

Kistik Fibroz ve Diğer Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarından İzole edilen *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları(*)

Pınar ÇIRAGİL(**), Güner SÖYLETİR(***), Burçin ŞENER(****), Zayre ERTURAN(*****)

ÖZET

Hastane infeksiyonları ve kistik fibroz hastalarında tedavi- si güç infeksiyonlara neden olan *Pseudomonas aeruginosa*'nın çeşitli antibiyotiklere duyarlılığını saptamak amacıyla, 60' ı kistik fibroz hastalarından, 59' u diğer alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen 119 *P. aeruginosa* kökeni çalışmaya alınmıştır. Kökenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmış, ayrıca MİK50 ve MİK90 değerleri belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre yoğun bakım ünitesinden izole edilen kökenlerde; meropenem (%50), amikasin (%50), sefepim (%46) ve imipenem (%41) en duyarlı antibiyotikler olarak bulunmuş, ancak genel olarak diğer servis kökenlerine göre daha dirençli oldukları gözlenmiştir. Bunun yanında poliklinik hastalarından ve kistik fibroz hastalarından izole edilen kökenler, hastane kaynaklı kökenlere göre daha hassas bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik duyarlılığı

SUMMARY

Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Cystic Fibrosis and Other Lower Respiratory Tract Infections Against Various Antibiotics

P.aeruginosa is a microorganism that causes certain nosocomial infections and causes difficulties in the treatment of cystic fibrosis patients. The in vitro susceptibility of 60 *P.aeruginosa* cystic fibrosis isolates and 59 *P.aeruginosa* strains isolated from other lower respiratory tract infections, against several antibiotics, were evaluated by microdilution technique as recommended by NCCLS. MIC50 and MIC90 values were determined for each antibiotic tested. It was found that meropenem (50%), amikacin (50%), cefepim (46%) and imipenem (41%) were the most effective antibiotics against the intensive care unit isolates. The isolates from cystic fibrosis patients and outpatients were found to be more susceptible than the nosocomial strains, against most of the antibiotics tested.

Key Words: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial susceptibility

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa (*P.aeruginosa*), *Pseu-* domonas cinsinin önemli bir nozokomiyal patojeni de olması nedeniyle en iyi tanımlanan türüdür. Normalde sağlıklı kişilerin florasında bulunan ve bu kişilerde hastalık oluşturmayan veya nadiren hastalık oluşturan *P.aeruginosa* bağışık ödüllü olgular (özellikle kistik fibroz, nötrope, yanık ve AIDS) ve hastane-

de yatan hastalarda sıklıkla infeksiyona neden olan önemli bir fırsatçı patojendir. Ayrıca bu hasta gruplarında yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden infeksiyonlar oluşturması ve çeşitli antibiyotiklere dirençli olması nedeniyle hastane infeksiyonu etkeni olarak da önem kazanmıştır (1,2).

Alt solunum yolu infeksiyonu ve kistik fibrozlu hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* kökenlerinde antipseudomonal tedavi ajanlarına karşı gittikçe artan oranlarda direnç saptanmakta ve bu, tedavi açısından sorun yaratmaktadır. Bu çalışmada *P.aeruginosa*'nın sıklıkla izole edildiği kistik fibroz olgularından, hastanede yatan ve polikliniğe gelen hastaların alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen kökenlerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları araştırılmıştır.

(*)15. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (5 -10 Haziran 2000, Antalya) 'nde sunulmuştur.

(**)KSÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

(***)Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

(****)Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

(*****İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

GEREÇ VE YÖNTEM

Pseudomonas aeruginosa Kökenlerinin Toplanması ve İzolasyonu:

Kistik fibrozu olan 60 ve olmayan 59 hastanın alt solunum yollarından izole edilen 119 *P.aeruginosa* kökeni çalışmaya alınmıştır. Kistik fibrozu olmayan hastaların alt solunum yollarından izole edilen kökenler Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden; kistik fibrozu olan hastalardan izole edilen kökenler ise Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (n=16), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (n=13) ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (n=31) Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarından temin edilmiştir.

İncelemeye alınan örneklerde direkt incelemede 25'ten fazla lökosit, 10'dan az epitel hücresi, Gram negatif çomak görülmesi etken olma kriteri olarak dikkate alınırken, kistik fibrozlu hastalarda *P.aeruginosa* izolasyonu aralıklı olduğundan, genellikle akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilgili olmadığından ve akciğer inflamasyonu bulguları az olduğundan bu kriterler gözardı edilmiştir (3).

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden sağlanan örnekler rutin kullanılan kanlı agar, çukolatamsı agar, Mac Conkey agar besiyerlerine ekilmiş, izole edilen mikroorganizmalardan glukozu fermente etmeyen ve oksidaz pozitif özellik gösterenler Sceptor otomatik sis-

temiyle tanımlanmış ve tüm kökenler *P.aeruginosa* olarak isimlendirilmiş; antibiyotik duyarlılık testleri uygulanıncaya kadar %15 gliserol içeren triptik soy buyyon (TSB) besiyerinde -20 °C'de saklanmışlardır.

Kökenlerin Antibiyotik Duyarlılık Testleri:

P.aeruginosa olarak tanımlanan kökenlerin amikasin, gentamisin, tobramisin, seftazidim, seftriakson, sefepim, ofloksasin, siprofloksasin, imipenem, meropenem, aztreonam ve piperasilin olan duyarlılıkları NCCLS M7-A3'e göre mikrodilüsyon yöntemi ile saptanmıştır (4). Her çalışmada kontrol olarak standart *P.aeruginosa* ATCC 27853 kökeni kullanılmıştır. Tablo 1'de kullanılan antibiyotiklerin NCCLS duyarlılık değerlendirmesi için önerdiği minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ve standart kökenin MİK sınırları verilmiştir. MİK değerleri dikkate alınarak kökenler duyarlı, orta derecede duyarlı ve dirençli olarak gruplandırılmış, orta derecede duyarlı kökenler dirençli grubunda değerlendirilmiştir. Çalışma süresince ATCC 27853 standart kökenin MİK değerleri tabloda belirtilen sınırlar içerisinde kalmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 59 hastanın alt solunum yolu örneklerinin dağılımı; 21 balgam (%35.6), 33 derin trakeal aspirasyon (%55.9), 5 bronkoalveoler lavaj (%8.5) şeklindedir. Bunların; 49'u servis (%83) ve

Tablo 1. Çalışmada kullanılan antibiyotiklere ait duyarlılık değerleri ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 kökenine ait MİK sınırları.

ANTİBİYOTİK	MİK (µg/ml) DEĞERLERİ			
	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli	ATCC 27853 MİK Sınırları
Amikasin	≤16	32	≥64	1-4
Gentamisin	≤4	8	≥16	0.5-2
Tobramisin	≤4	8	≥16	0.25-1
Ofloksasin	≤2	4	≥8	1-8
Siprofloksasin	≤1	2	≥4	0.25-1
Imipenem	≤4	8	≥16	1-4
Meropenem	≤4	8	≥16	0.5-2
Seftriakson	≤8	16-32	≥64	8-32
Seftazidim	≤8	16	≥32	1-4
Sefepim	≤8	16	≥32	1-4
Aztreonam	≤8	16	≥32	2-8
Piperasilin	≤ 64	--	≥128	1-4

10'u poliklinik (%17) hastalarından elde edilmiştir. Kistik fibrozlu olmayan hastaların alt solunum yollarından izole edilen *P.aeruginosa* kökenlerinin 22'si yoğun bakım ünitesi, 27'si diğer servislerde yatan

(çocuk hastalıkları, çocuk cerrahi, nöroloji, beyin cerrahi, dahiliye, göğüs cerrahi) ve 10'u polikliniğe gelen hasta kaynaklıdır. Çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuran kistik fibrozlu 60 hastanın alt so-

Tablo 2. P.aeruginosa kökenlerinin antibiyotik duyarlılık yüzdeleri

Antibiyotik	Yoğun Bakım ünitesi n=22		Servis* n=27		Poliklinik n=10		Kistik Fibroz n=60	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
AK	11	(%50)	24	(%88)	8	(%80)	51	(%85)
GM	7	(%32)	11	(%41)	8	(%80)	39	(%65)
TOB	7	(%32)	13	(%48)	7	(%70)	42	(%70)
OFX	4	(%18)	9	(%33)	7	(%70)	35	(%58)
CIP	8	(%36)	11	(%41)	9	(%90)	53	(%88)
IMP	9	(%41)	19	(%70)	8	(%80)	53	(%88)
MRP	11	(%50)	20	(%74)	10	(%100)	54	(%90)
CRO	1	(%5)	1	(%4)	2	(%20)	14	(%23)
CAZ	9	(%41)	12	(%44)	8	(%80)	37	(%62)
CFP	10	(%46)	22	(%81)	9	(%90)	46	(%77)
ATM	4	(%18)	6	(%22)	4	(%40)	26	(%43)
PRL	9	(%41)	8	(%30)	8	(%80)	47	(%78)

* Nöroloji, beyin cerrahi, dahiliye, çocuk hastalıkları, çocuk cerrahi ve göğüs cerrahi servisleri.

AK: Amikasin
OFX: Ofloksasin
MRP: Meropenem
CFP: Sefepim
GM: Gentamisin
CIP: Siprofloksasin
CRO: Seftriakson
ATM: Aztreonam
TOB: Tobramisin
IMP: İmipenem
CAZ: Sefazidim
PRL: Piperasilin

Tablo 3. P.aeruginosa kökenlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin MiK₅₀-MiK₉₀ değerleri

Antibiyotik	Yoğun Bakım		Diğer Servisler		Poliklinik		Kistik Fibroz	
	MiK ₅₀ µg/ml	MiK ₉₀ µg/ml	MiK ₅₀ µg/ml	MiK ₉₀ µg/ml	MiK ₅₀ µg/ml	MiK ₉₀ µg/ml	MiK ₅₀ µg/ml	MiK ₉₀ µg/ml
AK	16	128	4	16	<4	32	<4	32
GM	16	>64	4	>64	2	>64	2	64
TOB	32	>64	8	64	<1	16	<1	64
OFX	16	>32	4	32	1	16	2	16
CIP	4	16	1	8	<0.25	8	<0.25	4
IMP	8	32	4	16	2	8	<1	8
MRP	4	64	2	16	<1	4	<1	4
CRO	128	>256	128	256	32	128	64	256
CAZ	16	>128	16	128	4	16	8	>128
CFP	8	64	4	16	<2	16	4	16
ATM	32	>128	32	128	16	64	16	>128
PRL	128	>512	128	512	32	256	16	256

lunum yolu örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* kökenlerinin örnek dağılımları ise 54 balgam (%90), 1 bronkoalveoler lavaj (%1.7), 5 derin trakeal aspirasyon (%8.3) şeklindedir. Bu kökenlerin ve kistik fibroz hastalarından izole edilen kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları ve MİK50, MİK90 değerleri sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir.

TARTIŞMA

P.aeruginosa kökenleri genel olarak antipseudomonal penisilinlere, üçüncü kuşak sefalosporinlerin çoğuna, aminoglikozidlere, kinolonlara, monobaktamlara ve karbapenemlere duyarlıdır. Ancak hastane kaynaklı *P.aeruginosa* kökenleri genellikle bu antibiyotiklere çoklu direnç gösterirler (1).

Birçok antibiyotiğe dirençli olması, *P.aeruginosa*'nın tehlikeli ve önemli bir patojen olmasında rol oynamakta ve özellikle nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Mukoid *P.aeruginosa*'da yapışkan aljinat tabakasının antibiyotik moleküllerini bağladığı ve penetrasyonunu önemli ölçüde azalttığı, bu nedenle kistik fibrozlu hastalardan izole edilen kökenlerin genellikle antibiyotiklere dirençli oldukları kabul edilmektedir (5). Ancak kistik fibrozlu hastalardan izole ettiğimiz *P.aeruginosa* kökenlerinde antibiyotik duyarlılığı toplum kaynaklı izolatlardan çok farklı bulunmamıştır.

Şener ve arkadaşları (6) tarafından kistik fibrozlu olgulardan izole edilen 170 *P. aeruginosa* kökeninde disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyotik duyarlılık testinde duyarlılık yüzdeleri amikasin %86, siprofloksasin %87, imipenem %85 ve seftazidim %72 olarak bulunmuştur. Duyarlılık yüzdeleri karşılaştırıldığında seftazidim dışındaki antibiyotikler çalışmamızla uyumlu olup, seftazidim duyarlılığı daha düşük bulunmuştur. Erturan ve arkadaşlarının (7) kistik fibrozlu olgulardan izole ettikleri 406 *P.aeruginosa* kökeninde disk difüzyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada; amikasin, gentamisin, tobramisin, ofloksasin, siprofloksasin, imipenem, meropenem, seftazidim ve piperasilin duyarlılıkları sırasıyla %74, %60, %82, %69, %83, %68, %72, %57, %64 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tobramisin dışında diğer antibiyotikler daha etkili bulunmuştur.

Literatürde kistik fibrozlu hastaların antimikrobiyal

ajanlarla tedavisinde damar içi antipseudomonal semisentetik penisilin türevleri ve aminoglikozidlerin yanısıra oral kinolonlardan özellikle siprofloksasinin de kullanıma girdiği bildirilmiştir(8). Çalışmamızda aminoglikozidlerden amikasin diğer aminoglikozidlere oranla halen etkinliğini korurken, kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasinin, ofloksasine göre daha etkili bulunması bu bilgileri destekler niteliktedir. Ancak MİK değerine göre başlanacak tedavi her zaman başarılı sonuç vermeyebilir. Kistik fibroz gibi doğal savunma mekanizmaları yetersiz olan olgularda minimal bakterisidal konsantrasyonun (MBK) bilinmesi önem taşımaktadır. Şener ve arkadaşlarının (9) çalışmasında kistik fibrozlu hastalardan izole edilen kökenlerin %84'ü MİK'a göre amikasine duyarlı iken, MBK'a göre bunların %27'sinin dirençli olduğu; benzer sonuçların siprofloksasin, seftazidim ve imipenem için de geçerli olduğu gözlenmiştir.

Yukarıda bahsedilen antibiyotik direnci tedavi sırasında karşılaşılan direnç olarak kabul edilmelidir. Anwar ve arkadaşları (10) yaptıkları bir çalışmada iki günlük kültürlerin piperasilin-tobramisin kombinasyonuna hassas olduklarını, sekiz saat aralıklarla yedi gün boyunca uygulanan bu antibiyotik kombinasyonu ile bakterilerin tamamen öldürüldüklerini ve yedi günün sonunda antibiyotiklerin kesilmesini takiben herhangi bir üreme olmadığını saptamışlardır. Buna karşın inokülasyondan 10 gün sonra başladıkları antibiyotik kombinasyonu ile eski biyofilm içindeki hücrelerin %80'inin ortadan kaldırıldığını, tam eradikasyonun sağlanmadığını ve antibiyotik uygulaması sonlandırıldıktan sonra yeniden üremenin olduğunu gözlemişlerdir. Bu veriler kistik fibrozlu hastalarda *P.aeruginosa*'ya bağlı bronkopulmoner infeksiyonların tedavisinin mümkün olduğu kadar erken başlanmasının uygun olacağını ve kolonizasyon arttıkça artacak olan biyofilmin direnç artırıcı etkisini eradike edeceğini düşündürmektedir.

Kistik fibroz dışı alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa*'lar yoğun bakım ünitesi ve diğer servisler olmak üzere hastanede yatan hasta kaynaklı olanlar ve polikliniğe gelen hasta kaynaklı olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Poliklinik hastalarından kaynaklanan kökenler, servislerde yatan hastalardan izole edilen hastane kaynaklı kökenlere göre, beklendiği gibi, daha duyarlı bulunmuşlardır

(Tablo 2).

Yücesoy ve arkadaşlarının (11) hastanede yatan hasta kaynaklı 29 *P.aeruginosa* kökenine E-test ile yaptıkları antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre: İmipenem %59, seftazidim %48, siprofloksasin %41, gentamisin %17, seftriakson %7, amikasin %66, aztreonam %38, piperasilin %41 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda YBÜ'nden izole edilen kökenlerde imipenem, seftazidim, seftriakson ve aztreonam duyarlılıkları daha düşük oranlarda saptanmıştır. Bu çalışmada sadece %7 oranında etkili bulunan seftriakson çeşitli nozokomiyal infeksiyonlarda başarılı bir tedavi sağlamakla birlikte ampirik tedavi yaklaşımı için artık yetersiz kalmaktadır. Bu durum; *P.aeruginosa*'nın servislere göre değişmekle beraber ikinci veya dördüncü sırada en sık izole edilen patojen olması nedeniyle daha da önem kazanmaktadır (12). Yüksek oranda seftriaksona dirençli mikroorganizmaların (*P.aeruginosa*'da olduğu gibi) varlığı ampirik tedavi yaklaşımının bir aminoglikozidle kombinasyon şeklinde yapılmasını daha da gerekli kılmaktadır.

Gündeş ve arkadaşlarının (13) yaptıkları çalışmada YBÜ'nden gönderilen örneklerden izole edilen 176 *P.aeruginosa*'nın disk diffüzyon tekniği ile duyarlılık oranları; aztreonam %37, seftazidim %33, amikasin %77, siprofloksasin %61, ofloksasin %53, imipenem %72 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda seftazidim dışındaki diğer antibiyotikler daha etkisiz bulunmuştur.

Hastanede yatan ve polikliniğe gelen hasta kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen toplam 55 *P.aeruginosa* kökeninde disk diffüzyon yöntemiyle yapılan bir çalışmada poliklinik hastası kaynaklı kökenlerde amikasin, gentamisin, ofloksasin, siprofloksasin, seftazidim, piperasilin, imipenem ve meropenem duyarlılıkları sırasıyla %91, %78.2, %87.3, %87.3, %94.5, %96.4, %98, %100 olarak bulunurken, hastanede yatan hasta kaynaklı kökenlerde bu oranlar sırasıyla %55, %18.2, %23.6, %27.3, %65.5, %69.1, %89.1 ve %91 olarak poliklinik kaynaklı kökenlerden daha dirençli bulunmuştur (14). Çalışmamızda da YBÜ'nden izole edilen kökenlerde bu antibiyotiklere direnç daha yüksek bulunurken, diğer servislere seftazidim dışındaki antibiyotiklere karşı duyarlılık daha yüksek oranlarda saptanmıştır.

1996 yılında Marmara Üniversitesi'nde Yağcı ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada imipenem duyarlılığı %68 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise imipenem duyarlılığı YBÜ'nden izole edilen kökenlerde %41 olarak bulunmuştur. Bu durum imipenemin kliniklerde yaygın kullanımı ile açıklanabilir. Aynı çalışmada amikasin, gentamisin, tobramisin, seftazidim, seftriakson ve siprofloksasin duyarlılıkları sırasıyla %59, %29, %39, %71, %6, %54 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda YBÜ'nden izole edilen kökenlerde gentamisin dışındaki antibiyotik duyarlılıkları daha düşük bulunmuştur. Bu durum çalışma yıllarına da bağlı olarak özellikle yoğun bakım hastalarında bu antibiyotiklerin sık kullanımı sonucu artan dirençle açıklanabilir.

Antipseudomonal sefalosporin olarak etkili olan 3.kuşak sefalosporinlerden seftazidim, servis ve YBÜ hastalarından izole edilen kökenlerin yarısından azına etkili bulunmuş olup poliklinik hastalarından izole edilen kökenlerde duyarlılığı %80, kistik fibrozlu hastalardan izole edilen kökenlerde ise %62 oranında saptanmıştır. Seftazidimin MİK90 değeri kistik fibroz hastaları dahil, YBÜ ve diğer servis hastalarından izole edilen kökenlerde >128µg/ml olarak bulunmuştur. Pitkin ve arkadaşlarının (15) yaptıkları çalışmada çeşitli merkezlerden rastgele seçilen klinik örneklerden 1132 *P.aeruginosa* kökeninde, seftazidim için MİK50 değeri 2µg/ml iken, MİK90 değeri 32µg/ml ile dirençli sınırında bulunmuştur.

Her ne kadar meropenemin *P.aeruginosa* ve diğer Gram negatif mikroorganizmalara imipenemden daha etkili olduğu söyleniyorsa da ve YBÜ hastalarından izole edilen kökenlerde meropenem, imipenemden daha etkili gibi görünse de her iki antibiyotiğin MİK90 değerleri YBÜ dahil nozokomiyal kökenlerde duyarlılık sınırının üzerinde olup, poliklinik hastaları ve kistik fibroz hastalarından izole edilen kökenlerde ise her iki antibiyotiğin MİK90 değerleri halen duyarlılık sınırları içinde kalmaktadır.

Sonuç olarak, hastane ortamında antibiyotiklerin sürekli ya da artan kullanımına bağlı olarak Gram negatif mikroorganizmaların yıllar içinde çeşitli antibiyotiklere direnç oranının arttığı bilinmektedir. *P.aeruginosa* bunun tipik örneğini oluşturarak özellikle yoğun bakım hastalarında nozokomiyal infeksiyon-

lar açısından önemli bir patojen olma özelliğini halen korumakta ve çalışmanın yapıldığı hastanede de tedavi açısından sorun mikroorganizma olarak görülmektedir. Günümüzde kullanılan antibiyotiklerin daha uzun yıllar kullanılabilmesini sağlamak amacıyla hastanelerde antibiyotik kullanımı bir protokole bağlanarak gereksiz antibiyotik kullanımı önlenmeye çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Pollack M:** Pseudomonas aeruginosa. "Mandell G, Douglas G, Bennett J (eds) : Principles and Practice of Infectious Disease", p 1673, Churchill Livingstone Inc. New York (1995).
2. **The International Pseudomonas aeruginosa Typing study Group:** A multi center comparison of methods for typing strains of Pseudomonas aeruginosa predominantly from patients with cystic fibrosis, J Infect Dis 169:134 (1994).
3. **Pedersen S.S:** Lung infection with alginate producing, mucoid Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis, AP-MIS 100 (suppl 28):16 (1992).
4. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved standart M7-A3. Villanova, Pennsylvania (1993).
5. **Salyers A.A, Whitt D. D:** Pseudomonas aeruginosa. " Bacterial Pathogenesis A molecular Approach", p 260, ASM Press, Washington (1994).
6. **Şener B, Günalp A, Özçelik U, Göçmen A:** Kistik fibrozis olgularının 5 yıllık mikrobiyolojik değerlendirmesi, Mikrobiyol Bül 30:343 (1996).
7. **Erturan Z, Şalcıoğlu M, Aktaş Z, Akbulut K, Hüner**

G, Anđ Ö: Microbiologic data overview of Turkish cystic fibrosis patints in one center in Istanbul. European Society of Chemotherapy Infectious Diseases 6th Scientific Meeting Abstract book p 113 (1999).

8. **Moss B.R:** Cystic fibrosis: Pathogenesis, pulmonary infection and treatment, Clin Infect Dis 21: 839 (1995).

9. **Şener B, Arıkan S, Günalp A:** Antipseudomonas antibiyotiklerin kistik fibrozis olgularından izole edilen Pseudomonas aeruginosa kökenlerine invitro etkinliği, Flora 3: 120 (1998).

10. **Anwar H, Strap J.L, Chen K, Costerton W:** Dynamic interactions of biofilms of mucoid Pseudomonas aeruginosa with tobramycin and piperacillin, Antimicrob Agents Chemother 36: 1208 (1992).

11. **Yücesoy M, Biberöglü K , Yuluğ N:** İnfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternlerinin E testi ile araştırılması, İnfeksiyon Derg 10: 229 (1996).

12. **Yağcı A, Çıragil P, Topkaya A, Söyletir G:** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi, İnfeksiyon Derg 13:39 (1999).

13. **Gündeş G.S, Öztekin F, Yazıcıoğlu S:** Aztreonam, seftazidim, amikasin, kinolonlar ve imipenemin yoğun bakım Pseudomonas aeruginosa kökenlerine in vitro etkinliği, VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet kitabı s 737 (1997).

14. **Palabıyıköglü İ, Bengisun S.I:** Hastanede ve hastane dışında infeksiyonlara neden olan Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıklarının araştırılması, VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet kitabı s 745 (1997).

15. **Pitkin D.H, Sheikh W, Nadler H.L:** Comparative in vitro activity of meropenem versus other extended-spectrum antimicrobials against randomly chosen and selected resistant clinical isolates tested in 26 North American centers, Clin Infect Dis 24 (Suppl 2): 238 (1997).