



Pseudomonas aeruginosa: Bir Üniversite Hastanesinde Kan Kültüründen İzole Edilen Suşlarda Antimikrobiyal Direnç Paternlerinin Değerlendirilmesi

Pseudomonas aeruginosa: Evaluation of Antimicrobial Resistance Patterns in Strains Isolated from Blood Culture in a University Hospital

Ayşe Hümeyra TAŞKIN KAFA¹([iD](#)), Cem ÇELİK¹([iD](#)), Mürşit HASBEK¹([iD](#)), Mustafa Zahir BAKICI¹([iD](#))

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Makale atfı: Taşkın Kafa AH, Çelik C, Hasbek M, Bakıcı MZ. *Pseudomonas aeruginosa*: bir üniversite hastanesinde kan kültüründen izole edilen suşlarda antimikrobiyal direnç paternlerinin değerlendirilmesi. FLORA 2020;25(3):308-15.

ÖZ

Giriş: Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım üniteleri ve çeşitli kliniklerde tedavi gören bakteremili hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına ait antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesiyle uygun ampirik tedavi protokollerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktır.

Materyal ve Metod: Ocak 2014-Temmuz 2018 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ve diğer servislerde yatan hastaların kanlarından izole edilen toplam 111 *P. aeruginosa* izolatının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada amikasin, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem ve meropenem için duyarlılık profilleri Phoenix 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, MD, ABD) otomatize sistemi kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar, 2014 yılı için "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI), 2015'ten itibaren "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) kriterleri esas alınarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada incelenen toplam 111 *P. aeruginosa* izolatının 77 tanesi yoğun bakım ünitelerinden, 34 tanesi hastanenin değişik servislerinde yatan hastalardan alınan kan örneklerinden izole edilmiştir. Kültürlerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç görülmüştür. En yüksek direnç %20.7 ile imipenem için tespit edilirken, en düşük direnç %1.8 ile amikasin için tespit edilmiştir. Piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, meropenem için ise direnç oranları sırasıyla %18, %17.1, %17.8, %18.9, %13.9, %19.8 olarak bulunmuştur. Çoklu ilaca direnç %10.8 bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde bu oran %13 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Ampirik tedavi protokolleri belirlenirken güncel antibiyotik duyarlılık profillerinin göz önünde bulundurulması direncin önlenmesinde oldukça önemlidir. Ayrıca bu tür çalışmalarla bakteri direnç durumlarının periyodik olarak ortaya konulması, mevcut ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedaviye yön verilmesi için değerli veriler sunmaktadır. Bu kapsamda çalışmamız verilerinin güncel literatüre katkı sunacağına inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*; Antimikrobiyal direnç; Bakteremi

Geliş Tarihi/Received: 10/10/2018- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 24/11/2019

ABSTRACT

***Pseudomonas aeruginosa*: Evaluation of Antimicrobial Resistance Patterns in Strains Isolated from Blood Culture in a University Hospital**Ayşe Hümeýra TAŞKIN KAFA¹, Cem ÇELİK¹, Mürşit HASBEK¹, Mustafa Zahir BAKICI¹¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

Introduction: The aim of this study was to contribute to the establishment of appropriate empirical treatment protocols by determining antibiotic susceptibility profiles of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from bacteremia patients in intensive care units and various clinics.

Materials and Methods: Antibiotic susceptibility of a total of 111 *P. aeruginosa* isolates isolated from the blood of inpatients in intensive care units and other services between January 2014 and July 2018 in Cumhuriyet University, Faculty of Medicine were evaluated retrospectively. In the study, the susceptibility profiles of amikacin, piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepim, gentamicin, ciprofloxacin, levofloxacin, imipenem and meropenem were investigated using the automated system of Phoenix 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, MD, USA). The results were evaluated based on the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) for 2014 and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) from 2015 onwards.

Results: One hundred and eleven *P. aeruginosa* were isolated from blood samples, 77 from intensive care units and 34 from various services of the hospital. *P. aeruginosa* strains isolated from cultures have a high rate of resistance against antimicrobial agents. The highest resistance was determined for imipenem with 20.7% and the lowest resistance was determined for amikacin with 1.8%. Piperacillin-tazobactam, ceftazidim, cefepim, ciprofloxacin, levofloxacin, and meropenem resistance rates were 18%, 17.1%, 17.8%, 18.9%, 13.9%, 19.8% respectively. Multidrug-resistant was found to be 10.8%. This ratio was determined as 13% in intensive care units.

Conclusion: Considering the current antibiotic susceptibility profiles while determining empirical treatment protocols is rather important to prevent resistance. In addition, putting forward the bacterial resistance status periodically through this type of studies, to determine the strength of existing drugs and to guide therapy, presents valuable data. Within this context, we propose that the data of our study will contribute to the current literature.

Key Words: *Pseudomonas aeruginosa*; Antimicrobial resistance; Bacteremia

GİRİŞ

Çok sayıda antibiyotiğe dirençli, ciddi ve ağır seyirli infeksiyonların kaynağı olan bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması günümüzde büyük bir endişe kaynağıdır. Yaygın olarak bildirilen ve tanımlanan çoklu ilaca dirençli bakteriler arasında, fırsatçı patojen olarak *Pseudomonas aeruginosa* önemli bir yer tutar^[1]. *P. aeruginosa*, gram-negatif, aerob, hareketli, kapsüllü, oksidaz ve katalaz pozitif, non-fermentatif bir basildir. Toprakta, suda, bitkilerde üreyebilen, nemli ortamlarda ve düşük besin ortamında uzun süre canlılığını koruyan ve normal florada da bulunabilen bir bakteridir^[2]. Yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden hastane kaynaklı infeksiyonların (kan dolaşımı, idrar yolları, akciğer ve kateter ilişkili infeksiyonlar) yaygın nedenidir ve %10-15'inden sorumludur. Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan bağışıklık sistemi baskılanmış has-

talardan sıklıkla izole edilmektedir. Hastane bakım hizmetlerindeki artışa, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, *P. aeruginosa*'nın kan kültürlerinde görülme sıklığı giderek artmaktadır. *P. aeruginosa* bakteremileri, olguların yaklaşık %30'unda ölümcül seyretmektedir ve *P. aeruginosa* kan dolaşımı infeksiyonlarında en sık izole edilen üçüncü en yaygın gram-negatif patojendir^[3-5].

P. aeruginosa sahip olduğu etkin ve ileri direnç mekanizmaları sayesinde çoklu ilaca dirençli olmaya oldukça elverişlidir. Dirençli suşlardaki bu artış ampirik tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. *Pseudomonas* suşları, ampicilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson, nalidiksik asit ve trimetoprim gibi çok sayıda antibiyotiğe doğal dirençlidir^[6]. Bunun dışında beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri, aminoglikozitler, tetrasiklinler, florokinolonlar, tri-

metoprim-sulfametoksazol ve karbapenemlere karşı direnç, dünya çapında artmaktadır^[1].

Günümüze kadar yapılan birçok araştırmada *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının ve direnç profillerinin, çeşitli ülkeler ve bölgeler arasında farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Antimikrobiyal ilaçların duyarlılık profilleri aynı hastanenin farklı kliniklerinde ve zaman aralıklarında değişkenlik göstermektedir^[7,8]. Her bölgenin antibiyotik duyarlılık oranlarını belirlemesi, ampirik tedavide yol göstericidir. Ayrıca her hastane kendi izolatlarını periyodik olarak takip etmeli, rutinde kullanılan antibiyotiklere karşı güncel direnç durumlarını belirlemeli ve yıllar arasındaki değişimi ortaya koyarak kendi tedavi protokollerini bu verilere göre düzenlemelidir. Bu çalışmada, hastanemiz yoğun bakım ve çeşitli kliniklerinde tedavi gören hastaların kanlarından izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda Ocak 2014-Temmuz 2018 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, yoğun bakım ve diğer servislerde yatan hastaların kanlarından izole edilen toplam 111 *P. aeruginosa* izolatının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastadan elde edilen benzer antibiyotik duyarlılığına sahip örneklerden sadece bir tanesi çalışmaya alınmıştır.

Hastanemizin Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına gönderilen kan kültürleri BACTEC 9120 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) ve BACTEC Fx 200 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatik kan kültür sistemleri ile çalışılmış, 10 gün süreyle üreme sinyali vermeyenlere kontrol pasajı yapılmıştır. Otomatize kan kültür sistemleri ile üreme uyarısı veren örnekler %5 koyun kanlı Columbia agar (Becton Dickinson, Heidelberg, Almanya) ve Eozin-metilen mavisi (EMB) agar (Becton Dickinson, Heidelberg, Almanya) besiyerlerine pasajlanarak 35.5°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Besiyerlerinde üreyen koloniler, Microflex LT MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) cihazı ve FlexControl 3.0 yazılımı kullanılarak üretici firma çalışma prosedürleri takip edilerek tanımlanmıştır. Üretici firma önerilerine göre 2.0-3.0 arasında elde edilen skor değerleri dikkate alınarak hem cins hem de tür düzeyinde güvenilir

tanımlamalar elde edilmiştir. Tanımlanan izolatlar Phoenix 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, MD, ABD) sisteminin NMIC-400 panellerine 0.5 McFarland yoğunluğunda alınmış ve üretici firma çalışma prosedürleri çerçevesinde izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir. Duyarlılık sonuçları 2014 yılı için "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI), 2015 ve sonrası için "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) kriterleri esas alınarak değerlendirilmiştir^[9,10].

Çalışma kapsamında incelenen izolatların amikasin, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem, meropenem duyarlılık oranları incelenmiştir. Anti-*psödomonal* antibiyotiklerden (siprofloksasin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, amikasin) en az üç gruba dirençli olanlar çok ilaca dirençli suşlar olarak tanımlanmıştır^[11].

Çalışmamızdan elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) programıyla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Direnç oranlarındaki farklılıklar Ki-Kare (Chi-squared) testiyle değerlendirilmiş ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 2014-2018 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi kan kültürlerinden izole edilen 111 *P. aeruginosa* izolatının antibiyotik duyarlılıkları, retrospektif olarak incelenmiştir. Bu izolatlardan 77 tanesi yoğun bakım ünitelerinde, 34 tanesi ise hastanenin değişik servislerinde yatan hastalardan izole edilmiştir.

Çalışılan *P. aeruginosa* izolatlarının 2014-2015 ve 2016-2018 yılları arasındaki antibiyotiklere karşı direnç değişimleri Tablo 1'de verilmiştir. Piperasilin-tazobaktam, sefepim, siprofloksasin antibiyotiklerine yıllar içinde artan bir direnç görülmektedir. Özellikle siprofloksasin direnci yıllar içinde, %6.5'ten %27.7'ye yükselmiştir. *P. aeruginosa* bakterilerinin yoğun bakım ve diğer servislere göre direnç durumları Tablo 2'de verilmiştir. Kullanılan antibiyotikler içerisinde en düşük direncin amikasin ve gentamisine karşı olduğu görülmektedir. Piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, meropenem direnç oranları sırasıyla %18, %17.1, %17.8, %18.9, %13.9, %19.8 olarak bulunmuştur. En yüksek direnç %20.7 ile imipeneme

Tablo 1. 2014-2015 ve 2016-2018 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinde direnç durumları

Antibiyotikler	2014-2015 (n= 46)		2016-2018 (n= 65)		p*
	Çalışılan Suş/Dirençli Suş	(%)	Çalışılan Suş/Dirençli Suş	(%)	
Amikasin	46/2	4.3	65/-	-	-
Piperasilin-tazobaktam	46/6	13.0	65/14	21.5	0.25
Seftazidim	46/8	17.4	65/11	16.9	0.95
Sefepim	36/4	11.1	65/14	21.5	0.30
Gentamisin	46/3	6.5	65/1	1.5	0.16
Siprofloksasin	46/3	6.5	65/18	27.7	0.005
Levofloksasin	36/5	13.9	-	-	-
İmipenem	46/11	23.9	65/12	18.5	0.48
Meropenem	46/10	21.7	65/12	18.5	0.67
Çoklu ilaca direnç	46/3	6.5	65/9	13.8	0.35

*Ki-Kare ve Fisher's exact ki-kare testi p< 0.05 anlamlı.

Tablo 2. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinin yoğun bakım ve diğer servislere göre direnç durumları

Antibiyotikler	Yoğun Bakım Ünitesi (n=77)		Diğer Servisler (n=34)		Toplam		p*
	Dirençli Suş	(%)	Dirençli Suş	(%)	Dirençli Suş	(%)	
Amikasin	2	2.6	-	-	2	1.8	-
Piperasilin-tazobaktam	16	20.8	4	11.8	20	18.0	0.251
Seftazidim	15	19.5	4	11.8	19	17.1	0.320
Sefepim	16	22.9	2	6.5	18	17.8	0.047
Gentamisin	4	5.2	-	-	4	3.6	0.176
Siprofloksasin	15	19.5	6	17.6	21	18.9	0.820
Levofloksasin	3	11.1	2	22.2	5	13.9	0.404
İmipenem	18	23.4	5	14.7	23	20.7	0.299
Meropenem	17	22.1	5	14.7	22	19.8	0.369
Çoklu ilaca direnç	10	13.0	2	5.9	12	10.8	0.338

*Ki-Kare ve Fisher's exact ki-kare testi p< 0.05 anlamlı.

karşı görülmüştür. Yoğun bakım ve diğer servisler direnç yönünden karşılaştırıldığında, yoğun bakımdan elde edilen izolatların, daha yüksek antibiyotik direncine sahip olduğu görülmüştür.

P. aeruginosa izolatlarının çoklu ilaca direncinde yıllar içerisinde bir artış görülmektedir. 2014-2015 yıllarında %6.5 olan bu oran, 2015-2018 yıllarında %13.8'e çıkmıştır (Tablo 1). Yine çoklu ilaca direnç gösteren suşların büyük bir kısmı yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisi her geçen yıl zorlaşmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta popülasyonundaki artışlar ve bakterilerin çevrelerindeki antibakteriyel tehditlere hızla uyum sağlaması ve adaptasyona yönelik evrimsel değişimleri, bulaşıcı hastalıkların tedavisini ciddi ölçüde güç hale getirmiştir^[12]. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) her yıl yaklaşık iki milyon insanın dirençli bakteriler ile enfekte ol-

duğunu ve bunların 23.000 kadarının öldüğünü bildirmektedir. Böyle giderse antibiyotik direnci yüzünden 2050 yılına kadar yılda 10 milyona yakın insanın ölebileceği konusundaki endişeler artmaktadır^[13].

P. aeruginosa çoklu ilaca direnç geliştirme yeteneğinde olan önemli fırsatçı bir patojendir ve direnç probleminde ilk sıralarda yer almaktadır. *P. aeruginosa*'nın neden olduğu bakteremilerin mortalitesi %42'lere varan oranlarda olup halk sağlığını ciddi ölçüde tehdit etmektedir^[12,14,15].

P. aeruginosa'ya bağlı infeksiyon, diğer gram-negatif bakteriyel infeksiyonlardan klinik olarak ayırt edilemez. Bu nedenle, *Pseudomonas* infeksiyonu olan hastalar, özellikle antibiyotik duyarlılık sonuçlarının ortaya çıkmasından önce ampirik tedavi almalıdır^[16].

Florokolinonlar ve özellikle siprofloksasin, *P. aeruginosa* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Çalışmamızda 2014-2015 ile 2016-2018 yılları kıyaslandığında siprofloksasin direncinde %6.5'ten, %27.7'ye varan oranlarda bir artış gözlenmiştir. Varışlı ve arkadaşları idrar kültüründe siprofloksasin direncini yıllar içinde artan bir ivmede %20.3, Çiftçi ve arkadaşları %29 bulmuştur^[17,18]. Bu sonuçlar bizim çalışma sonuçlarımız ile benzer görünmektedir. Siprofloksasin direncinde görülen bu artışın, antibiyotiğin yoğun kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

P. aeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde ilk basamak 3. kuşak sefalosporinlerden olan seftazidime direnç oranları yapılan farklı araştırmalarda %15 ile %75 arasındadır^[19-22]. Yapılan bir çalışmada %23.5 olarak bulunan seftazidim direnci, bizim çalışmamızda %17.1 olarak bulunmuştur^[23]. Ayrıca çalışmamızda sefepim direnci de yıllar içinde bir artış göstererek %11.1'den %21.5'e çıkmıştır.

Karbapenemler geniş etki spektrumlu, *P. aeruginosa* infeksiyonlarına karşı etkili beta-laktam grubu antibiyotik olmasına rağmen, son yıllarda giderek artan direnç oranları nedeniyle kullanımında sorunlar yaşanmaya başlanmıştır. Özellikle karbapenemlerin sık kullanıldığı yoğun bakım ünitelerinde direnç, %59 gibi yüksek oranlardadır^[24]. SENTRY sürveyans çalışmasında *P. aeruginosa*'da

imipenem ve meropenem direnci %20.3 ve %17 olarak saptanmıştır^[25]. Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda Güney ve arkadaşları imipenem direncini %26, meropenem direncini %23.9; Coşar ve arkadaşları imipenem direncini %29 oranında saptamışlardır^[26,27]. Tümer ve arkadaşları imipenem direncini %19.1, meropenem direncini ise %24.6 olarak bulmuşlardır^[28]. Bu çalışmada da benzer şekilde imipenem ve meropenem için direnç oranları sırasıyla %20.7 ve %19.8 olarak bulunmuştur.

P. aeruginosa'nın tedavisinde özellikle de kan dolaşımı infeksiyonlarında, direnç gelişimini önlemek ve geniş etki spektrumunu sağlamak için kombine antimikrobiyal tedaviler önerilmektedir. Tek antibiyotikle tedaviden ziyade kombine tedavilerin mortaliteyi azalttığı ve sağkalımı artırdığı ile ilişkili çok sayıda çalışma bulunmaktadır^[14,29]. Bu sebeple tedavide bir seçenek olarak, beta-laktam grubu antibiyotik ile aminoglikozit veya kinolon grubu birlikte kullanılmaktadır. Örneğin karbapenemlerin aminoglikozitlerle birlikte kullanımı karbapeneme dirençli suşlar için tercih edilmektedir^[30]. Bir aminoglikozit olan amikasin, *P. aeruginosa* infeksiyonlarında sıklıkla başvuru bir antibiyotiktir. Çünkü amikasin bakterinin modifiye edici enzimlerinden daha az etkilenmekte ve böylelikle daha nadir direnç gelişmektedir^[31]. Çalışmamızda %1.8 direnç oranı ile amikasin, *P. aeruginosa* suşlarında en etkili ajan olarak bulunmuştur. Hastanemizde daha önce yapılan bir çalışmada da amikasin için %1.6 oranında direnç bildirilmiştir^[32]. *P. aeruginosa* suşları için Kanada'da yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada %2.6, Amerika'da %4 oranında amikasin direnci bildirilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar bizim çalışma sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir^[33,34].

Beta-laktam antibiyotikler özellikle de piperasilin-tazobaktam *P. aeruginosa* bakteremilerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanlardır. Çalışmamızda piperasilin-tazobaktam direnç oranı yıllar içerisinde bir artış göstermiştir. 2014-2015 yıllarında %13 olan bu oran 2016-2018 yıllarında %21.5'e yükselmiştir. Bildirilen birçok çalışmada direnç oranları %11-45 arasında değişmekte olup çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu görünmektedir^[35-38].

P. aeruginosa kanamisin, siklinler, kotrimoksazol, glikopeptidler, makrolidler, penisilinler, 1.

ve 2. kuşak sefalosporinler ve ertapeneme doğal olarak dirençlidir. En az üç sınıf anti-psödomonal antibiyotiğe (siprofloksasin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem ve amikasin) dirençli olduklarında çoklu ilaca dirençli (MDR) suşlar olarak tanımlanmaktadır. Tüm MDR izolatları aminoglikozitlerin %21'ine dirençli olmakla birlikte, genel olarak karbapenem ve kinolonlara da dirençlidirler. Bu tür mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlara karşı tedavi seçenekleri ve kullanılan ilaçlar gün geçtikçe azalmakta, çünkü direnç çok hızlı bir şekilde yayılmaktadır. Ayrıca yetersiz ampirik antibiyotik tedavilerin de, bu direnç artışından sorumlu olduğu bildirilmektedir^[39]. Ayrıca MDR suşları, yoğun bakım servislerinde, geniş spektrumlu antimikrobiallerin sık kullanıldığı bakteremilerin en az %10-20'sinden sorumludur^[40]. Avrupa'da bir çalışma grubunun 33 ülkede, yoğun bakım ünitelerinde yaptığı bir araştırmada, *P. aeruginosa* suşlarında çoklu ilaç direncinin en yüksek Türkiye'de (%50) görüldüğü rapor edilmiştir^[41]. Bizim çalışmamızda da MDR oranında yıllar içinde bir artış gözlenmiştir. 2014-2015 yıllarında %6.5 olan oran, 2016-2018 yıllarında %13.8'e yükselmiştir. Yoğun bakım servislerinde de %13 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak tüm dünyada mikroorganizmaların bölgesel direnç durumlarının saptandığı çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Bu tür çalışmalarda direnç oranları, araştırmanın yapıldığı coğrafik bölgeye, hastane florasına, rutin kullanılan antimikrobiallere ve hastaneye yatan hasta profillerine bağlı olarak değişebilmektedir. Ancak genel olarak bakıldığında *P. aeruginosa* suşları kullanılan antibiyotiklere zaman içerisinde sürekli direnç geliştirmekte ve bu özellik bakteri suşları arasında çeşitli mekanizmalar ile yayılmaktadır. Yeni antimikrobiallerin kullanıma girebilmesi günümüzde gittikçe zorlaşırken, antibakteriyel direnç tehdidiyle mücadele etmek için yeni stratejiler geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. Bu noktada mevcut ilaçların etkinliğini belirlemek ve tedaviye yön vermek için bakteri direnç durumlarının periyodik olarak ortaya konulması oldukça önemlidir. Bu nedenle bölgesel direnç durumlarının bildirildiği bu tür çalışmaların, ampirik tedavi protokollerinin güncellenmesine ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Karar no: 2018-07/06 Tarih: 30.07.2018).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: AHTK, CÇ

Analiz/Yorum: AHTK, CÇ

Veri sağlama: MH, ZB

Yazım: AHTK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: AHTK, CÇ

Onaylama: CÇ

KAYNAKLAR

1. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:568-85.
2. Köse Ş, Atalay S, Ödemiş İ, Adar P. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2014;28:100-4.
3. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1256-72.
4. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug versus combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. A post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;57:208-16.
5. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu AC. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. *Güllhane Tıp Derg* 2011;53:119-22.
6. Demirdağ K, Cabalak M, Özgüler M. Yoğun bakımda izole edilen *Pseudomonas* spp. suşlarında metallo-beta-laktamaz sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2011;25:150-6.
7. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:331-4.
8. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, Öksüz Ş, Daniş A. Hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2014;28:94-9.

9. CLSI. *Clinical and Laboratory Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentyfifth Informational Supplement. Document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.*
10. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. Erişim Tarihi: 1 Ekim 2018. Available from: <http://www.eucast.org>*
11. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. *Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. Clin Infect Dis 2008;46:1121-2.*
12. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. *Antibacterial-Resistant Pseudomonas aeruginosa: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. Clin Microbiol Rev 2009;22:582-610.*
13. *European Centre for Disease Prevention and Control. Erişim Tarihi: 1 Ağustos 2018. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/last-line-antibiotics-are-failing>.*
14. Tschudin-Sutter S, Fosse N, Frei R, Widmer AF. *Combination therapy for treatment of Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections. PLoS ONE 2018;13:e0203295.*
15. McCarthy KL, Paterson DL. *Long-term mortality following Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection. J Hosp Infect 2017;95:292-9.*
16. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. *Pseudomonas aeruginosa Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome, Clin Infect Dis 2003;37:745-51.*
17. Varışlı AY, Aksoy A, Baran I, Aksu N. *Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci. Turk Hij Den Biyol Derg 2017;74:229-36.*
18. Çiftçi Hİ, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındiş M. *Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35:98-102.*
19. Arabacı F, Oldaçay M. *Yoğun bakım servisinde yatan hastalardan izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci ve metallobeta-laktamaz oranlarının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2010;40:37-40.*
20. Tozlu Keten D, Güzel Tuçcan Ö, Dizbay M, Arman D. *Nozokomiyal Pseudomonas aeruginosa izolatlarında doripenemin diğer karbapenemlerle in-vitro karşılaştırmalı etkinliği. ANKEM Derg 2010;24:71-5.*
21. Karakeçe E, Terzi HA, Çiftçi İH. *Pseudomonas aeruginosa izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Derg 2014;29:20-3.*
22. Aktaş E, Terzi HA, Külah C, Cömert F. *Pseudomonas aeruginosa izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: Çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık. ANKEM Derg 2010;24:188-92.*
23. Ekincioglu P, Perçin D. *Klinik Pseudomonas aeruginosa İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılık Durumu. Sağlık Bilimleri Derg 2013;22:141-9.*
24. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, Öksüz Ş, Daniş A. *Hastane enfeksiyonu etkeni olan Pseudomonas aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. ANKEM Derg 2014;28:94-9.*
25. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. *Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). Diagn Microbiol Infect Dis 2009;65:331-4.*
26. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu AC. *GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotik direnç durumları. Gülhane Tıp Derg 2011;53:119-22.*
27. Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. *Kan kültürlerinde üreyen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotik direnç profili. İnfeksiyon Derg 2009;23:47-50.*
28. Tümer S, Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A. *Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Pseudomonas aeruginosa Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. ANKEM Derg 2015;29:99-104.*
29. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. *Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989;87:540-6.*
30. Nakamura A, Hosoda M, Kato T, Yamada Y, Itoh M, Kanazawa K, et al. *Combined effects of meropenem and aminoglycosides on Pseudomonas aeruginosa in vitro. J Antimicrob Chemother 2000;46:901-4.*
31. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu AC. *GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotik direnç durumları. Gülhane Tıp Derg 2011;53:119-22.*
32. Çelik C, Gözel MG, Uysal B, Bakıcı MZ, Gültürk Esra. *Kan Akımı İnfeksiyonlarından İzole Edilen Pseudomonas aeruginosa'da Antimikrobiyal Direnç. Klimik Derg 2013;26:108-12.*
33. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, Weshnowski B, Vashisht R, Tailor F, et al. *Antimicrobial resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1430-7.*
34. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doyamaz M, et al. *Evolution of antimicrobial resistance among Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae in Brooklyn, NY. J Antimicrob Chemother 2007;60:78-82.*
35. Ekincioglu P, Perçin D. *Klinik Pseudomonas aeruginosa izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu. Sağlık Bilimleri Derg 2013;22:141-9.*
36. Güven Ö, Ünver D, Özdemir S, Gönüllü N, Küçükbasmacı Ö, Altaş K. *Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları ve betalaktam direnç fenotipleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008;38:112-6.*
37. Taşbent FE, Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. *Çeşitli klinik örneklerden izole edilen pseudomonas türlerinin antibiyotiklere direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2013;43:138-43.*

38. Demirdağ K, Cabalak M, Özgüler M. Yoğun bakımda izole edilen *Pseudomonas spp.* suşlarında metallo-beta-laktamaz sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2011;25:150-6.
39. Martis N, Leroy S, Blanc V. Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: a narrative review for the clinician. *J Infect* 2014;69:1-12.
40. Starnes MJ, Brown CV, Morales IR. Evolving pathogens in the surgical intensive care unit: A 6-year experience. *J Crit Care* 2008;23:507-12.
41. Goossens H. Susceptibility of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:980-3.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Hümevra TAŞKIN KAFA

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sivas-Türkiye

E-posta: ahtaskin@cumhuriyet.edu.tr