

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI



**KARBAPENEM DİRENÇLİ VE KARBAPENEM DUYARLI
PSEUDOMONAS AERUGINOSA KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE KARBAPENEM
DİRENÇLİ KÖKENLERDE BAZI KARBAPENEMAZ
GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Vecihe AZİZOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Burçin ÖZER

HATAY-2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**KARBAPENEM DİRENÇLİ VE KARBAPENEM DUYARLI
PSEUDOMONAS AERUGINOSA KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE KARBAPENEM
DİRENÇLİ KÖKENLERDE BAZI KARBAPENEMAZ
GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Vecihe AZİZOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Burçin ÖZER

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimi tarafından 19.YL.033 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY-2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**KARBAPENEM DİRENÇLİ VE KARBAPENEM DUYARLI
PSEUDOMONAS AERUGINOSA KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE KARBAPENEM
DİRENÇLİ KÖKENLERDE BAZI KARBAPENEMAZ
GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Vecihe AZİZOĞLU

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından ... /.../2020 günü sözlü olarak
yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı:
Üye:
Üye:

Bu tez, Enstitümüz Mikrobiyoloji (Tıp) Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Prof. Dr.İbrahim Halil Çerçi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarında bana destek olan, güleryüzlülüğünü, cana yakınlığını eksik etmeyen, ailemden biri gibi gördüğüm değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Burçin ÖZER'e,

Yükseklisans eğitimim süresince sevgi ve hoşgörüsünü eksik etmeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tecrübeleriyle yoluma ışık olan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Nizami DURAN'a,

Çalışmamın istatistiksel analizini yapan Sayın Prof. Dr. Cahit ÖZER'e,

Çalışmamın çeşitli aşamalarında desteğini eksik etmeyen Sayın Doç. Dr. Aycan GÜNDOĞDU'ya,

Bakteriyoloji Laboratuvarı çalışanlarının yardımları ve samimi desteklerinden dolayı Süreyya EZER ve Metin ÖZÇELİK'e,

Umudumu yitirdiğim anlarda varlıklarıyla bana güç veren, beni cesaretlendiren, her sevincime her derdime ortak olan, canıma can katan öğretmen arkadaşlarım Selda İCİL'e, Özlem ALTUNDAĞ'a ve Güler KEREMOĞLU ALIR'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman bana karşı sonsuz sevgilerini ve desteklerini hissettiren sevgili annem Hülya AZİZOĞLU, sevgili babam Ali AZİZOĞLU, sevgili kardeşim Çağla AZİZOĞLU, sevgili kardeşim Deniz AZİZOĞLU, sevgili kardeşim Mithat AZİZOĞLU'na ve canım ailemin tüm bireylerine yanımda oldukları için sevgi ve saygılarımı sunuyor, tüm benliğimle teşekkür ediyorum.

Son olarak bugünlere gelmemde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın Tarihçesi.....	4
2.2. Morfolojisi ve Görünüm Özellikleri.....	5
2.3. Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri.....	6
2.4. Patojenite.....	8
2.5. Virülans Özellikleri.....	8
2.5.1. Hücre Yüzeyinde Bulunan Virülans Faktörleri.....	9
2.5.2. Hücre Dışına Salgılanan Virülans Faktörleri.....	10
2.6. Yaptığı Hastalıklar.....	12
2.6.1. Endokardit.....	12
2.6.2. Bakteriyemi.....	12
2.6.3. Solunum Sistemi Enfeksiyonları.....	12
2.6.4. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	13
2.6.5. Kulak Enfeksiyonları.....	13
2.6.6. Göz Enfeksiyonları.....	13
2.6.7. Üriner Enfeksiyonlar.....	14
2.6.8. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları.....	14
2.6.9. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	14
2.6.10. Gastrointestinal Enfeksiyonlar.....	15
2.7. <i>P.aeruginosa</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi.....	15
2.7.1. Antibakteriyellerin Etki Mekanizması.....	16
2.7.2. Beta Laktam Antibiyotikler.....	17
2.7.3. Aminoglikozidler.....	20
2.7.4. Kinolonlar.....	20
2.7.5. Kolistin.....	21
2.8. <i>P.aeruginosa</i> 'da Antimikrobiyal Direnç.....	21
2.9. Karbapenem Direncinden Sorumlu Enzimler.....	26
2.10. Karbapenemazların Dağılımı.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışmanın İzni ve Finans Kaynağı	32
3.2. Çalışmada Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar.....	32
3.3. Çalışmada Kullanılan Materyaller.....	33
3.3.1. Kanlı Agar.....	33
3.3.2. Mueller Hinton Agar.....	33
3.3.3. Mueller-Hinton Broth.....	33
3.3.4. Eosin Methylen Blue Agar.....	33

3.3.5. Tryptic Soy Broth.....	33
3.3.6. Triple Sugar Iron Agar.....	34
3.3.7. Oksidaz Ayracı.....	34
3.4. Yöntem.....	34
3.4.1. Bakteri Kökenleri.....	34
3.4.2. Bakterilerin Klinik Örneklerden İzolasyonu, Tanımlanması ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Belirlenmesi.....	34
3.4.3. Mikrodilüsyon Yöntemi ile Kolistin Direncinin Araştırılması.....	35
3.4.4. Multipleks PZR Yöntemi ile Karbapenamaz Genlerinin Varlığının Araştırılması.....	36
3.4.5. İstatistik.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	67
7. KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ.....	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Gram negatif bakterilerdeki karbapenemazların dünyadaki dağılımı.....	31
Şekil 4.1. <i>P. aeruginosa</i> kökenlerinin izole edildiği örnek türleri ve oranları.....	39
Şekil 4.2. Karbapenem duyarlı ve dirençli olan kökenlerin diğer antibiyotiklere direnç oranı.....	43
Şekil 4.3. Tüm kökenlerin antibiyotiklere direnç oranları.....	43
Şekil 4.4. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında amikasin MİK değerleri.....	44
Şekil 4.5. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında aztreonam MİK değerleri.....	44
Şekil 4.6. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında seftazidim MİK değerleri.....	45
Şekil 4.7. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında siprofloksasin MİK değerleri.....	45
Şekil 4.8. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında kolistin MİK değerleri.....	46
Şekil 4.9. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında sefepim MİK değerleri.....	46
Şekil 4.10. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında gentamisin MİK değerleri.....	47
Şekil 4.11. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında levofloksasin MİK değerleri.....	47
Şekil 4.12. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında netilmisin MİK değerleri.....	48
Şekil 4.13. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında piperasilin MİK değerleri.....	48
Şekil 4.14. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında tobramisin MİK değerleri.....	49
Şekil 4.15. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan <i>P. aeruginosa</i> gruplarında piperasilin/tazobaktam MİK değerleri.....	49
Şekil 4.16. Otomatize sistem ile kolistin dirençli bulunan üç kökenin mikrodilüsyon yöntemiyle kolistin duyarlılıkları.....	51

Şekil 4.17. <i>bla</i> VIM pozitif üç kökenin elektroforez sonrası jelde görüntüsü.....	51
Şekil 5.1. Karbapenem dirençli <i>P. aeruginosa</i> 'nın coğrafik dağılımı.....	63
Şekil 5.2. Ülkelere göre <i>P. aeruginosa</i> izolatlarındaki MDR oranları.....	64



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. <i>Pseudomonas</i> 'ların rRNA homoloji grupları sınıflaması.....	5
Çizelge 2.2. <i>Pseudomonas</i> türlerinin ayırıcı özellikleri.....	7
Çizelge 2.3. Beta laktamazların sınıflandırılması.....	25
Çizelge 3.1. Araştırılan genler ve kullanılan primerler.....	36
Çizelge 4.1. <i>P. aeruginosa</i> kökenlerinin izole edildiği örneklerin gönderildiği klinikler...	38
Çizelge 4.2. Yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerden izole edilen <i>P. aeruginosa</i> kökenlerinin karbapenem duyarlılık durumları.....	39
Çizelge 4.3. Karbapenem duyarlı olan kökenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları ve antibiyotiklerin MİK değerleri.....	40
Çizelge 4.4. Karbapenem dirençli olan kökenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları ve antibiyotiklerin MİK değerleri.....	41
Çizelge 4.5. Karbapenem duyarlı ve dirençli olan kökenlerin diğer antibiyotiklere direnç durumu.....	42
Çizelge 4.6. Servislere Göre Kökenlerin MDR durum.....	50
Çizelge 4.7. Karbapenem duyarlılığına Göre Kökenlerin MDR durumu.....	50
Çizelge 4.8. Karbapenem dirençli kökenlerin izole edildiği hastaların servisi, materyaller, antibiyotik duyarlılıkları ve MİK değerleri.....	53
Çizelge 4.9. Karbapenem dirençli kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları, MİK değerleri ve içerdikleri karbapenemaz genleri.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ADP	:	Adenozin difosfat
EUCAST	:	Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST)
MDR	:	Çok İlaça Dirençli
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
°C	:	Derece Santigrat
RND	:	Dirençli Nodülasyon Bölümü
EMB	:	Eozin Metilen Blue
g	:	Gram
GSBL	:	Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz
CDC	:	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
HMKÜ	:	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
IgG	:	Immunglobulin G
HIV	:	İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
CRPA	:	Karbapenem Dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
CSPA	:	Karbapenem Duyarlı <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
KKA	:	Koyun Kanlı Agar
KF	:	Kistik Fibrozis
LPS	:	Lipopolisakkarit
µm	:	Mikrometre
mm	:	Milimetre
ml	:	Mililitre
MHA	:	Mueller Hinton Agar
MHB	:	Mueller Hinton Broth
MBL	:	Metallo Beta Laktamaz
MİK	:	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
NAD	:	Nikotin amid adenin dinükleotidin
OprD	:	Operon D
PBP	:	Penisilin Bağlayıcı Protein
PDR	:	Tüm İlaçlara Dirençli
cm	:	Santimetre
XDR	:	İlaçların Çoğunluğuna Dirençli

ÖZET

Karbapenem Dirençli ve Karbapenem Duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinin Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması ve Karbapenem Dirençli Kökenlerde Bazı Karbapenemaz Genlerinin Araştırılması

Karbapenem dirençli (CRPA) ve karbapenem duyarlı (CSPA) *P. aeruginosa* kökenlerinin diğer antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması ve karbapenem dirençli olan kökenlerdeki karbapenemaz genlerinin varlığının tespit edilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 50 adet CRPA ve aynı dönemde izole edilen 251 tane CSPA dahil edildi. Antibiyotik duyarlılıkları otomatize sistem kullanılarak saptandı. CRPA kökenlerindeki karbapenemaz genlerinin (*blaIMP*, *blaSPM*, *blaAIM*, *blaNDM*, *blaOXA-48*, *blaKPC*) varlığı multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle araştırıldı.

Kökenlerin en fazla yara (%32,6), idrar (%30,6) ve balgam (%16,9) örneklerinden ve yoğun bakım üniteleri dışındaki diğer kliniklerden izole edildiği tespit edildi. Kökenlerin en dirençli olduğu antibiyotikler netilmisin (%41,5), levofloksasin (36,5), piperasilin (%33,2) ve piperasilin/tazobaktam (%31,9) idi. İmipenem ve meropenem direnç oranları sırasıyla %15,6 ve %11,9 olarak bulundu. CRPA'lar amikasin, aztreonam, gentamisin, netilmisin, tobramisin, siprofloksasin, levofloksasin, sefepim, seftazidim, piperasilin, piperasilin/tazobaktama CSPA olanlardan daha dirençli olarak saptanmıştır ($p<0,001$). CSPA ve CRPA kökenlerde kolistine dirençte farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p=1$). CRPA kökenlerinde amikasin, aztreonam, seftazidim, siprofloksasin, kolistin, sefepim, gentamisin, levofloksasin, netilmisin, piperasilin, tobramisin, piperasilin/tazobaktam MİK değerleri CSPA olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli bulundu ($p<0,001$). Çoğul ilaca direnç (MDR) oranı %14,6 ve CRPA grupta MDR oranı daha fazla bulundu ($P<0,001$). CRPA kökenler içinde *blaIMP*, *blaVIM*, *blaSPM*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaAIM* ve *blaOXA* genleri arasında bir kökende *blaIMP*, üç kökende de *blaVIM* geni pozitif olarak bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda karbapenem direnci ve MDR oranı ülkemizdeki oranlardan daha az oranda bulunmuştur. Daha önce hastanemizde yapılan çalışmalarda oranlara göre de yıllar içinde oranların artmadığı görülmüştür. CRPA'ların CSPA'lara göre diğer antibiyotiklere de daha dirençli olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda karbapenemazlardan IMP ve VIM tipi enzimler bulunmuştur. Hastanemizde yapılan diğer çalışmalarla birlikte bu çalışma hastanemizde izole edilen *P. aeruginosa*'larda karbapenemazların yaygın olmadığını göstermiştir. Bu enzimlerin epidemiyolojik olarak tanımlanması direnç yayılımını önlemede önemlidir ve bunları kodlayan genlerin tespiti; tedavide kullanılacak uygun antibiyotiklerin seçilmesinde yol gösterecektir.

Anahtar Kelimeler: *P. aeruginosa*, antibiyotik, direnç, karbapenem, karbapenemaz

ABSTRACT

Comparison of Antibiotic Susceptibilities of Carbapenem Resistant and Carbapenem Sensitive *Pseudomonas aeruginosa* Strains and Investigating Some Carbapenemase Genes In Carbapenem Resistant Strains

It was aimed to compare the sensitivity of carbapenem resistant (CRPA) and sensitive *P. aeruginosa* (CSPA) strains to other antibiotics and to determine the presence of carbapenemase genes in carbapenem resistant strains.

Fifty CRPA and 251 CSPA isolated in the same period were included into the study. Antibiotic susceptibilities were determined using the automated system. The presence of carbapenemase genes (*blaIMP*, *blaSPM*, *blaAIM*, *blaNDM*, *blaOXA-48*, *blaKPC*) in CRPA strains were investigated by multiplex polymerase chain reaction method.

It was determined that the strains were isolated most frequently from wound (32.6%), urine (30.6%) and sputum (16.9%) samples and from the clinics other than intensive care units. Antibiotics which the strains were most resistant, were netilmicin (41.5%), levofloxacin (36.5%), piperacillin (33.2%) and piperacillin/tazobactam (31.9%). The resistance rates of imipenem and meropenem were found 15,6% and 11,9% respectively. CRPA isolates were found to be more resistant to amikacin, aztreonam, gentamicin, netilmicin, tobramycin, ciprofloxacin, levofloxacin, cefepime, ceftazidime, piperacillin, piperacillin / tazobactam than CSPA ($p<0,001$). No difference in resistance to colistin was found in CSPA and CRPA strains ($p=1$). Amikacin, aztreonam, ceftazidime, ciprofloxacin, colistin, cefepime, gentamicin, levofloxacin, netilmycin, piperacillin, tobramycin, piperacillin/tazobactam MIC values of CRPA strains were found to be higher than MIC values of CSPA strains so they were found to be more resistant ($p<0,001$). The multidrug resistance (MDR) rate was 14.6% and the MDR rate was higher in the CRPA group. In CRPA strains, among *blaIMP*, *blaVIM*, *blaSPM*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaAIM* and *blaOXA* genes, *blaIMP* was found in one strain and *blaVIM* gene in three strains.

In conclusion, carbapenem resistance and MDR rate in our study, were found to be lesser than the rates in our country. It was observed that the rates weren't increased over the years compared to the previous studies in our hospital. It was found that CRPA were also more resistant to other antibiotics than CSPA. IMP and VIM type enzymes were found in our study. Together with other studies conducted in our hospital, this study showed that carbapenemases were not common in *P. aeruginosa* strains isolated in our hospital. Identifying these enzymes epidemiologically is important in preventing the spread of resistance and detection of genes encoding them will guide the selection of appropriate antibiotics which will be used in treatment.

Key words: *P. aeruginosa*, antibiotic, resistance, carbapenem, carbapenemase

1. GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonadaceae* familyasına ait doğada yaygın bulunan, günümüzde klinik ve çevresel açıdan da önemli geniş bir cins grubunu oluşturmaktadır (Silby ve ark. 2011).

Pseudomonas türleri tek veya çoklu polar flagellum ile hareketli, basil (çubuk şeklinde), aerob, sporsuz, kapsülsüz, çevre şartlarına kolaylıkla ayak uydurabilen, doğada hemen hemen her yerde bulunan Gram negatif bakterilerdir (Adel ve Sabiha 2010).

Pseudomonas cinsi bakteriler toprakta ve suda yoğun olarak bulunurlar (Kidd ve ark. 2012, Ranganathan ve ark. 2013). Bu cinsin türleri insanda, hayvanda ve bitkilerde patojendir (Todar 2017). Bu cinse ait türlerin bazıları oksidaz pozitif, bazıları ise oksidaz negatif (*P. luteola* ve *P. oryzihabitans*) özellik gösterir (Henry ve Speert 2011). Bu bakteriler glikozu oksidasyon yoluyla parçalarlar ve nonfermentatifirler (Hogg 2013). Isı ihtiyaçları 4-36 °C arasında olup çok çeşitli gıda kaynaklarından yararlanmaları nedeniyle doğada birçok yerde hayvanlar ve insanlarda kolonize olabilirler (Şener 2009).

Pseudomonas cinsleri içerisinde en sık izole edilen fırsatçı insan patojeni olarak bilinen bakteri *P. aeruginosa*'dır (Talaro ve Chess 2012). *P. aeruginosa*'nın %10 oranında hastane kaynaklı enfeksiyonlardan sorumlu tutulduğu bilinmektedir (de Bentzmann ve Plesiat 2011). *P. aeruginosa*, immün sistemi baskılanmış hastalarda ilaç direncinin yüksek oluşundan dolayı ağır hastane enfeksiyonlarına yol ve ventilatör ilişkili pnömoni ile alakalı fırsatçı patojendir (Barbier ve ark. 2013, Ruhnke ve ark. 2014, Borgatta ve ark. 2017). Ayrıca antibiyotik direncinin sık ortaya çıkması ve ilaç direncinin yüksek oluşundan dolayı tedavisinde zorluklara sebep olmaktadır (Brooks ve ark. 2013).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni, pseudomembranöz kolit, dermatit, idrar yolu enfeksiyonu, folikülit, dış kulak ve orta kulak iltihabı, yanık ve yara enfeksiyonları, sepsis, menenjit ve osteomyelit gibi hastalıklara neden olur ve bu hastalıklardan izole edilebilirler (Murray ve ark. 2016, Pottinger ve ark. 2014).

P. aeruginosa sağlıklı bireylerde nadiren hastalık yapar, ancak kistik fibrozis (KF) hastalarında ve immün sistemi baskılanmış bireylerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur (Mogayzel ve ark. 2014, Mogayzel ve ark. 2013).

Antibiyotiklerin hastane ortamlarında yaygın bir şekilde ve kontrolsüz kullanılmasıyla antibiyotik bileşenlerine karşı direncin oluşması önem arz eden bir sorun oluşturmaktadır (Brooks ve ark. 2013).

Lavabo, ventilatör, endoskop, mutfak gereçleri, dezenfektanlar gibi nemli ortam koşullarında da kolayca üremeleri hastanede enfeksiyon oluşturmada risktir (Brooks ve ark. 2013). Kontakt lens ve solüsyonlarında, yüzme havuzlarında hijyenik koşullara dikkat edilmediği takdirde hastane dışında enfeksiyonlara da sebep olmaktadır (Talaro ve Chess 2012).

P. aeruginosa antibiyotik tedavisi ve dezenfektanlarla kontrolü oldukça güç bir bakteridir (Talaro ve Chess 2012). Özellikle iyot içerikli dezenfektanların düşük miktarlarda kullanılmasıyla *Pseudomonas* bakterileri glioksal adı verilen yapışkan bir madde salgırlar, bu yapışkan madde ile bakteri yüzeye tutunmayı sağlayarak kolonizasyon oluşturur, bu da surfektanlara, fagositlere ve antimikrobiyal ajanlara olan direncin artmasını sağlar (Talaro ve Chess 2012).

P. aeruginosa enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan antibiyotikler: aminoglikozidler (amikasin, tobramisin, gentamisin, netilmisin), karbapenemler (meropenem, imipenem), sefalosporinler (seftazidim, sefepim, sefsulodin, sefaperazon), kinolonlar (levofloksasin, siprofloksasin), karboksipenisilinler (tikarsilin, karbenisilin), monobaktamlar (aztreonam), fosfomisin, polimiksinler (kolistin, polimiksin B) ve tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin)'dir (Talaro ve Chess 2012).

Karbapenem antibiyotikler *P. aeruginosa*'nın neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde etkili olmuştur. Bununla birlikte, dünya genelinde karbapenemlere karşı direncin arttığı bildirilmiştir (Suárez ve ark. 2010, Buehrle ve ark. 2016).

Birçok ülkenin antibiyotik direnç sonuçlarının bulunduğu 2017 Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre, karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'nın 25 kazanılmış direnç paternine sahip 20 bakteri türü arasında ikinci sırada yer alan kritik öncelikli bakteri olarak kabul edildiği ortaya konmuştur (Tacconelli ve ark. 2018).

Çok ilaca dirençli (MDR) *P. aeruginosa*, en son Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) raporuna göre ciddi bir tehdit olarak sınıflandırılmıştır ve klinik izolatların %20 ile %30'u karbapenem dirençlidir (CDC 2013, Weiner ve ark. 2016). Bu enfeksiyonlarla ilişkili mortalite yüksektir, bu da optimal ve zamanında tedaviyi zorunlu kılmaktadır (Liu ve ark. 2015, Zhang ve ark. 2016).

Bu çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli ve karbapenem duyarlı *P. aeruginosa* kökenlerinin diğer antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması ve karbapenem dirençli olan kökenlerdeki karbapenemaz genlerinin varlığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. *Pseudomonas aeruginosa*’nın Tarihçesi

1850 yılında ilk kez Sedillot tarafından cerrahi yara pansumanlarında mavi renk değişikliğine sebep olan ajanın *P. aeruginosa* olduğu tanımlanmıştır. İlk olarak *Bacillus pyocyaneus* olarak isimlendirilmiş daha sonra *Pseudomonas pyocyanea* olarak adlandırılmıştır. 1862 yılında Lucke tarafından piyosiyenin izolasyonu yapılmıştır (Aslan 2016). Daha sonra Fransız eczacı Carle Gessard 1882’de mavi yara akıntılarından saf kültür halinde bu organizmayı izole etmiştir (Gessard 1984, Aslan 2016).

Pseudomonas’ların sınıflandırılması rRibonükleik Asit (rRNA/ Deoksiribonükleik asit (DNA) homolojisi ve ortak kültür özelliklerine dayanmaktadır (Çizelge 2.1) (Brooks ve ark. 2013).

Homolojik grup 1 içerisinde *P. aeruginosa* bulunur. *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. stutzeri*, *P. mendocina* da bu grupta bulunur (Brooks ve ark. 2013).

Çizelge 2.1. *Pseudomonas* 'ların rRNA homoloji grupları sınıflaması (Brooks ve ark. 2013)

rRNA Homoloji Grubu ve Alt Grubu	Cins ve Tür
I Floresan Grubu	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. putida</i>
Non- Floresan Grubu	<i>P. stutzeri</i> <i>P. mendocina</i>
II	<i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>Burkholderia mallei</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Cupriavidus</i> <i>Delftia</i> <i>Pandoraea</i> <i>Ralstonia picketti</i>
III	<i>Camamonas species</i> <i>Acidovorax species</i>
IV	<i>Brevundimonas species</i>
V	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

2.2. Morfolojisi ve Görünüm Özellikleri

P. aeruginosa 1.5-3.0 mikrometre (μm) genişliğinde olan, sporsuz, bazen çift halde bazen de kısa zincirler yaparak görülen kapsülsüz, aerob, çubuk şeklinde ve kolay boyanan Gram negatif basildir. Tek veya çoklu polar kirpik bulundurmasından dolayı oldukça hareketlidirler (Pottinger ve ark. 2014).

Bakteri, dış yüzeyinde kapsüle benzer yapıda glikokaliks tabakası bulundurur. Glikokaliks tabakasının aljinik asit yapısındaki polisakkaritlerden meydana geldiği

tespit edilmiştir (Pottinger ve ark. 2014). Bu aljinik asit yapısı poliüronik asit denilen D-mannuronik ve L-Glukronik asitten meydana gelmiştir (Pottinger ve ark. 2014).

2.3. Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri

P. aeruginosa 37-42 (santigrat derece) °C’de iyi ürer; 42°C’de üreyebilme özelliği, floresan grubundaki *Pseudomonas* türlerinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Tanımlama genellikle koloni morfolojisi, oksidaz pozitifliği, karakteristik pigmentlerin varlığı ve 42°C’de üremeye dayanır (Brooks ve ark. 2013).

Mikrobiyoloji laboratuvarında rutin kullanım besiyerinde kolaylıkla üremeleri izolasyonlarını kolaylaştırır (Murray ve ark. 2016). Koyun kanlı, çukulata, Mueller Hinton (MH), Tryptic Soy, MacConkey ve Endo agarda kolayca üreyebilirler (Blondel-Hill ve ark. 2009).

P. aeruginosa kanlı besiyerinde 1-5 milimetre (mm) genişliğinde, yassı ve buzlu cam görünümüne sahip, kenarları girintili yapıda R koloniler meydana getirir (Murray ve ark. 2016). Ayrıca kanlı besiyerinde beta hemoliz yapan koloniler oluştururlar (Pottinger ve ark. 2014).

P. aeruginosa, MacConkey agar üzerinde renksiz koloniler üretir, buyyonda ve adi besiyerlerinde mavi-yeşil renkte görünürler (Murray ve ark. 2016, Procop ve ark. 2017).

P. aeruginosa ’nın kendine özgü, tatlı üzüme benzeyen özel bir kokusu vardır. Bu koku 2-aminoasetofenon üretimine bağlı olup *P. aeruginosa* ’ya has bir özelliktir (Scott-Thomas ve ark. 2010).

P. aeruginosa izolasyonunda besiyerlerinin inkübasyon süresi 24-48 saat aralığındadır. Kirpik proteinleri düşük ısılarda en iyi sentez edilebildiğinden hareketi ölçen besiyerlerin 20-25°C oda ısısında inkübasyona bırakılması gerekmektedir (Murray ve ark. 2016). *Pseudomonas* türlerinin ayırıcı özellikleri Çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. *Pseudomonas* türlerinin ayırıcı özellikleri (Procop ve ark. 2017).

Türler	Oksidaz	Hareket	Katalaz	42°C'de	Jelatinaz	Nitrat	Redüksiyon	Maltoz	Kullanabilm	Piyoverdin	Üretimi	Asetamid	Mannitol	Kullanabilm
<i>P.aeruginosa</i>	+	+	+	+	D	+	D	D	+	+	D	D	D	D
<i>P. fluorescens</i>	+	+	+	-	+	-	D	D	+	-	+	-	+	+
<i>P. putida</i>	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. stutzeri</i>	+	+	+	-	-	-	D	D	+	-	D	-	D	D
<i>P. mendocina</i>	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	D	-	D	D

+: pozitif, -: negatif, D; değişken

P. aeruginosa'nın biyokimyasal özellikleri şunlardır;

- ✓ Kanlı besiyerinde beta hemoliz yaparlar.
- ✓ Non-fermentatifler, glikozu oksidasyon yoluyla parçalayarak asit oluştururlar. Laktoz, Maltoz ve Sakkaroz etkisizdirler.
- ✓ Oksidazın pozitif olma özelliği ile diğer Enterobacteriaceae üyelerinden ayrılır.
- ✓ İndol ve hidrojen sülfür oluşturamazlar.
- ✓ Nitratı nitrite çevirebilirler.
- ✓ Metil red ve Voges-Proskauer testleri negatiftir.
- ✓ Potasyum siyanüre oldukça dirençlidir.
- ✓ L-arjinin dihidrolazı pozitif iken, L-lizin dekarboksilaz ve L-oritin dekarboksilazı negatiftir.
- ✓ Koagüle plazmayı ve jelatini eriterek parçalarlar.
- ✓ Sitrat ve katalaz tepkimeleri pozitifdir (Procop ve ark. 2017, Brooks ve ark. 2013, Murray ve ark. 2016).

Pseudomonas kökenlerinin çoğu kültür ortamında pigment oluştururlar. *P. aeruginosa*, piyosyanin (mavi-yeşil renkte) ve piyoverdin (yeşil-sarı renkte) denilen iki farklı tipte floresan pigmenti üretmektedir. Piyosyanin, mavi renkte bir fenazin boyasıdır, özellikle kloroformda ve suda erir. Piyoverdin ise yalnızca suda eriyebilen bir pigmenttir. Piyosyanin alkali pH aralığında mavi-yeşil rengi meydana getirdiği için bu bakteriye “*aeruginosa*” denilmektedir. Piyosyanin pigmentini sadece *P. aeruginosa* oluşturmaktadır (Pottinger ve ark. 2014). *P. aeruginosa* kökenleri piyorubin (koyu

kırmızı renkte) ve piyomelanin (siyah renkte) pigmentlerini de oluşturmaktadır (Brooks ve ark. 2013).

2.4. Patojenite

P. aeruginosa, özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda ciddi idrar yolu enfeksiyonu sebebi ve ölümcül enfeksiyonlara neden olan fırsatçı ve nazokomiyal patojenlerden biridir (Poole 2011).

Dikkat çekici virülans özelliklerinin olması ve antimikrobiyal tedavilerin aktivitesinden kurtulmadaki olağanüstü kapasitesi *P. aeruginosa*'yı en korkulan patojenlerden biri yapmaktadır (Gellatly ve Hancock 2013, Breidenstein ve ark. 2011).

İnsan immünyetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus HIV) enfeksiyonunda, yanık yaralarında, vücudun savunma sisteminin zarar gördüğü durumlarda ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanılmasıyla enfeksiyona sebep olurlar. Bu duruma “oportunistik aderans” denilmektedir (Murray ve ark. 2016).

P. aeruginosa enfeksiyonları üç aşamada gerçekleşir: kolonizasyon, invazyon ve sistematik yayılımdır. Enfeksiyon ilerlemeyip kolonizasyon evresinde de kalabilir veya sistematik enfeksiyona da dönüşebilir. Enfeksiyonun ilerlemesinde bakterinin virülans faktörleri ve konağın immun sistemi önemlidir (Murray ve ark. 2016).

2.5. Virülans Özellikleri

Bakterinin konak hücrede çoğalarak hastalık oluşturmaya patojenite denir. Virülans faktörleri de hastalık oluşturmada sorumlu yapılar olarak tanımlanırlar. Patojenitede ve virülans özelliklerinde hücre dışı enzimler ve bileşenler rol oynar (Vahaboğlu ve Akhan 2008).

Hücre yüzeyinde bulunan virülans faktörler; kirpik (flagella), pili (fimbriae), lipopolisakkarit (LPS) ve aljinattır. Hücre dışına salgılanan virülans faktörleri ise elastaz, pyoverdin, piyosianin, fosfolipaz C, ramnolipid, sitotoksin, ekzotoksin A, alkali proteaz, proteaz IV ve bakteriyosin'dir (Pottinger ve ark. 2014).

2.5.1. Hücre Yüzeyinde Bulunan Virülans Faktörleri

2.5.1.1. Kirpik (Flagella)

P. aeruginosa 'lar konak hücreye tutunabilmek ve dokuda yayılabilmek için flagellalarını kullanarak hareketi sağlar. Bu hareketler; yüzme, titreme ve kayma olmak üzere üç çeşittir. Sıvı besiyerinden yüzme hareketinden flagella sorumludur. Şeker gibi ilgi duyduğu besinlere yönelimi flagella sağlar. Ve oldukça immünojenik özellik gösterir (Murray ve ark. 2016).

2.5.1.2. Pili (Pilus=Fimbriae)

Piluslar bakterinin en önemli tutunma (aderans) faktörünü oluşturur. Bu yapılar *P. aeruginosa* 'da pili seğirme adı verilen twitching hareketinden sorumlu kısa ve filamentöz yapılardır. Konak hücrenin epitel yüzeyinde bulunan asialo-GM1 bölgesine bağlanarak tutunmayı sağlar (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013). Ayrıca solunum yollarında kolonizasyonu sağlayan biyofilm oluşumunda da görev alır (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.5.1.3. Lipopolisakkarit

LPS *P. aeruginosa* 'nın hücre yüzeyinde bulunan ve adezyondan sorumlu önemli bir virülans faktörüdür. LPS; Lipid A, kor polisakkarit ve O-özüml polisakkarit olmak üzere üç yapıdan oluşur.

Lipid A endotoksik özellik gösterir ve KF hastalarının akciğerlerinde doku hasarına sebep olmaktadır.

Kor polisakkarit 7 karbondan oluşur ve Gram negatif bakterilerin tümünde aynıdır, ayrıca bakteriyel canlılık için de önemlidir.

O-özüml polisakkarit fagositoya karşı bakteriyi korur ve serotiplendirme de önemlidir. *P. aeruginosa* 'nın 20 çeşit serotip sınıfı tespit edilmiştir (King ve ark. 2009).

2.5.1.4. Alginat

Alginat mukoid yapıda olan, bakteri hücre yüzeyinde bulunan mannuronik ve glukuronik asidin tekrar eden polimerlerinden meydana gelmiş bir ekzopolisakkarittir. *P. aeruginosa* 'nın sebep olduğu solunum yolu hastalıklarında alginat üretimi önemli bir

role sahiptir (Ryan ve ark. 2014). Alginatın fazla üretilmesi bakteriyi fagositozdan korur ve konak hücrenin bakteriye karşı yanıtını düşürür (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013). Mukoid alginat bakteriyi sararak polisakkarit kapsül oluşturur. Hücre dışında oluşan bu yapıya “slime tabakası veya glikokaliks” denilir (Pier ve Ramphal 2010). Ayrıca kistik fibrozlu hastalarda biyofilm oluşumunda rol oynayarak antibiyotiklere karşı direnç gelişimine de sebep olur (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.5.2. Hücre Dışına Salgılanan Virülans Faktörleri

2.5.2.1. Elastaz

Konak hücrenin damar duvar bileşenlerinde ve akciğerinde bulunan elastini, fibrini, kollajeni, immunglobulin G (IgG)’yi, albümin proteinleri parçalayarak nötrofillerin aktivitesini bozar ve enfeksiyonlara yol açar (Pottinger ve ark. 2014). Sinerjistik etki göstererek elastini indirgemeye çalışan enzimler LasA (Serin Proteaz) ve LasB (Çinko Metalloproteaz)’dır. Bu iki enzim akciğer parankim hücrelerinde hasara ve hemorajik lezyonlara (ektima gangrenozum) sebep olur (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.5.2.2. Piyoverdin (Fluorescein)

Bakteriye sarı-yeşil rengini veren pigmenttir. Ultraviyole ışığı altında floresans renk veren, suda eriyen ancak kloroformda erimeyen özellikleri vardır. Piyoverdin bir siderofordur ve *P. aeruginosa*’nın ihtiyacı olan demiri bağlayarak virülansta rol alır (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Procop ve ark. 2017, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.5.2.3. Piyosiyanin

Bakteriye mavi-yeşil rengini veren, suda ve kloroformda eriyen, floresans renk vermeyen kimyasal bir maddedir (Vahaboğlu ve Akhan 2008). Hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerini katalize eder. Akciğerde doku hasarından ve konağın solunumunun baskılanmasından sorumludur. İnterlökin-8 (IL-8) artışını sağlayarak patogeneizde rol alır (Murray ve ark. 2016).

2.5.2.4. Fosfolipaz C

Isıya duyarlı bir hemolizindir, lipidleri ve lesitini parçalayarak akut akciğer hasarına yol açar. Konak hücrenin nötrofil oksidatif cevabını baskılar (Murray ve ark. 2016).

2.5.2.5. Ramnolipid

Isıya dayanıklı bir hemolizindir, Fosfolipaz C ile sinerjistik etki göstererek lipidleri ve lesitini parçalar, konak dokusunda sitotoksik etkiye sebep olur. Ramnolipidler deterjana benzer bir etki göstererek akciğer sürfaktanı fosfolipitlerini çözer ve fosfolipaz C'nin etki göstermesini sağlar. Ayrıca solunum yollarında bulunan mukosiliyer taşınımı inhibe eder (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.5.2.6. Sitotoksin (Lökositin)

Lökositin olarak ta adlandırılan sitotoksinler 25.000 mol ağırlığında, toksik etki gösteren proteinlerdir. Hücre membran yapısına etki ederek lökositleri bozar. Akciğer ve damar harabiyetine sebep olmaktadır (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013, Ryan ve ark. 2014).

2.5.2.7. Ekzotoksin A (ExoA)

En önemli virülans faktörüdür. Nikotin amid adenin dinükleotidin (NAD)'nin Adenozin trifosfat (ADP)-riboz parçasını elongasyon faktör-2 (insan hücresinin uzama faktörü-2)'sine transfer ederek protein sentezini önler. Sonuçta nekroz ve enfeksiyonun sistemik olarak yayılmasına sebep olur (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.5.2.8. Alkali Proteaz

Konak hücrenin savunma sisteminde bulunan fibronektini azaltarak bakterinin tutunmasını kolaylaştırır. *P. aeruginosa* kökenlerinin %90'ında hücre dışında proteaz üretiminin olduğu tespit edilmiştir (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.5.2.9. Proteaz IV

Proteaz IV'ün *P. aeruginosa* patogenezinde keratit etkenine sebep olduğu, yapılan son çalışmalarda ise A, D ve B sürfaktan proteinlerini yıktığı ve akciğer hasarında rol aldığı belirtilmiştir (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.5.2.10. Bakteriyosin

P. aeruginosa ‘‘piyosin’’ adı verilen bakteriyosinler üretir. Ürettiği piyosinler aynı türe ait olan diğer varyantları öldürebildiği gibi bazı bakterilerin üremesini de bloke edebilecek etki gösterir (Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.6. Yaptığı Hastalıklar

P. aeruginosa fırsatçı ve nozokomiyal patojenlerden biri olup insanlarda birden fazla enfeksiyona sebep olmaktadır. Son yıllarda hastanelerde bu enfeksiyonlarda artışlar olmuştur. Hastane ortamlarına bu bakterilerin kolaylıkla uyum sağlaması sebebiyle dirençli kökenlerde artış gözlenmektedir (Brooks ve ark. 2013). *P. aeruginosa*’nın sebep olduğu enfeksiyonlar; endokardit, bakteriyemi, solunum sistemi enfeksiyonları, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kulak enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, üriner enfeksiyonlar, kemik ve eklem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve gastrointestinal enfeksiyonlardır (Vahaboğlu ve Akhan 2008).

2.6.1. Endokardit

P. aeruginosa’ların intravenöz ilaç kullanımı kalp kapaklarında ve protez kalp kapaklarında infektif endokardite sebep olur. Bu enfeksiyon sıklıkla triküspit kapakta meydana gelir (Murray ve ark. 2016).

2.6.2. Bakteriyemi

Gram negatif bakteriyemiler içerisinde *P. aeruginosa* bakteriyemisi dördüncü sırada yer alır. *Pseudomonas* bakteriyemisinde mortalite oranı kanserli hastalarda %33-38 arasındadır. Alt solunum yolları, üriner sistem, solunum, kan damarları ve çevresi, deri ve yumuşak dokuları primer enfeksiyon yerleridir. Deri lezyonlarında özellikle ektima gangrenosumun bulunması *Pseudomonas* bakteriyemisine özgü ayırt ettirici bir özelliktir (Vahaboğlu ve Akhan 2008). Ektima gangrenozum lezyonları veziküler ile başlar, hemoraji, nekroz ve ülser ile kendini gösterir. Sıklıkla görüldüğü yerler; perine, kalça ve ekstremitelerdir (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.6.3. Solunum Sistemi Enfeksiyonları (Akciğer Enfeksiyonları)

Solunum yolu enfeksiyonları klinikte hastaya uygulanan entübasyon, endoskopi, bronkoskopi ve solunum aygıtlarının takılması sonrası görülür. Ayrıca konak hücrenin

lokal solunum yollarının ve sistemik savunmasının hasarlı olduğu durumlarda *P. aeruginosa*’ya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu görülür (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

KF’li hastaların solunum yollarında *P. aeruginosa* kolonizasyonu görülür ve akut alevlenmelere yol açarak morbidite ve mortaliteyi artırır (Ryan ve ark. 2014).

P. aeruginosa konağın epitel hücrelerine tutunduğunda orada kalıcı hale gelir, mukoid olmayan formdan mukoid forma geçerek dahada kötüleşen prognoza sebep olur (Blondel-Hill ve ark. 2009). Konak hücreden izole edilmiş mukoid kökenler birden fazla antibiyotiğe dirençli haldedir (Murray ve ark. 2016).

KF’li hastalarda etki göstermeyen fagositoz, opsonizasyon ve bakterisit mekanizmalarının mevcut olması *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına zemin hazırlar (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.6.4. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

P. aeruginosa beyinde abselere ve menenjitte sebep olmaktadır. Kanserli hastalarda *Listeria monocytogenes*’den sonra gelen ikinci sırada menenjit etkeni ve *Escherichia coli*’den sonra gelen ikinci sırada beyin apsesi etkenidir (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.6.5. Kulak Enfeksiyonları

P. aeruginosa kulakta enflamasyon, yaralanma, maserasyon ve nemin varlığı ile eksternal kanala yerleşerek enfeksiyon oluşturur. *P. aeruginosa* sağlıklı insanların kulağında çok nadir bulunmakla birlikte yüzücülerde dış kulak enfeksiyonuna sebep olan bakteridir (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

Yüzücülerde sıklıkla görülmesinden dolayı “yüzücü kulağı” denilmiştir. Kulakta otitis media ve otitis eksterna gibi hastalıklara sebep olabilir. Diyabetik ve damar hastalığı olan hastaların hayatını tehdit edebilecek düzeye erişebilen malign eksternal otit gelişebilir (Vahaboğlu ve Akhan 2008).

2.6.6. Göz Enfeksiyonları

P. aeruginosa, dünya çapında mikrobiyal keratitin önde gelen nedenidir (Lakhundi ve ark. 2017, Wu ve ark. 2019). Lenste yırtılma veya göz yüzeyinde oluşan çizik gibi travma durumlarında *P. aeruginosa* ile kontamine olmuş suların temasıyla

göz enfeksiyonlarına yol açmaktadır (Murray ve ark. 2016). *P. aeruginosa*'ya bağlı kornea ülserlerinin, diğer bakteriyel kornea ülserlerinden daha yıkıcı olduğu, kornea erimesine neden olduğu ve sonunda körlüğe yol açtığı bildirilmiştir (Oka ve ark. 2015).

2.6.7. Üriner Enfeksiyonlar

Çoğunlukla hastanede kazanılan enfeksiyonlardır. Üriner sistemde yapılan cerrahi girişimlere bağlı veya hastada taş, katater, stent olan durumlarda üriner sistem enfeksiyon gelişimi kolaylaşır (Brooks ve ark. 2013).

2.6.8. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Enfeksiyonun yayılım şekli doğrudan kemik ve eklemlerdir ya da kan yoluyla yayılım gerçekleşir. İlaç bağımlılarında kan kaynaklı enfeksiyonlar sık görülür. Üriner ve pelvikte meydana gelen enfeksiyonlarla alakalıdır. Aynı zamanda delici travma, yumuşak doku enfeksiyonları ve cerrahi müdahaleler sonucunda kemik ve eklem enfeksiyonları gelişebilmektedir (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.6.9. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

P. aeruginosa derin abselere, yanık yaralarına, püstüler lezyonlara, sellülide, ektima gangrenozuma sebep olan enfeksiyonların başında gelmektedir. Jakuzileri, yüzme havuzlarını, sıcak su musluklarını kullanan insanların derileri gibi nemli yüzeylerde bu enfeksiyonlar oluşur. *Pseudomonas* tanısında tatlı üzüm sü koku ve mavi-yeşil renkli pü önemlidir (Murray ve ark. 2016).

Yanık yaraları en iyi tanımlanan *P. aeruginosa* deri enfeksiyonudur. Yanığı ciddi boyutta olan hastalarda, damarda harabiyet, doku nekrozu ve bakteriyemi gelişir (Murray ve ark. 2016).

Yanık yüzeylerinde meydana gelen nem, nötrofil hücrelerinin yaraya yeterli girişini engeller. Bu durum hastaları dirençsiz kılar (Murray ve ark 2016). Yanığı olan hastaların kemik iliği baskılanarak, nötrofil hücrelerinin *Pseudomonas* 'ları öldürmesi zorlaşır. *P. aeruginosa* eksojen plasminojen aktivatör salgılayarak fibrinin parçalanmasına neden olur, böylece yara yerinin iyileşmesi engellenir (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.6.10. Gastrointestinal Enfeksiyonlar

P. aeruginosa çocuklarda orta şiddette diyare etkeni olup, bebeklerde öldürücü nekroz enterokolitine sebep olabilmektedir (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.7. *P. aeruginosa* Enfeksiyonlarının Tedavisi

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisi, bu bakterinin mevcut antibiyotiklerin çoğuna direnç gösterebilmesi nedeniyle büyük bir zorluk haline gelmiştir (Lister ve ark. 2009). Şüpheli *P. aeruginosa* vakaları için ampirik antibiyotik tedavisi monoterapi ve kombinasyon terapisini içerir. Bu terapi şiddetli *P. aeruginosa* enfeksiyonlu hastalarda mortaliteyi azaltır (El Solh ve Alhajhusain 2009, Park ve ark. 2012). Ayrıca tedavi sırasında aşırı antibiyotik kullanımı, MDR *P. aeruginosa* kökenlerinin gelişimini hızlandırmakta ve bu mikroorganizmaya karşı ampirik antibiyotik tedavisinin etkisizliğine yol açmaktadır (Hirsch ve Tam 2010).

P. aeruginosa suşları üç şekilde sınıflandırılmıştır. Bunlar;

- ❖ Çok ilaca dirençli (MDR) ,
- ❖ İlaçların çoğunluğuna dirençli (XDR),
- ❖ Tüm ilaçlara dirençli (PDR) (El Zowalaty ve ark. 2015).

Standartlaştırılmış uluslararası terminolojiye göre MDR, üç veya daha fazla antimikrobiyal kategorisinde en az bir ajana duyarlı olmama olarak tanımlanır ve XDR, iki veya daha az sayıda antimikrobiyal kategorideki en az bir maddeye duyarlılık olarak tanımlanır (Magiorakos ve ark. 2012).

ABD’de yıllık 51.000’den fazla sağlıkla ilişkili enfeksiyon ve *P. aeruginosa* ’nın neden olduğu yaklaşık 440 ölüm bildirilmektedir. Bu enfeksiyonların >%13’ü (~6700) MDR *Pseudomonas*’tır. CDC Antibiyotik Direnci tehdit raporu, MDR *P. aeruginosa* ’yı ciddi bir tehdit olarak sınıflandırmaktadır (CDC 2013).

WHO karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ’yı, enfeksiyonları tedavi etmek için yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine kritik ihtiyaç duyulan üç bakteri türünden biri olarak listelemiştir (Tacconelli ve ark. 2017).

P. aeruginosa antimikrobiyal ajanlara çoklu direnç oluşturduğundan dolayı tedavisi oldukça zorlaşmıştır. Çünkü bu bakteri birçok antibiyotiğe, dış membran geçirgenliğinin azalması, antimikrobiyalleri hücre dışına atan dışa atım pompa sistemine sahip olması ve antibiyotik inaktive edici kromozomal AmpC Beta-laktamaz enzimi ürettiği için dirençlidir. Ayrıca immunsuprese hastalarda enfeksiyon oluşturduğu için hastanın antibiyotik etkinliğine yeterli cevap oluşturamamaktadır (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

P. aeruginosa enfeksiyonlarını tedavi etmek için aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, tobramisin, netilmisin), karbapenemler (imipenem, meropenem), bazı 3. kuşak sefalosporinler (seftazidim, sefaperazon, sefsulodin), tüm 4. kuşak sefalosporinler, florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin), geniş spektrumlu penisilinler (azlosilin, mezlosilin, tikarsilin, piperasilin), monobaktamlar (aztreonam), tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin), fosfomisin ve polimiksinler (kolistin, polimiksin B) kullanılır (Talaro ve Chess 2012).

Antibiyotik tedavisine ek olarak plevral sıvının boşaltılması, enfekte olmuş kalp kapaklarının ve vejetasyonlarının çıkarılması, apse drenajı ve yara debridmanı gibi cerrahi uygulamalar gereklidir (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

2.7.1. Antibakteriyellerin Etki Mekanizması

Enfeksiyon hastalıklarında ilaç tedavisinin başlaması 17. yüzyıla dayanmaktadır. Paul Ehrlich'in 20. yüzyılda bakterilerle ilaçlar arasındaki kimyasal ilişkiyi, ilaca olan direnci ve kombine kullanılan antibiyotik tedavisindeki temel prensipleri bulmasıyla ilaç tedavisinin kullanımına başlanmıştır. Bu antimikrobiyaller için geliştirilmiş kavramlar seçici toksik etki adını alır. Seçici toksik etkide antimikrobiyal ajanın türü ve miktarı bakteriye zarar verirken, konak hücre zarar görmemelidir (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

Bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler veya antibakteriyel ilaçlar kullanılır. Bazı antibiyotikler bakteri hücresinin üremesini durduran (bakteriyostatik) etki gösterirken bazıları bakteri hücresinin öldüren (bakterisidal) etkiye sahiptir. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları; hücre duvar sentezini engelleyenler, protein sentezini engelleyenler, folikasit sentezini engelleyenler, nükleikasit sentezini engelleyenler ve hücre zarı yapısını bozanlar olmak üzere beş gruba ayrılır. Beta laktam

antibiyotikler ve glikopeptidler hücre duvar sentezini inhibe eden antibiyotiklerin başında yer alır (Vahaboğlu ve Akhan 2008, Murray ve ark. 2016, Brooks ve ark. 2013).

Protein sentezini inhibe eden antibiyotikler; 30S alt üniteyi bozanlar (tetrasiklinler, aminoglikozidler) ve 50S alt üniteyi bağlayanlar (kloramfenikol, streptograminler, ketolidler, makrolidler) olarak iki gruba ayrılır. Nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler; kinolonlar (DNA replikasyonunu bozar), rifamisinler (RNA replikasyonunu bozar) ve metronidazol (DNA yapısını bozar) olmak üzere üç gruba ayrılır (Brooks ve ark. 2013).

2.7.2. Beta Laktam Antibiyotikler

Günümüzde en sık kullanılan antibakteriyellerin başında gelir. Beta-laktam grubu antibiyotikler bakterinin hücre duvar sentezinde yer alan karboksipeptidaz ve transpeptidazları inhibe ederek antibakteriyel etki gösterir. Kimyasal yapısında ortak bir beta laktam halkası bulunur. Beta-laktamlar bu halkaya bağlanmış diğer halkaların ve yan zincirlerin yardımıyla belirlenir (Brooks ve ark. 2013).

Beta-laktam grubu antibiyotikler; Penisilinler, Monobaktamlar, Sefalosporinler, Karbapenemler ve beta-laktam inhibitörleri olmak üzere beşe ayrılır (Brooks ve ark. 2013).

2.7.2.1. Penisilinler

1928 yılında Alexander Fleming *Penicillium notatum* kültüründe penisilini elde etmiştir. Daha sonra Florey ve Chain 1940'lı yıllarda yaptıkları çalışmalarla, sonucu saflaştırmış böylece klinikteki yerini almıştır (Gülay 2008; Yao ve Moellering 2009).

Penisilinin temel yapısını bir tiazolidin halkası ve bir Beta-laktam halkasında bulunan 6-aminopenisilanik asit oluşturur. Yan zincire bağlı değişikliklerin meydana gelmesi ilacın farmakokinetik ve antibakteriyel özelliklerini değiştirir. Penisilinler bakterisidal etkilidir (Yao ve Moellering 2009).

P. aeruginosa üzerinde etkili olan penisilinler; piperasilin, tikarsilin, azlosilin, mezlosilin, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ve karbenisilinlerdir (Özdemir ve ark. 2009). Günümüzde tikarsilin klavulanik asit ile birlikte verilerek kullanılmaktadır. Tuz içeriğinin yüksek miktarda olması sebebiyle klinikte karbenisilin kullanılmamaktadır. Piperasilin ile aminoglikozidler kombine verildiğinde bazı *Enterobacter* türlerine ve

Pseudomonas 'lara karşı sinerjistik etki gösterir. Penisilinler florokinolonlarla kombine verildiğinde bakterilere karşı olan aktivitesi artar (Pier ve Ramphal 2010, Ayaz 2008).

P. aeruginosa üzerinde en etkili penisilinler, piperasilin ve azlosilindir. Penisilin/beta-laktamaz inhibitörleri (piperasilin/tazobaktam, tikarsilin/klavunat, ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit) tüm beta laktamazların inhibisyonunu sağlayamazlar (Gülay 2008, Ayaz 2008).

2.7.2.2. Monobaktamlar

Günümüzde klinikte kullanılan monobaktam grubunun en önemli üyesi aztreonamdır. Monobaktamları diğer Beta-laktam antibiyotiklerinden ayıran özellik; temel yapısında beta-laktam halkasına bağlı başka bir halka bulunmamasıdır. Aztreonam, Gram negatif bakterilerin PBP-3 (penisilin bağlayıcı protein)'üne bağlanarak hücre duvar sentezini durdurur. Bu antibiyotik *P. aeruginosa* 'ya karşı etkili olup anaerob ve Gram pozitif bakterilerde etkisizdir.

Aztreonam, durumu ciddi hastalara ampirik tedavide tek başına verilmemelidir. Monobaktamların avantajı, aminoglikozidler gibi toksik etkileri yoktur ve penisiline alerjisi olan hastalar da kullanabilmektedir (Yao ve Moellering 2009).

2.7.2.3. Sefalosporinler

Sefalosporinler 1956 yılında bir kanalizasyon mantarı olan *Cephalosporium acremonium* özütünden izole edilmiştir (Shetty ve ark. 2009). Sefalosporinlerin temel yapısında dihidrothiazin halkasından oluşan 7-aminosefalosporanik asit ve beta-laktam halkası bulunur. Beta-laktam halkasındaki 3 ve 7. pozisyonunda meydana gelen değişikliklerde antibakteriyel ve farmakolojik özellikler farklılaşır. Beta-laktam halkasının 7. grubuna metoksi grubu eklenirse sefamisin denilen ve yüksek derecede beta-laktamazlara dirençli yeni bir grup ortaya çıkar (Yao ve Moellering 2009).

Seftazidim, sefepim, sefoperazon ve sefpirom antipsödomonal etkinliğe sahip sefalosporinler olarak bilinmektedir (Leblebicioğlu 2008). *P. aeruginosa* 'ya karşı en yüksek etki gösteren ilk sefalosporin seftazidimdir. Sefalosporinler penisilinler gibi

duyarlı bakterilerin PBP'lerine bağlanarak hücre duvar sentezini bozarlar (Özdemir ve ark. 2009).

Sefalosporinler bakterilere karşı etki spektrumlarına göre dörde ayrılır:

1.kuşak sefalosporinler (sefolotin ve sefazolin): Bunlar dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Penisiline karşı dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* ve diğer aerob ve anaerob Streptokoklar üzerine etkilidirler. Metisiline dirençli olan *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* ve Enterokoklar dirençlidir. *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter* ve *Serratia* türleri dirençlidir. Dirençli oldukları için *P. aeruginosa*'lara karşı etkili değildir (Gülay 2008, Yao ve Moellering 2009).

2.kuşak sefalosporinler: Geniş spektrumlu antibiyotiklerdir, *Pseudomonas* türlerine karşı etkili değildir. Gram negatif bakterilerde olan beta-laktamaza karşı dirençlidir. *Neisseria* türleri, *Haemophilus influenza* ve anaerob bakterilere etkilidir.

3.kuşak sefalosporinler olan sefaperazon ve seftazidim *P. aeruginosa*'lara oldukça etkilidir (Özdemir ve ark. 2009). Etkisinin güçlü olmasının nedeni beta-laktamazlara karşı dirençli oluşu, geniş spektrumlu olmaları ve Gram negatif bakterilerin hücre duvarından kolaylıkla geçebilmelerinden dolayıdır (Özdemir ve ark. 2009). 3.kuşak sefalosporinler Gram pozitif koklaradaha az etkilidir. *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* türleri, indol (+) *Proteus*, *Serratia* ve *Providencia* 'ya karşı etkilidir (Özdemir ve ark. 2009).

2.7.2.4. Karbapenemler

Beta-laktam grubu içinde en geniş spektrumlu olan antibiyotiktir. AmpC ve geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimlerine karşı dirençlidir. Karbapenem antibiyotikler; geniş spektruma sahip ve beta-laktamaza dirençli olmalarından dolayı MDR Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında sıkça kullanılır (Yao ve Moellering 2009). Karbapenem grubu antibiyotiklerde hedef bakterinin hücre duvar sentezinde gerekli PBP'lere bağlanarak bu enzimleri etkisizleştirmektir. *P. aeruginosa* 'da bulunan Operon D (OprD) porin proteinleri karbapenemlerin bakteri içerisine alınmasına yardımcı olur. Bu nedenle karbapenem direncinin gelişmesinde OprD proteinlerindeki değişiklikler önemlidir (Li ve ark. 2012).

Karbapenemler, *Streptomyces cattleya* adında bir toprak organizmasından yapılır ve tienamisin türevidir. Karbapenem grubu antibiyotikler; “karbapenemler” ve “penemler” olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Karbapenem sınıfında meropenem, imipenem, ertapenem ve doripenem yer alır. Penem sınıfında ise sadece faropenem bulunur (Şenol 2008; Yao ve Moellering 2009).

Birinci grup karbapenemler içerisinde bulunan ertapenem ve panipenem toplum kaynaklı kazanılan ciddi enfeksiyon tedavilerinde, ikinci grup karbapenemler içerisinde olan meropenem, imipenem, doripenem, biapenem ise hastane kaynaklı enfeksiyon tedavilerinde kullanılır. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında etkili olan karbapenem antibiyotikler; meropenem, doripenem ve imipenemdir. Doripenemin KF hastalarında *P. aeruginosa* izolatlarına karşı antibakteriyel aktivitesinin, meropenem ve imipenem gibi diğer karbapenem antibiyotiklere kıyasla daha etkili olduğu bulunmuştur (Castanheira ve ark. 2009, Riera ve ark. 2011, Traczewski ve Brown 2006).

2.7.2.5. Beta-Laktam İnhibitörleri

Beta-laktam inhibitörleri, yapısında Beta-laktam halkasına sahip ancak tek başlarına kullanıldığında etki göstermeyen veya zayıf etki gösteren maddeler olarak bilinirler. Ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, amoksisilin/klavulanik asit, tikarsilin/klavulanik asit, sefaperazon/sulbaktam günümüzde kullanılan beta-laktam/beta- laktamaz inhibitör kombinasyonlarıdır (Yao ve Moellering 2009).

2.7.3. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler; dar spektrumlu antibiyotikler olup, bakteri ribozomunun protein sentezini engelleyerek mRNA'daki genetik şifrenin yanlış okunmasına sebep olur. Bu işlem sonunda işlevsiz bir protein sentezlenerek bakterinin ölümüne neden olur. Gentamisin, netilmisin, amikasin ve tobramisin *P. aeruginosa* üzerinde etkili aminoglikozidlerdir (Vahaboğlu ve Akhan 2008).

2.7.4. Kinolonlar

Kinolonlar direkt olarak DNA sentezini inhibe eden tek gruptur (Arda ve Ulusoy 2008). Siprofloksasin *P. aeruginosa*'ya karşı öncelikli tercih edilen kinolondur (Çoban ve ark. 2011).

2.7.5. Kolistin

Polimiksin B adıyla da bilinen kolistinler; bakteri membranını hedef alarak yapısını değiştirir. Hücrenin kalsiyum ve magnezyum iyon dengesini bozarak membranın geçirgenliğine zarar verir. Böylece bakterinin hücre içeriği dışarı çıkar ve bakteri ölümü gerçekleşir (Lee ve ark. 2011).

Tüm antibiyotiklere karşı dirençli *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenemaz üreten bakterilerin tedavisinde tek alternatif olarak kolistin bilinmektedir (Köksal ve ark. 2012).

2.8. *P. aeruginosa*'da Antimikrobiyal Direnç

P. aeruginosa'daki antibiyotiklere karşı kullanılan mikrobiyal direnç; doğal direnç, edinilmiş (kazanılmış) direnç ve adaptif direnç şeklinde sınıflandırılabilir (Mohanty ve ark. 2020). *P. aeruginosa* için MDR; piperasilin-tazobaktam, seftazidim, florokinolonlar (siprofloksasin ve levofloksasin), aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin) ve karbapenemler (imipenem ve meropenem) arasında üç veya daha fazla antimikrobiyal grubun en az birine kombine direnç olarak tanımlanır (WHO 2019).

Doğal direnç, bir mikroorganizmanın antimikrobiyal maddelere direnç gösterme yeteneğidir. *P. aeruginosa* çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı yüksek direnç gösterir (Hall ve ark. 2018).

P. aeruginosa'daki doğal antimikrobiyal direnç, dış membran geçirgenliğinin azalması, MDR dışa atım pompalarının ekspresyonu ve antibiyotik inaktive edici enzimlerin üretilmesi gibi birçok mekanizmayı içerir (Cox ve Wright 2013). Dış zarın geçirgenlik bariyeri, bakteriyel hücrelere nüfuz eden antimikrobiyalleri önler. Bu azalmış membran geçirgenliği, esas olarak, karbapenemlerin hedeflediği başlıca proteinler olan OprD gibi dış membran porin proteinlerinin değişmesi nedeniyle oluşur (Poole 2011).

Bakteriyel hücreler, seçici olarak antimikrobiyalleri hedefleyen ve spesifik kimyasal parçaların eklenmesi veya antibiyotik molekülünün tamamen yok edilmesi gibi kimyasal değişiklikler yoluyla onları inaktive eden enzimleri sentezler (Munita ve Arias 2016, Arzanlou ve ark. 2017).

P. aeruginosa'daki dışa atım pompaları esas olarak çoklu ilaç akış sistemleri olan dirençli nodülasyon bölümü (RND) ailesine aittir. Çoklu ilaç akış sistemleri, dış zar kanalı, periplazmik adaptör proteini ve iç zar taşıyıcıya bölünmüştür (Daury ve ark. 2016). Bu tür pompalar, *P. aeruginosa*'da proton bağımlı (esas olarak) antimikrobiyal ajanların ve diğer birçok zararlı ajanın hücreden çıkarılması yoluyla hem adaptif hem de kazanılmış dirence katkıda bulunur (Daury ve ark. 2016). *P. aeruginosa*'da antibiyotik direncine katkıda bulunan klinik olarak dört RND dışa atım pompası tanımlanmıştır bunlar; MexAB-Opr M, MexCD-Opr J, MexEF-Opr N ve MexXY-Opr M'dir (Li ve ark. 2015). Ve bu dışa atım pompalarının aşırı ekspresyonu, beta-laktam, aminoglikozidler ve florokinolon direncindeki artışlarla ilişkilendirilmiştir (Chalhoub ve ark. 2016).

MexAB-Opr M, beta-laktamların ve kinolonların atımından sorumludur. *P. aeruginosa* suşlarında, yapısal olarak ifade edilen MexAB-Opr M dışa atım pompası çoğu Beta-laktam ve diğer birçok antimikrobiyallere karşı dirençte rol oynar (Braz ve ark. 2016, Tian ve ark. 2016).

MexCD-Opr J ve MexEF-Opr N atım pompası sistemlerinin doğal dirence katkısı yoktur. MexEF-Opr N genindeki ekspresyon ile OprD proteinlerinde azalma meydana gelir, bu da karbapenem direncinden sorumlu mekanizmada önemli rol oynar (Nemli ve Usluer 2009, Akalın 2009).

MexXY-Opr M *P. aeruginosa*'nın aminoglikozidlere karşı direncinden sorumludur (Morita ve ark. 2014). MexXY-Opr M pompası ayrıca *P. aeruginosa*'nın tetrasiklin, eritromisin ve gentamisinine karşı direnci ile de ilgilidir. Dışa atım pompaları, kloramfenikol, makrolidler, eritromisin, roksitromisin, linkozamidler, ketolidler, glisilsiklinler ve aminoglikozidler gibi birçok antimikrobiyallere karşı direnç sağlamışlardır (Nemli ve Usluer 2009).

P.aeruginosa genetik olarak üstün doğal antibiyotik direncine sahiptir (Breidenstein ve ark. 2011, Lister ve ark. 2009, Poole 2011). Genellikle doğal direncin nedeni; dış zarın azaltılmış geçirgenliği ve dışa atım pompalarının bulunmasıdır. Doğal dirençli olduğu antibiyotikler; amoksisilin, ampisilin, 1 ve 2. kuşak sefalosporinler, penisilin G, sefotaksim, seftriakson, nalidiksik asit ve trimetoprimdir. Duyarlı olduğu antibiyotikler ise üreidopenisilinler, karboksipenisilinler, bazı 3. kuşak sefalosporinler,

tüm 4. kuşak sefalosporinler, aztreonam, meropenem ve imipenemdir (Strateva ve Yordanov 2009).

P.aeruginosa, beta laktamaz üretimi, antibiyotik etkisizleştirici enzimlerin üretimi, porin değişiklikleri ve hedef bölge modifikasyonu gibi direnç mekanizmaları nedeniyle yüksek seviyede direnç geliştirirler (Strateva ve Yordanov 2009).

Beta laktamaz enzimlerinin üretimi *P.aeruginosa* tarafından kullanılan en belirgin ve en önemli direnç mekanizmalarından biridir (Wolter ve Lister 2013).

Antibiyotik dirençli genler plazmidler, transpozonlar, integronlar ve profajlar üzerinde taşınabilir ve bakteriler bu genleri aynı veya farklı bakteri türlerinden yatay gen transferi yoluyla alabilirler (Breidenstein ve ark. 2011). Yatay gen transferinin ana mekanizmaları; konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyonu içerir (Arber 2014).

P. aeruginosa izolatlarının, penisilin, sefalosporin ve aztreonam dahil olmak üzere beta-laktam antibiyotiklerinin çoğuna yüksek derecede direnç sağlayan GSBL ürettiği bulunmuştur (Rawat ve Nair 2010).

P. aeruginosa'da hidrolitik enzim beta-laktamazı kodlayan bir ampC genine sahiptir. Bu enzim beta-laktam halkasının amid bağını kırabilir ve beta-laktam antibiyotiklerin etkisizleşmesine neden olur (Dağlar ve Öngüt 2012). Ayrıca beta-laktamazlar, aminoasit dizilimlerine bağlı olarak A, B, C ve D olmak üzere dört sınıfa ayrılabilir. A, C ve D enzim sınıfları aktif bölge serininde beta-laktamları hidrolize eder. B beta-laktamazlar sınıfı beta-laktam hidrolizi için iki değerli çinko iyonları gerektiren metallo enzimlerdir (Bush ve Jacoby 2010). C beta-laktamaz sınıfının bir beta-laktam sınıfı olan antipseudomonal sefalosporinleri inhibe ettiği gösterilmiştir (Berrazeg ve ark. 2015).

GSBL'ler ağırlıklı olarak A enzimi sınıfındadır, bununla birlikte oksasilin hidrolize edici yetenekleri için adlandırılan OXA tipi GSBL'ler, D enzimi sınıfındadır ve ilk olarak *P. aeruginosa* izolatlarında tanımlanmıştır (Rawat ve Nair 2010).

Bush-Jacoby-Medeiros, 1995 senesinde fonksiyonel bir sınıflama yapmış olup 2009 senesinde bu sınıflamayı en güncel haliyle yayınlamışlardır (Bush ve ark. 1995, Bush ve Jacoby 2010).

İnhibitör profilleri ve enzim substratları esas alınarak yapılan sınıflamada A, B, C ve D olmak üzere 4 sınıf tanımlanmıştır. A, C ve D sınıfları temelinde serin bulunur.

B sınıfı MBL'lerin ise aktivasyonları için çinko iyonuna ihtiyaç vardır. *P.aeruginosa*'da A, B, C ve D sınıfı GSBL'leri içeren 4 sınıf beta-laktamaz vardır (Strateva ve Yordanov 2009). Bu beta-laktamazlar ve genel özellikleri Çizelge 2.3' te verilmiştir.



Çizelge 2.3. Beta laktamazların sınıflandırılması (Bush ve Jacoby 2010)

Fonksiyonel Mekanizma	Ambler sınıflandırması	Bush (Gruplar)	Örnekler	Substratlar
Serin beta laktamazlar	Sınıf A penisilinaz	2a, 2b, 2c	Geniş spektrumlu beta laktamazlar: TEM-1, TEM-2, SHV-1	Benzilpenisilin (penisilin), aminopenisilinler (amoksisilin, ampisilin), karboksipenisilinler (karboksipenisilin, tikarsilin), dar spektrumlu sefalosporinler (sefzolin, seforoksim ve diğerleri)
		2be	Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar (ESBL): TEM ve SHV sınıfı	Geniş spektrumlu beta laktamazların substratları, kloksasilin, metisilin ve oksasiline substratları
			Diğer: BES-1, GES/IBC ailesi, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1/2	TEM ve SHV ailesinin substratları ile aynı
		2br	TEM ailesi (TEM-30, TEM-31) IRT	TEM ve SHV ailesi ile aynı
		2e	CTX ailesi	Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazların substratları, bazı enzimler için sefepim
		2f	Karbapenemazlar: (KPC-1, KPC-2 ve KPC-3; GES-1, GES-2)	Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazların substratları, sefamisinler ve karbapenemler (ertapenem, meropenem, imipenem)
Metallo beta laktamazlar	Sınıf B metallo beta laktamazlar	3a, 3b, 3c	Karbapenemazlar: IMP ailesi, VIM ailesi, SPM-1, SPM-2, GIM-1, ve L1, CcrA	Karbapenemaz sınıf A'nın substratları ile aynı
Serin beta laktamazlar	Sınıf C sefalosporinazlar	1	AmpC-tip: AAC-1, ACT-1, CFE-1, CMY ailesi, DHA-1, DHA-2, FOX ailesi, LAT ailesi, MIR-1, MOX-1 ve MOX-2	Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazların substratları, sefamisinler
Serin beta laktamazlar	Sınıf D-kloksasilin hidrolize eden enzimler (OXA)	2d	OXA ailesinin çoğunluğu	Dar spektrumlu grup substratları, kloksasilin, metisilin ve oksasiline
			Diğer OXA: OXA-23, OXA-27 ve OXA-40, OXA-48	IMP ailesi, VIM ailesi, SPM-1, SPM-2 ve GIM-1 'in substratları ile aynı
Bilinmeyen		4	AVS-1	Herhangi bir fonksiyona veya moleküler gruba uymayan karışık veya tanımlanmamış enzimler

P. aeruginosa' da sınıf A serin GSBL'ler içinde PER, VEB, GES ve BEL enzimleri bulunur (Strateva ve Yordanov 2009). Ek olarak TEM, SHV ve CTX-M

enzimleri de *P. aeruginosa*'da tanımlanmıştır (Chanawong ve ark. 2001, Picao ve ark. 2009). Bush işlevsel grubuna ait 2d oksasilinazlar veya OXA tipi enzimler D sınıfı beta laktamazlar içerisinde bulunur ve *P. aeruginosa*'da tanımlanmıştır (Bush ve ark. 1995). KPC ve GES-2'ler sınıf A'ya ait karbapenemazlardır (Bush ve ark. 1995, Lister ve ark. 2009, Nordmann ve Guibert 1998). Ve KPC karbapenemazlar *P. aeruginosa* tarafından elde edilmiştir (Weldhagen ve Prinsloo 2004, Villegas ve ark. 2007).

2.9. Karbapenem Direncinden Sorumlu Enzimler

Karbapenemlere karşı gelişen başlıca direnç mekanizmaları şunlardır; porin proteinlerinin kaybı sonucu azalmış zar geçirgenliği, antibiyotik atılımını sağlayan dış atım pompası ve karbapenemazların salgılanmasıdır (Karaaslan ve Soysal 2017).

Karbapenemazlar, Ambler moleküler sınıflandırmaya göre başlıca 4'e ayrılır. Sınıf A, C ve D karbapenemazlarda serin enzimi bulunurken, sınıf B karbapenemazlarda çinko enzimi bulunur, bu sebeple metallo-beta-laktamaz (MBL) da denilmektedir.

A sınıfı karbapenemazlar: Bu enzim sınıfında kromozomal (kromozom kokenli) olarak şifrelenen SME (*Serratia marcescens* enzimi), NMC (non-metalloenzim karbapenemaz) ve IMI (imipenem yıkıcı, hidrolize edici beta-laktamaz) enzimleri bulunur. Plazmidler aracılığıyla şifrelenen başlıca enzimlerse *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPC) ve Guiana extended spectrum (GES) bulunmaktadır.

B sınıfı karbapenemazlar (metallo-beta-laktamaz): Doğal olarak üretilen metallo-beta-laktamaz enzimleri olduğu gibi, plazmidlerle türler arasında aktarımı sağlanan enzimler de bulunur. Bu sınıfta bulunan enzimler; IMP, SIM, SPM, VIM, GIM ve NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamaz-1) dir.

D sınıfı karbapenemazlar: Oksasilini hidrolize ettikleri için OXA-tip enzimler olarak tanınırlar. OXA sınıfında 100'den fazla enzim bulunur. Kökenini kromozomlardan alarak şifrelenen OXA-51 ve plazmidler ile aktarımı sağlanan OXA-23, OXA-24/OXA40, OXA-48, OXA-58 bu sınıfın en tanınılanlarıdır (Walther-Rasmussen ve Hoiby 2006).

Karbapenemazlar moleküler sınıflandırmanın yanında işlevsel olarak da sınıflandırılır. Karen Bush sınıflandırmasında karbapenemazlar; 2f, 2d ve 3 olarak gruplandırılır (Nordmann ve ark. 2009).

2.10. Karbapenemazların Dağılımı

Sınıf A'da bulunan KPC ilk kez ABD'de, sınıf B MBL'ler ise Uzak Doğu'da tespit edilmiştir (Nordmann ve ark. 2009, Watanabe ve ark. 1991). Sınıf D OXA tipi beta-laktamazlar başlangıçta Avrupa için sorun oluştursa da, bugün için tüm karbapenemazlar dünyanın çeşitli bölgelerinde belirlenmiştir.

ABD'de en sık tespit edilen karbapenemaz KPC'dir. KPC Kuzey Carolina'da ilk kez 1990'lı yıllarda tespit edilmiş, 2010 senesinde ise 36 eyaletten bildirilmiştir (Yigit ve ark. 2001, Won ve ark. 2011). KPC Asya, Güney Amerika ve Avrupa gibi birçok ülkede tespit edilmiştir. MBL'ler ilk kez Japonya'da 1991 senesinde belirlenmiş olup, daha sonra Kore, Çin, Hong Kong, Singapur, Brezilya, Tayvan ve Kolombiya'da saptanmış, Avrupa'daki ülkelerin çoğunda ve ABD'den bildirilmiştir (Watanabe ve ark. 1991).

NDM-1 Hindistan'da ilk kez 2009 yılında hastaneye yatırılan İsveçli bir hastadan bildirilmiştir. Daha sonra hızla yayılarak, Asya, Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da birçok yerde saptanmıştır (Yong ve ark. 2009). Oksasilinazlar ise özellikle Avrupa'da daha sonra Asya, ABD ve Avustralya'da birçok yerde tespit edilmektedir.

Avrupa Hastalık Koruma ve Denetim Merkezi (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC) 2013 ve Dünya Sağlık Örgütü (DSO) 2015 verilerine göre, ülkemizde karbapenemaz üretimine sebep olan faktörlerle ilgili verilerin sınırlı olduğu gösterilmektedir.

İlk OXA-48 enzimi 2003 yılında ülkemizde *K. pneumoniae*'da saptanmıştır (Poirel ve ark. 2004). 2008 yılında İstanbul'da OXA-48 enzimi taşıyan karbapeneme dirençli *K. pneumonia* salgınının bildirimi yapılmıştır (Carrer ve ark. 2008). Ülkemizde erişkinler üzerine yapılan çalışmalarda, OXA-48, *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde en sık tespit edilen karbapenemazdır, IMP ve NDM-1 enzimleri ise *K. pneumoniae*'da tespit edilmiştir (Alp ve ark. 2013, Poirel ve ark. 2012). OXA-23 enzimi ise en sık yalıtılan direnç enzimi olup *Acinetobacter baumannii* suşlarında bulunmuştur, bunu

sırasıyla OXA-58, OXA-24 ve GES takip etmektedir (Keskin ve ark. 2014, Zeka ve ark. 2013, Cicek ve ark. 2014).

Metallo-beta-laktamazlar *P. aeruginosa* suşları arasında önemli bir antimikrobiyal direnç belirleyicisidir (Hong ve ark. 2015). MBL üreten bakteriler, karbapenemaz üreten bakterilerden biri olup çoğu zaman ciddi enfeksiyonlara neden olur ve çeşitli antibiyotiklere karşı yüksek direnç gösterir (Trevino ve ark. 2010). MBL üreten suşlar genellikle aminoglikozidlere, florokinolonlara ve beta-laktamlara karşı dirençli olup, polimiksinlere ise duyarlıdır (Walsh 2005).

P. aeruginosa'da 5 tip karbapenemaz sınıfı bulunur bunlar; IMP, VIM, NDM, SPM ve GIM'dir (Nordmann ve Poirel 2002, Walsh 2005, Walsh ve ark. 2005). *P. aeruginosa*'da imipenemaz (IMP), Verona dahil integron kodlu metallo-beta-laktamaz (VIM), São Paulo metallo-beta-laktamaz (SPM), Almanya imipenemaz (GIM), Seul imipenemaz (SIM) ve Yeni Delhi metallo-beta-laktamaz (NDM) olarak tanımlanmıştır. IMP ve VIM en yaygın MBL türleridir (Hong ve ark. 2015, Ramakrishnan ve ark. 2014).

P. aeruginosa'da bulunan MBL'ler çoğunlukla IMP tipi (*blaIMP-1* ve *blaIMP-2*) ve VIM tipi (*blaVIM-1* ve *blaVIM-2*) dir (Hong ve ark. 2015, Mano ve ark. 2015).

Hareketli IMP tipi MBL'lerin ilk göstergesi 1988'de Japonya'da GN17203 *P. aeruginosa* suşundan tespit edilmiştir (Walsh 2005). Japonya'da MBL pozitif *P. aeruginosa* kökenlerinde IMP-1'in üç varyantı olan IMP-3, IMP-6 ve IMP-10 saptanmıştır. IMP-3 *Shigella flexneri* izolatından tespit edilmiş ve bu gende iki aminoasit IMP-1'den farklı olarak bulunmuştur. IMP-6'da da IMP-1'den farklı olarak aynı aminoasit farklılığı gözlenmiştir (Yano ve ark. 2001, Walsh ve ark. 2005).

Bir *P. aeruginosa*'da *blaIMP-10* geni plazmid aracılı bulunurken, başka bir *P. aeruginosa*'da kromozomal aracılı bulunmuştur. *blaIMP-10* geni 49. pozisyonunda valin yerine fenilalanin geçmesiyle meydana gelen baz değişikliğinden dolayı *blaIMP-1* geninden farklılaşır (Walsh ve ark. 2005).

36 aminoasit farklılığına sahip *blaIMP-2* geni 1997 yılında İtalya'da görülmüştür, *blaIMP-5* geni 1998 yılında Portekiz'de görülmüştür ve 17 aminoasit farklılığına sahiptir. Roma'da *blaIMP-13* geni ise bir *P. aeruginosa* izolatında

bulunmuştur, IMP-1'den farklı olarak 19 aminoasit bulunur ve kromozomal aracılıdır (Walsh ve ark. 2005).

VIM-1 ilk olarak 1997 yılında Verona, İtalya'da bildirilmiştir. Bunlar; metallo veya B sınıfı beta-laktamazlardır. Sekans benzerliği çok az olsa da, IMP enzimlerine benzer bir substrat profiline sahiptirler (Poirel ve ark. 2007). IMP enzimleri gibi, integronlar içindeki gen kasetlerinde de bulunurlar (Nordmann ve ark. 2012).

Başka bir varyant olan VIM-2, ilk olarak 1996 yılında Fransa'da kan kültüründen izole edilen *P. aeruginosa* izolatında tanımlanmıştır ve en yaygın tip olarak kabul edilir (Poirel ve ark. 2000). Bu izolatlarda aztreonama duyarlılık tespit edilirken sefepim, seftazidim ve imipenem gibi beta-laktamlara karşı direnç tespit edilmiştir (Walsh ve ark. 2005). VIM tipinin çeşitli varyantları olan VIM-3 Taiwan'da, VIM-4 Yunanistan (Larissa)'da, VIM-5 ise ilk olarak Türkiye (Ankara)'da *P. aeruginosa* izolatlarında bulunmuştur (Walsh ve ark. 2005, Bahar ve ark. 2004). VIM-7 en son tanımlanan VIM tipi beta-laktamaz olup Texas (Houston)'ta karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatında bulunmuştur (Toleman ve ark. 2004). VIM-2 üreten *P. aeruginosa* pnömoni enfeksiyonlarında yüksek doz aztreonam tedavisinin bakteriyel yükü azaltarak yarar sağladığı belirtilmiştir. Kullanılan aminoglikozidlerin ise etkisi sınırlı olmuştur (Walsh ve ark. 2005).

Yeni bir gen *blaSPM-1* 1997'de Brezilya'nın Sao Paulo kentinden *P. aeruginosa*'nın 48-1997A izolatından izole edilmiştir (Walsh ve ark. 2005). Diğer MBL'lerin sekansı ile karşılaştırıldığında IMP-1 enzimi ile maksimum özdeşlik görülmüştür (Toleman ve ark. 2002). *blaSPM-1*'in genetik içeriği, transpozonlar veya integronlarla değil, yaygın bölge elementleri ile ilişkili olması bakımından benzersizdir (Poirel ve ark. 2004). IMP-1 ve VIM-1 gibi SPM-1'de klavulanik asit ve aztreonamı hidrolize etmez (Walsh ve ark. 2005).

2002 yılında, Almanya'daki farklı hastalardan GIM-1 (Almanya imipenemaz) olarak adlandırılan yeni bir B sınıfı beta-laktamaza sahip beş *P. aeruginosa* izolatı tespit edilmiştir. İzolatların polimiksine karşı duyarlı olduğunu saptamışlardır (Walsh ve ark. 2005).

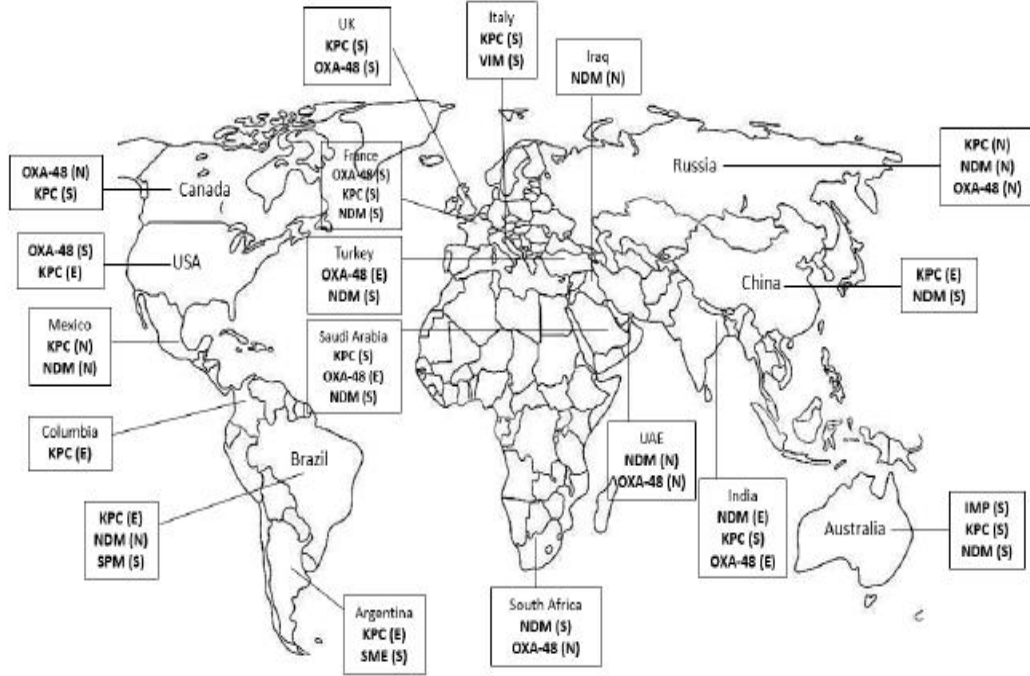
GIM-1'in amino asit dizisi, IMP-6, IMP-1 ve IMP-4 izolatları ile maksimum benzerlik göstermiştir. MBL genlerinin çoğu gibi, *blaGIM-1* de 45 kb'lik küçük bir plazmid üzerinde taşınan sınıf 1 integronunda bulunmuştur (Walsh ve ark. 2005).

Seul (Kore)'deki bir hastanede, yedi *Acinetobacter baumannii* izolatının *blaSIM-1* olarak adlandırılan yeni bir MBL genine sahip olduğu bulunmuştur. SIM-1 üreten izolatlar düşük imipenem ve meropenem minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) 8-16 µg/ml değeri sergilemiş ve çoklu ilaca dirençli fenotipe sahip olduğu belirlenmiştir. 2003-2004 yılları arasında tanımlanan MBL enzimlerine sahip klinik 1234 izolatın karbapenem dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın *blaIMP-1* veya *blaVIM-2* genlerini taşıdığı bildirilmiştir (Maltezou 2009).

MBL direnci Japonya'dan sonra Çin, Hindistan, Tayvan, Singapur, Kore, İtalya, Fransa, Yunanistan, Avustralya, Almanya, Avusturya, Türkiye, Bulgaristan, Hollanda, İspanya, Meksika, Kolombiya ve ABD gibi çeşitli ülkelerde bildirilmiştir (Cornaglia ve ark. 2011). Türkiye'de yapılan çalışmalarda karbapenem dirençli *P. aeruginosa* kökenlerinde bulunan MBL varlığını %31,5-72,2 arasında olduğunu belirtmişlerdir (Lombardi ve ark. 2002, Carvalho ve ark. 2013, Maltezou 2009). MBL üreten *P. aeruginosa*'ya bağlı ölüm %70 ile %90 arasında değişmektedir (Cornaglia ve ark. 2011, Zavascki ve ark. 2006).



Gram negatif bakterilerdeki karbapenemazların dünyadaki dağılımı Şekil 2.1 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Gram negatif bakterilerdeki karbapenemazların dünyadaki dağılımı (Halat ve Moubareck 2020)

E; endemik, S; sporadik, N; yeni sptanan, KPC; Klebsiella pneumoniae karbapenemaz, NDM; Yeni Delhi metallo beta laktamaz, VIM; Verona integron kodlu metallo beta laktamaz, IMP; imipenemaz, SME; Serratia marcescens enzim, SPM; Sao Paulo metallo beta laktamaz, OXA; oksasilinaz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın izni ve finans kaynağı

Bu çalışma HMKÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 08/11/2011 tarihinde 15 nolu etik onay kararıyla onaylanmıştır. 16/01/2020 tarihinde 03 nolu etik onay kararıyla ve 03/09/2020 tarihinde 18 nolu etik onay kararıyla isim değişikliği yapılmıştır. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi (HMKÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) 19.YL.033 numaralı proje ile desteklenmiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Koyun Kanlı Agar (KKA, Merck, Almanya)
Mueller Hinton Agar (MHA, Merck, Almanya)
Eozin Metilen Blue Agar (EMB, Merck, Almanya)
Mueller Hinton Broth (MHB, Merck, Almanya)
Tryptic Soy Broth (Merck, Almanya)
Triple Sugar Iron Agar (Merck, Almanya)
Oksidaz Ayırıcı (Merck, Almanya)
Hassas Terazî (A&D Super Hybrid Sensor FZ-500i, Japonya)
Otoklav (Temiz) (ALP MCY-40 LDP, Japonya)
Otoklav (Kirli) (nüve SteamArt Otoklav 90L, Türkiye)
İnkübatör (Lab Companion, ABD)
Vorteks (Scilogex, ABD)
Mikropipetler (Thermo Scientific, Litvanya)
-80 derin dondurucu (Wisd UniFreez U700, Kore)
+4 buzdolabı (Criyo UST 800, Çin)
Yoğunluk ölçer (Biosan, DEN-1 Mc Farland Densitometer, Letonya)
Ependorf Tüpleri (Isolab, Almanya)
Öze (Loopplast, Milan-İtalya)
Steril Tampon Swab (Cultiplast, Milano/İtalya)
Strip Tüpleri (Axygen, ABD)
Petri Kapları (Isolab, Almanya)
Güvenlik Kabini Klass II (Metisafe, Ankara/Türkiye)
Güvenlik Kabini (Metisafe, Ankara/Türkiye)

3.3. Çalışmada Kullanılan Materyaller

3.3.1. Kanlı Agar (Merck, Almanya)

Hazır toz halinde bulunan besiyerinden (Merck, Almanya) 40 gram (gr) tartıldı. 1000 mililitre (ml) distile suda homojen olarak çözüldü. Otoklavda 121°C’de 15 dakika boyunca steril edildi. Besiyeri sıcaklığı yaklaşık 45°C’ye kadar soğutuldu. Daha sonra besiyeri içerisine 50 ml steril koyun kanı eklendi ve 9 santimetre (cm) çapındaki steril petri kaplarına (Isolab, Almanya) her petride 20 ml olacak şekilde besiyeri döküldü. Besiyerleri kullanılıncaya kadar +4°C buzdolabında saklandı.

3.3.2. Mueller-Hinton Agar (Merck, Almanya)

Hazır toz halinde bulunan besiyerinden (Merck, Almanya) 34 gr tartıldı. 1000 ml distile suda homojen olarak çözüldü. Otoklavda 121°C’de 15 dakika boyunca steril edildi. Besiyeri sıcaklığı yaklaşık 45°C’ye kadar soğutuldu. 9 cm çapındaki steril petri kaplarına (Isolab, Almanya) her petride 20 ml olacak şekilde besiyeri döküldü. Besiyerleri kullanılıncaya kadar +4°C buzdolabında saklandı.

3.3.3. Mueller-Hinton Broth (Merck, Almanya)

Hazır toz halinde bulunan besiyerinden (Merck, Almanya) 21 gr tartıldı. 1000 ml distile suda homojen olarak çözüldü. Otoklavda 121°C’de 15 dakika boyunca steril edildi. Besiyeri sıcaklığı yaklaşık 45°C’ye kadar soğutuldu. Daha sonra steril cam tüplere 10-12 ml döküldü.

3.3.4. Eosin Methylene Blue Agar (Merck, Almanya)

Hazır toz halinde bulunan besiyerinden (Merck, Almanya) 36 gr tartıldı. 1000 ml distile suda homojen olarak çözüldü. Otoklavda 121°C’de 15 dakika boyunca steril edildi. Besiyeri sıcaklığı yaklaşık 45°C’ye kadar soğutuldu. 9 cm çapındaki steril petri kaplarına (Isolab, Almanya) her petride 20 ml olacak şekilde besiyeri döküldü. Besiyerleri kullanılıncaya kadar +4°C buzdolabında saklandı.

3.3.5. Tryptic Soy Broth (Merck, Almanya)

Hazır toz halinde bulunan besiyerinden (Merck, Almanya) 30 gr tartıldı. 1000 ml distile suda homojen olarak çözüldü. Otoklavda 121°C’de 15 dakika boyunca steril

edildi. Besiyeri sıcaklığı yaklaşık 45°C'ye kadar soğutulduktan sonra 200 ml gliserin eklendi. Daha sonra steril ependorf tüplere her tüpte 1 ml olacak şekilde döküldü.

3.3.6. Triple Sugar Iron Agar (Merck, Almanya)

Hazır toz halinde bulunan besiyerinden (Merck, Almanya) 65 gr tartıldı. 1000 ml distile suda homojen olarak çözündü. Otoklavda 121°C'de 15 dakika boyunca steril edildi. Besiyeri sıcaklığı yaklaşık 45°C'ye kadar soğutuldu. Daha sonra steril cam tüplere tüpler yaklaşık 45°'lik açı yapacak şekilde yerleştirilerek tüplere 10-12 ml besiyeri döküldü.

3.3.7. Oksidaz Ayırıcı

0,05 gr N,N,N',N'-tetrametil-1,4-fenilen diamin dihidroklorür (Merck, Almanya) tartılarak ışık geçirmeyen bir kaba alındı. Daha sonra üzerine 5 ml distile su eklenerek %'lik sitokrom oksidaz ayırıcı solüsyonu hazırlandı.

3.4. Yöntem

3.4.1 Bakteri Kökenleri

Kasım 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında HMKÜ Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarı Bakteriyoloji bölümüne gönderilen klinik örneklerden (idrar, yara, balgam, trakeal aspirat, kan) izole edilen 50 adet karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ve aynı dönemde izole edilen 251 adet karbapenem duyarlı *P. aeruginosa* kökeni çalışmaya dahil edildi.

Antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılarak saptanan dirençli *P. aeruginosa* kökenleri saf koloni halinde izole edildikten sonra %20 gliserin içeren TSB saklama besiyerine aktararak -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Dirençli *P. aeruginosa* suşları EMB (Merck, Almanya), Kanlı Agar (Merck, Almanya) ve MHA (Merck, Almanya) besiyerine pasajları yapılarak çalışıldı.

3.4.2. Bakterilerin Klinik Örneklerden İzolasyonu, Tanımlanması ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Belirlenmesi

P. aeruginosa 'ların tanımlanmasında EMB ve kanlı agar besiyerindeki karakteristik koloni morfolojisi, %5 koyun kanlı agar besiyerinde beta-hemolitik koloni görünümü, karakteristik kokusu, oksidaz enziminin varlığı, 42°C'de üremesi, MH Agar

besiyerinde yeşilimsi renk vermesi özellikleri bakımından araştırıldı. *P. aeruginosa*'nın tanımlanması Vitek 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılarak doğrulandı. Tüm *P. aeruginosa*'ların piperasilin, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, imipenem, meropenem, amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin, siprofloksasin, levofloksasin, kolistine karşı antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) ile belirlendi ve Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) sınır değerlerine göre yorumlandı (EUCAST, 2020). Seftazidim, siprofloksasin, gentamisin ve imipenemden Beş antibiyotik grubundan; 1) imipenem; 2) sefepim veya seftazidim 3) piperasilin 4) aminoglikozidler ve 5) ofloksasin, en az üçüne dirençli kökenler MDR olarak belirlendi (Hassuna ve ark. 2015)

3.4.3. Mikrodilüsyon Yöntemi ile Kolistin Direncinin Araştırılması

Çalışmada karbapenem dirençli gruptaki izolatlar içinde kolistin dirençli olan üç kökenin kolistin duyarlılığı kolistin için standart bir yöntem olan mikrodilüsyon yöntemiyle tekrar belirlendi. Karbapenem duyarlı olan gruptaki kökenler saklanmadığı için kolistin duyarlılıkları mikrodilüsyon ile bakılamadı.

Aktif madde olarak kolistimetat sodyum (Kolistipol, Polifarma, Türkiye) üreticinin önerileri doğrultusunda süspansiyon haline getirilerek stok solüsyonu hazırlandı. Stok solüsyonundan alınarak mikrodilüsyon plaklarındaki Mueller-Hinton buyyonunda seri dilüsyonlar (0.125-256 µg/ml) yapıldı. Tüm izolatlardan 0.5 McFarland standardı bulanıklığında süspansiyon hazırlandıktan sonra son bakteri konsantrasyonu 5×10⁵ cfu/ml olacak şekilde mikrodilüsyon plaklarına eklendi ve mikropalaklar 18-20 saat 35°C'de inkübe edildi. Üremenin olmadığı en düşük kolistin konsantrasyonu MİK değeri olarak tespit edildi. Kontrol kökeni olarak kolistin duyarlı *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı. Sonuçlar EUCAST standartlarında belirlenen klinik sınır değerlere göre kolistin MİK değeri ≤2 µg/ml olan izolatlar kolistine duyarlı, >2 µg/ml olanlar ise kolistine dirençli olarak kabul edildi (EUCAST, 2020).

3.4.4. Multipleks PZR Yöntemi ile Karbapenamaz Genlerinin Varlığının Araştırılması

Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezinde Doç. Dr. Aycan Gündoğdu tarafından yapıldı. Bakterilerin DNA'ları alkalın lizis yöntemiyle Poirel ve ark. (2000) 'larının tarif ettiği gibi ekstrakte edildi. *blaIMP*, *blaVIM*, *blaSPM*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaAIM* ve *blaOXA* genlerinin varlığını araştırmak için kullanılan primerler ve ürün büyüklükleri Çizelge 3.1'de gösterildi.

Çizelge 3.1. Araştırılan genler ve kullanılan primerler (Poirel ve ark. 2000)

Primer	Dizi (5'–3')	Gen	Ürün Büyüklüğü (bp)
IMP-F IMP-R	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC GGTTTAAYAAAACAACCACC	<i>blaIMP</i>	232
VIM-F VIM-R	GATGGTGTGGTTCGCATA CGAATGCGCAGCACCAG	<i>blaVIM</i>	390
SPM-F SPM-R	AAAATCTGGGTACGCAAACG ACATTATCCGCTGGAACAGG	<i>blaSPM</i>	271
AIM-F AIM-R	CTGAAGGTGTACGGAAACAC GTTCGGCCACCTCGAATTG	<i>blaAIM</i>	322
NDM-F NDM-R	GGTTTGCGATCTGGTTTTC CGGAATGGCTCATCACGATC	<i>blaNDM</i>	621
OXA-48 OXA-48	GCGTGGTTAAGGATGAACAC CATCAAGTTCAACCCAACCG	<i>blaOXA-48</i>	438
KPC-F KPC-R	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG CTTGTCATCCTTGTTAGGCG	<i>blaKPC</i>	798

Birincisi *blaIMP*, *blaVIM*, ve *blaSPM*'yi saptamak için, ikincisi *blaNDM* ve *blaKPC* saptamak için, üçüncüsü *blaAIM* ve *blaOXA* saptamak için üç multipleks reaksiyon gerçekleştirildi.

Multipleks PZR tüpüne 50-µL reaksiyon karışımına 2 mikrolitre bakteri DNA'sı eklendi. *blaIMP*, *blaVIM*, ve *blaSPM* genlerini saptamak için konulan karışım 1XPZR tamponu (10 mmol/L Tris–HCl [pH 8.3], 50 mmol/L KCl), 1.5 mmol/L MgCl₂, 0.125 mmol/L deoksiniükleotid trifosfat, 10 µmol/L primer ve 2 U Taq polimeraz (Biolab, İngiltere) içeriyordu. *blaKPC*, *blaNDM*, ve *blaOXA-48* saptamak için aynı konsantrasyonda aynı karışım kullanıldı. *blaAIM* saptamak için 1XPZR tamponu (10mmol/L Tris–HCl [pH 8.3], 50mmol/L KCl), 3 mmol/L MgCl₂, 0.125 mmol/L deoksiniükleotid trifosfat, 10 µmol/L primer, 3 µL dimetil sülfoksit ve 2 U Taq polimeraz (Biolab, İngiltere) içeriyordu.

Amplifikasyon programı 94°C'de 10 dakika, toplam 36 siklus olacak şekilde 94°C'de 30 sn. denaturasyon, 52°C'de 40 sn. bağlanma, 72°C'de 50 sn. uzama, son siklusu takiben 72°C'de 5 dakika son uzama işlemi yapıldı. DNA parçaları 0.05 mg/L etidyum bromid ve 1× TAE (40 mmol/L Tris-HCl [pH 8.3], 2 mmol/L asetat, 1 mmol/L EDTA) içeren tampon içinde %2 lik agaroz jelde 100 V'da 1 saat elektroforezde yürütüldü. Elektroforez işleminden sonra görüntüleme cihazında (BioRad, Amerika) incelendi. *blaIMP*, *blaVIM*, *blaSPM*, *blaAIM*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaOXA* genleri için sırasıyla 232, 390, 271, 322, 621, 798, 438 bp'lik gen ürünlerinin varlığı yönünden değerlendirildi.

3.4.5. İstatistik

Veriler SPSS 23 paket programında analiz edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım ve varyansların eşitliği yönünden incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, isimsel değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Verilerin sunumunda frekans ve yüzde dağılımları kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak 0,05 kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen farklı kliniklerden gönderilen örneklerden karbapenemlere dirençli 50 adet *P. aeruginosa* izole edildi. Aynı dönemde izole edilen 251 adet karbapenemlere duyarlı *P. aeruginosa* kökeni ile birlikte çalışmaya toplam 301 adet *P. aeruginosa* kökeni dahil edildi. Örneklerin gönderildiği klinikler Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. *P. aeruginosa* kökenlerinin izole edildiği örneklerin gönderildiği klinikler

Klinikler	Klinikler	Karbapeneme Dirençli N (%)	Karbapeneme Duyarlı N (%)	Toplam N (%)
Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ*)	Anestezi YBÜ	12 (0,4)	17 (0,6)	29 (100)
	Beyin Cerrahisi YBÜ	0 (0)	12 (100)	12 (100)
	Cerrahi YBÜ	3 (0,3)	7 (0,7)	10 (100)
	Yenidoğan YBÜ	0 (0)	2 (100)	2 (100)
	Dahili YBÜi	13(0,45)	16 (0,55)	29 (100)
	Koroner YBÜ	1(0,2)	4 (0,8)	5 (100)
TOPLAM		29 (33,3)	58 (66,7)	87 (100)
Cerrahi Bilimler	Beyin Cerrahisi	4(0,7)	2 (0,4)	6 (100)
	Çocuk Cerrahisi	0 (0)	6 (100)	6 (100)
	Genel Cerrahi	5 (0,4)	8 (0,6)	13 (100)
	Göğüs Cerrahisi	0 (0)	2 (100)	2 (100)
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	0 (0)	9 (100)	9 (100)
	Ortopedi ve travmatoloji	3 (0,13)	20 (0,87)	23 (100)
	Plastik Cerrahi	0 (0)	7 (100)	7 (100)
	Üroloji	2 (0,04)	45 (0,96)	47 (100)
	Kalp Damar Cerrahisi	0 (0)	2 (100)	2 (100)
	Kulak Burun Boğaz	0 (0)	4 (100)	4 (100)
TOPLAM		14 (11,8)	105 (88,2)	119 (100)
Dahili Bilimler	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	2 (0,18)	9 (0,82)	11 (100)
	Dahiliye	4 (0,1)	35 (0,9)	39 (100)
	Dermatoloji	0 (0)	10 (100)	10 (100)
	Göğüs Hastalıkları	1 (0,05)	20 (0,95)	21 (100)
	Enfeksiyon Hastalıkları	0 (0)	9 (100)	9 (100)
	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	0 (0)	4 (100)	4 (100)
	Ruh ve Sinir Hastalıkları	0 (0)	1 (100)	1 (100)
TOPLAM		7 (7,4)	88 (92,6)	95 (100)
GENEL TOPLAM		50 (16,6)	251 (83,4)	301 (100)

*YBÜ; Yoğun Bakım ünitesi

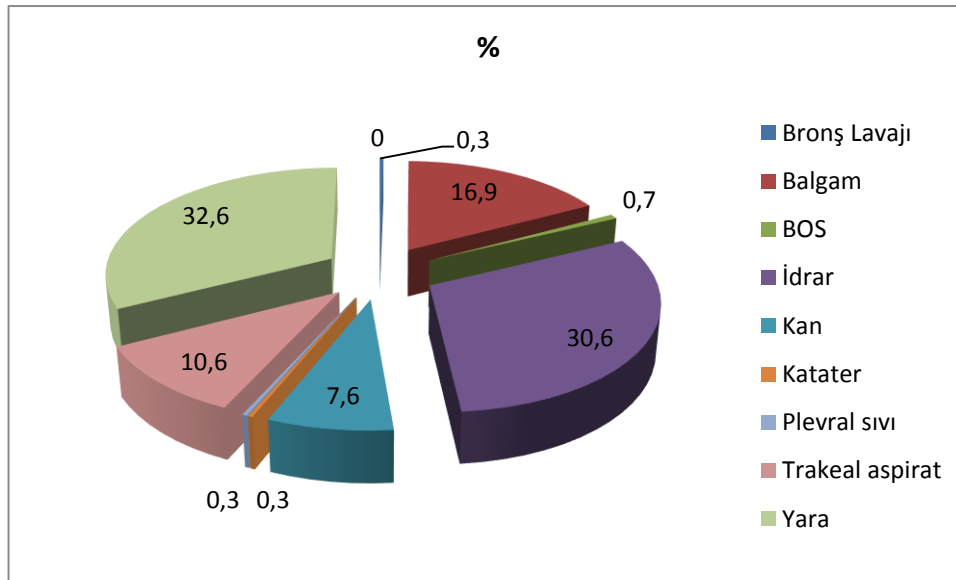
P. aeruginosa izole edilen klinik örneklerin %29'u yoğun bakım ünitelerinden, %71'inin ise diğer kliniklerden gönderildiği tespit edildi (Çizelge 4.2). Yoğun bakım

ünitelerinden gönderilen örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* kökenlerinde karbapenem direnci %33,3 diğer kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* kökenlerinde ise karbapenem direnci %9,8 bulundu ($P<0,001$) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerden izole edilen *P. aeruginosa* kökenlerinin karbapenem duyarlılık durumları

Klinik	Karbapenem Dirençli	Karbapenem Duyarlı	Toplam (%)	P
	N (%)	N (%)		
Yoğun Bakım Üniteleri	29 (33,3)	58 (66,7)	7 (28,9)	<0,001
Diğer Klinikler	21 (9,8)	193 (90,2)	14 (71,1)	
Toplam	50 (16,6)	251 (83,4)	301(100)	

P. aeruginosa kökenlerinin izole edildiği örnekler sırasıyla yara (%32,6), idrar (%30,6), balgam (%16,9), trakeal aspirat (%10,6), kan (%7,6), beyin omurilik sıvısı (BOS) (%0,7), katater (%0,3), plevra sıvısı (%0,3), bronş lavajı (%0,3) idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. *P. aeruginosa* kökenlerinin izole edildiği örnek türleri ve oranları

Karbapenem direnci ile izole edildikleri örnek türü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($P=0,670$).

Karbapenem duyarlı *P. aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotiklerin MİK değerleri Çizelge 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre en duyarlı oldukları antibiyotiklerin kolistin (% 93,2), amikasin (% 86,9), piperasilin/tazobaktam (% 78,1), piperasilin (% 77,7), siprofloksasin (% 77,7) olduğu tespit edildi (Çizelge 4.3). Kökenlerin en fazla dirençli oldukları antibiyotikler ise netilmisin (%36,3), levofloksasin (%29,1), siprofloksasin (%22,3), aztreonam (%17,5), seftazidim (%15,5) idi (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Karbapenem duyarlı olan kökenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları ve antibiyotiklerin MİK değerleri

Antibiyotik	Ortanca (Min-Maks) MİK (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
				N (%)	N (%)	N (%)
Amikasin	2 (2-64)	2	6	218 (86,9)	15 (5,9)	18 (7,2)
Aztreonam	8 (1-64)	8	4	12 (4,8)	195 (77,7)	44 (17,5)
Gentamisin	1 (1-16)	1	4	217 (8,6)	0 (0)	34 (13,5)
Tobramisin	1 (1-16)	1	1	184 (7,3)	0 (0)	17 (6,8)
Netilmisin	4 (1-32)	4	6	160 (6,4)	0 (0)	91 (36,3)
Siprofloksasin	0,25 (0,25-4)	0,25	0,5	195 (77,7)	0 (0)	56 (22,3)
Levofloksasin	1 (0,12-8)	1	8	178 (7,1)	0 (0)	73 (29,1)
Seftazidim	2 (0,12-64)	2	8	200 (79,7)	12 (4,8)	39 (15,5)
Sefepim	2 (0,12-32)	2	8	220 (87,6)	0 (0)	31 (12,4)
İmipenem	1 (0,25-2)	1	2	251 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	0,25(0,25-2)	0,25	1	251 (100)	0 (0)	0 (0)
Piperasilin	8 (4-128)	8	128	195 (77,7)	0 (0)	56 (22,3)
TZP*	8 (4-128)	8	128	196 (78,1)	0 (0)	55 (21,9)
Kolistin	0,5 (0,5-16)	0,5	2	234 (93,2)	0 (0)	17 (6,8)

*TZP; Piperasilin/tazobaktam

Karbapenem dirençli *P. aeruginosa* kökenlerinin otomatize sistem ile belirlenen 14 antibiyotik için MİK değerleri ve antibiyotiklere duyarlılık durumları Çizelge 4.4'te sunulmuştur. Buna göre en duyarlı oldukları antibiyotiklerin kolistin (%9,4), tobramisin (%5,6), gentamisin (%5,4), amikasin (%5,4), netilmisin (%3,2) ve siprofloksasin (%3,2) olduğu saptandı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Karbapenem dirençli olan kökenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları ve antibiyotiklerin MİK değerleri

Antibiyotik	Ortanca (Min-Maks) MİK (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
				N (%)	N (%)	N (%)
Amikasin	6 (0,25-64)	4	64	27 (5,4)	3 (0,6)	20 (40)
Aztreonam	32 (1-64)	32	64	8 (1,6)	5 (0,1)	37 (74)
Gentamisin	4 (1-16)	4	16	27 (5,4)	0 (0)	23 (46)
Tobramisin	1,5 (1-16)	1	16	28 (5,6)	0 (0)	22 (44)
Netilmisin	8 (1-32)	8	32	16 (3,2)	0 (0)	34 (68)
Siprofloksasin	4 (0,25-4)	4	4	16 (3,2)	0 (0)	34 (68)
Levofloksasin	8 (0,12-8)	8	8	13 (2,6)	0 (0)	37 (74)
Seftazidim	16 (0,12-64)	16	64	12 (2,4)	3 (0,6)	35 (70)
Sefepim	16 (0,12-32)	16	32	11 (2,2)	0 (0)	39 (78)
İmipenem	16 (2-16)	16	16	3 (0,6)	0 (0)	47 (94)
Meropenem	16 (0,25-64)	16	16	2 (0,4)	12 (2,4)	36 (72)
Piperasilin	64 (4-128)	64	128	5 (0,1)	1 (0,2)	44 (88)
TZP*	64 (4-128)	64	128	9 (1,8)	0 (0)	41 (82)
Kolistin	0,5 (0,5-16)	0,5	2	47 (9,4)	0 (0)	3 (6)

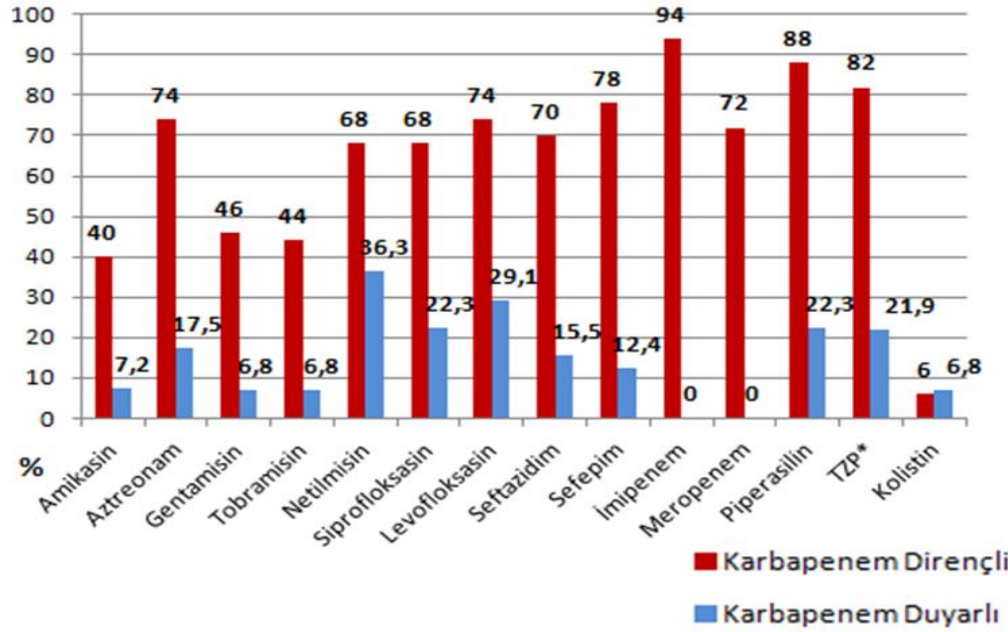
*TZP; Piperasilin/tazobaktam

Karbapenem duyarlı ve dirençli olan kökenlerin karbapenem dışındaki diğer antibiyotiklere direnç durumu Çizelge 4.5'te gösterilmiştir. Karbapenem dirençli kökenler amikasin, aztreonam, gentamisin, tobramisin, netilmisin, siprofloksasin, levofloksasin, seftazidim, sefepim, piperasilin, piperasilin/tazobaktama, karbapenem duyarlı olanlardan daha dirençli olarak saptandı ($P<0,001$). Karbapenem duyarlı ve dirençli kökenlerde kolistine dirençte bir farklılık saptanmadı ($P=1$) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Karbapenem duyarlı ve dirençli olan kökenlerin diğer antibiyotiklere direnç durumu

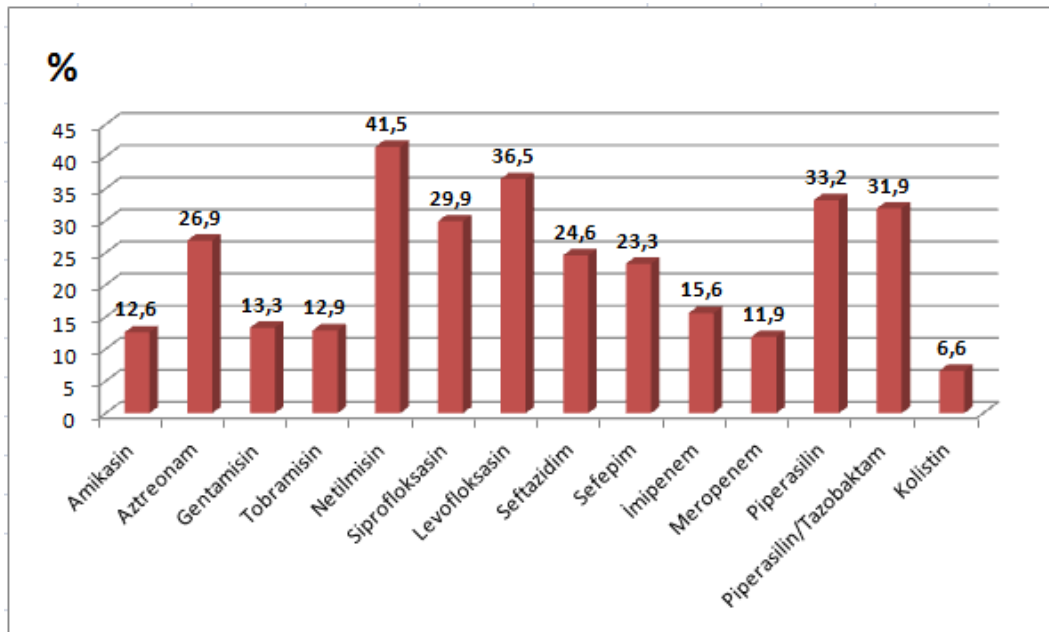
Antibiyotik	Karbapenem Dirençli N (%)	Karbapenem Duyarlı N (%)	Toplam N (%)	P
Amikasin	20 (40)	18 (7,2)	38 (12,6)	<0,001
Aztreonam	37 (74)	44 (17,5)	81 (26,9)	<0,001
Gentamisin	23 (46)	17 (6,8)	40 (13,3)	<0,001
Tobramisin	22 (44)	17 (6,8)	39 (12,9)	<0,001
Netilmisin	34 (68)	91 (36,3)	125 (41,5)	<0,001
Siprofloksasin	34 (68)	56 (22,3)	90 (29,9)	<0,001
Levofloksasin	37 (74)	73 (29,1)	110 (36,5)	<0,001
Seftazidim	35 (70)	39 (15,5)	74 (24,6)	<0,001
Sefepim	39 (78)	31 (12,4)	70 (23,3)	<0,001
İmipenem	47 (94)	0 (0)	47 (15,6)	<0,001
Meropenem	36 (72)	0 (0)	36 (11,9)	<0,001
Piperasilin	44 (88)	56 (22,3)	100 (33,2)	<0,001
TZP*	41 (82)	55 (21,9)	96 (31,9)	<0,001
Kolistin	3 (6)	17 (6,8)	20 (6,6)	1
Toplam	50 (100)	251 (100)	301 (100)	

Karbapenem dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla piperasilin (%88), piperasilin/tazobaktam (%82), sefepim (%78), aztreonam (%74), levofloksasin (%74), seftazidim (%70), siprofloksasin (%68), netilmisin (%68), gentamisin (%46), tobramisin (%44) ve amikasin (%40) olarak saptandı. Karbapenem duyarlı olan *P. aeruginosa* kökenlerinin ise en fazla dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla netilmisin (%36,3), levofloksasin (%29,1), siprofloksasin (%22,3), piperasilin (%22,3), piperasilin/tazobaktam (%21,9), aztreonam (%17,5), amikasin (%7,2), gentamisin (%6,8), kolistin (%6,8), seftazidim (%6,4), sefepim (%5,2), tobramisin (%3,2) olarak bulundu. Karbapenem dirençli olanların karbapenem duyarlı olanlara göre diğer antibiyotiklere daha dirençli oldukları tespit edildi (Şekil 4.2).



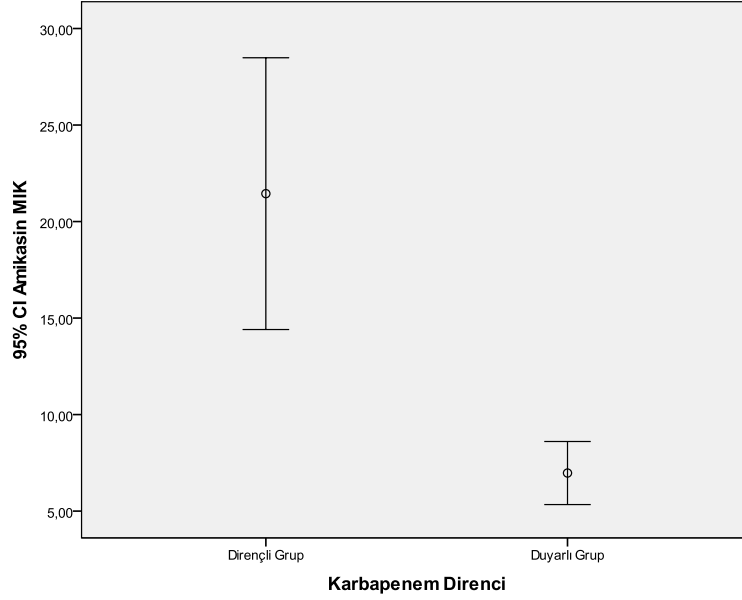
Şekil 4.2. Karbapenem duyarlı ve dirençli olan kökenlerin diğer antibiyotiklere direnç oranı

Çalışmaya alınan tüm *P. aeruginosa* kökenlerinin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla netilmisin (%41,5), levofloksasin (%36,5), piperasilin (%33,2), piperasilin/tazobaktam (%31,9), siprofloksasin (%29,9), aztreonam (%26,9), seftazidim (%24,6) olarak saptandı (Şekil 4.3).



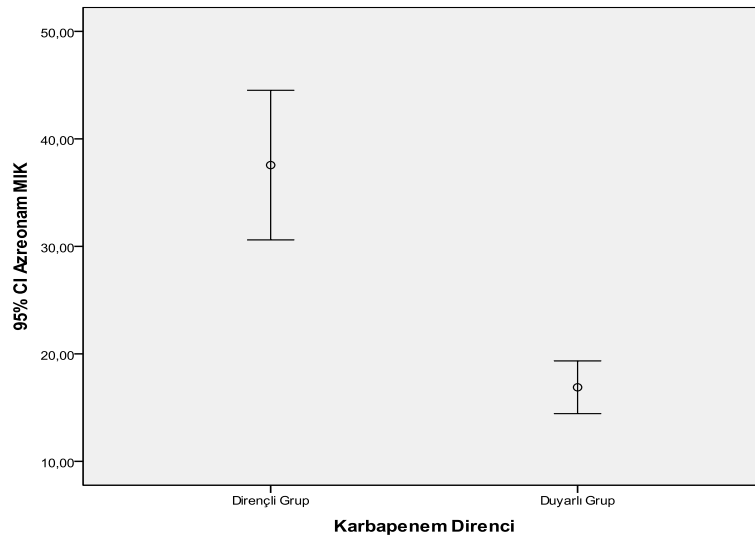
Şekil 4.3. Tüm kökenlerin antibiyotiklere direnç oranları

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde amikasin MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.4).



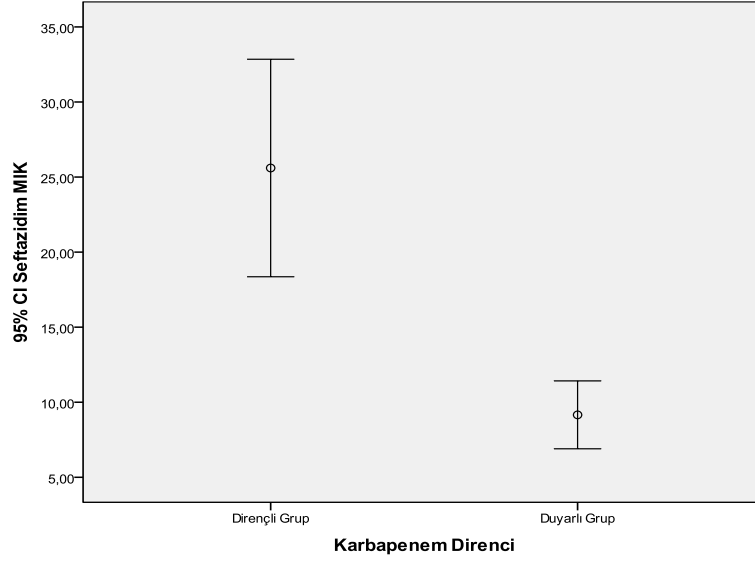
Şekil 4.4. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında amikasin MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde aztreonam MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında aztreonam MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde seftazidim MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.6).



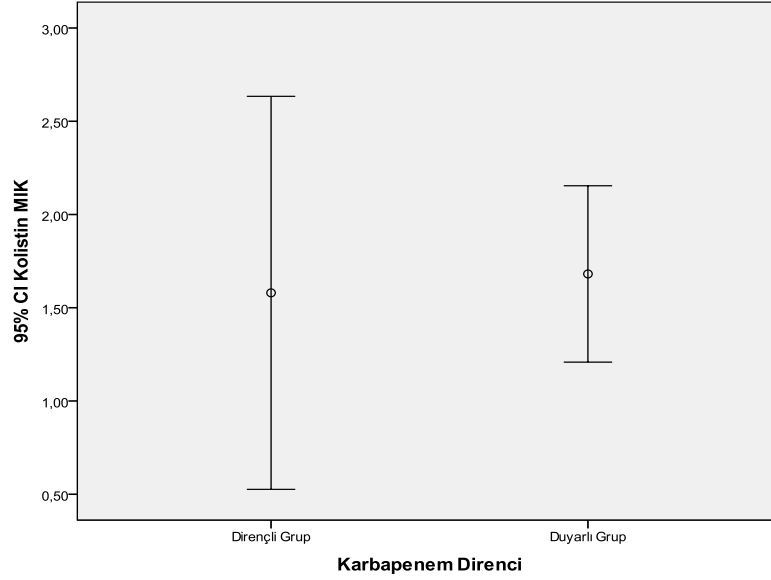
Şekil 4.6. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında seftazidim MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında siprofloksasin MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde kolistin MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.8).



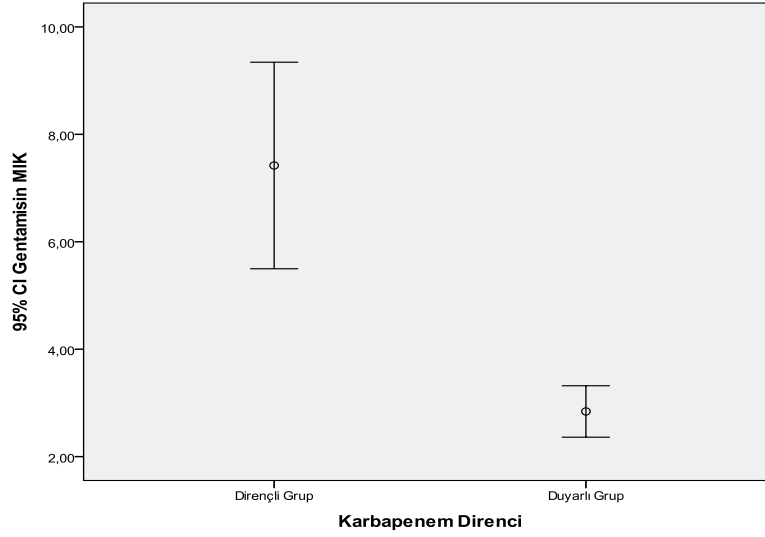
Şekil 4.8. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında kolistin MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde sefepim MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.9).



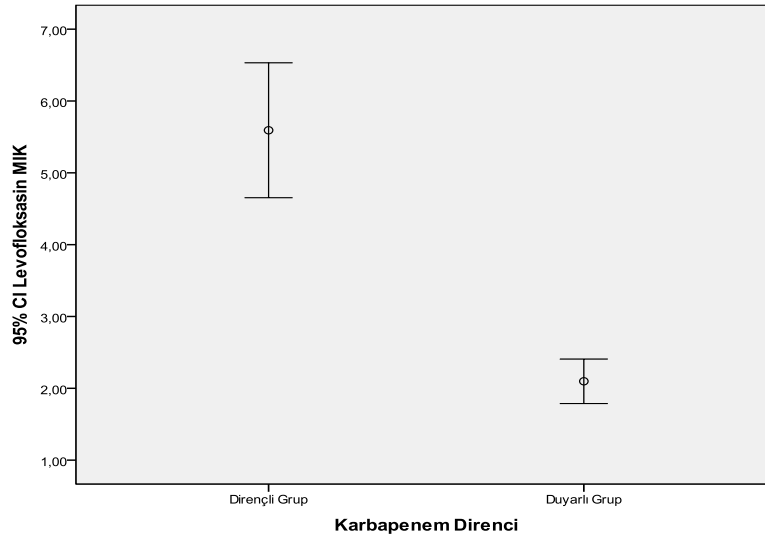
Şekil 4.9. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında sefepim MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde gentamisin MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.10).



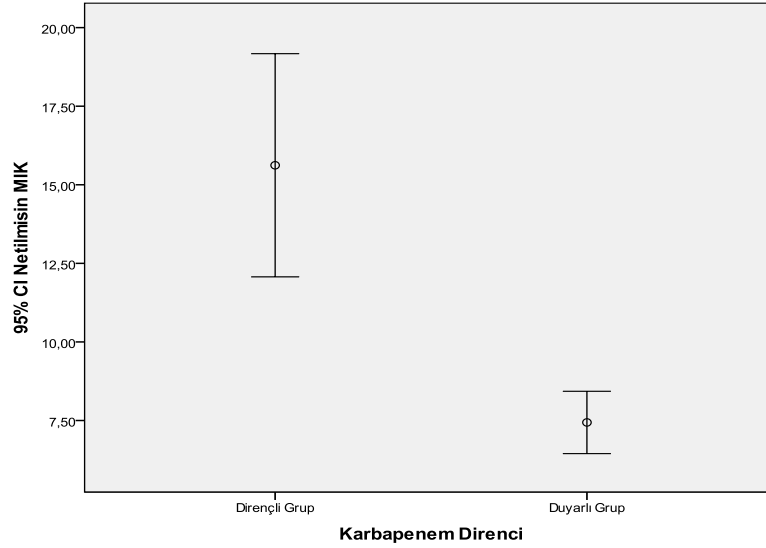
Şekil 4.10. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında gentamisin MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde levofloksasin MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.11).



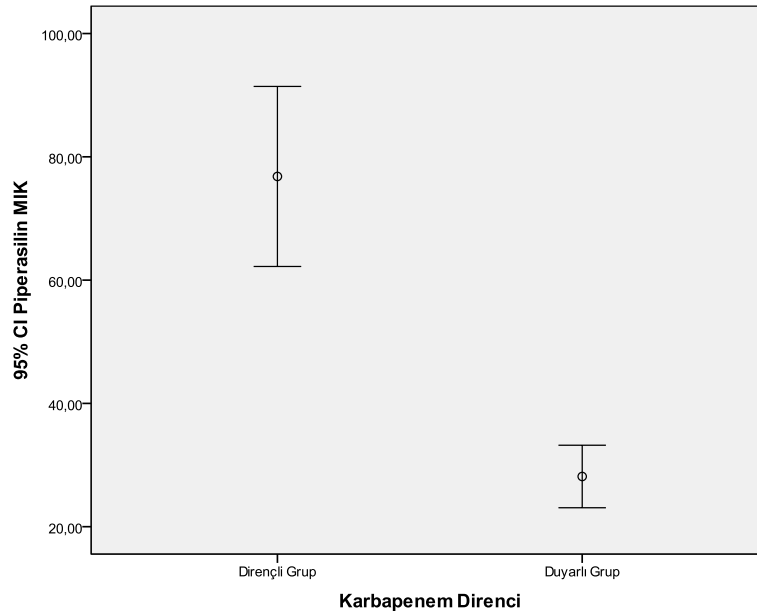
Şekil 4.11. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında levofloksasin MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde netilmisin MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.12).



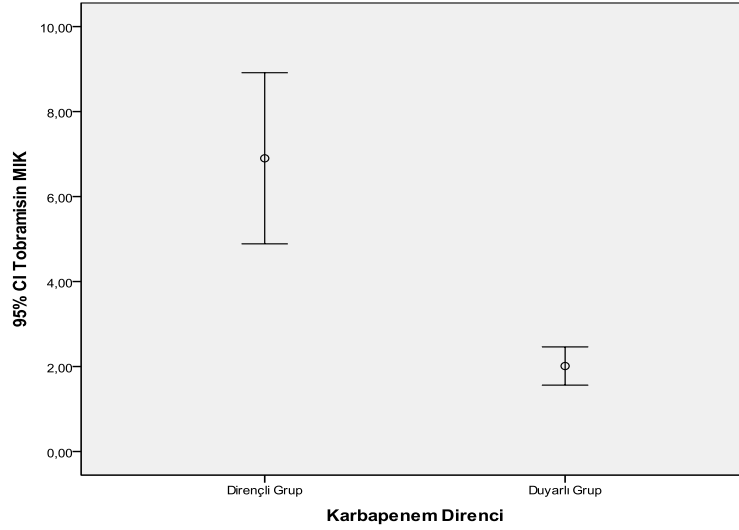
Şekil 4.12. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında netilmisin MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde piperasilin MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.13).



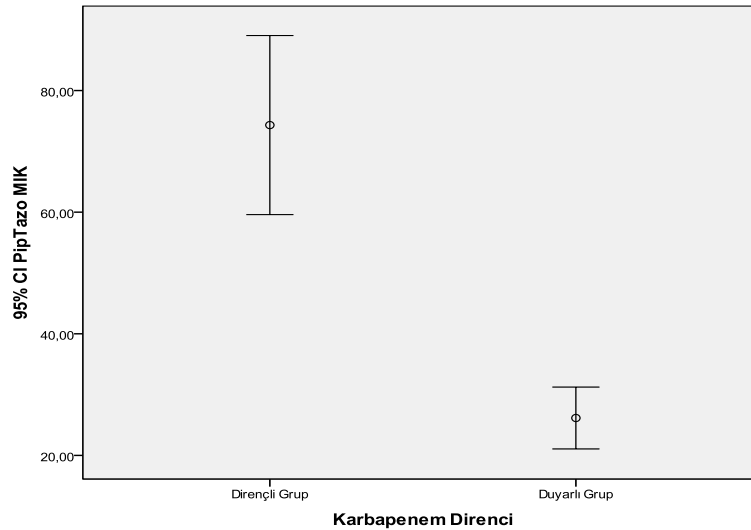
Şekil 4.13. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında piperasilin MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde tobramisin MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında tobramisin MİK değerleri

Karbapenemlere dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde piperasilin/tazobaktam MİK değerleri karbapenem duyarlı olanlara göre daha yüksek saptandı dolayısıyla daha dirençli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Karbapenem dirençli ve duyarlı olan *P. aeruginosa* gruplarında piperasilin/tazobaktam MİK değerleri

Yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden izole edilen 22 tane (%25,3) *P. aeruginosa* kökeni ve diğer servislerden gönderilen örneklerden izole edilen 22 tane (%10,3) *P. aeruginosa* kökeni toplamda 44 (%14,6) köken MDR olarak tespit edildi (Çizelge 4.6). Yoğun bakım üniteleri dışındaki diğer servislerden gönderilen örneklerden izole edilen kökenlerde MDR olmama oranı daha fazla bulundu (P=0,001) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Servislere göre kökenlerin MDR durumu

Servis	MDR*		MDR* Değil		Toplam		P
	N	%	N	%	N	%	
Yoğun Bakım Üniteleri	22	25,3	65	74,3	87	100	0,001
Diğer Servisler	22	10,3	192	89,7	214	100	
Toplam	44	14,6	257	85,4	301	100	

*MDR; çoğul ilaca dirençli

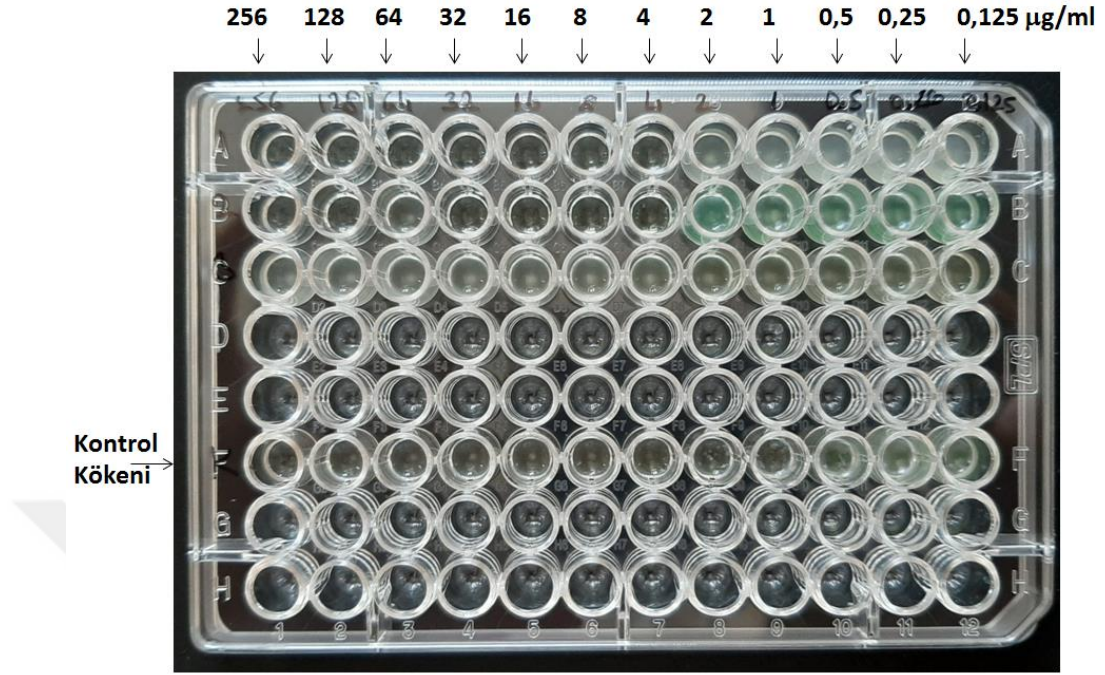
Karbapenem duyarlı olan kökenlerden 11 tane (%4,4) *P. aeruginosa* kökeni ve karbapenem dirençli olan kökenlerden 33 tane (%66) *P. aeruginosa* kökeni MDR olarak tespit edildi (Çizelge 4.7). Karbapenem dirençli gruptaki *P. aeruginosa* kökenlerinde MDR oranı daha fazla bulundu (P<0,001)

Çizelge 4.7. Karbapenem duyarlılığına göre kökenlerin MDR durumu

Gruplar	MDR*		MDR* Değil		Toplam		P
	N	%	N	%	N	%	
Karbapenem Duyarlı	11	4,4	240	95,6	251	100	<0,001
Karbapenem Dirençli	33	66	17	34	50	100	
Toplam	44	14,6	257	85,4	301	100	

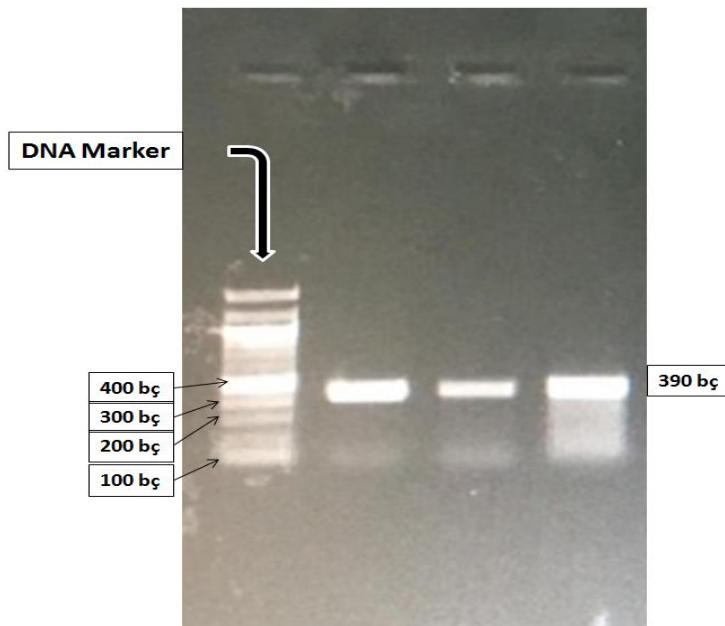
*MDR; çoğul ilaca dirençli

Karbapenem dirençli grupta bulunan, otomatize sistem ile kolistine dirençli bulunan üç kökenin kolistin duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemiyle tekrar çalışıldı. Kolistin MİK değeri birinci ve ikinci bakteri için 4 µg/ml, üçüncü bakteri için 256 µg/ml bulundu (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Otomatize sistem ile kolistin dirençli bulunan üç kökenin mikrodilüsyon yöntemiyle kolistin duyarlılıkları

Karbapenem dirençli olan kökenler içinde *blaIMP*, *blaVIM*, *blaSPM*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaAIM* ve *blaOXA* genleri arasında bir kökende (%2) *blaIMP*, üç kökende (%6) de *blaVIM* geni pozitif olarak bulundu (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. *blaVIM* pozitif üç kökenin elektroforez sonrası jelde görüntüsü

blaIMP geni saptanan bir kökenin aztreonam, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem, meropenem, netilmisin, piperasilin ve piperasilin/tazobaktama dirençli ve MDR olduğu tespit edildi. *blaVIM* geni saptanan üç kökenden bir tanesinin aztreonam, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin, amikasin, gentamisin ve tobramisinine dirençli olduğu bulundu. *blaVIM* geni saptanan üç kökenden iki tanesinin sefepim, meropenem ve netilmisine, üç tanesinin ise imipenem, piperasilin ve piperasilin/tazobaktama dirençli olduğu tespit edildi.

Karbapenem dirençli kökenlerin izole edildiği hastaların servisi, materyaller ve antibiyotik duyarlılıkları ve MİK değerleri Çizelge 4.8'de, yine aynı kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları, MİK değerleri ve içerdikleri karbapenemaz genleri ise Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Karbapenem dirençli kökenlerin izole edildiği hastaların servisi, materyaller, antibiyotik duyarlılıkları ve MİK değerleri

Dosya No	Servis*	YB/Diğer**	Materyal ***	Antibiyotikler†													
				AK MİK	AK	AZT MİK	AZT	CAZ MİK	CAZ	CİP MİK	CİP	CO MİK	CO	FEP MİK	FEP	GN MİK	GN
6214412	AYB	YB	Kan	4	S	1	S	2	S	0,5	S	0,5	S	8	S	1	S
6215643	AYB	YB	Balgam	16	I	64	R	32	R	4	R	2	S	16	R	4	S
6173626	G.Hast.	Diğer	Balgam	32	R	64	R	32	R	4	R	0,5	S	16	R	8	R
6240097	Üroloji	Diğer	İdrar	64	R	64	R	8	I	4	R	0,5	S	16	R	16	R
6251179	Ortopedi	Diğer	Yara	64	R	16	I	2	S	4	R	0,5	S	8	S	16	R
6196474	AYB	YB	Balgam	64	R	64	R	8	I	4	R	16	R	32	R	16	R
6418965	DYB	YB	Balgam	4	S	64	R	64	R	4	R	0,5	S	16	R	16	R
6423227	AYB	YB	Kan	64	R	64	R	8	I	4	R	0,5	S	32	R	16	R
6440690	DYB	YB	Tr.Asp.	32	R	64	R	64	R	4	R	0,5	S	32	R	8	R
6451856	DYB	YB	Yara	2	S	2	I	64	R	4	R	0,5	S	16	R	1	S
6452555	AYB	YB	Balgam	2	S	64	R	2	R	4	R	0,5	S	8	R	1	S
6458902	DYB	YB	Tr.Asp.	16	I	64	R	64	R	0,25	S	0,5	S	32	R	1	S
6483268	CYB	YB	Tr.Asp.	2	S	16	R	16	R	0,25	S	0,5	S	8	R	1	S
6499437	AYB	YB	Balgam	4	S	4	I	8	S	0,25	S	0,5	S	16	R	4	S
6544989	AYB	YB	İdrar	2	S	32	R	64	R	2	R	0,5	S	8	R	1	S
6545303	G.Cer.	Diğer	Tr.Asp.	64	R	64	R	64	R	4	R	0,5	S	32	R	16	R
6602955	Çocuk	Diğer	İdrar	2	S	64	R	64	R	4	R	16	R	32	R	8	R
6606290	G.Cer.	Diğer	Yara	16	R	32	R	16	R	4	R	0,5	S	16	R	16	R
6608483	DYB	YB	İdrar	4	S	32	R	16	R	4	R	0,5	S	16	R	4	S
6608575	DYB	YB	Tr.Asp.	8	S	32	R	32	R	4	R	0,5	S	16	R	4	S
6616686	AYB	YB	Balgam	16	R	16	I	2	S	4	R	0,5	S	16	R	16	R
6611697	DYB	YB	Tr.Asp.	2	S	16	I	8	S	0,25	S	0,5	S	8	S	2	R
6670471	G.Cer.	Diğer	Yara	64	R	64	R	64	R	4	R	0,5	S	32	R	16	R
6659818	CYB	YB	İdrar	16	R	32	R	16	R	4	R	0,5	S	16	R	16	R
6687137	G.Cer.	Diğer	Yara	32	R	32	R	16	R	4	R	0,5	S	16	R	16	R
6704503	CYB	YB	Kan	16	I	32	R	16	R	4	R	0,5	S	16	R	16	R
6712951	AYB	YB	Tr.Asp.	4	S	32	R	2	R	4	R	0,5	S	8	R	2	S
6702459	Dahiliye	Diğer	Kan	4	S	64	R	16	R	4	R	0,5	S	8	R	2	S
6753734	Çocuk	Diğer	Yara	32	R	16	R	16	R	4	R	0,5	S	8	R	16	R
6816214	Dahiliye	Diğer	İdrar	32	R	64	R	64	R	0,25	S	0,5	S	32	R	1	S
6813475	BC.	Diğer	Balgam	2	S	16	R	16	R	0,25	S	0,5	S	8	R	2	S
6816210	Dahiliye	Diğer	Kan	32	R	64	R	64	R	0,25	S	0,5	S	32	R	1	S

Çizelge 4.8'in devamı. Karbapenem dirençli kökenlerin izole edildiği hastaların servisi, materyaller, antibiyotik duyarlılıkları ve MİK değerleri

Dosya No	Servis *	YB/Diğer **	Materyal ***	Antibiyotikler†													
				AK MİK	AK	AZT MİK	AZT	CAZ MİK	CAZ	CİP MİK	CİP	CO MİK	CO	FEP MİK	FEP	GN MİK	GN
6823720	Dahiliye	Diğer	Kan	2	S††	64	R†††	8	R	1	R	2	S	8	R	1	S
6863335	BC.	Diğer	İdrar	2	S	4	S	2	S	0,25	S	0,5	S	2	S	1	S
6859886	AYB	YB	Kan	4	S	64	R	32	R	0,5	S	0,5	S	16	R	4	S
6850875	DYB	YB	İdrar	64	R	4	R	64	R	4	R	0,5	S	32	R	16	R
6865462	BC.	Diğer	İdrar	2	S	16	R	16	R	0,25	S	0,5	S	16	R	1	S
6888564	Ortopedi	Diğer	Yara	64	R	1	S	8	S	4	R	0,5	S	4	S	16	R
6914497	Kor. YB	YB	Yara	2	S	64	R	8	R	4	R	0,5	S	32	R	1	S
6920718	G.Cer.	Diğer	Yara	0,25	S	1	S	0,12	S	1	R	16	R	0,12	S	8	R
6940222	DYB	YB	Kan	2	S	16	S	2	S	0,25	S	0,5	S	2	S	1	S
6940226	DYB	YB	İdrar	2	S	32	R	2	R	0,5	S	2	S	8	R	2	S
6940223	DYB	YB	Tr.Asp.	2	S	16	S	8	S	0,25	S	0,5	S	8	S	1	S
6936012	AYB	YB	İdrar	8	S	32	R	64	R	4	R	2	S	8	S	4	S
7198240	Ortopedi	Diğer	Yara	64	R	1	S	2	S	4	R	0,5	S	8	S	16	R
7115463	DYB	YB	İdrar	2	S	32	R	2	R	1	R	0,5	S	8	R	1	S
7430782	DYB	YB	İdrar	64	R	64	R	64	R	4	R	0,5	S	32	R	16	R
7199711	BC.	Diğer	Tr.Asp.	2	S	8	S	2	S	0,25	S	0,5	S	4	S	1	S
7126647	Üroloji	Diğer	İdrar	64	R	16	R	64	R	4	R	2	S	32	R	16	R
7437101	AYB	YB	Tr.Asp.	4	S	64	R	2	R	0,5	S	0,5	S	8	R	1	S

*AYB; Anestezi Yoğun Bakım, G.Hast; Göğüs Hastalıkları, DYB; Dahili Yoğun Bakım, CYB; Cerrahi Yoğun Bakım, G.Cer.; Genel Cerrahi, BC.; Beyin Cerrahisi

**YB; Yoğun Bakım,

***Tr.Asp.;Trakeal Aspirat,

†AK; Amikasin, AZT; Azitromisin, CAZ; Seftazidim, CİP; Siprofloksasin, CO; Kolistin, FEP; Sefepim, GN; Gentamisin

††S; Duyarlı

†††R; Dirençli

Çizelge 4.9. Karbapenem dirençli kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları, MİK değerleri ve içerdikleri karbapenemaz genleri

Dosya No	Antibiyotikler*														Genler**						
	IMP MİK	IMP	LEV MİK	LEV	MEM MİK	MEM	NET MİK	NET	PRL MİK	PRL	TOB MİK	TOB	TZP MİK	TZP	AIM	IMP	VIM	SPM	NDM	OXA-48	KPC
6214412	2	S***	8	R†	16	R	16	R			2	S	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6215643	16	R	8	R	16	R	16	R	128	R	2	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6173626	16	R	8	R	16	R	16	R	128	R	2	S	64	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6240097	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6251179	16	R	8	R	8	I††	32	R	16	I	16	R	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6196474	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6418965	16	R	8	R	16	R	4	S	128	R	8	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6423227	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6440690	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	2	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6451856	16	R	8	R	16	R	16	R	128	R	1	S	64	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6452555	16	R	8	R	16	R	2	S	32	R	1	S	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6458902	16	R	0,5	S	4	I	4	S	32	R	1	S	8	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6483268	16	R	0,5	S	16	R	4	S	128	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Poz.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6499437	16	R	1	S	4	I	8	R	64	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6544989	16	R	8	R	16	R	4	S	128	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6545303	2	S	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6602955	16	R	8	R	16	R	1	S	128	R	8	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6606290	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6608483	16	R	8	R	16	R	8	R	128	R	1	S	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6608575	16	R	8	R	16	R	8	R	128	R	1	S	128	R	Neg.	Poz.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6616686	16	R	8	R	64	R	32	R	32	R	16	R	32	R	Neg.	Neg.	Poz.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6611697	16	R	2	R	16	R	8	R	32	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6670471	8	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6659818	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6687137	16	R	8	R	16	R	32	R	64	R	16	R	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6704503	16	R	8	R	16	R	32	R	64	R	16	R	64	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6712951	16	R	8	R	16	R	8	R	16	R	1	S	16	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6702459	16	R	8	R	16	R	4	S	64	R	1	S	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6753734	16	R	8	R	16	R	32	R	64	R	16	R	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6816214	16	R	1	S	8	I	8	R	32	R	1	R	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6813475	16	R	1	S	16	R	8	R	32	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6816210	16	R	0,5	S	4	I	4	S	32	R	1	S	8	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Çizelge 4.9'un devamı. Karbapenem dirençli kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları, MİK değerleri ve içerdikleri karbapenemaz genleri

Dosya No	Antibiyotikler*														Genler**						
	IMP MİK	IMP	LEV MİK	LEV	MEM MİK	MEM	NET MİK	NET	PRL MİK	PRL	TOB MİK	TOB	TZP MİK	TZP	AIM	IMP	VIM	SPM	NDM	OXA-48	KPC
6823720	16	R†	4	R	16	R	4	S***	32	R	1	S	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6863335	16	R	1	S	4	I††	4	S	8	S	1	S	8	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6859886	16	R	1	S	16	R	8	R	128	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6850875	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6865462	16	R	0,12	S	4	I	8	R	128	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6888564	8	R	8	R	2	S	32	R	16	R	16	R	16	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6914497	16	R	8	R	16	R	1	S	128	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6920718	8	R	1	R	0,25	S	1	S	4	S	8	R	4	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6940222	16	R	1	S	8	I	4	S	8	S	1	S	8	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6940226	16	R	1	S	16	R	8	R	16	R	1	S	16	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6940223	16	R	1	S	8	I	4	S	32	R	1	S	64	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
6936012	2	S	8	R	8	I	16	R	64	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
7198240	16	R	8	R	1	I	16	R	8	S	16	R	8	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
7115463	16	R	4	R	16	R	4	S	32	R	1	S	32	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
7430782	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
7199711	16	R	1	S	8	I	8	R	16	R	1	S	128	R	Neg.	Neg.	Poz.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
7126647	16	R	8	R	16	R	32	R	128	R	16	R	128	R	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
7437101	16	R	2	R	16	R	4	S	8	R	1	S	8	S	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

*IMP; İmipenem, LEV; Levofloksasin, MEM; Meropenem, NET; Netilmisin, PRL; Piperasilin, TOB; Tobramisin, TZP; Piperasilin/Tazobaktam

**AIM;Adelaide imipenemaz, IMP;imipenemaz, VIM;Verona integron aracılı metallo beta laktamaz, SPM;Sao Paulo metallo beta laktamaz, NDM; Yeni Delhi metallo beta laktamaz, OXA;oksasilinaz, KPC; K.pneumoniae Karbapenemazı

***S;duyarlı

†R;dirençli

††I;orta duyarlı

5. TARTIŞMA

P. aeruginosa, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açan ciddi sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlara neden olur. CDC, çok ilaca direnç olgusu nedeniyle *P. aeruginosa*'ya ciddi tehditler kategorisinde öncelik vermiştir (CDC 2013).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Duman ve ark. (2012) yoğun bakım ünitelerinde %34,5, dahiliye servislerinde %18,9, pediatri servislerinde %20,5, göğüs hastalıkları servisinde %17,6 ve cerrahi bölümlerde %9,4; Varışlı ve ark. (2017) yoğun bakım ünitelerinde %56, yanık ünitesinden %23, çeşitli servislerden ise %21 oranında *P. aeruginosa* suşunu izole etmişlerdir. Bizim çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinden %29,9, cerrahi bilimlerden %39,5 ve dahili bilimlerden %31,6 oranında *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Daha önce Ozer ve ark.'nın (2016) hastanemizde 5 yılda izole edilen 772 *P. aeruginosa* kökeninin incelendiği çalışmada %23,1'nin yoğun bakım ünitelerinden izole edildiğini bildirilmiştir. Pasa ve ark.'nın (2016) yine hastanemizde yaptıkları çalışmada ise *P. aeruginosa*'ların %30'unun yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada da Ozer ve ark.'nın çalışmasında da diğer yayınlardan farklı olarak hastanemizde *P. aeruginosa* kökenleri yoğun bakım üniteleri dışındaki diğer servislerden daha fazla izole edilmiştir.

Türkiye'deki çalışmalarda *P. aeruginosa* en fazla; idrar, solunum yolu, yara ve kandan elde edilmiştir (Duman ve ark. 2012). Bu çalışmamız Ozer ve ark. (2016)'nın hastanemizde yaptığı çalışma ile uygun olarak kökenlerin en fazla sırasıyla yara, idrar, balgam, trakeal aspirat ve kandan izole edildiği görülmüştür. 2008-2012 yıllarında beş yıllık dönemde izole edilenler ile bu çalışmada 2018-2020 yılları arasında izole edilen kökenlerin izole edildikleri örnek dağılımının birebir aynı olduğu görülmektedir. *P.aeruginosa* suşlarının; 293'ü (%37,9) yaradan, 166'sı (%21,5) idrardan, 155'i (%20) balgamdan, 60'ı (%7,8) trakeal aspirattan ve 35'ini (%4,6) kandan izole etmişlerdir.

P. aeruginosa'nın doğal ve kazanılmış antibiyotik direncinden dolayı tedavisi son derece zordur (Neidig ve ark. 2013). *P. aeruginosa* vakaları için ampirik antibiyotik tedavisi, monoterapi ve kombine antibiyotik tedavisini içerir. Bu tedavi şiddetli *P. aeruginosa* enfeksiyonlu hastalarda mortaliteyi azaltır (El Solh ve Alhajhusain 2009, Park ve ark. 2012). Kim ve ark. (2017) Kore Cumhuriyeti'nde 2011-2016 yılları arasında Seoul

St. Mary's Hastanesi'nde Pediatri bölümünde yatan 31 ateşli nötropeni çocuk ve ergende toplam 36 *P. aeruginosa* bakteriyemi tanısını tespit etmiş ve antibiyotik duyarlılıklarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Amikasin, kolistin, siprofloksasin ve meropeneme karşı antibiyotik duyarlılık oranlarını sırasıyla %100, %100, %97,2 ve %72,2 şeklinde tespit etmişlerdir. Ateşli nötropeni hastalarında ampirik antibiyotik tedavisinde en sık kullanılan piperasilin/tazobaktam ve sefepim antibiyotikleri sırasıyla %67,6 ve %88,9 oranında etkili olmuştur. Karbapenem antibiyotiklere duyarlılık oranını %72,2 olarak saptamışlardır.

Aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin), karbapenemler (imipenem, meropenem), sefalosporinler (seftazidim, sefepim), florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin), penisilinler, monobaktamlar (aztreonam), fosfomisin ve polimiksinler (kolistin, polimiksin B) *P. aeruginosa* enfeksiyonlarını tedavi etmek için en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır (Bassetti ve ark. 2018). Karbapenem grubu antibiyotikler (imipenem, meropenem) *P. aeruginosa*'nın sebep olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde etkili olmuştur. Bununla birlikte, dünya genelinde karbapenemlere karşı direncin arttığı bildirilmiştir (Suárez ve ark. 2010, Buehrle ve ark. 2016). 2012 yılında, ECDC'ye bildirilen suşların %12,5'i karbapenem dirençli iken, bu oran 2016 yılına kadar %20'nin üzerine çıkmıştır (ECDC 2016, ECDC 2012). Güney ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen 46 *P. aeruginosa* suşunda imipenem direncini %26, meropenem direncini %23,9 olarak tespit etmişlerdir. Ruh ve ark. (2016) Kuzey Kıbrıs'ta yaptıkları çalışmada klinik örneklerden izole edilen 186 *P. aeruginosa* suşunun imipeneme (%11,8) ve meropeneme (%6,5) düşük oranda direnç tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda *P. aeruginosa* kökenlerinin en duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla kolistin (% 93,2), amikasin (% 86,9), piperasilin/tazobaktam (% 78,1), piperasilin (% 77,7), siprofloksasin (% 77,7) idi. Diğer antibiyotiklere duyarlılık oranları tobramisin % 7,3, levofloksasin % 7,1, gentamisin % 8,6, sefepim % 87,6, netilmisin % 6,4, seftazidim % 79,7, aztreonam % 4,8 olarak belirlendi. Bu sonuçlar ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Örneğin; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2011 yılında yapılan bir çalışmada klinik örneklerden izole edilen toplam 98 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. İncelenen 98 suşun 92 (%94)'sinin birden fazla antibiyotiğe dirençli olduğu, 6 (%6)'sının ise sadece bir antibiyotiğe ve aynı gruptaki antibiyotiklere dirençli oldukları tespit edilmiştir. Çalışılan 98

suşun amikasına %91,8, piperasilin/tazobaktama %84,6, siprofloksasine %79,5, seftazidime %76,5, sefepime %74,5, netilmisine %72,5, meropeneme %56,1, imipeneme %38,8, ertapeneme %2 ve sefoperazon/sulbaktama %1 oranında duyarlılık saptanmıştır (Ekincioglu ve Perçin 2013).

Ozer ve ark. (2012) hastanemizde 2007-2009 yılları arasında yaptıkları çalışmada; alt solunum yolu örneklerinden izole edilen 50 *P.aeruginosa* suşunda en yüksek direnç oranını mezlosiline (%50) karşı bulmuşlardır. Araştırmacılar, norfloksasine (%48), siprofloksasine (%46), meropeneme (%40) oranında direnç tespit etmişlerdir. Bu çalışmada tüm izole edilen (yoğun bakım ve diğer kliniklerde yatan hastalardan) *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik dirençleri incelendiğinde kökenlerin en dirençli olduğu antibiyotikleri piperasilin/tazobaktam (%53), seftazidim (%36), sefepim (%34), gentamisin (%27), amikasin (%26), imipenem (%26) ve meropenem (%25) olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan tüm *P. aeruginosa* kökenlerinin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla netilmisin (%41,5), levofloksasin (%36,5), piperasilin (%33,2), piperasilin/tazobaktam (%31,9), siprofloksasin (%29,9), aztreonam (%26,9), seftazidim (%24,6) olarak saptanmıştır. Yıllar içinde dirençli olan antibiyotik sırasında değişiklik görülmektedir. Bunun sebebinin de kliniklerde sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin değişmesi olabileceği düşünülmüştür. Ve iki çalışmadaki aynı antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında direnç oranlarının azaldığı görülmektedir. Örneğin piperasilin/tazobaktama direnç oranı %53'ten %31,9'a düşmüştür. Ozer ve ark. (2016) hastanemizde yaptıkları çalışmada; MDR oranını %11,9 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda MDR oranı %14,6 olarak bulunmuş olup oranlarının sekiz yılda çok değişmediği görülmektedir.

P. aeruginosa kromozomal mutasyonlar, düşük membran geçirgenliği, Beta-laktamazları kodlayan direnç genleri gibi mekanizmalardan dolayı hızla antibiyotiklere direnç geliştirebilirler (Oliver ve ark. 2015). Fransa'nın Toulouse kentinde 2014-2015 yılları arasında Rangueil Hastanesi Yoğun Bakım ünitesinde yapılan prospektif bir çalışmada 48 saatten uzun süre karbapenem ile antibiyotik tedavisi almış 78 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Meropenem yaygın olarak 76 hastada (%97,5), imipenem 2 hastada (%2,5) kullanılmıştır. 16 hastada (%20,5) karbapenem direnci tespit edilmiştir. İmipenem ile tedavi edilen 2 hastada, dış zar proteini Opr D'nin modifikasyonu ile direnç

kazanımı saptanmıştır. Meropenem ile tedavi edilen 76 hastada dışa atım pompasının aşırı üretimi ile direnç oluşumu gözlenmiştir (Labaste ve ark. 2019).

Bizim çalışmamızda *P. aeruginosa* kökenlerinde karbapenem direnci en fazla yoğun bakım ünitelerinden (%33,3), diğer ünitelerden ise %9,8 oranında izole edildi. Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde 2007 yılında yapılan prospektif bir çalışmada klinik örneklerden (yara (%65), trakeal aspirat (%13), idrar (%10)) izole edilen 75'i karbapenem (imipenem ve meropenem) dirençli, 75'i karbapenem duyarlı toplamda 150 hastane kökenli *P. aeruginosa* suşu çalışmaya dahil edilmiştir Üstün (2010) karbapeneme dirençli suşların %77'sini yoğun bakım ünitelerinden, %41'ini diğer ünitelerden izole edildiğini bildirmiştir ($P<0.001$). Araştırmacı karbapenem dirençli ve duyarlı olan suşlarda direnç oranlarını incelemiş ve sırasıyla aztreonama %100 ve %40, gentamisine %93 ve %28, piperasiline %96 ve %20, seftazidime %89 ve %21, sefepime %93 ve %5, siprofloksasine %60 ve %7, amikasinine %61 ve %1 olarak direnç tespit etmiştir. İstatistiksel olarak da karbapenem dirençli olanların diğer antibiyotiklere daha dirençli olduğunu bulmuştur (Üstün, 2010). Bizim çalışmamızda da karbapenem dirençli olan kökenlerin kolistin hariç diğer antibiyotiklere daha dirençli olduğu bulunmuştur. Kolistin dirençli kökenlerinin sayısının az olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı ($p=1$) ayrıca kolistin duyarlılığını belirlemede altın standart yöntemin mikrodilüsyon yöntemi olduğu ve otomatize sistem sonuçlarında kolistin duyarlılıklarının güvenilir olmadığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda otomatize sistem ile karbapenem dirençli grupta üç, karbapenem duyarlı grupta 17 kolistin dirençli köken saptanmıştır. Karbapenem duyarlı gruptaki kökenler saklanmadığı için sadece karbapenem dirençli gruptaki kolistine dirençli üç köken tekrar mikrodilüsyon ile çalışılmış ve hepsi kolistine dirençli bulunmuştur.

Rizek ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada; Brezilya' da bir hastanedeki çeşitli klinik izolatlardan [(kan (n=120), dışkı (n=4), rektal sürüntü (n=3), burun sürüntüsü (n=1) ve anal apse (n=19)] elde edilen toplam 129 karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izole etmişlerdir. Araştırmacılar imipenem MİK 50 ve MİK 90 değerlerini sırasıyla 64 µg/ml-256 µg/ml ve meropenem MİK 50 ve MİK 90 değerlerini 32 µg/ml-256 µg/ml olarak saptamışlardır. İzolatlardan biri hariç tüm izolatları kolistine duyarlı olarak saptamışlardır.

ABD' de 2011-2012 yılları arasında yapılan çalışmada 32 tıp merkezinde çeşitli klinik izolatlardan toplam 1971 adet *P. aeruginosa* izole edilmiş ve seftolozan-

tazobaktamın antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Araştırmacılar, *P. aeruginosa* izolatlarının MDR %15,7 ve XDR %8,9 olarak bulmuşlardır. Sadece bir PDR *P. aeruginosa* izolatı saptamışlardır. MDR ve XDR *P. aeruginosa* kökenlerine karşı seftolozan-tazobaktamın geniş spektrumlu ve yüksek derecede aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Farrell ve ark. 2013).

Bizim çalışmamızda; karbapenem dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinde en yüksek direnç piperasiline (%88), en düşük direnç amikaseine (%40) karşı bulunmuştur. Ayrıca piperasilin/tazobaktama %82, sefepime %78, aztreonama %74, levofloksasine %74, seftazidime %70, siprofloksasine %68, netilmisine %68, gentamisine %46 ve tobramisine %44 oranında direnç tespit edilmiştir. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda buna benzer sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin; Duman ve ark. (2012) Malatya'da Turgut Özal Tıp Merkezi'nde yoğun bakım üniteleri, cerrahi bilimler ve dahili bilimlerden gelen klinik örneklerden elde ettikleri toplam 307 *P. aeruginosa* suşunu izole etmişlerdir. Suşların %34,5'i yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Bu izolatlarda en düşük direnç amikaseine (%1,3), en yüksek direnç piperasiline (%21,8) karşı tespit edilmiştir. Ayrıca gentamisine %12,4, imipeneme %11,4, sefepime % 10,4, seftazidime %8,5, aztreonama %7,8, sefaperazon-sulbaktama %7,5, siprofloksasine %7,2 ve piperasilin/tazobaktama %5,2 oranında direnç tespit etmişlerdir. İstanbul Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi'nde 2008-2009 yılları arasında retrospektif olarak yapılan bir diğer çalışmada çeşitli klinik örneklerden 1109 Gram negatif bakteri izole edilmiştir (Demirel 2019). Bunların 68 tanesinin (%4,6) *P. aeruginosa* olduğunu bildirmiştir. Araştırmacı *P. aeruginosa* enfeksiyonları için en etkili antibiyotiklerin amikasin (%80,3), siprofloksasin (%77,4) ve kolistin (%94,7) olduğunu, en dirençli antibiyotiğin ise piperasilin/tazobaktam (%54,8) olduğunu bildirmiştir (Demirel 2019).

Telling ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada beş büyük Estonya hastanesinden toplanan klinik örneklerden (kan ve BOS) 92 *P. aeruginosa* suşunu araştırmışlardır. Bunlar arasından 43 izolatın karbapenem dirençli, 11 izolatın MDR ve 38 suşun hem karbapenem hem de MDR olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu izolatlarda en yüksek direnç oranını imipeneme (%59,8) ve en düşük direnç oranını amikaseine (%7,6) karşı tespit etmişlerdir.

Zafer ve ark. (2014) Mısır Kahire'de 2011 ve 2012 yılları arasında yapılan çalışmada iki farklı hastaneye (Kasr El Aini Hastanesi ve Kahire Üniversitesi Ulusal

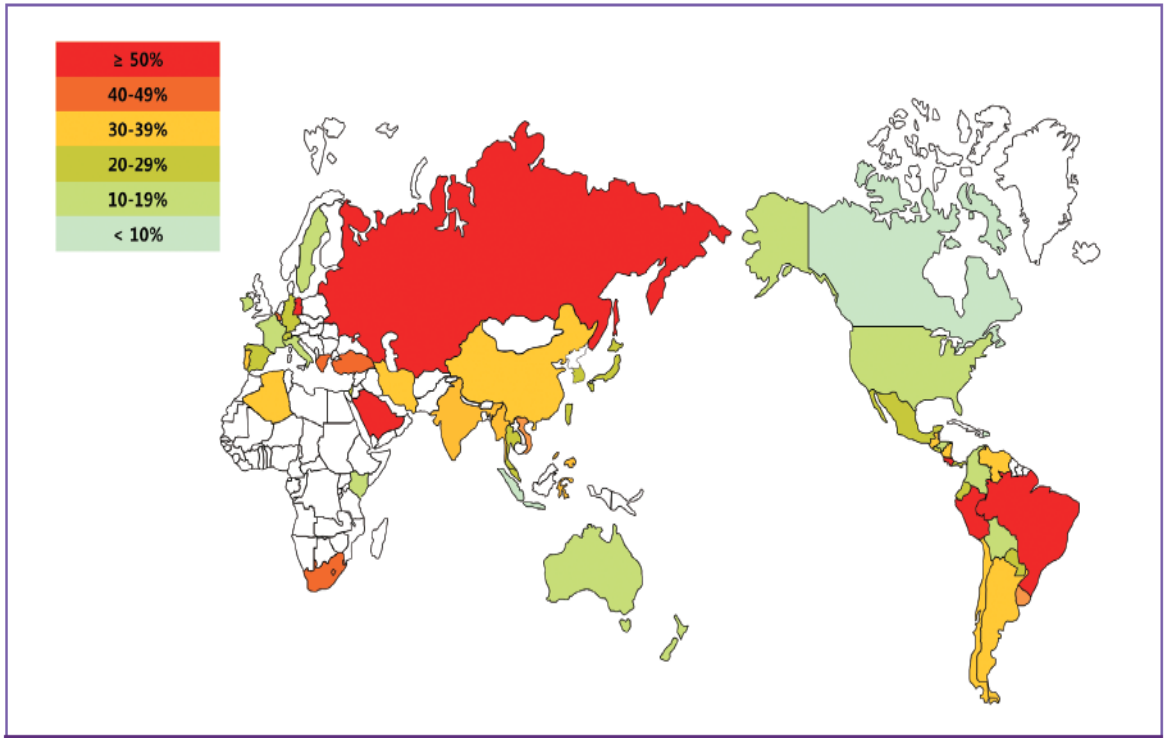
Kanser Enstitüsü) yatırılan hastalardan gönderilen klinik örneklerden 122 tane *P. aeruginosa* izole etmişlerdir. 122 *P. aeruginosa* izolatından 48'i (%39,34) imipeneme dirençli, 8'i (%6,5) imipeneme karşı orta derece dirençli, 53'ü (%46) meropeneme dirençli, 2 izolatın (%1,64) ise meropeneme karşı orta derecede dirençli olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca seftazidim %60,6, aztreonam %45,1, piperasilin/tazobaktam %25,4, gentamisin %50, siprofloksasin %43,4 ve amikasin %32,8 oranında direnç saptamışlardır.

Kuzey Kıbrıs'ta 2010 ve 2014 yılları arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir araştırmada klinik örneklerden izole edilen 186 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotik direnç oranlarına bakılmıştır. Bu kökenler arasında en yüksek direnç aztreonama (%42,9), seftazidime (%19,5), levofloksasine (%20,2) ve siprofloksasine (%18,8) karşı saptanmıştır. (Ruh ve ark. 2016).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2013-2017 yılları arasında Çocuk Yoğun Bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen 68 *P. aeruginosa*'ların antibiyotik duyarlılıklarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Kökenlerdeki direnç oranlarını sırasıyla amikasin karşı %5,9 oranında saptanırken; sefepime %49,6, seftazidime %53,7, meropeneme %62,2, siprofloksasine %46,7 ve gentamisin %60 oranında belirlemişlerdir (Dursun ve ark. 2018).

Al-Agamy ve ark. (2011) Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada klinik örneklerden toplam 350 *P. aeruginosa* izole etmişlerdir. Bu izolatlarda piperasilin, piperasilin/tazobaktam, sefotaksim, seftazidim, sefepim, aztreonam ve siprofloksasine direnç oranlarını sırasıyla (%54, %50,3, %48,3, %45,14, %40,3, %30,57 ve %36,85) olarak saptamışlardır. Ayrıca araştırmacılar bu izolatlardan 135'inin (%38,57) imipeneme dirençli olduğunu, 215'inin (%61,43) imipeneme duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

P. aeruginosa birçok antimikrobiyal ajana karşı doğal dirençlidir ve kontrol edilmesi zordur. 2018 yılında *P. aeruginosa*'da çoklu ilaç direnci Kuzey Avrupa'da daha düşük, bölgenin güney ve doğu bölgelerinde ise daha yüksek olmuştur. İskandinav ülkelerinde, İrlanda, Lüksemburg, Malta, Hollanda ve Birleşik Krallık'ta %5'ten az oranlar görülürken; Belarus, Karadağ ve Sırbistan'da %50'yi aşan oranlar bildirilmiştir (ECDC 2019). İzolatların çoğunluğu 2009-2011 yılları arasında toplanmış olan karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'nın coğrafik dağılımı Şekil 5.1'de gösterilmiştir. Bu şekile göre Türkiye'deki karbapenem direnci %40-49 olarak görülmektedir.



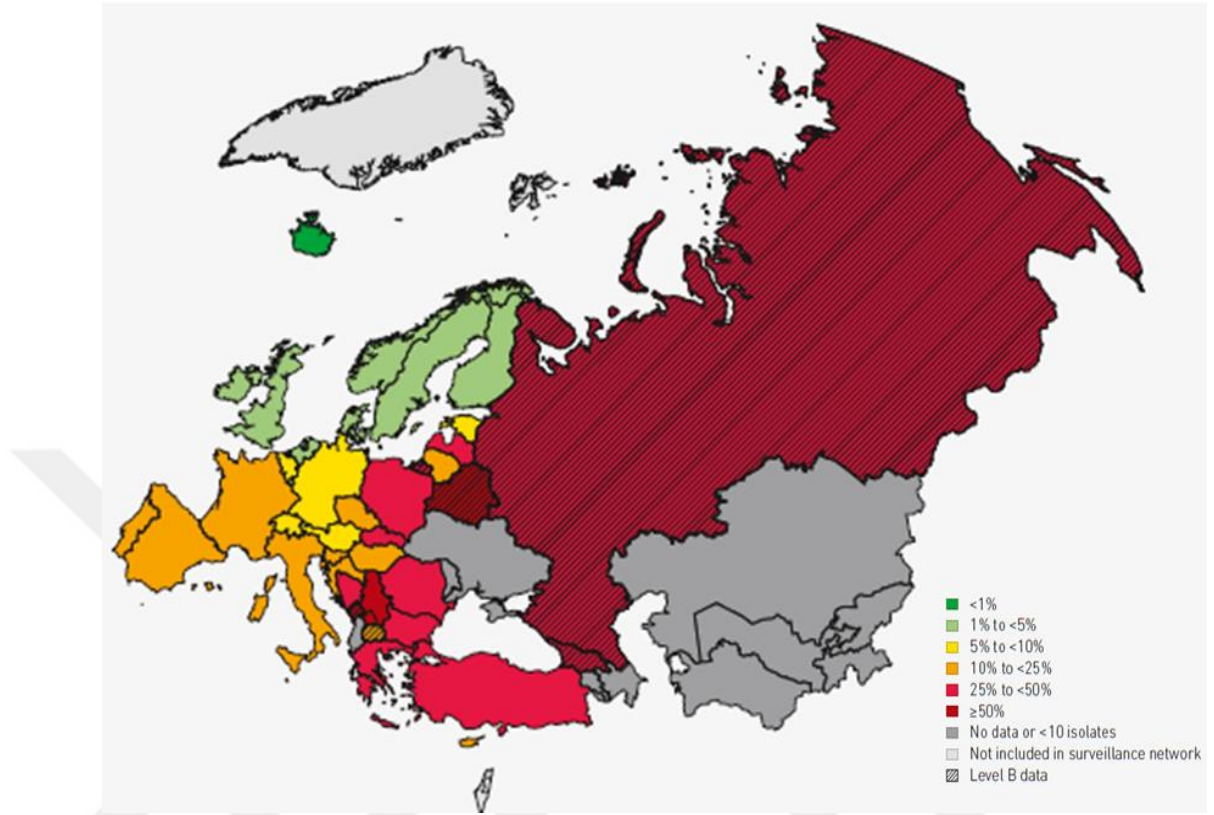
Şekil 5.1. Karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'nın coğrafik dağılımı (Hong ve ark. 2015)

WHO (2019) raporuna göre; 2018 yılında Türkiye’de kan ve BOS izolatları arasında *P. aeruginosa* suşlarının imipenem ve meropenem direnç oranları %38, piperasilin/tazobaktam %34, siprofloksasin/levofloksasin %33, sefepim %28, seftazidim %27, gentamisin/tobramisin %19 ve amikasin direnç oranı %12 olarak belirtilmiştir. MDR 1451 izolatta MDR köken oranı %28 olarak bildirilmiştir.

Merkez Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans 2019 raporuna göre; Türkiye'deki kan ve BOS'tan izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında en fazla direnç imipenem veya meropenem (%38), piperasilin/tazobaktam (%34), siprofloksasin veya levofloksasin (%33) ve sefepime (%28) karşı bildirilmiştir. MDR oranı da %25 olarak bildirilmiştir (WHO 2019). Bizim çalışmamızda; yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden izole edilen 22 tane (%25,3) *P. aeruginosa* kökeni ve diğer servislerden gönderilen örneklerden izole edilen 22 tane (%10,3) *P. aeruginosa* kökeni olmak üzere toplamda 44 (%14,6) köken MDR olarak tespit edildi. Karbapenem duyarlı olan kökenlerden 11 tane (%4,4) ve karbapenem dirençli olan kökenlerden 33 tane (%66) *P. aeruginosa* kökeni MDR olarak tespit edildi.

Merkez Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans 2019 raporuna göre; Türkiye'deki *P. aeruginosa* izolatlarındaki MDR oranı %25-50 olarak bildirilmiştir (WHO

2019). Rapordaki diğer ülkelerdeki *P. aeruginosa* izolatlarındaki MDR oranı Şekil 5.2'de görülmektedir.



Şekil 5.2. Ülkelere göre *P. aeruginosa* izolatlarındaki MDR oranları (WHO 2019)

ABD'de Antibiyotik Direnç Tehditleri 2019 raporunda hastanede yatan hastalarda 2014'te 37600, 2015'de 37000, 2016'da 36200, 2017'de 32600 MDR *P. aeruginosa* izole edilen vaka bildirilmiştir (CDC 2019). 2014'ten 2017 yılına doğru vaka sayıları incelendiğinde vaka sayıları fazladır. Ancak vaka sayısı yıllar içinde azalmıştır. Bu raporda MDR *P. aeruginosa*'ların bazılarının karbapenemler dahil hemen hemen tüm antibiyotiklere dirençli olduğu ve karbapenem dirençli *P. aeruginosa* %2-3'ünün karbapenemaz enzim salgılanmasını sağlayan genleri içerdiği bildirilmiştir (CDC 2019).

Avrupa'da karbapenemazların yayılması 1990'ların ikinci yarısında başlamış ve temel olarak *P. aeruginosa*'da gözlenmiştir. Daha sonraları, Yunanistan'da *K.pneumoniae* izolatlarında bir VIM salgını ortaya çıkmış, bunu bir KPC salgını izlemiştir (Canton ve ark. 2012).

Problem yaratan en önemli karbapenemazlar, 1996'da ABD'den ilk kez bildirilen KPC, özellikle Hindistan ve Ortadoğu ülkelerinde prevalansı yüksek olan ve Avrupa ülkelerine taşınan NDM ve Türkiye'den köken almış olan OXA-48 benzeri beta-laktamazlardır. OXA-48 benzeri enzimler, çeşitli Avrupa ülkelerinde salgınlar yapmıştır, şimdi de tüm dünyada hızla yayılmaktadır. Ülkemizdeki en yaygın karbapenemaz OXA-48 olmakla birlikte farklı karbapenemazlar da bildirilmektedir. Bunlar arasında VIM-5, IMP-1, NDM-1 ve en son olarak da KPC-2 sayılabilir (Gülay 2014). Türkiye'den *P. aeruginosa* kökenlerinde karbapenemazlardan IMP-1 (Ozgumus ve ark. 2007), VIM-2 (Castanheira ve ark. 2014), VIM-5 (Walsh ve ark. 2005), VIM-38 (Iraz ve ark. 2014) bildirilmiştir. Daha önce Pasa ve ark.'nın 2016 yılında hastanemizde yaptıkları çalışmada 100 tane *P. aeruginosa* kökeninde MBL fenotipik yöntemle (gradient difüzyon yöntemi) araştırılmış ve bir kökende pozitif bulunmuş olup bu çalışmada genotipik olarak karbapenemazlar araştırılmamıştır (Pasa ve ark., 2016). Daha önce hastanemizde *P. aeruginosa* kökenlerinde IMP ve VIM tipi karbapenemazlar çalışılmamıştır ancak Ocak ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada; klinik örneklerden izole edilen 150 *Acinetobacter* kökeninde IMP1, IMP2, VIM1, VIM2 metallo beta laktamaz genlerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, *Acinetobacter* kökenlerinin %44,7'sinde metallo beta laktamaz üretimi saptamışlar, hiçbir kökende ise IMP1, IMP2, VIM1, VIM2 genleri bulunamamıştır. Sekirov ve ark. (2016) Kanada'da yaptıkları çalışmada 2010-2014 yılları arasında 1138 MDR Gram negatif izolattaki karbapenemaz genlerinin (*bla*NDM, *bla*OXA, *bla*KPC, *bla*VIM ve *bla*IMP) varlığını araştırmıştır. İzolatların 175'inde (%15,4) karbapenemaz geni tespit edildiği bildirilmiştir. *Pseudomonas* izolatlarında 2011'de iki izolatın *bla*VIM ve bir izolatın *bla*IMP, 2012'de beş izolatın *bla*VIM, 2013'te altı izolatın *bla*IMP ve bir izolatın *bla*VIM genleri taşıdığı tespit edilmiştir (Sekirov ve ark. 2016). Rizek ve ark. (2014) gaita, rektal ve nasal sürüntü örneklerinden 217 tane karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izole etmişler ve izolatlarda *bla*IMP, *bla*SPM, *bla*VIM, *bla*SIM, *bla*NDM, *bla*KPC, *bla*GES genlerini araştırmışlardır. Sıklık sırasına göre *bla*SPM (%32), *bla*KPC (%4,6), *bla*VIM (%3,9) genlerini tespit etmişlerdir. Bir kökenin *bla*SPM-1, *bla*VIM-2 ve *bla*KPC-2 genlerinin üçünü de içerdiğini bulmuşlardır. Ghamgosha ve ark. (2015) İran'da yaptıkları çalışmada 191 tane *P. aeruginosa* izolatından dokuz tanesinin MBL ürettiği tespit edilmiş. Bu dokuz izolatta *bla*VIM-1, *bla*SPM-1, ve

blaIMP-1 genlerinin varlığını araştırmışlar ve yedi izolatin *blaVIM-1*, iki izolatin bu genlerin hiçbirini taşımadığını tespit etmişlerdir. Rodríguez-Martínez ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada Fransa'da izole edilen imipenem veya meropenem dirençli veya orta duyarlı 22 *P. aeruginosa*'da karbapenemaz genlerinin varlığını araştırmışlar ve hiç birinde *blaIMP*, *blaVIM*, *blaSPM* ve *blaOXA* genlerini bulamamışlardır. Kateete ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında *blaIMP-1* %36, *blaIMP-2* %4, *blaVIM-1* %32, *blaSPM* %20 ve *blaNDM-1* %4 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada %8 izolatta bu genler tespit edilmemiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada imipenem dirençli 444 *P. aeruginosa* izolatında %84 *blaVIM-1*, %16 izolatta *blaVIM-2* saptamışlardır (Lagatolla ve ark. 2004). Bizim çalışmamızda; *blaIMP* geni saptanan bir kökenin aztreonam, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem, meropenem, netilmisin, piperasilin ve piperasilin/tazobaktam dirençli ve MDR olduğu tespit edilmiştir. *blaVIM* geni saptanan üç kökenden bir tanesinin aztreonam, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin, amikasin, gentamisin ve tobramisine dirençli olduğu bulunmuştur. *blaVIM* geni saptanan üç kökenden iki tanesinin sefepim, meropenem ve netilmisine, üç tanesinin ise imipenem, piperasilin ve piperasilin/tazobaktam dirençli olduğu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden 50 tane karbapenem dirençli ve aynı dönemde izole edilen 251 tane karbapenem duyarlı *P. aeruginosa* kökenlerinin diğer antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması ve karbapenem dirençli olan kökenlerdeki karbapenemaz genlerinin varlığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Klinik örneklerden izole edilen toplam 301 *P.aeruginosa* kökeninin antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 otomatize sistem (bioMérieux, Fransa) ile belirlenmiştir. Karbapenem dirençli olan kökenlerdeki karbapenemaz genlerinin (*blaIMP*, *blaSPM*, *blaAIM*, *blaNDM*, *blaOXA-48*, *blaKPC*) varlığı multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle araştırılmıştır.

Bu çalışmada *P. aeruginosa* kökenlerinin diğer çalışmalardan farklı olarak yoğun bakım üniteleri dışındaki diğer kliniklerden daha fazla izole edildiği bulunmuştur. Hastanemizde yapılan diğer çalışmalardaki *P. aeruginosa* kökenlerinin izole edildiği örneklerin dağılımı incelendiğinde 2008 yılından beri en fazla yaralardan izole edildikleri tespit edilmiş olup örnek dağılımının aynı olduğu saptanmıştır. Karbapenem duyarlı olan *P. aeruginosa* kökenlerinin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla netilmisin, levofloksasin, siprofloksasin, piperasilin, piperasilin/tazobaktam olduğu saptanmıştır. Karbapenem dirençli olan *P. aeruginosa* kökenlerinin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla piperasilin, piperasilin/tazobaktam, sefepim, aztreonam, levofloksasin olduğu tespit edilmiştir. Karbapenem dirençli kökenler amikasin, aztreonam, gentamisin, netilmisin, tobramisin, siprofloksasin, levofloksasin, sefepim, seftazidim, piperasilin, piperasilin/tazobaktama karbapenem duyarlı olanlardan daha dirençli olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Karbapenem duyarlı ve dirençli kökenlerde kolistine dirençte farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p=1$). Bunun sebebi kolistin duyarlılığının saptanmasında altın standart yöntemin mikrodilüsyon olması ve bizim çalışmamızda otomatize sistem kullanılmış olması olabileceği düşünülmüştür. Karbapenem dirençli olan gruptaki üç kolistin dirençli köken mikrodilüsyon ile çalışılmış ve yine dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda imipenem direnci %15,6, meropenem direnci %11,9 ve MDR oranı 14,6 olarak bulunmuş olup WHO'nun yayınladığı (2019) rapora göre Türkiye'deki oranlardan daha düşüktür. Daha önce hastanemizde *P. aeruginosa* kökenleri ile yapılan çalışmaların sonuçları benzerdir.

Karbapenem dirençli olan kökenler içinde *blaIMP*, *blaVIM*, *blaSPM*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaAIM* ve *blaOXA* genleri arasında bir kökende *blaIMP*, üç kökende de *blaVIM* geni pozitif olarak bulunmuştur. Daha önce hastanemizde yapılan çalışmaların sonuçları gibi bu çalışmada da hastanemizde karbapenemaz enzimlerin oranı düşüktür. IMP ve VIM enzimlerinin içinde olduğu MBL'ler, aztreonam dışındaki beta-laktam, florokinolonlar ve aminoglikozidlere karşı direnç oluşumunun önemli nedenlerinden biridir. Bu enzimlerin epidemiyolojik açıdan tanımlanması direnç yayılımını önlemede önemlidir. Antimikrobiyal direnç tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiş olup ülkemizde de ciddiye alınması gereken bir sağlık sorunu olmuştur. Bu nedenle bakterinin antibiyotik direnç mekanizmaları iyi tanınmalı ve direnç gelişimi önlenmeye çalışılmalıdır. Beta-laktamazların ve bunları kodlayan genlerin tespiti, tedavide kullanılacak uygun antibiyotiklerin seçilmesinde ve enfeksiyonların tedavisinde yol gösterecektir.

7. KAYNAKLAR

1. **Adel K.** ve Sabiha S. Genetic site determination of antibiotic resistance genes in "*Pseudomonas aeruginosa*" by genetic transformation. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*. **2010**, 1(2):85-89.
2. **Akalın H.** *Pseudomonas spp.*'nin mikrobiyolojisi, direnç mekanizmaları ve çoklu dirençli suşlarda tedavi. Ed: Arman D, Ünal S. Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, **2009**, s.111-122.
3. **Al-Agamy MH.**, Shibl AM., Zaki SA. ve Tawfik AF. Suudi Arabistan'dan *Pseudomonas aeruginosa*'da antimikrobiyal direnç paterni ve metallo beta-laktamaz prevalansı. *Afrika Mikrobiyoloji Araştırmaları Dergisi*, **2011**, 5(30):5528-5533.
4. **Alp E.**, Percin D., Colakoğlu S., Durmaz S., Kürkcü CA. ve ark. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey. *Journal of Hospital Infection*. **2013**, 84:178-80.
5. **Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016** [<http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>].
6. **Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012** [<http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012>].
7. **Arber W.** Horizontal gene transfer among bacteria and its role in biological evolution. *Life*, **2014**, 4(2):217-224.
8. **Arda B.** ve Ulusoy S. Kinolonlar. In: Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. Eds: Leblebicioğlu H., Usluer G., Ulusoy S. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2008**, s. 497-512.
9. **Arzanlou M.**, Chai WC. ve Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays in biochemistry*, **2017**, 61(1):49-59.
10. **Aslan V.** Hayvanlarda *Pseudomonas* enfeksiyonları. *Alka Medikal Dergisi*, **2016**, 14:1-10.
11. **Ayaz C.** Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar. Ed: Topçu AW., Söyletir G., Doğanay M. Nobel Tıp Kitapevi, 3. Baskı, İstanbul, **2008**; 266-278.
12. **Bahar G.**, Mazzariol A., Koncan R., Mert A., Fontana RG. ve ark. Detection of VIM-5 metallo-beta-lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **2004**, 54(1): 282-283.
13. **Barbier F.**, Andremont A., Wolff M. ve Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med.*, **2013**, 19(3):216-228.
14. **Bassetti M.**, Vena A., Croxatto A., Righi E. ve Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in context*, **2018**, 7.
15. **Berrazeg M.**, Jeannot K., Enguene VYN., Broutin I., Loeffert S. ve ark. Mutations in beta-lactamase AmpC increase resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to antipseudomonal cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2015**, 59(10):6248-6255.
16. **Blondel-Hill M.**, Henry DA. ve Speert PD. *Pseudomonas*. Ed. Murray PR., Baron EJ., Jorgensen JH., Landry ML., Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology, Atlas Kitapçılık, 9. Baskı, Ankara, **2009**, 734-48.
17. **Borgatta B.**, Lagunes L., Imbiscuso AT., Larrosa MN., Lujan M. ve ark. Infections in intensive care unit adult patients harboring multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: implications for prevention and therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, **2017**, 36(7):1097-1104.
18. **Braz VS.**, Furlan JP., Fernandes AF. ve Stehling EG. Mutations in NalC induce MexAB-OprM overexpression resulting in high level of aztreonam resistance in environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett.*, **2016**, 363(16).
19. **Breidenstein EB.**, de la Fuente-Núñez C. ve Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol.*, **2011**, 19(8):419-26.
20. **Brooks GF.**, Carroll KC., Butel JS., Morse SA. ve Mietzner TA. Bacteriology (Bölüm III). In: Medical Microbiology. Jawetz, Melnick and Adelbergs, 26th Ed, McGraw-Hill Companies, New York, **2013**, s.149-405.
21. **Buehrle DJ.**, Shields RK., Clarke LG., Potoski BA., Clancy CJ. ve ark. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Risk factors for mortality and microbiologic treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2016**, 61(1):e01243-16.

22. **Bush K.**, Jacoby GA. ve Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.*, **1995**, 39(6):1211–33.
23. **Bush K.** ve Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2010**, 54(3):969–976.
24. **Carvalho RMLD.**, Marques SG., Goncalves LHB., Abreu AG., Monteiro SG. ve ark. Phenotypic detection of metallo-beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients in Sao Luis, State of Maranhao, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **2013**, 46(4):506-509.
25. **Carrer A.**, Poirel L., Eraksoy H., Cagatay AA., Badur S. ve ark. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2008**, 52:2950-2954.
26. **Castanheira M.**, Jones RN. ve Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, **2009**, 63(4):426–433.
27. **Castanheira M.**, Deshpande LM., Costello A., Davies TA. ve Jones RN. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 European and Mediterranean countries. *J Antimicrob Chemother.*, **2014**, 69:1804-14.
28. **Canton R.**, Akova M., Carmeli Y., Giske CG., Glupczynski Y. ve ark. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, **2012**, 18(5):413-431.
29. **Cornaglia G.**, Giamarellou H. ve Rossolini GM. Metallo-Beta-lactamases: a last frontier for Beta-lactams?. *Lancet Infect Dis.*, **2011**, 11(5): 381–93.
30. **Centres for Disease Control and Prevention (US).** Antibiotic resistance threats in the United States, **2013**. Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services.
31. **Chalhoub H.**, Sáenz Y., Rodríguez-Villalobos H., Denis O., Kahl BC. ve ark. High-level resistance to meropenem in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in the absence of carbapenemases: role of active efflux and porin alterations. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **2016**, 48(6):740–743.
32. **Chanawong A.**, M'Zali FH., Heritage J., Lulitanond A. ve Hawkey PM. SHV-12, SHV-5, SHV-2a and VEB-1 extended-spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacteria isolated in a university hospital in Thailand. *J Antimicrob Chemother.*, **2001**, 48(6): 839-52.
33. **Cicek AC.**, Saral A., Iraz M., Ceylan A., Duzgun AO. ve ark. OXA- and GES-type β -lactamases predominate in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a Turkish University Hospital. *Clin Microbiol Infect.*, **2014**, 20(5):410-415.
34. **Cox G.** ve Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*, **2013**, 303(6-7):287-292.
35. **Çoban AY.**, Çaycı YT., Yıldırım T., Erturan Z., Durupınar B. ve ark. Kistik fibrozisli hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında plazmid aracılı kinolon direncinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.*, **2011**, 45(4):602-8.
36. **Dauray L.**, Orange F., Taveau JC., Verchère A., Monlezun L. ve ark. Tripartite assembly of RND multidrug efflux pumps. *Nature communications*, **2016**, 7(1):1-8.
37. **Dağlar D.** ve Öngüt G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı yöntemleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2012**, 1:1-9.
38. **de Bentzmann S.** ve Plésiat P. The *Pseudomonas aeruginosa* opportunistic pathogen and human infections. *Environ Microbiol.*, **2011**, 13(7):1655–1665.
39. **Demirel A.** Evaluation of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria isolates in a private hospital. *Bakırköy Tıp Dergisi*, **2019**, 15(3):292.
40. **Duman Y.**, Kuzucu Ç., Kaysadu H. ve Tekerekoğlu MS. Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: kesitsel bir çalışma. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2012**, 1: 41-5.
41. **Dursun, A.**, Özsoylu S., Kılıç H., Kılıç AU. ve Akyıldız BN. Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Turkish Journal of Intensive Care*, **2018**, 16(3).
42. **Ekincioglu P.** ve Perçin D. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2013**, 22(2):141-149.

43. **El Solh AA.** ve Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. *J Antimicrob Chemother.*, **2009**, 64(2): 229–238.
44. **El Zowalaty ME.**, Al Thani AA., Webster TJ., El Zowalaty AE., Schweizer HP. ve ark. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiol.*, **2015**, 10(10):1683–706.
45. **EUCAST.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0, **2020**: 22-27.
46. **European Centre for Disease Prevention and Control**; Surveillance Atlas of Infectious Diseases [online tool]. Stockholm, **2019** (<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>, accessed 28 October 2019).
47. **Farrell DJ.**, Flamm RK., Sader HS. ve Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in US hospitals (2011-2012). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2013**, 57(12):6305–6310.
48. **Gellatly SL.** ve Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*, **2013**, 67(3):159–173.
49. **Gessard C.** Classics in infectious diseases. On the blue and green coloration that appears on bandages. *Rev Infect Dis.*, **1984**, 6(Supplement_3):775–776.
50. **Ghamgosha M.**, Shahrekizahedani S., Kafilzadeh F., Bameri Z., Taheri RA. ve ark. Metallo-beta-lactamase VIM-1, SPM-1, and IMP-1 Genes Among Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Species Isolated in Zahedan, Iran. *Jundishapur J Microbiol.*, **2015**, 8(4): e17489.
51. **Gülay Z.** Antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Topçu AW., Söyletir G., Doğanay M. (Eds). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2008**, s.227-243.
52. **Gülay Z.** Enterobacteriaceae Moleküler Epidemiyolojisi. *ANKEM Derg.*, **2014**, 28(Ek 2):73-76.
53. **Güney M.**, Bedir O., Kılıç A. ve Başustaoğlu AC. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. *Gülhane Tıp Derg.*, **2011**, 53(2):119-22.
54. **Hall CW.**, Hinz AJ., Gagnon LBP., Zhang L., Nadeau JP. ve ark. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance gene ndvB expression requires the RpoS stationary-phase sigma factor. *Appl. Environ. Microbiol.*, **2018**, 84(7).
55. **Halat DH.** ve Moubareck CA. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*, **2020**, 9(4): 186.
56. **Hassuna NA.**, Ibrahim Mohamed AH., Abo- Eleuoon SM. ve Rizk HAWA. High prevalence of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* recovered from infected burn wounds in children. *Archives of Clin Microbiol.*, **2015**, 6(4): 1-7.
57. **Henry DA.** ve Speert DP. *Pseudomonas*. Versalovic J., Carroll KC., Jorgensen JH., Funke G., Landry ML., Warnock DW. (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Vol.1. (10th ed) Washington DC, ASM Press, **2011**, s.677-691.
58. **Hogg S.** Essential Microbiology. John Wiley & Sons. Ltd., England, **2013**, s.177.
59. **Hirsch EB.** ve Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, **2010**, 10(4):441–451.
60. **Hong DJ.**, Bae IK., Jang IH., Jeong SH., Kang HK. ve ark. Epidemiology and characteristics of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection & chemotherapy*, **2015**, 47(2):81-97.
61. **Karaaslan A.** ve Soysal A. Karbapenemazlar. *J. Pediatr Inf.*, **2017**, 11: 23-28.
62. **Kateete DP.**, Nakanjako R., Namugenyi J., Erume J., Joloba ML. ve ark. Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* at Mulago Hospital in Kampala, Uganda (2007–2009). *Springerplus*, **2016**, 5(1):1308.
63. **Keskin H.**, Tekeli A., Dolapçı İ. ve Ocal D. Molecular characterization of beta-lactamase-associated resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul.*, **2014**, 48(3): 365-376.
64. **Kidd TJ.**, Ritchie SR., Ramsay KA., Grimwood K., Bell SC. ve ark. *Pseudomonas aeruginosa* exhibits frequent recombination, but only a limited association between genotype and ecological setting. *PLoS One*, **2012**, 7(9):e44199.
65. **Kim HS.**, Park BK., koo Kim S., Han SB., Lee JW. ve ark. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, **2017**, 17(1):500.

66. **King JD.**, Kocincova D., Westman EL. ve Lam JS. Lipopolisaccharide biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Innate Immunity*, **2009**, 15(5):261-312.
67. **Köksal İ.**, Öncül O., Korten V., Ulusoy S. ve Ünal S. Güncel bilgiler ışığında kolistin. *Flora Derg.*, **2012**, 17(4):156-160.
68. **Labaste F.**, Grossac J., Bounes FV., Conil JM., Ruiz S. ve ark. Risk factors for acquisition of carbapenem-resistance during treatment with carbapenem in the intensive care unit: a prospective study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **2019**, 38(11):2077-2085.
69. **Lakhundi S.**, Siddiqui R. ve Khan NA. Pathogenesis of microbial keratitis. *Microb. Pathog.*, **2017**, 104:97–109.
70. **Lagatolla C.**, Tonin EA., Monti-Bragadin C., Dolzani L., Gombac F. ve ark. Endemic carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* with acquired metallo- β -lactamase determinants in European hospital. *Emerging Infectious Diseases.*, **2004**, 10(3):535-538.
71. **Leblebicioğlu H.** Parenteral sefalosporinler. İn. Leblebicioğlu H., Usluer G., Ulusoy S., (Eds.) Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, **2008**, s. 285-298.
72. **Lee K.**, Yong D., Jeong SH. ve Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter spp.*: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J.*, **2011**, 52(6): 879-891.
73. **Li H.**, Luo YF., Williams BJ., Blackwell TS. ve Xie CM. Structure and function of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies. *Int J Med Microbiol.*, **2012**, 302: 63–68.
74. **Li XZ.**, Plésiat P. ve Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.*, **2015**, 28: 337– 418.
75. **Liu Q.**, Li X., Li W., Du X., He JQ. ve ark. Influence of carbapenem resistance on mortality of patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection: a meta-analysis. *Sci Rep.*, **2015**, 5:11715.
76. **Lister PD.**, Wolter DJ. ve Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev.*, **2009**, 22(4):582–610.
77. **Lombardi G.**, Luzzaro F., Docquier JD., Riccio ML., Perilli M. ve ark. Nosocomial infections caused by multidrug-resistant isolates of *Pseudomonas putida* producing VIM-1 metallo-beta-lactamase. *J. Clin. Microbiol.*, **2002**, 40(11):4051–4055.
78. **Maltezou HC.** Metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria: introducing the era of panresistance?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2009**, 33(5): 405-407.
79. **Mano Y.**, Saga T., Ishii Y., Yoshizumi A., Bonomo RA. ve ark. Molecular analysis of the integrons of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected by nationwide surveillance programs across Japan. *BMC microbiology*, **2015**, 15(1): 41.
80. **Magiorakos AP.**, Srinivasan A., Carey RB., Carmeli Y., Falagas ME. ve ark. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.*, **2012**, 18(3):268–81.
81. **Mogayzel JR.**, Peter J., Naureckas ET., Robinson KA., Mueller G. ve ark. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.*, **2013**, 187(7):680–689.
82. **Mogayzel JR.**, Peter J., Naureckas ET., Robinson KA., Brady C. ve ark. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc.*, **2014**, 11(10):1640–1650.
83. **Morita Y.**, Tomida, J. ve Kawamura Y. Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials., **2014**, *Frontiers in microbiology*, 4, 422.
84. **Mohanty S.**, Baliyarsingh B. ve Nayak SK. *Pseudomonas aeruginosa*'da antimikrobiyal direnç: kısa bir gözden geçirme. *Antimikrobiyal direnç*, **2020**, IntechOpen.
85. **Munita JM.** ve Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol. Spectr.*, **2016**, 4(2).
86. **Murray PR.**, Rosenthal KS., Phaller MA. *Pseudomonas* ve ilişkili bakteriler. Başustaoglu A. (Çeviri Ed.) Tıbbi Mikrobiyoloji. 6. Baskı, Hipokrat Kitabevi, Ankara, **2016**, s.333-342.
87. **Nemli SA.** ve Usluer G. Dirençli *Pseudomonas* infeksiyonlarına yaklaşım. Ed: Arman D., Vahaboğlu H. Dirençli mikroorganizma infeksiyonlarına yaklaşım. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, **2009**, s.121-132.
88. **Neidig A.**, Yeung AT., Rosay T., Tettmann B., Stempel N. ve ark. TypA is involved in virulence, antimicrobial resistance and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC microbiology*, **2013**, 13(1):77.
89. **Nordmann P.** ve Guibert M. Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.*, **1998**, 42(2):128–31.

90. **Nordmann P.** ve Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect.*, **2002**, 8(6):321–31.
91. **Nordmann P.**, Cuzon G. ve Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.*, **2009**, 9(4):228–36.
92. **Nordmann P.**, Dortet L. ve Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm!. *Trends in Molecular Medicine*, **2012**, 18(5):263–72.
93. **Iraz M.**, Duzgun AO., Cicek AC., Bonnin RA., Ceylan A. ve ark. Characterization of novel VIM carbapenemase, VIM-38, and first detection of GES-5 carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* in Turkey. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, **2014**, 78(3):292–294.
94. **Ocak M.**, Özer B., İnci M. ve Duran N. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinde antibiyotik direnci ve IMP-1, IMP-2, VIM-1, VIM-2 tipi metallo- β -laktamazların araştırılması. **2015**.
95. **Oka N.**, Suzuki T., Ishikawa E., Yamaguchi S., Hayashi N. ve ark. Relationship of virulence factors and clinical features in keratitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **2015**, 56(11):6892–6898.
96. **Oliver A.**, Mulet X., López-Causapé C. ve Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist.Updat.*, **2015**, 21:41–59.
97. **Ozgumus OB.**, Caylan R., Tosun I., Sandalli C., Aydın K. ve ark. Molecular epidemiology of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates carrying IMP-1 metallo-beta-lactamase gene in a university hospital in Turkey. *Microbial Drug Resistance*, **2007**, 13(3):191–198.
98. **Ozer B.**, Duran N., Onlen Y. ve Savas L. Efflux pump genes and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from lower respiratory tract infections acquired in an intensive care unit. *The Journal of antibiotics*, **2012**, 65(1):9–13.
99. **Ozer B.**, İnci M., Duran N., Kurtgoz S., Alagoz G. ve ark. Comparison of antibiotic resistance of *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from intensive care units with other clinics. *Acta Medica Mediterranea*, **2016**, 32: 117–122.
100. **Özdemir M.**, Erayman G., Türkdagi H., Baykan M. ve Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg.*, **2009**, 23(3): 122–126.
101. **Park SY.**, Park HJ., Moon SM., Park KH., Chong YP. ve ark. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis.*, **2012**, 12(1):308.
102. **Pasa O.**, Ozer B, Duran N, İnci M, Yula E. Beta lactamase enzymes in clinical *Pseudomonas aeruginosa* strains. *West Indian Medical Journal*. **2015**; 16;65(1):40–45.
103. **Picao RC.**, Poirel L., Gales AC. ve Nordmann P. Further identification of CTX-M-2 extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2009**, 53(5):2225–6.
104. **Pier GB.** ve Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. Mandell GL., Berrett JE. ve Dolin R Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. (7th Ed). *Elsevier Press*, **2010**, s.2835–2860.
105. **Poole K.** *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Front. Microbiol.*, **2011**, 2:65.
106. **Pottinger P.**, Reller LB. ve Ryan KJ. *Pseudomonas* and other opportunistic Gram-negative bacilli. In: Sherris Medical Microbiology. Ryan KJ., Ray CG. (Eds) 7th Ed. McGraw Hill, New York, **2014**, s. 617–626.
107. **Poirel L.**, Naas T., Nicolas D., Collet L., Bellais S. ve ark. Fransa'da bir *Pseudomonas aeruginosa* klinik izolatından bir karbapenem-hidrolize metalo-Beta-laktamaz ve plazmid ve integron kaynaklı genin VIM-2'nin karakterizasyonu. *Antimikrobiyal ajanlar ve kemoterapi*, **2000**, 44 (4):891–897.
108. **Poirel L.**, Magalhaes M., Lopes M. ve Nordmann P. Molecular analysis of metallo-beta-lactamase gene blaSPM-1-surrounding sequences from disseminated *P. aeruginosa* isolates in Recife, Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2004**, 48 (4):1406 –1409.
109. **Poirel L.**, Pitout JD. ve Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future microbiology*, **2007**, 2(5):501–12.
110. **Poirel L.**, Ozdamar M., Ocampo-Sosa A., Turkoglu S., Ozer GU. ve ark. NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae* now in Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2012**, 56(5):2784–2785.
111. **Procop GW.**, Church DL., Hall GS., Janda WM., Koneman EW. ve ark. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Türkçe Baskısı. The Nonfermentative Gram-negative bacilli. 7th ed., JB Lippincott Company, Philadelphia, **2017**, s.185–242.

112. **Ranganathan SC.**, Skoric B., Ramsay KA., Carzino R., Gibson AM. ve ark. Australian respiratory early surveillance team for cystic fibrosis. Geographical differences in first acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.*, **2013**, 10(2):108–114.
113. **Ramakrishnan K.**, Rajagopalan S., Nair S., Kenchappa P. ve Chandrakesan S.D. Molecular characterization of metallo beta-lactamase producing multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* from various clinical samples. *Indian J Pathol Microbiol.*, **2014**, 57(4):579-82.
114. **Rawat D.** ve Nair D. Extended-spectrum beta-lactamases in Gram negative bacteria. *J Glob Infect Dis.*, **2010**, 2(3): 263–274.
115. **Ryan KJ.**, Ray CG., Ahmad N., Drew WL., Lagunoff M., Pottinger P., Barth-Reller L., Sterling CR. *Sherris Medical Microbiology*. 6th Ed., Mc Graw-Hill Education. New York, **2014**, s. 618.
116. **Ruhnke M.**, Arnold R. ve Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol.*, **2014**, 15(13):e606–e619.
117. **Ruh E.**, Gazi U., Guvenir M., Suer, K. ve Çakır N. Antibiotic resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from a university-affiliated hospital in North Cyprus. *Turk Hij Den Biyol Derg.*, **2016**, 73:333-344.
118. **Riera E.**, Cabot G., Mulet X., Garcia-Castillo M., del Campo R. ve ark. *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J Antimicrob Chemother.*, **2011**, 66(9):2022–2027.
119. **Rizek C.**, Fu L., dos Santos LC., Leite G., Ramos J. ve ark. Characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, carrying multiple genes coding for this antibiotic resistance. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **2014**, 13(1):1-5.
120. **Rodríguez-Martínez J.**, Poirel L. ve Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents and Chemother.*, **2009**, 53(11): 4783–4788.
121. **Sekirov I.**, Croxson MA., Ng C., Azana R., Chang Y. ve ark. Epidemiologic and genotypic review of carbapenemase-producing organisms in British Columbia, Canada, between 2008 and 2014. *J Clin Microbiol.*, **2016**, 54(2): 317-327.
122. **Silby MW.**, Winstanley C., Godfrey SA., Levy SB. ve Jackson RW. *Pseudomonas* genomes: diverse and adaptable. *FEMS Microbiol Rev.*, **2011**, 35(4):652–680.
123. **Scott-Thomas AJ.**, Syhre M., Pattemore PK., Epton M., Laing R. ve ark. 2-Aminoacetophenone as a potential breath biomarker for *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis lung. *BMC Pulmonary Medicine*, **2010**, 10(1):56.
124. **Shetty N.**, Tang JW. ve Andrews J. *Infectious Disease Pathogenesis, Prevention and Case Studies*. 1th Ed., Wiley-Blackwell, İngiltere, **2009**, s.132.
125. **Strateva T.** ve Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa*—a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol.*, **2009**, 58(9):1133–48.
126. **Suárez C.**, Peña C., Gavalda L., Tubau F., Manzur A. ve ark. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis.*, **2010**, 14:e73-78.
127. **Şenol E.** Karbapenemler ve monobaktamlar. İn: Topçu AW., Söyletir G., Doğanay M. (Eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2008**, s. 288-293.
128. **Şener B.** Klinik Mikrobiyoloji. *Pseudomonas*, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology. Ed: Başustaoğlu A., 9.Baskı, Atlas Kitapçılık, Ankara, **2009**, s. 734-48.
129. **Tacconelli E.**, Magrini N., Carmeli Y., Harbarth S., Kahlmeter G. ve ark. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Health Organization, **2017**, 1–7.
130. **Tacconelli E.**, Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M. ve ark. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.*, **2018**, 18(3):318–327.
131. **Talaro KP.** ve Chess B. The Gram-negative bacilli of medical importance. İn: Foundations in Microbiology. 8th ed. The McGraw-Hill Companies, New York, **2012**, s.599-603.
132. **Toleman MA.**, Simm AM., Murphy TA., Gales AC., Biedenbach DJ. ve ark. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J. Antimicrob. Chemother*, **2002**, 50(5):673–679.

133. **Toleman MA.**, Rolston K., Jones RN. ve Walsh TR. *bla*VIM-7, an evolutionarily distinct metallo-beta-lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2004**, 48(1): 329-332.
134. **Telling K.**, Laht M., Brauer A., Remm M., Kisand V. ve ark. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Estonian hospitals. *BMC infectious diseases*, **2018**, 18(1):513.
135. **Tian ZX.**, Yi XX., Cho A., O'Gara F. ve Wang YP. CpxR activates MexAB-OprM efflux pump expression and enhances antibiotic resistance in both laboratory and clinical nalB-type isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog.*, **2016**, 12(10):e1005932.
136. **Traczewski MM.** ve Brown SD. In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2006**, 50(2):819-821.
137. **Trevino M.**, Moldes L., Hernandez M., Martinez-Lamas L., Garcia-Riestra C. ve ark. Nosocomial infection by VIM-2 metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas putida*. *J. Med. Microbiol.*, **2010**, 59(7): 853-5.
138. **Todar K.** Todar's Online Textbook of Bacteriology. **2017**. Publisher <http://textbookofbacteriology.net/pseudomonas.html>.
139. **Üstün C.** Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları. *ANKEM Derg.*, **2010**, 24(1):1-6.
140. **Vahaboğlu H.** ve Akhan S. *P. aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri. In: Topçu A.W., Söyletir G., Doğanay M. (Eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2008**, s. 2175-2186.
141. **Varışlı AN.**, Aksoy A., Baran I. ve Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, **2017**, 74(3):229-236.
142. **Villegas MV.**, Lolans K., Correa A., Kattan JN., Lopez JA. ve ark. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2007**, 51(4):1553-5.
143. **Yao JDC.** ve Moellering RC. Antibakteriyel ajanlar. İn: Murray PR., Boran EJ., Jorgensen JH., Landry ML., Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology. Köksal İ. (Çeviren). 9. Baskı, 1.cilt, Atlas kitapçılık, Ankara, **2009**, s.1077-1137.
144. **Yano H.**, Kuga A., Okamoto R., Kitasato H., Kobayashi T. ve ark. Plasmid-encoded metallo-beta-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2001**, 45(5):1345-1348.
145. **Yigit H.**, Queenan AM., Anderson GJ., Domenech-Sanchez A., Biddle JW. ve ark. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2001**, 45(4):1151-1161.
146. **Yong D.**, Toleman MA., Giske CG., Cho HS., Sundman K. ve ark. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2009**, 53(12):5046-54.
147. **Zafer MM.**, Al-Agamy MH., El-Mahallawy HA., Amin MA. ve Ashour MSED. Antimicrobial resistance pattern and their beta-lactamase encoding genes among *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from cancer patients. *BioMed Res Int.*, **2014**.
148. **Zavascki AP.**, Barth AL., Goncalves AL., Moro AL., Fernandes JF. ve ark. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Nat Sci Biol Med.*, **2006**, 58(2):387-92.
149. **Zeka AZ.**, Poirel L., Sipahi OR., Bonnin RA., Arda B. ve ark. GES-type and OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Turkey. *J Antimicrobial Chemother.*, **2013**, 69:1145-1153.
150. **Zhang Y.**, Chen XL., Huang AW., Liu SL., Liu WJ. ve ark. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect.*, **2016**, 5(1):1-6.
151. **Walsh TR.** The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.*, **2005**, 11:2-9.
152. **Walsh TR.**, Toleman MA., Poirel L. ve Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm?. *Clin Microbiol Rev.*, **2005**, 18(2):306-25.
153. **Walther-Rasmussen J.** ve Hoiby N. OXA-type carbapenemases. *J. Antimicrob Chemother.*, **2006**, 57(3):373-83.

154. **Watanabe M.**, Iyobe S., Inoue M. ve Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1991**, 35(1):147-51.
155. **Weiner LM.**, Webb AK., Limbago B., Dudeck MA., Patel J. ve ark. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, **2016**, 37(11):1288 –1301.
156. **Weldhagen GF.** ve Prinsloo A. Molecular detection of GES-2 extended spectrum beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in Pretoria, South Africa. *Int J Antimicrob Agents.*, **2004**, 24(1):35–8.
157. **World Health Organization.** Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance, Annual Report **2019**.
158. **Won SY.**, Munoz-Price LS., Lolans K., Hota B., Weinstein RA. ve ark. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.*, **2011**, 53(6):532-540.
159. **Wolter DJ.** ve **Lister PD.** Mechanisms of beta-lactam resistance among *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Pharm Des.*, **2013**, 19(2):209–22.
160. **Wu YT.**, Truong TN., Tam C., Mendoza MN., Zhu L. ve ark. Impact of topical corticosteroid pretreatment on susceptibility of the injured murine cornea to *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection. *Exp. Eye Res.*, **2019**, 179:1–7.

ÖZGEÇMİŞ

1 Kasım 1990 tarihinde Hatay'ın Antakya ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Hatay'da tamamladıktan sonra 2009 yılında Malatya İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2014 yılında mezun oldu. 2017 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji (Tıp) Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı.

