

# Yoğun Bakım Birimi'nde İmipenemin Klinik Etkinliği ve Güvenilirliği

Serdar Uzel<sup>1</sup>, Ozan Akça<sup>2</sup>, Nahit Çakar<sup>2</sup>, Figen Esen<sup>2</sup>, Halit Özsüt<sup>1</sup>, Haluk Eraksoy<sup>1</sup>, Murat Dilmener<sup>1</sup>, Kutay Akpir<sup>2</sup>, Semra Çalangu<sup>1</sup>

**Özet:** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Birimi'nde en sık nozokomiyal infeksiyon etkeni olan çoğul dirençli Gram-negatif çomaklara en etkili olduğu saptanan imipenemin klinik etkinliği ve güvenilirliği araştırıldı. Çalışmaya 20 hasta alındı. İki hastada istenmeyen etkiler nedeniyle imipenemin kesilmesi gerekti. Tedavi sonucunda değerlendirilemeyen bir hasta dışındaki 19 hastadan 18'inde ilk infeksiyon etkeni eradike edildi. 10 hastada klinik iyileşme sağlandı. İmipenem, kullanım kolaylığı, geniş etki spektrumu, direnç oranının düşük oluşu, istenmeyen etkilerinin azlığı ve diğer antibiyotiklerle geçimliliği yönünden güvenilir bulundu.

**Anahtar Sözcükler:** İmipenem, nozokomiyal infeksiyon.

**Summary:** Clinical efficacy and safety of imipenem in an intensive care unit. The clinical efficacy and safety of imipenem which was found to be the most effective antibiotic against multi-resistant Gram-negative bacilli, the most common nosocomial infectious agents in the Intensive Care Unit, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University was investigated. 20 patients were included in the study. In two patients imipenem had to be given up because of adverse events. At the end of the antibiotherapy bacteriological evaluation of one patient could not be done; in 18 of the 19 patients, the first infectious agents were eradicated. Clinical cure was established in 10 patients. Imipenem was found safe in terms of its practical use, broad spectrum of activity, low rate of resistance, low rate of adverse events and its having no interference with other antibiotics.

**Key Words:** Imipenem, nosocomial infection.

## Giriş

Yoğun bakım birimleri, hastanelerin nozokomiyal infeksiyon açısından en riskli bölümleridir, bu bölümlerdeki infeksiyon hızı % 25'e varabilmektedir. Bunda çok çeşitli ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, dirençli bakterilerin seçilmesi kadar, konak direncinin azalmasının, çok sayıda kateter varlığının ve yoğun bakım birimindeki hasta sayısı fazlalığının da kalkışı vardır.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Birimi'nde yatmakta olan 20 nozokomiyal infeksiyonlu hasta klinik ve bakteriyolojik açıdan incelendi. Daha önce yaptığımız çalışmalarda bu birimde en sık izole edilen nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin Gram-negatif çomaklar (*Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermentatif Gram-negatif çomaklar, *Klebsiella pneumoniae* ve diğer Gram-negatif enterik çomaklar) olduğu gösterilmişti (1,2). Stafilokoklarla ise etken olarak % 13 gibi bir oranda karşılaşılmaktaydı (metisiline dirençli olanlar % 7). Gram-negatif çomaklara en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu saptanmıştı. *P.aeruginosa* suşlarının (n=51) % 76'sı, diğer nonfermentatif Gram-negatif çomakların (n=44) % 86'sı, *K.pneumoniae* başta olmak üzere Gram-negatif enterik çomakların % 97'si duyarlı bulunmuştu (2). Bu nedenle Yoğun Bakım Birimi'ndeki çoğul dirençli Gram-negatif çomaklarla gelişen nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde in vitro en etkili antibiyotik olduğu gösterilen imipenemin klinik etkinliği ve güvenilirliği araştırıldı.

## Yöntemler

Yoğun Bakım Birimi'nde yatmakta olan, 12 yaşın üzerindeki, orta-ağır ya da ağır infeksiyonu olan, uygun materyallerden klinik bakteriyolojik değerlendirme için örnekler alınan ve kuşkulanan ya da kanıtlanmış bakteriyel infeksiyonu olup daha önce herhangi bir antibiyotik başlanmamış veya yapılan antibiyoterapinin başarısız olduğu hastalar çalışma kapsamına alındı.

Beta-laktam antibiyotiklere aşırı duyarlık öyküsü olanlar, hamile ya da emziren kadınlar, çalışmaya alınmadan önce infeksiyon etkeninin imipeneme dirençli olduğu bilinen hastalar (*Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Nocardia* spp., *Actinomyces* spp. ve metisiline dirençli stafilokoklar ile oluşan infeksiyonu olanlar), çalışma öncesindeki iki hafta içinde herhangi bir araştırma amacıyla başka bir ilaç kullanılan hastalar, hızla ilerleyici ölümcül hastalığı olan hastalar (yaşam beklentisi iki günden az ise), epilepsi öyküsü olanlar, tedavi süresince furosemid kullanılması gerekenler çalışma kapsamı dışında tutuldu. İnfeksiyon etkeninin daha önce kullanılan antibiyotiklere dirençli olduğu gösterilmeyen hastalarda, imipeneme başlanmadan önceki üç gün içinde antibiyotik kullanımı varsa, bu hastalar da çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların imipeneme başlanmadan hemen önceki sepsis ve APACHE (*Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation*) II skorları hesaplanarak kaydedildi (3,4).

Tedavinin hemen öncesinde (0.gün); tedavi sırasında (2. ya da 3. gün) ve tedavinin bitiminde (14. veya 21.gün) bakteriyolojik incelemeler, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, arter kan gazları ve idrar incelemeleri yapılarak kaydedildi.

Hastaların ateş, nabız dakika sayısı, solunum dakika sayısı ve tansiyon arteriyel değerleri günlük olarak incelendi ve kaydedildi.

Klinik ve bakteriyolojik açıdan değerlendirme Chow ve arkadaşları (5) tarafından tanımlandığı şekilde yapıldı.

Antibiyotik duyarlık testleri NCCLS Document M2-A4 ve M100-S4'te tanımlandığı biçimde disk difüzyon yöntemiyle yapıldı (6,7).

## Sonuçlar

Çalışma kapsamına alınan 20 hastanın 11'i erkek (% 55), 9'u kadındı (% 45). Hastaların yaşları 16-71 (ortalama 46.7) arasında değişmekteydi. 20 hastanın 8'i politravmatize idi; 4 hasta operasyon sonrası yoğun bakım biriminde yatmakta idi (biri opere hepatoselüler Ca-karaciğer transplantasyonu, biri opere primer biliyer siroz, biri opere bronş Ca, biri opere mide Ca). Üç hasta tetanus, iki hasta serebrovasküler atak, bir hasta myasthenia gravis, bir hasta Guillain-Barre sendromu, bir hasta ise H.E.L.L.P (*Hemoly-*

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

sis, *Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) sendromu tanılarıyla yatmaktadır. 14 hasta pnömoni (% 70), üç hasta bakteriyemi (% 15), üç hasta bakteriyemi + pnömoni (% 15) tanılarıyla çalışmaya alındı. Bakteriyemi + pnömoni saptanan üç hastanın yalnızca birinde hem trakeal aspirattan, hem de kandan aynı bakteri izole edildi. Hastaların tümü Bone ve arkadaşları(8)'nin tanımladığı sepsis (infeksiyona bağlı olduğu gösterilmiş sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) kriterlerini taşımaktaydı.

İstenmeyen etkiler nedeniyle imipenem kesilen iki hasta dışındaki 18 hastada sepsis skoru, APACHE II skoru ve infeksiyonun imipenem tedavisine başlanmadan önce kaç gündür var olduğunun mortaliteyle ilgisi Mann-Whitney U test ile araştırıldı. Ölen olguların (n=7) sepsis skoru (19.714 ± 3.039; ortanca 20.0) ile diğer olguların (n=11) sepsis skoru (10.545 ± 4.655; ortanca 10.0) arasında anlamlı fark saptandı (iki yönlü p=0.0017). Diğer iki parametre arasındaki farklar anlamlı bulunmadı (APACHE II skoru için iki yönlü p=0.3143; imipenem öncesi infeksiyonun kaç gündür sürmekte olduğu için, iki yönlü p=0.2519).

On sekiz hastanın şokta olan 5'inden üçü kaybedildi. Birinde klinik iyileşme, birinde klinik başarısızlık saptandı. Şokta olmayan 13 hastanın 4'ü kaybedildi, 9'unda klinik iyileşme sağlandı. Hastaların şokta olmasıyla mortalite arasında Fisher kesin  $\chi^2$  analizi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (tek yönlü p=0.2721).

Vücut direncini kıran faktörler olarak 20 hastanın 14'ünde hipoksi, 7'sinde koma, 5'er hastada kortikosteroid kullanımı, hipotansiyon ve böbrek yetmezliği, bir hastada siklosporin kullanımı olduğu saptandı. Üç hastada vücut direncini kıran herhangi bir faktör yoktu.

İmpenem hastalarda günde iki kez ile 4 kez 500 mg arasındaki dozlarda 4-27 gün boyunca kullanıldı. Bir hastada 27 gün boyunca imipenem kullanılması nedeniyle antibiyoterapinin 13. gününde rölaps olması ve bundan sonra 14 gün daha imipenem devam edilmesiydi. Bunun dışında en uzun kullanım süresi 21 gündü.

*P.aeruginosa*'nın etken olduğu hastaların 6'sında imipenemle birlikte amikasin de kullanıldı. Bir hastada metisiline dirençli stafilocoklarla meydana gelen reinfeksiyon nedeniyle tedaviye vankomisin eklendi. Benzer şekilde bir hastada imipenemle birlikte hem amikasin hem vankomisin kullanımı gerekti. Karaciğer transplantasyonu yapılmış olan bir hastada ise imipenemle birlikte ameliyat protokolü gereği profilaktik olarak yine vankomisin verildi. Tetanus olan iki hastada, imipenemin *Clostridium tetani*'ye in vitro etkili olduğu bilinmesine karşın, in vivo yeterli kanıt olmadığı için birlikte penisilin G de kullanıldı.

Önceden antibiyoterapi alan 11 hastada klinik ve bakteriyolojik olumlu yanıt olmadığı için kullanılan antibiyotikler imipenemle değiştirildi. Bu 11 hastada önceki antibiyotiklere direnç gösterildikten hemen sonra imipenem geçildi. Bu hastaların 8'inde sefalosporinler (birinde 1. kuşak, ikisinde 2. kuşak, 5'inde 3. kuşak), ikisinde siprofloksasin kullanılmıştı. Bir hastada önce 3.kuşak sefalosporin, sonra siprofloksasin kullanımı vardı. Ayrıca bu hastaların ikisinde bu antibiyotiklerle birlikte amikasin, ikisinde metronidazol kullanılmıştı. Metronidazol, bir hastada penisilin aşırı duyarlılığı olabileceği için tetanus tedavisinde kullanılmıştı. Ancak deri testi ile aşırı duyarlılık gösterilemeyen bu hastada, penisilin aşırı duyarlılığı olmadığı kabul edildi ve önce 3.kuşak sefalosporin, sonra da imipenem kullanıldı. Bu antibiyotikler imipenem öncesi 3-16 gün süre ile kullanılmıştı. İmpenem kullanılan hiçbir hastada infüzyon intoleransı olmadı. Yalnızca iki hastada istenmeyen etkiler nedeniyle başka antibiyotiklere geçmek gerekti. Bir hastada konvülsiyonlar nedeniyle imipenem kesildi, sefoperazon/sulbaktama geçildi. Diğer hastada yaygın eritrodermi nedeniyle imipenem kesildi ve ofloksasin +tobramisine geçildi.

Hastaların tedavi öncesi, ortası ve sonrası lökosit, trombosit, BUN, kreatinin, total bilirubin, ALT, AST ve alkali fosfataz değerleri birbirleriyle Wilcoxon eşlenmiş serilerde işaretli sıra testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak yalnızca

tedavi ortası ve sonrası total bilirübin değerlerinde anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi [Tedavi ortası total bilirübin (n=19): 5.350 ± 8.258, ortanca 0.950; tedavi sonrası total bilirübin (n=8): 0.769 ± 0.605, ortanca 0.500 (iki yönlü p=0.0277)]. Bu hastalarda bilirübin metabolizmasını etkileyebilecek çok sayıda faktörün varlığı göz önüne alınarak, bu farkın yalnızca imipenem etkisine bağlanamayacağı kamsına varıldı.

Tam idrar tahlilleri, tüm hastalarda yapılamamasına karşın, yapılabildiği kadarıyla imipenemle bağlanabilecek bir idrar değişikliği gözlemlenmedi.

Hastalarda etken olarak trakeal aspirat materyallerinden elde edilen 20 bakterinin 18'i primer infeksiyon, ikisi reinfeksiyon etkeni idi. Bu 20 bakterinin 8'i *P.aeruginosa*, üçü *Acinetobacter* spp., ikisi *K.pneumoniae*, ikisi *Klebsiella oxytoca*, ikisi metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, biri *Escherichia coli*, biri metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), biri *X.maltophilia* idi. İmpenemle dirençli olduğu bilinen MRSA ve *X.maltophilia* reinfeksiyon etkeni olarak izole edildi.

Kandan elde edilen 10 bakterinin 6'sı primer infeksiyon, üçü reinfeksiyon, biri rölaps etkeni idi. Bu 10 bakterinin üçü *P.aeruginosa*, üçü *K.pneumoniae*, ikisi *Acinetobacter* spp., biri *Pseudomonas fluorescens/putida*, biri metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok idi. *P.aeruginosa* suşlarının biri, *K.pneumoniae* suşlarının biri ve metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok reinfeksiyon etkeni olarak saptandı. Bir *P.aeruginosa* suşu da rölaps etkeni olarak saptandı.

Trakeal aspirat materyallerinden izole edilen primer infeksiyon etkeni 16 çoğul dirençli Gram-negatif çomağa imipenemden sonra etkili antibiyotik siprofloksasin idi (11/16, suşların % 69'u duyarlı). Siprofloksasini, sefoperazon/sulbaktam, ofloksasin, amikasin ve tobramisin (9/16, % 56), netilmisin (8/16, % 50), aztreonam (7/16, % 44), seftazidim (6/16, % 38) izlemektedir.

Kandan izole edilen 9 çoğul dirençli Gram-negatif çomağa imipenemden sonra etkili antibiyotik siprofloksasin (7/9, % 78) idi. Siprofloksasini, amikasin (6/9,%67), sefoperazon/sulbaktam, netilmisin, tobramisin ve ofloksasin (5/9, % 56) izlemektedir.

İstenmeyen etkiler nedeniyle imipenemin kesilmesi gereken 2 hasta dışındaki 18 hastanın 7'si tedavi sırasında kaybedildi, bu hastaların tümünde tedavi ortası kültürlerde ilk etken eradike edildi; ancak üç hastada reinfeksiyon (*X.maltophilia*, *P.aeruginosa* ve metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok ile) meydana geldi. Kaybedilen 7 olgunun 5'inde (5/7, % 71) ölüme neden olan faktörlerin arasında infeksiyonun (septik şok) da rol oynadığı düşünüldü.

İki hastada tam klinik iyileşme nedeniyle tedavi sonrası kültürler alınmadı. İki hasta bir başka birimde izlenmeye devam edildiği için tedavi sonrası kültürlerin tümü elde edilemedi, bakteriyolojik değerlendirme muhtemel eradikasyon olarak kabul edildi ve bu iki hastada da klinik iyileşme sağlandı.

Tedavi sonrası kültürleri alınan 7 hastadan 6'sında klinik iyileşme, birinde klinik başarısızlık saptandı. Klinik başarısızlık saptanan hastada ilk etken eradike edildi, ancak imipenem duyarlı bir başka Gram-negatif çomak (*K.pneumoniae*) ile reinfeksiyon meydana geldi. Klinik iyileşme sağlanan 6 hastadan birinde *P.aeruginosa* trakeal aspirat materyalinden eradike edilemedi, bu durum persistans ve direnç gelişimi olarak değerlendirildi. Diğer 5 hastada da ilk etken eradike edildi, ancak bunlardan birinde MRSA ile reinfeksiyon meydana geldi; uygun antibiyoterapi (vankomisin) ile klinik iyileşme sağlandı. Bir diğerinde MRSA ile kolonizasyon saptandı. Pnömoni olan bir diğerinde tedavi sırasında *P.aeruginosa* ile rölaps (bakteriyemi) oldu, ancak tedavi sonrası eradikasyon sağlandı. Bir diğerinde ise tedavi ortası kültürde trakeal aspirasyon materyalinden elde edilen ilk etken *P.aeruginosa* imipenem orta duyarlı hale geldi, ancak tedavi sonrasında diğer 5 hastada da olduğu gibi eradike edildi.

Sonuç olarak tedavi ile 10 hastada klinik iyileşme sağlandı. Bir

hastada tedavi başarısız kaldı. Yedi hasta tedavi sırasında kaybedildi. İki hastada istenmeyen etkiler (bir hastada konvülsiyonlar, bir hastada yaygın eritrodermi) nedeniyle imipenemin kesilmesi gerekti.

İmipenem ile *P.aeruginosa* suşlarının ikisi dışında tüm vakalarda ilk infeksiyon etkeni eradike edildi (bir hastada istenmeyen etki nedeniyle imipenemin kesilmesi gerekti ve tedavi ortamı kültürü alınmadığı için bakteriyolojik değerlendirme yapılamadı). Bu hastalardan birinde persistans, birinde rölaps saptandı. Bunun dışındaki 17 vakadan 5'inde reinfeksiyon (*K.pneumoniae*, *X.maltophilia*, MRSA, *P.aeruginosa* ve metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok ile), birinde kolonizasyon (MRSA ile) ortaya çıktı.

### İrdeleme

İmipenem (N-formimidoyl tienamisin), toprakta bulunan bir mikroorganizma olan *Streptomyces cattleya*'nın doğal ürünü olan tienamisinden türetilmiştir. Kimyasal yapısının üç özelliği nedeniyle, hücre duvarı sentezini inhibe eden diğer beta-laktam antibiyotikler karşısında avantajlara sahiptir: [1] Penisilinler ve sefalosporinlerin yapısındaki sülfür atomu yerine bulunan karbon atomu sayesinde -ki karbapenem adı buradan gelmektedir- bakteri hücredeki hedef proteinlere bağlanma aktivitesi artar. Böylece aktivite spektrumu genişler ve antibakteriyel güç artar. [2] Hidroksi-etil yan zincirinin trans konfigürasyonu ve bunun sağladığı stereokimyasal konformasyon beta-laktamazlara karşı dayanıklılığı sağlar. [3] Penem halkasına tutunmuş alkiliy yan zinciri *P.aeruginosa*'ya etkinliği artırır.

İmipenem, böbrek tubuluslarında kendisini metabolize edip, inaktifleştirilen dehidropeptidaz-1 enziminin reversibl ve spesifik inhibitörü olan ve antibakteriyel aktivitesi olmayan silastatin sodyum ile 1:1 oranında kullanılır. Silastatin sodyum, tübüler düzeyde imipenemin birikimini engelleyerek nefroprotektif etki gösterir.

İmipenem klinikte kullanılmakta olan en geniş spektrumlu antibiyotiktir. Gram-pozitif aerob bakterilere (dirençli olan metisiline dirençli stafilocoklar, *Enterococcus faecium* ile tolerans gösteren *Enterococcus faecalis* ve *Listeria monocytogenes* dışında), Gram-negatif enterik çomaklara, nonfermentatif Gram-negatif çomaklara (*X.maltophilia*, *Pseudomonas cepacia* ve *Flavobacterium* spp. dışında) ve anaeroplara (göreceli olarak dirençli olan *Clostridium difficile* dışında) etkilidir. Gram-pozitif çomaklardan başta *Corynebacterium jeikeium* olmak üzere *Corynebacterium* türleri imipeneme dirençlidir. Diğer tüm beta-laktam antibiyotikler gibi imipenem, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* ve *Chlamydia* türlerine etkisizdir. İmipenemin klinikte en önemli kullanım alanı ağır seyirli ve/veya çoğul dirençli bakterilerin oluşturduğu nozokomiyal infeksiyonların tedavisidir. Ağır intraabdominal infeksiyonların tedavisinde ve febril nötropenik hastalarda monoterapi olarak güçlü bir alternatiftir. Ancak *P.aeruginosa* infeksiyonlarında, özellikle pnömönide tek başına kullanılmamalıdır.

İmipenem ile görülen istenmeyen etkiler, diğer beta-laktam antibiyotiklerle görülenlere benzer. En sık olarak infüzyon bölgesi sorunları (tromboflebit), bulantı, kusma, ishal, döküntü, ilaç atışı ve kaşıntı görülür (% 1-5). Konvülsiyon görülme oranı % 1.5'tir. *C.difficile* koliti yalnızca % 0.16 oranında bildirilmiştir. Bakteriler ile süperinfeksiyon % 2.8, mayalar ile süperinfeksiyon % 1.5 insidansla ortaya çıkar. Kolonizasyon daha sıktır. İmipenem kullanımı sırasında geçici transaminaz ve alkalen fosfataz yükselmeleri, eozinofili, Coombs testinde pozitifleşme, trombositoz, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, hipotrombinemi, protrombin zamanında uzama ve serum kreatinin düzeyinde artış görülebilir (9-14).

Bu çalışmada hiçbir hastada infüzyona bağlı intolerans görülmedi. Ancak bir hastada konvülsiyonlar, bir hastada yaygın eritrodermi nedeniyle imipenemin kesilmesi gerekti. İstenmeyen yan etki oranı %10 (2/20) gibi yüksek bir rakam bulunmasına karşın, olgu sayısı arttıkça oranın düşeceği beklenmelidir.

Diğer antibiyotiklerden aminoglikozidler, imipenem ile birlikte *Pseudomonas* spp. ve *S.aureus*'a karşı sinerjistik etki gösterir. Bir 3. kuşak sefalosporin ya da geniş spektrumlu bir penisilin imipenemle birlikte kullanıldığında antagonizm görülebilir, çünkü imipenem kromozomal beta-laktamazları indükleyerek, diğer antibiyotiklerin etkinliğini azaltır (11). Bu çalışmada diğer antibiyotiklerle imipenem arasında bir geçimsizlik gözlenmedi. Zaten imipenem ile birlikte başka bir beta-laktam antibiyotik (penisilin G dışında) kullanılmadı; birlikte kullanılan penisilin G, amikasin ve vankomisin ile bir etkileşim saptanmadı.

Bu çalışmada *P.aeruginosa* infeksiyonu olan üç hastada sorunla karşılaşıldı. Bir hastada antibiyoterapi sırasında rölaps, bir hastada ise direnç gelişimi ve persistans, bir diğer hastada ise tedavi ortamı imipeneme orta duyarlı hale gelme gözlemlendi. Her üç hastada da tedavi sonunda klinik iyileşme sağlandı. *P.aeruginosa* dışındaki bakterilerle meydana gelen infeksiyonların hiçbirinde tedavi sırasında direnç gelişimi gözlenmedi.

*P.aeruginosa* suşlarında göreceli spesifik porin, OprD-2 kaybı ile tedavi sırasında direnç gelişebileceği bilinmektedir. Bu mekanizma ile başlangıçta imipeneme dirençli olan % 15'lik bölüme, tedavi sırasında % 20 gibi bir oranda daha dirençli suşlar eklenmektedir (15). Bu açıdan Yoğun Bakım Birimi'nde nozokomiyal infeksiyonlardan, özellikle de en sık görülmekte olan nozokomiyal pnömönilerden sorumlu bakterilerin başında *P.aeruginosa*'nın gelmesi düşündürüldü (2). Bu infeksiyonların tedavisinde imipenemin mutlaka bir aminoglikozidle, tercihan amikasinle birlikte kullanılması gerektiği bu çalışmada da bir kez daha dikkati çekti.

İmipenem, Yoğun Bakım Birimi'ndeki nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde kullanım kolaylığı, geniş etki spektrumu, direnç oranının düşük oluşu, istenmeyen etkilerinin azlığı ve diğer antibiyotiklerle geçimliliği yönünden güvenilir bulundu. Mortalite üzerine ise direkt bir etki gösterilemedi. Bu hastalarda mortaliteyi belirleyen faktörlerin başında, antibiyoterapi öncesindeki sepsis ve APACHE II skorlarının geldiği kanısına varıldı.

### Kaynaklar

1. Shirazi R, Eraksoy H, Esen F, Dilmener M, Akpir K, Çalangu S. Uzun süreli yapay solunum uygulanan hastalarda nozokomiyal Gram-negatif çomak pnömönisi sıklığı [Özet]. In: 26. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15 Nisan 1994, Antalya), Kongre Özet Kitabı, İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994; 35
2. Uzel S, Özüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde karşılaşılan bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıklar [Özet]. In: 26. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15 Nisan 1994, Antalya), Kongre Özet Kitabı, İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994; 142
3. Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70: 29-31
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29
5. Chow AW, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (Suppl 1): S62-88
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 4th ed. Approved standard. NCCLS Document M2-A4. Villanova, Pa: NCCLS, 1990
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fourth informational supplement. NCCLS Document M100-S4. Villanova, Pa: NCCLS, 1992
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. accp/scem consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55
9. Hellinger WC, Brewer NS. Imipenem. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 1074-81

10. Geddes AM, Roylance PJ. Clinical experience with imipenem/cilastatin: a 5-year overview. *Curr Opin Infect Dis* 1991; 4 (Suppl 1): S3-9
11. Reese RE, Betts RF. Antibiotic use. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991, 821-1007
12. Özsüt H. Klinikte imipenem/silastatin kullanımı İstanbul. In: *Antibiyotik Bülteni*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Antibiyotik Kontrol Komitesi, 1994: 10-1
13. Calandra GB, Brown KR, Grad LC, Ahonkhai VI, Wang C, Aziz MA. Review of adverse experiences and tolerability in the first 2516 patients treated with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78: 73-8
14. Farinas MC, de Vega T, Garmendia J, Gonzalez-Macios J. Severe neutropenia in a patient treated with imipenem/cilastatin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 303-4
15. Quinn JP. Imipenem resistance among Gram-negative bacilli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 203-4