

---

# Antipseudomonal Antibiyotiklerin Kistik Fibrozis Olgularından İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarına İn Vitro Etkinliği

Burçin ŞENER, Sevtap ARIKAN, Ayfer GÜNALP

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

*Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı pulmoner infeksiyonlar kistik fibrozis olgularında morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli etkenlerdendir. Dirençli *P. aeruginosa* suşları tedavide ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde izlenen kistik fibrozis olgularından izole edilen 140 adet *P. aeruginosa* suşunun amikasin, siprofloksasin, seftazidim ve imipenem için MIC ve MBC değerleri NCCLS önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemleriyle belirlenmiştir. Saptanan MIC<sub>50</sub>/MBC<sub>50</sub> oranları amikasin için 8/16, siprofloksasin için 0.5/2, seftazidim için 8/32, imipenem için 4/64'dür. Çalışılan suşların %50'si MIC değerlerine göre tüm antibiyotiklere duyarlı iken, MBC değerleri dikkate alındığında suşların %50'si sadece amikasin ve siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Bu sonuçlar gözönüne alındığında özellikle kistik fibrozis olguları gibi konakçı savunma mekanizmalarında yetersizlik olup, bakterisidal tedaviye gereksinim duyan olgularda MIC düzeyinin yanı sıra MBC düzeyinin de belirlenmesinin, etken olan *P. aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılığını saptamada faydalı olacağı öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, Antibiyotik duyarlılığı

## SUMMARY

### The In-Vitro Activity of Some Antipseudomonal Antibiotics Against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Cystic Fibrosis Patients

Pulmonary infections due to antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* are important problem affecting the morbidity and mortality in cystic fibrosis patients. Hundred and forty isolates of *P. aeruginosa* from the cystic fibrosis patients followed in our hospital, were tested for antimicrobial susceptibility against amikacin, ciprofloxacin, ceftazidime and imipenem by the microbroth dilution technique recommended by NCCLS. The MIC<sub>50</sub>/MBC<sub>50</sub> ratios were as follows: amikacin 8/16, ciprofloxacin 0.5/32, ceftazidim 8/32, imipenem 4/64. On the basis of the MIC values, 50% of the strains were found to be susceptible to all of the antibiotics tested. However, when MBC values were taken into consideration, 50% of the strains were susceptible to only amikacin and ciprofloxacin. These data indicate that besides MIC determinations, MBC determinations seem to be necessary especially in patients with impaired host defense mechanisms, such as cystic fibrosis patients.

Key Words: *Pseudomonas aeruginosa*, Antibiotic susceptibility

*Pseudomonas aeruginosa* kistik fibrozis olgularının balgam örneklerinden en sık izole edilen patojendir<sup>[1,2]</sup>. *P. aeruginosa*'ya bağlı solunum yolu kolonizasyonlarının veya pulmoner alevlenmelerin zamanında ve etkin olarak tedavi edilmesi bu olguların morbidite ve mortalitelerini önemli ölçüde etkilemektedir<sup>[2,3]</sup>. Günümüzde etkin antipseudomonal tedavi ajanları arasında geniş spektrumlu penisilinler, aminoglikozidler, antipseudomonal sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve florokinolonlar sayılmaktadır<sup>[4]</sup>. *P. aeruginosa* suşlarında bu antibiyotiklere karşı gittikçe artan oranda direnç saptanmakta, bu durum da tedavide sorun yaratmaktadır<sup>[3]</sup>.

Savunma mekanizmaları yeterli olan kişilerde antibiyotik tedavisi ile bakterilerin üremesi inhibe edilip, bakteriler doğal savunma mekanizmaları ile organizmadan eradike edilebilmektedir. Bu olgularda tedavide kullanılan antibiyotiklerin MIC (minimum inhibitory concentration) değerlerinin bilinmesi tedaviye verilecek yanıtın belirlenmesinde genellikle yeterli olmaktadır. Ancak kistik fibrozis gibi doğal savunma mekanizmaları yetersiz olan olgularda sadece MIC değerlerinin belirlenmesi yeterli olmayabilmekte, MBC düzeyinin (minimum bactericidal concentration) belirlenmesi de gerekebilmektedir<sup>[5]</sup>. Bu çalışmada kistik fibrozis olgularından izole edilen *P. aeruginosa* suşların da bazı antipseudomonal antibiyotiklerin MIC ve MBC değerlerinin karşılaştırılması ve bu olgularda saptanan pseudomonal infeksiyonların tedavisine ışık tutulması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

### Bakteri Suşları

Ocak 1994-Ocak 1997 tarihleri arasındaki üç yıllık izlem süresinde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü'nde izlenen 92 kistik fibrozis olgusunun 76'sından izole edilen toplam 140 adet *P. aeruginosa* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Suşlar, %5 koyun kanlı agar ve EMB (Eosin Methylene Blue) agarda üreyen *Pseudomonas* şüpheli kolonilerin standart mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanması sonucu elde edilmiştir<sup>[6]</sup>. Bir olgunun aynı kültüründen ayrıştırılan farklı koloni morfoloju tipindeki *P. aeruginosa* suşları ayrı suşlar olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Farklı koloni morfoloju tipindeki bu suşlar da *P. aeruginosa* olarak tiplendirilmiştir. Suşların koloni morfoloju tipini belirlemek için 24-48 saat 37°C'de üremeyi takiben koloni özellikleri incelenerek S (smooth), R (rough), M (mucoid), G (gelatinous), SR (*Enterobacter benzeri*) ve D (dwarf) koloni şeklinde tanımlanmıştır<sup>[7]</sup>. Antibiyotik duyarlılık testleri uygulanana dek suşlar, -30°C'de %20 gliserollü buyyonda saklanmıştır.

### Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Çalışmaya dahil edilen suşların amikasin, siprofloksasin, seftazidim ve imipenem karşı MIC değerleri NCCLS önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmış ve NCCLS M7-A3 kriterleri gözönüne alınarak sonuçlar değerlendirilmiştir<sup>[8]</sup>. Kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 çalışmaya dahil edilmiştir. Siprofloksasin 0.06-32 µg/mL, diğer antibiyotikler ise 0.5-256 µg/mL konsantrasyonlarda çalışılmıştır.

Minimum bakterisidal konsantrasyon, MIC plaklarında üremenin gözlenmediği tüm çukurlardan ve ayrıca kontrol amacıyla üremenin gözlemediği ilk çukurdan 10 µL örnek alınıp %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agara inoküle edilerek belirlenmiştir. Bir gecelik inkübasyonu takiben koloni sayısı belirlenip, 9 ve daha az koloninin gözlemediği en düşük konsantrasyon MBC olarak kabul edilmiştir<sup>[5]</sup>.

Duyarlı ve orta derecede duyarlı suşlar birlikte değerlendirilmiştir. NCCLS önerilerine göre alınan "breakpoint" değerleri şu şekildedir; amikasin 16 µg/mL, siprofloksasin 2 µg/mL, seftazidim 16 µg/mL, imipenem 8 µg/mL<sup>[8]</sup>.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 76 olgunun 42'sinde üç yıllık izlem süresince alınan farklı zamanlı örneklerde tek bir morfolojik tipte *P. aeruginosa* üremiş ve bunlar aynı suş olarak kabul edilip, bu suşlardan biri örnek olarak seçilip in vitro duyarlılık çalışmasına alınmıştır. Kalan 34 olgudan ise izlem süresince birden fazla morfolojide *P. aeruginosa* izole edilmiş ve hasta başına her morfolojiden birer suş seçilerek, toplam 98 suş da bu şekilde çalışmaya alınmıştır. Bir hastadan aynı anda iki veya üç farklı morfolojide *P. aeruginosa* suşu izole edildiğinde bu suşlar sadece morfolojik özelliklerine dayandırılarak farklı suşlar olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen *P. aeruginosa* suşları arasında en sık saptanan morfolojiler M (%34.14), SR (%29.29), R (%16.43), S (%12.14), G (%5)'dir. D tipi koloni morfolojisi saptanmamıştır. Morfolojilerin antibiyotik duyarlılığı ile ilişkisi bu çalışma kapsamına alınmamıştır. Ancak çalışmamız sırasında aynı anda farklı morfolojide *P. aeruginosa* suşu izole edilen olgularda, bu farklı izolatların bir veya birden fazla antibiyotiğe olan direnç durumunun farklılık gösterdiği de görülmüştür. Örneğin M.D. isimli hastanın M koloni morfolojisi tüm antibiyotiklere duyarlı iken, SR morfolojisi seftazidim, imipenem dirençli, diğerlerine duyarlı, R morfolojisi ise sadece amikasin duyarlı, diğerlerine dirençli bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 140 *P. aeruginosa* suşunun MIC değerlerine göre 22'si (%15.71) amikasin, 31'i (%22.14) siprofloksasine, 45'i (%32.14) seftazidime ve 37'si (%26.42) imipeneme dirençli bulunmuştur. Suşların duyarlılık durumları MBC sonuçlarına göre değerlendirildiğinde amikasin direnci %39.28, siprofloksasin direnci %36.42, seftazidim direnci %55.71 ve imipenem direnci %45 olarak saptanmıştır. Çalışılan antibiyotikler için belirlenen MIC ve MBC konsantrasyonları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışılan antibiyotiklerin MIC<sub>50</sub> değerleri dikkate alındığında, dört antibiyotik için de bu değerlerin duyarlılık sınırında olduğu, MBC<sub>50</sub> değerlerine bakıldığında ise seftazidim ve imipenemin dirençli kategorisinde olduğu dikkati çekmektedir. Ancak MIC<sub>90</sub> ve MBC<sub>90</sub> değerlerine göre tüm antibiyotikler dirençli kategorisinde olup, MIC ve MBC'ler arasında direnç oranı yönünden bir fark görülmemektedir.

MBC değerine göre dirençli bulunan suşların bir kısmı MIC değerine göre de dirençli bulunmuş, diğer kısmı ise MIC değerine göre duyarlı olup, MBC sözkonusu olduğunda dirençli kategorisine giren suşlardır. Bu şekilde duyarlı kategorisinden dirençli kategorisine geçen suşların oranı Tablo 2'de verilmiştir.

MIC'e göre duyarlı kategorisinden MBC'ye göre dirençli kategorisine geçen suşların oranına bakıldığında, bu geçişin en yüksek oranda seftazidim için görüldüğü saptanmıştır.

## TARTIŞMA

*P. aeruginosa*'ya bağlı kronik solunum yolu enfeksiyonları kistik fibrozis olgularında ciddi problemler yaratmaktadır. Antipseudomonal ajanlarla tedavi, klinik semptomlarda bir iyileşmeye sebep olsa da etken olan *P. aeruginosa* suşu nadiren eradike edilebilmektedir<sup>[9-12]</sup>. Genelde *P. aeruginosa* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılık sonuçları ile uygulanan tedavinin klinik başarısı arasında bir uyumsuzluk görülmektedir<sup>[3,13]</sup>. İn vitro koşullarda suşların duyarlılık durumunu belirleyen, o suş için saptanan MIC değeridir. Ancak bir antimikrobiyal ajanın tedavi etkinliğinde konağa ait bazı kriterler de önem kazanmaktadır<sup>[14]</sup>. Kistik fibrozis olguları gibi savunma mekanizmalarında bozukluk olduğu durumlarda MBC değerinin bilinmesinin tedaviyi yönlendirmesi bakımından yararı olabilir, çünkü MBC direkt olarak bakterinin öldürülmesi için gerekli olan antibiyotik konsantrasyonunu gösterir. Bilindiği gibi bir enfeksiyon ajanının organizmadan temizlenebilmesi için enfeksiyon bölgesinde antimikrobiyal ajanın konsantrasyonu en

**Tablo 1. Antipseudomonal antibiyotiklerin *P. aeruginosa* izolatlarına (n= 140) karşı MIC ve MBC değerleri**

| Antibiyotik    | MIC <sub>50</sub> * | MIC <sub>90</sub> * | MIC* Dağılımı | MBC <sub>50</sub> * | MBC <sub>90</sub> * | MBC* Dağılımı |
|----------------|---------------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------------|---------------|
| Amikasin       | 8                   | 32                  | ≤ 0.5 - 256   | 16                  | 128                 | 1 - > 256     |
| Siprofloksasin | 0.5                 | 8                   | ≤ 0.06 - 32   | 2                   | 32                  | ≤ 0.06 - > 32 |
| Seftazidim     | 8                   | 128                 | ≤ 0.5 - > 256 | 32                  | 256                 | ≤ 0.5 - 256   |
| İmipenem       | 4                   | 32                  | ≤ 0.5 - > 256 | 64                  | 128                 | ≤ 0.5 - > 256 |

\* µg/mL

**Tablo 2. MIC yerine MBC değerleri kullanıldığında "duyarlı" kategorisinden "dirençli" kategorisine geçen suşların dağılımı**

| Antibiyotik    | MIC'e göre duyarlı suşlar |                | MIC'e göre duyarlı suşlar içinde MBC'ye göre dirençli olanların oranı |                |
|----------------|---------------------------|----------------|---|----------------|
|                | n                         | % <sup>a</sup> | n   | % <sup>b</sup> |
| Amikasin       | 118                       | 84.29          | 33  | 27.96          |
| Siprofloksasin | 109                       | 77.86          | 20  | 18.34          |
| Seftazidim     | 95                        | 67.86          | 33  | 34.73          |
| İmipenem       | 103                       | 73.57          | 26  | 25.24          |

<sup>a</sup> = %, test edilen toplam suş sayısına (n= 140) göre hesaplanmıştır.

<sup>b</sup> = %, her antibiyotik için toplam duyarlı suş sayısına göre hesaplanmıştır.

az MIC değerine eşit ve hatta bazı durumlarda MIC değerinden yüksek olmalıdır<sup>[3,4,14]</sup>. Kistik fibrozis olgularında bakterinin eradikasyonu altta yatan hastalığa bağlı olarak zaten güç olduğundan bu olgularda daha etkin bir tedavi için MIC değerinden daha yüksek konsantrasyonlar gerekebilir<sup>[1,14]</sup>. Bu gereksinim, etken bakteri *P. aeruginosa* olduğunda daha da artmaktadır, çünkü *Pseudomonas* suşları in vivo koşullarda üstüste yapışmış mikrokoloniler halinde bulunmakta böylelikle bu odağın merkezindeki koloniler, yüzeydekilerle aynı konsantrasyonda antibiyotiğe maruz kalmamaktadırlar<sup>[1,3]</sup>. Bunun yanısıra akciğerler birden fazla fenotipte ve farklı antibiyotik duyarlılığına sahip *P. aeruginosa* suşuyla kolonize olup bunların hepsi ayrı ayrı in vitro antibiyotik duyarlılığı açısından test edilemeyebilir<sup>[3,11]</sup>. Tüm bu nedenlerle MIC değerine göre duyarlı görünen her *P. aeruginosa* suşu in vivo koşullarda aynı duyarlılığı göstermeyebilir.

Bizim çalışmamızda da bazı hastalarda aynı kültürde farklı morfortiplerde *P. aeruginosa* suşlarının izole edildiği görülmektedir. Morfortip özelliklerine dayanan bu tiplendirme yönteminin duyarlılığı düşük olmakla birlikte, ülkemizde serotiplendirme, piyosin ve bakteriyofaj tiplendirme ve moleküler tiplendirme teknikleri her merkezde uygulanmadığından suşların seçimi bu yöntemle dayandırılmıştır. Bu durum sonuçları yorumlamada bir hata kaynağı olabilir, ancak sonuçlarda da belirtildiği gibi birden fazla morfortip izole edilen olgularda bu farklı suşların farklı antibiyotik direnç paterni gösterebildikleri bilinmektedir. O halde farklı morfortipteki suşların ayrı ayrı antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi tedavi açısından da önem taşımaktadır ve bu gerçek, çeşitli çalışmalarda da vurgulanmıştır<sup>[12]</sup>.

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde suşların %50'sinden fazlasının MIC değerlerine göre amikasin, siprofloksasin, seftazidim ve imipenem duyarlı oldukları, MBC değerlerine göre ise sadece amikasin ve siprofloksasine duyarlı oldukları görülmektedir. MBC değerleri ile saptanan konsantrasyonların, MIC değeri ile saptanan konsantrasyonlardan genelde 2-4 kat, imipenem içinse 16 kat fazla olabileceği Tablo 1'de görülmektedir. MIC değerlerine göre MBC değerlerinin 2-4 kat fazla olması beklenen bir sonuç olmakla birlikte, kistik fibrozis gibi konakçı savunma mekanizmaları yetersiz olup, MIC konsantrasyonlarında bulunan antibiyotikle patojen bakterinin temizlenemediği özel olgularda, izole edilen suşun sadece MIC değil, MBC değerlerinin de belirlenmesinin tedavi açısından yararlı olabileceği öne sürülebilir.

Ansorg ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da çalışılan antipseudomonal ajanlardan bazılarının MIC ve MBC değerlerinin oldukça farklılık gösterdiği, MIC bulgularına göre *P. aeruginosa* suşlarının siprofloksasin, amikasin, imipenem ve seftazidime duyarlı, MBC değerlerine göre ise seftazidime dirençli olduğunu belirtmiştir<sup>[13]</sup>. Bu çalışmanın sonuçlarıyla bizim sonuçlarımız karşılaştırıldığında MIC<sub>50</sub> değerlerimizin aynı veya bir kat yüksek, MBC<sub>50</sub> değerlerimizin ise seftazidim ve amikasin için aynı, siprofloksasin için 2 kat yüksek, imipenem içinse 8 kat yüksek olduğu görülmektedir.

Çöplü ve arkadaşlarının 1994'de *P. aeruginosa* izolatları ile yaptıkları bir çalışmada MIC<sub>50</sub>/MBC<sub>50</sub> değerleri amikasin ve siprofloksasin için 8/64 µg/mL olarak saptanmıştır<sup>[15]</sup>. Amikasin için elde edilen değer bizim sonuçlarımıza yakın olmakla birlikte, siprofloksasin değerleri oldukça yüksektir. Çalışılan hasta gruplarının ve izolatların elde edildiği örneklerin farklılığı bu sonucu doğuruyor olabilir.

Gür ve arkadaşlarının 1992'de yayınlanan ve nozokomiyal bakteriyemi etkeni olan *P. aeruginosa* suşlarının da test edildiği çalışmalarında MIC<sub>50</sub> değerleri amikasin için 8 µg/mL, siprofloksasin için 0.25 µg/mL olarak bulunmuştur<sup>[16]</sup>. Amikasin ve siprofloksasin değerleri çalışmamızla uyumlu olup, seftazidim değeri bizim sonucumuzdan oldukça düşüktür. Amikasin direnci %25.9, siprofloksasin direnci %7.4, seftazidim direnci ise %22.2 olup, direnç yüzdeleri karşılaştırıldığında ise bizim çalışmamızdaki siprofloksasin ve seftazidim direncinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışma grubumuz *P. aeruginosa* ile kronik olarak kolonize ve infekte olan ve dolayısıyla sıklıkla antibiyotik tedavisi gören olguları içermektedir. Bilindiği gibi *Pseudomonas* suşlarının β-laktam antibiyotiklere direncinde indüklenebilen β-laktamazların rolü önemlidir<sup>[3]</sup>. Bu olgularda da β-laktam antibiyotiklerin sık kullanımı bu dirençten sorumlu olabilir. Kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç kromozomal mutasyonlara bağlı olup, dirençli mutantların sayısı ve dolayısıyla suşun MIC değeri kademeli olarak tedavi süresince artabilmektedir<sup>[3,9,11]</sup>. Siprofloksasin oral kullanım kolaylığı açısından kistik fibrozis olgularında sıkça tercih edilen bir ajandır, bu durum da dirençli mutantların seleksiyonunu arttırmaktadır.

Kistik fibrozis olgularından izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılıklarının çalışıldığı çeşitli çalışmalarda siprofloksasin direnci %28<sup>[17]</sup>, seftazidim direnci %14-16<sup>[10,17]</sup> ve imipenem direnci %12-37<sup>[18,19]</sup> olarak saptanmıştır. Bu

çalışmalarla yapılan karşılaştırmalarda seftazidim direncimizin daha yüksek olduğu, diğer direnç oranlarının literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Bu durum bölgesel farklılık, çalışma yılları ve antibiyotik kullanım politikalarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre, kistik fibrozis gibi konakçı savunma mekanizmalarında yetersizlik olan durumlarda antipseudomonal tedavinin etkinliğini belirlemede sadece MIC düzeyinin saptanması yeterli görülmemekte, bu durumlarda MBC düzeyine de bakılması gerekmektedir. Çalışmamızın sonuçları MIC ve MBC uyumu açısından değerlendirildiğinde *P. aeruginosa*'ya en etkili olan antibiyotikler amikasin ve siprofloksasin olarak görünmekteyse de tedavinin sonucunu yine altta yatan hastalığın klinik özellikleri belirlemede, in vitro antibiyotik duyarlılık çalışmaları bu özel grup hastada sonucu belirleme açısından sınırlı kalmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Gowan JRW, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. Microbiol Rev 1996;60:539-74.
- Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 1991;4:35-51.
- Prince A. Antibiotic resistance of *Pseudomonas* species. J Pediatr 1986;108:830-4.
- Korvick JA, Yu VL. Antimicrobial agent therapy for *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agent Chemother 1991;35:2167-72.
- Swenson JM, Hidler JA, Peterson LR. Special tests for detecting antibacterial resistance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds.) Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, Washington: American Society for Microbiology 1995:1356-67.
- Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds.) Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, Washington: American Society for Microbiology 1995: 509-19.
- Wahba AH, Darrell JH. The identification of atypical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. J Gen Microbiol 1965;38:329-42.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd ed. Approved standard M7-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1993.
- Ball P. Emergent resistance to ciprofloxacin amongst *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: Clinical significance and therapeutic approaches. J Antimicrob Chemother 1990;26 (Suppl F):165-79.
- Dalzell AM, Sunderland D, Hart CA, Heaf DP. Ceftazidime treatment in cystic fibrosis: resistant organisms in sputum and faeces. Thorax 1991;46:239-41.
- Dostal CE, Seale JP, Yan BJ. Resistance to ciprofloxacin of respiratory pathogens in patients with cystic fibrosis. Med J Austral 1992;156:20-3.
- Thomassen MJ, Demko CA, Boxerbaum B, Stern RC, Kuchenbrod PJ. Multiple isolates of *Pseudomonas aeruginosa* with differing antimicrobial susceptibility patterns from patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1979;36: 873-80.
- Ansorg R, Müller KD, Wiora J. Comparison of inhibitory and bactericidal activity of antipseudomonal antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. Chemotherapy 1990;36:222-9.
- Prull H, Mc Donald PJ. Damage to bacteria in-vitro and its relevance to antimicrobial chemotherapy: A historical perspective. J Antimicrob Chemother 1988;21:695-700.
- Çöplü N, Zarakolu P, Güvener E. Antipseudomonal antibiyotiklerin minimum inhibitör ve bakterisidal konsantrasyonlarının karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült 1995;29: 344-51.
- Gür D, Kocagöz T, Akalın HE. Gram negatif nozokomiyal bakteriyemi etkenlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. Mikrobiyol Bült 1992;26:233-41.
- Bosso JA, Saxon BA, Matsen JM. In vitro activities of combinations of aztreonam, ciprofloxacin and ceftazidime against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:487-8.
- Ballesteros S, Rodriguez AF, Villaverde R, Escobar H, Perez-Diaz JC, Baquero F. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother 1996;38:39-45.
- Krilov LR, Blumer JL, Stern RC, Hartstein AI, Iglewski BN, Goldmann DA. Imipenem/cilastatin in acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. Rev Infect Dis 1985;7 (Suppl. 3):482-9.

#### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Burçin ŞENER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

06100 Sıhhiye/ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 16.12.1997 Kabul Tarihi: 15.05.1998