



Intra-abdominal İnfeksiyonlarda Sekonder ve Tersiyer Peritonit Etkeni Olan Gram-Negatif Bakterilerin Moleküler Olarak Tiplendirilmesi

Molecular Typing of Gram-Negative Bacteria Causing Seconder and Tertiary Peritonitis in Intra-abdominal Infections

Tülay KANDEMİR¹(iD), Toğrul NAĞIYEV¹(iD), A. Seza İNAL²(iD), Filiz KİBAR¹(iD), Abdullah ÜLKÜ³(iD), Orçun YALAV³(iD), Ali ÜÇKAYABAŞI¹(iD), Fatih KÖKSAL¹(iD)

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Cite this article as: Kandemir T, Nağıyev T, İnal AS, Kibar F, Ülkü A, Yalav O ve ark. İntro-abdominal infeksiyonlarda sekonder ve tersiyer peritonit etkeni olan gram-negatif bakterilerin moleküler olarak tiplendirilmesi. FLORA 2022;27(3):473-83.

ÖZ

Giriş: Komplike cerrahi uygulanması sebebiyle görülen ağır abdominal sepsis olgularında kaynak kontrolü ile birlikte erken ve etkili antimikrobiyal tedavi hayat kurtarıcıdır. Bu çalışmada hastanemizde intra-abdominal infeksiyonlu hastalardan sekonder ve tersiyer peritonit etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnç paternlerinin tespiti ve aralarındaki filogenetik ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesinin Genel Cerrahi Servisinde ve Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde sekonder ve tersiyer peritonit klinik tanısı ile yatarak takip edilen ardışık hastalar iki grup halinde incelendi. Birinci grubu başka bir hastanede, ikinci grubu ise hastanemizde opere edilen hastalar oluşturdu. İzolatların tür düzeyinde identifikasyonu ve antibiyotik direnç paternlerinin tespiti VITEK-2 otomatize sistemle yapıldı. Suşlar arasındaki akrabalık ilişkisi Pulsed-Field Gel Elektroforezi (PFGE) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Birinci grupta 11, ikinci grupta 21 olmak üzere toplam 32 gram-negatif suşun 20'si *Escherichia coli*, altısı *Klebsiella pneumoniae*, üçü *Pseudomonas aeruginosa*, biri *Proteus mirabilis*, biri *Acinetobacter baumannii* ve biri *Achromobacter xylosoxidans* olarak belirlendi. PFGE yöntemi ile, izolatlarımız arasında önemli bir klonal ilişkinin bulunmadığı gözlemlendi. *E. coli* izolatlarının %75.0'nun, *K. pneumoniae* izolatlarının ise %33.3'ünün genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ürettiği tespit edildi. Ancak, birinci gruptaki hastalarımızda hastaneye yatışlarından itibaren herhangi bir antimikrobiyal direnç gelişmedi.

Sonuç: Ülkemizde peritonit etkeni gram-negatif bakterilerin klonal ilişkisinin PFGE yöntemi ile ilk kez araştırıldığı çalışmamızın, bu bakterilerle ilgili uzun süreli moleküler süveyans çalışmalarının hastane infeksiyonlarının kontrolündeki rolünü göstermesi açısından gerekli olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci; Gram-negatif bakteriler; İntro-abdominal infeksiyon; Peritonit; Pulsed field gel elektroforezi (PFGE)

ABSTRACT

Molecular Typing of Gram-Negative Bacteria Causing Secunder and Tertiary Peritonitis in Intra-abdominal Infections

Tülay KANDEMİR¹, Toğrul NAĞIYEV¹, A. Seza İNAL², Filiz KİBAR¹, Abdullah ÜLKÜ³, Orçun YALAV³, Ali ÜÇKAYABAŞI¹, Fatih KÖKSAL¹

¹ Department of Medical Microbiology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye

³ Department of General Surgery, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye

Introduction: Early and effective antimicrobial treatment together with source control is life-saving in severe abdominal sepsis cases seen due to complicated surgery. In this study, we aimed to detect the antibiotic resistance patterns of gram-negative bacteria isolated as causative agents of secondary and tertiary peritonitis from patients with intra-abdominal infection in our hospital and determine the phylogenetic relationship between them.

Materials and Methods: Consecutive patients hospitalised in the General Surgery Clinic and Surgical Intensive Care Unit of Çukurova University Balcalı Hospital wing to clinical diagnosis of secondary and tertiary peritonitis were investigated in two different groups. While the first group included patients operated on in other hospitals, the second group included patients operated on in our hospital. Species-level identification and antibiotic resistance patterns of the isolates were carried out using the VITEK-2 automated system. The relationship between the strains was determined by the pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) method.

Results: Among the total of 32 gram-negative strains, 11 were in the first group and 21 in the second group, isolated from patients that were diagnosed with peritonitis 20 *Escherichia coli*, six *Klebsiella pneumoniae*, three *Pseudomonas aeruginosa*, one *Proteus mirabilis*, one *Acinetobacter baumannii*, and one *Achromobacter xylosoxidans* isolates have been identified. No significant clonal relationship between our isolates was observed by the PFGE method. The 75.0% of *E. coli* isolates and 33.3% of *K. pneumoniae* isolates were determined to produce extended-spectrum beta-lactamase (ESBL). However, no antimicrobial resistance was developed in our patients in the first group since their hospitalisation.

Conclusion: Our study, in which the clonal relationship of gram-negative bacteria causing peritonitis was investigated for the first time in our country, was thought to be necessary to demonstrate the role of long-term molecular surveillance studies on these bacteria in the control of nosocomial infections.

Key Words: Antibiotic resistance; Gram-negative bacteria; Intra-abdominal infection; Peritonitis; Pulsed field gel electrophoresis (PFGE)

GİRİŞ

Peritonit başta olmak üzere intra-abdominal enfeksiyonlar özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde genel olarak tedavisi en zor enfeksiyonlardandır. Antimikrobiyal direnç, risk faktörü bulunmayan toplum kökenli intra-abdominal enfeksiyonlarda önemli bir sorun değil iken, hastane kökenli enfeksiyonlarda yüksek mortalite oranlarına yol açmaktadır. Peritonitin en yaygın formu olan sekonder peritonit genellikle bir organ enfeksiyonu, bağırsak perforasyonu, iç organ boşluklarının perforasyonu ya da ameliyat sonrası gelişen komplike intra-abdominal enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Tersiyer peritonit primer ya da sekonder peritonitin tedavisi yapıldıktan sonra enfeksiyonun yeniden tekrar etmesi ya da kalıcı olması şeklinde gelişir.

Genellikle polimikrobiyal olan bu enfeksiyonlarda daha dirençli gram-negatif bakteriler önemli rol oynamaktadır^[1-7]. Antimikrobiyal tedavinin ilk aşamalarında geniş spektrumlu antibiyotikler ampirik olarak seçilir. En uygun ampirik antibiyotik seçimini sağlamak için hekimlerin bakterilerin bölgesel dağılımlarını ve özelliklerini anlamaları gereklidir^[8-10]. Bu enfeksiyonlarda kaynak kontrolünün yapılmaması ve erken ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanmaması mortalitenin ve sıklıkla kötü prognoza sahip morbiditenin önemli sebepleridir^[11]. Bu sebeple gelişmiş sürveyans sistemleri ile etken mikroorganizmaların direnç paternlerinin belirlenerek doğru tedavinin yapılması, direnç gelişiminin önlenmesi ve kontrolü tedavide önemlidir^[12]. Abdominal sepsis tablosu

gelişen hastalarda kaynak kontrolü ile birlikte erken ve etkili antimikrobiyal tedavinin hayat kurtarıcı olduğu ortaya konmuş ve uluslararası kabul görmüş kılavuzlarda öneri olarak yer almıştır^[13].

Hastanemizde de altta yatan hastalıkları fazla olan hasta grubunda cerrahi uygulanması yanı sıra komplike ameliyatların gerçekleştirilmesi sebebiyle ağır abdominal sepsis olguları görülmektedir. Hastanemizde tedavi edilmekte olan dahili ve cerrahi hastalarda etken olan mikroorganizmaların birçok ilaca dirençli olmaları, bu hastaların zaman zaman taburcu olmasını önleyen yeni dirençli mikroorganizmalarla tekrar infekte olması, etken mikroorganizmaların bazen bir antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere dirençli olması hastalarımızın beklenenden uzun süre yatırılmasına, bazen taburcu olduktan sonra abdominal sepsis tanısı ile hastanemize yeniden yatırılmasına yol açmakta, hatta hastalarımızın hayatını tehdit eden ve mortal seyreden ağır infeksiyonlara neden olmaktadır.

Bu sebeplerle çalışmamızda, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Genel Cerrahi Servisi ve Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde toplum kökenli veya hastane kökenli intra-abdominal infeksiyon tanısı ile takip edilen, opere edilmiş olan hastalardan sekonder ve tersiyer peritonit etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakterilerin direnç paternlerinin tespitini ve aralarındaki filogenetik ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Sekonder ve Tersiyer Peritonit Tanısı Alan Hastalardan Örnek Toplanması

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde ve Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde 9 Ekim 2014-23 Aralık 2014 tarihleri arasında kalan iki buçuk aylık süre içerisinde sekonder ve tersiyer peritonit klinik tanısı ile yatarak takip edilen toplam 21 ardışık hasta iki grup halinde incelendi. Başka bir hastanede opere edildikten sonra hastanemize yatırılan altı hasta birinci gruba, hastanemizde opere edilen 15 hasta ise ikinci gruba dahil edildi. Hastanemiz dışındaki sağlık merkezlerinde peritonit tanısı ile takip edilip hastanemize sevk edilen birinci grup hastalardan yattıkları ilk gün, tedaviye rağmen 3-7 gün içinde iyileşme olmadığı durumda ikinci

ve üçüncü defa örnek alındı. İkinci grupta ise operasyon sonrasında hastaneye yatışlarını takiben 48 saat geçtikten sonra intra-abdominal infeksiyon gelişen hastalardan örnek alındı. Tedaviye rağmen 3-7 gün içinde durumunda iyileşme olmayan hastalardan ikinci ve üçüncü defa aynı şekilde örnek alındı. Hastalardan alınan çeşitli bu klinik örneklerden (kan, apse, pü, dren ucu, periton sıvısı) izole edilen gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnç paternleri ve tiplendirilmesi yapıldı.

İdentifikasyon ve Antibiyotik Direnç Paternlerinin Tespiti

Kan kültür şişelerinde gelen kan örnekleri, kanlı, McConkey ve PVX (çikolatası agar) besiyerlerine, diğer klinik örnekler ise kanlı agar ve McConkey agar besiyerine ekimi yapıp bir gece inkübe edildi. Besiyerlerine yapılan bütün bu ekimlerden sonra örnekler etüvde 37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Üreme sonrasında mikroskopik inceleme ile gram-negatif olarak tespit edilen izolatlardan 0.5 MacFarland bulanıklık derecesinde süspansiyonlar hazırlanarak tür identifikasyonları ve antibiyotik duyarlılıklarının tespiti için VITEK 2 (BioMerieux, Durham, North Carolina, Amerika Birleşik Devletleri) otomatize sisteminde kullanıcı talimatları doğrultusunda incelendi. Antibiyotik duyarlılık testlerinin (ADT) sonuçları kısıtlı antibiyogram şeklinde alındı.

Klonal İlişkinin Pulsed-Field Gel Elektroferez (PFGE) Yöntemi ile Belirlenmesi

İzolatlar arasındaki klonal ilişkinin araştırılması ve izolatların moleküler tiplendirilmesinin yapılması için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında PFGE yöntemi kullanıldı^[14]. *K. pneumoniae* ve *E. coli* için *Xba*I, *P. aeruginosa* için ise *Spe*I enzimleri kullanıldı. CHEF-DR II sisteminde (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belçika) elektroferez işlemi *E. coli* ve *K. pneumoniae* için switch zamanı: 5-30 sn, 20 saat, 6V/cm, 12°C, 0.5 x TBE; *P. aeruginosa* için iki blok halinde, switch zamanı I= 5-45 sn, 20 saat, 6V/cm, 12°C; switch zamanı II= 30-45 sn, 6 saat, 6V/cm, 12°C, 0.5 x TBE olacak şekilde tamamlandıktan sonra 5 µg/mL etidyum bromürle boyandı ve Gel

Logic 1500 Imaging System (Kodak Company, NY, ABD) kullanılarak DNA bantları görüntülendi.

PFGE Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Elde edilen PFGE bant profillerinin, Gel Compar II version 5.1 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belçika) yazılım programı kullanılarak, *Unweighted Pair Group Method with Mathematical Averaging* (UPGMA) yöntemi ile dendrogramı oluşturuldu. Suşlar arasındaki ilişki bantlara dayalı "Dice" benzerlik katsayısına göre, bant ve profil toleransı %1.5 alınarak hesaplandı^[15,16]. %80 bant benzerliği olan suşlar klonal ilişkili bir küme olarak değerlendirildi ve kümeler büyük harf (A, B, C vs.) ile isimlendirildi^[17].

BULGULAR

Sekonder ve tersiyer peritoniti olan 8'i (%38.1) kadın, 13'ü (%61.9) erkek ve yaş ortalaması 53.5 ± 15.01 (min= 18, maks= 76) olan toplam 21 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan alınan klinik örneklerden, birinci gruptaki altı hastada 11, ikinci gruptaki 15 hastada 21 olmak üzere toplam 32 gram-negatif bakteri suşu izole edildi. Bu klinik örneklerin 11'i (%34.4) pü, 14'ü (%43.8) apse, 3'ü (%9.4) dren ucu ve 4'ünü (%12.5) kan, periton sıvısı, pü ve kan, apse ve periton sıvısı kültüründe üredi. VITEK-2 otomatize sistemi ile fenotipik identifikasyon sonucunda bu izolatlardan 20'si (%62.5) *E. coli*, altısı (%18.8) *K. pneumoniae*, üçü (%9.4) *P. aeruginosa*, birer tanesi (%3.1) de *P. mirabilis*, *A. baumannii* ve *A. xylosoxidans* olarak tanımlandı (Tablo 1).

VITEK-2 cihazı ile yapılan ADT sonuçlarına göre 20 *E. coli* izolatından 15 (%75.0)'i, altı *K. pneumoniae* izolatından ise iki (%33.3)'si GSBL pozitif olarak bulundu (Tablo 1 ve Tablo 2).

Peritonit etkeni olarak izole edilen bu suşlar arasındaki filogenetik ilişkinin PFGE yöntemi ile incelenmesi sonucunda 20 *E. coli* izolatımızdan 18'i 12 küme (A-L) içerisinde gruplandırıldı (Şekil 2), ikisi ise kontaminasyon sebebiyle değerlendirilemedi. Altı *K. pneumoniae* izolatı beş küme (A-E) içerisinde gruplandırılırken (Şekil 3), üç *P. aeruginosa* izolatı arasında benzerlik bulunamadı (Şekil 4). Sonuç olarak, 32 izolatımız arasında klonal bir ilişki tespit edilmedi. İzolatların tamamının kolistine karşı duyarlı olduğu buna

karşılık en yüksek direncin %78.1 (25/32) oranında ampisiline karşı olduğu tespit edildi. Diğer antibiyotiklere karşı direnç oranlarının trimetoprim-sülfametaksazole %68.8 (22/32), seftriakson ve sefuroksime %65.6 (21/32), amoksisilin-klavulanik asit ve siprofloksasine %46.9 (15/32), sefepim ve seftazidime %43.8 (14/32), piperasilin-tazobaktama %34.4 (11/32), sefoksitine %15.6 (5/32), gentamisine %28.1 (9/32), amikasin %9.4 (3/32), ertapeneme %18.8 (6/32), imipeneme %15.6 (5/32) ve meropeneme %9.4 (3/32) olduğu görüldü (Tablo 2).

Ancak, peritonit tanısı ile birinci grup iki hastadan ve ikinci grup bir hastadan farkı zamanlarda izole edilen *E. coli* suşları arasında ve birinci grup bir hastadan farklı zamanlarda izole edilen *K. pneumoniae* suşları arasında %100 benzerlik tespit edildi. Bu sonuca göre, birinci grup hastalarımızı oluşturan altı hastadan hastanemize yatırıldıkları zaman ilk örnek alınımından sonra, iyileşme olmadığı için üç hastadan ikinci kez örnek alındı. Bu üç hastanın ikisinden direnç paternleri de aynı olan suşlar (bir numaralı hastadan izole edilen *E. coli* 01 ve 02 ile iki numaralı hastadan izole edilen *K. pneumoniae* 03 ve 11 izolatları) izole edildi. Üçüncü hastadan (on iki numaralı hasta) ise alınan ilk örnekten *E. coli*, ikinci örnekten ise aynı *E. coli* ile beraber bütün antibiyotiklere duyarlı *K. pneumoniae* izole edildi. (Tablo 1, Şekil 2-4). Bu sonuç, birinci grup hastaların hiçbirinde hastanemize yatışlarından sonra herhangi bir antimikrobiyal direnç gelişmediğini göstermektedir.

TARTIŞMA

İntra-abdominal infeksiyonlar özellikle az gelişmiş ülkelerde genel olarak cerrahlar açısından tedavisi en zor infeksiyonlardan biridir^[1,18]. Komplike intra-abdominal infeksiyonlardaki mortalite oranı son yüzyılda %90'lara ulaşırken bu oran bugün agresif cerrahi yöntemler, yoğun bakım tedavileri ve çok çeşitli antibiyotiklerin bulunmasıyla %25'in altına düşmüştür. Yine de komplike intra-abdominal infeksiyonlar mortalite ve morbidite oranlarıyla pnömoniden sonra ikinci sıradadır^[3,19-23]. Yoğun bakım üniteleri hastane kökenli infeksiyonların en çok görüldüğü bölümlerdir. Çiftçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *A. baumannii*

Tablo 1. Peritonitli 21 hastadan izole edilen 32 gram-negatif bakterinin dağılımı

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanı*	Örnek Tipi**	Örnek Tarihi	Hasta Grubu	İzolat	PFGE Tipi***	GSBL
1	64	Kadın	SP	püy	09.10.2014	1	<i>E. coli 01</i>	F1	-
1	64	Kadın	SP	püy	14.10.2014	1	<i>E. coli 02</i>	F1	-
2	55	Kadın	SP	apse	10.10.2014	1	<i>K. pneumoniae 03</i>	C	+
2	55	Kadın	SP	apse	03.11.2014	1	<i>K. pneumoniae 11</i>	C	+
3	47	Erkek	TP	apse	10.10.2014	2	<i>E. coli 04</i>	G	+
4	45	Kadın	TP	püy	13.10.2014	2	<i>E. coli 05</i>	A2	+
5	62	Erkek	SP	apse	13.10.2014	2	<i>E. coli 07</i>	B	-
6	67	Erkek	SP	püy ve kan	17.10.2014	1	<i>E. coli 06</i>		+
6	67	Erkek	SP	püy	17.10.2014	1	<i>K. pneumoniae 06</i>	D	-
7	44	Erkek	SP	dren ucu	27.10.2014	2	<i>E. coli 10</i>	C1	+
7	44	Erkek	SP	püy	05.11.2014	2	<i>E. coli 13</i>	C1	+
7	44	Erkek	SP	dren ucu	27.10.2014	2	<i>P. aeruginosa 10</i>	A	
7	44	Erkek	SP	dren ucu	13.11.2014	2	<i>P. aeruginosa 15</i>	C	
8	68	Erkek	SP	apse	28.10.2014	2	<i>E. coli 08</i>	I	-
8	68	Erkek	SP	apse	28.10.2014	2	<i>P. aeruginosa 08</i>	B	
9	38	Erkek	SP	püy	28.10.2014	1	<i>E. coli 09</i>	C2	+
10	52	Erkek	SP	püy	04.11.2014	2	<i>E. coli 12</i>	A1	+
11	65	Erkek	SP	püy	11.11.2014	2	<i>E. coli 14</i>	F2	+
12	44	Erkek	SP	püy	16.11.2014	1	<i>E. coli 16</i>	E	+
12	44	Erkek	SP	apse	19.11.2014	1	<i>E. coli 17</i>	E	+
12	44	Erkek	SP	apse	19.11.2014	1	<i>K. pneumoniae 17</i>	A	-
13	18	Kadın	SP	apse	20.11.2014	2	<i>A. xylosoxidans 19</i>		
14	21	Kadın	SP	apse	22.11.2014	2	<i>E. coli 20</i>		+
15	61	Erkek	SP	kan	23.11.2014	2	<i>E. coli 18</i>	H	+
16	76	Erkek	SP	püy	28.11.2014	2	<i>E. coli 21</i>	K	+
17	52	Erkek	SP	püy	13.12.2014	1	<i>K. pneumoniae 22</i>	B	-
18	56	Kadın	SP	apse	15.12.2014	2	<i>E. coli 23</i>	D	-
18	56	Kadın	SP	apse	15.12.2014	2	<i>K. pneumoniae 23</i>	E	-
19	60	Kadın	TP	apse	21.12.2014	2	<i>A. baumannii 24</i>		
20	63	Erkek	SP	apse ve periton sıvısı	21.12.2014	2	<i>E. coli 25</i>	L	+
20	63	Erkek	SP	apse	21.12.2014	2	<i>P. mirabilis 25</i>		
21	65	Kadın	SP	periton sıvısı	23.12.2014	2	<i>E. coli 26</i>	J	+

*SP: Sekonder peritonit, TP: Tersiyer peritonit.

*PÜY: Pürülan akıntıdan sürüntü, APSE: Apse ponksiyonu.

***PFGE tipleri *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* için ayrı-ayrı belirlenmiştir. Değerlendirilmeyen sonuçların yeri tabloda boş bırakılmıştır.

Tablo 2. İzolatların PFGE ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları

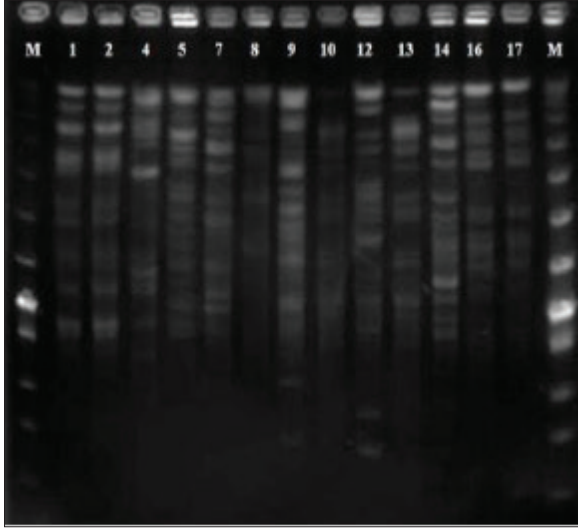
İzolat*	PFGE Sonucuna Göre Tip**	Antibiyotik Duyarlılık Test Sonuçları																								
		ESBL	Amikacin**	Amoxicillin-Clavulanic acid	Ampicillin	Ampicillin-Sulbactam	Azithromycin	Cefepime	Cefoperazone-Sulbactam	Cefoxitin	Cefotaxime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime	Cefuroxime Axetil	Ciprofloxacin	Colistin	Ertapenem	Gentamicin	Imipenem	Levofloxacin	Meropenem	Netilmicin	Piperacillin	Piperacillin-Tazobactam	Tetracycline
EC01	F1	-	S	R	R	-	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S			R		S
EC02	F1	-	S	R	R		S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S			R		S
EC04	G	+	I	I	R		R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S			I		R
EC05	A2	+	S	S	R		I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S			S		R
EC06		+	S	S	R			S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S			S		
EC07	B	-	S	R	R		R					R	R		S		R	S						R		R
EC08	I	-	S	R	R		S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S					S
EC09	C2	+	S	S	R		R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S			S		S
EC10	C1	+	S	R	R		R					R	R		R		R	R	I	I	I			R		R
EC12	A1	+	S	R	R		R					R	R		S		S	S	S	S	S			R		R
EC13	C1	+	S	R	R		R					R	R		R		R	R	I	I	I			R		R
EC14	F2	+	S	S	R		I	S	I	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S			S		S
EC16	E	+	S	S	R		I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S			S		S
EC17	E	+	S	S	R		I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S			S		S
EC18	H	+	S	R	I			S		I					S	S		S	S	S	S	S	R	S	R	S
EC20		+	S	I	R		I	R		R	R				R		S	R	S		S			S		R
EC21	K	+	S	R	R		R	S		R	R				R	S	S	S	S	S	S			I		R
EC23	D	-	I		R		R	R		R					R	S		S	R	R	I	I	R	R	R	S
EC25	L	+	I	R	R		I	S	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S			S		R
EC26	J	+	I	I	R		I	S		R	R				R		S	R	S	S	S			S		R
KP03	C	+	S	R	R		R					R	R		R		R	R	I	R				R		R
KP06	D	-	S	S	R								S					S								S
KP11	C	+	S	R	R		R					R	R		R	S	R	R	R	R	R			R		R
KP17	A	-	S		S		S	S		S					S	S		S	S	S	S	S	S	S	S	S
KP22	B	-	S	S	R		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S			I		R
KP23	E	-	R	R	R		R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S	R		I			R		R
PA08	B		R		R		I	I		I					R	S		R	R	R	I	R	R		R	R
PA10	A		S		R	R	I	I		R					S	S		S	S	S	S	S	R		R	R
PA15	C		S	R			S	S		S					S	S		S	S	S	S	S	S	S	R	R
AB24			R	R			R			R					R	S		R	R	R	R	S	R	R	R	S
PM25			S		S		S	S		S					S	R		S	I	S	S	S	R	S	R	R
AX19			R	R			R	R		R	R	S			R			R	S		S			S		R

*EC: *Escherichia coli*, KP: *Klebsiella pneumoniae*, PA: *Pseudomonas aeruginosa*, AB: *Acinetobacter baumannii*, PM: *Proteus mirabilis*, AX: *Achromobacter xylosoxidans*.

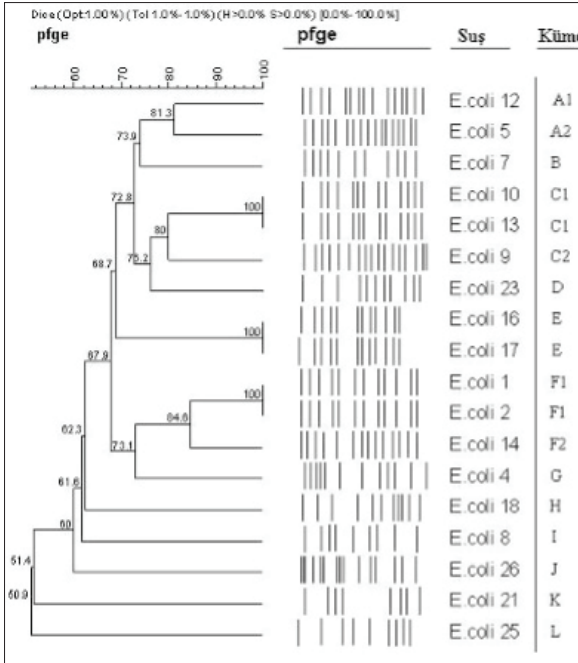
**PFGE tipleri *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* için ayrı-ayrı belirlenmiştir.

***R: Dirençli, I: Orta derecede duyarlı, S: Duyarlı.

Değerlendirilmeyen sonuçların yeri tabloda boş bırakılmıştır.

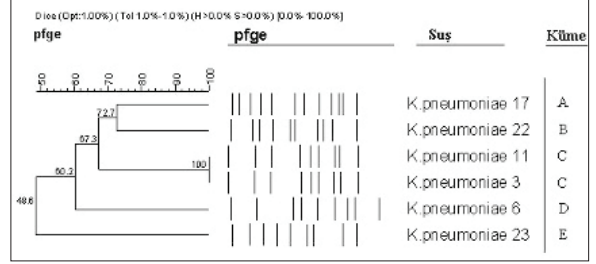


Şekil 1. Peritonit etkeni olan *E. coli* izolatlarının PFGE ile elde edilen jel görüntüsü M harfi ile lambda Ladder PFGE Markeri (New England Biolabs, Ipswich, MA, ABD), rakamlar ile de izolat numaraları gösterilmiştir.

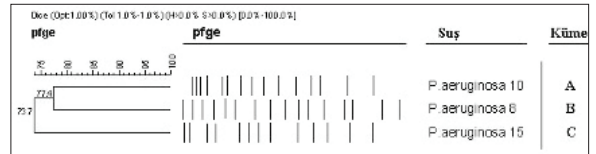


Şekil 2. Peritonit etkeni olan *E. coli* izolatlarının PFGE sonucunda elde edilen dendrogramı.

izolatlarının %90.3'ünden fazlası yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiştir^[24]. Bayraktar ve arkadaşları üç yıllık dönemde GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının oranının %23'ten %48'e, *K. pneumoniae* izolatlarının oranının %23'den %37'ye, yoğun bakım ünitelerinde ise



Şekil 3. Peritonit etkeni olan *K. pneumoniae* izolatlarının PFGE sonucunda elde edilen dendrogramı.



Şekil 4. Peritonit etkeni olan *P. aeruginosa* izolatlarının PFGE sonucunda elde edilen dendrogramı.

GSBL pozitif izolatların oranının %25'den %32'ye yükseldiğini tespit etmişlerdir^[25]. Çalışmamızda ise GSBL pozitifliğini %53.1 oranında tespit ettik. GSBL pozitif izolatların %88.2'sinin *E. coli*, % 11.8'inin *K. pneumoniae* izolatlarına ait olduğu görüldü. İntestinal mikrobiyotaya nonfermenter (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* gibi) bakterilerin ve *Enterobacteriaceae* familyası üyelerinin (*E. coli*, *K. pneumoniae* gibi) ana kaynağıdır. Bu bakterilerin tamamı yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar için patojendir. Bu gram-negatif basillerin antibiyotiklere direnci gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle de geniş spektrumlu sefalosporinlere direnci gelişmiştir. Bunun sebebi; GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ve AmpC sefalosporinazları yüksek seviyede üreten *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*'ların küresel olarak yaygınlaşmasıdır^[26-29]. Bu bakterilere karşı aktif beta laktam etkinliği devam eden en önemli antibiyotik karbapenemlerdir. Bu durum karbapenemlerin sadece tanısı konulmuş infeksiyonlar için değil; aynı zamanda hastane kaynaklı infeksiyonların ampirik tedavisinde de kullanılmasına yol açmıştır^[27]. Karbapenemlerin bu şekildeki kullanımı 1990'lardan sonra karbapem direncinin ortaya çıkmasına ve direncin artan bir şekilde devam etmesine sebep olmuştur. Karbapenem direnci bakterilerde dış membran permeabilitesinin selektif kaybıyla ya da karbapenemleri hidrolize eden enzimlerin varlığıyla gerçekleşir. Karbapeneme dirençli olan gram-negatif basiller aminoglikozidler, florokinolonlar

gibi diğer antibiyotik sınıflarına da dirençlidir. İmipenem dirençli gram-negatif basillerden dolayı gelişen yoğun bakım ünitesinde edinilen infeksiyonlarda morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir. Çalışmamızda en yüksek oranda direnç ampisiline karşı tespit edildi. Sefalosporinlerden üçüncü kuşak sefalosporinlere (seftazidim, seftriakson ve sefuroksim) en yüksek oranda direnç görülürken bunu dördüncü kuşak (sefepim) ve ikinci kuşak (sefoksitin) takip etmektedir. Karbapenem direncinin ise (ertapenem, imipenem, meropenem) tüm izolatların duyarlı olduğu kolistin dışında en düşük direnç oranına sahip olduğu tespit edildi. İntestinal mikrobiyaya, dirençli gram-negatif basillerin epidemiyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Birçok yoğun bakım ünitesinde infeksiyonların kaynağı intestinal yoldur^[30]. Çalışmamızda, peritonit etkeni olarak izole edilen suşların PFGE yöntemi ile incelenmesi sonucunda aralarında anlamlı sayılabilecek bir klonal ilişki tespit edilmedi. Ancak, peritonit tanısı ile üç hastadan farklı zamanlarda izole edilen *E. coli* suşları arasında ve bir hastadan farklı zamanlarda izole edilen *K. pneumoniae* suşları arasında %100 benzerlik tespit edildi. Ayrıca, birinci grup hastaların hiçbirinde hastanemize yatışlarından sonra herhangi bir direnç gelişmediği gösterilmiştir. Yeni standartlarda sınır değerler (breakpoint) aşağı çekilerek, üçüncü kuşak sefalosporin gibi antibiyotiklere direnç de tespit edilebildiğinden, rutin olarak GSBL saptanması önerilmemektedir. Bu durumda test sonuçları yorum yapmadan bildirilmelidir. Yani suş GSBL olsa bile, duyarlı olduğu sefalosporin sonucunun dirençli olarak bildirilmemesi önerilmektedir. Önceki yıllarda GSBL tespit edildiğinde yorum yapılarak sefalosporinlere, penisilinlere ve aztreonama dirençli olarak veriliyordu. 2017 yılında yayınlanan CLSI kriterlerine göre GSBL tespit edilse bile beta-laktam antibiyotikler klinik olarak kullanılabilir. Ayrıca, CLSI ve EUCAST kriterlerine göre rutin uygulamada GSBL belirlenmesine gerek olmadığı, GSBL'nin epidemiyolojik incelemelerde araştırılması ya da infeksiyon kontrolü amacıyla tanımlanması önerilmiştir^[21,31].

Sekonder peritonitlerin sebep olduğu intra-abdominal infeksiyonlar bağırsakların nekrozu, inflamasyonu, tıkanması ya da travma sonucu

meydana gelen perforasyonla ve bunun sonucunda intestinal mikrobiyatadaki mikroorganizmaların abdominal kaviteye geçmesi ile oluşur. İntestinal mikrobiyatada 400'den fazla tür ve alt tür bulunmaktadır. Mide, duodenum ve jejunum proksimalinde mikroorganizma sayısı 10^4 organizma/gr iken; distal ileumda bu sayı 10^8 organizma/gr'dır. Kolonda ise bu sayı 10^{11} 'e ulaşır. Gastrointestinal mikrobiyatada distale doğru ilerledikçe mikroorganizmanın hem çeşitliliği hem de sayısı artar. Mikrobiyatayı bilmek sekonder peritonite sebep olabilecek mikroorganizmaya göre uygulanacak ampirik tedavi için önemlidir^[22]. Sekonder peritonit, enterik mikrobiyata kaynaklı gram-negatif basillerin baskın olduğu polimikrobiyal özellik taşır^[23]. Bu etkenlerin direnç paternlerini değerlendiren bir çalışmada, 31 ülkedeki 76 merkezden intra-abdominal infeksiyonu olan 5204 hastada etken olarak 5476 aerobik ve fakültatif anaerobik gram-negatif basil izole edilmiştir. Araştırmacılar, etken gram-negatiflerin %86'sını enterobakterilerin oluşturduğunu, enterobakterilerin de %73'ünü *E. coli* (%48), *Klebsiella* spp. (%16) ve *Enterobacter* spp. (%9) izolatlarının oluşturduğunu, en yaygın izole edilen diğer gram-negatifin ise *P. aeruginosa* (%10) olduğunu saptamış, bu etken mikroorganizmaların duyarlılıklarının florokinolonlara ve β -laktam antibiyotiklere karşı azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda sekonder ve tersiyer peritonit tanısı almış hastalardan izole ettiğimiz gram-negatif bakterilerin %84.4'ünü enterobakteriler, %15.6'sını non-fermentatif bakteriler (*P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*) oluşturmaktadır. Enterobakteriler içinde en yüksek oranda izole edilen *E. coli* (%74.1) izolatları olduğu bunu *K. pneumoniae* (%22.2) ve *P. mirabilis* (%3.7) izolatlarını takip ettiğini tespit ettik. Enterobakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı direncin yüksek olduğunu belirledik. Ayrıca, *Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)* 2002, 2003, 2004 ve 2005 verilerine göre intra-abdominal infeksiyonlardan izole edilen gram-negatiflerin çoğunluğunu enterobakterilerin oluşturduğu, enterobakteriler içinde de prevalansı en yüksek olan türlerin sırasıyla *E. coli* ve *Klebsiella* spp. olduğu bildirilmiştir^[32].

Yapılan bir çalışmada 115 hastadan alınan peritoneal sıvıdan toplam 224 mikroorganizma

izole edilmiştir. Bu da her hastadan yaklaşık iki mikroorganizmanın izole edildiğini gösterir. İzole edilen 224 mikroorganizmanın 112 tanesi yani %45.9'u aerob gram-negatif bakteridir. Gram-negatif bakterilerin de %50'sini *E. coli*, %15'ini *Enterobacter* spp., %11'ini *Pseudomonas* spp., %6'sını *Klebsiella* spp., %3'ünü *Proteus* spp. ve geri kalanını diğer aerob gram-negatif bakterilerin oluşturduğu bildirilmiştir^[22]. Çalışmamızda da bu oranlara benzer şekilde 32 gram-negatif bakteri izolatının %62.5'ini *E. coli*, %18.8'ini *K. pneumoniae*, %3.1'ini *P. mirabilis*, %9.4'ünü *P. aeruginosa*, %3.1'ini *A. xylosoxidans* ve %3.1'ini *A. baumannii* oluşturmaktadır. Bu suşların klonal ilişkileri olup olmadığını araştırmak için yapılan PFGE analizi sonucunda hastalarımızdaki birinci grup hastalardan izole edilen etken mikroorganizmaların hastanemizden kaynaklanmadığı, bu hastalar için patojen mikroorganizmaların hastaların opere edildikleri ilk merkezden kazanılmış olabileceği düşünüldü. Ayrıca, Stiefel ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalar sonucunda bağırsağın normal mikrobiyatasında bulunan bakterilerin, hatta dirençli *E. coli* ve *B. fragilis* gibi mikroorganizmaların, vankomisine dirençli enterokokların (VRE) ve *Clostridium difficile* gibi patojenlerin bağırsaktaki kolonizasyonuna engel olduğunu göstermişlerdir^[33].

Çalışmamızı kısıtlayan önemli faktörler araştırmamızın iki buçuk aylık kısa bir zaman aralığını kapsaması sebebiyle örnek sayısının düşük olması ve tarihinin güncel olmamasıdır. Ancak, yaptığımız literatür taramasına göre çalışmamız ülkemizde peritonit etkeni gram-negatif bakterilerin klonal ilişkisinin PFGE yöntemi ile araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu sebeple çalışmamızın bu konuda yapılacak sürveyans çalışmalarına veri sağlama açısından güncelliğini koruduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, izolatlarımız arasında klonal ilişki görülmediği, birinci grup hastalarda hastanemize yatıştan itibaren herhangi bir antimikrobiyal direnç gelişmediği, dolayısıyla bu iki buçuk aylık kısa süreli çalışmamız sonucunda hastalar arasında bir yayılım söz konusu olmadığı gözlemlendi. Bu durum ilgili servis ve yoğun bakım ünitesi ile ameliyathanedeki hijyen şartlarının ve ameliyat tekniklerinin iyileştirilmesi ile ilişkilendirilebilir. Bu

da çalışmamızın gram-negatif bakterilerle ilgili uzun süreli moleküler sürveyans çalışmalarına ışık tutarak hastane infeksiyonlarının kontrolüne önemli katkı sağlayacağını göstermektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 4, Tarih: 07.03.2014).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: TK, TN, ASİ

Analiz/Yorum: TK, TN, ASİ, FK

Veri sağlama: TK, TN, ASİ, FK, AÜ, OY, FK

Yazım: TK, TN, AÜ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: TK, TN, ASİ, FK, AÜ, OY, AÜ, FK

Onaylama: TK, TN, ASİ, FK, AÜ, OY, AÜ, FK

KAYNAKLAR

1. Schein M. Surgical management of intra-abdominal infection: Is there any evidence. *Langenbeck's Arch Surg* 2002;387(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s00423-002-0276-z>
2. Marques HS, Araújo GRL, da Silva FAF, de Brito BB, Versiani PVD, Caires JS, et al. Tertiary peritonitis: A disease that should not be ignored. *World J Clin Cases* 2021;9(10):2160-9. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i10.2160>
3. Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-abdominal infections. *Surg Clin N Am* 89 2009;421-37. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2008.12.001>
4. Pieracci FM, Barie PS. Intra-abdominal infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:440-9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32825a6720>
5. Jang JY, Lee SH, Shim H, Choi JY, Yong D, Lee JG. Epidemiology and microbiology of secondary peritonitis caused by viscus perforation: A single-center retrospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16(4):436-42. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.148>
6. Ordoñez CA, Puyana JC. Management of peritonitis in the critically ill patient. *Surg Clin North Am* 2006;86(6):1323-49. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2006.09.006>
7. Herzog T, Chromik AM, Uhl W. Treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of multi-drug resistant bacteria. *Eur J Med Res* 2010;15(12):525-32. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-12-525>

8. Lee K, Lee MA, Lee CH, Lee J, Roh KH, Kim S, et al. Increase of ceftazidime- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae* and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: Analysis of KONSAR study data from 2005 and 2007. *Yonsei Med J* 2010;51(6):901-11. <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.901>
9. Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, et al. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR Study 2009. *Yonsei Med J* 2011;52(5):793-802. <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.5.793>
10. Grotelüschen R, Heidelmann LM, Lütgehetmann M, Melling N, Reeh M, Ghadban T, et al. Antibiotic sensitivity in correlation to the origin of secondary peritonitis: A single center analysis. *Sci Rep* 2020;10:18588. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73356-x>
11. Scott LJ. Eravacycline: A review in complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 2019;79:315-24. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01067-3>
12. Tatman Otkun M. Sürveyans çalışmalarında mikrobiyoloji laboratuvarına düşen görevler nelerdir? Akış şeması ve kriterleri nelerdir? Salgın halinde görevleri nelerdir? 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi-2005.
13. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infections in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64. <https://doi.org/10.1086/649554>
14. Durmaz R, Otlu B, Koksall F, Hosoglu S, Ozturk R, Ersoy Y, et al. The optimization of rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for typing of *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *Jpn J Infect Dis* 2009;62(5):372-7.
15. Mulvey MR, Chui L, Ismail J, Louie L, Murphy C, Chang N, et al. Development of a Canadian standardized protocol for subtyping methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3481-85. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3481-3485.2001>
16. Seifert H, Dolzani L, Bressan R, van der Reijden T, van Strijen B, Stefanik D, et al. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4328-35. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4328-4335.2005>
17. Struelens MJ, Deplano A, Godard C, Maes N, Serruys E. Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1992;30(10):2599-605. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.10.2599-2605.1992>
18. Sartelli M, Fausto Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA. Management of intra-abdominal infections: Recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg* 2017;12:22. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0132-7>
19. Marshall JC. Intra-abdominal infections. *Microbes Infect* 2004;6(11):1015-25. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.05.017>
20. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, Van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe preliminary data from the first three months of the CIAO Study. *World J Emerg Surg* 2012;7:15. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-7-15>
21. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
22. Seguin P, Yannick Fe'dun, Bruno Laviolle, Nicolas Nesseler, Pierre-Yves Donnio, Yannick alle'dant. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:342-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp439>
23. İnal AS. Sekonder ve tersiyer peritonitler. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2014;7(1):6-18.
24. Çiftçi İH, Aşık G, Karakeçe E, Öksüz L, Yağcı S, Sesli Çetin E, et al. Distribution of blaOXA genes in *Acinetobacter baumannii* strains: A multicenter study. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):592-602. <https://doi.org/10.5578/mb.6388>
25. Bayraktar B, Pelit S, Bulut ME, Aktaş E. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kan dolaşımı enfeksiyonlarında antibiyotik direnç oranlarının yıllar içindeki değişimi. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2019;53(1):70-5
26. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)
27. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: Secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14:R113. <https://doi.org/10.1186/cc9062>
28. Teklu DS, Negeri AA, Legese MH, Bedada TL, Woldemariam HK, Tullu KD. Extended-spectrum beta-lactamase production and multi-drug resistance among Enterobacteriaceae isolated in Addis Ababa, Ethiopia. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8,39. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0488-4>
29. Abdelrahman DN, Taha AA, Dafaallah MM, Mohammed AA, M. El Hussein ARM, Hashim AI, et al. β -lactamases (bla TEM, bla SHV, bla CTXM-1, bla VEB, bla OXA-1) and class C β -lactamases gene frequency in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from various clinical specimens in Khartoum State, Sudan: A cross sectional study [version 3; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2021;9:774. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24818.3>
30. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(3):1488-95. <https://doi.org/10.1128/AAC.01823-12>

31. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021.*
32. *Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Rossi F, Bochicchio GV, Gallagher G, et al. Aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). Surgical Infections 2009;99-104. <https://doi.org/10.1089/sur.2008.0020>*
33. *Stiefel U, Nerandzic MM, Pultz MJ, Donskey CJ. Gastrointestinal colonization with a cephalosporinase-producing bacteroides species preserves colonization resistance against vancomycin-resistant enterococcus and Clostridium difficile in cephalosporin-treated mice. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(8):4535-42. <https://doi.org/10.1128/AAC.02782-14>*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tülay KANDEMİR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adana-Türkiye

E-posta: tulay.kandemir@hotmail.com