

Pseudomonas İnfeksiyonlarında Epidemiyolojik Çalışmalar ve Aşı

Selim Badur

Doğada yaygın olarak bulunan *Pseudomonas* cinsi bakterilerin önemi, dezenfektan ve antibiyotiklere doğal dirençlerinin yanı sıra, gün geçtikçe daha fazla oranda infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmalarından kaynaklanmaktadır. Son yıllarda geliştirilen tanı tekniklerinin yardımı ile, hem yeni *Pseudomonas* türleri belirlenmiş, hem de bu bakterilerin neden oldukları infeksiyonlar, eskiye oranla daha kolay tanınır hale gelmiştir.

Pseudomonas cinsi bakteriler içinde, insandan, çeşitli omurgalılarından, bazı böceklerden ve bitkilerden, infeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen tür *Pseudomonas aeruginosa*'dır (24,27). Yıllar önce, sadece ameliyat sonrası cerrahilerin nedeni olduğu kabul edilen bu bakterilerin, çeşitli infeksiyonlarda görülme sıklığı 1960'lı yıllardan başlayarak belirgin biçimde artış göstermiştir. Ancak günümüzde etken olarak izole edilen suşların, eskiye oranla daha virülent olduklarını, daha güçlü virülans faktörleri oluşturduklarını gösteren herhangi bir kanıt yoktur (36).

P. aeruginosa'nın insandaki patojenliği, bireyin bağışıklık mekanizmasının durumu ile yakından ilgilidir. Nitekim sağlıklı kişilerde çok sayıda *P. aeruginosa* bakterisi ile kontaminasyon bile infeksiyona neden olmaz ve ancak bazı özel giriş yollarına bağlı olarak lokal infeksiyonlar ortaya çıkabilir; sağlıklı kişiler için infeksiyon riskinin düşük olmasına bir diğer kanıt laboratuvar çalışanları arasında kaza sonucu oluşmuş *P. aeruginosa* infeksiyonları konusunda yayınların bulunmamasıdır. Buna karşılık, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve bazı özel koşullarda aynı bakteri ağır tablolarla seyreden infeksiyonlara neden olabilir. Nitekim *P. aeruginosa* infeksiyonlarının, özellikle kanser tedavisi amacıyla çeşitli kemoterapötiklerin ve immünoşüpresiflerin yaygın biçimde kullanılmaya başlanması ile artış gösterdiği bilinmektedir (34). İnfeksiyon kolaylaştırıcı özel koşullara örnek olarak yeni doğmuşluğu prematürelliği, yaşlılığı, vücut direncinin çeşitli nedenlerle kırılmasını, cerrahi girişim veya yanıklardan ötürü dokunun infeksiyona açık olduğu durumları, kanser, kistik fibroz gibi hastalıkları ve eskiye oranla günümüzde bazı hastaların çeşitli etkenlere daha duyarlı bir durumda daha uzun süre yaşatılabilmesini sayabiliriz. Tedavide radyasyon, antimetabolit ve immünoşüpresif ilaçlardan yararlanma, antibiyotiklerin yoğun kullanımı, ve çeşitli müdahaleler sonucunda bakterinin doğal savunma sistemi ile karşılaşmaksızın vücuda direkt olarak girmesi. *P. aeruginosa* infeksiyonlarının artmasında rol oynayan diğer nedenlerdir. Hastane ortamında bu nedenlere daha sık rastlanıldığı için, *P. aeruginosa* infeksiyonlarına burada daha çok rastlanılmaktadır (7,37). Yukarıda belirtilen ve *P. aeruginosa* infeksiyonlarının klasik olarak görüldüğü gruplar dışında son yıllarda diyaliz ünitelerinde, peritonit; çocuk servislerinde ise diare ve septisemi etkeni olarak bu bakterinin neden olduğu infeksiyonlara sıklıkla rastlanmakta; ayrıca damar içi uyuşturucu kullananlarda ve kontamine suyu ortak olarak kul-

lanan kişiler arasında, kaynağını sudan alan *P. aeruginosa* infeksiyonları gittikçe dikkati çekmektedir.

P. aeruginosa infeksiyonuna yakalanan kişiler, bakterinin çevreye yayılmasına yol açan odakları oluştururlar; ancak eğer de olsa herhangi bir klinik belirti göstermeyen sağlıklı kişilerin de bu bakterinin taşıyıcısı olabilecekleri ve direnci kırılmış kişilere etkeni bulaştırabilecekleri belirlenmiştir. *P. aeruginosa*, hastanelerde ya hastanın kendi florasından bir otoinfeksiyon sonucunda; ya da daha ender olarak, hastadan hastaya direkt geçişlerle, hastanın kullandığı veya çevresinde bulunan eşyalarla, verilen besinler, uygulanan aygıtlar ya da hastane çalışanlarının bulaştırması ile infeksiyona yol açabilmektedir (3). *P. aeruginosa* nemi seven, çok az organik ve inorganik ve inorganik madde içeren sıvılarda çoğalıp yaşayabilen bir bakteridir. Damıtık su içinde 6°-37°C'de 10 ay canlılığını koruyabildiği ve çok az organik madde içeren suda üreyebildiği belirlenmiştir. Böyle ortamlardan izole edilen suşlar, diğer suşlara oranla dezenfektanlara daha fazla direnç gösterirler; nitekim hastane ortamında kullanılan benzalkoniumklorür, klorheksidin çözeltileri, heksaklorofenli sabunlar, musluk suları gibi ortamlardan; şırıngalar, pensler, termometreler ve tedavi ya da tanıda kullanılan çok çeşitli aygıtlardan bu bakteri izole edilebilmiştir. *P. aeruginosa*, kuru ortamda da uzun süre canlılığını koruyabilir (32). Hastanelerden alınan toz örneklerinin % 5'inden bakteriyi üretmek mümkün olmuştur. Yanık servislerinin zemininden ancak sekiz haftada kaybolduğu saptanan bakteri, ortamda bulunan doku veya deri döküntülerinin içinde daha uzun süre canlı kalabilmektedir (22).

Uygun olmayan koşullarda bile canlılığını koruyabilmesi çeşitli kemoterapötik, antiseptik ve dezenfektanlara direnci ve buna bağlı olarak infeksiyonlarının tedavisinin güç olması nedeniyle, *P. Aeruginosa*, ülkemizde de hastane infeksiyonlarının önde gelen etkenlerinden biridir (10,11,35). Hastanede ortak kullanılan kontamine bir kaynak, tüm hastaların infekte olmasına neden olur; bu durumda izole edilen suşlar aynı sero veya faj tipindedirler. Endemik infeksiyonlarda ise bakteri hastanın kendi florasından veya çevresinden kaynaklanır; bu durumda çeşitli hastalarda farklı tiplerden suşlar etken olur; bu ayırımı dayanarak, ortamda bir epideminin bulunup bulunmadığına karar verilebilir. *P. aeruginosa*'nın en sık rastlanılan hastane infeksiyonu etkenlerinden biri olması; infeksiyon kaynağının belirlenmesi ve bulaşma yollarının ortaya çıkartılması için güvenilir bir tiplendirme yönteminin kullanımını gerektirmektedir.

Çeşitli tiplendirme yöntemleri kullanılarak yapılan epidemiyoloji çalışmaları, *P. aeruginosa*'nın neden olduğu infeksiyonlar açısından oldukça öğretici olmuştur. Örneğin bu bakteriye insanların yakın çevresinde, çeşitli sebze ve meyvaların üzerinde sık olarak rastlanılması, *P. aeruginosa*'nın bir "tarım" bakterisi olarak ele alınabileceğini; ayrıca etkenin ırmaklardan, yüzme havuzlarından, musluk sularından izole edilmesi, su ile de bulaşabilen bir bakteri olduğunu göstermiştir (24,33). Tiplendirme yöntemleri ile 1960'lı yıllarda gelişmiş ülkelerin hastanelerinde görülen *P. aeruginosa* infeksiyonlarında çok farklı tiplerde suşların ekten olduğu ve

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul *Pseudomonas* İnfeksiyonları Simpozyumu'nda (11 Ocak 1989, İstanbul) bildirilmiştir.

o dönemde hastanelerde bakteri kontaminasyonu ile yeterince mücadele edilemediği gösterilmiştir; 1980'li yıllarda ise, her ne kadar aynı bakteri yine de önemli bir hastane infeksiyonu etkeni olarak kabul ediliyor ise de bu kez, izole edilen suşların aynı tiplerden oldukları belirlenmiş ve sağlık kuruluşlarında alınan önlemlerin etkinliği gösterilmiştir. 1987 yılında çeşitli Afrika ülkelerinde yapılan çalışmalarda ise, hastane ortamlarında izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının, 20 yıl kadar önce Avrupa'da gözlenen duruma benzer biçimde çok farklı tiplerden oldukları ve bu ülkelerde hastane hijyeninin henüz istenen düzeye ulaşmadığı gösterilmiştir (37). Yeni tiplendirme çalışmaları sonucunda zaman içinde bazı ülkelerde belirli serotiplerin görülme sıklığında önemli artışlar kaydedilmektedir; örneğin Belçika'da 1981 yılına dek O:12 serotipi, izole edilen *P. aeruginosa* suşlarından sadece % 2'sini oluştururken, antibiyotiklere çok dirençli olduğu bilinen bu serotipin 1986 yılında izolasyon oranı % 22'ye kadar yükselmiştir (1). Dönem dönem yapılacak tiplendirme çalışmaları ile, belli yörelerde hangi özellikteki tiplerin oranında artış olduğunun saptanması, bu çalışmada da olduğu gibi, o ülkedeki epidemilerin seyrine mişik tutacaktır. Tiplendirme çalışmalarının epidemiyolojik dağılımı incelemenin yanısıra, aşı hazırlanmasında da önemi bulunmaktadır. Bölgede en sık rastlanılan tiplerin belirlenmesini takiben bu özellikteki suşların kullanımı ile etkin aşular hazırlanabilecektir; nitekim Fransa'da 1977 yılında hazırlanan ilk *P. aeruginosa* aşısı, bu ülkede en sık rastlanılan 10 serotipin karışımından elde edilmiştir.

P. aeruginosa suşlarının tiplendiriminde biyotiplendirme, antibiyotik duyarlılık deneyleri, piyosin bakteriyofaj ve serolojik tiplendirme yöntemlerinden yararlanır. Bir tiplendirme yönteminin uygunluğu, yinelenen deneylerde aynı sonuçları vermesine, sonuca ulaşmada başka tiplendirme yöntemlerine gerek göstermemesine, bakterinin kolaylıkla değişmeyen genetik özelliklerine dayanmasına ve bu yöntem ile tiplenmeyen suş sayısının az olmasına bağlıdır. *P. aeruginosa* bakterilerinin biyokimyasal özelliklerine dayanan biyotiplendirme, başarılı sonuçlar veren bir yöntem değildir; bu durum, birçok biyokimyasal özelliğin hemen tüm suşlarda pozitif veya negatif olmasından kaynaklanır. Eğer bir salgın sırasında etken olan suş çok farklı bir veya iki özellik taşıyor ise, biyotiplendirme yararlı olabilir (4). Antibiyotik duyarlılık deneyin sonucu da, *P. aeruginosa* suşlarının kısıtlı sayıda kemoterapötige duyarlı olması nedeniyle oldukça sınırlı epidemiyolojik anlam taşımaktadır. Ancak hastanelerde, alınmış suş dışında duyarlılık gösteren bir suşun izolasyonu, yeni bir suşun yayılmakta olduğunu gösterir. Bu arada, izlenmekte olan salgın süresince, etken suşun direnç kazanabildiği unutulmamalıdır; aynı hastadan tedavi öncesi ve sonrası izole edilen ve farklı duyarlılık sonucu gösteren suşların, diğer tiplendirme yöntemleri ile aynı suş oldukları belirlenebilir (4). *P. aeruginosa* suşlarının tiplendiriminde sık kullanılan bir teknik, bu bakterilerin oluşturdukları bakteriyosinler olan piyosinlere göre tiplendirme yöntemidir. Piyosin tiplendirimi, tipi belirlenecek suşun oluşturduğu piyosinin, indikatör suşlara etkisi araştırılarak (piyosin oluşturma) veya bir dizi standart suşun oluşturduğu piyosinlere karşı, tipi belirlenecek suşun duyarlılığı araştırılarak (piyosine duyarlılık) uygulanabilir. Piyosin oluşturmaya göre tiplendirimde 105 tip ve 26 altıpten oluşan bir şema kullanılmaktadır (13). Bu arada piyosinlere dayanıksız maddeler oldukları veya suşların piyosin oluşturma veya piyosine duyarlılık özelliklerinde değişimlerin görülebileceği unutulmamalıdır (4). Bakteriyofaj tip tayininde, virülen fajlardan yararlanır. Faj-bakteri ilişkisinin özgüllüğü, fajın bakteri yüzeyine bağlanma özelliği ile

ilgilidir; oldukça yinelenebilir sonuç vermesine karşılık, faj tiplerinde spontan mutasyonlar sonucu farklılaşmalar olabilmektedir; faj duyarlılığı stabil bir fenotipik özellik değildir. Ayrıca, aynı saf kültürün farklı kolonilerinin farklı faj tiplerinden olabileceği de gösterilmiştir (4). Günümüzde, piyosin ve faj tiplendirimleri, aynı serotipten suşların ayırımıda kullanılmaktadır.

Serotiplendirme ise, yinelenen sonuçlar veren, kolay ve güvenilir bir tiplendirme yöntemidir. Lam aglütinasyonu ile kısa sürede çok sayıda suşun serotipinin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Serotiplendirme amacıyla ilk olarak O antijenlerinden yararlanılmıştır; bakterinin ısıya dirençli hücre duvarı lipopolisakariti, suşun O antijen tipini verir. İlk kez 1912 yılında başlayan serotiplendirme çalışmaları özellikle 1957 yılında Habs'ın, çapraz reaksiyonları ortadan kaldırmak amacıyla ısıya dirençli O antijenlerinden yararlanmasını takiben, geniş uygulama alanı bulmuştur. Bu araştırıcının tanımladığı 12 O tipine, daha sonra çeşitli araştırmacıların ilaveleri sonucunda, 17 O tipinden oluşan uluslararası bir tiplendirme şeması oluşturulmuştur (International Antigenic Typing Scheme-IATS) (4,30). Günümüzde O tiplendirme serümları Institut Pasteur ve Difco kuruluşları tarafından üretilip ticari olarak satılmaktadır. Japonya'da Homma (20) tarafından geliştirilen ve 17 O tipini içeren bir diğer tiplendirme serumu seti de, bu ülkede üretilmektedir. *P. aeruginosa* suşlarının O serotiplerine göre ayırımı, birçok çalışmada kullanılan önemli bir tiplendirme yöntemidir. Yapılan incelemelerde belirli serotiplerin yayılımı, her serotipin diğer özellikleri, yıllara göre rastlanma sıklıkları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Elde edilen bulgular, IATS şemasına göre O:2 serotipinin dışkı dışındaki örneklerden, O:2 serotipinin dışkı dışındaki örneklerden, O:6 tipinin ise özellikle dışkıdan izole edilen suşlar arasında yaygın olduğunu; O:11 serotipinin hastane infeksiyonlarında en sık rastlanılan serotip olduğunu; O:6 ve O:11 suşlarının karbenisilin ve gentamisine genellikle duyarlı olduklarını; O:12 serotipinin ise bu antibiyotiklere genelde direnç gösterdiklerini; ayrıca bazı ülkelerde poliaglütinabl ve nonaglütinabl suş oranında artış olduğunu kanıtlamıştır (30). Serotiplendirmede suşların ısıya duyarlı H antijenlerine göre tiplendirme çalışmaları da yapılmıştır; ancak özellikle H bağışık serumlarının eldesinde karşılaşılan güçlükler ve kirpik antijenlerinde gözlenen difazik farklılaşma olayı, bu şekilde ki tiplendirmeyi güçleştirmektedir. Pitt (29) O ve H şemalarını birleştirecek 153 OH tipi belirlemiş ve aynı O serotipinden suşların, H tiplendirimi ile birbirlerinden ayırtılabileceklerini göstermiştir.

İstanbul'da yapılan bir serotiplendirme çalışmasında, toplam 845 *P. aeruginosa* suşu, Homma'nın 17 standart serotip suşuna karşı hazırlanmış serumlarla incelenmiş; serotiplendirilen suş oranının artırılması için yapılan ilave deneyler sonucunda, suşların % 92.7'sinin serotipi belirlenmiştir (2); çalışmada en sık rastlanılan serotipin, Japon *P. aeruginosa* serotip komitesince B grubu olarak adlandırılan ve IATS'in O:5 serotipine tekabül eden, "2,7,13,16" serogrubu olduğu belirlenmiştir. Aynı yörede yapılan bir diğer çalışmada ise, incelenen 170 suşun 163'ünün (% 95.9) H serotipi belirlenebilir ve en sık rastlanılan serotipin H:3 tipi olduğu gösterilmiştir (5). Aynı çalışmada O veya H serotiplendiriminin yalnız başına kullanımlarında sadece yedi farklı gruba ayrılacakları belirlenen suşların, O ve H antijenlerinin birlikte kullanımı sonucunda toplam 19 kombinasyona ayrıldıkları belirlenmiştir.

Belirtilen bu tiplendirme yöntemlerinin yanısıra, son yıllarda SDS-PAGE yöntemi ile suşların çözünabilir protein paternlerinin karşılaştırılmasına dayanan ayırım teknik-

leri geliştirilmiş ve bu yöntemin epidemiyoloji çalışmalarında yararlı olacağı gösterilmiştir (38).

Son 30 yıldır, immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış hastaların yanısıra özellikle yanık servislerindeki hastalarda, *P. aeruginosa* infeksiyonları ciddi ve ölümcül bir tablo göstermektedir. Her ne kadar bu dönemde çok çeşitli antibiyotikler geliştirilmiş ise de, bakterinin yüksek direnci kırılmamış ve alternatif tedavi olarak immünoterapi yolları araştırılmıştır. Bu amaçla 1960'lı yıllardan başlayarak *P. aeruginosa* infeksiyonlarına karşı deneysel aşı çalışmaları yoğun biçimde uygulanmış ve yapılan hayvan deneylerinde bakteri hücrelerinin yanısıra çeşitli kültür ekstreleri aşı olarak kullanılarak etkinlikleri araştırılmıştır; bu arada aktif bağışıklamanın yanısıra, pasif immünizasyonun da koruyucu etkisi belirlenmiştir. İlk çalışmalarda, yanıklı hastalara öldürülmüş bakteri hücrelerinin yanısıra hiperimmün bağışık serum uygulanmış ve mortalite oranının yarı yarıya azaldığı belirlenmiştir (8). Daha sonraki çalışmalarda, en sık infeksiyon etkeni olarak izole edilen yedi serotipten, heptavalan aşı hazırlanarak klinik uygulamalara geçilmiştir. Bakterinin LPS kısmından oluşan ve pseudogen adı verilen (Parke Davis and Company, Detroit, Mich-ABD) bu aşının, gönüllülerde, kanserlilerde ve yanıklılarda spesifik antikor yanıtına yol açtığı gösterilmiştir (15, 17). Ancak bu aşının koruyucu etkisi istenen ölçülerde olmamış ve riskli gruplardan kistik fibrozülünün bu aşıya yeterince yanıt vermedikleri belirlenmiştir. Kısa-PEV-01 olarak adlandırılan ve 16 *P. aeruginosa* serotipinin, EDTA-glisin ekstraksiyonu ile hazırlanan aşı, yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edilen, ancak koruyucu etkisi değişken olan bir preparasyondur (8, 26).

P. aeruginosa'nın sahip olduğu çeşitli virülans faktörlerinden aktif bağışıklamada yararlanmak amacıyla ilk geliştirilen aşı "original endotoxin protein" (OEP) adı verilen ve Japonya'da kullanılan aşıdır (16). Yapılan araştırmalarda etkenin öldürülmesinde, spesifik antikorların yanısıra, fagositlerin de rolü olduğu ve opsonizasyon mekanizmasının esas görevi üstlendiği belirlenmiştir (8). Son yıllarda toksin A toksoidi (31), kirpik antijenleri (19), yüksek ve düşük molekül ağırlıklı polisakkaritler (28), ribozomal aşılar (23), mutant *Escherichia coli* 0111 suşu (39) ve canlı atenüe suşlar (21) ile aktif bağışıklama şemaları geliştirilmiştir. Ayrıca dış hücre duvarı proteini (protein F) ve polisakkarit-toksin A konjüge aşıları

konularında araştırmalar sürdürülmektedir (9, 12).

Bundan 10 yıl kadar önce, bir fantezi olarak bakılmasına karşılık, günümüzde gelişmiş bazı ülkelerin hastanelerindeki yanık servislerinde *P. aeruginosa* aşısı rutin olarak uygulanmaya konmuştur; yanıklı hastaların hastaneye getirildiklerinde derhal aşılanmaları ile, yanık bölgelerinde bir süre sonra görülecek olan kontaminasyona karşı etkin biçimde mücadele edilmiş olunur. Bu tip olgularda, yanık bölgesinin kontamine olduğu görülse bile, aktif bağışıklama sonucu meydana gelen antikorlar, bir septiseminin oluşumunu engelleyerek kişinin korunmasını sağlayacaklardır. Buna karşılık immünotespresif tedavi görenlerin, aşılama yeterince cevap vermemeleri nedeniyle, bu kişilerde pasif bağışıklamanın uygulanışı daha yararlı olacaktır. pasif immünoterapinin ilk uygulamalarında kas içi verilen IgG'lerin injeksiyon bölgesinde şiddetli ağrılara yol açması, absorpsiyonun çok yavaş seyretmesi ve yeterli kan düzeyine erişmek için verilecek miktarın çok yüksek olmasının gerekmesi, klinik uygulamaları oldukça kısıtlamıştır. Son yıllarda ise IgG'lerin saflaştırılması takiben pasif bağışıklamanın damar içinden uygulanması mümkün olmuştur (17). Sağlıklı normal kişilerin veya bağışıklanmış kişilerin serumlarından hazırlanan preparasyonların çeşitli serotiplere karşı opsonik aktivite gösteren antikorlar içerdikleri belirlenmiştir (18). Pasif bağışıklamanın beta-laktam antibiyotiklerle birlikte kullanımı ise, etkiyi daha da artırmaktadır (17). Tablo 1'de, çeşitli ülkelerde *P. aeruginosa* infeksiyonuna karşı uygulanan immünoterapi yöntemleri özellenmiştir.

P. aeruginosa dışında *Pseudomonas* einsi bakteriler arasında önemi son yıllarda oldukça artan bir diğer tür *P. cepacia*'dır. Çeşitli su kaynaklarının yanısıra, antiseptik çözeltilerinden ve hastanelerde kullanılan bir dizi tedavi aygıtından izole edilen *P. cepacia* bakterisinin insanda çok çeşitli infeksiyonlara yol açtığı belirlenmiştir. Richard ve ark. (33), *P. cepacia* suşlarının tiplendiriminde kullanılmak üzere sekiz biovardan oluşan bir şema geliştirmişlerdir. Özellikle hastane ortamında çok kullanılan klorheksidin, benzalkonium klorür gibi dezenfektanlara çok dirençli olan bu bakterinin hastane infeksiyonlarına da yol açabileceği gösterilmiş ve kaynağın belirlenmesinin yanısıra dağılımın izlenmesi amacıyla bakteriyosin tiplendirimi (14) ve serotiplendirme şemaları geliştirilmiştir (25).

Tablo 1. Çeşitli ülkelerde, kullanımdaki bazı *P. aeruginosa* aşıları

Ülke	Aşının özellikleri	Uygulama alanı	Etkinliğin gösterilmesi
ABD	"Pseudogen" Heptavalan LPS	Yanık servislerinde spesifik gama globulin ile birlikte (1 ml/kg)	Klinik bulgular Hayvanlarda koruma deneyleri Serumda hemagglütinan antikorlar
İngiltere	"PEV-01" 16 serotipe karşı çözünbilir yüzey antijenleri	Çeşitli gruplarda 3 doz halinde (ilk 72 S.'de uygulanacak)	Klinik bulgular Hayvanlarda koruma deneyleri Serumda hemagglütinan antikorlar; İmmüdiffüzyon (ID) ile IgM ve IgG antikorları
Romanya	11 serotipe ait ısıtılmış bakteri süspansiyonu	Saflaştırılmış hiperimmün serum ile birlikte (3 gün) (4 gün 0.25 ml + her hafta 0.3-1ml)	Klinik bulgular ID ile IgM, IgG, IgA antikorları O ve H aglütinini Fare koruma deneyleri Hemokültürün izlenmesi
Fransa	10 serotipin ısıtılmış bakteri süspansiyonu	ilk hafta 3 injeksiyon + her hafta 1 injeksiyon	Klinik bulgular Aglütinin varlığı Hemokültürün izlenmesi

Kaynaklar

- 1- Allemeersch D, Beumer J, Devleeschouwer M, De Maeyer S, Dony J, Godard C, Osterrieth P, Pithsy A, Van Der Auwera P, Van Poppel H, Verchraegen G, Wegge M, Wildemauwe C: Marked increase of *Pseudomonas aeruginosa* Serotype 012 in Belgium Since 1982, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 265 (1988).
- 2- Badur S, Töreci K: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının serotiplendirilmesinde çeşitli yöntemler ile tiplendirme oranının artırılması, *Tip Fak Mecm (İstanbul)* 46: 418 (1983).
- 3- Botzenhart K, Rüden H: Hospital infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Antibiot Chemother* 39: 1 (1987).
- 4- Brokopp C D, Farmer III J J: Typing methods for *Pseudomonas aeruginosa* "*Pseudomonas aeruginosa, Clinical Manifestations of Infection and Current Therapy*, Ed: R G Doggett" kitabında, s. 89, Academic Press, New York (1979).
- 5- Büyükgören N: *P. aeruginosa* suşlarının H serotiplendirmesi ve çeşitli H serotiplerindeki suşların O serogruplarına dağılımı, Uzmanlık tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul (1987).
- 6- Cross A S: Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infections, *Eur J Clin Microbiol* 4: 156 (1985).
- 7- Cross A, Allen J R, Burke J, Duce G, Harris A, John J, Johnson D, Lew M, MacMillan B, Meers P, Skalova R, Wenzel R, Tenney J: Nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: review of recent trends, *Rev Infect Dis* 5: S 837 (1983).
- 8- Cryz S J: *Pseudomonas aeruginosa* infections, "*Bacterial Vaccines*, Ed: R Germanier" kitabında, s. 317, Academic Press, Orlando, (1984).
- 9- Cryz S J, Sadoff J C, Furer E: Immunization with a *Pseudomonas aeruginosa* immunotype S O polysaccharide-toxin A conjugate vaccine: effect of a booster dose on antibody levels in humans, *Infect Immun* 56: 1829 (1988).
- 10- Çetin E T, Anđ Ö: *Pseudomonas aeruginosa* ve hastane infeksiyonları, *Yeni Tıp Alemi* 14: 227 (1965).
- 11- Çetin E T, Anđ Ö, Töreci K, Yakacıklı S, Hepyükkel G: *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu 4 hastane infeksiyonu vakası, *Tip Fak Mecm (İstanbul)* 36: 576 (1973).
- 12- Gilleland H E, Gilleland L B, Mathews-Greer J M: Outer membrane protein F preparation of *Pseudomonas aeruginosa* as a vaccine against chronic pulmonary infection with heterologous immunotype strains in a rat model, *Infect Immun* 56: 1017 (1988).
- 13- Govan J R W: Pyocin typing of *Pseudomonas aeruginosa*, "*Methods in Microbiology* Vol. 10, Ed: T Bergan, J Norris" kitabında s. 61, Academic Press, London (1978).
- 14- Govan J R W, Harris G: Typing of *Pseudomonas cepacia* by bacteriocin susceptibility and production, *J Clin Microbiol* 22: 490 (1985).
- 15- Hanessian S, Regan W, Watson D, Haskell T H: Isolation and characterization of antigenic components of a new heptavalent *pseudomonas* vaccine, *Nature* 229: 209 (1971).
- 16- Hirao Y, Homma J Y: Therapeutic effect of immunization with OEP, protease toxoid and elastase toxoid on corneal ulcers in mice due to *P. aeruginosa* infection, *Jap J Exp Med* 48: 41 (1978).
- 17- Holder I A: *Pseudomonas* immunotherapy, *Serodiagn Immunother* 2: 7 (1988).
- 18- Holder I A, Neely A N: Experimental studies of the pathogenesis of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: passive intravenous immunotherapy using *Pseudomonas* globulin, *Serodiagn Immunother* 1: 153 (1987).
- 19- Holder I A, Wheeler R, Montie T C: Flagella preparations from *Pseudomonas aeruginosa*: animal protection studies, *Infect Immun* 35: 276 (1982).
- 20- Homma, J Y, Kim K S, Yamada H, Ito M, Shionoya H, Kawabe Y: Serological typing of *Pseudomonas aeruginosa* and its cross-infection, *Jap J Exp Med* 40: 347 (1970).
- 21- Hooke A M, Arroyo P J, Oeschger M P, Bellanti J A: Temperature-sensitive mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: isolation and preliminary immunological evaluation, *Infect Immun* 38: 136 (1982).
- 22- Hurst V, Sutter V L: Survival of *Pseudomonas aeruginosa* in the hospital environment *J Infect Dis* 116: 151 (1966).
- 23- Lieberman M M: *Pseudomonas* ribosomal vaccines: preparation, properties, and immunogenicity, *Infect Immun* 21: 76 (1978).
- 24- Lowbury E J L: Ecological importance of *Pseudomonas aeruginosa*: Medical aspects, "*Genetics and Biochemistry of Pseudomonas*, Ed: P H Clarke, M H Richmond" kitabında s. 37, John Wiley and Sons, London (1975).
- 25- McKevitt A I, Retzer M D, Woods D E: Development and use of a serotyping scheme for *Pseudomonas cepacia*, *Serodiagn Immunother* 1: 177 (1987).
- 26- Miller J M, Spilbury J F, Jones R J, Roe E A, Lowbury E J L: A new polyvalent *Pseudomonas* vaccine, *J Med Microbiol* 10: 19 (1977).
- 27- Mirrosan A J, Wenzel R P: Epidemiology of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Rev Infect Dis* 6: S627 (1984).
- 28- Pier G B, Thomas D M: Characterization of the human immune response to a polysaccharide vaccine from *Pseudomonas aeruginosa*, *J Infect Dis* 148: 206 (1983).
- 29- Pitt T L: A comparison of flagellar typing and phage typing as means of subdividing O groups of *Pseudomonas aeruginosa*, *J Med Microbiol* 14: 261 (1981).
- 30- Pitt T L: Epidemiology typing of *Pseudomonas aeruginosa*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 238 (1988).
- 31- Pollack M: The role of exotoxin A in *Pseudomonas* disease and immunity, *Rev Infect Dis* 5: S979 (1983).
- 32- Rhame F S: The ecology and epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*, "*Pseudomonas aeruginosa: The Organism, Diseases it Causes, and Their Treatment*, Ed: L D Sabath" kitabında, s. 31, Hans Huber Publishers, Bern (1980).
- 33- Richard C, Montcil H, Mégraud F, Chatelain R, Laurent B: Caractères phénotypiques de 100 souches de *Pseudomonas cepacia*-Proposition d'un schéma de biovars, *Ann Biol Clin (Paris)* 39: 9 (1981).
- 34- Rodríguez V, Bodey G P: Epidemiology, clinical manifestations, and treatment in cancer patients, "*Pseudomonas aeruginosa-Clinical Manifestations of Infection and Current Therapy*, Ed: R G Doggett" kitabında, s. 367, Academic Press, London (1979).
- 35- Töreci K, Birgül İ, Tanman F, Anđ Ö, Ayvaz S: Bir yenidoğan servisinde *Pseudomonas* ve *Klebsiella* hastane infeksiyonu nedeniyle yapılan çalışmalar, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 5: 126 (1975).
- 36- Véron M, Berche P: Virulence et antigènes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Bull Inst Pasteur (Paris)* 74: 295 (1976).
- 37- Vieu J F: Efficacité et limites du contrôle des infections bactériennes nosocomiales, *Med Mal Infect* 3: 113 (1987).
- 38- Walia S, Madhavan T, Williamson T, Kaiser A, Tewari R: Protein patterns, serotyping and plasmid DNA profiles in the epidemiologic fingerprinting of *Pseudomonas aeruginosa*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 248 (1988).
- 39- Ziegler E J, McCutchan J A, Fierer J, GLauser M P, Sadoff J C, Douglas H, Braude A I: Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human artiserum to a mutant *Escherichia coli*, *N Engl J Med* 307: 1225 (1982).