

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HASTANE KAYNAKLI ÇOKLU ANTİBİYOTİĞE
DİRENÇLİ PSEUDOMONAS AERUGİNOSA
ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ
ARAŞTIRMASI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. SALİH HOŞOĞLU

Dr. CEMAL ÜSTÜN

DİYARBAKIR-2007

GİRİŞ ve AMAÇ :	1-2
GENEL BİLGİLER :	3-21
<i>P. aeruginosa</i> ile ilgili genel bilgiler:	
Mikrobiyoloji :.....	3-4
Epidemiyoloji :.....	4-5
Patogenez :.....	5-8
Klinik enfeksiyonlar :.....	8-18
Akciğer enfeksiyonları :.....	8-9
Bakteriyemi :.....	9
Üriner Sistem enfeksiyonları :.....	10
Deri ve Yumuşak Doku enfeksiyonları :.....	10-11
Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonları :.....	11-13
Endokardit :.....	13
Kistik Fibrozis :.....	13-14
Kemik ve Eklem enfeksiyonları :.....	14-15
Gastrointestinal Sistem enfeksiyonları :.....	15
Kulak enfeksiyonları :.....	16-17
Göz enfeksiyonları :.....	17
AIDS :.....	17-18
Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ve Tedavi :.....	18-21
MATERYAL ve METOT :	22-25
BULGULAR :	26-36
TARTIŞMA :	37-41
SONUÇ :	42
ÖZET :	43-44
ABSTRACT :	45-46
KAYNAKLAR :	47-54

Hastane kaynaklı çoklu antibiyotiğe dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonları son yıllarda hastanemizin de dâhil olduğu birçok hastanede önemli bir sorun oluşturmuştur. Bu konuda hastanemizin durumunu ortaya koymak için bu çalışma başlatıldı.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Celal Ayaz'a,

Tezimi hazırlamamda büyük katkıları olan Değerli Hocam Prof. Dr. Salih Hoşoğlu'na,

Sayın Doç. Dr. Mehmet Faruk Geyik ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal Çelen Hocama içten teşekkürü bir borç bilirim.

Bu güne kadar her türlü konuda benden yardımını ve desteğini esirgemeyen Eşim Dr. Suzan Kartı Üstün'e

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Dr. Cemal ÜSTÜN

Aralık 2007

GİRİŞ ve AMAÇ

Pseudomonas aeruginosa gram negatif, tek flajeli ile hareketli, oksidaz pozitif ve zorunlu aerob bir basil olup yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilir. Fırsatçı bir patojen olan bakteri, sağlıklı bireylerde nadiren hastalık yapar. Düşük beslenme ihtiyacı ve çevre koşullarına dayanıklı olması nedeniyle toprak, su, bitki, hayvan ve insan vücudu gibi çeşitli ortamlarda yaşayabilir. *P. aeruginosa* özellikle nemli ortamlarda daha kolay ürer. Bu nedenle hastanelerin soğutma sistemleri, su muslukları, lavabolar, solunum sistemi cihazları, dezenfektan solüsyonları, ilaçlar, besin maddeleri ve sebzelerde kolonize olup hastane enfeksiyonu salgınlarına neden olur. İnsan vücudunda ise koltuk altı, kulak içi, burun mukozası, nazofarenks ve perine gibi nemli bölgelerde kolonize olup enfeksiyonlar için kaynak oluşturur. Sağlıklı bireylerde kolonizasyon oranı hastanede yatanlara göre oldukça düşüktür.(1–13)

P. aeruginosa, National Nosocomial Infectious Surveillance (NNIS) System verilerine göre yoğun bakım ünitelerinde gelişen pnömonilerin en sık nedenidir.(14) Yine 2004 NNIS verilerine göre tüm hastane enfeksiyonu etkeni Gram negatif bakteriler arasında ikinci sırada yer almaktadır.(15) Geyik MF ve ark(16)'nın Dicle Üniversitesi Hastanesi (DÜH)'nde yaptıkları çalışmada 1997–2005 yılları arasında, dokuz yıllık hastane enfeksiyonu sürveyans verilerine göre *P. aeruginosa* üçüncü sırada yer almıştır.

P. aeruginosa, birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençlidir. Ayrıca yüksek oranda kazanılmış direnç geliştirebilme yeteneğine de sahiptir. Bu nedenle tedavisi güç olan ve hayatı tehdit eden ciddi birçok hastalığa neden olabilmektedir.(7,17–19) Tüm dünyada bakterinin antibiyotiklere karşı geliştirdiği kazanılmış direnç oranları giderek artmaktadır.(20–22) Direnç gelişimi özellikle spesifik antibiyotik kullanımı sonrası gelişmekte ve hastadan hastaya dirençli suşlar geçebilmektedir. Tedavide kullanılan çeşitli antibiyotiklere karşı gelişen dirençlerin bir araya gelmesi ve antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimi, “çoklu antibiyotik direnci” (ÇAD) sorununu ortaya çıkarmaktadır.(20) ÇAD ile ilgili literatürde birçok tanımlama mevcut

olup genellikle *Pseudomonas*lara etkili antibiyotiklerden (seftazidim, imipenem/meropenem, piperasilin, siprofloksasin, gentamisin ve amikasin) en azından ikisine karşı direnç olması durumu olarak tanımlanır.(17,23) Güncel olarak kabul edilen tanımda; *P. aeruginosa*'ya etkili sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörleri, florokinolonlar ve aminoglikozidlerden en az ikisine duyarlılığın azalması, çoklu antibiyotik direnci olarak kabul edilmiştir.(24,25) Çoklu antibiyotik dirençli *P. aeruginosa* (ÇADPa) suşları hastadan hastaya bulaşarak hastane enfeksiyonu salgınları oluşturabilmektedir.(20,26) ÇADPa'nın oluşturduğu enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanmakta ve yüksek maliyet oluşturmaktadır.(4,6,17,27,28)

ÇADPa suşlarının geliştirdiği direnç mekanizması üç önemli yolla oluşmaktadır. Birincisi dış membran proteinlerinde antibiyotiğe geçirgenliğin azaltılması, ikincisi indüklenebilir kromozomal beta-laktamaz üretimi ve üçüncüsü bakterinin aktif pompa sistemi ile antibiyotiği dışarı atması ile oluşmaktadır.(6,8,29,30)

ÇADPa enfeksiyonlarının ve/veya kolonizasyonun gelişmesine neden olan risk faktörleri literatürde araştırılmıştır. Risk faktörleri genellikle çevre koşullarıyla ilişkilidir. Bunlar, yetersiz ve uygunsuz antibiyotik kullanım öyküsü, hastanede yatış öyküsü, yoğun bakımda yatış, hastalığın şiddeti, immün yetmezlik durumları, cerrahi girişim, hasta-hemşire oranı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanabilirlik durumudur.(4,20)

P. aeruginosa'nın üye olduğu diğer pseudomonas grubu bakteriler; *Burkholderia*, *Brevundimonas*, *Ralstonia*, *Comamonas*, *Flavimonas*, *Sphingomonas* ve *Stenotrophomonas* bakterileridir. Bu grup bakterilerin birçok ortak özellikleri vardır. *Burkholderia mallei* dışındakilerin tümü hareketlidir.(2,10) Bu bölümde *P. aeruginosa*'nın mikrobiyolojik ve epidemiyolojik özellikleri ile oluşturduğu hastalıkların patogenezi ve kliniği kısaca irdelenecektir.

Mikrobiyoloji

Bilinen başlıca Pseudomonas suşları; *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*, *P. alcaligenes*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. chlororaphis*, *P. delafieldii*, *P. fluorescens*, *P. mendocina* ve *P. pertucinogena*'dır.(31) Klinik örneklerde üreyen pseudomonas türlerinin büyük bir bölümünü *P. aeruginosa* oluşturmaktadır.(13)

P. aeruginosa zorunlu aerob, nonfermentatif, oksidaz pozitif, tek flajeli ile hareketli, spor oluşturmayan, Gram negatif basildir.(1,2,32) Oksidaz pozitif olması ve glikozu fermente etmemesi ile Enterobacteriaceae'dan ayrılır. Bakterinin en uygun üreme ısısı 37 °C dir. Ancak 42 °C de bile üreyebilir. *P. aeruginosa*'nın 42 °C de üreyebilmesi, pigment üreten *P. fluorescens* ve *P. putida* ile ayırımında önemlidir.(3,10,33)

Mikroskop altında çoğu zaman tek, bazen ikiyeşli bazen de zincir şeklinde görülür. Laboratuvar da rutinde kullanılan bütün besi yerlerinde 24–48 saatte üreyebilir.(10,13,33) Besi yerinde kenarları düzensiz, üzeri düz, beta-hemolitik koloniler oluşturur.(2,10) Kistik fibrozisli hastalardan izole edilen suşlar “alginate” oluşturan mukoid koloniler oluşturur.(1,10) *P. aeruginosa* kolonileri kendine özgü aromatik bir koku meydana getirir. Bu koku, fazla olgunlaşmış üzüm kokusuna benzer. Çoğu *P. aeruginosa* suşu Müeller-Hinton besi yerinde mavi-yeşil renkte pigment oluşturan piyosiyenin üretirler.(1,2,33) Piyosiyenin sadece aerob ortamda oluşturulabilir.(33) *P. aeruginosa*, başka hiçbir bakteride olmayan bu pigment sayesinde

kolaylıkla tanınır. *P. aeruginosa*'nın bazı suşları piyoverdin (sarı), piyorybin (kırmızı), piyomelanin (kahverengi) pigmentlerini oluşturur.(1,10,33) *P. aeruginosa* kimyasal dezenfektanlara çok dirençlidir.(13)

Epidemiyoloji

Distile suda bile çoğalabilecek kadar az miktarda besin maddesine ihtiyaç göstermesi, sıcaklık dahil farklı fiziksel şartlara uyum göstermesi, hastanelerde fırsatçı bir patojen olmasına olanak sağlar.(1,10,34) *P. aeruginosa* nemli ortamlarda daha kolay ürer. İnsanda perine, aksilla, kulak yolu gibi bölgelerde kolaylıkla kolonize olur. Hastanelerde ise dezenfektan solüsyonlarda, su kaplarında, solunum sistemi cihazlarında, ilaçlarda, besin maddelerinde ve hastane atıklarında kolonize olur.(1,10,12) Bakteri normal bireylerin vücut florasında genellikle bulunmamakla beraber kolonizasyon oranı düşüktür. Bu oranlar deride % 0–2; nazal mukozada % 0–3,3; boğazda % 0–6,6 ve gaitada % 2,6–24 arasındadır. Hastanede yatan hastalarda bu oranlar % 50'nin üzerine çıkabilir.(1)

Kolonizasyonun önemi, enfeksiyon için kaynak oluşturmastır. Kolonizasyon sonrası sıklıkla enfeksiyon gelişmesine rağmen, bakterinin gerçek kaynağı ve bulaşma şekli açık değildir. Muhtemel enfeksiyon kaynakları; hastanede iyi pişirilmemiş besinler, invaziv girişimler, cerrahi operasyonlar, operasyonlarda kullanılan cerrahi aletler, solunum sistemi cihazları, ortopedik malzemeler, fizyoterapi ve hidroterapi aletleri, endoskoplar ve aynı odada yatan kolonize olmuş hastalardır. Hastadan hastaya bulaş genellikle hastane personelinin elleri ile veya başka taşıyıcılarla olmaktadır. İnfeksiyon genellikle yoğun bakımlarda yatan kritik hastalarda gelişir. Bu hastalar; immün süprese, cerrahi girişim yapılmış, Kistik fibrozisli, yanık hastaları, kanser kemoterapisi alan ve nötropeni gelişen hastalardır. Ayrıca altta yatan hastalık nedeniyle doğal fiziksel bariyerlerin bozulduğu ve uygunsuz antibiyotik kullanılan hastalarda da enfeksiyon siktir.(1,12,34)

Hastane kaynaklı salgınlarda *P. aeruginosa*'nın tiplendirmesinde çeşitli epidemiyolojik testler kullanılmaktadır. Bunlar; antibiyogram patenlerinin karşılaştırılması, faj tiplendirme

testleri ve DNA benzerliğine (pulse-field) dayanan metodlardır. DNA benzerliğine dayanan metodlar daha değerlidir.(9,35)

Patogenezi

P. aeruginosa'nın fırsatçı olması ve virölans faktörlerinin çok olması nedeniyle patogenezi anlamak zordur. Hastaların çoğunda doğal savunma bariyerleri bozulmuştur. Bu hastalarda kullanılan üriner kateter, intravenöz kateterler ve endotrakeal tüp gibi girişimler doğal fiziksel bariyerleri bozar. Ayrıca altta yatan hastalığa bağlı immün mekanizmaların zayıflaması, nötropeni, hipogammaglobunemi ve kompleman eksikliği enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır.(36) Ekolojik farklılıklar da *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının patogeneziye katkıda bulunabilir. Bakteri çok çeşitli fiziksel şartlara adapte olabilir. Antibiyotiklere doğal olarak dirençli olması ve çok düşük miktarda besin maddelerine ihtiyaç göstermesi, konaklarda yaşamını sürdürmesine olanak sağlar.(1)

P. aeruginosa'nın oluşturduğu hastalıkların patogenezi oldukça karışık ve çok faktörlüdür. Bakteri fazla sayıda virölans faktörü salgıladığı için çok çeşitli hastalıklara neden olur. Örneğin nötropenik hastalarda septisemiye, kistik fibrozislilerde akciğer enfeksiyonlarına, eroin bağımlılarında endokardite, diyabetiklerde malign eksternal otite ve AIDS'te pnömoniye neden olur.(37)

Hastalık oluşumunda virölans faktörlerinin önemi büyüktür. Virölans faktörleri hastalığın her aşamasına aracılık edebilir ve karakteristik hastalıktan sorumlu olabilir. Tablo 1'de virölans faktörleri ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.

Tablo 1: Virölans faktörleri ve etki mekanizmaları

Virölans faktörleri	Etki mekanizması
Pili, Fimbria	İnvazyon
Proteaz	Hücre yıkımı, invazyon
Alginat	Konak savunmasını bozma
Elastaz	Nekroz, hemoraji, TNF-alfa ve Gamma globulin yıkımı
Alkalın proteaz	Nekroz, TNF-alfa ve Gamma globulin yıkımı
Sitotoksin	Lökosit yıkımı
Fosfolipaz-C	Lipid ve Lesitin yıkımı, atelektazi yapar
Ramnolipid	Lipid ve Lesitin yıkımı, mukosiliyer dejenerasyon
Piyosyanin	Mukosiliyer dejenerasyon
Endotoksin	Septisemi, ateş, hipotansiyon, DİC, ARDS
Ekzotoksin-A	Nekroz, doku hasarı, sistemik hastalık
Ekzoenzim-S	Konak savunmasını bozma

Bakterinin solunum sistemine tutulmasını sağlayan, protein yapısında pili veya fimbriya denilen yapılar mevcuttur. Bu oluşumlar bakterinin diğer epitelyal yüzeylere tutulmasından da sorumludur.(38) Konak hücrelerinde bulunan fibronektin, bakterinin epitelyal hücrelere tutulmasını engeller. Ancak *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında fibronektin düzeyinde azalma vardır. Kistik fibrozisli hastalarda ve kronik akciğer hastalıklarında kolonizasyon fazladır. Bu hastaların balgam örneklerinde yüksek düzeyde proteaz saptanmıştır. Proteaz epitelyal hücreleri kaplayan fibronektin düzeyini azaltıp bakteriyel tutulumu artırır.(39) Ayrıca hücre hasarı durumunda bakterinin hücrelere bağlanmasını kolaylaştırır.(40) Entübasyon, üriner kateterizasyon ve kontak lens takılması sonucu gelişen *P. aeruginosa* enfeksiyonları bu yolla oluşmaktadır.(41,42)

Bakteri bazı durumlarda, mannuronik ve glukronik asitten oluşan “alginat” denilen polisakkarid yapıda bir kapsül oluşturur. Bu yapı bakteriyi çevreleyerek konak immün sisteminden (fagositoz, antikorlar, kompleman, mukosiliyer mekanizma) korur. Alginat bazen bakteriyi çevreleyerek biyofilm tabakası görevi görür.(43–45) Biyofilm oluşturan bakteriler, oluşturmeyen bakterilere göre antibiyotiklere daha dirençlidir.(46) Alginat ve biyofilm oluşturan *P. aeruginosa* suşları besi yerinde mukoid yapıda koloni oluştururlar. Mukoid yapıda koloni oluşturan *P. aeruginosa* daha çok kistik fibrozisli hastalardan izole edilir. Alginat ayrıca aminoglikozidlerin bakterisidal aktivitesini bozar, nötrofil ve lenfositlerin fonksiyonlarını baskılar.(1)

Çoğu *P. aeruginosa* suşları elastaz ve alkalın proteaz denilen ve bakterinin virölansı ile ilgili olan ekstraselüler protein üretir. Bu iki protein deri, akciğer ve korneada nekroz oluşturur. Elastaz; hemoraji oluşumu, solunum epitel fonksiyonunun bozulması ve kan damarlarındaki elastik laminanın harabiyetinden de sorumludur. Kan damarlarındaki elastik laminanın harabiyeti sonucu *P.aeruginosa*'ya özgü 'ektima gangrenozum' denilen karakteristik lezyonlar oluşur. Elastaz ve alkalın proteaz ayrıca insanda gamma interferon ve TNF alfa'nın proteolitik olarak inaktive olmasını sağlar.(1)

P. aeruginosa suşlarının yaygın olarak salgıladığı başka bir protein de sitotoksin'dir. Sitotoksin nötrofilleri parçaladığı için lökositin adı da verilir.(47,48) Sitotoksin sepsisle ilişkili akciğer hasarından ve akut respiratuar distres sendromundan (ARDS) sorumludur.(49)

P. aeruginosa ısıya duyarlı fosfolipaz-C ve ısıya dayanıklı ramnolipid denilen iki hemolizin üretir. Bu iki hemolizin sinerjik etki ile lipidleri ve lesitini parçalar. Ayrıca fosfolipaz-C alt solunum yolu mukozasında, surfektan'ın yapısında bulunan fosfatidilkolini enzimatik olarak parçalar ve ateletaziye neden olur. Ramnolipid ise mukosiliyer aktiviteyi bozarak akut ve kronik akciğer enfeksiyonlarına neden olur.(1)

P. aeruginosa piyosyanin denilen mavi-yeşil renkte fenazin pigmenti salgılar. Bu pigment nazal siliya ve solunum sistemi epitel fonksiyonlarını bozar, fagositlerdeki proinflatuar etkileri bozar. Ayrıca nötrofillerin aracılık ettiği doku hasarından da sorumludur.(50,51)

P. aeruginosa'nın salgıladığı endotoksin (lipopolisakkarid) ve ekzotoksin-A sistemik hastalıktan ve bazı hastalarda ölümden sorumludur. Endotoksin Gram negatif septisemiye neden olur. Ateş, hipotansiyon, oligüri, lökositöz veya lökopeni, DİC ve ARDS oluşumunda rol oynar. Ekzotoksin-A ise memelilerde protein sentezini inhibe eden etkili bir toksindir.(1)

P. aeruginosa, ekzoenzim-S denilen ekzoenzim-A ya benzeyen bir protein daha salgılar. Bu enzim bakteriyel virölansa katkıda bulunmakta ve konak savunma mekanizmalarını

bozmaktadır. Ekzoenzim-S üreten suşların üretmeyen suşlara göre daha virülans olduğu görülmüştür.(1,9)

Klinik Enfeksiyonlar

P. aeruginosa; geniş bir yelpaze içinde, şiddeti farklı, birçok hastalığa neden olur. Enfeksiyonun yeri ve hasta risk faktörleri; hastaların immün durumu, altta yatan hastalık ve yoğun bakımda yatışla ilgilidir. *P. aeruginosa* enfeksiyonunun yerini ve şiddetini belirleyen spesifik faktörler; geniş yanıklar, kistik fibrozis, prostetik kalp kapağı, entübasyon veya trakeostomidir.(31) Bu bölümde *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlar kısaca açıklanacaktır.

Akciğer Enfeksiyonları

P. aeruginosa, AİDS'li hastaları da içeren immün sistem bozukluğu olan hastalarda akut, hayatı tehdit eden, bakteriyemik ve nonbakteriyemik pnömoniye neden olur. Ayrıca kistik fibrozisli ve bronşektazili hastalarda kronik alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Pnömoni genellikle hastane kökenli olup yoğun bakımda yatan hastalarda görülür. Bu hastalarda üst solunum yolu kolonizasyonu vardır.(12)

Geçmişte antibiyotik kullanımı, ventilatör veya respiratuar inhalasyon tedavisi, altta yatan kronik akciğer hastalığı ve kalp yetmezliği, alt solunum yolu enfeksiyonuna zemin hazırlar. Bu hastaların üst solunum yoluna kolonize olan bakteri, aspirasyonla alt solunum yoluna yayılır. Bu nedenle hastalarda pnömoni gelişmesi beklenen bir durumdur.(52–54)

Bakteriyemi ile birlikte olan *P. aeruginosa* pnömonisi özellikle nütropenik hastalarda meydana gelir. Hastalık alt solunum sisteminde gelişir. Bakteriyemi ile birlikte olan hastalık, metastatik yayılımlar gösterir. Her iki akciğerde küçük, nodüler, hemorajik, bazen nekrotik olan yaygın lezyonlar görülür.(12,55)

Hayatı tehdit eden *P. aeruginosa*'ya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde erken ve agresif antibiyotik verilmesi şarttır. Çünkü *P. aeruginosa* antibiyotiklere karşı direnç

geliştirir. Tedavide antipsödomonal beta-laktam ile birlikte aminoglikozid veya siprofloksasin verilmelidir. Tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır.(12)

Bakteriyemi

Nozokomiyal bakteriyemilerin % 25-30'undan *P. aeruginosa* sorumludur. Avrupada kandan izole edilen bakteriler arasında dördüncü sıradadır. *P. aeruginosa* bakteriyemisi özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda yaygındır.(12,31) Bakteriyemi primer veya sekonder olabilir.

Primer bakteriyemi, fokal enfeksiyon odağının saptanamadığı durumlarda söz konusudur. Özellikle immün sistemi baskılanmış konakta ortaya çıkar. Hematolojik maligniteler, immünglobülin eksiklikleri, hipokomplementemi, nötropeni, Diabetes mellitus, organ transplantasyonu, ağır yanıklar, diffüz dermatitler ve AIDS predispozan faktörlerdir.(10) Primer bakteriyemi kaynağı, kontamine aletler veya tedavi amaçlı kullanılan solüsyonlardır. ERCP, intraaortik balon uygulaması ve diğer invaziv girişimler bakteriyemi kaynağı olarak bildirilmiştir. Ayrıca intravenöz ilaç bağımlılığı olanlarda da bakteriyemi sıktır. Sekonder bakteriyemi, çoğunlukla fokal odaklarla ilişkilidir. Bu enfeksiyonların çoğu solunum sistemi, üriner sistem ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarıyla (özellikle yanıklı hastalarda) ilgilidir. Gastrointestinal sistem kolonizasyonu daha az sıklıkta enfeksiyon oluşturur. Bu hastalar; genellikle yoğun bakımda yatan, sitotoksik kemoterapi alan nötropenik hastalardır. Bunların % 50'si *P. aeruginosa* için barsak taşıyıcısı olurlar.(31)

Bakteriyemi gelişen hastalarda klinik bulgu ve semptomlar, diğer Gram negatif bakterilerin oluşturduğu bakteriyemiden çok farklı değildir. Tedavide ikili kombine antibiyoterapiye rifampisin eklenmesinin faydalı olduğunu savunan çalışmalar vardır.(56)

Sonuç olarak *P. aeruginosa* bakteriyemileri oldukça ağır seyreder. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır. *P. aeruginosa* bakteriyemilerinde hastanın yaşı ve enfeksiyonla ilişkili etkenlere bağlı olarak mortalite oranları % 20–70 arasında değişmektedir.(23,57)

Üriner Sistem Enfeksiyonları

P. aeruginosa'nın etkeni olduğu üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)'nin çoğu hastane kaynaklıdır. Bazıları ise iatrojeniktir. En sık predispozan faktörler; üriner sistem kateterizasyonu, üriner sistem girişimleri ve böbrek transplantasyonunu da içeren cerrahi girişimlerdir. İnvaziv *P. aeruginosa* ÜSE salgınları, kontamine ürodinamik aletlerin kullanılmasıyla ilişkilidir.(12,58) Üriner sistemde *P. aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyon, ÜSE'nin tekrarlama sonucu meydana gelir. Tekrarlayan ÜSE, *P. aeruginosa* enfeksiyonu için önemli bir risktir. Kronik prostatit, üriner sistem taş hastalıkları ve üriner sistemde tıkanma yapan diğer hastalıklar, tekrarlayan ÜSE'ye neden olur. ÇADPa enfeksiyonları sıklıkla kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlarla komplikedir. *P. aeruginosa*'ya bağlı komplike olmayan ÜSE'nin klinik bulguları, diğer bakterilerle gelişen ÜSE bulgularına benzer.(12)

P. aeruginosa'nın etken olduğu ÜSE'de klinik bulgular; dizüri, sık idrara çıkma ve hematuridir. Pyelonefrit gelişen hastalarda ateş ve yan ağrısı da tabloya eklenir. Tanı, orta akım ya da kateterden alınan idrar kültüründe etkenin üretilmesiyle olur. *P. aeruginosa*'ya bağlı bakteriyemilerin önemli bir kısmından ÜSE sorumludur.(9)

Siprofloksasin *P. aeruginosa*'ya bağlı ÜSE'de yaygın olarak kullanılır. Çünkü bu bakteriye karşı etkinliği oldukça iyidir. Ayrıca oral alınımdan sonra sistemik dağılımı iyidir. Oral siprofloksasin, tekrarlayan bir enfeksiyon odağının varlığında bile (akut, kronik veya komplike olan) etkili bulunmuştur. Ne yazık ki tedavinin başarısızlığı ve relaps oranı, *P. aeruginosa*'ya bağlı komplike ÜSE'de yüksektir. Ayrıca siprofloksasin dirençli *P. aeruginosa* suşları da giderek artış göstermektedir.(12)

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

P. aeruginosa'nın neden olduğu deri lezyonları primer veya sekonder olabilir. Primer deri enfeksiyonları ektima gangrenozum, subkütan nodüller, veziküller, bülleler, selülit, derin doku abseleri ve nekrotizan fasiit'i kapsar. Sekonder deri lezyonları ise nütropeni, yanık, dekübit

ülserleri, prematürite, nemli ortamlara maruz kalma ve hidroterapi seyri esnasında komplikasyon olarak gelişir.(9)

Yanık, travma, dekübit ülserleri veya dermatit ile bütünlüğü bozulmuş deride nem de varsa primer yaygın veya lokalize *P. aeruginosa* deri lezyonları meydana gelebilir. *P. aeruginosa* enfeksiyonu varlığında ektima gangrenozum adı verilen deri lezyonları dışında subkutan nodüller, derin abseler, selülit, veziküler ve püstüler lezyonlar, bül veya nekrotizan fasilit görülebilir.(59) Bu lezyonlar masif nekroz ve gangrene kadar ilerleyebilir. Hem primer hem de metastatik *P. aeruginosa* deri lezyonlarının klinik görünüşleri ve patogenezi aynıdır. *P. aeruginosa* ile kontamine olmuş suyun kullanımı ile kaşıntılı, eritematöz, makülopapüler ve vezikülopüstüler döküntülerle seyreden epidemiler saptanmıştır. Ağır yanıklarda deride hakim olan Gram pozitif flora yerini hemen Gram negatif çomaklara ve özellikle *P. aeruginosa*'ya bırakır. Böylelikle yanık bölgesinde kolonize olan *P. aeruginosa* dokunun bir gramında 10^5 bakteri konsantrasyonuna ulaşır.(10) Tanı, yanık yarası üzerinden ve komşu canlı dokudan alınan deri biyopsileri ile konur. Kültür için alınan dokunun bir gramında 10^5 ten fazla bakterinin bulunması, sağlam dokudan alınan kültürde *P. aeruginosa* üremesi ve yanıklı doku sınırlarında enflamasyona veya vaskülitte ait bulguların olması tanı koydurur.(9)

Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Merkezi sinir sistemi (MSS)'nde *P. aeruginosa*'ya bağlı genellikle menenjit ve beyin absesi oluşur. MSS enfeksiyonu:

- 1- Kulak, mastoidit, ve paranasal sinüsteki enfeksiyonun yayılmasıyla,
- 2- Kafa travması (cerrahi ve tanısal amaçlı girişimler dahil) sonrası subaraknoid aralığa veya beyne direk geçişle,
- 3- Üriner sistem, akciğer enfeksiyonu, endokardit gibi uzak bir enfeksiyon odağından bakteriyemik yayılım ile oluşur.

Ayrıca normal konak savunmasının bozulması ve diğer predispozan durumların varlığında da MSS enfeksiyonu gelişir. Enfeksiyon için başlıca predispozan faktörler; nöroşirürjik girişimler,

penetre kafa travmaları, baş-boyun tümörleri, lumbal ponksiyon, spinal anestezi, intraventriküler şant ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçaklarıdır. Ek olarak *P. aeruginosa* bakteriyemisine predispoze olan nötropeni, yanıklar ve metastatik MSS enfeksiyonu riski oluşturan kanser hastaları da, MSS’de *P. aeruginosa* enfeksiyonuna zemin hazırlar.

P. aeruginosa, MSS enfeksiyonuna predispoze olan hastalarda, menenjitin en sık ikinci nedeni (*Listeria monositogenez*’den sonra), ve *Escherichia coli*’den sonra beyin absesinin en sık ikinci nedenidir. *P. aeruginosa* menenjitinin kliniği diğer bakteriyel menenjitlerden farklı değildir. *P. aeruginosa* menenjiti bazı hastalarda subakut olup relapslarla seyredebilir. Bu durum muhtemelen lokalize enfeksiyon odağından bakterinin yayılması sonucu oluşur. Reküren ve kronik *P. aeruginosa* menenjiti; kafatası anatomik yapısının bozulduğu travma, cerrahi veya maligniteye bağlı kateter, şant veya rezervuarlara, BOS kaçaklarına veya AIDS’e bağlı gelişir.(1,10)

P. aeruginosa menenjitinin tedavisi subaraknoid aralığa antibiyotiklerin sınırlı geçişi ve antibiyotik direnci nedeniyle oldukça komplikedir. Seftazidim tedavide iyi bir seçenektir. Seftazidim ile birlikte aminoglikozidlerin kullanımı genel durumu ciddi olan hastalarda önerilmektedir. Relaps durumlarında veya tedavide başarısızlık söz konusu olduğunda aminoglikozidler intratekal veya intraventriküler olarak verilmesi önerilmektedir. Diğer bir antibiyotik seçeneği siprofloksasindir. BOS’a geçişi iyi olup ümit verici bir seçenektir. Kombine kullanımda faydalıdır.(1,10,12) Siprofloksasinin daha çok dirençli suşlarda ve beta-laktam alerjisi olan hastalarda kullanımı önerilmektedir.(12) Karbapenem gurubu antibiyotiklerden meropenem ve imipenem *P. aeruginosa* menenjitinde etkilidir. Ancak yüksek dozda kullanımları MSS’ye toksik etkili olduğundan kullanımları sınırlıdır.(60)

P. aeruginosa absesi cerrahi olarak drene edilmeli ve antibiyotik verilmelidir. Boyutu 2 cm’den küçük ve organize olmayan abselerde ilk olarak medikal tedavi denenmelidir. Ancak, tedaviye rağmen abse boyutunun artması durumunda cerrahi girişim yapılmalıdır. Abse

bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleriyle izlenmelidir. Antibiyotik tedavisi 2–6 hafta verilmelidir.(1, 10)

Endokardit

P. aeruginosa'ya bağlı endokardit, intravenöz ilaç kullananlarda doğal kapaklarda gelişir. Ayrıca prostetik kalp kapaklarında da endokardit nedenidir. Triküspit kapak en sık tutulan kapaktır. Ancak mitral kapak, aort kapağı ve mural endokardiyum da tutulabilir. Bakteri sahip olduğu adherans mekanizmasıyla (pili, alginat, ekzoenzim-S) prostetik kapaklara yapışarak kolonizasyona neden olur. Sonra bir polisakkarid materyal içinde mikrokoloniler oluşturur. Böylece konak savunma mekanizmalarından ve antibiyotiklerden korunmuş olur.(1,31)

Bölgesel farklılıklar göstermekle beraber ilaç bağımlılarında Gram negatif bakterilere bağlı endokarditin % 58 kadarında, *P. aeruginosa*'nın etken olduğu saptanmıştır. *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen endokardit olgularının ise % 90'dan fazlasının intravenöz ilaç kullandığı saptanmıştır.(1)

Triküspit kapak tutulumuna bağlı gelişen endokardit tipik olarak subakut seyreder. Oysa aort ve mitral kapak tutulumuna bağlı gelişen endokardit, genellikle akut veya fulminan seyirlidir. Ateş genellikle değişmez bir bulgudur. Tekrarlayan pozitif kültürlerle rağmen tedavi ile düşer. Hastaneye yatış sırasında kardiyak üfürüm hastaların çoğunda vardır. Üfürüm daha sonra bütün hastalarda meydana gelir. Büyük bir hasta serisi ile yapılan çalışmada triküspit kapak tutulumu % 70 bulunmuştur. Tanı, primer ekstrakardiyak bir enfeksiyon odağı olmaksızın kan kültürü pozitifliği ile konulabilir. Kesin tanı histopatoloji ve kan kültürlerine dayalıdır.(1,61)

P. aeruginosa endokarditinde kötü prognoz kriterleri; 30 yaş üzerinde olmak, uygun antibiyotiğe rağmen ateşin iki haftadan uzun sürmesi, emboli gelişimi, mural vejetasyonlar, sol kalp tutulumu ve *S. aureus*'un hematojen olarak saptanmasıdır.(9)

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis en sık görülen öldürücü karakterdeki kalıtsal hastalıktır.(62) Kistik fibrozisli hastalarda *P. aeruginosa* ile ilgili karmaşık bir konak-parazit ilişkisi vardır. Kistik

fibrozda transmembran regülasyon bölgesinde gelişen mutasyonlar, artan klorür iyonu salgılanması ve hücrel dehidratasyon görülür. Sürekli devam eden hücrel enflamasyon, bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofillerin artmasına, interlökin-8 salgılanmasına, akışkanlığı azalmış mukus yapımına ve buna bağlı olarak hava yollarının tıkanmasına neden olarak enfeksiyon gelişmesine zemin hazırlar.(9,62)

P. aeruginosa, kistik fibrozisli hastalarda her yaş gurubunda en sık görülen fırsatçı patojendir.(62) Bakterinin mukoid suşları bir yaşın altında % 21, 26 yaşın üzerinde % 80'e kadar yaşla birlikte çıkan oranda alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Bu hastalarda progresif akciğer enfeksiyonunun oluşmasında, *P. aeruginosa*'nın kritik bir rolü vardır.(9,10)

Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Hematojen veya komşuluk yolu ile enfeksiyon oluşur. Hematojen enfeksiyonlar daha çok intravenöz ilaç bağımlılarında, üriner sistem veya pelvik enfeksiyonu takiben oluşur. Komşuluk yoluyla penetre edici bir travma, cerrahi girişim ya da yumuşak doku enfeksiyonunu takiben gelişir. *P. aeruginosa* 'nın neden olduğu kemik ya da eklem enfeksiyonu; çocuklarda, yaşlılarda, kronik bir hastalığı olan veya altta yatan hastalığı olan kişilerde görülür. İntravenöz ilaç bağımlılarında sternoklaviküler, sakroiliyak, vertebra ve simfisis pubiste; diyabetes mellitus'u olanlarda vasküler yetmezliğe bağlı olarak alt ekstremitede; romatolojik hastalığı olanlarda büyük eklemlerde ve açık kırık ve/veya internal fiksasyonu takiben büyük kemiklerde ortaya çıkar. Hematojen kaynaklı ise eklem aralığını, kırıkdağı, sinovyayı ve komşu kemik dokusunu tutar. Yaşlılarda komplike üriner sistem enfeksiyonu ve genitoüriner cerrahi girişimi takiben lumbosakral vertebralarda, intravenöz ilaç bağımlılarında daha çok servikal çıkıntıda olmak üzere vertebral *P. aeruginosa* osteomiyeliti gelişebilir. Haftalar, aylar içinde gelişen ağrı dışında ateş ve sistemik belirtiler nadirdir. Lökosit sayısı değişken olmakla beraber eritrosit sedimentasyon hızı hemen daima yükselmiştir. Tanı, için iğne biyopsisi veya aspirasyon ile kültür alınmalıdır.(10)

P. aeruginosa etkenli kronik osteomyelit genellikle komşuluk yoluyla ortaya çıkar. Hastalık değişik klinik tablolar içerir. En sık rastlanan formu kırık sonrası cerrahi girişimler sonucu ortaya çıkan formdur. Tedavisi oldukça güçtür. Uzun süre hem kan hem de kemikte yeterli miktarda bakterisidal antibiyotik düzeylerinin sağlanması gerekir. Aminoglikozidlerle yapılan kombine antibiyotik tedavisi en az 4–6 hafta sürdürülmeli ve buna cerrahi debridman eşlik etmelidir. Protez varlığında, yabancı cisim ve sekestirin çıkarılması gerekir.(10)

Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Gastrointestinal kanal *P. aeruginosa* bakteriyemisi için sık görülen bir giriş yoludur. Ayrıca primer enfeksiyonun sık görüldüğü bir yerdir. Özellikle kemoterapi alan kanser hastalarında bakteriyemi gelişiminde ana giriş yoludur. Bu hastalarda ek olarak lokalize gastrointestinal sistem enfeksiyonları da görülebilir. Enfeksiyon bütün gastrointestinal kanal boyuca görülmekle beraber en sık çekum ve rektumu tutar. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına bağlı çekumda submukozal damarların bakteriyel tutulumu ile birlikte hemorajik nekrotik ülserlerin görülmesi tipiktir. Lezyonlarda lökosit görülmez. Hastalar karın ağrısı ile gelir. Peritonit tablosu gelişebilir. Bu durum akut lösemilerde sıktır. Direkt batın grafisinde perforasyona ait gaz bulgusuna rastlanabilir. Ayrıca bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi tanıda yardımcı radyolojik incelemelerdendir.(9,12)

Rektum, nötropenik hastalarda abselerin oluşabileceği bir diğer odaklıdır. Abselerde en sık etken *P. aeruginosa*'dır. Rektal abseler bakteriyemi kaynağı veya çevre dokulara yayılım ile gangrene neden olabilir. Bu tür lezyonlar dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Çünkü nötropenik hastalarda enflamasyon bulguları görülmeyebilir. Rektal abselerde acil cerrahi drenaj şarttır.(9)

P. aeruginosa ayrıca enterik ateş benzeri klinik oluşturan ve ‘‘şangai ateşi’’ denilen bir sendromla da ilişkilidir. Bu hastalık bir iki hafta süren kabızlık veya ishal, döküntü ve ateşle seyreder. Hastaların gaitalarından *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Ancak nedensel rolü açık olmayıp antibiyotiklerin tedavi edici etkileri tam olarak bilinmemektedir.(12,63,64)

Kulak Enfeksiyonları

P. aeruginosa normal kulakta nadiren bulunur. Ancak yaralanma, maserasyon, enflamasyon veya nem varsa eksternal kanala sıklıkla yerleşir. Dış kulak yolunu tutan enfeksiyonlar nispeten iyi seyirlidir. Fakat malign eksternal otit gibi kronik ciddi enfeksiyonlara da neden olabilir.(9,10)

Eksternal otit kendini sınırlayıcı ve iyi huylu olup çoğunlukla yüzmeye ilişkilidir. ‘‘Yüzücü kulağı’’ adı verilen bu tabloda kaşıntı, ağrı ve akıntı vardır. Kulak memesinin çekilmesi sonucu ağrı artar. Bu enfeksiyon; topikal antibiyotikler ile steroid içeren solüsyonlar, kurutucu ajanlar, ya da % 2 asetik asit ile *P. aeruginosa*’nın çoğalmasını azaltarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.(9,10)

Malign eksternal otit sıklıkla mikrovasküler tutulumu olan diyabetik yaşlılarda görülmekle birlikte diyabetik olmayan yaşlılarda, sistemik steroid kullanımı sırasında, AİDS veya nadiren infantlarda da görülebilen dış kulakta başlayan enfeksiyonun komşu yumuşak doku ve kemiğe yayılmasıyla karakterize ciddi seyirli nekrotizan bir hastalıktır. İnfeksiyon dış kulak kanalından komşu kıkırdak ve yumuşak dokuları geçerek parotid boşluğuna, temporal kemik ve mastoidit hücrelerine ulaşarak buradan beyin tabanına geçebilir.(9) Beyin tabanına ulaşan bakteri, stylomastoid boşlukta 7. kraniyal siniri, juguler boşlukta 9.,10.,11. kraniyal siniri ve hypoglossal kanalda 12. kraniyal siniri tutar. Hastalığın başlangıcında 7. sinir tutulumu olabilir. Diğer kraniyal sinirler daha geç tutulur. Menenjit ve beyin absesi beklenen komplikasyonlar değildir.(10) Malign eksternal otit’te önde gelen klinik belirtiler bazen işitme güçlüğüne eşlik ettiği ağrı ve pürülan akıntıdır. Sistemik belirtiler nadirdir. Fizik muayenede dış kulak yolu eritemli ve ödemlidir. Kesin tanı *P. aeruginosa*’nın eksternal kanaldan alınan sürüntü örneklerinde ya da debride edilen doku kültürlerinde üretilmesi ile konur. Tedavide antibiyotikler cerrahi debridman ile birlikte uygulanmalıdır. Tam iyileşme altta yatan hastalıkların kontrolü ile mümkündür. Tedavi ne kadar erken başlarsa, başarı şansı o kadar yüksek olur.(9)

P. aeruginosa'nın neden olduğu enfeksiyonlarında biri de otitis media'dır. Yeni doğanların ilk altı haftasında ortaya çıkan otitis media'da belirtiler; rinore, irritabilite, beslenme güçlüğü, öksürük ve diyare gibi atipik olabilir. Altı haftadan küçük bebeklerdeki otitis media'da antipsödomonal tedavi başlanmalı ve tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır. Kronik orta kulak enfeksiyonlarında etken birden fazla olabilse da *P. aeruginosa* en sık izole edilen bakterilerdendir.(10)

Göz Enfeksiyonları

Normal göz florasının bir üyesi olmamasına rağmen Gram negatif bakteriler arasında en sık rastlanan oküler patojen *P. aeruginosa*'dır. Gözün metastatik enfeksiyonu nadirdir. Daha çok eksojen kaynaklıdır. Bakterinin oluşturduğu göz enfeksiyonu hafif formdan (konjuktivit) oldukça ciddi bir form olan orbital selülite ilerleyebilir.(31)

Keratitis: *P. aeruginosa*'nın neden olduğu en sık rastlanan göz enfeksiyonudur. Risk faktörleri; kontakt lens kullanımı, konjenital anormaliler, yanık, travma, bozulmuş konak defansı (AİDS) ve prematüritedir. Herpes simpleks'e bağlı viral keratitis sekonder *P. aeruginosa* enfeksiyonu ile birlikte olabilir. Kornea hasarı *P. aeruginosa*'nın ekstraselüler ürünlerinden (adhezif mekanizma) kaynaklanır. Kontakt lensle ilgili *P. aeruginosa* keratiti genellikle uygunsuz dezenfeksiyon, kötü hijyenle ilişkili lens kullanımlarında görülür. Bakteri lens yüzeyine yapışır ve ince bir mukopolisakkarid tabakası oluşturarak biyofilm tabakası benzeri bir yapı oluşturur. Bakterinin bu yolla hastalık oluşturmada diğer prostetik aletler için de geçerlidir.(31)

Endoftalmit: *P. aeruginosa* kaynaklı endoftalmit çoğunlukla endojen kaynaklıdır. Başka bir enfeksiyon odağından hematogen yayılım sonucu gelişir. Travma, yanık veya oküler cerrahi sonrası *P.aeruginosa*'nın intraoküler yerleşiminden dolayı meydana gelir. Prognozu kötüdür.(31)

AIDS

P. aeruginosa, özellikle AİDS'li hastaların ileri evrelerinde giderek artan bir enfeksiyon nedeni olmuştur.(1) Bu enfeksiyonlardan bazıları hastane kaynaklıdır. Hastalarda *P. aeruginosa*

enfeksiyonu risk faktörleri vardır. Bunlar; nötropeni, intravenöz kateterler, geçmişte antibiyotik tedavisi, hastanede yatış öyküsü ve normal anatomik bariyerlerin enfeksiyona karşı bozulduğu durumlardır. Enfeksiyonların çoğu CD₄ düzeyi düşük olan hastalarda görülür. Hastalarda gelişen enfeksiyonlar fırsatçı özelliktedir. AİDS'li hastalarda, *P. aeruginosa*'ya bağlı asemptomatik seyreden toplum kaynaklı pnömoni bildirilmektedir. Her ne kadar bazı hastalarda hastanede yatış öyküsü ve geçmişte antibiyotik kullanımı olabilse de *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının çoğu toplum kaynaklıdır.(1,9)

AİDS'li hastalarda bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan *P. aeruginosa* enfeksiyonları bildirilmiştir. Bakteriyemik enfeksiyonlar; enfekte santral venöz kateter, alt solunum yolu enfeksiyonları, deri yumuşak doku enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkilidir.(65) Bakteriyemik olmayan enfeksiyonlar çoğunlukla pnömoni, sinüzit ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. AİDS hastalarında hem bakteriyemik hem de bakteriyemik olmayan enfeksiyonlar hayatı tehdit edebilir. Bakteriyemi gelişen hastalarda *P. aeruginosa* lipopolisakkarid antijenine karşı oluşan immün spesifik antikorların kaplama yeteneklerinde bozukluk saptanmıştır. Bu nedenle hastalarda rekürens ve relapslar sıktır.(1,9)

Bronkopulmoner enfeksiyonlar AİDS ile ilişkili *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının büyük bir kısmını oluşturur. Bu durum özellikle HIV enfeksiyonunun geç döneminde görülür. Bu enfeksiyonların çoğu toplum kökenlidir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen çoğu kronikleşir veya tekrarlar. Büyük bir kısmı da kaviter lezyonlarla birliktedir.(1)

AİDS ile ilişkili *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi, diğer immün yetmezlikli hastaların tedavisine benzerdir. AİDS ilişkili *P. aeruginosa* enfeksiyonları uzun süre tedavi edilmesine rağmen tekrarlama eğilimindedir. Enfeksiyonların çoğu kronikleşir. Bu enfeksiyonları önlemek veya kontrol etmek güç olabilir.(1)

Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ve Tedavi

Karbenisilinin piyasaya çıkışından sonra antipsödomonal ajanların gelişiminde sürekli bir ilerleme oldu. Bu ilerlemeler, 4. kuşak sefalosporinler (sefepim) ve karbapenemlerin

(meropenem) piyasaya çıkmasıyla az çok kesintiye uğradı. Hernekadar bu gelişmeler tıbbi çevrelerde bir güven oluşturdysa da dünya genelinde *P. aeruginosa* suşlarının çoklu antibiyotiğe direnç genlerini oluşturmaşıyla durum değiştı. Bu direnç genleri florokinolon ve aminoglikozid direnci yoluyla oluşan beta-laktam antibiyotiklere karşı çoklu direnç idi. Tıp çevreleri şimdi yıllar önce piyasadandan kaldırılan kolistin ve polimiksin gibi ajanlara tekrar döndü. Bu ajanlar şimdi 21. yüzyılın antibiyotikleri olarak düşünölüyor.(66,67)

P. aeruginosa, artık genetik temeli olan çoklu antibiyotiğe direnç genlerini taşıyor. Bu direncin bağımsız veya diğer antibiyotiklerle ilgili olabilen etkileri vardır. Bunların arasında en ilgi çekici olanı kromozomal beta-laktamazlardır. Bunların bazıları karbapenemleri parçalar. Bu enzimler beta-laktam antibiyotiklerini hücre dışına atan ve ‘‘efluks pompa sistemi’’ adı verilen mekanizmanın artışına neden olan mutasyonlara sahiptir. Bu durum, sonuçta beta-laktam antibiyotiklerine karşı ‘‘minimum inhibitör konsantrasyon’’ (MIC) değerinin yükselmesine neden olur. Böylece bakteriye karşı beta-laktam antibiyotiklerinin kullanımında bir yetersizlik oluşur. Oluşan mutasyonlar, imipenem gibi antibiyotiklerin ‘‘bakteriyel periplazmik aralığa’’ geçiş miktarını sınırlayarak etkinliğini azaltır. Sonuçta beta-laktam antibiyotiklere çoklu direnç söz konusu olur.(66)

P. aeruginosa’nın geliştirdiği çoklu antibiyotik direnci başlıca üç mekanizma ile olur.(4,6, 29,30,34,68–70)

1. Tetiklenebilen kromozomal beta-laktamaz üretimi: Bu enzim karbapenemler dahil tüm beta-laktam antibiyotiklerini parçalar.
2. Bakteri hücre duvarında ‘‘efluks pompa sistemi’’nin üretimini arttırarak: Bu pompa sistemi birçok antibiyotiğin hücre dışına atılmasını sağlar. Böylece antibiyotikler hücre içinde bakterisidal veya bakteriyostatik etki oluşturabilecek miktara ulaşamaz.
3. Bakteri hücre membranının antibiyotiğe geçirgenliğini azaltarak: Bu mekanizma ile antibiyotik, bakteri periplazmik aralığında yeterli miktara ulaşamaz ve bu nedenle etkisiz kalır.

Dünya genelinde *P. aeruginosa*'nın oluşturduğu yüksek seviyedeki antibiyotik direncinin nasıl oluştuğu ilgi çekici bir öneme sahiptir. Bakteri imipeneme direnç geliştirdiğinde diğer tüm beta-laktam antibiyotiklere de direnç geliştirmiş olur. Aynı zamanda bu tür *P. aeruginosa* suşları birçok aminoglikozide karşı da direnç geliştirmiş olur. Bakteri bunu, muhtemelen efluks pompa sistemi veya antibiyotik geçirgenliğinde azalma ile yapar.(66)

P. aeruginosa enfeksiyonlarının uygun olmayan tedavisi, mortalitenin % 30'u aşmasına neden olmuştur. Ayrıca uygun tedavinin başlamasında gecikme, hastanede kalış süresini uzatmakta ve bakterinin eradikasyonunun gecikmesine neden olmaktadır.(71) *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde hasta bir bütün olarak değerlendirilmeli ve aşağıdaki faktörler mutlaka dikkate alınmalıdır.(23)

1. Nötropeni ve septik şok gibi çeşitli risk faktörlerinin varlığı,
2. İnfeksiyonun toplum veya hastane kaynaklı olması,
3. Hastanede yatış süresi,
4. Hastanın önceden aldığı antibiyotik,
5. Hastanedeki direnç durumu,
6. Farmakodinamik parametreler,
7. İn vitro sinerji testleri.

Özellikle kistik fibrozis'li hastalarda tedavi kompleks bir durum oluşturduğu için bir an önce ÇADPa enfeksiyonları için uygun alternatif tedavi yaklaşımları getirilmelidir. Colistin (polimiksin-E) bu amaçla intravenöz olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Tavsiye edilen dozu 2,5–5 mg/kg/gün olup iki veya üç eşit dozda kullanılır. Dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Bir diğer antibiyotik ise peptid yapıda olan polimiksin-B dir. Bu ilacın tavsiye edilen dozu ise 2,5–3 mg/kg/gün olup dört eşit dozda verilir. Ancak nefrotoksik etkisi olduğundan ilk seçenek olarak verilmemelidir.(66)

ÇADPa enfeksiyonlarına in vitro çalışmalarda ve klinik çalışmalarda etkili bulunan kombinasyonlar tablo 2'de gösterildi.(23)

Tablo 2 : ÇADPa enfeksiyonlarında etkili kombinasyonlar

İn vitro kombinasyonlar	Klinik kombinasyonlar
Tikarsilin + Tobramisin + Rifampisin	Sefepim + amikasin
Azitromisin+Tobramisin+Doksisiklin +Trimetoprim veya Rifampisin	Polimiksin + Aşağıdaki antibiyotiklerden biri veya birden fazlası
Seftazidim + Kolistin	Karbapenem
Polimiksin-B + Rifampisin	Aminoglikozid
Polimiksin-B + İmipenem	Florokinolon
Seftazidim veya sefepim + florokinolon	Beta-Laktam

Sonuç olarak, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında yeni üretilecek olan antibiyotiklere ihtiyaç vardır. Önümüzdeki on yıllık bir zaman sürecinde klinik gelişmeler yeni düzenlemeler gerektirecektir. *P. aeruginosa* büyük olasılıkla 21. yüzyılın en önemli patojeni olacaktır.(66) Ayrıca unutulmaması gereken konulardan biri de enfeksiyon kontrol önlemlerinin eksiksiz uygulanmasıyla öncelikle *P. aeruginosa* ile oluşan enfeksiyonların önlenmesidir. Uygun olmayan tedavilerin verilmesi mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktır.(23, 71)

DÜH’de özellikle karbapenem grubu antibiyotikleri içeren, ÇADPa enfeksiyonlarının sıklığı son zamanlarda önemli bir sorun oluşturmuştur. Bu araştırmada, yatan hastalarda ciddi bir sorun haline gelen, karbapenem direncinin olduğu ÇADPa enfeksiyonları risk faktörlerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

DÜH’de Çoklu Antibiyotik Dirençli *P. aeruginosa* (ÇADPa) suşlarının etken olduğu enfeksiyonlar için risk faktörü araştırması 2007 yılı Ocak-Ağustos dönemini kapsayan sekiz aylık sürede yapıldı. Araştırma prospektif vaka-kontrol çalışması şeklinde planlandı. DÜH; Diyarbakır şehir merkezinde, 1150 yataklı, bütün branşlarda hizmet veren bir eğitim hastanesi olup Güneydoğu Anadolu Bölgesinin en büyük hastanesidir. DÜH aynı zamanda tıp eğitimi, tıpta uzmanlık eğitimi ve hemşirelik eğitimi de vermektedir. Hastanede son üç yılda ortalama yıllık 38.000 hasta yatırılarak tedavi edilmiştir. DÜH; 14 dahili ve 10 cerrahi klinik yanında anestezi-reanimasyon yoğun bakım ünitesi, cerrahi yoğun bakım ünitesi, pediatri yoğun bakım ünitesi ve solunumsal yoğun bakım ünitesine sahiptir. Hastanenin tüm yoğun bakım ünitelerinin toplam yatak kapasitesi (tam ve yarı açık yoğun bakımlar) 80 olup bu ünitelerde 2005–2007 yıllarında yılda ortalama 1600 hasta yatırılarak takip edildi.

DÜH’de 2003 yılından bu yana Maliye Bakanlığı tarafından uygulamaya konulan ‘kısıtlı antibiyotik kullanımı politikası’ uygulanmaktadır. Buna göre tedavi giderleri kamu kurumlarınca karşılanan hastalar için (bu hastaneye yatan hastaların % 95’inden fazlasını oluşturmaktadır) imipenem, meropenem, amikasin, 3. kuşak sefalosporinler, sefepim, piperasilin/tazobaktam, intravenöz florokinolonlar, vankomisin, teikoplanin, linezolid ve intravenöz antifungal ilaçlar Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafından reçete edilebilmektedir. Çalışmada hastane enfeksiyonu tanısı ‘Centers for Disease Control and Prevention’ (CDC)’nin tanımladığı ölçütler temel alınarak konuldu.(72)

Tanımlar:

Vakalar: Çalışma süresi içerisinde hastanede yatan ve hastane enfeksiyonu gelişen hastalardan enfeksiyon etkeni olarak ÇADPa izole edilen hastalar, vaka olarak kabul edildi.

Kontroller: Çalışmada kontrol grubu için; her vakaya karşılık o vakadan sonra tanı konulan ve hastane enfeksiyonu gelişen hastalardan iki farklı kontrol grubu oluşturuldu.

Birinci kontrol grubu (K-1): Çoklu antibiyotik direnci olmayan *P. aeruginosa* suşlarının etken olduğu enfeksiyon hastalarıdır.

İkinci kontrol grubu (K-2): ÇAD göstermeyen ve *P. aeruginosa* dışındaki bir Gram negatif bakteriyle gelişen enfeksiyon olgularıdır.

Çoklu Antibiyotik Direnci: Karbapenemlerden en az birine dirençli olmanın yanında, seftazidim, sefepim, aztreonam, amikasin, piperasilin ve siprofloksasin antibiyotiklerinden üçü veya daha fazlasına dirençli olarak bulunan Gram negatif bakteridir. Bu antibiyotiklerden dördü veya daha fazlasına duyarlılık ise ‘çoklu antibiyotiğe duyarlı’ olarak tanımlandı.

Yüksek invaziv girişim skoru: Mekanik ventilatör, santral venöz katater ve foley sonda uygulamalarının en az ikisinin bir arada olması, ‘yüksek invaziv girişim skoru pozitif’ olarak kabul edildi.

Araştırma Planı:

ÇADPa enfeksiyonları için risk faktörlerini belirlemek amacıyla prospektif olarak vaka-kontrol çalışması yapıldı. Daha önce yapılan çalışmalarda araştırılmış muhtemel risk faktörleri ile bizim gözlemlerimizde şüphelendiğimiz faktörler test edilmek üzere kayda alındı ve bir ‘muhtemel risk faktörleri’ listesi oluşturuldu. Vaka ve kontrol gruplarına alınan hastaların bilgilerini kaydetmek için bir form geliştirildi (Form 1). Tanımlanan zaman aralığında hastanemizde yatan hastalardan hastane enfeksiyonu gelişenlerden yukarıda anlatılan kriterlere uyanlar değerlendirmeye dahil edildi. Bu hastalara; klinik örneklerden Merkez Laboratuvarı ve Enfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarında ÇADPa izole edilen bakterilerin takip edilmesi ile ulaşıldı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarı ile Merkez Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen tüm klinik örneklerden (kan, idrar, yara, kateter, balgam, trakeal aspirat, doku örnekleri, BOS, periton mayi, plevral mayi) yapılan kültür sonuçları takip edilerek çalışmaya uygun olan hastaların tespit edilmesi ve bu hastaların verilerine ulaşılması sağlandı. Klinik örneklerden ÇADPa izole edilen hastalar ‘vaka’ olarak tanımlandıktan sonra taburcu edilene kadar izlendi. Çalışmaya dahil edilen her vaka için yukarıda tarif edilen özellikleri

karşılayan iki gruptan birer kontrol hastası bulundu. Önceden hazırlanan kayıt formu kullanılarak tüm vakaların ve kontrollerin demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, APACHE II skoru, alta yatan hastalıklar, invaziv girişimler, risk faktörleri, son altı ayda hastanede ve/veya yoğun bakımda yatış hikayesi (önceden hospitalizasyon), son altı ayda kullanılan antibiyotikler, hastanede yatış süreleri ve kültür antibiyogram sonuçları kaydedildi. Onbeş günden fazla hastanede kalış ‘uzun süreli hospitalizasyon’ olarak kabul edildi. Son altı ayda kullanılan antibiyotikler değerlendirilirken hastaların aldığı antibiyotik kür sayısı dikkate alındı.

ÇADPa ile diğer bakterilerin adlandırılması ve antibiyotik duyarlılıkları ‘BD Phoenix System’ ile yapıldı. Ayrıca *P. aeruginosa* suşları; oksidaz testi, Gram boyama, pigment üretimi, besi yerinde kendine özgü makroskopik görünümün olması ve aromatik koku gibi yardımcı konvansiyonel testler de kullanılarak adlandırıldılar. ÇADPa suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ‘‘Disk Diffüzyon Testi’’ (Oxoid) ile doğrulandı. Orta derecede duyarlı suşlar çalışmaya alınmadı.

Vakaların ve kontrollerin bütün verileri SPSS 10.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analiz programına kaydedildi. ÇADPa gelişen hastaların yukarıda sayılan özellikleri ile kontrol gruplarındaki hastaların özellikleri; ikili değişkenler için Chi Square, devamlı değişkenler için Student’ *t* testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ bulunan değişkenler çok değişkenli analiz için geliştirilen Lojistik Regresyon modeline dahil edildi. Çok değişkenli Lojistik Regresyon modelinde ‘conditional forward stepwise’ yöntemi kullanılarak yapılan analiz sonucu $p < 0,05$ olarak bulunan değişkenlerin ÇADPa gelişiminde önemli olduğu kabul edildi.

Form 1. Hasta takip formu

DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE							
PSEUDOMONAS AERUGINOSA ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ ARAŞTIRMASI							
TAKİP FORMU							
Hasta Bilgileri							
Adı/Soyadı :		Yaş/cins :/.....		Form tarihi:.....			
Klinik :		GLASCOW :		Yatış tarihi:.....			
Tanı :		APACHE II :		Çıkış tarihi:.....			
Özgeçmişi							
		Evet	Hayır	Tarih	Klinik	Tanı	Kalış süresi
Önceden hastanede yatış öyküsü :		☐	☐				/gün
Başka klinikten transfer öyküsü :		☐	☐				/gün
Yoğun bakımda yatış öyküsü :		☐	☐				/gün
Laboratuvar (Kültür alınan tarihte)							
BK :	Plt :	Sedim:.....	Glukoz:.....	K :	T.prot:		
Parçali % :	Hct:.....	CRP :	Üre :	Cl :	Albu :		
Lenfosit % :	Hb :	ALT :	Krea :	T.bil:.....	ALP :		
Monosit % :	Ca :	AST :	Na :	D.bil:.....	LDH :		
Altta Yatan Hastalıklar							
DM ☐	KOAH ☐	Nörolojik ☐	Nöromuskuler ☐				
Malignite ☐	KC-s ☐	KBY ☐	HIV ☐				
Kalp Hast ☐	Hematolojik ☐	Nötropeni ☐	Kr.Osteomiyelit ☐				
Yanık ☐ %.....	Hemodiyaliz ☐	Periton diyalizi ☐	Diğer :				
İnvaziv Girişimler							
süresi(gün)		süresi(gün)		süresi(gün)		süresi(gün)	
İv kateter ☐	Nazogastrik ☐	Bronkoskopi ☐	Reintübasyon ☐				
CVP ☐	Kolonostomi ☐	Trakeostomi ☐	Cerr.direnaj ☐				
Mek.Vent ☐	Abd.direnaj ☐	CSFdirenajı ☐	Kalıcı kateter ☐				
Foley ☐	Gastrostomi ☐	TPN ☐	Yabancı cisim ☐				
Entübasyon ☐	Göğüs tüpü ☐	Ekst.Fiksator ☐	Diğer :				
Önceden Kullanılan Antibiyotikler							
İsmi	Dozu	Süresi	Başlama tarihi	Sonlandırma tarihi			
1.....							
2.....							
3.....							
4.....							
Risk Faktörleri							
Yaşlılık (60↑) ☐	Üriner inkontinans ☐	Geçirilmiş Cerrahi operasyon ☐					
Prematürite ☐	İrrasyonel AB kullanımı ☐	Yoğun bakımda yatış öyküsü ☐					
Kan transfüzyonu ☐	Uzun süre hospitalizasyon ☐	Çok sayıda MO. İzolasyonu ☐					
Kronik alkolizm ☐	Önceden hospitalizasyon ☐	İmmünsüpresif ilaç kullanımı ☐					
Sigara kullanımı ☐	Antibiyotik profilaksisi ☐	Organ transplantasyonu ☐					
Yara ☐	Dekubit ülseri ☐	H2 blokeri ☐					
Pseudomonas Kültürü							
1-Tarih:.....	Örnek türü:.....	Kaçıncı kültür: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.					
2-Tarih:.....	Örnek türü:.....	Kaçıncı kültür: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.					
3-Tarih:.....	Örnek türü:.....	Kaçıncı kültür: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.					
Diğer kültürler							
Üreyen MO.	Tarih						
1-.....		Kaçıncı kültür: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.					
2-.....		Kaçıncı kültür: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.					
3-.....		Kaçıncı kültür: 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.					
Sonuç: şifa ☐ sevk ☐ ex ☐ ex nedeni:.....							

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı sekiz aylık dönemde, hastane enfeksiyonu tanısı alan 75 ÇADPa vakası ile hastane enfeksiyonu tanısı alan 75 ÇAD olmayan *P. aeruginosa* vakası ve 75 duyarlı Gram negatif patojenin etken olduğu vakalardan oluşan iki farklı kontrol grubundaki hastaların verileri toplandı. Çalışma sürecinde, DÜH’de ÇADPa insidansı yatan hastalar için % 0,3 olarak bulundu. Vakalar ile K-1 grubu hastaları arasında yaş farkı yoktu ancak K-2’dekilerde yaş ortalaması belirgin şekilde daha ileriydi. APACHE II skoru vakalarda belirgin şekilde daha yüksekti.

ÇADPa vakalarının 19’u öldü (% 25). Buna karşılık K-1 grubunda ölen hasta sayısı sekiz (% 11), K-2 grubunda ölen hasta beş (% 7) idi. Gruplar arası mortalite oranları Pearson testi ile karşılaştırıldığında ÇADPa’nın mortalite ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görüldü (K-1 için $p=0,019$, $RR=0,36$; K-2 için $p=0,002$ $RR=0,35$). ÇADPa grubundaki yüksek mortalitenin doğrudan adı geçen mikroorganizmanın oluşturduğu enfeksiyondan mı yoksa ÇADPa gelişiminde test ettiğimiz diğer faktörlerden mi kaynaklandığı araştırılmadı. Vakalarla kontrol grupları arasında ÇAD gelişimini etkileyebilecek epidemiyolojik faktörlerin farklılıklar gösterdiği görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Vaka ve kontrol hastalarının epidemiyolojik özellikleri

Hasta Özellikleri	ÇADPa	K-1	K-2
Yaş ortalaması (Yıl)	29,8±27,2	29,2±25,9	46,6±24,8
Erkek cinsiyet (%)	59	69	61
APACHE II	9,6	5,2	7,3
Ateş/Nabız (°C/dk)	38,3/111	38,0/108	37,9/96
Mortalite oranı (%)	25	11	7
Başka klinikten transfer sayısı (%)	32	29	15
Ortalama yatış süresi ± SD	90±115	35±52	19±15
Kronik bakım hastası (%)	57	32	28
Birden çok patojen üremesi (%)	36	8	16
Hasta başına ivaziv girişim sayısı	2,9	1,9	2,2
Hasta başına risk faktörü sayısı	5,5	4,2	4,7
Hasta başına altta yatan hastalık sayısı	1,5	1	1,4
Hasta başına antibiyotik sayısı	2,1	1,7	1,4

Vaka ve kontrol gruplarına ait veriler toplam 20 farklı klinikten toplandı. ÇADPa en sık Yanık Ünitesi (% 28), Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi (% 13) ve Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi kliniğinden (% 13) izole edildi. Verilerin toplandığı kliniklerin kendi aralarında dahili klinikler ve cerrahi klinikler şeklinde; yoğun bakım hastaları ve yoğun bakım dışı hastalar olarak sınıflandırılması Tablo 2b’de gösterildi. Buna göre ÇADPa olguları çoğunlukla yoğun bakım ve cerrahi kliniklerde takip edilen hastalardan oluşmaktaydı. Özellikle K-2 kontrol grubundaki hastaların en sık İç Hastalıkları ve Üroloji kliniklerindeki hastalardan oluştukları görüldü (Tablo 2a).

Tablo 2a. ÇADPa, K-1 ve K-2 grubu hastaların kliniklere göre dağılımı ve oranları

Klinikler	ÇADPa Sayı (%)	K-1 Sayı (%)	K-2 Sayı (%)
Yanık Ünitesi	21 (28)	25 (33)	1 (1)
Reanimasyon-YBÜ	10 (13)	4 (5)	5 (7)
Plastik Cerrahi	10 (13)	12 (16)	1 (1)
Pediyatri-YBÜ	10 (13)	0 (0)	0 (0)
Pediyatri Kliniği	0 (0)	5 (7)	7 (9)
Göğüs ve TBC-YBÜ	8 (11)	2 (3)	1 (1)
Üroloji	3 (4)	4 (5)	10 (13)
Genel Cerrahi-YBÜ	2 (3)	3 (4)	6 (8)
Göğüs Cerrahisi	2 (3)	3 (4)	2 (3)
Çocuk Cerrahisi	2 (3)	0 (0)	1 (1)
Dahiliye	2 (3)	0 (0)	19(25)
Nöroloji	2 (3)	0 (0)	3 (4)
Kulak Burun Boğaz	1 (1)	4 (5)	0 (0)
Enfeksiyon Hastalıkları	1 (1)	0 (0)	7 (9)
Ortopedi ve Travmatoloji	1 (1)	7 (9)	4 (5)
Genel Cerrahi	0 (0)	0 (0)	4 (5)
Diğer	0 (0)	6 (8)	4 (5)
Toplam	75 (100)	75 (100)	75 (100)

Tablo 2b. Klinik tiplerine göre hasta gruplarının dağılımı

	ÇADPa	K-1	K-2
Klinik tipleri	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Yoğun Bakım	51 (68)	34 (45)	13 (17)
Yoğun Bakım dışı	24 (32)	41 (55)	62 (83)
Toplam	75 (100)	75 (100)	75(100)
Cerrahi klinikler	42 (56)	60 (80)	31 (41)
Dahili klinikler	23 (31)	11 (15)	39 (52)
Reanimasyon	10 (13)	4 (5)	5 (7)
Toplam	75 (100)	75(100)	75 (100)
Tam yoğun bakım	20 (27)	9 (12)	12 (16)
Ara yoğun bakım	31 (41)	25 (33)	1 (1)
Yoğun Bakım dışı	24 (32)	41 (55)	62 (83)
Toplam	75 (100)	75 (100)	75 (100)

ÇADPa olguları hastaneye en sık yanık yarası (% 45) ve pnömoni (% 19) tanıları ile yatırılmış iken K-1 grubundaki hastalar en sık yanık yarası (% 39) ve cerrahi yara (% 10) tanıları ile, K-2 grubunda bulunanlar ise malignite tanısı ile yatırılmıştı (Tablo 3). Vaka grubunda eşlik eden hastalıklar arasında en sık görülenler yanık yarası (% 44), kronik böbrek yetmezliği (% 16), malignite (% 16) ve nörolojik hastalıklar (% 16) idi. K-1 grubunda en sık eşlik eden hastalık yanık yarası (% 39) iken K-2 grubunda en sık eşlik eden hastalık KBY (% 24) olarak bulundu. ÇADPa olgularına eşlik eden morbidite sayısı kontrol hastalarına göre daha fazla sayıdaydı. ÇADPa grubundaki toplam 114 eşlik eden hastalığa karşılık K-1 grubunda 78 ve K-2 grubunda 108 adet eşlik eden hastalık saptandı (Tablo 4).

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarının birincil yatış tanıları

	ÇADPa	K-1	K-2
Birincil yatış tanısı	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Yanık	34 (45)	30 (40)	1 (1)
Pnömoni	14 (19)	2 (3)	3 (4)
Malignite	12 (16)	3 (4)	11 (15)
Sepsis	11 (15)	2 (3)	2 (3)
Serebrovasküler hastalık	2 (3)	5 (7)	2 (3)
Cerrahi yara	1 (1)	10 (13)	2 (3)
Ürolitiazis	1 (1)	2 (3)	2 (3)
KBY	0 (0)	0 (0)	6 (8)
DM	0 (0)	0 (0)	7 (9)
Diğer	0 (0)	21 (28)	39(52)
Toplam	75 (100)	75 (100)	75 (100)

Tablo 4. Altta yatan hastalıkların gruplara göre dağılımı

Altta yatan hastalık	ÇADPa Sayı (%)	K-1 Sayı (%)	K-2 Sayı (%)
Yanık	33 (44)	29 (39)	1 (1)
KBY	12 (16)	2 (3)	18 (24)
Malignite	12 (16)	3 (4)	11 (15)
Nörolojik	12 (16)	7 (9)	15 (20)
KOAH	10 (13)	3 (4)	9 (12)
DM	6 (8)	2 (3)	12 (16)
Kalp hastalığı	6 (8)	4 (5)	9 (12)
Diğer	23 (31)	28 (37)	33 (44)
Toplam	114	78	108

Vaka ve kontrol gruplarının son altı ayda hastanede ve/veya yoğun bakımda yatış öyküleri ve antibiyotik kullanım oranları arasında belirgin bir fark görülmedi (Tablo 4).

Tablo 5. Son altı ayda hastanede yatış ve antibiyotik kullanım öyküsü

Son altı ayda	ÇADPa	K-1	K-2
Hastanede yatış öyküsü (%)	44	41	57
YBÜ'de yatış öyküsü (%)	17	13	25
Antibiyotik kullanım oranı (%)	87	87	71
Antibiyotik kullanım süresi (gün)	9	6	11

ÇADPa izolasyonu en sık yara ve trakeal aspirat kültürlerinden yapılmıştı (sırasıyla, % 59 ve % 19). ÇAD olmayan *P. aeruginosa* izolatları en sık yaralardan izole edilirken K-2 grubundaki bakteriler ise en sık idrar örneklerinden izole edilmişti (Tablo 6).

Tablo 6. Vaka ve kontrollere ait kültür materyali türü

Kültür yeri	ÇADPa Sayı (%)	K-1 Sayı (%)	K-2 Sayı (%)
Yara	44 (59)	53 (71)	9 (12)
Trakeal aspirat	14 (19)	6 (8)	2 (3)
İdrar	8 (11)	7 (9)	44 (59)
Kan	5 (7)	4 (5)	10 (13)
Diren	4 (5)	5 (7)	10 (13)
Toplam	75 (100)	75 (100)	75 (100)

Vaka grubu hastalarına yapılan invaziv girişimlerin toplamı 218 olmasına karşılık K-1 grubundakilerde bu sayı 143 ve K-2 grubunda 167 idi. Periferik damar yolu kateteri dikkate alınmazsa idrar sondası, mekanik ventilasyon ve nazogastrik sonda en sık yapılan girişimler olarak karşımıza çıkmaktadır.(Tablo 7). Santral venöz kateter, mekanik ventilasyon, entübasyon

ve nazogastrik sondanın ÇADPa olgularında belirgin şekilde daha fazlaydı. ÇADPa vakalarının 21'inde (% 28) mekanik ventilasyon, santral venöz kateter ve foley sonda bir arada idi. Ayrıca vakaların 31'inde (% 37) yüksek invaziv girişim skoru pozitifliği bulunuyordu. Sadece altı vakada bu üç invaziv girişimden her hangi biri bulunmamaktaydı.

Tablo 7. Vaka ve kontrol hastalarına yapılan invaziv girişimlerin dağılımı

İnvaziv girişimler	ÇADPa Sayı (%)	K-1 Sayı (%)	K-2 Sayı (%)
Periferik kateter	66 (88)	57 (76)	67 (89)
Santral venöz kateter	21 (28)	7 (10)	15 (20)
Mekanik ventilasyon	30 (40)	9 (12)	9 (12)
Foley sonda	41 (55)	23 (31)	37 (49)
Entübasyon	5 (7)	0 (0)	1 (1)
Nazogastrik sonda	24 (32)	10 (13)	9 (12)
Gastrostomi	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Göğüs tüpü	1 (1)	2 (3)	3 (4)
Bronkoskopi	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Trekeostomi	8 (11)	5 (7)	3 (4)
BOS drenajı	0 (0)	0 (0)	2 (3)
Eksternal fiksator	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reentübasyon	3 (4)	3 (4)	0 (0)
Cerrahi drenaj	7 (9)	4 (5)	8 (11)
Kalıcı kateter	4 (5)	5 (7)	2 (3)
Yabancı cisim	1 (1)	2 (3)	8 (11)
Diğer	5 (7)	17 (23)	2 (3)
Toplam	218	143	167

Vaka ve K-1 grubunda en sık görülen risk faktörleri H₂ blokeri kullanımı (% 77 ve % 64), uzun süreli hastanede yatış (% 73 ve % 56) ve kan transfüzyonu (% 69 ve % 52) idi. K-2 grubunda ise antibiyotik profilaksisi (% 47) ve önceden hospitalizasyon (% 42) en sık görülen risk faktörleri idi. Ayrıca risk faktör sayısı toplamının ÇADPa olgularında 421, K-1 grubunda 302 ve K-2 grubunda 351 idi (Tablo 8).

Tablo 8. Risk faktörleri ve oranları

Risk faktörleri	ÇADPa Sayı (%)	K-1 Sayı (%)	K-2 Sayı (%)
H ₂ blokeri kullanımı	58 (77)	48 (64)	21 (28)
Uzun süre hospitalizasyon	55 (73)	42 (56)	39 (52)
Kan transfüzyonu	52 (69)	39 (52)	39 (52)
Antibiyotik profilaksi	48 (64)	43 (57)	47 (63)
Önceden hospitalizasyon	33 (44)	30 (40)	42 (56)
Yoğun bakımda yatış	33 (44)	19 (25)	29 (39)
Geçirilmiş cerrahi operasyon	31 (41)	20 (27)	35 (47)
Total parenteral nutrisyon	31 (41)	14 (19)	21 (28)
Birden çok patojen üremesi	27 (36)	6 (8)	12 (16)
60 yaş üstü	19 (25)	12 (16)	32 (43)
Sigara kullanımı	11 (15)	17 (23)	10 (13)
Yara (yanık dışı)	11 (15)	8 (11)	4 (5)
İmmünsüpresif ilaç kullanımı	7 (9)	4 (5)	8 (11)
Üriner inkontinans	5 (7)	0 (0)	12 (16)
Toplam	421	302	351

Son altı ayda ÇADPa grubu hastalarının kullandığı toplam antibiyotik kür sayısı 158 olmasına karşılık K-1 grubunda 123, K-2 grubunda 101 kür antibiyotik kullanılmıştı. Amikasin, karbapenem (imipenem, meropenem), 4. kuşak sefalosporin (sefepim) ve piperasilin/tazobaktam kullanımının ÇADPa olgularında belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Son altı ayda antibiyotik kullanan hasta sayısı ve oranları

Son altı ayda kullanılan antibiyotikler	ÇADPa Sayı (%)	K-1 Sayı (%)	K-2 Sayı (%)
1.kuşak sefalosporin	29 (39)	40 (53)	5 (7)
Meropenem	17 (23)	3 (4)	3 (4)
3.kuşak sefalosporin	16 (22)	15 (20)	29 (39)
Ampisilin/sulbaktam	15 (20)	7 (9)	9 (12)
Gentamisin	15 (20)	16 (21)	5 (7)
İmipenem	12 (16)	2 (3)	1 (1)
Amikasin	11 (15)	5 (7)	2 (3)
Siprofloksasin	10 (13)	12 (16)	20 (27)
4.kuşak sefalosporin	9 (12)	4 (5)	0 (0)
Diğerleri	8 (11)	4 (5)	8 (11)
Glikopeptid	6 (8)	6 (8)	7 (9)
Piperasilin/Tazobaktam	5 (7)	1 (1)	0 (0)
2.kuşak sefalosporin	3 (4)	8 (11)	8 (11)
Toplam	158	123	101

ÇADPa suşlarının tamamı İmipenem, Meropenem ve Aztreonam'a dirençli olmasının yanında Seftriakson'a ve TMP/SMZ'ye % 97 oranında dirençli oldukları görüldü. K-1 grubundaki suşların en sık TMP/SMZ (% 85) ve Seftriakson'a (% 65) direnç gösterdikleri görüldü. K-2 grubunda ise en yüksek direnç Seftriakson (% 53) ve Piperasilin'e (% 53) karşı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Vaka ve kontrol gruplarının antibiyogram sonuçları.

	ÇADPa	K-1	K-2
Antibiyogram sonuçları	Dirençli suş Sayı (%)	Dirençli suş Sayı (%)	Dirençli suş Sayı (%)
Aztreonam	75 (100)	30 (40)	32 (43)
İmipenem	75 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	75 (100)	0 (0)	0 (0)
Piperasilin	72 (96)	15 (20)	40 (53)
Gentamisin	70 (93)	21 (28)	23 (31)
Sefepim	70 (93)	4 (5)	24 (32)
Seftazidim	67 (89)	16 (21)	25 (33)
Amikasin	46 (61)	1 (1)	3 (4)
Siprofloksasin	45 (60)	7 (9)	16 (21)
Toplam suş	75 (100)	75 (100)	75 (100)

ÇADPa grubundaki olguların laboratuvar bulguları büyük oranda kontrol grupların değerleriyle benzerlik göstermekteydi. Ancak C-reaktif proteinin ÇADPa olgularında belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Vaka ve kontrol gruplarına ait laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değerleri	ÇADPa Ortalama	K-1 Ortalama	K-2 Ortalama
Lökosit (mm ³ ,de)	14,9	13,6	11,7
PNL (%)	74,2	69,4	73
Trombosit (mm ³ ,de)	323	311	239
Hematokrit (%)	30,6	33,7	30,8
Hemoglobin (mg/dl)	10,5	11,5	10,5
Sedimentasyon (mm/h)	54	42	52
C-reaktif protein (mg/l)	130	87	88
ALT (U/l)	43	32	27,1
AST (U/l)	37	33	40,5
Glukoz (mg/dl)	128	103	102
Üre (mg/dl)	40	33	66,4
Kreatinin (mg/dl)	0,8	1	2,3
Na (mmol/l)	133	131	135
K (mmol/l)	4,4	4,6	3,9
Total protein (mg/dl)	5,3	6,7	5,9
Albümin (mg/dl)	2,6	2,9	3

ÇADPa gelişimi için risk faktörleri araştırmasında, tek değişkenli ve çok değişkenli analizler her iki kontrol grubu için ayrı ayrı yapıldı. ÇADPa gelişimi için K-1 grubu ile yapılan karşılaştırmada tek değişkenli analizde test edilen değişkenlerden 22'si ÇADPa gelişimi ile anlamlı derecede ilişkili bulundu (Tablo 12a). ÇADPa gelişimi için K-2 grubu ile yapılan karşılaştırmada da test edilen değişkenlerden de 22'si anlamlı derecede ilişkili bulundu (Tablo 12b). Tek değişkenli analizde her iki kontrol grubunda da ortak görülen risk faktörleri tablo 13'te gösterildi.

Tablo 12a. Tek değişkenli analize göre, ÇADPa risk faktörlerinin K-1 grubu ile karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar.

Parametreler	ÇADPa grubu oranları (%)	K-1 grubu oranları(%)	RR (%95 CI)	P değeri
Pnömoni	14/75 (19)	2/75 (3)	0,119 (0,026-0,546)	0,002
Sepsis	11/75 (15)	2/75 (3)	0,159 (0,034-0,746)	0,009
Malignite	12/75 (16)	3/75 (4)	0,219 (0,059-0,810)	0,014
Diyaliz	5/75 (7)	0/75 (0)	0,933 (0,879-0,992)	0,023
Altta yatan hastalık sayısı ≥ 3	10/75 (13)	0/75 (0)	0,867 (0,793-0,947)	0,001
APACHE >10	29/75 (39)	8/75 (11)	0,189 (0,080-0,451)	<0,001
İnvaziv girişim sayısı ≥ 3	31/75 (41)	9/75 (12)	0,194 (0,084-0,446)	<0,001
Santral venöz kateter	21/75 (28)	7/75 (9)	0,265 (0,105-0,669)	0,003
Foley sonda	41/75 (55)	23/75 (31)	0,367 (0,188-0,716)	0,003
Entübasyon	5/75 (7)	0/75 (0)	0,270 (0,112-0,652)	0,002
Mekanik ventilasyon	30/75 (40)	9/75 (12)	0,205 (0,089-0,472)	<0,001
Nazogastrik sonda	24/75 (32)	10/75 (13)	0,327 (0,143-0,745)	0,006
Cerrahi diren süresi >10 gün	29/75 (39)	15/75 (20)	0,400 (0,186-0,861)	0,018
Kültür alınma süresi >10 gün	56/75 (75)	29/75 (39)	0,214 (0,106-0,430)	<0,001
Risk faktör sayısı ≥ 7	31/75 (41)	9/75 (12)	0,194 (0,084-0,446)	<0,001
Kan transfüzyonu	52/75 (69)	39/75 (52)	0,510 (0,263-0,990)	0,046
Üriner inkontinans	5/75 (7)	0/75 (0)	0,933 (0,879-0,992)	0,023
Uzun süre hospitalizasyon	55/75 (73)	42/75 (56)	0,463 (0,233-0,918)	0,026
YBÜ'de yatış	33/75 (44)	18/75 (24)	0,402 (0,200-0,809)	0,01
Birden çok patojen üremesi	27/75 (36)	6/75 (8)	0,155 (0,059-0,403)	<0,001
Kronik bakım hastası	43/75 (57)	24/75 (32)	0,350 (0,180-0,682)	0,002
Karbapenem kullanımı	29/75 (39)	5/75 (7)	0,113 (0,041-0,311)	<0,001
Geçirilmiş cerrahi operasyon	31/75 (41)	20/75 (27)	1,938 (0,974-3,855)	0,58
Cins	44/75 (59)	52/75 (69)	1,593 (0,813-3,120)	0,174
60 yaş üzeri	19/75 (25)	12/75 (16)	0,507 (0,222-1,56)	0,102
Yanık	34/75 (45)	30/75 (40)	0,804 (0,420-1,537)	0,509
H ₂ bloker kullanımı	58/76 (77)	48/75 (64)	0,521 (0,254-10,7)	0,073
Antibiyotik profilaksisi	48/75 (64)	43/75 (57)	0,894 (0,463-1,725)	0,737
Amikasin kullanımı	11/75 (15)	5/75 (7)	0,416 (0,137-1,26)	0,113
1.kusak sefalosporin kullanımı	29/75 (39)	40/75 (53)	1,718 (0,898-3,288)	0,101
3.kusak sefalosporin kullanımı	16/75 (22)	15/75 (20)	0,634 (0,272-1,48)	0,288
4.kusak sefalosporin kullanımı	9/75 (12)	4/75 (5)	0,648 (0,175-2,39)	0,513
Piperasilin/Tazobaktam kullanımı	5/75 (7)	1/75 (1)	0,189 (0,022-1,66)	0,096
Ampisilin/Sulbaktam kullanımı	15/75 (20)	7/75 (9)	0,379 (0,137-1,047)	0,055
Glikopeptid kullanımı	6/75 (8)	6/75 (8)	0,821 (0,239-2,817)	0,754
Siprofloksasin kullanımı	10/75 (13)	12/75 (16)	1,00 (0,39-2,56)	1,00
İmmünsüpresif ilaç kullanımı	7/75 (9)	4/75 (5)	1,832 (0,897-3,565)	0,539
Malignite	12/75 (16)	3/75 (4)	0,219 (0,059-0,810)	0,014
Nörolojik hastalık	12/75 (16)	7/75 (9)	0,524 (0,167-1,67)	0,262

*Kültür alınma süresi >10 gün: Yatışın 10. günden sonra alınan kültürler

Tablo 12b. Tek değişkenli analize göre, ÇADPa risk faktörlerinin K-2 grubu ile karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar.

Parametreler	ÇADPa grubu oranları (%)	K-2 grubu oranları (%)	RR (%95 CI)	P değeri
Pnömoni	14/75 (19)	3/75 (4)	0,182 (0,050-0,661)	0,005
Sepsis	11/75 (15)	2/75 (3)	0,159 (0,034-0,746)	0,009
Yanık	34/75 (45)	1/75 (1)	0,016 (0,002-0,123)	<0,001
APACHE >10	29/75 (39)	14/75 (19)	0,364 (0,173-0,766)	0,007
İnvaziv girişim sayısı ≥3	31/75 (41)	10/75 (13)	0,218 (0,097-0,490)	<0,001
Entübasyon	5/75 (7)	1/75 (1)	0,161 (0,058-0,453)	0,001
Mekanik ventilasyon	30/75 (40)	9/75 (12)	0,205 (0,089-0,472)	<0,001
Nazogastrik sonda	24/75 (32)	9/75 (12)	0,290 (0,124-0,677)	0,003
Cerrahi diren süresi >10 gün	29/75 (39)	17/75 (23)	0,415 (0,198-0,873)	0,019
Kültür alınma süresi >10 gün	56/75 (75)	28/75 (37)	0,202 (0,100-0,407)	<0,001
Risk faktör sayısı ≥7	31/75 (41)	16/75 (21)	0,385 (0,188-0,790)	0,008
Kan transfüzyonu	52/75 (69)	39/75 (52)	0,510 (0,263-0,990)	0,046
Uzun süre hospitalizasyon	55/75 (73)	39/75 (52)	0,416 (0,210-0,824)	0,011
Birden çok patojen üremesi	27/75 (36)	12/75 (16)	0,339 (0,156-0,736)	0,005
Kronik bakım hastası	43/75 (57)	21/75 (28)	0,289 (0,147-0,572)	<0,001
H ₂ bloker kullanımı	58/75 (77)	21/75 (28)	0,114 (0,054-0,239)	<0,001
Amikasin kullanımı	11/75 (15)	2/75 (3)	0,159 (0,034-0,736)	0,009
Karbapenem kullanımı	29/75 (39)	4/75 (5)	0,089 (0,029-0,271)	<0,001
1.kusak sefalosporin kullanımı	29/75 (39)	5/75 (7)	0,113 (0,041-0,314)	<0,001
3.kusak sefalosporin kullanımı	16/75 (21)	29/75 (39)	2,325 (1,129-4,785)	0,021
4.kusak sefalosporin kullanımı	6/75 (8)	0/75 (0)	0,920 (0,861-0,983)	0,012
Piperasilin/Tazobaktam kullanımı	5/75 (7)	0/75 (0)	0,933 (0,679-0,992)	0,023
Ampisilin/Sulbaktam kullanımı	15/75(20)	9/75 (12)	0,52 (0,20-1,32)	0,166
Glikopeptid kullanımı	6/75 (8)	7/75 (9)	1,18 (0,38-3,7)	0,772
Cins	44/75 (59)	46/75 (61)	1,118 (0,581-2,148)	0,739
Hastanede yatış öyküsü	33/75 (44)	43/75 (57)	1,765 (0,923-3,378)	0,085
DM	6/75 (8)	12/75 (16)	1,85 (0,685-4,995)	0,22
Malignite	12/75 (16)	11/75 (15)	0,808 (0,326-2,0)	0,644
KOAH	10/75 (13)	9/75 (12)	1,26 (0,49-3,24)	0,631
KBY	12/75 (16)	18/75 (24)	3,27(0,85-1,6)	0,071
Nörolojik hastalık	12/75 (16)	15/75 (20)	2,14 (0,89-5,19)	0,084
Santral venöz kateter	21/75 (28)	15/75 (20)	0,754 (0,36-1,58)	0,453
Foley sonda	41/75 (55)	37/75 (49)	0,81 (0,25-1,5)	0,513
Trakeostomi	8/75 (11)	3/75 (4)	0,35 (0,01-1,37)	0,117
60 yaş üzeri	19/75 (25)	32/75 (43)	1,96 (0,98-3,94)	0,055
Önceden hospitalizasyon	33/75 (44)	42/75 (56)	1,16 (0,85-3,01)	0,142
Antibiyotik profilaksisi	48/75 (64)	47/75 (63)	0,945 (0,45-1,83)	0,866
YBÜ'de yatış	33/75 (44)	29/75 (39)	0,802 (0,41-1,54)	0,507
İmmünsüpresif ilaç kullanımı	7/75 (8)	8/75 (11)	1,16 (0,39-3,37)	0,785

Tablo 13. Tek değişkenli analize göre her iki kontrol grubu için ortak ÇADPa risk faktörleri ve P değerleri

Parametreler	ÇADPa grubu oranları (%)	K-1 grubu oranları (%)	P değeri (<0,05)	K-2 grubu	P değeri (<0,05)
Pnömoni	14/75 (19)	2/75 (3)	0,002	3/75 (4)	0,005
Sepsis	11/75 (15)	2/75 (3)	0,009	2/75 (3)	0,009
APACHE >10	29/75 (39)	8/75 (11)	<0,001	14/75 (19)	0,007
İnvaziv girişim sayısı ≥3	31/75 (41)	9/75 (12)	<0,001	10/75 (13)	<0,001
Entübasyon	5/75 (7)	0/75 (0)	0,002	1/75 (1)	0,001
Mekanik ventilasyon	30/75 (40)	9/75 (12)	<0,001	9/75 (12)	<0,001
Nazogastrik sonda	24/75 (32)	10/75 (13)	0,006	9/75 (12)	0,003
Cerrahi diren süresi >10 gün	29/75 (39)	15/75 (20)	0,018	17/75 (23)	0,019
Kültür alınma süresi >10 gün	56/75 (75)	29/75 (39)	<0,001	28/75 (37)	<0,001
Risk faktör sayısı ≥ 7	31/75 (41)	9/75 (12)	<0,001	16/75 (21)	0,008
Kan transfüzyonu	52/75 (69)	39/75 (52)	0,046	39/75 (52)	0,046
Uzun süre hospitalizasyon	55/75 (73)	42/75 (56)	0,026	39/75 (52)	0,011
Birden çok patojen üremesi	27/75 (36)	6/75 (8)	<0,001	12/75 (16)	0,005
Kronik bakım hastası	43/75 (57)	24/75 (32)	0,002	21/75 (28)	<0,001
Karbapenem kullanımı	29/75 (39)	5/75 (7)	<0,001	4/75 (5)	<0,001

ÇADPa gelişimi için risk faktörlerini araştırmak için tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler, oluşturulan lojistik regresyon modeline alınarak test edildi (Tablo 14). Her iki grupta ortak bulunan risk faktörleri tabloda (*) ile işaretlendi.

Tablo 14. Çok değişkenli analize göre ÇADPa risk faktörleri

ÇADPa-K-1 Parametreler	RR (% 95 CI)	P değeri (<0,05)	ÇADPa-K-2 Parametreler	RR (% 95 CI)	P değeri (<0,05)
*Karbapenem kullanımı	5,71(1,49-21,9)	0,011	*Karbapenem kullanımı	29,2(1,63-524,2)	0,022
*Kültür alınma süresi >10 gün	4,12(1,50-11,3)	0,006	*Kültür alınma süresi ≥ 10 gün	6,61(1,9-40,4)	0,041
*İnvaziv girişim sayısı ≥3	4,68(1,30-16,8)	0,018	*İnvaziv girişim sayısı ≥ 3	208(7,9-6106,1)	0,002
*Kronik bakım hastası	0,35(0,18-0,68)	0,027	*Kronik bakım hastası	0,28(0,15-0,57)	0,018
Risk Faktör Sayısı ≥ 7	7,41(1,65-33,1)	0,009	Yanık	734(15,5-34545)	0,001
Geçirilmiş cerrahi operasyon	0,83(0,03-0,31)	<0,001	Pnömoni	0,17(0,02-1,15)	0,012
Total parenteral nütrisyon	0,14(0,03-0,69)	0,016	Sepsis	0,35(0,16-3,28)	0,005

TARTIŞMA

Antibiyotik direnci günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.(73) Özellikle direnç gelişiminin kolay olduğu *P. aeruginosa* suşlarında gelişen direnç ciddi bir problemdir. *P. aeruginosa* hastane enfeksiyonlarına sıklıkla yol açmaktadır. Bilindiği üzere ÇADPa suşları; tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ağır hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Tüm dünyada ve ülkemizde birçok hastanede ÇADPa olguları giderek artmaktadır. Ülkemizde 2003–2004 yıllarında yapılan çok merkezli iki çalışmada *P. aeruginosa* suşlarında çoklu antibiyotik direncinin % 40 civarında olduğu bildirilmiştir.(30,74) Bizim çalışmamızda izole edilen *P. aeruginosa* suşları arasında ÇADPa oranı % 44 idi. Bu çalışma, ÇADPa enfeksiyonlarının gelişiminde önemli olan risk faktörlerini ortaya koyan bir çalışmadır ve konunun daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

P. aeruginosa direnç gelişimi açısından ciddiyetle takip edilmelidir. *Pseudomonas*'larda direnç gelişimiyle ilgili son 20 yılda (1985-2005) yapılan çalışmaları inceleyen bir araştırmada; antibiyotik kullanımının ÇADPa seleksiyonunda major risk faktörü olduğu görüldü. Birçok çalışmada özellikle karbapenem ve florokinolon kullanımı en önemli risk faktörleri olarak görülmekteydi. Salgınların kaynağını bulmak için çevre kontaminasyonu dikkatli bir şekilde araştırılınca bunun ÇAD bulaşmasına çapraz kontaminasyonla, ciddi bir şekilde katkı sağladığı görüldü. Moleküler teknikler kullanılarak yapılan epidemiyolojik araştırmalar MDR gelişiminin hem mevcut suşlarda ilaç direnci kazanma hemde çapraz enfeksiyonla dirençli suşların alınması şeklinde olduğunu gösterdi.(21)

P. aeruginosa suşlarında tedavi sırasında direnç gelişiminin kolay olması nedeniyle üzerinde en yoğun çalışılan bakterilerden biridir. Bizim çalışmamız duyarlı *P. aeruginosa* ve ÇAD olmayan diğer Gram negatif bakteri enfeksiyonlarından oluşturulan iki kontrol grubu ile prospektif olarak yapılan az sayıda vaka-kontrol çalışmasından biridir. Çalışmaya tüm yaş gruplarından hastalar alındığından ve ÇADPa ile K-1 hastalarının çoğunun pediatrik yanık hastası olması nedeniyle yaş ortalamaları nisbeten düşük bulunmuştur. ÇADPa vakaları kontrol

grubu hastalarına göre; daha çok invaziv girişim, daha fazla risk faktörü, daha çok antibiyotik kullanımı ile yüksek APACHE skoru ve mortalite oranına sahipti. Bu durum ÇADPa'nın çok sayıda predispozan faktörün olduğu hastalarda gelişen hastane enfeksiyonlarında etken olduğunun göstergesidir.

ÇAD olgularında mortalite konusunda yapılan çalışmalarda Aloush ve ark.(20) mortalite oranını % 21, Cao ve ark.(75) ise % 54 bulmuştur. Her iki çalışmada da ÇADPa'nın mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada ÇADPa vakalarında mortalite % 25 bulundu. Her iki kontrol grubunda Pearson testi ile yapılan analizde ÇADPa'nın mortaliteyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu görüldü (K-1 için $p=0,019$, $RR=0,36$; K-2 için $p=0,002$ $RR=0,35$).

Aloush ve ark. çalışmasında cerrahi girişim yapılmasıyla ÇADPa enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi.(20) Bu çalışmada ÇADPa'nın daha çok Yanık Ünitesi, Cerrahi Klinikler ve Yoğun Bakım Ünitelerinden izole edildiği görüldü. Bu birimlerde takip edilen hastaların, yapılan çok sayıda invaziv girişim nedeniyle sık çapraz kontaminasyona maruz kalmaları ve yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle direnç geliştirmeleriyle açıklanabilir. Bu çalışmada Aloush ve ark.'larının yaptığı çalışmaya benzer olarak cerrahi girişim yapılan hastalarda ÇADPa riski araştırıldı. Sonuç olarak sadece K-1 grubu karşılaştırıldığında, tek değişkenli analizde anlamlı ilişki olduğu görüldü. Ancak bu durum çok değişkenli analizde sebat etmedi ve K-2 grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistik olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

ÇADPa'nın yanık, pnömoni ve sepsisli hastalardan daha sık izole edilmesi bu hastalara sık uygulanan invaziv girişimler ve altta yatan birincil hastalığın ağırlığı ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda ÇADPa en sık yara, idrar kültürü ve solunum sisteminden alınan kültürlerden izole edildiği gösterilmiştir.(5,17,20) Bizim çalışmamızda da ÇADPa'nın aynı şekilde yara, solunum sistemi ve idrar örneklerinde alınan kültürlerden izole edildiği görüldü. ÇADPa'nın yara kültüründen daha sık izole edilmesi, Yanık hastalarının yara enfeksiyonlarına sık yakalanması, bunların *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına olan yatkınlığı ile açıklanabilir. Bu

hastalarda sık gelişen enfeksiyonlar nedeniyle yoğun antibiyotik kullanılması, dirençli suşların ortaya çıkmakta olduğunun bir göstergesi olabailir. Dirençli suşların bu klinikte kolonize olması, hekimler tarafından göz önüne alınmalıdır. Bu hastalarda sıklıkla idrar sondası uygulaması ve mekanik ventilatör kullanılması enfeksiyon riskini artırmaktadır.

Aloush ve ark.(20) yaptıkları çalışmada yüksek invaziv girişim skorunun pozitif olması ile ÇADPa arasında anlamlı ilişki bulmuştur. Özellikle mekanik ventilatörün ÇADPa ile ilişkisi, bu konuda yapılan hemen bütün çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ÇADPa vakalarının % 37'sinde yüksek invaziv girişim skoru (invaziv girişim sayısı ≥ 3) vardı. İstatistiksel olarak her iki kontrol grubunda da yüksek invaziv girişim skoru varlığının ÇADPa gelişiminde anlamlı olduğu görüldü. Bu hastalarda invaziv girişim endikasyonlarının daha iyi konulması ve bu girişimlerin erken sonlandırılması ÇADPa enfeksiyonlarında azalma sağlayabilir. Ayrıca yüksek invaziv girişim skoru olan hastalarda enfeksiyon gelişimini önlemek için başka önlemler almak mümkündür. Bu çalışmada risk faktörlerinin çokluğuyla ÇADPa arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda benzer bir durum ortaya çıktı. Tanımlanan olası risk faktörlerinden yedi ve daha fazlasının birlikteliği ile ÇADPa arasında her iki kontrol grubunda da (K-1 grubunda çok değişkenli analizde de) anlamlı ilişki olması, özellikle çok sayıda risk faktörünün mevcut olduğu hastalarda daha dikkatli olmamız için önemli bir uyarıdır.

Yukarıda bahsedilen meta-analizde de görüldüğü üzere antibiyotik kullanımı (özellikle karbapem ve kinolonlar) ÇADPa gelişimi için en önemli etkenlerdendir.(21) Ancak yapılan çalışmalarda suçlanan antibiyotikler, bunların kullanım süreleri ve yoğunlukları oldukça değişken olarak bulundular. Benzer şekilde üç farklı çalışmada Karbapenem (imipenem) kullanımıyla ÇADPa arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir.(15,75,76) Başka bir çalışmada ise çok değişkenli analizde ÇADPa ile geniş spektrumlu sefalosporinler ve aminoglikozid kullanımı arasında anlamlı ilişki bildirmiş ancak karbapenem kullanımı ile ÇADPa arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığını bildirmiştir.(20) Bizim çalışmamızda K-2 grubu ile yapılan karşılaştırmada, son altı ayda kullanılan antibiyotiklerden

karbapenem, amikasin, sefalosporinler ve piperasilin/tazobaktam kullanımının ÇADPa için anlamlı derecede risk oluşturduğu saptandı. Diğer antibiyotiklerin kullanımı çok değişkenli analizde sebat etmemelerine rağmen, Karbapenem kullanımı çok değişkenli analizde her iki kontrol grubunda da anlamlı bulundu. Bu çalışmaların antibiyotik kullanımını farklı derecede sorumlu tutmaları çalışılan hasta grubu ve çevre şartlarındaki farklılıklarla açıklanabilir.

Bu çalışmada vakalardan izole edilen ÇADPa olguları karbapenem sınıfı antibiyotiklere dirençli oldukları için tedavide bu gruptan ajanların kullanılması mümkün değildir. Bu çalışmadaki ÇADPa suşları incelendiğinde en yüksek duyarlılığın siprofloksasin (% 40) ve amikaseine (% 39) karşı olduğu dikkat çekmiştir. Bu durum hastanemizde ÇADPa enfeksiyonların tedavisinde polimiksin+siprofiloksasin veya polimiksin+aminoglikozid kombinasyonunun kullanılabileceği konusunda hekimlere yardımcı olabilir. Obritsch ve ark.(77) 1966–2005 yıllarını kapsayan dönemde MEDLINE tarafından taranan yayınlardan ÇADPa ile ilgili olanları inceleyen bir derlemede bu olguların tedavilerinde uygun antibiyotik seçeneğin beta-laktam + aminoglikozid veya florokinolon kombinasyonunun olduğunu saptamışlardır. Antibiyotik kullanımının sınırlandırılmasının hayati enfeksiyonları tedavide kullanılabilecek antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemede ne kadar önemli olduğunu anlamak açısından bu sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir.

ÇADPa grubu ve kontrol grupları laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında vaka grubu hastalarında CRP yüksekliği dışında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. CRP'nin belirgin yüksekliği ÇADPa suşlarının daha fazla virulans veya tedaviye dirençli olmasıyla açıklanabilir.

Vaka kontrol çalışmalarının karakteristikleri gereği kontrol grubunun seçimi hayati önem taşır. Biz daha iyi ve güvenilir sonuçlar elde etmek için literatürde önerilen her iki kontrol grubunu da oluşturmayı tercih ettik. Her iki kontrol grubundaki değişkenleri dikkate aldığımızda karbapenem kullanımı, uzun süre hastanede yatış, hastalara yapılan invaziv girişim sayısının fazlalığı ve kronik bakım gerektiren bir hastalığın varlığı istatistik olarak anlamlı risk oluşturmaktadır. Çok değişkenli analizde ÇADPa risk faktörleri ile ilgili yapılan benzer

çalışmalar ile çalışmamız karşılaştırıldığında tartışılmaya değer benzerlikler ve farklılıklar olduğu görülmektedir (Tablo 16).

Tablo 16. Çok değişkenli analize göre ÇADPa risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalar.

Parametreler	Çok Değişkenli Analiz Sonuçları			
	Aloush ve ark. ⁽²⁰⁾ p değeri	Cao ve ark. ⁽⁷⁵⁾ p değeri	Defez ve ark. ⁽¹⁷⁾ p değeri	Bu çalışma p değeri
Uzun süre hospitalizasyon	≤ 0.05			≤ 0.05
İnvaziv girişim sayısı ≥3	≤ 0.05			≤ 0.05
Kronik bakım hastası	≤ 0.05		≤ 0.05	≤ 0.05
Karbapenem kullanımı	≥ 0.05		≤ 0.05	≤ 0.05
Risk faktör sayısı >7				≤ 0.05
Geçirilmiş cerrahi operasyon				≤ 0.05
Total parenteral nütrisyon				≤ 0.05
Yanık				≤ 0.05
Pnömoni				≤ 0.05
Sepsis				≤ 0.05
3.kusak sefalosporin kullanımı	≤ 0.05		≤ 0.05	≥ 0.05
4.kusak sefalosporin kullanımı	≤ 0.05		≤ 0.05	≥ 0.05
Aminoglikozid kullanımı	≤ 0.05			≥ 0.05
Mekanik ventilasyon		≤ 0.05		≥ 0.05
APACHE >10		≥ 0.05	≤ 0.05	≥ 0.05
Birden çok patojen üremesi		≥ 0.05		≥ 0.05
Florokinolon kullanımı		≥ 0.05	≤ 0.05	≥ 0.05
Nazogastrik sonda			≤ 0.05	≥ 0.05
Glikopeptid kullanımı			≥ 0.05	≥ 0.05
Foley sonda			≤ 0.05	≥ 0.05
Başka klinikten transfer			≤ 0.05	≥ 0.05

Genel durumu kötü, çok sayıda riskli durum taşıyan kronik bakım hastalarının uzun süreli hospitalizasyonu, bu hastalara fazla sayıda invaziv girişim yapılması ve özellikle karbapenem grubu antibiyotikler başta olmak üzere yoğun antibiyotik baskısı altında tutulan hastalarda ÇADPa enfeksiyonlarının geliştiği, tüm çalışmalarda dikkat çekici olmuştur.

Çalışmamızın önemli eksikliklerinden biri ÇADPa suşları toplanmasına rağmen, maddi imkansızlıklar nedeniyle epidemiyolojik analiz için moleküler tiplendirme yapılamamış olmasıdır.

SONUÇ

ÇADPa enfeksiyonları dünya genelinde önemli ve yaygın bir sağlık sorunu haline gelmiştir. *P. aeruginosa*, birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençlidir. Ayrıca yüksek oranda kazanılmış direnç geliştirebilme yeteneğine de sahiptir. Tüm dünyada bakterinin antibiyotiklere karşı geliştirdiği kazanılmış direnç oranları giderek artmaktadır. ÇADPa; tedavisi güç, yüksek morbidite-mortalite riskine sahip, uzun süreli hastanede yatış ve yüksek tedavi maliyeti ile sonuçlanan ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ÇADPa enfeksiyonlarında risk faktörleri değişken olmakla beraber; genel durumu kötü olan kronik bakım hastalarının uzun süreli hastanede yatışı, bu hastalarda yoğun antibiyotik kullanımı ve fazla sayıda invaziv girişim yapılması riskli durumlar olarak tanımlanmıştır.

ÇADPa enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri sınırlıdır. Hastanemizde siprofiloksasin (% 40 duyarlı) ve amikasin (% 39 duyarlı) en duyarlı antibiyotiklerden olduğundan kombinasyon tedavisinde bir seçenek olabilir.

ÇADPA enfeksiyonlarında yeni üretilen antibiyotiklere ihtiyaç vardır. Önümüzdeki yıllarda klinik gelişmeler yeni düzenlemeler yapılmasını zorunlu hale getirecektir. ÇADPa enfeksiyonlarını azaltmak amacıyla; olası risk faktörlerini taşıyan hastaların yakın takibi, hastane enfeksiyon kontrol önlemlerinin eksiksiz uygulanması, iyi bir hastane enfeksiyonu sürveyans programı ile verilerin geri bildirimi, ÇADPa insidansını azaltabilir. Ayrıca unutulmaması gereken bir konu da, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında uygun olmayan tedavilerin verilmemesidir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: *Pseudomonas aeruginosa*, birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençli olup yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilir. Gelişen dirençlerin bir araya gelmesi ve antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimi, “çoklu antibiyotik dirençli” *P. aeruginosa* (ÇADPa) sorununu ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde yatan hastalarda ÇADPa enfeksiyonlarının risk faktörleri araştırıldı.

Materyal ve Metot: Dicle Üniversitesi Hastanesinde ÇADPa enfeksiyonu için risk faktörlerini belirlemek amacıyla prospektif olarak vaka-kontrol çalışması yapıldı. Hastalara, klinik örneklerden ÇADPa izole edilen bakterilerin kaydedilmesi ile ulaşıldı. ÇADPa ile hastane enfeksiyonu gelişen hastalar vaka grubu olarak alındı. İki farklı kontrol grubu oluşturuldu. Her vakadan sonra gelen uygun ilk hasta kontrol grubuna dahil edildi. Birinci kontrol grubunda (K-1) çoklu antibiyotik direnci olmayan *P. aeruginosa* suşları vardı. İkinci kontrol grubuna (K-2) ise çoklu antibiyotik direnci olmayan Gram negatif bakterilerin yaptığı hastane enfeksiyonları alındı. Vaka ve kontrol hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve muhtemel ÇADPa risk faktörleri kaydedildi. ÇADPa suşlarının antibiyotik duyarlılıkları “Disk Diffüzyon Testi” (Oxoid) ile doğrulandı. ÇADPa gelişimi için risk faktörü olabilecek değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile test edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarda yaş ortalamaları vakaların $29,8 \pm 27,2$ yıl, K-1’de $29,2 \pm 25,9$ yıl, K-2’de $46,6 \pm 24,8$ yıl idi. Vakaların % 59’u, K-1’in % 69’u, K-2’nin % 61’i erkekti. Tek değişkenli analizde her iki grupta da çok sayıda değişken risk faktörü olarak görülmektedir. Çok değişkenli analize göre K-1 ile karşılaştırıldığında anlamlı olan risk faktörleri; Karbapenem kullanımı ($p<0,011$; $RR=5,71$), uzun süreli hospitalizasyon ($p<0,006$; $RR=4,12$), İnvaziv girişim sayısı ≥ 3 ($p<0,018$; $RR=4,68$), Kronik bakım hastası ($p<0,027$; $RR=0,35$), Risk faktör sayısı ≥ 7 ($p<0,009$; $RR=7,41$), Geçirilmiş cerrahi operasyon ($p<0,001$; $RR=0,83$) ve Total parenteral nütrisyon ($p<0,016$; $RR=0,14$) idi. Çok değişkenli analize göre K-2 ile karşılaştırıldığında ise anlamlı risk faktörleri; Karbapenem kullanımı ($p<0,022$; $RR=29,2$),

uzun süreli hospitalizasyon ($p<0,041$; $RR=6,61$), İnvaziv girişim sayısı ≥ 3 ($p<0,002$; $RR=208$), Kronik bakım hastası ($p<0,018$; $RR=0,28$), Yanık ($p<0,001$; $RR=734$), Pnömoni ($p<0,012$; $RR=0,17$) ve Sepsis ($p<0,005$; $RR=0,35$) olarak bulundu.

Sonuç: ÇADPa ciddi bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Özellikle hastanede uzun süre yatan, çok sayıda invaziv girişim yapılan, uzun süreli antibiyotik (özellikle karbapenem) kullanımı olan ve çok sayıda başka hastalığı olanların ÇADPa gelişimi açısından dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

EVALUATION OF RISK FACTORS FOR NOSOCOMIAL MULTIDRUG RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* INFECTIONS

Introduction and Aims: *Pseudomonas aeruginosa* causes serious infections that leads high mortality and morbidity and has intrinsic resistance to multidrug. Acquired resistance and cross-resistance between antimicrobials lead to Multidrug resistant *P. aeruginosa* (MDR-Pa) problem. In this study, the risk factors of MDR-Pa were evaluated.

Material and method: A prospective case-control study was done for evaluation of risk factors of MDR-Pa infections at Dicle University Hospital. The patients were found surveillance of laboratory results that isolated MDR-Pa. The case group was formed from patients with a nosocomial MDR-Pa infection. Two different control groups were structured. The following patients from each case were entered into the control group. The first control group (C-1) was consisted of the patients with non-MDR-Pa infections. The second control group (C-2) was consisted of the patients with non-MDR gram negative bacterial infections. The epidemiological features, laboratory findings and possible risk factors for MDR-Pa of cases and controls were recorded using a standardized data form. The susceptibility of *P. aeruginosa* strains were confirmed using 'disc diffusion test' (Oxoid). The possible risk factors for MDR-Pa acquisition were analyzed with univariate and multivariate logistic regression tests.

Results: The mean age was 29.8 ± 27.2 -years for the cases, 29.2 ± 25.9 -years for C-1 and 46.6 ± 24.8 -years for C-2. The ratio of men was 59% in the cases, 69% in the C-1 and 61% in C-2. In the multivariate analyses comparing C-1 group the following variables were found: Use of carbapenem ($p < 0,011$; $RR=5,71$), long time hospitalization ($p < 0,006$; $RR=4,12$), number of invasive procedure ≥ 3 ($p < 0,018$; $RR=4,68$), Chronic care patients ($p < 0,027$; $RR=0.35$), number of risk factor ≥ 7 ($p < 0,009$; $RR=7,41$), Previous surgical intervention ($p < 0,001$; $RR=0,83$) and Total parenteral nutrition ($p < 0,016$; $RR=0,14$). In the multivariate analyses comparing C-2 group the following variables were found: Use of carbapenem ($p < 0,022$; $RR=29,2$), long time

hospitalization ($p<0,041$; $RR=6,61$), number of invasive procedure ≥ 3 ($p<0,002$; $RR=208$), Chronic care patients ($p<0,018$; $RR=0.28$), Burn ($p<0,001$; $RR=734$), Pneumonia ($p<0,012$; $RR=0,17$) and Sepsis ($p<0,005$; $RR=0,35$)

Conclusion:

MDR-Pa is a serious healthcare problem in many hospitals. Particularly the patients should be followed carefully if the followings are available: long time hospitalization, multiple invasive procedures, antimicrobial drug use (especially carbapenem) and multiple co-morbidities.

KAYNAKLAR

1. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th edition, Elsevier, Philadelphia. 2002; 2: 2310–2335.
2. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Gram-Negative Bacilli and Coccobacilli. In: Diagnostic Microbiology. 11th edition, Mosby, Missouri. 2002; 384–398.
3. Zarakoğlu P. Gram-Negatif Bakterilerin Temel Mikrobiyolojik Özellikleri ve Sınıflandırılması. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. ed. Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2004;17–19.
4. Nouer SA, Nucci M, De-Oliveira MP, Pellegrino FLPC, Moreira BM. Risk Factors for Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing SPM Metallo-B-Lactamase. Antimicrob. Agents Chemother 2005;49: 3663–3667.
5. Akıncı E, Çolpan A, Bodur H, Balaban N, Erbay A. Risk factors for ICU-acquired imipenem-resistant Gram-negative bacterial infections. Journal of Hospital Infection 2005; 59: 317–323
6. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of PER-I extended-spectrum beta-laktamase. BMC Infectious Diseases 2006; 6:52.
7. Falagas ME, Koletsi PK, Kopterides P, Michalopoulos A. Risk Factors for Isolation of Strains Susceptible Only to Polymyxin among Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. Antimicrob. Agents Chemother 2006;50: 2541–2543.
8. Akalın H. Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler. Doğanay M, Ünal S. ed. Hastane İnfeksiyonları.1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2003; 269–287.
9. Wilson W, Dockrell D. *Pseudomonas aeruginosa*. Wilson WR, Sande MA. ed. Current İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi kitabı. Çeviri: Dündar İH. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2004;3: 567–580.

10. Vahaboğlu H, Akhan SÇ. *Pseudomonas aeruginosa* ve Diğer *Pseudomonas* Türleri. Willke TA, Söyletir G, Doğanay M. ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı, Nobel Tıp kitabevleri İstanbul, 2002; 2: 1608–1624.
11. Ohara T, Kouichi I. Significance of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization of the Gastrointestinal Tract. *Internal Medicine* 2003;42: 1072–1076.
12. Ohl CA, Matthew P. *Pseudomonas aeruginosa* and Related Bacteria. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. eds. *Infectious Diseases: 3th ed*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004:1703–1717.
13. Dalkılıç E, Güdücüoğlu H. *Pseudomonas*. Cengiz AT. ed. *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. 1. baskı, Güneş kitabevi, Ankara. 2004;517–527.
14. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH. et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Critical Care Medicine* 1999; 27; 887–892.
15. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulus G, Samore MH. Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of Risks Associated with Different Antipseudomonal Agents. *Antimicrob. Agents Chemother* 1999;43: 1379–1382.
16. Geyik MF, Hosoglu S, Ayaz C, Celen MK, Ustun C. Nosocomial Infection Rates: Nine Year Experience. The First International Congress of Central Assia Infectious Diseases, Program and Abstract Book. Bishkek-Kyrgyzstan. October 30-November 02, 2006; P41: 88–89.
17. Defez C, Fabbro PP, Bouziges N, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *Journal of Hospital Infection* 2004; 57: 209–216.
18. Hsu DI, Okamoto MP, Murthy R, Wong-Beringer A. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for acquisition and impact on outcomes. *J Antimicrob. Chemother* 2005;55: 535–541

19. Kaye KS, Kanafani ZA, Dodds AE, et al. Differential Effects of Levofloxacin and Ciprofloxacin on the Risk for Isolation of Quinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob. Chemother 2006;50: 2192–2196.
20. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. Antimicrob. Agents Chemother 2006;50: 43–48
21. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. Journal of Hospital Infection 2006; 64: 7–15.
22. Giamarellos-Bourboulis EJ, Papadimitriou E, Galanakis N, et al. Multidrug resistance to antimicrobials as a predominant factor influencing patient survival. International Journal of Antimicrobial Agents 2006; 27: 476–481.
23. Akalın H. *Pseudomonas aeruginosa* İnfeksiyonlarının Tedavisi. KLİMİK Dergisi 2007; 20: 208–214.
24. Paterson DL. The Epidemiological Profile of Infections with Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter species*. Clin Infect Dis 2006; 43: 43–48.
25. Falagas ME, Kasiakou SK. Correct use of term ‘‘pan-drug-resistant’’ (PDR) Gram-negative Bacteria. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 1049–1050.
26. Saiman L, Mehar F, Niu WW, et al. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. Clin. Infect. Dis. 1996; 23: 532–537.
27. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, et al. Clinical importance of extended-spectrum B-laktamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. J. Med. Microbiol 2001; 50: 642–645.
28. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and Economic Outcomes of Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Arch Intern Med. 1999; 159: 1127–1132.

29. David M. Multiple Mechanism of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? Clinical Infectious Diseases 2002; 34: 634–640.
30. Gülay Z. Gram negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci: 2003–2004 Tütkiye Haritası. AMKEM Derg. 2005; 19: 66–77.
31. Berezin BB. *Pseudomonads* and Miscellaneous Gram-negative Bacilli. In: Armstrong D, Cohen J. eds. Infectious Diseases. 1 th published, Mosby, London. 1999;2: section 8, chapter 18.1–18.2
32. Bruckner DA, Colonna P. Nomenclature for Anaerobic and Facultative Bacteria. Clin Infect Dis 1995; 21: 263–272.
33. Bilgehan H. Fermantasyon Yapmayan Gram Olumsuz Bakteriler. ed. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 3. baskı, Barış Yayınları Fakülteler kitabevi, İzmir 2002; 465–474.
34. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, et al. Surveillance for Antimicrobial Susceptibility among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from Hospitalized Patients in the United States, 1998 to 2001. Antimicrob. Agents Chemother 2003; 47: 1681–1688.
35. Kinoshita M, Sawabe E, Okamura N. Concept of Segmentation in Nosocomial Epidemiology: Epidemiological Relation among Antimicrobial-resistant Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Infection 1997; 35: 269–276.
36. Zenone T, Souillet G. X-linked agammaglobulinemia presenting as *Pseudomonas aeruginosa* septicemia. Scand J Infect Dis 1996; 28: 417–418.
37. Gallant JE. Ko AH. Cavitary pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996; 22: 671–682.
38. Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, et al. Role of pili in adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to mammalian buccal epithelial cells. Infect Immun 1980; 29: 1146–1151.

39. Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, Bass JA. Role of salivary protease activity in adherence of gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. *J Clin Invest* 1981; 68: 1435–1440.
40. Ramphal R, Small PM, Shands JW Jr, et al. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheal cells injured by influenza infection or by endotracheal intubation. *Infect Immun* 1980; 27: 614–619.
41. Ramphal R, McNiece MT, Polack FM. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to the injured cornea: A step in the pathogenesis of corneal infections. *Ann Ophthalmol* 1981; 13: 421–425.
42. Sobel JD, Vardi Y. Scanning electron microscopy study of *Pseudomonas aeruginosa* in vivo adherence to rat bladder epithelium. *J Urol* 1982; 128: 414–417.
43. Boyd A, Chakrabarty AM. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Role of the alginate exopolysaccharide. *J Ind Microbiol* 1995; 15: 162–168.
44. Kolter R, Losick R. One for all and all for one. *Science*. 1998; 280: 226–227.
45. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, et al. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998; 280: 295–298.
46. Anwar H, Strap JL, Chen K, Costerton JW. Dynamic interactions of biofilms of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* with tobramycin and piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1208–1214.
47. Lutz F, Xiong G, Jungblut R, et al. Pore-forming cytotoxin of *Pseudomonas aeruginosa*: The molecular effects and aspects of pathogenicity. *Antibiot Chemother* 1991; 44: 54–58.
48. Scharmann W. Cytotoxic effects of leukocidin from *Pseudomonas aeruginosa* on polymorphonuclear leukocytes from cattle. *Infect Immun* 1976; 13: 836–843.
49. Grimminger F, Walmrath D, Walter H, et al. Induction of vascular injury by *Pseudomonas aeruginosa* cytotoxin in rabbit lungs is associated with the generation of

- different leukotrienes and hydroxyeicosatetraenoic acids. *J Infect Dis* 1991; 163: 362–370.
50. Kanthakumar K, Taylor G, Tsang KW, et al. Mechanisms of action of *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin on human ciliary beat in vitro. *Infect Immun* 1993; 61: 2848–2853.
51. Ras GJ, Anderson R, Taylor GW, et al. Proinflammatory interactions of pyocyanin and 1-c hydroxyphenazine with human neutrophils in vitro. *J Infect Dis* 1990; 162: 178–185.
52. Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg AB, et al. An Outbreak of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Associated with Increased Risk of Patient Death in an Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 441–446.
53. Srinivasan A, Wolfenden LL, Song X, et al. An Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Infections Associated with Flexible Bronchoscopes. *N Engl J Med* 2003; 348: 221–227.
54. Berrouane UF, McNutt LA, Buschelman BJ, et al. Outbreak of Severe *Pseudomonas aeruginosa* Infections Caused by a Contaminated Drain in a Whirlpool Bathtub. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1331–1337.
55. Iannini PB, Claffey T, Quintiliani R. Bacteremic *Pseudomonas* Pneumonia. *JAMA* 1974; 230: 558–561.
56. Korvick JA, Peacock JE Jr, Muder RR, Yu VL. Addition of Rifampin to Combination Antibiotic Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Prospective Trial Using the Zelen Protocol. *Antimicrob. Agents Chemother* 1992; 36: 620–625
57. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005; 49: 1306–1311.
58. Yardy GW, Cox RA. An Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Infections Associated with Contaminated Urodynamic Equipment. *J Hosp Infect* 2001; 47: 60–63.

59. Huminer D, Siegman-Igra Y, Morduchowiez G, Pitlik SD. Ecthyma Gangrenosum without Bacteremia: Report of Six Cases and Review of the Literature. Arch Inten Med 1987; 147: 299–301.
60. Donnelly JP, Horrevorts AM, Sauerwein RW, De Pauw BE. High-dose Meropenem in Meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa* (Letter). Lancet 1992; 339: 1117.
61. Reyes MP, Lerner AM. Current problems in the treatment of infective endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1983; 5: 314–321.
62. Campana S, Taccetti G, Ravenni N, et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cystic fibrosis center. Journal of Cystic Fibrosis 2004; 3: 159–163.
63. Chakravarti D, Tyagi N. Pyrexia Simulating that of Enteric Fever by *Pseudomonas pyocyaneus* in Children. Ind Med Gaz 1937; 72: 367–372.
64. Dold H. On Pyocyaneus Sepsis and Intestinal Infections in Shanghai due to *Bacillus pyocyaneus*. Chin Med J 1918; 32: 435–444.
65. Mendelson MH, Gunman A, Szabo S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994; 18: 866–895.
66. Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th edition, Elsevier, Philadelphia. 2005; 2: 2587–2615.
67. Stein A, Raoult D. Colistin: An antimicrobial for the 21st century? Clin Infect Dis 2002; 35: 901–902.
68. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, ve ark. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Antibiyotik Direnci ve Karbapenemlere Dirençli Suşlar için Meropenemin MİK Değerleri. ANKEM Derg. 2004; 18: 28–31.

69. Linden PK, Kusne S, Coley K, et al. Use of Parenteral Colistin for the Treatment of Serious Infection Due to Antimicrobial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 154–160.
70. Hancock REW. Resistance Mechanism in *Pseudomonas aeruginosa* and Other Nonfermentative Gram-Negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27: 93–99.
71. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. National Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Obtained from Intensive Care Unit Patients from 1993 to 2002. *Antimicrob. Agents Chemother* 2004; 48: 4606–4610.
72. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128–140.
73. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470–485.
74. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1433–1437.
75. Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M. Risk faktors and clinic outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomaonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect* 2004; 57: 112–118.
76. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem coralates with B-laktam resistance in *Pseudomaonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002; 46: 2920–2925.
77. Obritsch MD, Fish DN, Maclaren R, Jung R. Nosocomial infetions due to multidrug-resistance *Pseudomaonas aeruginosa*: Epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1353–1364.