartilage. *JAMA*. 2004 Feb 25;291(8):981-5.
- 28- Al-Yousuf N. Microbial keratitis in kingdom of bahrain: clinical and microbiology study. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009 Jan;16(1):3-7.
- 29- Öztürk R. Penisilinler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. ed. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2008; 253-269.
- 30- Arda B, Ulusoy S. Kinolonlar. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. ed. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2008; 497-512
- 31- Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Current Therapies for *Pseudomonas Aeruginosa*. *Crit Care Clin*. 2008 Apr;24(2):261-78.
- 32- El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Aug;64(2):229-38. Epub 2009 Jun 11.
- 33- Michalopoulos A, Falagas M E. Colistin and Polymyxin B in Critical Care, *Crit Care Clin*. 2008 Apr;24(2):377-91,
- 34- Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(4):17–32.
- 35- CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32.
- 36- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988 Jun;16(3):128-40.

- 37-Toufen JC, Hovnanian AL, Franca SA, Carvalho CR. Prevalence rates of infection in intensive care units of a tertiary teaching hospital. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2003 Sep-Oct;58(5):254-9. Epub 2003 Nov 11.
- 38-Dogru A, Sargin F, Celik M, Sagiroglu AE, Goksel MM, Sayhan H. The rate of device-associated nosocomial infections in a medical surgical intensive care unit of a training and research hospital in Turkey: one-year outcomes. Jpn J Infect Dis. 2010 Mar;63(2):95-8.
- 39-Oncul O, Ulkur E, Acar A, Turhan V, Yeniz E, Karacaer Z, et al. Prospective analysis of nosocomial infections in a burn care unit, Turkey. . Indian J Med Res. 2009 Dec;130(6):758-64.
- 40- Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Dudeck MA, Pollock DA. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. Am J Infect Control. 2008 Nov;36(9):609-26.
- 41-Candemir A, Kurtaran B, Kibar F, İnal AS, Aksoy N, ve ark. P106 2006 ve 2007 Yıllarında İnvazif Araç İlişkili Enfeksiyon Hızları, Etken Mikroorganizmalar ve Direnç Oranları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2008; 12:1 S.177.
- 42-Aşık Z, İnan D, Günay N, Keskin S, Turhan Ö, Büyüktuna ve ark. P38 Yoğun Bakım ünitelerinden İzole Edilen Pseudomonas Türlerinde 5 Yıllık Sürede Antibiyotik Duyarlılık Değişimi ve Risk Faktörleri. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2008; 12:1 S.134.
- 43-Kaya O, Temel EN, Tıǧlı A, Tan G, Duran A, ve ark. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi'nde 2007 Yılında Saptanan Hastane Enfeksiyonları ve Gram Negatif Etkenlerin Duyarlılıkları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2008; 12:1 S.128.
- 44-Eagye KJ, Nicolau DP. Absence of association between use of ertapenem and change in antipseudomonal carbapenem susceptibility rates in 25 hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 May;31(5):485-90.
- 45- Furtado GH, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB, et al. Imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa infection ata medical-surgical intensive

care unit: Risk factors and mortality. J Crit Care. 2009 Dec;24(4):625.e9-14. Epub 2009 Jul 9. .

- 46- Zavascki A P, Cruz R P, Goldani L Z. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case–control studies in hospitalized patients. J Hosp Infect. 2005 Feb;59(2):96-101
- 47- Fortaleza C M, Freire M P, Filho D C M, Ramos M C. Risk Factors for Recovery of Imipenem- or Ceftazidime-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Among Patients Admitted to a Teaching Hospital in Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006 Sep;27(9):901-6. Epub 2006 Aug 21.
- 48- Özkurt Z, Ertek M, Erol S, Altoparlak Ü, Akcay M N. The risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the burn unit. Burns. 2005 Nov;31(7):870-3. Epub 2005 Jun 21.
- 49- Harris A D, Smith D, Johnson J A, Bradham D D, Roghmann M C. Risk Factors for Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* among Hospitalized Patients. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:340–5.
- 50- Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006 Sep;27(9):893-900. Epub 2006 Aug 21.
- 51- Lepelletier D, Cady A, Caroff N, Marraillac J, Alain Reynaud A, Lucet JC, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Jan;66(1):1-6. Epub 2009 Sep 23
- 52- Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. Clin Infect Dis. 1997 Nov;25(5):1094-8.

- 53-Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40:373-383.
- 54-Yang K, Zhuo H, Guglielmo BJ, Wiener-Kronish J. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: the role of endotracheal aspirate surveillance cultures. *J. Ann Pharmacother.* 2009 Jan;43(1):28-35. Epub 2008 Nov 25.
- 55-Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *Int J Infect Dis.* 2010 Aug;14(8):e723-9. Epub 2010 Jun 9.
- 56-Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med.* 2009 Sep;35(9):1518-25. Epub 2009 Jun 26.
- 57-Konrad F, Schreiber T, Brecht-Kraus D, Georgieff M. Mucociliary transport in ICU patients. *Chest.* 1994 Jan;105(1):237-41.
- 58-Sackner MA, Hirsch J, Epstein S. Effect of cuffed endotracheal tubes on tracheal mucous velocity. *Chest.* 1975 Dec;68(6):774-7.
- 59-O'Toole GA, Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Mol Microbiol.* 1998 Oct;30(2):295-304.
- 60-Hahn HP. The type-4 pilus is the major virulence-associated adhesin of *Pseudomonas aeruginosa*--a review. *Gene.* 1997 Jun 11;192(1):99-108.
- 61-Mattick JS. Type IV pili and twitching motility. *Annu Rev Microbiol.* 2002;56:289-314. Epub 2002 Jan 30.
- 62-Malloy JL, Veldhuizen RA, Thibodeaux BA, O'Callaghan RJ, Wright JR. *Pseudomonas aeruginosa* protease IV degrades surfactant proteins and inhibits surfactant host defense and biophysical functions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005 Feb;288(2):L409-18. Epub 2004 Oct 29.
- 63-Elliott D, Burns JL, Hoffman LR. Exploratory study of the prevalence and clinical significance of tobramycin-mediated biofilm induction in *Pseudomonas aeruginosa*

- isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jul;54(7):3024-6. Epub 2010 Apr 19.
- 64- Hoffman LR, D'Argenio DA, MacCoss MJ, Zhang Z, Jones RA, Miller SI. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature.* 2005 Aug 25;436(7054):1171-5.
- 65- Furtado GH, Gales AC, Perdiz LB, Santos AE, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for hospital-acquired pneumonia caused by imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Anaesth Intensive Care.* 2010 Nov;38(6):994-1001.
- 66- Zavascki A P, Gaspareto PB, Martins AF, Gonçalves AL, Barth AL. Epub 2005 Oct 20. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1 metallo- β -lactamase in a teaching hospital in southern Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Dec;56(6):1148-51.
- 67- Juan C, Gutiérrez O, Oliver A, Ayestarán JI, Borrell N, Pérez JL. Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Nov;11(11):887-92
- 68- Livermore, D M. Interplay of impermeability and chromosomal β -lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992.36:2046–2048.
- 69- Livermore, D M. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001.47:247–250.
- 70- Srikumar R., Paul CJ., K. Poole. Influence of mutations in the *mexR* repressor gene on expression of the MexA-MexB-oprM multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 2000. 182:1410–1414.
- 71- Rodríguez-Martínez JM, Poirel L, Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Nov;53(11):4783-8. Epub 2009 Sep 8.

- 72-Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 1;34(5):634-40. Epub 2002 Jan 25.
- 73-Ochs MM, McCusker MP, Bains M, Hancock RE. Negative regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic amino acids. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 May;43(5):1085-90.
- 74-Hammami S, Ghozzi R, Burghoffer B, Arlet G, Redjeb S. Mechanisms of carbapenem resistance in non-metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Tunisian hospital. *Pathol Biol (Paris)*. 2009 Nov-Dec;57(7-8):530-5. Epub 2008 Oct 31.
- 75-Leendertse M, Willems RJ, Giebelen IA, Roelofs JJ, Top J, Bonten MJ, et al. Intestinal colonization with *Enterococcus faecium* does not influence pulmonary defense against *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *PLoS One*. 2009 Aug 27;4(8):e6775.
- 76-Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006 Jan;129(1):110-7.
- 77-Nseir S, Jozefowicz E, Cavestri B, Sendid B, Di Pompeo C, Dewavrin F, et al. Impact of antifungal treatment on *Candida-Pseudomonas* interaction: a preliminary retrospective case-control study. *Intensive Care Med*. 2007 Jan;33(1):137-42. Epub 2006 Nov 8.
- 78-Roux D, Gaudry S, Dreyfuss D, El-Benna J, de Prost N, Denamur E, et al. *Candida albicans* impairs macrophage function and facilitates *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in rat. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):1062-7.
- 79-Giamarellou H. Treatment options for multidrug-resistant bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4(4):601-18.
- 80-Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant

Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis. 2003 Dec 1;37(11):e154-60. Epub 2003 Oct 29.

81-Hachem RY, Chemaly RF, Ahmar CA, Jiang Y, Boktour MR, Rjaili GA, et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jun;51(6):1905-11. Epub 2007 Mar 26.

82-Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. Int J Antimicrob Agents. 2010 Feb;35(2):194-9. Epub 2009 Dec 16.

83-Bretonnière C, Jacqueline C, Caillon J, Guitton C, Le Mabecque V, Miégevill AF, et al. Efficacy of doripenem in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* experimental pneumonia versus imipenem and meropenem. J Antimicrob Chemother. 2010 Nov;65(11):2423-7. Epub 2010 Sep 21.

84-Krcmery V Jr, Trup J, Kunova A, Spanik S, Drgona L, Oravcova E, et al. Imipenem-resistant *Ps. aeruginosa* bacteraemia in cancer patients: risk factors, clinical features and outcome. Int J Clin Pharmacol Res. 1996;16(2-3):43-9.

85-Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Microb Drug Resist. 2005 Spring;11(1):68-74.