

Aztreonam, Seftazidim ve Bunların Amikasin ile Kombinasyonlarının *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarına Etkinliği

Mine Yücesoy, Ayşe Yüce, Nuran Yuluğ

Özet: Çalışmamız anti-*Pseudomonas* antibiyotikler olarak bilinen aztreonam, seftazidim ve amikasinin *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı tek başına ve kombine olarak etkilerini araştırarak sağaltımda kullanılabilir ideal ilacı veya ilaç kombinasyonunu saptamak amacıyla yapılmıştır. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 72 *P.aeruginosa* suşunun aztreonam, seftazidim ve amikasin ile aztreonam+amikasin ve seftazidim+amikasin kombinasyonuna karşı MİK değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılarak kombine ve tek başına antibiyotiklerin MİK değerleri karşılaştırılmıştır. *P.aeruginosa*'nın aztreonam, seftazidim ve amikasinine karşı MİK₅₀ değerleri sırasıyla 8,4, 1 µg/ml; MİK₉₀ değerleri ise >128, 128, 64 µg/ml olarak saptanmıştır. Suşların % 53'ü aztreonama, % 60'ı seftazidime, % 81'i amikasinine duyarlı bulunmuştur. Aztreonam+amikasin uygulandığında MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 0.12 µg/ml ve 8 µg/ml'ye, seftazidim+amikasin uygulandığında ise 0.12 µg/ml'in altına düşmektedir. Amikasin ile kombinasyonlarda tek başına kullanıma göre suşların MİK değerlerinde aztreonam için % 87.5'inde, seftazidim için % 94.4'ünde 4 kat ve daha fazla azalma saptanmıştır. Kombinasyonlarda elde edilen MİK değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Her ikisi için de p<0.01). Sonuçlarımız ışığında özellikle multirezistan *P.aeruginosa* infeksiyonlarında tek başına amikasin veya seftazidim+amikasin kombinasyonunun sağaltımda daha etkili olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Minimal inhibitör konsantrasyon, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik kombinasyonları, sinerjik etki.

Summary: Efficacy of aztreonam and ceftazidime alone or in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* strains. This study was designed to detect the effects of aztreonam, ceftazidime and amikacin alone or in combination against *Pseudomonas aeruginosa* strains to find out the ideal drug or drug combinations for treatment. The MIC values of aztreonam, ceftazidime, amikacin and aztreonam+amikacin, ceftazidime+amikacin combinations against 72 clinical isolates of *P.aeruginosa* strains were determined by microbroth dilution method and the MIC values of antibiotics alone and in combination were compared. The MIC₅₀ of aztreonam, ceftazidime and amikacin against the strains were 8,4 and 1 µg/ml respectively while the MIC₉₀ of these antibiotics were >128, 128 and 64 µg/ml. 53, 60 and 81% of the strains were sensitive to aztreonam, ceftazidime and amikacin respectively. Aztreonam+amikacin combination decreased the MIC₅₀ and MIC₉₀ to <0.12 and 8 µg/ml respectively and ceftazidime+amikacin combination decreased these values to <0.12 µg/ml. Amikacin combinations of the antibiotics lowered the MICs four fold or more against 87.5% of the strains for aztreonam and against 94.4% of them for ceftazidime. The decrease in the MIC values against *P.aeruginosa* isolates were statistically important (p<0.01 for both groups). According to our results, we think that amikacin as a monotherapy or ceftazidime+amikacin combination therapy as a better choice would be more effective especially for the treatment of multiresistant *P.aeruginosa* infections.

Key Words: Minimal inhibitory concentration, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic combinations, synergistic effect.

Giriş

Pseudomonas aeruginosa fırsatçı bir patojen olup; ya üriner kateter, endotrokal tüp, intravenöz girişim gibi fiziksel bariyerlerde bir hasar ya da nötrojeni, hipogamaglobülinemi, kompleman bozukluğu, immünoşüpresyon gibi spesifik immün mekanizmalarda bir disfonksiyon söz konusu olduğu durumlarda infeksiyona neden olmaktadır (1). Bu bakteri özellikle hospitalize hastalarda önemli klinik tablolara yol açtığından primer bir nozokomi-yal patojen olarak kabul edilmektedir (1,2). Centers for Disease Control (CDC) raporlarına göre ABD'deki hastanelerde taburcu olan hastaların % 0.36'sında *P.aeruginosa* infeksiyonu görülmektedir (3). *P.aeruginosa*'nın neden olduğu infeksiyonlarda mortalite ve morbidite yüksektir; özellikle oluşturduğu primer Gram-negatif pnömonilerin, benzer infeksiyonlar arasında en yüksek mortaliteye sahip olduğu bildirilmektedir (1). Az gelişmiş ülkeler için önemli bir sorun olan bu infeksiyonlar açısından özellikle hastane ortamında sık antibiyotik kullanımı multirezistan *P.aeruginosa* suşlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. *P.aeruginosa* suşlarında kullanılan antibiyotiklere karşı in vivo ve in vitro koşullarda kolayca direnç gelişmesi nedeniyle bu bakterilere karşı kullanılabilir yeni antibiyotikler ile kombinasyonlarına gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamız, anti-*Pseudomonas* antibiyotikler olarak bilinen aztreonam, seftazidim ve amikasinin *P.aeruginosa* suşlarına karşı

tek başına ve kombine olarak etkilerini araştırarak sağaltımda kullanılabilir ideal ilacı veya ilaç kombinasyonunu saptamak amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler

Bakteri Suşları: Çalışmamızda Ocak-Mayıs 1994 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden (18'i yara, 14'ü trakeal sekret, 14'ü idrar, 9'u bulgam, 6'sı bronkoalveoler lavaj, 5'i kan, 3'ü boğaz ve 3'ü çeşitli sekresyonlardan) izole edilen 72 *Pseudomonas aeruginosa* suşu ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 standard suşu kullanıldı.

Antibiyotikler ve Besiyeri: Antibiyotik olarak amikasin ampul, seftazidim ve aztreonam flakon; besiyeri olarak ise Mueller Hinton Broth (M391, Hi-Media; pH 7.4) kullanıldı.

Antibiyotik Duyarlılık Testi, MİK ve Sinerjik Etkinlik Saptanması: Antibiyotiklerin tek başlarına ve kombine olarak suşlara karşı MİK değerleri mikrodilüsyon yöntemi uygulanarak saptandı ve MİK₅₀ ve MİK₇₀ değerleri hesaplandı (4).

Antibiyotiklerin sinerjik etkileri iki boyutlu buyyon dilüsyon veya dama tahtası metodu ile saptandı (5).

Sonuçların Değerlendirilmesi: Antibiyotiklere karşı suşların duyarlılığı National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'in standartlarına göre saptandı. Buna göre aztreonam, seftazidim ve amikasinin MİK değerleri sırasıyla ≥32, ≥64 ve ≥32 µg/ml olduğu durumlarda suşlar dirençli olarak kabul edildi (6).

Her antibiyotiğin kombine kullanımında tek başına kullanıma

Tablo 1. *P.aeruginosa* Suşlarının Aztreonam, Seftazidim ve Amikasin Duyarlılık Durumları

	Dirençli		Orta Duyarlı		Duyarlı	
	µg/ml	Sayı (%)	µg/ml	Sayı (%)	µg/ml	Sayı (%)
Aztreonam	≥32	26 (36)	>8-<32	8 (11)	≤8	38 (53)
Seftazidim	≥32	16 (26)	>8-<32	10 (14)	≤8	43 (60)
Amikasin	≥64	11 (15)	>16-<64	3 (4)	≥16	58 (81)

göre MİK değerinde en az 4 kat azalma saptanması sinerji lehine değerlendirildi (5).

Antibiyotiklerin tek başlarına ve kombine kullanımlarında elde edilen MİK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak değerlendirildi (7).

Sonuçlar

P.aeruginosa suşlarının aztreonam, seftazidim ve amikasin duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. Aztreonam, seftazidim ve amikasinin tek başlarına *P.aeruginosa* suşlarına uygulandıkları zaman elde edilen MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Seftazidim ve aztreonam amikasin ile kombine edilerek aynı suşlara uygulandığında MİK₅₀ değerleri 0.12 µg/ml'nin altına, MİK₉₀ değerleri ise sırasıyla 0.12 µg/ml altına ve 8 µg/ml'ye düşmektedir (Tablo 3).

Amikasin ile kombinasyonlarda tek başına kullanıma göre suşların MİK değerlerinde aztreonam için % 93.1, seftazidim için % 98.6 oranında azalma saptanmıştır. Bu azalma MİK değerlerinde aztreonam ve seftazidim için sırasıyla suşların % 87.5 ve % 94.4'ünde en az 4 kat şeklinde olduğundan kombine kullanımlarda sinerjik etki söz konusudur.

Çalışmamızda antibiyotikler tek başlarına kullanıldıklarında elde edilen MİK değerleri, amikasin ile kombine halde kullanıldıklarında elde edilen MİK değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Aztreonam ve aztreonam+amikasin kombinasyonları ile elde edilen değerler karşılaştırıldığında t değeri 5.102, p<0.01; seftazidim ve seftazidim+amikasin kombinasyonları ile elde edilen değerler karşılaştırıldığında t değeri 5.971, p<0.01 olarak saptanmıştır.

İrdeleme

P.aeruginosa'nın neden olduğu infeksiyonlar sağaltım açısından önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir yandan bu infeksiyonların yüksek mortaliteye sahip olması, diğer yandan uygun sağaltım esnasında direnç gelişmesi ve in vitro sinerji testleri için bir standardizasyonun bulunmaması, durumu daha da karmaşık bir hale sokmaktadır (8). Bu infeksiyonlarda anti-*Pseudomonas* sağaltımı, hastanın immün durumu, infeksiyonun yeri ve kaynağı gibi faktörlerin etkilediği belirtilmiştir (9). Hilf ve arkadaşları (10) ise antibiyotik seçimini etkileyen önemli noktalardan birinin de in vitro duyarlılık testleri olduğunu vurgulamıştır.

Anti-*Pseudomonas* etkisi olduğu bilinen antibiyotikler olarak seftazidim, sefoperazon, sefotaksim gibi bazı üçüncü kuşak sefalosporinler, gentamisin, tobramisin ve amikasin gibi aminoglikozidler, aztreonam gibi monobaktamlar, anti-*Pseudomonas* penisilinler, siprofloksasin ve tienamisin sayılabilir (11). Yeni birçok antimikrobiyal ajanın geliştirilmesine rağmen Gram-negatif basillerin neden olduğu infeksiyonların sağaltımında aminoglikozidler önemli yerlerini korumaktadır (9). Çalışmamıza aztreonam, üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim ve diğer aminoglikozidlere göre daha az nefrotoksik olan amikasin alınmış ve MİK₅₀ ile MİK₉₀ değerleri sırasıyla aztreonam için 8 ve >128 µg/ml; seftazidim için 4 ve 128 µg/ml; amikasin için ise 1 ve 64 µg/ml olarak saptanmıştır.

1981 yılında Chattopadhyay ve arkadaşları (12)'nin seftazidim için *P.aeruginosa* suşlarına karşı saptadıkları MİK₉₀ değeri 2.0 µg/

ml iken, 1989 yılında Sofianou ve arkadaşları (13) bu değeri 8 µg/ml olarak bulmuştur. 1989-1990 yılları arasında Kamoun ve arkadaşları (14)'nın yaptıkları bir çalışmada *P.aeruginosa* suşlarının % 93'ünün 16 µg/ml seftazidim ile inhibe edildiğini bildirilmiştir. Her yıl izole edilen suşlar üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda *P.aeruginosa* suşlarında seftazidim ve kinolonlara karşı yüksek oranda direnç gözlemlendiği belirtilmiştir (15). Nitekim bizim 1994 yılında elde ettiğimiz değerler çok daha yüksek olup, bu durum ülkelerin antibiyotik kullanma politikalarına, suşların izole edildiği hastaların durumuna bağlı olabileceği gibi yıllar geçtikçe bakterilerin direnç kazandığını da gösterebilir. Burada önemli bir nokta da çapraz dirençtir. Fujita ve arkadaşları (16) 120 *P.aeruginosa* izolata üzerinde yaptıkları bir çalışmada piperasilin, seftazidim ve aztreonam arasında çapraz bir direnç söz konusu olduğunu, ancak amikasin ve piperasilinin etkili antibiyotikler olarak kaldığını bildirmiştir.

1989 yılında Sofianou ve arkadaşları (13) bu bakterilerin aztreonama karşı MİK₉₀ değeri 8 µg/ml olarak duyarlı olduğunu; Nagasawa ve arkadaşları (17) da bu antibiyotiklerin *P.aeruginosa* suşlarına karşı MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini sırasıyla 12.5 µg/ml ve 25 µg/ml olarak saptadıklarını bildirmiştir. Rota ve arkadaşları (18) 1990 yılında *P.aeruginosa* için aynı antibiyotiklerin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini sırasıyla 16 µg/ml ve 128 µg/ml olarak bulmuştur. Bizim elde ettiğimiz değerler diğer ülkelerin çalışma sonuçlarından yüksek olup, Rota ve arkadaşlarınınki ile uyumludur. İlk çalışma sonuçları ile fark saptanması yukarıda seftazidim için belirtilen nedenlere bağlı olabilir.

Çalışmamızda suşlarımızın % 81'i amikasin duyarlı olarak saptanmıştır. Parr ve Bayer (19) aminoglikozidlere dirençli organizmaların bu özelliklerini antibiyotiksiz ortama pasaj durumlarında da kaybettiklerini göstermiş, Pefanis ve arkadaşları (20) da çalışmalarında benzer bir durum gözlediklerini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da amikasin direnci gerçekte olduğundan daha az olarak saptanmış olabilir. Mc Grath ve arkadaşları (9) bir in vitro infeksiyon modelinde *P.aeruginosa* suşlarına karşı aztreonam, seftazidim ve sefepime göre günde tek doz amikasinin tek başına sağaltımında ilk 8 saatte daha yüksek oranda bir öldürme aktivitesi sağladığını, ancak tüm antibiyotiklerin monoterapisinde 24 saat sonra tekrar üreme görüldüğünü bildirmiştir.

Suşlarımızın % 53'ü aztreonama, % 60'ı seftazidime duyarlı bulunmuştur. Gözlemlendiği gibi in vivo-in vitro farkı söz konusu olsa da anti-*Pseudomonas* antibiyotiklerden seftazidim ve aztreonamın tek başına kullanım durumlarında başarılı sonuç alınması güç olacaktır. Hilf ve arkadaşları (10) *P.aeruginosa* infeksiyonlarında sağaltıma yanıt alabilmenin en önemli noktasının anti-*Pseudomonas* ajanları kombine olarak ve erken dönemde kullanmak olduğu sonucuna varmıştır.

Araştırmamızda amikasin ile kombinasyonlarda tek başına kullanıma göre suşların MİK değerlerinde aztreonam için % 87.5, seftazidim için % 94.4 oranında 4 kat ve daha fazla bir azalma saptanmış ve bu durum kombine kullanımlarda sinerjik etki olarak değerlendirilmiştir. Amikasin ile kombinasyon yapıldığında elde edilen MİK değerleri, tek başına aztreonam ve seftazidim uygulanımı ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında MİK değerlerindeki azal-

Tablo 2. Aztreonam, Seftazidim ve Amikasinin Tek Başlarına *P.aeruginosa* Suşlarına Uygulandıkları Zaman Elde Edilen MİK₅₀ ve MİK₉₀ Değerleri

	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	Standard Suşun MİK Değeri (µg/ml)
Aztreonam	8	>128	2
Seftazidim	4	128	2
Amikasin	1	64	0.50

Tablo 3. Aztreonam ve Seftazidim Amikasin İle Kombinasyonlarının Suşlarımıza Karşı MİK₅₀ ve MİK₉₀ Değerleri

	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	Standard Suşun MİK Değeri (µg/ml)
Aztreonam + Amikasin	<0.12	8	<0.12
Seftazidim + Amikasin	<0.12	<0.12	<0.12

ma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak sonuçlara bakıldığında seftazidim+amikasinin daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Mc Grath ve arkadaşları (9) günde tek doz amikasin ile kombine edilen aztreonam, seftazidim ve sefepimin, *P.aeruginosa*'nın etken olduğu in vitro infeksiyon modelinde 2 saat içinde log₁₀ CFU/ml miktarında % 99.9 oranında azalma sağladığını saptadıklarını ve 24 saat sonra hiçbirinde tekrar üreme görülmediğini belirtmiştir. Pefanis ve arkadaşları (20) deneysel bir endokardit modelinde seftazidim+amikasin kombinasyonunun tek başına aztreonam, seftazidim ve amikasin kullanımına göre *P.aeruginosa*'ya bağlı vejetasyonlarda koloni sayımında önemli derecede (p<0.007) azalmaya neden olurken, aztreonam+amikasin kombinasyonunun monoterapilere göre daha iyi olmakla birlikte koloni sayımında neden olduğu azalmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğunu bildirmiştir. Lerner ve arkadaşları (21) beta-laktam ajanların aminoglikozidlerle sinerjik etki gösterdiği ve ölümlü eğrisi deneylerinde bu antibiyotiklerin tek başlarına bakterisid olmadıkları halde kombinasyonlarda denenilen *P.aeruginosa* suşlarına karşı sinerjistik bakterisid etki gösterdiklerini saptamıştır. Rezistan *P.aeruginosa* suşları üzerinde yapılan bir çalışmada piperasilin, seftazidim ve imipenemin amikasin ile kombinasyonlarının klinik izolatların çoğunu etkilediği ortaya çıkmıştır (16). Giamarellou ve arkadaşları (22) aminoglikozidler arasında amikasinin total ve klinikte kullanılan düzeylerinde en fazla sinerjistik etkileşim gösterenin seftazidim ve seftriakson olduğunu belirtmiştir. Çalışmamız sonuçları da diğer çalışmalarla uyumlu olup, amikasin ile aztreonam ve seftazidim kombinasyonları sinerjistik etki göstererek suşlarımızın çoğunda etkili olmuştur. Seftazidim+amikasin sonuçlarımız *P.aeruginosa* suşlarına karşı MİK değerlerinde daha fazla oranda azalmaya neden olmuştur. Bu durum Pefanis ve arkadaşlarının (20) çalışma sonuçları ile benzerdir.

Isaksson ve arkadaşları (23) amikasinin tek başına ve seftazidim, seftriakson ve piperasilin ile kombinasyonlarında *P.aeruginosa* ve *S.marcescens*'e karşı post-antibiyotik etkilerini incelemiş ve kombine edildiğinde antibiyotiklerin tek başlarına etkilerinden daha uzun bir post-antibiyotik etki oluşturduklarını saptamıştır.

Tek başına seftazidim sağaltımından sonra % 31 oranında direnç geliştiği bildirilmiş ve bu durumun amikasin kombinasyonu ile azaltılabildiği gösterilmiştir (24). Reyes ve arkadaşları (25) *P.aeruginosa* infeksiyonlarında özellikle infektif endokardit olgularında başarılı bir medikal sağaltım için in vitro sinerjinin gerekli olduğunu vurgulamıştır. Aminoglikozid-beta-laktam kombinasyonlarının bu başarısının sinerjistik öldürme etkilerinin yanında aminoglikozidlere dirençli subgrupların beta-laktam süpresyonuna bağlı olabildiği belirtilmiştir (9,26). Ayrıca Odenholt-Tornevist ve arkadaşları (27) bazı beta-laktamların inhibitör dozunun üzerinde Gram-olumlu ve olumsuz mikroorganizmalar ile karşılaşmalarından sonra subinhibitör antibakteriyel bir etki gösterdiğini saptamıştır.

Sonuç olarak, bulgularımız ve literatür ışığında özellikle multi-rezistan *P.aeruginosa* infeksiyonlarının sağaltımında amikasin ya da daha iyisi seftazidim+amikasin kombinasyonunun daha etkili olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Matthew P. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York:Churchill Livingstone, 1990: 1673-91
2. Pizzo P. Use of third generation cephalosporins. *Pseudomonas*. *Hosp Pract* 1991; 26: 18-21
3. Center for Disease Control. Nosocomial Infection Surveillance 1980-82. *CDC Surveillance Summaries* 1983; 32: 155
4. Sahn DF, Washington II JA. Antibacterial susceptibility tests. Dilution methods. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991: 1105-16
5. Stratton CW, Cooksey RC. Susceptibility tests. Special tests. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991: 1153-65
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Villanova, Pa. NCCLS Document M7-A3, 1993: 13
7. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik*. 2. baskı. Ankara: Hacıpoğlu Yayınevi, 1989: 67-75
8. Allan IJ, Moellering RC. Management of infections caused by gram negative bacilli: the role of antimicrobial combinations. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 559-71
9. Mc Grath BJ, Bailey EM, Lamp KC, Rybak MJ. Pharmacodynamics of once daily amikacin in various combinations with cefepime, aztreonam and ceftazidime against *P.aeruginosa* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2741-6
10. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravlev JJ, Korvick J, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540-6
11. Gilardi GL. *Pseudomonas* and related genera. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991: 429-41
12. Chattopadhyay B, Hall I, Curnow SR. Ceftazidime, a new cephalosporin derivative with excellent activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8: 491-3
13. Sofianou DC, Vrenas S, Doumbovas J. In-vitro susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. *J Chemother* 1989; 1: 391-3
14. Kamoun A, Ben-Hassen A, Fendri C, Ben Redjeb S. *Pseudomonas aeruginosa* and beta-lactam resistance phenotypes (Tunisia 1989-1990). *Arch Inst Pasteur Tunis* 1992; 69: 263-71
15. Deguchi K, Yokota N, Koguchi M, et al. Antimicrobial activities of major oral antibacterial agents against clinically isolated microbial strains from inpatients. *Jpn J Antibiot* 1992; 45: 965-79
16. Fujita J, Negayama K, Takigawa K, et al. Activity of antibiotics against resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 539-46
17. Nagasawa Z, Nishimura T, Nagumo F, et al. Susceptibility of clinical isolates to aztreonam. *Jpn J Antibiot* 1989; 42: 1257-70
18. Rota S. Aztreonam ve cefotaxim'in bazı gram negatif çomaklara in vitro etkileri. *Ankem Derg* 1990; 4: 205
19. Parr TR, Bayer AS. Mechanisms of aminoglycoside resistance in variants of *Pseudomonas aeruginosa* isolated during treatment of experimental endocarditis in rabbits. *J Infect Dis* 1988; 158: 1003-10
20. Pefanis A, Giamarellou H, Karaiannakos P, Donta I. Efficacy of ceftazidime and aztreonam alone or in combination with amikacin in experimental left-sided *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 308-13
21. Lerner SA, Dudek FJ, Roisvert WF, Berndt KD. Effect of highly potent antipseudomonal beta lactam agents alone and in combination with aminoglycoside against *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1984; 6: S678-88
22. Giamarellou H, Zissis NP, Tagari G, Bouzos J. In vitro synergistic activities for aminoglycoside and new beta-lactams against multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 534-6
23. Isaksson B, Hanberger H, Maller R, Nilsson LE, Nilsson M. Synergic post-antibiotic effect of amikacin in combination with beta lactam antibiotics on gram negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:

- 25-34
24. Froidefond S, Salvin S, Lemozy J, Marchou B, Auvergnat JC, Dabernat H. Resistance to antibiotic treatment produced in a model of experimental *Pseudomonas aeruginosa* peritonitis. *Pathol Biol (Paris)* 1992; 40: 573-82
 25. Reyes MP, Smith F, Lerner AM. Studies of in vitro synergy between several beta lactam and aminoglycoside antibiotics against endocarditis strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect* 1984; 8: 110-7
 26. Gerber AU, Vastola P, Brandel J, Craig WA. Selection of aminoglycoside-resistant variants of *Pseudomonas aeruginosa* in an in vivo model. *J Infect Dis* 1982; 146: 691-7
 27. Odenholt-Tornquist I, Lowden E, Cars O. Pharmacodynamic effects of subinhibitory concentrations of b-lactam antibiotics in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1834-9