



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PSEUDOMONAS AERUGINOSA KLİNİK

İZOLATLARININ

ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN VE DİRENÇ

GENLERİ SIKLIĞININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

DR. DÜRDANE GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. TUĞBA KULA ATİK

BALIKESİR

2025

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PSEUDOMONAS AERUGINOSA KLİNİK

İZOLATLARININ

ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN VE DİRENÇ

GENLERİ SIKLIĞININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

DR. DÜRDANE GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. TUĞBA KULA ATİK

BALIKESİR

2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile bana her konuda yol gösteren, tezimi hazırlama sürecinde deneyimlerini esirgemeyen, tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında katkıları bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Tuğba KULAATİK'e, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER'e, asistanlığım süresince emeği geçen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan tüm tekniker arkadaşlarıma, asistan arkadaşlarıma, asistanlık sürecimi birlikte keyifle eğlenerek geçirdiğim, bilgisinden çokça faydalandığım, zorlukları arkadaşlığı sayesinde daha kolay aştığım sevgili arkadaşım Nurefşan ERDİREN'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok emeği olan anneme, babama, kardeşlerime; daima yanımda olan, sevgisini ve desteğini bu zorlu süreçte üzerimde koşulsuz hissettiren sevgili eşim Muhammet'e ve yuvamızın mutluluk kaynağı canım kızım Elif'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
SİMGE VE KISALTMALAR.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ	V
ETİK KURUL ONAYI	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
2.1.1. Tarihçesi ve Sınıflandırması	4
2.1.2. Genel Mikrobiyolojik Özellikleri	5
2.1.3. Biyokimyasal Özellikleri	7
2.1.4. Patojenite ve Virülans Özellikleri.....	8
2.1.4.1. Flagella.....	10
2.1.4.2. Adhezinler	11
2.1.4.3. Pilus.....	11
2.1.4.4. Kapsül	12
2.1.4.5. Lipopolisakkarit	12
2.1.4.6. Alkalın Proteaz	13
2.1.4.7. Elastaz	13
2.1.4.8. Piyosiyanin.....	13
2.1.4.9. Piyoverdin	14

2.1.4.10. Hemolizinler.....	14
2.1.4.11. Ekzotoksin A	14
2.1.4.12. Tip 3 Sekresyon Sistemi.....	14
2.1.4.13. Biyofilm	16
2.1.4.14. Quorum Sensing.....	16
2.2. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Bulaş	18
2.3. Enfeksiyonları	20
2.3.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları	20
2.3.2. Bakteriyemi.....	20
2.3.3. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	21
2.3.4. Göz Enfeksiyonları	21
2.3.5. Kulak Enfeksiyonları	21
2.3.6. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	21
2.3.7. Endokardit.....	22
2.3.8. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	22
2.3.9. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları.....	22
2.3.10. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları.....	22
2.4. Laboratuvar Tanısı.....	23
2.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi.....	23
2.5.1. Beta-Laktam Grubu Antibiyotikler.....	24
2.5.1.1. Penisilinler	24
2.5.1.2. Sefalosporinler	24
2.5.1.3. Karbapenemler	25
2.5.1.4. Monobaktamlar	26

2.5.2. Aminoglikozidler	26
2.5.3. Kinolonlar	27
2.5.4. Kolistin.....	27
2.5.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enfeksiyonlarının Tedavisinde Yeni Kullanıma Giren Antibiyotikler	27
2.6. Antibiyotik Direnci.....	28
2.6.1. Aminoglikozidlere Direnç Mekanizmaları	29
2.6.2. Florokinolon Direnç Mekanizmaları	30
2.6.3. PBP'lerde Oluşan Değişiklikler ile Antibiyotiğin Hedefine Bağlanması Engellenmesi.....	30
2.6.4. Dış Membran Geçirgenliği ve Porin Kanalları	30
2.6.5. Beta-Laktam Direnç Mekanizmaları	32
2.6.5.1. Beta-Laktamazlar	33
2.6.5.1.1. AmpC Beta-Laktamaz	35
2.6.5.1.2. Sınıf A Karbenisilin Hidrolize Eden Beta-Laktamazlar	36
2.6.5.1.3. Sınıf A Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar.....	36
2.6.5.1.4. B Sınıfı Metallo-Beta-Laktamazlar	37
2.6.5.1.4.2. IMP Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar	38
2.6.5.1.4.3. NDM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar	38
2.6.5.1.4.4. SPM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar	38
2.6.5.1.4.5. GIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar.....	39
2.6.5.1.4.6. AIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar	39
2.6.5.1.4.7. SIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar	39
2.6.5.1.4.8. DIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar.....	39

2.6.5.1.5. Sınıf D Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (Oksasilinazlar)	39
2.7. Karbapenemaz Tespit Yöntemleri	41
2.7.1. Karbapenemaz Tespiti İçin Kullanılan Fenotipik Yöntemler	42
2.7.2. Karbapenemaz Tespiti İçin Kullanılan Genotipik Yöntemler.....	42
2.7.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Bakterilerin İzolasyonu, Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	46
3.2. Direnç Genlerinin Varlığının Araştırılması	46
3.2.1. DNA İzolasyonu	46
3.3.2. Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri.....	47
3.3.3. PZR Uygulamaları	48
3.3.4. Agaroz Jel Elektroforezi	49
4. BULGULAR	50
4.1. Hastalara Ait Demografik Özellikler	50
4.2. İzolatların Genel Özellikleri	50
4.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları.....	52
4.3. Direnç Genleri	53
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR.....	81
ÖZGEÇMİŞ	101
İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	102

SİMGE VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece
µL	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFLP	: Çoğaltılmış Parça Uzunluk Poliformizmi
AIDS	: Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
AIM	: Avustralya İmipenemazı
AP-PZR	: Rastgele Başlatılan PZR
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
bp	: Baz Çifti
C/T	: Seftolozan Tazobaktam
CDC	: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
Cfu	: Koloni Oluşturan Birim
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CRPA	: Karbapenem Dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
CSPA	: Karbapenem Duyarlı <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
CZA	: Seftazidim Avibaktam
ÇİD	: Çoklu İlaça Dirençli
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DTA	: Derin Trakeal Aspirat
ECDC	: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
ETA	: Ekzotoksin A
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
ExoA	: Ekzotoksin A
ExoS	: Ekzotoksin S

ExoT	: Ekzotoksin T
ExoU	: Ekzotoksin U
ExoY	: Ekzotoksin Y
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FTR	: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
GES	: Guiana Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz
GIM-1	: Alman İmipenemazı
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HT	: Hipertansiyon
I	: Orta Duyarlı
IL-8	: İnterlökin-8
IMI	: İmipenem Hidrolizleyen Beta-Laktamaz
IMP	: İmipenemaz
IU	: Uluslararası Ünite
KBB	: Kulak-Burun-Boğaz
KF	: Kistik Fibrozis
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> Karbapenemaz
KVC	: Kardiyovasküler Cerrahi
LasA	: Serin Proteaz
LasB	: Çinko Metalloproteaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MALDI-TOF MS	: Matriks Destekli Lazer Dezorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi
MBL	: Metallo-Beta-Laktamazlar
MIK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
ml	: Mililitre
MLST	: Çoklu Lokus Dizi Tiplemesi
NDM	: New Delhi Metallo-Beta-Laktamaz
NF-Kb	: Nuclear Factor Kappa B
NMC	: Meal Bağımsız Karbapenemaz

OprD	: Outer Membran Porin D
OXA	: Oksasilinaz
PA-IIL	: Fukoz
PA-IL	: Galaktoz
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
PFGE	: Darbeli Alan Jel Elektroforezi
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
QS	: Quorum Sensing
R	: Dirençli
RAPD	: Rastgele Çoğaltılmış Polimorfik DNA
REP-PZR	: Tekrarlayan Ekstragenik Palindromik Dizilim PZR
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asid
S	: Duyarlı
SIM	: Seul İmipenemaz
SME	: <i>Serratia marcescens</i> Enzimi
SPM	: Sao Paulo Metallo-Beta-Laktamaz
T3SS	: Tip 3 Sekresyon Sistemi
TAE	: Tris-Asetik Asit-EDTA
TAK	: Trakeal Aspirat Kültürü
TLR	: Toll Like Reseptör
TTA	: Trans Trakeal Aspirat
VIM	: Verona İntegron Kökenli Metallo-Beta-Laktamaz
XDR	: Yaygın Dirençli
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. a) *Pseudomonas aeruginosa*'nın taramalı elektron mikroskobu görüntülerine dayanan üç boyutlu bilgisayar görüntüsü

b) *Pseudomonas aeruginosa*'nın %5 koyun kanlı agarda koloni görünümü..... 6

Şekil 2. 2021 yılı sınıf B ve sınıf D karbapenemaz üreten *Pseudomonas aeruginosa*'nın dünya çapında tanımlanması..... 41

Şekil 3. 18-34 nolu izolatların VIM primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü 53

Şekil 4. 69-85 nolu izolatların VIM primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü 54

Şekil 5. 69-85 nolu izolatların NDM primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü..... 54

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Klinik önemi olan <i>Pseudomonas</i> 'ların sınıflandırması.....	5
Tablo 2. Klinik örneklerde saptanan bazı <i>Pseudomonas</i> türlerinin biyokimyasal özellikleri	7
Tablo 3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın başlıca patogeneZ faktörleri ve tedavileri...	8
Tablo 4. Beta-laktamaz sınıflandırması.....	33
Tablo 5. PZR’de kullanılan primer dizileri.....	47
Tablo 6. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izole edilen örneklerin gönderilen birimlere göre dağılımı	51
Tablo 7. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izole edilen örneklerin türlerine göre dağılımı	52
Tablo 8. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izolatlarının antibiyotik direnç oranları.....	52
Tablo 9. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izolatlarının karbapenem duyarlılık test sonuçları ve direnç genleri.....	55
Tablo 10. Direnç geni pozitifliği bulunan izolatların saptandığı hastaların özellikleri ve antibiyotik duyarlılık durumları	61
Tablo 11. Dünya'dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izolatlarındaki antibiyotik direnç oranlarını bildiren bazı çalışmalar	67
Tablo 12. Türkiye’den <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izolatlarındaki antibiyotik direnç oranlarını bildiren bazı çalışmalar	69
Tablo 13. Dünya’da farklı çalışmalara ait karbapenemaz direnç genleri pozitifliğinin bizim çalışmamız ile karşılaştırması.....	76

Tablo 14. Ülkemizden farklı çalışmalara ait karbapenemaz direnç genleri pozitifliğinin bizim çalışmamız ile karşılaştırması.....	77
---	----



ETİK KURUL ONAYI



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa) klinik izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin ve direnç genleri sıklığının retrospektif analizi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
KURUL ADRESİ	Balıkesir Üniversitesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir
TELEFON	
FAKS	
E-POSTA	
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Tuğba KOLA ATIL
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAUN Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD
VARSA İDARİ SORUMLU ÜNVANI, ADI-SOYADI	
DESTEKLEYİCİ	
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ (TÜBİTAK vb kaynaklardan destek alanlar için) ÜNVANI, ADI-SOYADI	
YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Dr. Dürdane GÜNGÖR BAUN Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2024/147 Tarih: 10/09/2024 Başvuru dosyası ile ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve UYGUN BULUNMUŞ olup usulüne uygun gerçekleştirilmesinde bilimsel ve etik sakınca OLMADIĞINA oy birliğiyle karar verilmiştir. Araştırmanın tüm süreçlerinde ilgili kurum, kuruluş ve kişilerden gereken izinlerin alınmasından araştırmacılar sorumludur.

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı	Adı-Soyadı	Görevi	Araştırma ile İlişkisi	
			VAR	YOK
Prof. Dr.	Sibel ERGÜN	Başkan		X
Doç. Dr.	Hilmi BOLAT	Üye		X
Doç. Dr.	Özkan IŞIK	Üye		X
Doç. Dr.	Selda YÖRÜK	Üye		X
Doç. Dr.	Sevde AKSU	Üye		X
Dr. Öğr. Üyesi	Emrah ÖZDEMİR	Üye		X
Dr. Öğr. Üyesi	Mehmet ÖZÜÇLİ	Üye		X
Dr. Öğr. Üyesi	Oğuzhan KORKUT	Üye		X

ÖZET

***Pseudomonas aeruginosa* Klinik İzolatlarının Antibiyotik Direnç Profillerinin ve Direnç Genleri Sıklığının Retrospektif Analizi**

Amaçlar: Bu çalışma, sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların önemli bir etkeni olan *P. aeruginosa* klinik izolatlarının antibiyotik direnç profillerini ve karbapenemlere karşı dirençte rol oynayan karbapenemaz direnç genlerinin sıklığını retrospektif olarak belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 2021-2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli kliniklerden gelen 108 izolat üzerinde gerçekleştirilmiştir. Rutin laboratuvar prosedürleri ile izole edilmiş ve tanımlanmış izolatların antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi kullanılarak yapılmış, sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir. İzolatlarda çeşitli karbapenemaz genlerinin (VIM, IMP, NDM, OXA-23, OXA-24, OXA-48) varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırılmıştır. Elde edilen veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen *P. aeruginosa* izolatlarının geniş bir antibiyotik yelpazesine karşı direnç gösterdiği görülmüştür. En yüksek direnç oranları sırasıyla levofloksasin (%35,5), siprofloksasin (%34,9), sefepim (32,6) ve imipenem (%32,4) antibiyotiklerinde saptanmıştır. Özellikle karbapenemlere karşı yüksek direnç oranları dikkat çekmiştir. PZR yöntemiyle yapılan gen taramalarında, 5 izolatın VIM ve 1 izolatın NDM ürettiği tespit edilmiştir; diğer karbapenemaz genleri izolatlarda saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışma, *P. aeruginosa* izolatlarının ciddi bir direnç tehdidi oluşturduğunu ve tedavi seçeneklerini kısıtladığını göstermektedir. Antibiyotik direnç mekanizmalarının belirlenmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesine ve etkin tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca, karbapenemaz genlerinin yaygınlığı, bu patojenin neden olduğu enfeksiyonların bölgesel takibinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karbapenem Direnci, Metallo-Beta-Laktamazlar, OXA-

Tipi Karbapenemazlar, Polimeraz Zincir Reaksiyonu, *Pseudomonas aeruginosa*.



ABSTRACT

Retrospective Analysis of Antibiotic Resistance Profiles and Resistance Gene Prevalence in *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates

Objectives: This study aims to retrospectively determine the antibiotic resistance profiles of *P. aeruginosa* clinical isolates, a significant pathogen in healthcare-associated infections, and the frequency of carbapenemase resistance genes involved in carbapenem resistance.

Materials and Methods: The study was conducted on 108 isolates collected from various clinical departments between 2021 and 2023 at the Medical Microbiology Laboratory of Balıkesir University Faculty of Medicine. Antibiotic susceptibility testing was performed using the BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, USA) automated system and results were interpreted according to EUCAST criteria. The presence of various carbapenemase genes (VIM, IMP, NDM, OXA-23, OXA-24, OXA-48) was investigated using polymerase chain reaction (PCR). The obtained data were analyzed retrospectively.

Results: The *P. aeruginosa* isolates demonstrated resistance to a broad range of antibiotics. The highest resistance rates were observed for levofloxacin (35.5%), ciprofloxacin (34.9%), cefepime (32.6%) and imipenem (32.4%). Notably, high resistance rates to carbapenems were evident. PCR screening identified five isolates producing VIM and one isolate producing NDM, while other carbapenemase genes were not detected in any isolates.

Conclusions: The study highlights the significant resistance threat posed by *P. aeruginosa* isolates, which limits treatment options. Identifying antibiotic resistance mechanisms contributes to the development of infection control measures and effective treatment strategies. Additionally, the prevalence of carbapenemase genes underscores the importance of regional surveillance of infections caused by this pathogen.

Keywords: Carbapenem Resistance, Metallo-Beta-Lactamases, OXA-Type Carbapenemases, Polymerase Chain Reaction, *Pseudomonas aeruginosa*

1. GİRİŞ

Pseudomonas cinsi bakteriler, spor oluşturmeyen, oksijenli ortamlarda yaşayan, fermantasyon yapmayan Gram negatif basillerdir ve birçok antibiyotik ile dezenfektana karşı direnç gösterebilmektedirler. Bu türe ait 200'den fazla çeşit bulunmakla birlikte, en önemli tür *Pseudomonas aeruginosa*'dır [1] .

Pseudomonas aeruginosa, sağlıklı bireylerde normal flora elemanı olarak bulunabilen, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları hedef alan, sağlık bakımı ilişkili ciddi enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biri olan fırsatçı bir patojendir [2,3]. Bu bakteri, solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları ve bakteriyemi gibi sağlık hizmeti ilişkili ve toplum kökenli birçok farklı enfeksiyona yol açabilmektedir [4,5]. *P. aeruginosa* enfeksiyonu riski taşıyan hastalar arasında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alanlar, solunum cihazına bağlı hastalar, uzun süre hastanede kalanlar, kistik fibrozis (KF), diyabetes mellitus (DM), hematolojik kanserler gibi hastalıkları olanlar, deri yaralanması, yanık enfeksiyonları ve nötropeni gibi durumlar nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar yer almaktadır [3]. Özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ), birçok invaziv işlem uygulanması, yoğun ilaç tedavilerinin kullanılması ve bağışıklık sistemi zayıf hastaların takip edilmesi nedeniyle dirençli patojenlerin yayılımı açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu birimlerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıkça kullanılması da bu riski artırmaktadır [6].

Pseudomonas aeruginosa'nın birçok ilaç grubuna karşı intrinsek dirençli olması ve kazanılmış direnç geliştirebilmesi, enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmakta ve uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen yüksek mortalite oranlarına yol açmaktadır [7-9]. *P. aeruginosa*, Dünya Sağlık Örgütü'nün yeni antibiyotik geliştirme ve araştırma gerektiren “kritik” bakteriyel patojenler listesinde yer almaktadır [10,11]. Artan antibiyotik kullanımı, bakterilerin yeni direnç mekanizmaları geliştirmesine neden olmakta ve beta-laktamlar başta olmak üzere diğer antibiyotik gruplarına karşı direnç oranlarını hızla artırmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklere karşı en önemli direnç mekanizmalarından biri beta-laktamaz enzimlerinin üretilmesidir [12,13].

Beta-laktamazlar, yapısal olarak Ambler sınıflamasına göre dört gruba ayrılmaktadır. A, C ve D sınıfı enzimlerin aktif bölgelerinde serin aminoasidi bulunurken, B sınıfı metalloenzimler en az bir çinko iyonu (Zn^{2+}) içermektedir. Zn^{2+} iyonu taşıyan bu metalloenzimler, monobaktamlar dışında tüm beta-laktam antibiyotikleri parçalayabilmektedir. Klavulanik asit veya tazobaktam ile inhibe edilememektedirler, ancak etilendiamintetraasetik asit (EDTA), dipikolinik asit veya 1,10-fenantrolin gibi metal iyonlarını bağlayan maddelerle engellenebilmektedirler. Metallo-beta-laktamazlar (MBL) ayrıca karbapenemlere karşı direnç gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır [14]. Karbapenemler, geniş bir antibakteriyel etki spektrumuna sahip olan antibiyotiklerdir. Geniş spektrumlu beta-laktamaz ve AmpC beta-laktamaz enzimlerine karşı direnç gösterirler ve bu nedenle ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde önemli bir seçenek olarak kabul edilmektedirler [15,16]. MBL üreten *P. aeruginosa* izolatları, MBL üretmeyen izolatlara kıyasla çoklu ilaç direnci (ÇİD) geliştirme ve yüksek ölüm oranlarına neden olma açısından daha tehlikelidir. MBL üreten bakteriler, diğer hastalara bulaşma riski taşıdığından, bu bakterilerin epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi, enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolünde kritik bir öneme sahiptir [17]. Sınıf D beta-laktamazlar, beta-laktam hidroliz aktivitesinden sorumlu olan ve kendine özgü bir karboksilatlı Lys-73 içeren serin beta-laktamazların süper ailesine aittir [18]. İlk olarak *Acinetobacter baumannii*'de tanımlanmış olan serin beta-laktamazlardan sınıf D beta-laktamazlar, karbapenemlere karşı nispeten zayıf bir aktiviteye sahiptirler ve EDTA ya da klavulanik asit tarafından zayıf şekilde inhibe edilmektedirler. Bu genlerin taşınması genellikle plazmidler, integronlar ve diğer mobil genetik elemanlarla ilişkilidir, bu da direnç genlerinin yayılmasını kolaylaştırmaktadır [19].

Pseudomonas aeruginosa 'da antibiyotik direncinden sorumlu mekanizmalar ve direnç oranları, ülkeden ülkeye ve merkeze göre değişiklik gösterebilmektedir. *P. aeruginosa* izolatlarının sefalosporinler, karbapenemler, aminoglikozidler ve florokinolonlara karşı direnç oranları; Latin Amerika, Güneydoğu Asya ve özellikle Yunanistan gibi Güneydoğu Avrupa ülkelerinde yüksek iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) orta düzeyde, Kuzeybatı Avrupa'da ve özellikle İskandinavya'da düşük seviyededir [20,21]. Ülkemizde de *P. aeruginosa* izolatlarında farklı antibiyotiklere karşı çeşitli direnç oranları ve farklı sınıflarda karbapenemaz gen pozitiflikleri bildirilmiştir [22,23].

Karbapenemazların moleküler ve genetik yapılarının yanı sıra, epidemiyolojik özelliklerinin incelenmesi, hastane enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesi ve bu enfeksiyonlar için etkili tedavi stratejilerinin oluşturulması kritik öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı, 2021-2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli kliniklerde yatan hastaların farklı klinik örneklerinden izole edilen 108 *P. aeruginosa* izolatının, klinik ve mikrobiyolojik özelliklerini tanımlayarak antimikrobiyal direnç oranlarını belirlemek ve farklı sınıflardaki karbapenemaz genlerinin varlığını incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Pseudomonas aeruginosa*

2.1.1. Tarihçesi ve Sınıflandırması

Günümüzde *P. aeruginosa* olarak bilinen fırsatçı bakteriyel patojen, kültür sırasında ortaya çıkan karakteristik mavi-yeşil renklenmeye dayalı olarak tarih boyunca çeşitli isimler almıştır. *P. aeruginosa*, ilk olarak 1850 yılında Sedillot'un cerrahi yaralardaki mavi-yeşil sekresyonun enfeksiyonla ilişkili olduğunu belirtmesiyle dikkat çekmiştir. Başlangıçta *Bacillus pyocyaneus* olarak adlandırılan bu bakteri, daha sonra *Pseudomonas pyocyanea* ismiyle anılmıştır. 1862 yılında Lucke, cerrahi yaralardaki mavi-yeşil sekresyonda çubuk şeklindeki organizmaları tespit etmiş ve piyosiyaniyi izole etmiştir. Gessard, 1882'de bakteriyi saf kültür halinde izole etmeyi başaran ilk kişi olmuştur [24]. 1897'de Hitschman ve Kreibich, 1917'de Frenkel ve 1925'te Osler, bu bakterinin patojen olduğunu tanımlamışlardır. 1926 yılında Dooren de Jong, *Pseudomonas* türlerini organik bileşikler, karbon ve enerji kaynağı olarak kullanma yeteneklerine göre fenotipik özelliklerle sınıflandırmıştır. 1966'da Buchanon, Holt ve Lessel de *Pseudomonas* türlerini yine fenotipik özelliklere dayanarak sınıflamışlardır. 1973'te Palleroni ve çalışma arkadaşları, DNA hibridizasyonu ile *Pseudomonas* türlerini rRNA homolojilerine göre beş gruba ayırmışlardır; bu sınıflamada *P. aeruginosa* grup 1'de yer almaktadır [3]. Gilardi ise fenotipik özelliklere göre *Pseudomonas* türlerini, fluorescent, pseudomallei, alcaligenes, stutzeri, acidovarans, facilis delafieldi ve diminuta olmak üzere yedi gruba ayırmıştır. *P. aeruginosa*, bu sınıflamada fluorescent grubuna dahil edilmiştir [25,26] Klinik önemi olan *Pseudomonas*'ların sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Klinik önemi olan *Pseudomonas*'ların sınıflandırması [27]

rRNA grubu	Alt Grup, Cins ve Tür	
I	Floresan grup	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Pseudomonas putida</i>
	Stutzeri grubu	<i>Pseudomonas stutzeri</i> <i>Pseudomonas mendocina</i> CDC Grubu Vb-3
	Alkaligenes grubu	<i>Pseudomonas alcaligenes</i> <i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i> <i>Pseudomonas türleri grubu 1</i>
II	Pseudomallei grubu	<i>Burkholderia mallei</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>Burkholderia cepacia</i> kompleks <i>Burkholderia gladioli</i>
III	Zayıf oksidan grup	<i>Acidovorax delafieldii</i> <i>Acidovorax facilis</i> <i>Comomonas terrigena</i> <i>Comomonas aquatica</i>
IV	Dimunata grubu	<i>Brevundimonas dimunata</i> <i>Brevundimonas vesicularis</i>
V	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	

2.1.2. Genel Mikrobiyolojik Özellikleri

Pseudomonas aeruginosa, 1,5-3 nm uzunluğunda ve yaklaşık 0,5 nm genişliğinde, kapsülsüz ve spor oluşturmayan, aerob Gram negatif bir basil veya kokobasildir. Uçlarında genellikle bir adet flagella bulunmaktadır ve hareketlerini bu yapılar aracılığıyla sağlamaktadırlar [28]. Besin gereksinimleri oldukça basittir ve standart buyyonda veya klinik örneklerden izole edilmeleri için önerilen temel

besiyerlerinde kolayca üreyebilmektedirler [29]. Bunun yanı sıra, *Pseudomonas* türleri için özel olarak geliştirilmiş seçici besiyerleri de mevcuttur. Örneğin, setrimid agar, içerdiği deterjan sayesinde diğer bakterilerin üremesini engellerken, *P. aeruginosa*'nın piyoverdin ve piyosiyanin üretimini artırarak identifikasyonunu kolaylaştırmaktadır [30,31]. Ancak, bu seçici besiyerinin kullanımı, KF hastalarının balgam örneklerinde bazı *P. aeruginosa* izolatlarının izolasyonunu olumsuz etkileyebileceğinden, bu hastalarda seçici ve seçici olmayan besiyerlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir [29].

Pseudomonas türleri, karbonhidratları aerob solunumla, yani oksijeni son elektron alıcısı olarak kullanarak metabolize etmektedirler. Alternatif olarak, nitrat veya arjininin bulunduğu durumlarda anaerobik olarak da gelişebilmektedir. Bu bakterilerin optimum üreme sıcaklığı 37 °C'dir. Ayrıca, *P. aeruginosa* 'nın 42 °C'de de üreyebilme özelliği, onu diğer floresan grup üyelerinden ayırmaktadır [32]. Genellikle, 24-48 saatlik inkübasyon süreleri ile yeterli üreme gözlemlenirken, KF hastalarının kültürlerinin 35-37°C'de 5 gün kadar izlenmesi tavsiye edilmektedir [29]. *P. aeruginosa*'nın taramalı elektron mikroskopundaki üç boyutlu görüntüsü ve %5 koyun kanlı agardaki görüntüsü Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. a) *Pseudomonas aeruginosa*'nın taramalı elektron mikroskobu görüntülerine dayanan üç boyutlu bilgisayar görüntüsü b) *Pseudomonas aeruginosa*'nın %5 koyun kanlı agarda koloni görünümü.

Pseudomonas aeruginosa besiyerlerinde üç farklı koloni tipi oluşturabilmektedir:

- Tip 1 Koloniler: Bu koloniler genellikle büyük (2-3 mm çapında), mat yüzeyli,

yumuşak, düz ve ortası kabarık, mukoid olmayan ve floresans özelliği gösteren, mavi-yeşil pigment üreten kolonilerdir. Klinik örneklerde sıkça bu tip kolonilere rastlanmaktadır.

- Tip 2 Koloniler: Doğal ortamlardan izole edilen bu koloniler daha küçük, kabarık, düzensiz ve konveks görünümüne sahiptir.

- Tip 3 Koloniler: Virülansı daha yüksek olan bakteriler tarafından oluşturulmaktadır ve ekstrasellüler ortama salgıladıkları aljinat nedeniyle mukoid bir görünüm sergilemektedirler. Özellikle KF hastalarında kronik enfeksiyonlarla ilişkilidir [33]. Sıklıkla solunum ve üriner sistem materyallerinden izole edilmektedir [34].

2.1.3. Biyokimyasal Özellikleri

Pseudomonas aeruginosa, katı besiyerlerinde triptofan 2-aminoasetofenon üretimi nedeniyle karakteristik bir üzüm benzeri koku oluşturmaktadır [30]. Karbonhidratları fermente etmemekte; bunun yerine glikoz ve ksilozu oksidasyon yolu ile parçalayarak asit oluşturmaktadırlar. Maltoz ise bu süreçte kullanılmamaktadır. Üç şekerli demirli besiyerlerinde alkali reaksiyon vermektedir ve gaz üretmemektedir [35,36]. Jelatin hidrolizi, arjinin dihidrolaz, üreaz ve sitrat testleri pozitif sonuç verirken, lizin dekarboksilaz, indol, metil kırmızısı ve Voges-Proskauer testleri negatiftir [36]. *Pseudomonas* türlerinin en önemli özelliklerinden biri, sitokrom oksidaz aktivitesidir ve bu özellik, onları *Enterobacterales* türlerinden ayıran önemli bir faktördür [31]. *Pseudomonas* türlerinin başlıca biyokimyasal özellikleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Klinik örneklerde saptanan bazı *Pseudomonas* türlerinin biyokimyasal özellikleri [37]

Test	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. fluorescens/ P. putida</i>	<i>P. stutzeri</i>
Oksidaz	+	+	+
Piyosiyenin	+/-	-	-
42 °C’de üreme	+	-	+
Üreaz	+	-/+	-/+
Nitrattan gaz oluşturma	+/-	-	+

Piyoverdin	+	-/+	-
Glukoz	+	+	+
Maltoz	-	-	+/-
Kirpik	1	>1	1
Hareket	+	+	+

(+: izolatların % 85'den fazlası pozitif , +/-: izolatların % 50-85'i pozitif)
 (-: izolatların % 85'den fazlası negatif , +/-: izolatların % 50-85'i negatif)

2.1.4. Patojenite ve Virölans Özellikleri

Farklı ortamlarda gelişebilen *P. aeruginosa*, insanlar ve hayvanlar için fırsatçı bir patojendir [3,38]. Neden olduğu enfeksiyonlar; kolonizasyon, invazyon ve sistemik yayılım olmak üzere üç aşamadan meydana gelmektedir [3]. Enfeksiyon, mikroorganizmanın zayıflamış bağışıklık sisteminden yararlanarak dokuya tutunması ve kolonizasyonu ile başlamakta ve bakterinin çeşitli virölans faktörleri tarafından desteklenmektedir.

Pseudomonas aeruginosa gibi patojenik bakterilerin virölans faktörlerini kodlayan genomik adalara patojenite adaları denilmektedir. Bu virölans faktörlerinin çoğu, patojenite adalarının veya genomik adaların bir parçası olarak aksesuar genoma yerleşmiş bulunmaktadır [39-41]. *P. aeruginosa*, 468 düzenleyici gen dahil 5567 geni kodlayan en büyük bakteri genomlarından birine sahiptir. Çok sayıda yapısal bileşen, toksin ve enzimler gibi birçok virölans faktörüne sahiptir. Ayrıca sahip olduğu sekresyon sistemleri patogenezinde önem taşımaktadır [42-44]. *P. aeruginosa*'nın çeşitli çevresel ve fizyolojik koşullarda hayatta kalma yeteneği ile birçok antibiyotiği metabolize etme özelliği ve yapısında bulunan virölans faktörleri patogenezinde katkı sağlamaktadır [42]. *P. aeruginosa*'nın virölans faktörleri ve tedavileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. *Pseudomonas aeruginosa*'nın başlıca patogeneze faktörleri ve tedavileri
[44]

Patojenik Faktör	Özellikler ve Biyolojik Rol	Tedavi Yöntemi	Aşı Durumu
Proteazlar	<i>P. aeruginosa</i> tarafından salgılanan proteazlar arasında elastaz A, elastaz B, büyük proteaz, proteaz IV, alkalın	Proteaz inhibitörleri	Klinik öncesi aşamada

	proteaz, <i>Pseudomonas</i> küçük proteaz, MucD ve aminopeptidaz bulunmaktadır. Bu proteazlar, yüksek proteolitik aktivite göstererek konak dokuya zarar vermekte ve proteinleri parçalamaktadır.		
Toksinler	<i>P. aeruginosa</i> hücre içi toksinler üretmektedir: hidrokiasit, fosfolipaz, pigmentler, fitotoksik faktörler, protein konvertaz ve ekzotoksin. Bu toksinler ciddi organ hasarlarına yol açmaktadır.	Bakteriyofajlar	Klinik öncesi aşamada
Lipopolisakkarit (LPS)	LPS, hücre zarının önemli bir bileşenidir ve <i>P. aeruginosa</i> 'nın başlıca virülans faktörüdür. Konak bağışıklık yanıtını başlatan inflamasyon ve immün yanıt mekanizmalarını tetikleyebilmektedir.	Antikor	Faz III aşamasında
Pili ve fimbrialar	Pili ve fimbrialar, <i>P. aeruginosa</i> 'nın konak dokulara yapışmasını ve hareket etmesini sağlamaktadır.	Fajlar	Aşı yok
Flagella	Kamçıların ana protein bileşeni flagellindir. Hareket ve kimyasal sinyallere yönelim sağlamakta, ayrıca fagositik hücreler tarafından temizlenme için ligand olarak görev yapmaktadır.	Bakteriyofajlar	Faz III aşamasında
Lökosidin (Sitotoksin)	Tip 3 sekresyon sistemi ile salgılanan (örneğin ExoU) sitotoksinler, özellikle lenfositleri ve nötrofilleri hedef almaktadır.	Natriüretik peptidler	Aşı yok
Sideroforlar	<i>P. aeruginosa</i> tarafından üretilen iki siderofor vardır: piyoverdin ve piyosiyenin. Bu sideroforlar demir transferi sağlayarak biyofilm oluşumunu	Antibiyotik-siderofor	Aşı yok

	desteklemektedir.		
Üreaz	Üreaz enzimi, idrar yolu enfeksiyonlarında rol oynayan bir virülans faktörüdür. Üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit açığa çıkarmaktadır.	Aşı veya tedavi yok	Aşı yok
Dış zar proteinleri	Dış zar, antibiyotiklerin taşınması ve aminoasitlerin geçişi gibi süreçlerde yer almaktadır. Bu proteinler bakteri yapışmasında ve virülans faktörlerinin tanınmasında önemli rol oynamaktadır.	Potansiyel bir tedavi hedefi olarak araştırılmakta	Faz III aşamasında

Pseudomonas aeruginosa, olumsuz konak koşullarına uyum sağlayarak birçok virülans faktörü üretmekte, bu faktörler enfeksiyonun başarısını ve hastalık gelişimini desteklemektedir [45] Birçok virülans faktörü, patojeniteyi tetikleyerek hücre dışı matriksi hedef alabilmekte, yapışmayı kolaylaştırabilmekte ve/veya konak hücre sinyal yollarını bozabilmektedir. *P. aeruginosa*, konağı ve bağışıklık sistemini etkileyen, iyileşmesi neredeyse imkansız olan enfeksiyonlara neden olabilen çeşitli hastalıklar oluşturabilmektedir [46,47].

2.1.4.1. Flagella

Flagella, sadece hareket sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda doku yüzeyleri ile ilk temasta önemli bir virülans faktörü olarak rol oynamaktadır [48]. Flagella, güçlü bir immünojenik yapıya sahip olup, epitel hücrelerinin membran bileşenlerine, örneğin AsialoGM1'e bağlanarak yapışmayı sağlamaktadır [49]. AsialoGM1, sialik asit içermeyen bir glikosfingolipiddir. Bu molekül, memeli hücrelerinin yüzeyinde bulunan önemli bir reseptördür ve bakterinin yüzey adezinleri için bir bağlanma bölgesi görevi görmektedir. Bu etkileşim, *P. aeruginosa*'nın konağın epitel hücrelerine tutunması için kritik bir adımdır ve kolonizasyon ile enfeksiyon süreçlerinde rol oynamaktadır. Özellikle KF gibi hastalıklarda, enfeksiyon sırasında iltihaplanma veya hücresel stres nedeniyle asialoGM1 seviyeleri artabilmektedir. Bu durum, konağın dokularını *P. aeruginosa*'nın tutunmasına ve ardından gelişen enfeksiyona daha duyarlı hale getirmektedir [50,51].

Pseudomonas aeruginosa, flagellası sayesinde besinlere kolayca ulaşmakta, bağışıklık sistemi elemanlarının ve antibakteriyel ajanların zararlı etkilerinden kaçınmakta, konak hücrelerine geçerek biyofilmde serbestçe hareket edebilmektedir [52]. Flagella, TLR5 ve TLR2 ile etkileşime girerek NF- κ B bağımlı inflamasyon yanıtını uyarmakta ve kalsiyum-bağımlı kinaz yolunun aktivasyonu ile IL-8 sentezinin başlatılmasına yol açmaktadır. Flagella, çevreden ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan izole edilen çoğu izolatta bulunmaktadır [53].

Flagellin proteini, bakterinin solunum yollarındaki mukusa bağlanarak bakterinin solunum yollarından temizlenmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, flagellin, makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri için bir ligand görevi görerek bağışıklık yanıtını tetiklemektedir. Bu durum, KF hastalarından izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının flagelladan yoksun olması sayesinde, fagositozdan kaçarak kronik enfeksiyonlar oluşturmaya olanak sağlamaktadır [54-56].

2.1.4.2. Adhezinler

Pseudomonas aeruginosa'nın konak dokuya ya da mukusa yapışmasında görev alan adezinler; pili, müsin bağlayıcı dış membran proteini, yüzey lektinleri ve mukoid ekzopolisakkarit olan aljinat olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır [48].

Pseudomonas aeruginosa, PA-IL olarak bilinen galaktoza ve PA-III olarak bilinen fukoza bağlanan iki tip yüzey lektini sentezlemektedir [57]. Bakteri yüzeye yapıştıktan sonra, aljinat biyosentezi geninin transkripsiyonu uyarılmaktadır. Bakteri hücreleri ve aljinatın oluşturduğu bu konsorsiyum, biyofilm oluşumunun temelini oluşturmakta ve bakteriyi çevresel koşullar, antibiyotik gibi zararlı faktörlerden korumaktadır [54].

2.1.4.3. Pilus

Pili yapılarının sitotoksiste üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. *P. aeruginosa*'da bulunan tip-4 piluslar, seğirme hareketi olarak bilinen “twitching motility”den sorumludur. Pililer, konak hücre membranına ve diğer yüzeylere yapışmada görev alan kısa, filamentöz yüzey uzantılarıdır. PilA geni tarafından kodlanmaktadır, ancak oluşumları ve işlevlerinde birçok gen rol oynamaktadır. Pililerin bakteriyel virülans üzerinde etkili olduğu ve sitotoksiste katkıda bulunduğu görülmüştür [55]. Piluslar, kirpik benzeri yapılarıyla ökaryotik glikolipit

reseptör asialoGM-1 ile etkileşime girerek, yapışma ve kolonizasyon süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır [58,59]. Tip IV pilus, PilA protein alt birimlerinden oluşmakta ve bakterinin katı yüzeylere tutunmasını, bakteriyofajların bağlanmasını ve hücreye girişini sağlamaktadır. Ayrıca, bakterinin akciğer pnömositlerine yapışma yeteneğinden de sorumludur. Tüm *P. aeruginosa* pililerinde, epitel hücrelerine tutunmayı sağlayan 12-17 aminoasitten oluşan bir disülfid bağı C-terminal ucunda bulunmaktadır [55,60].

2.1.4.4. Kapsül

Pseudomonas aeruginosa tarafından salgılanan bir diğer madde olan aljinat, anyonik bir mukoid ekzopolisakkarittir. D-mannuronik asit ve L-glukuronik asidin tekrar eden polimerlerinden oluşmakta ve bakteriyi oksidatif stres, konak savunma sistemleri ve özellikle aminoglikozid antibiyotiklerin zararlı etkileri gibi olumsuz çevresel koşullarına karşı korumaktadır. Aynı zamanda solunum yollarındaki epitele tutunmasını sağlayarak bakterinin kolonizasyonunu desteklemektedir. Bu yapı, özellikle KF hastalarında görülen enfeksiyonlarda daha yaygın bir virülans faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Kapsül üretimi yüksek olan izolatlar besiyerinde mukoid bir görünüm sergilemektedir ve aljinat miktarına bağlı olarak viskozitenin de arttığı gösterilmiştir [61-64].

2.1.4.5. Lipopolisakkarit

Lipopolisakkarit, *P. aeruginosa*'nın dış zarının ana bileşenidir; distal polisakkarit (O-antijen), lipid A ve tek bir çekirdek oligosakkarit içermektedir [25]. Bakterinin dış ortam ile ilişkisini sağlayan bu tabaka polar ve hidrofobik yapısına bağlı olarak oldukça düşük geçirgenliğe sahiptir [65]. LPS, konakçının hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını düzensizleştirerek artan morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır [66]. LPS tabakanın Lipit A bileşeni konak hücrelerde immün sistemi uyarak proinflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksitin salınımının artışına neden olarak ateş, oligüri, lökositoz veya lökopeni, yaygın damar içi koagülasyon ve akut solunum yetmezliği ile karakterize septik şok tablosuna yol açabilmektedir [65]. LPS, antibiyotik toleransı ve biyofilm oluşumu ile de ilişkili olabilmektedir [67].

2.1.4.6. Alkalın Proteaz

Proteazlar, *P. aeruginosa* enfeksiyonunun neden olduğu doku hasarında önemlidir. Alkalın proteaz, 49 kDa ağırlığında ve apr geni tarafından kodlanan güçlü bir proteolitik enzimdir; en iyi alkali pH seviyelerinde aktif hale gelmektedir. Akut akciğer hasarının erken döneminde, alveoller içinde oluşan yoğun fibrinin bu enzim tarafından eritilmesi enfeksiyonun ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir [68]. Alkalın proteaz, fibrinolitik etkisi ve endotelin yapıtaşlarını parçalaması yanında, kompleman proteinleri ve sitokinleri bozarak bakterinin fagositozdan kaçmasını sağlamaktadır. Ayrıca, akciğer epitelindeki sodyum kanallarının aktivasyonuna bağlı viskozite artışı ile mukosiliyer aktiviteyi baskılamakta ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır [69].

2.1.4.7. Elastaz

Pseudomonas aeruginosa'nın hücre dışı proteazlarından biri olan elastaz, elastini parçalayarak doku hasarına neden olmaktadır. Elastin, solunum yolu epiteli arasındaki sıkı bağlantılarda bulunduğu için, elastinin parçalanması epitel geçirgenliğini artırarak enfeksiyon bölgesinde inflamasyonu şiddetlendirmektedir [70]. Yanık hastalarında *P. aeruginosa*'nın invazivliği elastaz üretimi ile ilişkilidir [71]. Elastin, akciğer ve damar duvarlarının temel bileşenlerinden biridir; pnömoni ve bakteriyel yayılım ile birlikte hemorajik lezyonlar olan ektima gangrenozumun oluşumu ile ilişkilidir. LasA, serin proteaz sınıfına ait bir enzimken, LasB çinko bağımlı metalloproteazdır. LasA, elastin içinde glisin-glisin bağlarını parçalayarak LasB'nin proteolitik aktivitesini artırmaktadır [72]. LasB, en bol bulunan proteaz olmakla beraber temel hücre dışı virülans faktörü olarak kabul edilmektedir ve güçlü proteolitik aktiviteye sahiptir [73].

2.1.4.8. Piyosiyenin

Piyosiyenin, floresan olmayan, fenazin grubuna ait mavi-yeşil renkte bir pigment olup, su ve kloroformda çözünebilen kimyasal bir bileşiktir [74]. Piyosiyenin hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu gibi serbest oksijen radikallerinin oluşumunu hızlandırmaktadır [75]. Akciğerlerde oksidatif hasardan, nötrofillerin neden olduğu doku zedelenmesinden ve solunum yollarında siliyer aktivitenin bozulmasından sorumludur [76]. Ayrıca, nötrofillerin aktivasyonunu sağlayan IL-8 salınımını

uyarmaktadır [48].

2.1.4.9. Piyoverdin

Bir siderofor olan piyoverdin, *P. aeruginosa*'nın metabolizması için demir sağlamaktadır. Ekzotoksin A (ETA)'nın üretimini düzenlediği gibi kendi üretimini de düzenleyerek virülansta rol oynamaktadır [77].

2.1.4.10. Hemolizinler

Pseudomonas aeruginosa'da bulunan iki farklı hemolizin vardır. Birincisi fosfolipaz C olup protein yapısındadır ve ısıya duyarlıdır. Diğer ise glikopeptid yapısındaki ramnolipiddir. Fosfolipaz C, hücre zarlarının ve sürfaktanın içeriğindeki fosfatidilkolin ve sfingomiyelini parçalayarak etkisini göstermektedir. Sürfaktanın parçalanması, akciğer yapısının ve fonksiyonunun bozulmasına, dolayısıyla ateletaziye yol açabilmektedir. Ayrıca opsoninleri etkisiz hale getirerek bakterinin fagositozdan kurtulmasına yardımcı olmaktadır. Ramnolipidler ise solunum sistemindeki siliyer aktiviteyi baskılayarak akciğerlerin enfeksiyona yatkınlığını artırmaktadır. Bu iki hemolizinin sinerjisi, lesitini parçalayarak bakterinin dokulara daha kolay yayılmasını sağlamaktadır [78,79].

2.1.4.11. Ekzotoksin A

Ekzotoksin A, *P. aeruginosa* tarafından üretilen en toksik ekzoenzimdir ve ökaryotik hücrelerde elongasyon faktörü 2'yi inhibe ederek protein sentezini engellemektedir. ETA, yanık yaralarında nekroza, göz enfeksiyonlarında kornea hasarına ve kronik akciğer enfeksiyonlarında doku hasarına neden olmaktadır. Ayrıca T hücrelerinde mitojenik bir etki göstermekte ve IL-1 üretimini artırmaktadır [80].

2.1.4.12. Tip 3 Sekresyon Sistemi

Pseudomonas aeruginosa'nın, virülansında önemli bir rol oynayan ve *quorum sensing* (QS) gibi işlev gösteren Tip 3 Sekresyon Sistemi (T3SS), ilk olarak 1996 yılında keşfedilmiş olup, önemli virülans etkileri için artan kanıtlarla en kapsamlı şekilde incelenen salgı toksinlerinden biridir [81,82]. *P. aeruginosa* kromozomunda yer alan beş operonda kümelenmiş 36 gen, T3SS'nin biyogenezi ve düzenlenmesiyle ilişkilidir. Kromozomda dağılmış şekilde bulunan en az altı başka gen, efektör proteinleri ve onların şaperonlarını kodlamaktadır. Bu karmaşık düzenleyici sistem;

substratları dış ortama taşıyan iğne kompleksi proteinleri, salgılama işlemini düzenleyen proteinler, ilgili moleküllerin taşınmasını kolaylaştıran şaperon proteinler, konak hücrelere enjekte edilen efektör proteinler ve salgılama sürecini kolaylaştıran diğer proteinler olmak üzere beş ana bileşene ayrılmaktadır [83]. Bu sistem, bakteriyel toksinlerin ökaryotik hücrelere doğrudan enjekte edilmesine olanak tanımaktadır. Bunun sonucunda, bu toksinler hücresel süreçleri etkileyerek aktin iskeletini ve protein sentezini inhibe etmektedir. Bakteriler, hedef hücrede porlar oluşturarak iki hücre arasında pilus benzeri bir köprü oluşturmakta ve efektör proteinlerini ökaryotik hücreye taşımaktadır. *P. aeruginosa* için, tip 3 toksinlerinin ifadesi, akut enfekte hastalarda artmış mortalite de dahil olmak üzere olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir. *P. aeruginosa*'nın T3SS aracılığıyla salgıladığı toksinler ExoS, ExoT, ExoY ve ExoU'dur [84,85].

ExoS ve ExoT, çok sayıda enzimatik ve kimyasal işlevi olan proteinlerdir. ExoS ve ExoT, %75 aminoasit benzerliği gösteren ve hem GTPaz aktifleştirici protein hem de ADP-riboziltransferaz aktivitelerini kodlayan çok işlevli enzimlerdir [81,86-88]. ExoS ve ExoA'nın birlikte bulunması, enfekte hastalarda daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir. ExoS, hücresel apoptoz için gereklidir ve Rho GTPaz'ın protein aktivitesinin azalmasına neden olabilmektedir. ExoT, *P. aeruginosa*'nın makrofajlar tarafından fagosite edilmesini engellemekte ve böylece yara iyileşmesini inhibe edebilmektedir. Bu toksinler, bakterinin yayılmasına ve kronik akciğer enfeksiyonları, yanıklar, yaralar gibi ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir [89].

Pseudomonas aeruginosa'nın en yeni tanımlanan ekzotoksini olan ExoU, fosfolipaz A2 benzeri aktiviteye sahip güçlü bir sitotoksin olarak tanımlanmaktadır. ExoU'nun, ExoS'tan 100 kat daha sitotoksik olduğu gösterilmiştir [90]. *P. aeruginosa* izolatlarının yaklaşık %20-30'u ExoU üretmektedir ve bu daha çok göz enfeksiyonları ve akut pnömonilerden izole edilmektedir [91]. Hayvan modellerinde ExoU salgılayan izolatlar her zaman daha virülan olarak bulunmuştur ve ExoU üretmeyen izolatların virülansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir [90,92]. ExoU'nun silinmesi, *P. aeruginosa* izolatlarının akciğerlerdeki toksisitesini ciddi şekilde sınırlamakta ve bu enzim, septik şok ve pnömoni ile ilişkili hastalık şiddeti ve mortalitesinin artışı ile bağlantılı bir ajan olarak kabul edilmektedir [93].

ExoY, *P. aeruginosa*'nın bilinen dördüncü tip 3 efektör proteindir. Bu protein,

Bordetella pertussis ve *Bacillus anthracis*'in hücre dışı adenil siklazları ile benzer adenil siklaz aktivitesine sahiptir. Sitozolik cAMP'yi artırarak akciğer damar hücrelerinde hücreler arası boşluk oluşumunu artırmakta ve dolayısıyla geçirgenliği yükseltmektedir [94].

2.1.4.13. Biyofilm

Pseudomonas aeruginosa, antibiyotikler, dezenfektanlar ve konak savunmasına karşı yüksek direnç gösteren ve güçlü biyofilmler üreten bir bakteridir. Biyofilmler, bir yüzeye tutunan ve bakteriyel enfeksiyonların kalıcılığında önemli rol oynayan mikroorganizma topluluklarıdır. Biyofilm içerisindeki bakteriler, serbest bakterilere kıyasla çok daha yüksek bir direnç göstermektedir. Biyofilm oluşumu çeşitli yollarla kontrol edilebilmektedir; bunlar arasında QS sinyal sistemi, stres yanıtlarını düzenleyen genlerin ifadesi ve çevresel faktörler gibi oksijen ve demir seviyelerine bağlı adaptasyon süreçleri yer almaktadır [95].

Biyofilmler, insan vücudunda akciğerdeki mukus tıkaçları gibi canlı yüzeylerde ve kateter, protez, kontakt lens gibi cansız yüzeylerde oluşabilmektedir. *P. aeruginosa* biyofilmlerinde, hücreleri çevreleyen ve çevresel strese koruyan bir matriks bulunmaktadır. Bu matriks, polisakkaritler, proteinler, lipidler ve hücre dışı DNA'dan oluşmaktadır. Polisakkarit yapısı Pel, Psl ve aljinat bileşenlerinden meydana gelmektedir. Psl, biyofilm hücrelerini bağlayarak matriksin oluşumunu sağlamaktadır. Pel, hücreleri tutmak ve hava-sıvı molekülleri arasında bir yapı oluşturmak için gereklidir. Aljinat, özellikle mukoid *P. aeruginosa* izolatlarının biyofilmlerinde bol miktarda bulunmaktadır. Mukoid izolatlar, biyofilm yapısından dolayı mukoid olmayanlara göre antibiyotiklere daha dirençlidir [96].

2.1.4.14. Quorum Sensing

Bakteriler, bulundukları ortamda yoğunluklarını belirlemek için iletişim sinyalleri kullanmaktadır ve bu yoğunluğa bağlı olarak davranışlarını değiştirme yeteneğine sahiptir. Bu mekanizmaya QS veya çoğunluk algılama denmektedir. *P. aeruginosa* için las, rhl ve son yıllarda keşfedilen kinolon sistemi olmak üzere üç ana QS sistemi tanımlanmaktadır. Bu sistemler, *P. aeruginosa*'nın farklı virülans faktörlerinin üretimini düzenlemekte ve böylece bakteriler çevresel koşullara uygun fenotipik değişiklikler göstermektedir. Bu adaptasyonlar, bakterilerin farklı antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesini ve daha karmaşık enfeksiyon stratejileri

uygulamalarını sağlamaktadır [97,98].

las QS sistemi, QS sistemleri içinde ilk tanımlanan ve daha çok Gram negatif bakterilerde görülen sistemdir. Bu sistemde, lasI geni otoindükleyici molekülün sentezinden sorumludur. Popülasyonun artmasına bağlı olarak lasI geni mediatörlerin ortama salınımını indüklemekte ve lasR geni mediatörlerin bakteriler tarafından algılanmasını regüle etmektedir. lasB geninin ekspresyonunu kontrol eden las QS sistemi, lasA, elastaz enzimleri ve exoA' nın sentezi için gereklidir [99].

rhl QS sistemi, ramnolipid sentezi için ramnozyltransferazı kodlayarak rhlAB operonunun ifadesini regüle etmektedir. Sinyal molekülleri belirli bir yoğunluğa ulaştığında rhlI ve rhlR genlerinin transkripsiyonunu indükleyerek hedef genlerin aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu sistem *P. aeruginosa* için önemli olan piyosiyanın üretimi, yüzme, kayma ve titreme hareketleri gibi virülans faktörlerini indüklemektedir [100].

Kinolon sinyal sistemi, transkripsiyonel olarak rhl sistemini aktive etmektedir ve lasR geni tarafından regüle edilmektedir. Las sistemi mediatörlerin oluşumunu indükledikten sonra pqs sistemi devreye girmekte ve buna bağlı olarak rhl sisteminin aktivasyonu gerçekleşmektedir [101,102].

Quorum sensing, gen ekspresyonunu ve virülansı düzenleyen, üzerinde en çok çalışılan sistemlerden biridir. QS, bakterilerin hücreler arası toplu iletişim için yaygın olarak kullandığı bir yöntemdir. Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakteriler, kimyasal sinyalleri algılayarak yerel popülasyon yoğunluğunu tespit etmekte ve gen ekspresyonunu ve grup yararına olan davranışları koordine etmektedir [103]. Bakteriler, iletişim için çevreye saldıkları difüzyon sinyal molekülleri olan otoindüktörleri üretmektedirler. Popülasyon belirli bir eşik seviyesine ulaştığında, otoindüktörler karşılık gelen reseptörlerini aktive ederek doğrudan veya dolaylı olarak gen ekspresyonunu tetiklemektedirler [104].

Son yıllarda bakteriyel virülansı azaltmak için 'antivirülans ajanları' hedefi olarak QS kapsamlı bir şekilde incelenmektedir. Bu ajanlar, geleneksel antibiyotiklerin alternatifleri olarak, bakteriyel virülansa karşı koymak amacıyla sitotoksik olmayan mekanizmalarla kullanılabilir [105].

Pseudomonas aeruginosa için QS'nin bir diğer önemli işlevi, ekstrasellüler proteazlar, demir şelatörleri, dışa atım pompalarının ekspresyonu, biyofilm gelişimi, koloni motilitesi ve konak bağışıklığına yanıt gibi birçok virülans faktörünün üretimini

düzenlemektir [106]. Model mikroorganizma olarak, *P. aeruginosa*, virülansı düzenleyen QS sinyalinin temel mekanizmalarını incelemek ve QS sistemini bloke edecek kimyasal ajanları araştırmak için en uygun bakterilerden biri olarak hizmet etmektedir.

2.2. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Bulaş

Pseudomonas aeruginosa, farklı çevrelerde kolayca üreyebilen ve çok sayıda antibiyotik ile dezenfektana direnç gösterebilen fırsatçı bir patojendir. Geniş sıcaklık aralığında üreyebilmeleri ve çeşitli besin kaynaklarını kullanabilme yetenekleri sayesinde doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Hidrofilik yapısı sayesinde lavabolar, sebzeler, nehir suları gibi nemli ortamlarda, hastanelerde, tuvaletlerde, temizlik ürünlerinde, yiyeceklerde ve çiçeklerde bulunabilmektedir [48]. Sağlıklı bireylerin normal florasında bulunan *P. aeruginosa* en sık gastrointestinal sistem, boğaz, burun mukozası ile koltuk altı, perine gibi nemli deri yüzeylerinde kolonize olmaktadır. *P. aeruginosa* sağlıklı kişilerde hastalık oluşturmazken, konak savunmasının bozulduğu durumlarda çeşitli virülans faktörlerinin etkisiyle ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir [107]. *P. aeruginosa*, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların yaygın bir nedenidir ve bu enfeksiyonlar genellikle pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi şeklinde kendini göstermektedir. *P. aeruginosa*'nın tüm sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar arasında görülme sıklığının %7,1-%7,3 olduğu tahmin edilmektedir [108,109].

Pseudomonas aeruginosa, ÇİD fırsatçı bir patojendir; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KF, kanser, travmalar, yanıklar, sepsis ve ventilatör ilişkili pnömoni gibi bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde akut veya kronik enfeksiyonlara neden olmaktadır [110,111]. Biyofilm halindeki *P. aeruginosa* hipoksik atmosferde veya diğer zorlu ortamlarda hayatta kalabilmektedir [112,113]. Buna ek olarak, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi, hızlı mutasyonları ve antibiyotiklere karşı direnç kazanmaya yönelik adaptasyonu nedeniyle son derece zordur [114]. Ayrıca, *P. aeruginosa* sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara neden olan patojenler arasında ilk sıralarda yer almaktadır ve ıslak yüzeylerde gelişme eğiliminde oldukları için tıbbi cihazlarda yaygın olarak bulunmaktadır [115]. Önemli olarak, *P. aeruginosa*, çoklu ilaç dirençli ESKAPE patojenlerinden biri olup, bu grup *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter*'i

içermektedir. Karbapenem dirençli *P. aeruginosa* DSÖ tarafından da "kritik" grup patojenler arasında listelenmiştir [116].

Epidemiyolojik çalışmalar, her yıl yaklaşık 700.000 kişinin antibiyotik dirençli bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermektedir. Avrupa popülasyonlarından izole edilen *P. aeruginosa* örneklerinde kombine antibiyotik direnci %12,9'dur [11]. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar arasında *P. aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonlar, geleneksel olarak etkili antibiyotiklere karşı direnç geliştirerek sağlık hizmetlerinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir [117]. 2016 EPINE araştırması, İspanya'da sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların en yaygın nedenleri arasında *Escherichia coli* ve *P. aeruginosa*'nın olduğunu, *P. aeruginosa*'nın klinik olarak izole edilen bakteriyel enfeksiyonların %10,5'ini oluşturduğunu göstermektedir [118]. Benzer şekilde Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC)'nin, 2011-2012 sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonları raporuna göre, *P. aeruginosa* Avrupa hastanelerinde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların yaklaşık %9'unun sebebi olmuş ve dördüncü en yaygın patojen olarak rapor edilmiştir [119]. ABD'de ise, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların %7,1'i *P. aeruginosa* ile ilişkilidir [120].

2016 ECDC raporlarına göre, *P. aeruginosa*, yoğun bakım ünitelerinde görülen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biridir ve bunlar arasında pnömoni alevlenmeleri, idrar yolu enfeksiyonları ve kan dolaşımı enfeksiyonları yer almaktadır [11,117,121,122]. Ayrıca, Çin Antimikrobiyal Gözetim Ağı verileri (<http://www.chinets.com/>) klinik olarak izole edilmiş 301.917 patojenik izolatu tanımlamış ve *P. aeruginosa*'nın *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *S. aureus*'tan sonra %8 ile dördüncü sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkeni olduğunu ortaya koymuştur. *P. aeruginosa* yalnızca bölgesel değil, küresel düzeyde insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır [123].

Geçtiğimiz on yıllar boyunca antimikrobiyal dirençte küresel ölçekte kayda değer bir artış yaşanmıştır. CDC tarafından 2019 yılında yayınlanan bir raporda, bu patojenlerin yıllık 2,8 milyondan fazla insanın enfeksiyonundan sorumlu olduğu ve yalnızca ABD'de yılda tahmini 35.000 ölüme neden olduğu belirtilmiştir [124] . Avrupa Birliği'nde, antimikrobiyal direnç patojenleri ile enfeksiyonlar yılda yaklaşık 33.000 kişinin ölümüne ve tahmini yıllık 1,5 milyar dolarlık ekonomik kayba neden olmaktadır [125]. Ayrıca, herhangi bir önlem alınmadığı takdirde 2050 yılına kadar, antimikrobiyal dirençten kaynaklanan mortalite ve morbiditenin, kalp hastalıkları ve

kanser de dahil olmak üzere tüm akut veya kronik hastalıkları geçeceği ve yıllık mortalitenin 10 milyon vakaya ulaşacağı tahmin edilmektedir [125,126].

2.3. Enfeksiyonları

2.3.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Üst solunum yollarında kolonize olan *P. aeruginosa*'nın aspirasyon yoluyla alt solunum yollarına inmesi enfeksiyonlara yol açabilmektedir [127]. Alt solunum yollarındaki enfeksiyonlar, asemptomatik kolonizasyondan, hafif trakeobronşite veya ciddi nekrotizan bronkopnömoniye kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilatör kullanımı, enfeksiyon gelişimi açısından en önemli iki risk faktörüdür [42]. Klinik olarak, genellikle yüksek ateş, üşüme, nefes darlığı, balgamlı öksürük, pürülan balgam, siyanoz ve konfüzyon ile ağır seyirli bir pnömoni tablosu gözlenmektedir [127]. *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen sağlık hizmeti ilişkili pnömoniler, diğer tipik etkenlerle kıyaslandığında daha olumsuz sonuçlara yol açmaktadır [128].

Kistik fibrozisli hastalarda, diğer kronik akciğer enfeksiyonu olan bireylerde ve nötropeni hastalarında akciğerde *P. aeruginosa* kolonizasyonu görülebilmektedir [42]. Bu bakteri özellikle KF'li hastalar için kritik öneme sahiptir ve bu hasta grubunda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir [128]. Bu hastalarda izole edilen mukoid fenotipe sahip türler kalıcı enfeksiyonlara yol açmakta ve ortadan kaldırılması zor olmaktadır [42].

2.3.2. Bakteriyemi

Pseudomonas aeruginosa, sağlığı ciddi şekilde tehdit eden başlıca bakteriyemi etkenlerinden biridir. Yapılan araştırmalar, bu enfeksiyonun %50'nin üzerinde mortalite oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS), DM, hematolojik maligniteler, immünglobulin eksiklikleri, nötropeni, organ nakli, ciddi yanıklar gibi durumlar başlıca risk faktörleridir. Enfekte hastalarda kooperasyon kaybı yaşanabilmekte; ateş, sarılık ve solunum yetmezliği belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Ektima gangrenosum gibi *P. aeruginosa* bakteriyemisine özgü deri lezyonları oldukça önemlidir. Bu lezyonlardan alınan örneklerde Gram boyama ve kültür yöntemleri ile etken belirlenebilmektedir. Tedavi

için antipsödomonal beta-laktam antibiyotiklerin aminoglikozidlerle kombinasyonu kullanılabilmektedir [129].

2.3.3. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Pseudomonas aeruginosa, santral sinir sistemine malign eksternal otit veya sinüzit gibi lokal bir odaktan, direkt kafa travmaları ve cerrahi sırasında direkt inokulasyon ile ya da endokardit gibi uzak bir odaktan hematojen yol ile ulaşabilmektedir. Menenjit enfeksiyonu ya da beyin apsesine neden olabilmektedir [130].

2.3.4. Göz Enfeksiyonları

Kontamine su ile temas veya korneaya travma nedeniyle oluşmaktadır; tedavi edilmezse göz kaybına neden olabilen korneal ülser gelişebilmektedir. Kontakt lens kullananlarda hijyene dikkat edilmemesi, lenslerin uzun süreli kullanılması, lenste yırtık olması durumunda konjonktivite neden olmaktadır [48]. Ayrıca endoftalmite neden olabilmektedir [131].

2.3.5. Kulak Enfeksiyonları

Pseudomonas aeruginosa normal kulakta nadiren bulunmakta fakat yaralanma, maserasyon, inflamasyon ve nem varlığında dış kulak yoluna yerleşebilmektedir. Yüzmeyle bağlantılı iyi seyirli eksternal otit gibi akut enfeksiyonlara neden olabildiği gibi malign eksternal otit gibi kronik ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *P. aeruginosa*'nın neden olduğu kulak enfeksiyonlarından bir diğeri otitis mediadır. Kronik süpüratif otitis media olan çocuk ve yetişkinlerde orta ve dış kulak yolundan en sık izole edilen bakteriyel patojen *P. aeruginosa*'dır [130,132].

2.3.6. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Pseudomonas aeruginosa ile üriner sistem enfeksiyonu taş, stent, kateter varlığında veya üriner sistemde cerrahi girişime bağılı olarak genellikle bir komplikasyon olarak meydana gelmektedir. Ayrıca dirençli bakterilere karşı çoklu antibiyotik tedavisi alan hastalar *Pseudomonas* enfeksiyonları açısından risk altındadır. *Pseudomonas* bakteriyemilerinde üriner sistem enfeksiyonları yüksek oranda primer odaktır [25,130].

2.3.7. Endokardit

Pseudomonas aeruginosa intravenöz ilaç bağımlısı olanlarda normal kapakta, diğer insanlarda ise prostetik kalp kapağına yerleşerek enfektif endokardite yol açmaktadır. ABD’den bildirilmiş olan *Pseudomonas* endokarditli hastaların %90’ından fazlası ilaç bağımlısıdır [133].

2.3.8. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Deri bütünlüğünün bozulduğu, özellikle yanıklar, travmalar, dekübit ülserleri veya dermatit gibi durumlarda, *P. aeruginosa* kaynaklı deri lezyonları gelişebilmektedir. *P. aeruginosa* bakteriyemisi sırasında, karakteristik ektima gangrenosum lezyonları ortaya çıkabilmektedir. Bakteriyemi ile ilişkili olarak subkutan nodüller, gangrenöz selülit, hemorajik vezikül, papül, derin abse, peteşi, purpura, makül, bül ve nekrotizan fasiit gibi çeşitli deri lezyonları ve yumuşak doku enfeksiyonları da görülebilmektedir [134,135]. Ayrıca *P. aeruginosa*, yenidoğanlarda, prematürelerde ve düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde noma neonatorum adı verilen, ağız, burun ve anal bölgelerde mukokutanöz alanları tutan gangrenöz bir enfeksiyona neden olabilmektedir [136].

2.3.9. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Bu enfeksiyonlar hem hematogen hem de komşuluk yoluyla oluşabilmektedir. Hematojen enfeksiyonlar, özellikle intravenöz ilaç bağımlılarında, eklem aralığını, çevrede bulunan kıkırdak ve kemik yapılarını etkilemektedir. Komşuluk yolu ile gelişen enfeksiyonlar travma, cerrahi girişim ya da yumuşak doku enfeksiyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Kemik ve eklem enfeksiyonları çocuklarda, yaşlılarda ve altta yatan hastalığı olan kişilerde görülmektedir [137].

2.3.10. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Pseudomonas aeruginosa’nın etken olduğu gastrointestinal enfeksiyonlar en sık yenidoğanlarda ve kemoterapi uygulanan hematolojik kanserli hastalarda nötropeni gelişimi sonrası ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanda ve nötroopenik hastalarda görülen nekrotizan enterokolitte sık olarak saptanmakta ve fatal bir seyir gözlenmektedir. Aynı zamanda kanser hastalarında gastrointestinal sistemde kolonize olabilmekte ve lokal enfeksiyon veya bakteriyemi gelişimi açısından risk oluşturmaktadır [127].

2.4. Laboratuvar Tanısı

Pseudomonas türleri, temel besin ihtiyaçları nedeniyle kanlı agar, çikolata agar, MacConkey agar, triptik soy agar ve Mueller Hinton agar gibi rutin besiyerlerinde kolay ve hızlı üreyebilmektedir. Aerobik olduklarından, buyyonda üreme, oksijenin en fazla bulunduğu yüzey kısmında gözlenmektedir. *P. aeruginosa* tanısı; mikroskopide Gram negatif basil morfolojisi, düz, yaygın kenarlı koloniler oluşturması, beta hemoliz yapması, piyoverdin ve piyosianin pigmenti üretmesi, üzüm benzeri karakteristik kokusu, oksidaz testi ve arjinin testi pozitifliği, nonfermentatif olması ve 42°C’de üreyebilmesi gibi özellikleri ile kolaylıkla konulmaktadır. Diğer türlerin tanımlanması için ek testlere ihtiyaç duyulabilmektedir. Konvansiyonel ve biyokimyasal testlerin yanında kullanılan otomatize sistemler de hızlı ve yüksek doğruluk oranıyla sonuç verebilmektedir [48,138].

Pseudomonas aeruginosa bazen mukoid veya cüce koloni formlarında gözlenebilmektedir ve bu özellik sıklıkla KF hastalarında görülmektedir [48,139]. *P. aeruginosa*, karbonhidratlardan glikoz ve fruktozu oksidasyon yoluyla parçalayıp asit oluştururken laktozu etkilememekte ve karbonhidratları fermente etmemektedir. Üç şekerli demirli besiyerinde, yatık kısımda alkali reaksiyon verirken, dik kısımda kırmızı veya değişiklik göstermeyen reaksiyon oluşturmaktadır. Üreaz, sitrat, arjinin dihidrolaz ve jelatin hidrolizi testleri pozitifdir; ancak ornitin dekarboksilaz, lizin dekarboksilaz ve indol testleri negatiftir [140].

Tanıda konvansiyonel yöntemler ile ön tanımlamadan sonra otomatize veya yarı otomatize bakteri identifikasyon sistemleri de kullanılmaktadır. API 20NE (bioMérieux, Fransa), Crystal Enteric/NonFermenter ID (Becton Dickinson, ABD), RapID NF Plus (Remel, ABD), MicroScan Walkaway (Beckman Coulter, ABD), Sensititre AP80 (TREK Diagnostic Systems, ABD), VITEK 2 ID (bioMérieux, Fransa) ve Phoenix ID (Becton Dickinson, ABD) gibi ticari sistemler bunlara örnek verilebilir. Bunların dışında MALDI-TOF MS veya 16S rRNA gen dizilemesi gibi moleküler yöntemler de kullanılabilmektedir [141].

2.5. *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonlarının Tedavisi

Pseudomonas aeruginosa birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir. Bunun yanında, hem toplumda hem de hastanelerde yanlış ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, direnç gelişimini hızlandırmakta, hastanelerdeki yoğun antibiyotik kullanımı, bu

baskıyı daha da artırarak dirençli izolatların ortaya çıkmasına ve yayılmasına neden olmaktadır [142].

2.5.1. Beta-Laktam Grubu Antibiyotikler

Yapısında beta-laktam halkası bulunduran beta-laktamlar transpeptidasyon basamağında penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak peptidoglikan sentezini inhibe etmektedir. Böylece hücre duvarı sentezini engelleyerek bakterisidal etki göstermektedir [143]. Bu grupta penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar bulunmaktadır.

2.5.1.1. Penisilinler

Antipsödomonal etkinliği olan penisilinler karboksipenisilinler ve üreidopenisilinlerdir. Karboksipenisilinlerde yan zincir olarak bir karboksil grubu bulunmaktadır. Tikarsilin ve karbenisilin bu gruptaki temel antibiyotiklerdir. Tikarsilin günümüzde klavulanik asitle kombine edilerek kullanılmaktadır ancak ülkemizde ticari formu bulunmamaktadır. Karbenisilin yüksek miktarda tuz içermesi nedeniyle klinikte kullanımı yoktur. Üreidopenisilinlerin antipsödomonal etkinliği karboksipenisilinlerden daha fazladır. Bu grupta bulunan antibiyotikler azlosilin, piperasilin ve mezlosilin olup, bunlar ampisilinin semisentetik türevleridir. Üreidopenisilinler sadece parenteral yoldan kullanılmaktadır ve tazobaktam ile kombine edilebilmektedir. Piperasilin aminoglikozidlerle kombine edildiğinde *Pseudomonas* ve bazı *Enterobacter* türlerine karşı sinerjistik etki göstermekte, florokinolonlarla kombine edildiği zaman antibakteriyel aktivitesi genellikle artmaktadır [25,143].

2.5.1.2. Sefalosporinler

Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler *P. aeruginosa*'ya karşı etkisizdir. Antipsödomonal etkinliğe sahip sefalosporinler üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim, sefoperazon; dördüncü kuşaktan sefepim ve sefpirom; beşinci kuşaktan ise seftolozan olarak bilinmektedir [144]. Seftazidimin en önemli özelliği *P. aeruginosa*'ya karşı yüksek etkiye sahip ilk sefalosporin olmasıdır. Bu etki kendisinden sonra klinik kullanıma giren ve dördüncü kuşak sefalosporinler arasında yer alan sefepim ve sefpirom ile aynı düzeydedir. Ayrıca diğer *Pseudomonas* türlerinin çoğuna ve *Acinetobacter* türlerine de etkilidir [145]. Sefoperazon yarı sentetik,

antipsödomonal etkili bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Beta-laktamaz sentezlemeyen enterik Gram negatiflere ve *P. aeruginosa*'ya karşı yüksek aktivite göstermektedir. Ancak bu mikroorganizmalar çoğunlukla çeşitli beta-laktamazlar sentezleyerek sefoperazona karşı direnç geliştirdiğinden, sulbaktam ile kombine edilerek kullanıma sunulmuştur [146,147]. Sefepim, Gram negatif bakterilere karşı üçüncü kuşaklarla eşdeğer ölçüde etkilidir ve seftazidime kıyasla daha uzun yarı ömre sahiptir [148].

2.5.1.3. Karbapenemler

Beta-laktam antibiyotikler arasında en güçlü ve en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip olan grup karbapenemlerdir. Gram pozitif ve Gram negatif, aerob ve anaerob patojenlere karşı etkilidir. GSBL ve AmpC beta-laktamaz enzimlerine dirençli olduğundan tedavisi zor patojenler tarafından oluşturulan ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde en önemli seçenektir [15,149]. Karbapenemler PBP'ye bağlanarak etki göstermektedir. Gram negatif bakterilerde, meropenem PBP2 ve PBP3'e, imipenem ise PBP1 ve PBP2'ye bağlanmaktadır [150]. Diğer karbapenemler ise doripenem, biapenem, faropenem ve panipenemdir [151]. Çok sayıda, farklı antimikrobiyal aktiviteye sahip karbapenemler geliştirildiği için, karbapenemler de alt sınıflara ayrılmıştır [15,152]. Ertapenem grup 1 karbapenemdir. Aerob ve anaerob patojenlere karşı etkin, ancak *P. aeruginosa* ve diğer nonfermentatif Gram negatif bakterilere etkinliği yoktur. Ertapenem toplum kökenli enfeksiyonlar ve aerob-anaerob miks enfeksiyonların ampirik tedavisinde kullanılmak için uygundur [153]. Meropenem, imipenem, doripenem, panipenem ve biapenem grup 2 karbapenemlerdir. Meropenem, imipenem ve doripenemin, Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob bakterilerin büyük bir kısmına in-vitro etkinlikleri vardır ancak MRSA, *E. faecium* ve *S. maltophilia*'ya etkinlikleri yoktur. *Acinetobacter* spp. ve *P. aeruginosa* gibi nonfermenter Gram negatif bakterileri kapsayan geniş etki spektrumu nedeniyle, bu antibiyotikler sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların tedavisinde tercih edilmektedir [15,152]. Doripenem, *Pseudomonas* türlerine karşı imipenem ve meropenemden daha aktiftir. *Enterobacterales* üyelerine karşı meropenem ile benzer aktivite göstermektedir [154]. İmipenemin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir, serum proteinlerine bağlanma oranı %10-20 arasındadır, vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Plazmada dolaşan imipenemin %50-70'i vücutta moleküler değişikliğe uğramadan böbrek yolu ile atıldığından, böbrek yetmezliğinde doz ayarı

gerekmektedir. Meropenem de imipenem gibi böbrek yoluyla ve genellikle değişmeden atılmaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Karbapenem grubu antibiyotikler son derece geniş spektrumlu oldukları için rezerv olarak saklanmalı ve daima son seçenek olarak kullanılmalıdır. Bu geniş spektrum onların genellikle bazı istisnalar dışında tek ilaç olarak kullanılmalarına olanak sağlamaktadır. Bu nedenle daha çok kaynağı bilinmeyen sepsis gibi ciddi enfeksiyonların ampirik başlangıç tedavisinde, birden çok bakteri ile oluşan miks enfeksiyonlarda, ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında, çoğul dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu hastanede gelişen pnömoni, Gram negatif bakteriyemi/sepsis, komplike üriner sistem enfeksiyonları, pelvik ve intraabdominal enfeksiyonlar, tedaviye yanıtız Gram negatif bakteri osteomyelitlerinde ve febril nötropenik hastaların ampirik başlangıç tedavilerinde kullanılmaktadırlar. Karbapenemler ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde bir aminoglikozid ile kombine edilmelidirler. Ancak güçlü beta-laktamaz indükleyicileri oldukları için, başka beta-laktamlarla kombine edilmemelidir [155].

Doripenem sağlık hizmeti ilişkili pnömoni ve ventilatör ile ilişkili pnömoni, komplike intraabdominal ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir [156]. Grup 3, MRSA'ya etkili ajanlar için oluşturulmuştur, ancak henüz bu gruptaki ajanlardan klinikte kullanılan bir üye yoktur [15].

2.5.1.4. Monobaktamlar

Monobaktam antibiyotikler, sadece bir beta-laktam halkası içeren ve zayıf antibakteriyel aktiviteye sahip ilaçlardır. Yalnızca Gram negatif bakterilere karşı etkilidirler. Tedavide kullanılan tek monobaktam, aztreonamdır [12,15]. MBL pozitif olgularda aztreonam veya kolistin etkili olabilmektedir. Ayrıca aztreonam, seftazidim ve amikasin kombinasyonu da güçlü bir etkinlik göstermektedir [157].

2.5.2. Aminoglikozidler

Bakteri ribozomunun 30S alt birimine geri dönüşümsüz bağlanarak bakterisidal etki göstermektedir. mRNA'nın taşıdığı genetik bilginin hatalı okunmasına, protein sentezinin azalmasına veya hatalı proteinlerin üretilmesine yol açmaktadır [158]. *P. aeruginosa*'ya etkili başlıca aminoglikozidler; amikasin, gentamisin ve tobramisindir. Öncelikli tercih edilen ise tobramisindir [159]. *P. aeruginosa*'nın neden olduğu idrar yolları enfeksiyonlarında tek başına kullanılabilmesine rağmen ÇİD *P. aeruginosa*

izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde başka grup bir antibiyotikle kombine edilmelidir [160].

2.5.3. Kinolonlar

Bakterisidal etki gösteren kinolonlar, DNA giraz ve topoizomerez IV'ün aktivitesini inhibe ederek DNA sentezini engellemektedir [161]. Etkileri konsantrasyona bağımlı bakterisidaldır [162]. Levofloksasin *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *S. maltophilia*'ya karşı sınırlı antibakteriyel etkinlik göstermektedir [163]. Siprofloksasin, *P. aeruginosa*'ya en etkili kinolondur [164].

2.5.4. Kolistin

Bakterisidal etki gösteren polimiksinler sitoplazmik membrandaki lipopolisakkarit tabaka ile etkileşime girerek membranda por oluşumuna neden olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Tedavide polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmaktadır. ÇİD *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin başka grup antibiyotikle kombine edilerek kullanılmalıdır [165,166].

2.5.5. *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonlarının Tedavisinde Yeni Kullanıma Giren Antibiyotikler

Sefiderokol, siderefor özellikte bir sefalosporin olup bakterinin demir transport mekanizmasını kullanarak dış membrandan içeri girmektedir. Serin ve MBL'lerin tamamında etkilidir ve ÇİD izolatlar üzerinde etkinliği gözlenmektedir [167]. Demir kanalına bağlı alım mekanizması nedeniyle porin proteini kaybından ve aktif dışa atım pompalarının reseptör sayılarının artışından etkilenmemektedir [168].

Seftazidim-avibaktam (CZA), komplike intraabdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve ventilatör ilişkili pnömoni tedavisi için FDA ve EMA tarafından onaylanmış bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Seftazidim, geniş spektrumlu üçüncü kuşak bir sefalosporin olup *P. aeruginosa* dahil Gram negatif basillere karşı etkilidir. Avibaktam ise KPC, AmpC, OXA-48 gibi sınıf A, C ve D beta-laktamazları inhibe eden bir bileşiktir, ancak NDM ve VIM gibi MBL'lere karşı etkisizdir [169-171]. Aztreonam ile kombinasyonu, MBL üreten izolatlar karşı etkinliği artırmaktadır [170]. CZA'ya direnç mekanizmaları arasında sınıf B karbapenemazların varlığı, artmış dışa atım pompası aktivitesi, porin kaybı ve KPC genindeki mutasyonlar bulunmaktadır. Ayrıca, PBP2 ve PBP3 üzerindeki tek nokta mutasyonları avibaktam ile düzelmeyen seftazidim direncine yol

açabilmektedir. Avibaktamın *P. aeruginosa* izolatlarında güçlü AmpC indüksiyonu da direncine katkıda bulunmaktadır [172,173].

Seftolozan-tazobaktamın, birçok A sınıfı ve bazı C sınıfı beta-laktamazları inhibe ederek üçüncü kuşak sefalosporinlere ve/veya karbapenemlere dirençli *P. aeruginosa*'ya karşı etkili olduğu bilinmektedir [171]. Beta-laktamazlardan KPC ve MBL'ye karşı etkisiz, AmpC'ye karşı etkilidir [174]. Antimikrobiyal Test Liderliği ve Gözetim Programı'ndan elde edilen verilere göre meropenem dirençli *P. aeruginosa*'da seftazidim/avibaktam ve seftolozan/tazobaktam'ın meropenem vaborbaktama göre daha etkili olduğu ifade edilmektedir [175].

Son yıllarda geliştirilen aztreonam-avibaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem-relebaktam gibi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları, MBL üretmeyen karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'da etkiliyken MBL üreten izolatlarda sınırlı bir etkiye sahiptir [19]. Çalışmalarda meropenem-vaborbaktamın MexY ve AmpC aşırı ekspresyonu olan izolatlarda meropenemin aktivitesini arttırdığı görülmüştür [176].

2.6. Antibiyotik Direnci

Pseudomonas aeruginosa'nın tam genom dizilimi, ilk kez 1950'lerde Avustralyalı bir hastanın yarısından izole edilen PAO1 izolatı için yapılmıştır. *P. aeruginosa*'nın genom yapısı; çekirdek genom, aksesuar genom ve pangenom yapılarından oluşmaktadır. Çekirdek genom tüm *P. aeruginosa* izolatlarının sahip olduğu genom bölgesini tanımlamaktadır. Aksesuar genom ise çeşitli mekanizmalarla entegrasyonun olduğu alanlardır. Bir sınıf içindeki tüm izolatlar için tüm gen seti ise pangenom olarak tanımlanmaktadır. Pangenom, çekirdek genom ve aksesuar genomdan oluşan dairesel bir kromozomal yapıya sahiptir. Çekirdek genom bölgesi, farklı izolatlar arasında düşük düzeyde genetik çeşitlilik sergiler ve genom yapısının %90'ını oluşturmaktadır [43]. Aksesuar genom, genellikle ekstrakromozomal olan, korunmamış, değişken uzunluklu ve belirli lokuslarda yerleşmiş DNA bloklarından oluşmaktadır. Aksesuar genom bakteriyofajlardan, transpozonlardan ya da diğer izolat ve türlerden plazmidlerin entegrasyonu ile dinamik değişiklikleri kabul edebilmektedir. Aksesuar genom, virülans faktörlerini kodlayan genleri barındırması nedeniyle patojenite adaları olarak adlandırılmaktadır. Örneğin, *P. aeruginosa* patojenite adası PAPI-2'nin, artan virülansla bağlantılı bir T3SS efektör proteini olan

ExoU'yu kodlayan geni içerdği bilinmektedir. Dışa atım pompaları ve beta-laktamaz üretimi gibi intrensek direnç özellikleri çekirdek genomda bulunmasına rağmen, kazanılmış antibiyotik direnç genleri aksesuar genomdadır. Bu nedenle ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarının yayılması, genellikle aksesuar genomda bulunan direnç genlerine bağlıdır [43,177].

Pseudomonas aeruginosa'nın başlıca direnç mekanizmaları, hücre duvarı geçirgenliğinin azalması, kromozomal veya plazmid aracılı ekstraselüler enzim üretimi, antibiyotiğin bağlandığı protein bölgelerinde değişiklik ve aktif dışa atım pompa sistemleri olarak sınıflandırılabilir [54].

2.6.1. Aminoglikozidlere Direnç Mekanizmaları

Pseudomonas aeruginosa'da birincil aminoglikozid direnci, yatay olarak kazanılmış aminoglikozid modifiye edici enzimler olan asetiltransferazlar, adeniltransferazlar, fosforiltransferazların üretimi ile ilişkilidir ve bu enzimler genellikle GSBL veya karbapenemazlarla birlikte aktarılmaktadır [178]. Aminoglikozid direncinin spesifik paterni, ilgili spesifik enzimlere bağlıdır; amikasin, tobramisine göre genel olarak daha yüksek bir aktivite göstermektedir [179]. Bununla birlikte daha yeni keşfedilen 16S rRNA metilazlar ise aminoglikozidlerin hücresel hedefini değiştirerek tüm aminoglikozid sınıfına karşı direnç sağlamak ve GSBL veya karbapenemazlarla birlikte aktarılabilir [180,181]. Diğer yandan, MexXY-OprM pompasının aşırı ekspresyonu da aminoglikozid direnci ile ilişkilidir ve bu durum özellikle MexZ, amgS veya parRS mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Epidemik yüksek riskli ST175 klonunda, MexXY aşırı üretimi MexZ genindeki özel bir mutasyon ile ilişkilidir [182,183]. Yeni araştırmalar, aminoglikozid mutasyonel direnç mekanizmasının MexXY aşırı üretiminin ötesine geçtiğini ve yüksek düzeyde direncin, birden fazla mutasyon birikimiyle ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Özellikle *fusA1* genindeki mutasyonlar, aminoglikozid direnci ile ilişkilendirilmiştir ve bölgeye yönelik mutagenез yoluyla bu bağlantı doğrulanmıştır. Bu kapsamda birçok yeni direnç determinantının varlığı belgelenmiştir [184-186]. Bunlar arasında elongasyon faktörü G'yi kodlayan *fusA1* dikkate değerdir. Özellikle *fusA1* mutasyonlarının hem in-vitro hem de klinik izolatlarda (özellikle KF hastalarından elde edilen) aminoglikozid direnciyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir [187,188]. Ayrıca, *fusA1* mutasyonlarının aminoglikozid direncindeki rolü, hedefe yönelik

mutagenез yoluyla da kanıtlanmıştır [189].

2.6.2. Florokinolon Direnç Mekanizmaları

Pseudomonas aeruginosa'da florokinolon direncine iki ana mekanizma neden olmaktadır. İlk mekanizma, enzimlerdeki yapısal değişikliklerdir. DNA giraz enziminin aktif bölgesini kodlayan gyrA/gyrB genlerindeki nokta mutasyonlar, enzimin A ve B alt birimlerinin aminoasit dizilimlerini değiştirmekte ve böylece enzimin kinolonlara olan ilgisini azaltmaktadır. Florokinolonların diğer hedefi olan topoizomerez IV enzimini kodlayan parE ve parC genlerindeki nokta mutasyonlar da direnç gelişimine yol açmaktadır. İkinci ana mekanizma, aktif dışa atım pompa sistemiyle ortaya çıkan dirençtir. Bu mekanizma sayesinde bakteri, florokinolonlara ek olarak tetrasiklinler, kloramfenikol ve eritromisine de direnç göstermektedir [7].

2.6.3. PBP'lerde Oluşan Değişiklikler ile Antibiyotiğin Hedefine Bağlanması Engellenmesi

Penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik, *P. aeruginosa*'da beta-laktam direncine sebep olan nadir mekanizmalardandır. PBP'ler, beta-laktam antibiyotiklerin hücrede hedef aldığı proteinlerdir. PBP'lerdeki değişiklikler, kromozomal mutasyonlar sonucunda PBP'lerin beta-laktam antibiyotiklere olan ilgisinin azalması, PBP sayısının düşmesi veya beta-laktam antibiyotiklere düşük ilgi gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi yoluyla meydana gelebilmektedir [144,190].

2.6.4. Dış Membran Geçirgenliği ve Porin Kanalları

Pseudomonas aeruginosa tedavisinde kullanılan birçok antimikrobiyal ajan, etkisini gösterebilmek için hücre içindeki hedeflerine ulaşmak zorundadır. *P. aeruginosa* ve diğer Gram negatif bakterilerin dış zarı, asimetrik fosfolipid tabakası ve LPS tabakası sayesinde bir bariyer görevi görmektedir. Bu zar üzerinde “porin” adı verilen protein yapısında kanallar bulunmakta ve bu kanallar, özellikle hidrofilik moleküllerin hücre içine geçişini sağlamaktadır. Hidrofilik yan zincirlere sahip oldukları için beta-laktamlar, hücre içine bu kanallar aracılığıyla taşınmaktadır. Aynı şekilde, kinolonlar da hücre içine girişte porin kanallarını kullanırken, aminoglikozidler ve polimiksinler LPS tabakası aracılığıyla hücre içine alınmaktadır. Beta-laktamlar, porin kaybından etkilenmelerine rağmen, sadece porin kaybının tek başına yüksek düzeyde beta-laktam direncine neden olması olası değildir. Dirençli

izolatlarda, porin kaybına ek olarak aktif dışa atım pompa sistemlerinin etkinliğinde artış veya beta-laktamazların aşırı üretimi gibi mekanizmaların devrede olduğu gösterilmiştir [191].

Gram-negatif bakterilerin dış zarı, antibiyotiklerin geçişini yavaşlatan yarı geçirgen bir bariyer oluşturmaktadır. Özellikle *P. aeruginosa*'nın dış zarı, *E. coli*'nin dış zarına kıyasla yalnızca %8 oranında geçirgenliğe sahiptir [192]. Ancak hayatta kalabilmek için *P. aeruginosa*'nın, hücre içine besinlerin geçişine izin vermesi gerekmektedir. Bu, su dolu protein kanallarından oluşan bir koleksiyon olan porinler aracılığıyla sağlanmaktadır.

Pseudomonas aeruginosa genomunun dizilim analizi, bilinen veya tahmin edilen 163 dış zar proteini tanımlanmıştır ve bunların 64'ü üç farklı porin ailesi içine gruplandırılmıştır. Bu porinler, şekerler, aminoasitler, fosfatlar, divalent katyonlar ve sideroforların taşınmasında önemli bir fizyolojik rol oynamaktadır [192]. Bunun yanı sıra, beta-laktamlar, aminoglikozidler, tetrasiklinler ve bazı florokinolonlar gibi hidrofilik antibiyotiklerin de porin kanalları aracılığıyla dış zardan geçtiği gösterilmiştir [193,194]. *P. aeruginosa*'nın 'Outer Membran Porin D' (OprD) porini, lizin gibi pozitif yüklü iyonların geçişinden sorumlu olan spesifik bir porindir ve OprD kaybı genellikle antibiyotik direncine yol açmaktadır. OprD, beta-laktamlar için bağlanma bölgelerine sahiptir ve bu moleküllerin hücreye geçişini kolaylaştırmaktadır. OprD ile ilgili direnç, dış membranda OprD ekspresyonunun azalması, porin kaybı veya çeşitli mutasyonlarla etkinliğin değişmesiyle ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak OprD üzerinden alınan imipenem direncine sık rastlanırken, meropenemin daha az etkilenmesi, bu ilacın dış membranda farklı kanallarla alındığını göstermektedir [47].

Diğer bir direnç mekanizması, antibiyotikğin hücre içindeki birikimini azaltarak direnç gelişimidir; bu, aktif dışa atım pompa sistemleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Aktif atım pompa sistemleri genellikle yapısaldır ve düzenleyici genler tarafından kontrol edilmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar direnç gelişimine yol açmaktadır. *P. aeruginosa*'da MexAB-OprM, MexCD-OprJ ve MexEF-OprN gibi aktif dışa atım pompaları bulunmaktadır. Bunlardan en bilineni MexAB-OprM aktif pompa sistemidir. Bu sistem, imipenem dışında tüm beta-laktamlara ve kinolonlara karşı gösterdiği dirençle dikkat çekmektedir [195].

2.6.5. Beta-Laktam Direnç Mekanizmaları

Beta-laktamlar, klinik ortamda en yaygın kullanılan antibiyotikler olup, penisilin G'nin 1940'larda tıbbi kullanıma girmesiyle birlikte, penisilinler, sefalosporinler, sefamisinler, monobaktamlar ve karbapenemler gibi birçok alt grubu geliştirilmiştir. Ortak yapıları, beta-laktam halkası adı verilen dört atomlu bir halkadır. Bu antibiyotikler, peptidoglikan sentezini inhibe ederek bakteriyel hücre duvarını hedeflemekte ve PBP'ler üzerinde etkili olmaktadır. Enzim üretimi, *P. aeruginosa*'da beta-laktam antibiyotiklerine karşı kazanılmış direncin başlıca mekanizmasıdır. Genellikle beta-laktamazlar olarak adlandırılan penisilloil-serin transferazlar, beta-laktam halkasının amid bağını koparmakta ve böylece elde edilen ürünler antibakteriyel aktiviteden yoksun hale gelmektedir [196]. Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını hidrolize ederek bu ilaçların PBP'lere bağlanma yeteneğini etkisiz hale getirmekte ve antibakteriyel etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Geniş enzimatik çeşitlilik gösteren beta-laktamazlar, genellikle substrat profillerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma, beta-laktamazların penisilinlere veya sefalosporinlere karşı hidroliz oranına dayanmaktadır. Geleneksel olarak, penisilinaz (PCase), sefalosporinaz (CSase) ve sefuroksimaz (CXase) olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır [197]. Geniş spektrumlu sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize edebilen enzimlere genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), karbapenemleri hidrolize edebilen enzimlere ise karbapenemazlar denmektedir [198,199]. Ancak, yukarıdaki sınıflandırma AmpC'ler gibi tüm beta-laktamazları kapsayamamaktadır. Günümüzde beta-laktamazların moleküler ve fonksiyonel özelliklerine dayanan iki sınıflandırma şeması kabul görmekte ve dünya çapında kullanılmaktadır. Moleküler sınıflandırma aminoasit dizilimlerine dayanmakta ve beta-laktamazlar A-D olmak üzere dört sınıfa ayrılmaktadır [200,201]. A, C ve D sınıfları, aktif bölgede bir serin parçasına sahip serin tipi enzimlerdir. B sınıfı enzimler metal kofaktör olarak genellikle çinko olmak üzere iki değerlikli katyonlara ihtiyaç duymakta ve bu nedenle MBL'ler olarak adlandırılmaktadırlar. Bush ve arkadaşları tarafından önerilen ve güncellenen fonksiyonel sınıflandırma, beta-laktamazların substrat ve inhibitör profillerine dayanmaktadır ve ana gruplandırmalar genellikle moleküler sınıflandırma ile ilişkilidir [14,202]. Fonksiyonel sınıflandırma kapsamında, beta-laktamazlar grup 1 sefalosporinazlar (sınıf C), grup 2 geniş spektrumlu, inhibitöre dirençli ve

geniştirilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ve serin karbapenemazlar (sınıf A ve D) ve grup 3 MBL (sınıf B) olarak ayrılmaktadır. Bireysel enzimlerin spesifik özelliklerine dayanarak, ana grupların çeşitli alt grupları da tanımlanmıştır.

A sınıfının ana substratı penisilinlerdir; ayrıca birinci kuşak sefalosporinleri ve karbapenemleri de parçalamaktadır. Çoğu plazmidler aracılığıyla taşınmaktadır [203,204]. B sınıfı, çinko iyonlarına ihtiyaç duymakta ve tiyol grupları içermektedir. Genellikle karbapenemaz aktivitesi göstermekte ve penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri parçalamaktadır [205]. C sınıfı esas olarak sefalosporinaz aktivitesi sergilemekte ve kromozomal olarak yerleşik AmpC geni tarafından kodlanmaktadır. Bu enzimler genellikle indüklenebilmekte; beta-laktamların varlığında üretimleri artmakta ve klavulanik asit ile inhibe edilememektedirler. Ayrıca *P. aeruginosa* tarafından da aktif bir şekilde üretilmektedirler. D sınıfı, oksasilini hidrolize edebilme yeteneğine sahip enzimlerden oluşmakta ve bu sınıfın çoğu *A. baumannii*'de bulunmaktadır [206,207]. Karbapenemazlar, genellikle plazmidler içinde transpozonlar tarafından kodlanan, kolayca aktarılabilen enzimlerdir.

Diğer direnç fenotipleri esas olarak farklı moleküler sınıflardan plazmid veya integron aracılı GSBL'lerin üretimi ile belirlenmektedir. *P. aeruginosa*'da beta-laktam antibiyotiklere direnci belirleyen enzimatik inaktivasyon, aktif dışa atım pompa sistemleri, dış membran geçirgenliğinde değişiklikler ve beta-laktamlara daha düşük afiniteye sahip PBP'lerin sentezi gibi tüm olası mekanizmalar aynı anda veya çeşitli kombinasyonlarda mevcut olabilmektedir [7].

2.6.5.1. Beta-Laktamazlar

Beta-laktamazların sınıflandırması aşağıda Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Beta-laktamaz sınıflandırması [208]

Fonksiyonel Mekanizma	Sınıflama		Enzim	Substrat	İnhibitör karakteristiği
	Bush Jacoby	Ambler			
	1	C	AmpC, CMY-1, ACT-1, FOX-1, MIR-1	Sefamisinler, genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	CA ve TZB ile inhibisyona dirençli

Serin- Beta- Laktamazlar	2a	A	PC1	Penisilinler	CA ve TZB ile inhibe olmaktadır
	2b	A	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Penisilinler ve 1. kuşak sefalosporinler	CA ve TZB ile inhibe olmaktadır
	2be	A	TEM-3, SHV-2, CTX-M, PER-1, VEB-1	Penisilinler, oksiminosefalosporinler (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim), monobaktamlar	CA ve TZB ile inhibe olmaktadır
	2br	A	TEM-30, SHV-10	Penisilinler	CA, SB ve TZB ile inhibisyona dirençli
	2ber	A	TEM-50, TEM-158	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	CA, SB ve TZB ile inhibisyona dirençli
	2c	A	PSE-1, CARB-3	Penisilinler, karbenisilin	CA ve TZB ile inhibe olmaktadır
	2ce	A	RTG-4	Karbenisilin, sefepim	CA ve TZB ile inhibe olmaktadır
	2d	D	OXA-1, OXA-10	Kloksasilin	Değişken
	2de	D	OXA-11, OXA-15	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Değişken
	2df	D	OXA-23, OXA-48	Kloksasilin, oksasilin, karbapenemler	Değişken
	2e	A	CepA	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	CA ile inhibe olmaktadır
	2f	A	KPC, GES, IMI-1,	Karbapenemler, sefamisinler,	Değişken

			SME	oksiiminosefalosporinler	
Metallo-Beta-Laktamazlar	3	B	IMP, VIM, NDM	Monobaktamlar hariç tüm beta-laktamlar	CA, SB ve TZB ile inhibisyona dirençli, EDTA ile inhibe olmaktadır

CA: Klavulanik asit, SB: Sulbaktam, TZB: Tazobaktam, EDTA: Etilen diamin tetraasetik asit

2.6.5.1.1. AmpC Beta-Laktamaz

Pseudomonas aeruginosa doğal olarak karboksipenisilinlere, seftazidime ve aztreonama duyarlıdır ancak üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç kazanabilmektedir. Bu durumun en yaygın mekanizması, AmpC'nin sürekli aşırı üretimi yoluyla gerçekleşmektedir [209]. *Enterobacterales* ailesinin bazı türlerinde (*Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* ve *Yersinia enterocolitica*) olduğu gibi, *P. aeruginosa* da moleküler sınıf C'ye ait, kromozomal kodlu indüklenebilir bir AmpC beta-laktamaz üretmekte ve Bush'un sınıflandırmasına göre birinci işlevsel grupta yer almaktadır [202]. AmpC beta-laktamaz çoğu penisiline, dar spektrumlu sefalosporinlere ve beta-laktamlar ile beta-laktamaz inhibitörlerinin kombinasyonlarına karşı intrinsek dirence katkıda bulunmaktadır [210-212]. Genellikle bu enzim düşük düzeyde eksprese edildiğinde, aminopenisilinler ile erken kuşak sefalosporinlere karşı direnç sağlamaktadır [213]. Ancak, *P. aeruginosa*'da kromozomal sefalosporinaz üretimi, indükleyici beta-laktamların, özellikle imipenemin varlığında 100 ila 1000 kat artabilmektedir [209]. AmpC sefalosporinaz aktivitesi, klinik uygulamalarda kullanılan klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri tarafından engellenmemektedir [214]. *E. coli* K-12'nin kromozom haritasında AmpA ile yakından bağlantılı kromozomal bir beta-laktamaz tanımlanmış ve yapısal geni AmpC olarak adlandırılmıştır. AmpC daha sonra *P. aeruginosa*'da ve diğer birçok türde bulunmuştur [215,216]. *E. coli*'nin kromozomal AmpC'si indüklenebilir değilken, *P. aeruginosa* ve birçok *Enterobacterales*'in AmpC'si indüklenebilirdir ve bu da beta-laktamlara karşı direnç derecesinin AmpC'nin ekspresyon seviyelerine bağlı olduğunu göstermektedir. Piperasilin, seftazidim ve sefepim gibi bazı antipsödomonal beta-laktamlar AmpC tarafından hidrolize duyarlı olmalarına rağmen, AmpC ekspresyonunun zayıf

indükleyicileri oldukları için antipsödomonal aktivite göstermektedir. Bununla birlikte, antipsödomonal beta-laktamların uzun süreli kullanımı, sıklıkla AmpC aşırı üretimi gösteren mutantların seçilimine ve bu beta-laktamlarla yapılan tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açmaktadır [217].

2.6.5.1.2. Sınıf A Karbenisilin Hidrolize Eden Beta-Laktamazlar

Pseudomonas aeruginosa'da karbenisilin hidrolizini sağlayan *Pseudomonas*'a özgü PSE-1 (CARB-2), PSE-4 (CARB-1), CARB-3 ve CARB-4 olmak üzere dört enzim türü tanımlanmıştır. Bu enzimlerin substratı olarak işlev gören beta-laktamlar arasında karboksipenisilinler, üreidopenisilinler ve sefsulodin gibi sefalosporinler bulunmaktadır [218]. Bu enzimler, moleküler sınıf A ve fonksiyonel sınıf 2b altında yer almaktadır. Karbenisilina üreten izolatlar sefepim, sefpirom ve aztreonama karşı değişken duyarlılık gösterirken, seftazidim ve karbapenemlere %100 duyarlıdır [7].

2.6.5.1.3. Sınıf A Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar penisilin ve dar spektrumlu sefalosporinlerin yanı sıra geniş spektrumlu sefalosporinleri ve aztreonamı da hidrolize etmektedir. Ancak sefamisinleri ve karbapenemleri hidrolize edememektedir ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmektedir [218].

Sınıf A beta-laktamazlar, aktif bölgede 70. aminoasitte serin ve katalitik süreçte yer alan genel baz Glu-166'yı içermektedir, bu da onları sınıf C ve D serin beta-laktamazlardan ayıran bir farktır [219]. *Klebsiella pneumoniae* Karbapenemaz (KPC), Metal Bağımsız Karbapenemaz (NMC), İmipenem Hidrolizleyen Beta-laktamaz (IMI), *Serratia marcescens* Enzimi (SME) ve Guiana Geniş Spektrumlu Beta-laktamaz (GES) olmak üzere beş gruba ayrılabilir. *P. aeruginosa*'da KPC ve GES tipi sınıf A beta-laktamazlar tanımlanmış ve karbapenemaz aktivitesi gözlemlenmiştir [218].

Klebsiella pneumoniae karbapenemazı, ilk olarak 1996 yılında ABD'nin Kuzey Carolina eyaletinde bir *K. pneumoniae* klinik izolatında keşfedilmiş ve penisilinlere, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama karşı özgül bir direnç profili sergilemiştir [220]. İlk KPC üreten *P. aeruginosa* izolatı, 2007 yılında Kolombiya'da Villegas ve ark. tarafından tanımlanmış ve ardından dünya genelinde, Amerika'dan, Asya'dan ve Avrupa'dan bildirilmiştir [221].

2.6.5.1.4. B Sınıfı Metallo-Beta-Laktamazlar

Metallo-beta-laktamazlar, aztreonam dışında tüm beta-laktamları hidrolize edebilmektedir. *P. aeruginosa*'da tanımlanan karbapenemazların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Aktif merkezlerinde Zn^{2+} bulunması nedeniyle karbapenemazlar veya MBL'ler olarak da bilinen karbapenem-hidroliz enzimleridir [214]. Moleküler sınıf B'ye aittirler [202]. Karbapenemaz üretimi, karbapenemlerden imipenem ve meropenem dahil olmak üzere tüm beta-laktamlara karşı direnci belirlemektedir. Sadece aztreonam MBL'lerin hidrolitik özelliklerinden etkilenmemektedir. B sınıfı karbapenem hidroliz enzimlerinin aktivitesi klavulanik asit ve tazobaktam tarafından inhibe edilmemekte, ancak EDTA, dipikolinik asit ya da 1,10-fenantrolin gibi metal şelatörler tarafından baskılanmaktadır [222].

Metallo-beta-laktamaz genleri integron, transpozon, plazmid veya kromozom üzerinde bulunabilmektedir [223]. *Chryseobacterium indologenes*'de IND, *Bacillus cereus*'da BC II, *S. maltophilia*'da L1 ve *Serratia fonticola*'da SFH-1 gibi doğal olarak oluşan B sınıfı enzimler kromozomal olarak kodlanmaktadır [224]. Doğal olarak oluşan bu MBL'lerin hiçbiri *P. aeruginosa*'da bulunmamıştır. İmipenemazlar (IMP), Verona İntegron Kökenli Metallo-beta-laktamaz (VIM), Sao Paulo Metallo-beta-laktamaz (SPM-1), Alman İmipenemazı (GIM-1) ve Avustralya İmipenemazı (AIM-1) gibi edinilmiş MBL'ler genellikle aktarılabılır genler tarafından kodlanmaktadır. Edinilmiş MBL'lerin çoğu *P. aeruginosa*'da tespit edilebilmektedir ve bu genlerin çoğu ilk olarak bu türde keşfedilmiştir. Genellikle sınıf 1 integronlarda gen kasetleri olarak bulunan edinilmiş MBL genleri, *P. aeruginosa* dahil olmak üzere çeşitli bakteri türlerinde tespit edilmiştir.

Metallo-beta-laktamazlar, *P. aeruginosa* klinik izolatları tarafından üretilen en yaygın karbapenemaz türüdür. Bunlar arasında en sık rastlanan VIM olup, ardından IMP'ler gelmektedir [19]. Ayrıca, New Delhi Metallo-beta-laktamaz (NDM) da tanımlanmış, *P. aeruginosa* klinik izolatlarının bölgesel yayılımı sırasında AIM, Orta Alberta MBL'si (CAM), Hollanda imipenemazı (DIM), Floransa İmipenemazı (FIM), GIM, Hamburg Metallo-beta-laktamazı (HMB), SPM ve Seul İmipenemazı (SIM) üreten izolatlar da bildirilmiştir [225,226].

2.6.5.1.4.1. VIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar

VIM tipi MBL'ler, edinilmiş MBL'lerin en yaygın grubudur. VIM-1 üreten *P. aeruginosa* izolatı, ilk kez Verona, İtalya'da Lauretti ve arkadaşları tarafından 1999

yılında izole edilmiştir. Alt tip VIM-2 ile birlikte ilk iki VIM enzimi, başlangıçta sınıf 1 integronların gen kasetlerinde *P. aeruginosa*'da bulunmuştur [227]. Dikkat çekici şekilde, VIM-2, imipenem ve meropenemi hidroliz etme aktivitesinde VIM-1'e göre 10 kat daha etkilidir ve birçok ülkede *P. aeruginosa* tarafından üretilen baskın karbapenemazdır [228,229]. Bugüne kadar toplamda 66 VIM varyantı tanımlanmış ve alt tip 2 üreten *P. aeruginosa*, birkaç bölgesel salgın dışında geniş ölçüde yayılmıştır. *P. aeruginosa* klinik izolatları, Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika, Afrika ve Okyanusya dahil olmak üzere altı kıtada izole edilmiştir [19].

2.6.5.1.4.2. IMP Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar

IMP enzimi ilk kez Japonya'da Watanabe ve arkadaşları tarafından 1991 yılında tanımlanmıştır. Sonrasında IMP geninin türler arası yayılımı sırasıyla Japonya ve Avrupa'da gözlenmiştir [230]. Toplamda 79 IMP varyantı tanımlanmıştır. Küresel düzeyde en yaygın alt tip IMP-1'dir, ancak Çin'de IMP-9 ve Güney Kore'de IMP-6 gibi bölgesel farklılıklar görülmektedir [231,232]. Bugüne kadar IMP-1, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Achromobacter xylosoxydans* ve *A. baumannii* dahil olmak üzere 18'den fazla Gram negatif basil türünde tespit edilmiştir, bu da IMP-1 geninin plazmid üzerindeki sınıf 1 integronlarla horizontal olarak gen transferi sonucunda oluştuğunu göstermektedir [224,233]. IMP-1 geni, çoğunlukla bir aminoglikozid direnç geni ile birlikte, IMP-1 gen kaseti olarak bir sınıf 1 integrona yerleştirilmiştir [233].

2.6.5.1.4.3. NDM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar

İlk kez 2008 yılında Hindistan'a seyahat geçmişi olan bir İsveçli hastadan izole edilen *K. pneumonia* izolatında tespit edilmiştir. Kısa bir süre sonra, NDM üreten bakteriler, Hindistan, Pakistan ve Bangladeş gibi Güney Asya'nın Hint Alt Kıtası ülkelerinde endemik hale gelmiştir. NDM üreten *P. aeruginosa* izolatları, çoğunlukla Asya, Avrupa ve Afrika'da tespit edilmiştir. Şimdiye kadar tanımlanan toplam 27 NDM varyantı arasında, NDM-1 en yaygın alt tür olarak görülmektedir [234]. Kıtalar arası yayılımın yüksek olması nedeniyle büyük endişe yaratmaktadır.

2.6.5.1.4.4. SPM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar

Brezilya'nın Sao Paulo şehrinde ilk kez 1997'de izole edilen yeni bir MBL türü olan SPM-1, sekans analizi sonuçlarına göre IMP-1 enzimi ile yüksek oranda benzerlik göstermektedir. SPM-1 bugüne kadar sadece *P. aeruginosa* türlerinden izole edilmiş olup Brezilya'da sınırlı kalmıştır [218].

2.6.5.1.4.5. GIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar

GIM, mobil MBL'lerin dördüncü alt sınıfını temsil etmektedir. GIM-1, 2002 yılında SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı sırasında Almanya'da beş *P. aeruginosa* izolatında bulunmuştur. Beş izolat darbeli alan jel elektroforezi (PFGE) ile analiz edildiğinde ayırt edilememiştir. GIM-1'in aminoasit dizisi IMP, VIM ve SPM'den önemli ölçüde farklıdır ve IMP-6 ile %43,5 aminoasit özdeşliği paylaşmaktadır. IMP ve VIM tipi MBL'lere benzer şekilde, GIM-1 geni, üç direnç geni olan aacA4, aadA1 ve OXA-2 ile birlikte 22 kb'lik aktarılamayan bir plazmid üzerinde sınıf 1 integron tarafından kodlanmaktadır [235].

2.6.5.1.4.6. AIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar

Mobil MBL'lerin yeni bir alt sınıfı olan AIM-1, Avustralya'da immünsüprese bir erkek hastadan izole edilen *P. aeruginosa*'da tanımlanmıştır. Bu enzim 305 aminoasitlik bir protein kodlayan 915 bp uzunluğunda bir gen tarafından kodlanmaktadır [236].

2.6.5.1.4.7. SIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar

İlk kez Seul, Kore'de karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp.'de tespit edilmiştir. IMP tipi MBL' lar ile %64-69 oranında benzerlik gösteren bu enzimi kodlayan gen sınıf 1 integrondaki gen kasetinde yer almaktadır [237].

2.6.5.1.4.8. DIM Tipi Metallo-Beta-Laktamazlar

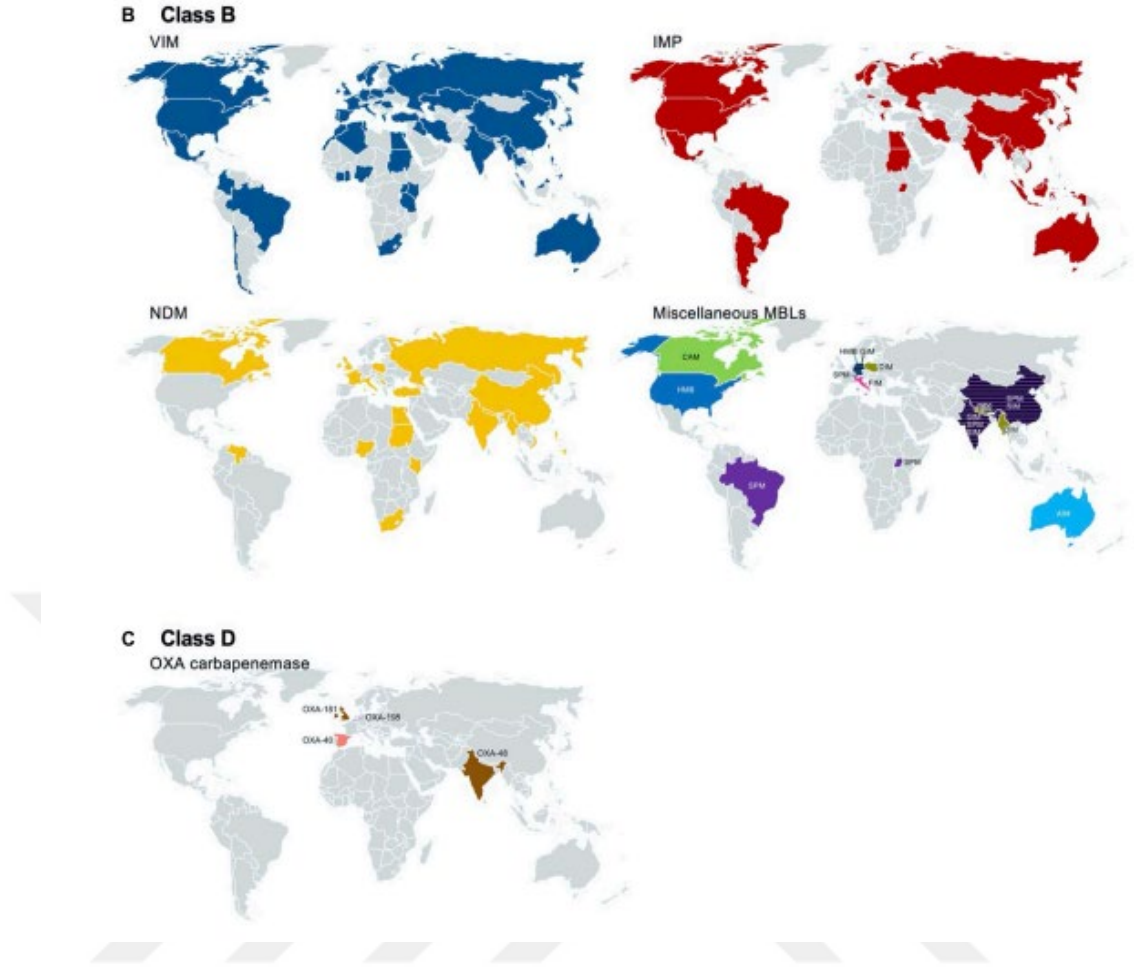
2009 yılında Hollandalı bir hastadan izole edilen *P. stutzeri* izolatında saptanmıştır. GIM-1 ile %52'den az IMP-1 ile %45 den az oranda aminoasit benzerliği göstermektedir. Bu enzim, 70 kb büyüklüğünde aynı zamanda aminoglikozid ve dezenfektan direncini de içeren sınıf 1 integron tarafından kodlanmaktadır [238].

2.6.5.1.5. Sınıf D Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (Oksasilinazlar)

OXA tipi beta-laktamazlar moleküler olarak D sınıfına aittir. Bugüne kadar en az 158 benzersiz OXA dizisi tanımlanmıştır ve bunlar genetik çeşitlilik ve beta-laktam hidroliz spektrumlarında büyük bir heterojenlik ile karakterize edilmektedir. OXA'ların çoğu amino ve üreidopenisilinleri önemli ölçüde hidrolize ederken dar spektrumlu sefalosporinleri zayıf bir şekilde hidrolize etmektedir [239,240]. Bununla birlikte, ağırlıklı olarak *P. aeruginosa*'da ortaya çıkan OXA'ların bazıları sefotaksim, seftazidim ve aztreonama karşı dirençten sorumludur ve OXA tipi GSBL'ler olarak

adlandırılmaktadır [214]. Sınıf D beta-laktamazlar ilk kez *A. baumannii*'de tanımlanmış, Paton ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yayımlanmıştır [241]. OXA-10'un ilk genişlemiş spektrumlu varyantı olan OXA-11, 1991 yılında Türkiye'de kan dolaşımından alınan bir *P. aeruginosa* izolatında keşfedilmiştir [242]. Daha sonralarda, *P. aeruginosa*'da OXA-14, OXA-19, OXA-28, OXA-32, OXA-45 ve OXA-161 gibi diğer OXA tipi GSBL'ler de keşfedilmiştir. Çoğu OXA tipi GSBL, OXA-18 ve OXA-45 dışında, klavulanik asit ile inhibe edilmemektedir. Ayrıca, *P. aeruginosa*'da yeni OXA tipi GSBL'ler bulunmuş ve GenBank'ta rapor edilmiştir [218]. Bu enzimlerden OXA-1'den OXA-10'a kadar olanlar dar spektrumlu enzimlerdir ve oksasilin ile kloksasilini tercih etmektedir. Geniş spektrumlu ilk OXA enzimi, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde tedavi gören bir hastadan izole edilen bir *Pseudomonas* izolatında bulunan OXA-11'dir. Bu grup içinde 30'dan fazla OXA enzimi tanımlanmıştır. OXA-11, OXA-14, OXA-15 ve OXA-16 seftazidime direnç sağlamakta, OXA-17 ise sefotaksime karşı direnç oluşturmaktadır. OXA-31'in ise sefepime dirençli olup seftazidime duyarlı olması dikkat çekicidir. Son olarak, OXA-20, OXA-23, OXA-24 ve OXA-40 gibi bazı enzimler karbapenemaz aktivitesi gösterirken GSBL değildir [243,244].

Karbapenemleri hidrolize eden OXA enzimleri, sekiz farklı alt gruba ayrılmaktadır. Bu sekiz grubun dördü *A. baumannii*'de tanımlanmıştır. İlk grup, ARI-1 olarak da bilinen OXA-23 ve OXA-27 ile OXA-49 enzimlerinden oluşmaktadır. İkinci grupta OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-40 ve OXA-72 yer almaktadır. Üçüncü grup OXA-51 enzimini içermektedir. Dördüncü grupta ise OXA-58 enzimi bulunmaktadır [245]. 2021 yılında Dünya çapındaki sınıf B ve sınıf D karbapenemazların yayılımını gösteren harita Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. 2021 yılı sınıf B ve sınıf D karbapenemaz üreten *Pseudomonas aeruginosa*'nın dünya çapında tanımlanması [19]

2.7. Karbapenemaz Tespit Yöntemleri

Karbapenemaz üreten organizmaları, diğer mekanizmalar ile karbapenem direnci geliştiren Gram negatif mikroorganizmalardan ayırt etmek önemlidir, çünkü bu mikroorganizmalar hasta popülasyonunda daha hızlı ve yaygın bir şekilde bulaşma eğilimi göstermektedir [246]. Karbapenemaz üretiminin belirlenmesinde ilk adım, karbapenemlere karşı azalmış duyarlılık gösteren izolatların tespit edilmesidir [247]. VIM, IMP, GIM, SIM ve SPM tipi MBL üreten *P. aeruginosa* izolatlarında imipenem MİK değerleri genellikle $8 \mu\text{g/mL}$ - $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ gibi geniş bir aralıkta olabilmektedir. Ancak, bu enzimlerin genleri *E. coli* izolatlarında bulunduğu MİK değerleri $0,5 \mu\text{g/mL}$ gibi çok daha düşük seviyelere inebilmektedir. Bu durum, *P. aeruginosa*'da karbapenem direncine dışa atım pompa sistemi veya azalmış membran geçirgenliği gibi ek mekanizmaların da katkıda bulunduğunu göstermektedir [199]. Geleneksel antimikrobiyal duyarlılık testlerinde ve otomatize sistemlerde karbapenemaz üretimini

tespit etmekte sorunlar yaşanmaktadır [248]. Artmış karbapenem MİK'i karbapenemaz üretimini işaret etse de, izolatlar her zaman klinik olarak dirençli olmayabilmektedir [199].

2.7.1. Karbapenemaz Tespiti İçin Kullanılan Fenotipik Yöntemler

Pseudomonas türlerinde karbapenemaz tespiti için uygun fenotipik testler mevcuttur [249]. Ancak, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip fenotipik bir test henüz mevcut değildir [250]. Fenotipik yöntemler arasında kromojenik agar, Modifiye Hodge testi (MHT), karbapenem inaktivasyon yöntemi (CIM) ve türevleri, Nordmann-Poirel karbapenemaz (Carba NP) testi ve varyantları, kombine disk yöntemi, matriks destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ve lateral akım immünokromatografik testleri yer almaktadır [251,252]. Bu testler karbapenemaz varlığını ortaya koysa da, spesifik karbapenemaz türü hakkında detaylı bilgi sunamamaktadır. Spesifik karbapenemaz gruplarını ayırt etmek için bazı testlerde modifikasyonlar yapılması gerekmektedir. Örneğin, CIM testi genel olarak karbapenemaz varlığını tespit etse de, teste iki değerlikli katyon şelatörü olan EDTA eklenmesi, serin karbapenemazlarla MBL'leri ayırt etmeye olanak tanımaktadır [246,247,253]. Bu fenotipik testler, MBL enzimlerinin EDTA ve tiyol bazlı bileşikler gibi metal şelatörleri ile inhibe edilmesi prensibine dayanmaktadır [254].

2.7.2. Karbapenemaz Tespiti İçin Kullanılan Genotipik Yöntemler

Sağlık bakımı ilişkili patojenlerin çoğunun tiplendirilmesinde en etkili yöntemler, kromozomal DNA polimorfizmine dayanan tekniklerdir. Bu yöntemler arasında plazmid profil analizi, ribotipleme, restriksiyon endonükleaz analizi (REA), Southern blotting, PFGE, polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP), tekrarlayan ekstragenik palindromik eleman-PZR (rep-PZR), rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA (RAPD), cleavase fragman uzunluk polimorfizmi (CFLP), çoğaltılmış fragman uzunluk polimorfizmi (AFLP), nükleik asit dizileme ve çoklu lokus dizi tiplemesi (MLST) yer almaktadır [255]. DNA çip ve DNA dizisi teknolojilerinin ilerlemesiyle, gelecekte mikrobiyal genomlar daha derinlemesine incelenebilecektir [256,257].

Son yıllarda artan genotiplendirme çalışmaları, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların epidemiyolojisi ve kontrolünde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu yöntemler, enfeksiyonların hızlı tanısı, zor üreyen etkenlerin tanımlanması, klonal

benzerliklerin belirlenmesi, antibiyotik dirençlerinin tespiti ve takibi gibi konularda klasik mikrobiyolojik yöntemlere kıyasla önemli katkılar sunmaktadır. Genotipik yöntemlerin temel amacı, endemik veya epidemik sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkenlerinin klonalitesini belirlemek ve mikroorganizmaların kaynağını tespit etmektir [258,259].

Karbapenemazları saptamada fenotipik testlerin sahip olduğu kısıtlılıklar ve karbapenemazları kodlayan genlerdeki yüksek çeşitlilik nedeniyle, moleküler inceleme ‘altın standart’ olarak kabul edilmektedir. Genotipik doğrulama, karbapenemazların multipleks PZR ile saptanması ve karbapenemaz genlerinin dizi analiziyle yapılmaktadır [141]. Basit ve multipleks PZR, real time PZR, DNA hibridizasyonu ve dizileme gibi moleküler yöntemler, karbapenemaz genlerinin tespitinde araştırma laboratuvarları ve referans merkezlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, bu yöntemlerin bazıları, özellikle PZR, karbapenemaz üreten organizmaların fenotipik tespitindeki sorunları aşmak amacıyla bazı klinik laboratuvarlarda rutin olarak uygulanmaktadır. ‘In-house’ testlerin yanı sıra, PZR ve hibridizasyona dayalı ticari kitler de bulunmaktadır. Örneğin, Hyplex MBL ID ve Hyplex CarbOxa ID (BAG Health Care, Lich, Almanya) kitleri, sırasıyla VIM(1-13) ve IMP(1-22) genleri ile OXA karbapenemaz genlerinin tespiti için kullanılmaktadır. Bu yöntem, karbapenemaz kodlayan genlerin doğrudan klinik örneklerden tespit edilmesine olanak tanımaktadır [260,261]. Cepheid tarafından geliştirilen ticari bir gerçek zamanlı PZR testi [Xpert MDRO, (Cepheid, Sunnyvale, California, ABD)], hastaların, *P. aeruginosa*’nın bir VIM enzimi ile enterik bakterilerdeki karbapenemazların varlığı açısından, hızlı ve doğru olarak taranmasını mümkün kılmaktadır. Xpert MDRO yönteminin, zenginleştirilmiş sıvı besiyeri kültürü ve hedef genlerin dizi analizi yöntemleriyle karşılaştırılarak yapılan değerlendirmesinde, klinik örneklerden VIM enzimlerini yüksek güvenilirlikle saptayabildiği belirlenmiştir [141].

Genotipik yöntemler, fenotipik yöntemlere göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. MBL geninin varlığı, PZR, PFGE ve MLST gibi yöntemlerle araştırılabilmektedir. Multipleks PZR yöntemi ile her gen için özel primerler kullanılarak *Pseudomonas* türlerinde IMP, VIM, NDM, SPM gibi MBL enzimleri tek bir PZR ortamında tespit edilebilmektedir. Moleküler yöntemlerin altın standardı ise dizi analizi, protein analizi ve klonlama teknikleridir [262,263].

Moleküler yöntemler hızlı sonuçlar verse de dezavantajları arasında yüksek

maliyet ve birden fazla direnç mekanizmasına sahip organizmalarda yalnızca hedef direnç genini tespit etme sınırlaması yer almaktadır [264].

2.7.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Multipleks PZR’de, tek bir reaksiyonda birden fazla hedef bölgeyi çoğaltmak için birden fazla primer çifti kullanılmaktadır. Multipleks PZR testleriyle, her gen için ayrı PZR yapmak yerine tek bir PZR çalışması ile VIM, IMP, NDM, KPC gibi birçok gen aynı anda tespit edilebilmektedir. Multipleks PZR yöntemi, karbapenemaz pozitif klinik izolatlarla ilişkili genleri hızlı, duyarlı ve güvenilir bir şekilde taramak için etkili bir yöntemdir. Bu önemli direnç genlerinin zamanında ve doğru belirlenmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerini desteklemek ve tedavide doğru antibiyotik seçimini kolaylaştırmak açısından büyük önem taşımaktadır [263].

Primerler kullanılarak DNA dizilerinin PZR ile $>10^6$ kat çoğaltılması esasına dayanan bu yöntemler, mikroorganizmaların hızlı bir şekilde tiplendirilmesine olanak tanıyan yüksek hassasiyet ve özgülüğe sahiptir. Ancak, kontaminant DNA'nın çoğaltılması ya da salgınla ilgisiz mikroorganizmaların çok benzer nükleik asit dizilerinin tanımlanması gibi durumlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Primerlerin yalnızca hedef nükleik asit dizisini tanınamaması, PZR'nin güvenilirliğini azaltan temel dezavantajlardandır [259,265].

Pseudomonas aeruginosa tiplendirilmesinde AP-PZR (Rastgele Başlatılan PZR), ERIC-PZR (Enterobakteriyel Tekrarlayan Genler PZR), rep-PZR, AFLP ve RAPD yöntemleri başarılı bir şekilde kullanılmaktadır [266]. PZR tabanlı tiplendirme yöntemleri genellikle termal döngü cihazı ve elektroforez ekipmanları dışında özel cihazlar gerektirmez ve sınırlı bölgelerde epidemiyolojik ilişkileri belirlemede hızlı ve düşük maliyetlidir. Ancak, geniş kapsamlı ve karşılaştırmalı epidemiyolojik çalışmalar söz konusu olduğunda, altın standart yöntem olan PFGE ile karşılaştırıldığında bu yöntemlerin ayırt etme gücü daha düşüktür. Genel olarak, PZR temelli tiplendirme yöntemleri, dar alanlarda epidemiyolojik ilişkiyi hızlı bir şekilde belirleyebilir; ancak geniş ölçekli ve karşılaştırmalı çalışmalar için yeterli değildir [258].

PZR yöntemlerinin bir diğer önemli kullanım alanı ise karbapenemaz enzimlerinin tespit edilmesidir. Geçmişte, karbapenemazlar izoelektrik odaklama yöntemi ile izoelektrik noktaları belirlenerek tespit edilirken, günümüzde genotip düzeyinde tanımlama için altın standart olarak kabul edilen moleküler yöntemlerin

kullanılması zorunlu hale gelmiştir. Bu enzimlerin tanımlanması rutin tanı için şart olmasa da, epidemiyolojik çalışmalar ve yeni direnç mekanizmalarının erken teşhisinde büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan moleküler yöntemler, gen ailesine özgü ve uygulanması kolay PZR tabanlı yöntemlerdir. Gen spesifik PZR ya da multipleks PZR yöntemi ile bakterinin hangi karbapenemaz genlerini taşıdığını tek bir testte tespit etmek mümkündür. Ancak moleküler yöntemlerin temel sınırlılığı, henüz keşfedilmemiş karbapenemaz genlerine özel primerlerin eksikliği nedeniyle bu genlerin tespit edilememesidir [199,266.267].

Karbapenem dirençli *A. baumannii* kompleksi ve karbapenem dirençli *Enterobacterales*'e kıyasla, Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) izolatlarında karbapenemaz genlerinin tespit oranı daha düşüktür [268]. Yapılan araştırmalarda, karbapenemaz üreten *P. aeruginosa* izolatlarında en sık tespit edilen gen bölgelerinin VIM ve IMP olduğu görülmüştür [269].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bakterilerin İzolasyonu, Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Çalışmaya 2021-2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerde ve yoğun bakımlarda yatan hastalardan gönderilen farklı kültür örneklerinden izole edilmiş ve etken olarak kabul edilmiş, -80°C'de gliserollü skim milk stok besiyeri içinde stoklanmış halde bekletilen 108 *P. aeruginosa* izolatu dahil edildi.

Stoktan çıkarılan ve çalışmaya dahil edilen izolatlar, %5 koyun kanlı agar ve EMB agara pasajlandı. 37°C'de 24-48 saatlik inkübasyon sonrasında *Pseudomonas* olduğundan şüphelenilen özel kokusu ve mavi yeşil pigmenti olan laktoz negatif, oksidaz pozitif, nonfermentatif, Gram negatif basillere ait kolonilerin identifikasyonu BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize identifikasyon sistemi ile yapıldı. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları NMIC/ID-433 panellerinin kullanıldığı BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistem ile belirlendi. Kolistin için ise antibiyotik duyarlılığı CLSI önerileri doğrultusunda kolistin sıvı disk elüsyon yöntemi ile çalışıldı [270]. Kolistin dışındaki antibiyotiklerin duyarlılık testlerinin sonuçları EUCAST tarafından belirtilen kriterler doğrultusunda duyarlı, orta duyarlı, yüksek dozda duyarlı ve dirençli olarak kategorize edildi [271]. Her hastadan izole edilen ilk *P. aeruginosa* izolatu çalışmaya alındı. Hastalara ait demografik ve klinik özelliklere hastane otomasyon kayıt sisteminden ulaşıldı.

3.2. Direnç Genlerinin Varlığının Araştırılması

3.2.1. DNA İzolasyonu

Öncelikle -80°C'de stoklanan *P. aeruginosa* izolatlarının %5 koyun kanlı agara pasajları yapıldı ve plaklar 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üremiş kolonilerden 3-5 koloni steril plastik öze ile toplandı ve içerisinde 1000 µl steril distile su bulunan ependorf tüplerine aktarıldı. Vorteks ile homojenizasyon yapıldı ve hazırlanan süspansiyon 8000 rpm devirde 3 dakika santrifüj edilerek yıkama işlemine tabi tutuldu. İşlem sonunda süpernatant atıldı ve pelletin üzerine 1000 µl steril distile

su konuldu ve yıkama işlemi tekrar uygulandı. Bu yıkama işlemi üç defa tekrarlandı. Son yıkama işleminden sonra vortekslenerek 100°C'ye ayarlanmış ısı bloğu üzerinde 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Kaynatma işleminden sonra 10000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan süpernatant kısmından pellete değmeden 500 µL alınıp ayrı bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Tüm bu işlemlerden sonra elde edilen DNA'nın konsantrasyonu ve saflığı UV-spektrofotometrede (NanoDrop 2000; Thermo Scientific, Wilmington, Delaware, ABD) kullanılarak değerlendirildi. Böylece PZR işleminde kullanılacak kalıp DNA'lar elde edildi.

3.3.2. Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri

Çalışma izolatlarında, MBL üretiminden sorumlu VIM, IMP, NDM, OXA-23, OXA-24 ve OXA-48 gen bölgeleri, özgül primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle araştırıldı. Liyofilize haldeki primerler (Hydra Biyoteknoloji Ar-Ge, Türkiye) kullanım öncesinde ürün kullanım talimatlarına uygun olarak steril distile su ile sulandırıldı. Kullanılan primer dizileri Tablo 5'de gösterildi.

Tablo 5. PZR'de kullanılan primer dizileri

Gen	Primer	Baz dizisi	Amplikon büyüklüğü
<i>blaNDM</i>	NDM-F	5'-GCAGCTTGTCGGCCATGCGGGC-3'	782 bp
	NDM-R	5'-GGTCGCGAAGCTGAGCACCGCAT-3'	
<i>blaVIM</i>	VIM-F	5'-GATGGTGTGTTGGTCGCATA-3'	390 bp
	VIM-R	5'-CGAATGCGCAGCACCCAG-3'	
<i>blaIMP</i>	IMP-F	5'-GGAATAGAGTGGCTTAAYTCT-3'	188 bp
	IMP-R	5'-CCAAACYACTASGTTATCT-3'	
<i>blaOXA-48</i>	OXA-48-F	5'-GCGTGGTTAAGGATGAACAC-3'	438 bp
	OXA-48-R	5'-CATCAAGTTCAACCCAACCG-3'	
<i>blaOXA-23</i>	OXA-23-F	5'-GAT CGG ATT GGA GAA CCA GA-3'	501 bp
	OXA-23-R	5'-ATT TCT GAC CGC ATT TCC AT -3'	
<i>blaOXA-24</i>	OXA-24-F	5'-GGT TAG TTG GCC CCC TTA AA -3'	246 bp
	OXA-23-R	5'-AGT TGA GCG AAA AGG GGA TT -3'	

3.3.3. PZR Uygulamaları

Amplifikasyonda kullanılan her bir reaksiyon karışımı, toplam hacim 225 µl olacak şekilde 0.2 mL'lik PZR tüpü içerisinde hazırlandı.

- PZR 2X Taq Master Mix (Taq DNA polimeraz, dNTP'ler, Mg²⁺ ve reaksiyon tamponu içerir): 125 µL
- Primerler (50 µMolar):
 - VIM-F: 1 µL
 - VIM-R: 1 µL
 - IMP-F: 1 µL
 - IMP-R: 1 µL
 - NDM-F: 1 µL
 - NDM-R: 1 µL
 - OXA-23-F: 1 µL
 - OXA-23-R: 1 µL
 - OXA-24-F: 1 µL
 - OXA-24-R: 1 µL
 - OXA-48-F: 1 µL
 - OXA-48-R: 1 µL
- Nükleaz içermeyen steril distile su: 98 µL
- Kalıp DNA: 1.25 µL

PZR için Veriti™ 96-Well Fast Thermal Cycler (Applied Biosystems, ABD) cihazı kullanıldı. Pozitif kontrol olarak VIM, IMP, NDM, OXA-23, OXA-24 ve OXA-48 gen bölgelerini içerdiği dizi analizi ile doğrulanmış izolatlara ait DNA'lar; negatif kontrol olarak ise steril distile su kullanıldı.

PZR uygulamasında termal döngü cihazının amplifikasyon koşulları:

1. VIM, IMP, NDM ve OXA-48 gen bölgelerinin amplifikasyonu için uygulanan PZR protokolü;
 - Başlangıç denatürasyonu: 94°C'de 5 dakika
 - 36 siklus: 94°C'de 30 saniye denatürasyon
 - 60°C'de 40 saniye bağlanma
 - 72°C'de 50 saniye uzama
 - Son uzama: 72°C'de 5 dakika

- Bekleme: 4°C’de ∞
- 2. OXA-23 ve OXA-24 gen bölgelerinin amplifikasyonu için uygulanan PZR protokolü;
 - Başlangıç denatürasyonu: 94°C’de 5 dakika
 - 30 siklus:
 - 94°C’de 25 saniye denatürasyon
 - 52°C’de 40 saniye bağlanma
 - 72°C’de 50 saniye uzama
 - Son uzama: 72°C’de 6 dakika
 - Bekleme: 4°C’de ∞

3.3.4. Agaroz Jel Elektroforezi

- Öncelikle 50X TAE (Tris-asetat EDTA) tamponundan 20 mL, steril distile sudan 980 mL alındı ve 1000 ml’lik 1X TAE tamponu hazırlandı.
- Sonrasında 100 mL 1X TAE tamponu içerisinde 1,5 gram agaroz mikrodalga fırında çözdürülerek %1,5 konsantrasyonluk agaroz jel hazırlandı, içerisine 5 µL SYBR Safe Jel Boyası (Hibrigen, Türkiye) eklendi ve karışım 20 dişli tarak yerleştirilmiş yükleme jel kalıbına döküldü. Jel donduktan sonra jelin içindeki tarak çıkarılarak elektroforez tankına yerleştirildi ve jelin üzerini kaplayacak şekilde 1X TAE tamponu eklendi.
- Moleküler ağırlık belirleyicisi olarak ortadaki kuyucuğa 7 µL 100 bp DNA Ladder (Hibrigen, Türkiye) yüklendi.
- PZR ürünlerinden 7 µL alınarak, 2 µL 6X DNA Loading Dye Blue (EcoTech Biotechnology, Türkiye) ile karıştırılıp geri kalan kuyucuklara yüklendi. İlk kuyucuğa pozitif kontrol konuldu.
- Yükleme işlemi tamamlandıktan sonra güç kaynağının elektrotları tanka bağlandı ve 100 Volt, 400 Amper, 60 dakika boyunca elektroforez işlemi gerçekleştirildi.
- İşlem sonrasında UV görüntüleme sisteminde sonuçlar incelendi. Tüm PZR uygulamalarında çalışmaya dahil edilen ve araştırılan gen bölgelerini taşıdığı bilinen pozitif kontrollerle karşılaştırma yapıldı. Pozitif kontrol izolatları ile aynı büyüklükte ve yeterli parlaklıkta gen bölgesine sahip sonuçlar pozitif olarak kabul edildi. Kontaminasyon açısından negatif kontrolde bant oluşmamasına dikkat edildi.

4. BULGULAR

2021-2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli klinik ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen farklı klinik örneklerden izole edilen 108 *P. aeruginosa* izolatı incelendi.

4.1. Hastalara Ait Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen örneklerin izole edildiği 108 hastanın, %66'sı erkek, %34'ü kadındı. Yaş aralığı incelendiğinde, hastaların %62'sinin 65 yaş ve üstünde, %38'inin ise 65 yaş altında olduğu görüldü.

4.2. İzolatların Genel Özellikleri

İzolatların %37'si yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan izole edilirken, %42'si dahili klinik hastalarından, %21'i ise cerrahi klinik hastalarından izole edildi. Örnek türlerine bakıldığında, %27'si TAK (Trakeal aspirat kültürü), %25'i balgam olmak üzere solunum yolu örnekleri, çalışmaya alınan izolatlar içinde %52'lik oranla en sık izole edilen örnek grubu olarak belirlendi. İkinci sırada %22 ile yara örnekleri, üçüncü sırada ise %15 ile idrar örnekleri yer aldı. *P. aeruginosa* izole edilen örneklerin gönderildiği birimlere ve örnek türlerine göre dağılımı Tablo 6 ve Tablo 7'de verildi.

Tablo 6. *Pseudomonas aeruginosa* izole edilen örneklerin gönderilen birimlere göre dağılımı

Birimler	Sayı (%)
Yoğun Bakım Üniteleri	40 (%37)
Cerrahi YBÜ	9 (%8)
KVC YBÜ	1 (%0,9)
Anestezi YBÜ	27 (%25)
Koroner YBÜ	3 (%3)
Dahili Klinikler	45 (%42)
Göğüs Hastalıkları	23 (%21)
Dahiliye	5 (%4,5)
FTR	5 (%4,5)
Kardiyoloji	4 (%3,7)
Enfeksiyon Hastalıkları	4 (%3,7)
Nöroloji	3 (%3)
Dermatoloji	1 (%0,9)
Cerrahi Klinikler	23 (%21)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	2 (%1)
Üroloji	2 (%1)
Genel Cerrahi	4 (%3,7)
Plastik Cerrahi	4 (%3,7)
Ortopedi	4 (%3,7)
KBB	4 (%3,7)
KVC	1 (%0,9)
Beyin Cerrahi	1 (%0,9)
Göz	1 (%0,9)
TOPLAM	108 (%100)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KVC: Kardiyovasküler cerrahi, KBB: Kulak-burun-boğaz, FTR: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Tablo 7. *Pseudomonas aeruginosa* izole edilen örneklerin türlerine göre dağılımı

Örnek Türleri	Sayı (%)
TAK	29 (%27)
Balgam	27 (%25)
Yara	24 (%22)
İdrar	16 (%15)
Kan	6 (%6)
BOS	2 (%2)
Eklem Sıvısı	2 (%2)
Kateter	1 (%0,9)
Konjonktiva	1 (%0,9)
TOPLAM	108 (%100)

TAK: Trakeal aspirat kültürü, BOS: Beyin omurilik sıvısı

4.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları

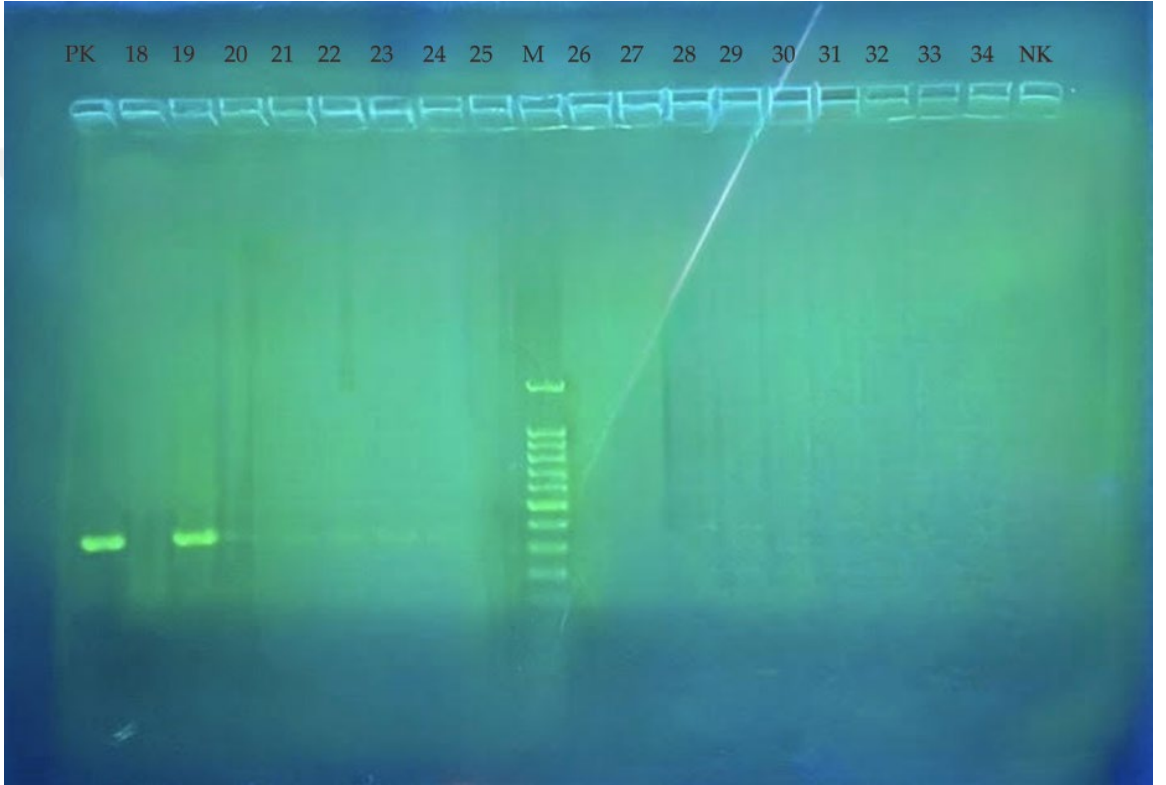
Çalışmaya dahil edilen 108 *P. aeruginosa* izolatının, antibiyotik direnç oranları Tablo 8’de verildi.

Tablo 8. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotik	Sayı (%)
Amikasin	%8
Sefepim	%32,6
Seftazidim	%24,8
Siprofloksasin	%34,9
İmipenem	%32,4
Levofloksasin	%35,5
Meropenem	%16,7
Piperasilin-tazobaktam (PTZ)	%22,1
Kolistin	%0,9

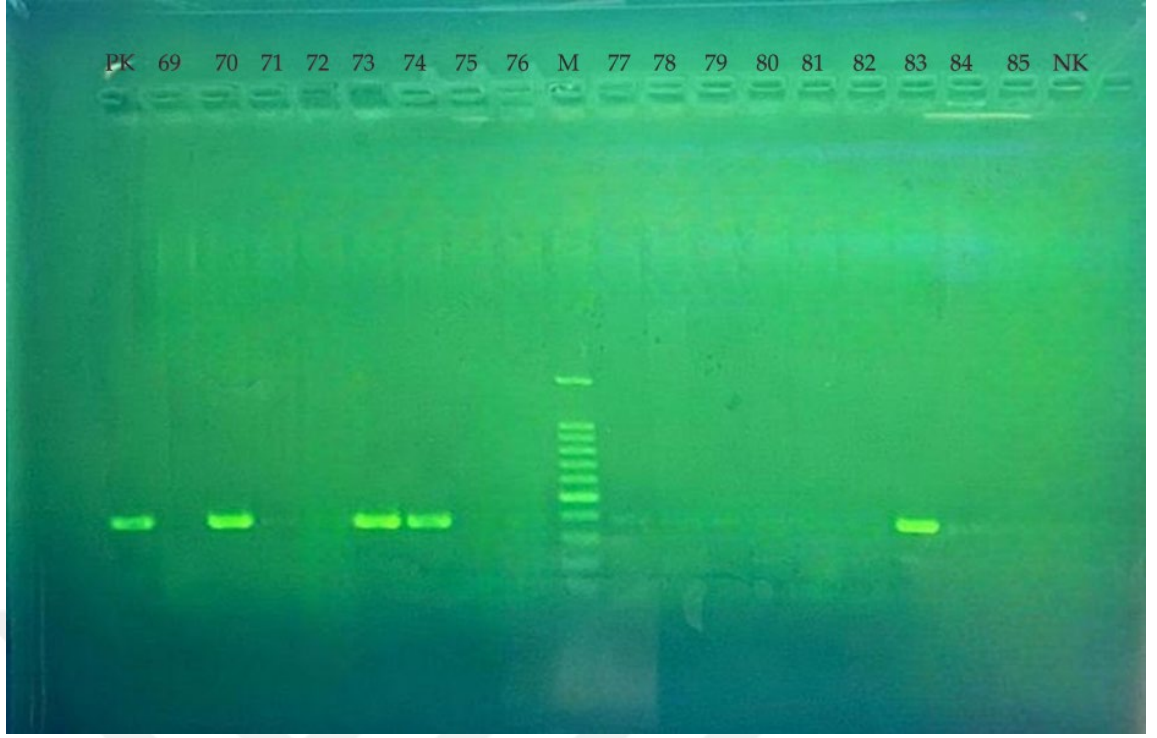
4.3. Direnç Genleri

Çalışma izolatlarında 1'i imipenem dirençli meropenem orta duyarlı, 3'ü hem imipenem hem meropenem dirençli, 1'i test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı olmak üzere toplam 5 izolatta VIM geni için 390 bp büyüklüğünde bant saptandı (Şekil 3, Şekil 4). Kolistin dışında test edilen tüm antibiyotiklere dirençli bir izolatta ise NDM geni için 782 bp büyüklüğünde bant gözlemlendi (Şekil 5). IMP, OXA-23, OXA-24, OXA-48 genleri hiçbir izolatta tespit edilemedi.

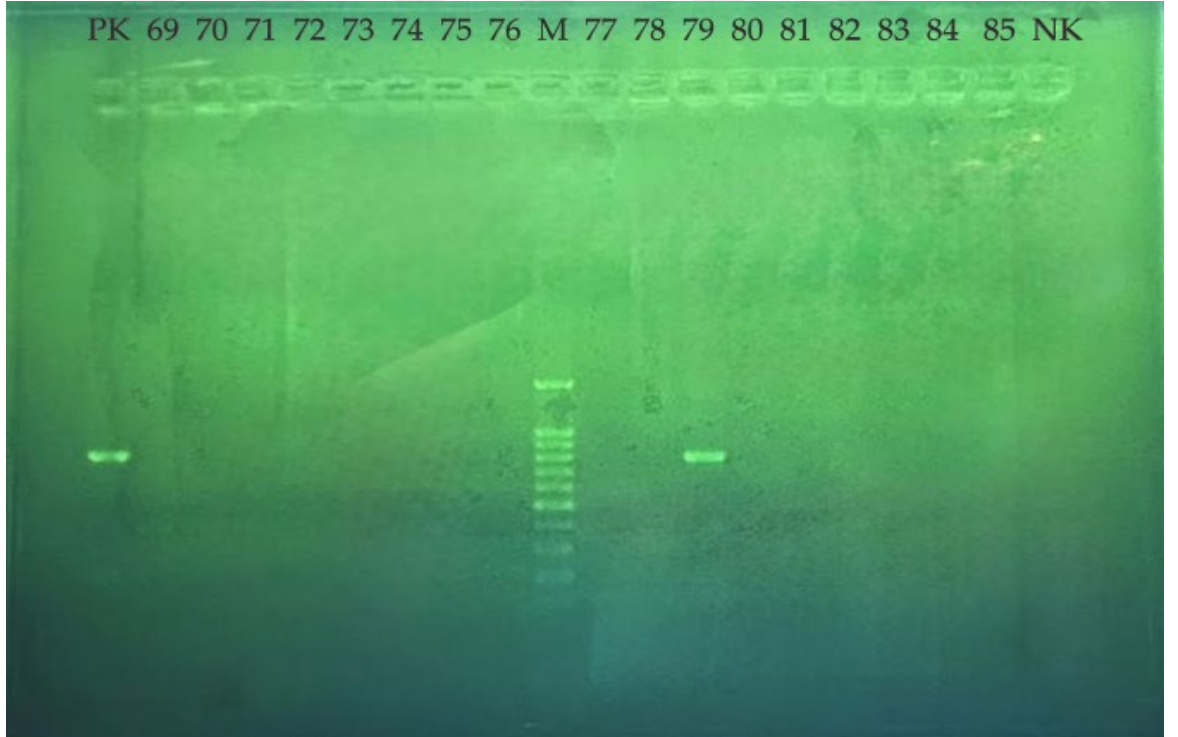


M: Moleküler belirteç (100 bp), NK: Negatif kontrol, PK: Pozitif kontrol

Şekil 3. 18-34 nolu izolatların VIM primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü (19 numaralı izolatta 390 bp büyüklüğünde pozitif bant saptandı.)



Şekil 4. 69-85 nolu izolatların VIM primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü (70, 73, 74 ve 83 numaralı izolatlarda pozitif 390 bp büyüklüğünde bant saptandı.)



Şekil 5. 69-85 nolu izolatların NDM primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü (79 numaralı izolatta pozitif 782 bp büyüklüğünde bant saptandı.)

Çalışmaya dahil edilen izolatların imipenem-meropenem için duyarlılık test sonuçları ile direnç genlerinin varlığına ait sonuçlar Tablo 9’da gösterildi. Direnç geni pozitifliği bulunan izolatların saptandığı hastaların özellikleri ve izolatların antibiyotik duyarlılık durumları ise Tablo 10’da verildi.

Tablo 9. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının karbapenem duyarlılık test sonuçları ve direnç genleri

İzolat no	İmipenem	Meropenem	Direnç Genleri					
			IMP	VIM	NDM	OXA-23	OXA-24	OXA-48
1	Duyarlı, yüksek dozda	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
2	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
3	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
4	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
5	Duyarlı	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
6	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
7	Duyarlı	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
8	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
9	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
10	Dirençli	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
11	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
12	Dirençli	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
13	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
14	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
15	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
16	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-

17	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
18	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
19	Dirençli	Dirençli	-	Pozitif (+)	-	-	-	-
20	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
21	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
22	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
23	Dirençli	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
24	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
25	Duyarlı	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
26	Duyarlı, yüksek dozda	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
27	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
28	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
29	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
30	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
31	Dirençli	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
32	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
33	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
34	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
35	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
36	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
37	Dirençli	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
38	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-

	dozda							
39	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
40	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı		-	-	-	-	-
41	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
42	Dirençli	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
43	Duyarlı, yüksek dozda	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
44	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
45	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
46	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
47	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
48	Dirençli	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
49	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
50	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
51	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
52	Dirençli	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
53	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
54	Dirençli	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
55	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
56	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
57	Dirençli	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
58	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
59	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
60	Dirençli	Duyarlı	-	-	-	-	-	-

61	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
62	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
63	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
64	Duyarlı, yüksek dozda	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
65	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
66	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
67	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
68	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
69	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
70	Dirençli	Orta duyarlı	-	Pozitif (+)	-	-	-	-
71	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
72	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
73	Dirençli	Dirençli	-	Pozitif (+)	-	-	-	-
74	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	Pozitif (+)	-	-	-	-
75	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
76	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
77	Dirençli	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
78	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
79	Dirençli	Dirençli	-	-	Pozitif (+)	-	-	-
80	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-

	dozda							
81	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
82	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
83	Dirençli	Dirençli	-	Pozitif (+)	-	-	-	-
84	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
85	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
86	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
87	Dirençli	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
88	Dirençli	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
89	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
90	Dirençli	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
91	Duyarlı, yüksek dozda	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
92	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
93	Duyarlı, yüksek dozda	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
94	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
95	Duyarlı, yüksek dozda	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
96	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
97	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
98	Duyarlı, yüksek dozda	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-
99	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
100	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-

101	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
102	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
103	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
104	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
105	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
106	Dirençli	Dirençli	-	-	-	-	-	-
107	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı	-	-	-	-	-	-
108	Dirençli	Orta duyarlı	-	-	-	-	-	-

Tablo 10. Direnç geni pozitifliği bulunan izolatların saptandığı hastaların özellikleri ve antibiyotik duyarlılık durumları

İzolat No	Özellikler					Antibiyotikler		Direnç genleri					
	Hastanın yaşı	Hastanın cinsiyeti	Hastada ek hastalık varlığı	Numune türü	Gönderildiği Birim	İmipenem	Meropenem	IMP	VIM	NDM	OXA-23	OXA-24	OXA-48
19	90	K	NMO, AF	TAK	Anestezi Yoğun Bakım	R	R	-	+	-	-	-	-
70	63	E	KBY	TAK	KVC Yoğun Bakım	R	I	-	+	-	-	-	-
73	71	E	ALS, Trakeostomi	TAK	Anestezi Yoğun Bakım	R	R	-	+	-	-	-	-
74	83	K	HT, Osteoporoz	Balgam	Kadın Doğum Servisi	YDD	S	-	+	-	-	-	-
79	74	E	Üriner sistem anomalisi	İdrar	Enfeksiyon Hastalıkları Servisi	R	R	-	-	+	-	-	-
83	53	K	Dekompanse KC sirozu	Periton	Dahiliye Servisi	R	R	-	+	-	-	-	-

NMO: Nöromyelitis optica, AF: Atrial fibrilasyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ALS: Amyotrofik lateral skleroz, HT: Hipertansiyon, KC: Karaciğer, TAK: Trakeal aspirat kültürü, S: Duyarlı, YDD: Yüksek dozda duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli

5. TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa doğada yaygındır ve hastanelerde nemli ortamlarda sıklıkla bulunmaktadır. Normal insanları kolonize edebilen ve konak savunması yetersiz olanlarda hastalık oluşturan fırsatçı bir patojendir [28]. Pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi, dış kulak yolu enfeksiyonu, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi geniş yelpazede toplum kökenli ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon, kataterizasyon gibi invaziv işlemler, yoğun ve geniş spektrumlu antimikrobiyallerin kullanılması *P. aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonların oluşmasını kolaylaştıran faktörlerdendir. Bu nedenle de sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda en sık görülen patojenlerden birisidir. *P. aeruginosa*'ya bağlı sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara bakıldığında mortalite oranı toplum kökenli enfeksiyonlardan çok daha yüksek seyretmektedir [272]. *P. aeruginosa* enfeksiyonları bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde, mortalitenin başlıca nedeni olmaktadır. Özellikle son yıllarda antibiyotik direncinin artışı, *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavisinde karşılaşılan zorlukları artırmıştır [273,274]. Çevre koşullarına kolay adapte olabilen *P. aeruginosa*, sahip olduğu farklı virülans faktörleri ve antibiyotiklere hızla geliştirdiği direnç nedeniyle tedavisi zor, morbiditesi ve mortalitesi yüksek sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara neden olmaktadır [275,276].

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte genellikle ileri yaş grubunda daha yüksek oranda görülmektedir. İran'da Shahri ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada izolatların %23'ü <1 yaş, %10'u 1-15 yaş, %11'i 16-35 yaş, %18'i 36-55 yaş ve %38'i >55 yaş arasındaki hastalardan elde edilmiş, en yüksek oranın 55 yaş üstüne ait olduğu bildirilmiştir [277]. Çin'de yapılan *P. aeruginosa*'nın moleküler epidemiyolojisi ve karbapenem direnç mekanizmalarının incelendiği bir çalışmada hastaların %60'ı 60 yaşın üzerindedir [278]. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %62'si 65 yaş ve üstüdür. Çalışmamızdaki hastaların %66'sı erkek, %34'ü kadındır. Literatüre baktığımızda erkek cinsiyet risk faktörleri arasında yer almamakla beraber çoğu çalışmada benzer şekilde hasta popülasyonunun baskın

olarak erkek cinsiyetten oluştuğu görülmüştür [277,279].

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları için bildirilen risk faktörleri arasında hastanede yatış s resinin uzaması, yoğun bakım ünitelerinde yatış, kronik solunum yolu hastalıkları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kanserler, immünsüpresif tedavi, mekanik ventilasyon ve kateter girişimleri yer almaktadır [6]. En sık yoğun bakım servisleri olmak üzere, yanık üniteleri, kemoterapi ve radyoterapi üniteleri, organ transplantasyon üniteleri ve yoğun antibiyotik tedavisi uygulanan birimlerde görülmekte, bu riskli birimlerde ciddi fırsatçı enfeksiyonlara yol açmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır [280,281]. *P. aeruginosa* izolatlarının bazı kliniklerde daha sık izole edildiği gözlemlenmiştir. Dünya genelinde yapılan çalışmalara bakacak olursak; ERACE-PA Küresel Sürveyans programı kapsamında 12 ülkeden 17 merkezin katıldığı çoklu merkezli bir gözetim çalışmasında, izolatların %49'u YB 'den ve %51'i klinik servislerden izole edilmiştir [282]. Çin'de  ocuk hastalardan izole edilen 56 CRPA izolatının incelendiği bir çalışmada örneklerin %59'u YB 'den, %41'i diğer servislerden gelmiştir [283]. Almanya'da yapılan bir çalışmada ise %34'  dahiliye servislerinden, %27'si YB 'den, %18'i cerrahi servislerden, %13'  hematoloji servislerinden, %8'i diğer yerlerden gelmiştir [284]. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Mirza ve önce Ceviz'in yaptığı bir çalışmada dört yıllık süreçte toplanan, klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* izolatu oranı YBÜ'de %37 ve klinik servislerde %63 olarak belirlenmiştir [285]. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise örneklerin %43'  YB 'den ve %57'si klinik servislerden gönderilmiştir [286]. Onguru ve ark.'nın çalışmasında numunelerin geldiği hastaların %34'  YB  hastaları iken %66'sı klinik servislerde yatan hastalardır [287]. Kal  akmaklıoğulları ve Kuru'nun yaptığı bir çalışmada ise literatürdeki diğer birçok çalışmadan farklı olarak izolatların %43 ile en sık cerrahi yoğun bakımdan, daha sonra sırasıyla dahili servislerden, palyatif servisten, dahili yoğun bakımdan ve cerrahi servisten olduğu saptanmıştır [288]. Çalışmamızda ise izolatların %25'i Anestezi ve Yoğun Bakım  nitesi'nden olmak üzere %37'si YB 'den, %21'i Göğüs Hastalıkları Servisi olmak üzere %63'  de dahili ve cerrahi kliniklerden izole edilmiştir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak örneklerin en sık geldiği yerin Anestezi ve Yoğun Bakım  nitesi olduğunu göz önüne aldığımızda özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastaların *P. aeruginosa* enfeksiyonları açısından önemli risk taşıdıkları, bu hastaların ampirik tedavisinde *P. aeruginosa*'nın etken

olabileceği akılda tutulması gerekmektedir. Hastanede uzun süreli yatış, altta yatan hastalıkların olması, ileri yaş, kateter ya da entübasyon gibi invaziv girişimlere maruz kalmak, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi faktörler yoğun bakım servislerini *P. aeruginosa* açısından elverişli hale getirmektedir. Bu durumu minimize edebilmek adına hastanelerde enfeksiyon kontrol önlemlerine özen gösterilmelidir.

Çalışmamızdaki *P. aeruginosa* izolatları en sık solunum yolu (%52) örneklerinden, sonrasında ise yara örneklerinden (%22) ve idrar (%15) örneklerinden izole edilmiştir. Dünya'daki çalışmalara baktığımızda; İran'da Shahri ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada izolatların %46'sı idrar, %36'sı solunum yolu ve %7'si kan örneklerinden izole edilmiştir [277]. Tayvan'da Shu ve ark.'nın yaptığı 8 yıllık retrospektif bir çalışmada izolatların %52'si solunum yolu örnekleri ve %36'sı idrar örneklerinden izole edilmiştir [289]. Kore'de, Park ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise örneklerin %39'u solunum yolu, %36'sı idrardır [290]. Latin Amerika'da Furtado ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 68 imipenem dirençli *P. aeruginosa* izolatının %35'ini üriner sistem, %22'sini solunum yolları, %21'ini katater ucu örneklerinden izole etmişlerdir [291]. Brezilya'da 2019-2021 yılları arasında, üçüncü basamak bir hastanenin YBÜ'den gelen klinik örneklerle yapılan bir çalışmada, izole edilen 54 *P. aeruginosa* izolatının çoğunluğu trakeal aspirattan (%74), ardından kan örneklerinden (%11), BAL (bronkoalveolar lavaj)'dan (%7) ve yara örneklerinden (%6) izole edilmiştir [292].

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakacak olursak; Mirza ve İnce Ceviz'in çalışmasında örneklerin %43'ü TAK, %8'i BAL, %5'i balgam olmak üzere %56'sını solunum yolu örnekleri, %21'ini kan örnekleri ve %11'ini yara örnekleri oluşturmaktadır [285]. Sığ ve ark.'nın 3 yıllık veri analizi çalışmasında 2201 *P. aeruginosa* izolatlarının %25'i balgam, %23,6'sı BAL-DTA (derin trakeal aspirat) olmak üzere %48,7'si solunum yolu örnekleri, %19,5'i yara ve %18,7'si idrar örneklerinden izole edilmiştir [293]. Ragbetli ve ark.'nın çalışmasında, %41'i TAK, %27'si idrar ve %14'ü yara örnekleridir [294]. Hoşbul ve ark.'nın çalışmasında %17'si TTA (transtrakeal aspirat), %12'si DTA, %10'u balgam olmak üzere örneklerin %39'unu solunum yolu örnekleri, %22'sini yara örnekleri, %14'ünü doku örnekleri oluşturmuştur [295]. Mirza ve ark.'nın yaptığı çalışmada %42'si TAK, %8'i BAL, %6'sı balgam olmak üzere %56'sını solunum yolu örnekleri, %20'sini kan örnekleri ve %14'ünü yara örnekleri oluşturmuştur [296]. Aydemir ve ark.'nın

çalışmasında örneklerin %25 TAK, %9 balgam ve %6 BAL olmak üzere %40'ı solunum yolu örnekleri, %22'si idrar ve %19'u yara örnekleridir [297]. Beşli ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise klinik örneklerin, %49,4'ü solunum yolu örneklerinden, %18,9'u genitoüriner sistem örneklerinden, %17,6'sı deri ve yumuşak doku örneklerinden, %8,4'ü kan örneklerinden ve %5,7'si diğer örneklerden izole edilmiştir [298]. Bizim çalışmamız ile diğer araştırmalar arasında *P. aeruginosa* izolatlarının izole edildiği örnek dağılımları açısından benzerlikler gözlemlenmiştir. Birçok çalışmada olduğu gibi, bu çalışmada da *P. aeruginosa* en sık solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir. Yara ve idrar örnekleri ise solunum yolu örneklerini takip eden diğer yaygın izolat kaynakları olmuştur.

Bakterilerin antibiyotik duyarlılık profilleri, laboratuvarlarda kullanılan yöntemlere, farklı coğrafi bölgelere ve aynı bölgede zamana bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Bu tez çalışmasındaki 108 izolatın antibiyotik duyarlılık oranları değerlendirildiğinde amikasin %8, meropenem %16,7, piperasilin/tazobaktam %21,1, seftazidim %24,8, imipenem %32,4, sefepim %32,6, levofloksasin %35,5 ve siprofloksasin %34,9 olarak belirlenmiştir. Sadece 1 izolat kolistine dirençli bulunmuştur. İzolatların %15,7'si meropenem için orta duyarlıdır. Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında, duyarlılık oranı en fazla olan antibiyotiğin kolistin, daha sonra amikasin olduğu belirlenmiştir. Test edilen antimikrobiyaller arasında en yüksek direnç oranına sahip olanlar imipenem, siprofloksasin, levofloksasin ve sefepim olmuştur. Literatürde Dünya geneli yapılan çalışmalara baktığımızda; Lübnan'da 13 hastanenin oluşturduğu, 2015-2016 yılı ulusal antimikrobiyal direnç ağı verilerine göre; *P. aeruginosa* izolatlarının tüm hastanelerden alınan duyarlılık sonuçları seftazidime karşı %80, sefepime karşı %81, piperasilin/tazobaktam karşı %78, aztreonama karşı %79, imipenem karşı %70, meropenem karşı %69, siprofloksasin karşı %73, gentamisine karşı %81, amikasin karşı %85 ve kolistine karşı %98 şeklindedir. Tüm merkezlerde *P. aeruginosa*'nın karbapenemlere duyarlılığı %55 ile %95 arasında değişiklik göstermiştir [299]. Brezilya' da 2015-2016 yılları arasında yapılan, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen 28 adet CRPA izolatıyla yapılan bir çalışmada izolatların direnç oranları aztreonam %75, piperasilin, sefepim ve siprofloksasin %71, gentamisin ve levofloksasin %68, seftazidim %60 ve amikasin %53 olarak belirlenmiştir [300]. 2015-2017 yılları arasında ABD'deki tıp merkezlerinde hastanede yatan pnömoni hastalarının klinik örneklerinden izole edilen

1531 *P. aeruginosa* izolatının değerlendirildiği bir çalışmada seftazidim %17,4, sefepim %16,4, piperasilin/tazobaktam %22,3, aztreonam %19,3, meropenem %10,6, levofloksasin %39,2, amikasin %0,3, seftolozan-tazobaktam %2,5 ve kolistin %0,1 oranında dirençli bulunmuştur [301]. Vietnam'da yapılan, VINARES 2016-2017 projesindeki 13 hastaneyi kapsayan ulusal antimikrobiyal direnç sürveyans çalışmasında *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnç oranları %45, aminoglikozidler ve florokinolonlar için %43, sefalosporinler için %46, tikarsilin-klavulanik asit için ise %51 olarak saptanırken; ÇİD izolat oranı %42 olarak saptanmıştır [302]. Shahri ve ark.'nın, 2018-2019 yılında, İran'da yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada izolatların antimikrobiyallere direnç yüzdesi; imipenem %25,8, meropenem %15,5, gentamisin %16,5, tobramisin %15,5, amikasin %16,5, siprofloksasin %20,6, levofloksasin %24,7, seftazidim %20,6, piperasilin %15,5, piperasilin/tazobaktam %12,4 ve kolistin %9,3'tür [277]. Çin'de Xie ve ark. tarafından 2019-2021 yılları arasında toplanan izolatlarla yapılan çalışmada ise seftazidim ve sefepim %13, piperasilin/tazobaktam %7, aztreonam %27, imipenem %38, meropenem %34, siprofloksasin %20, levofloksasin %35, gentamisin %10, amikasin %3, tobramisin %4 ve tikarsilin-klavulanik asit %42 oranında dirençli bulunmuş; CRPA izolatlarında bu oranların CSPA (Karbapenem duyarlı *Pseudomonas aeruginosa*) izolatlarına kıyasla oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca karbapenem direnç oranlarının yüksekliği dikkat çekmektedir [278]. Kuzeydoğu Brezilya'da 2019-2021 yılları arasında, Maia ve ark.'nın yaptığı çalışmada, izole edilen 54 *P. aeruginosa* izolatının test edilen antibiyotiklerden piperasilin/tazobaktam (%74), seftazidim ve sefepim (%63), imipenem (%61), meropenem (%56), siprofloksasin (%55), gentamisin (%42) ve amikasin (%28) oranında dirençli olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, izolatların hiçbirinde kolistine karşı direnç saptanmamıştır [292]. 2023'te EARS-Net'e bildirilen invaziv *P. aeruginosa* izolatlarının %32,2'si, izlem altındaki en az bir antimikrobiyal gruba (piperasilin-tazobaktam, florokinolonlar, seftazidim, aminoglikozidler ve karbapenemler) dirençli bulunmuştur. 2023'te en yüksek Avrupa Birliği/Avrupa Ekonomik Alanı (AB/AEA) nüfus ağırlıklı ortalama antimikrobiyal direnç yüzdesi karbapenemler için (%18,6), piperasilin-tazobaktam (%18,5), florokinolonlar (%17,9), seftazidim (%15,7) ve aminoglikozidler (%9,5) olarak rapor edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesi'nde karbapenemlere dirençli *P. aeruginosa* oranlarında büyük farklılıklar

görülmektedir. 2021 yılında, bu mikroorganizmaya ilişkin veri bildiren 44 ülkenin ikisinde (%5) direnç oranları %5'in altında (Danimarka ve Finlandiya) iken, altı ülkede (%14) direnç oranları %50 veya üzerinde (Belarus, Gürcistan, Moldova, Rusya, Sırbistan ve Ukrayna) bildirilmiştir. Yunanistan 2023 ECDC verilerine bakıldığında karbapenem direnç oranları *P. aeruginosa* için, 2018'deki %37,5 oranı ile karşılaştırıldığında %48,7'e yükselmiştir [303]. Farklı çalışmalara ait antibiyotik direnç oranlarının bizim çalışma sonuçlarımız ile karşılaştırılması Tablo 11'de sunulmuştur. Çalışmalarda saptanan direnç oranları farklılıkları bölgesel antibiyotik kullanım politikaları ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi çalışma örneklem çeşitliliği, antibiyogram yöntem değişikliği ve çalışmanın yapıldığı zaman dilimi gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Çalışma verilerimiz genel olarak literatürdeki birçok çalışmanın verilerine benzerlik gösterirken, Maia ve ark.'nın ve Souza ve ark.'nın çalışmasındaki direnç oranları diğer literatür çalışmaları ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık seçilen örneklerin YBÜ kaynaklı olması ve izolatların CRPA veya ÇİD olanlarının seçilmesi ile açıklanabilir.

Tablo 11. Dünya'dan *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarındaki antibiyotik direnç oranlarını bildiren bazı çalışmalar

Çalışma	Yıl	Ülke	İzolat Sayısı	İmipenem (%)	Meropenem (%)	Siprofloksasin (%)	Levofloksasin (%)	Sefepim (%)	Seftazidim (%)	PTZ (%)	Amikasin (%)	Kolistin (%)
Moghnieh ve ark. (2019)	2015-2016	Lübnan	9005	30	31	27	-	19	20	22	15	2
Souza ve ark. (2021)	2015-2016	Brezilya	28	100	100	71	68	71	60	-	53	-
Carvalhaes ve ark. (2018)	2015-2017	ABD	1531	-	11	-	39	16	17	22	0,3	0,1
Shahri ve ark. (2022)	2018-2019	İran	97	25,8	15,5	20,6	24,7	-	20,6	12,4	16,5	9,3

Xie ve ark. (2024)	2019-2021	Çin	167	38	34	20	35	13	13	7	3	-
Maia ve ark. (2024)	2019-2021	Brezilya	54	61	56	55	-	63	63	74	28	0
Bu çalışma	2021-2023	Türkiye	108	32,4	16,7	34,9	35,5	32,6	24,8	22,1	8	0,9

Ulusal çalışmalara baktığımızda Aydemir ve ark.'nın 2015-2018 yılları arasında, ÇİD izolatlarla yaptıkları çalışmada amikasin için antibiyotik direnç oranı %78, levofloksasin için %96,8, siprofloksasin için %90,6, gentamisin için %71,8 ve netilmisin için %78 olarak tespit edilmiştir. En düşük direnç oranı ise %3 ile kolistine karşı gözlenmiştir [297]. Sığ ve ark.'nın, 2017-2019 yılları arasında, 2201 izolatı değerlendirdiği çalışmada amikasin %7,9, imipenem ve meropenem %19,7, piperasilin/tazobaktam %23,6, seftazidim %28,3, siprofloksasin %30,4 ve sefepim %31 oranında dirençli bulunmuştur [293]. Çakmaklıoğulları ve Kuru'nun 2016-2018 yıllarında, retrospektif olarak 631 *P. aeruginosa* izolatını değerlendirdikleri çalışmada amikasin %7, gentamisin %14, imipenem %22, meropenem %23, seftazidim %26, sefepim %28, piperasilin/tazobaktam %29 ve siprofloksasin %30 oranında dirençli olarak saptanmıştır [288]. Öner ve ark.'nın 2017-2021 yıllarında yaptığı tek merkezli 5 yıllık retrospektif bir çalışmanın antibiyotik direnç oranları amikasin %3, gentamisin %6, imipenem %19, meropenem %15, seftazidim %21, sefepim %17, piperasilin/tazobaktam %18 ve siprofloksasin %17 olarak saptanmıştır [304]. Acar ve ark.'nın yaptığı meta-analiz çalışmasında, *P. aeruginosa* antimikrobiyal direncinin mevcut prevalansını ve son 10 yıldaki eğilimlerini değerlendirmek amacıyla iki ulusal (ULAKBİM, Türk Medline) ve iki uluslararası veri tabanı (PubMed, Web of Science) taranmıştır. *P. aeruginosa*'nın piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, meropenem, imipenem, siprofloksasin, gentamisin, amikasin, tobramisin ve kolistine karşı direnç prevalansı sırasıyla %34, %39, %36, %30, %28, %31, %28, %18, %16 ve %2 bulunmuştur [305]. Bu çalışmalara ait antibiyotik direnç oranlarının bizim çalışma sonuçlarımız ile karşılaştırılması Tablo 12'de sunulmuştur. Çalışmamızda tespit edilen direnç oranlarının, Aydemir ve ark.'nın çalışmasındaki oranlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu farklılığın nedeninin, bizim çalışmamızda seçilen örneklemin CSPA izolatlarını da içerirken; diğer çalışmadaki örneklemin tamamının

CRPA ve ÇİD izolatlarından oluşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, ülkemizdeki diğer birçok çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Antibiyotik duyarlılık profilleri, kullanılan laboratuvar yöntemlerine, hastanelerdeki tedavi protokollerine, bölgesel farklılıklara ve zaman içindeki değişimlere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Bu sebeple, laboratuvarların antibiyotik duyarlılık verilerini sürekli olarak izlemeleri, antibiyotik direncinin izlenmesi, kontrol altına alınması ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulmasında büyük bir öneme sahiptir.

Tablo 12. Türkiye’den *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarındaki antibiyotik direnç oranlarını bildiren bazı çalışmalar

Çalışma	Yıl	İzolat Sayısı	İmipenem (%)	Meropenem (%)	Siprofloksasin (%)	Levofloksasin (%)	Sefepim (%)	Seftazidim (%)	PTZ (%)	Amikasin (%)	Kolistin (%)
Acar ve ark. (Meta-analiz) (2018)	2007-2016	-	28	30	31	-	36	39	34	18	2
Aydemir ve ark. (2019)	2015-2018	32	100	100	90,6	96,8	100	100	100	78	3
Çakmaklıoğulları ve Kuru (2019)	2016-2018	631	22	23	30	-	28	26	29	7	-
Sığ ve ark. (2022)	2017-2019	2201	19,7	19,7	30,4	-	31	28,3	23,6	7,9	-
Öner ve ark. (2022)	2017-2021	2876	19	15	17	-	17	21	18	3	-
Bu çalışma	2021-2023	108	32,4	16,7	34,9	35,5	32,6	24,8	22,1	8	0,9

Pseudomonas aeruginosa'nın tedavisinde çok sayıda antibiyotik, intrensek veya kazanılmış çok faktörlü direnç mekanizmaları sebebiyle etkisiz kalmaktadır [195,280]. Özellikle karbapenemlere dirençli *P. aeruginosa*'nın ortaya çıkışı, küresel bir sağlık problemi haline gelmiştir. ECDC'nin EARS-Net verilerine dayalı bir raporu, 2020

yılında CRPA ile ilişkili 67.638 enfeksiyon vakası ve bu bakteri türü ile ilişkili antimikrobiyal grup kombinasyonlarından kaynaklanan 3.210 ölüm olduğunu tahmin etmektedir [306]. Karbapenem direncinin oluşumunda çeşitli mekanizmalar rol oynamakla birlikte çoğunlukla MBL ve daha az sıklıkta moleküler sınıf D'de yer alan oksasilinaz enzimleri sorumlu tutulmaktadır [19,307,308,309].

Dünya genelinde yapılan karbapenemaz çalışmalarına baktığımızda; 2006-2015 yılları arasında Japonya'da ortak yürütülen bir program kapsamında, CRPA izolatlarında MBL alt tiplerinin PZR ve DNA dizileme analizini yapan bir çalışmada, 275 izolatın arasında 23'ü (%8,3) MBL-pozitif olup meropenem, imipenem, seftazidim, sefepim, siprofloksasin ve levofloksasine istisnasız direnç göstermiştir. Bu izolatlarda baskın olarak IMP-1 üretiminin gerçekleştiği ortaya koyulmuştur. MBL alt tip analizine bakıldığında, 23 izolatın 16'sında IMP-1, 2'sinde IMP-7, 2'sinde VIM-2 pozitif saptanırken; birer izolatın ise IMP-10, IMP-34 veya IMP-41 ürettiğini ortaya koymuştur [310]. Bu çalışmada IMP geninin baskın direnç geni olarak bulunması, tüm dünyada VIM geninin en yaygın MBL olduğu göz önüne alındığında, direnç genlerinin bölgesel farklılıklar gösterdiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Malezya'da 2015'de Liew ve ark.'nın yaptığı çalışmada 53 *P. aeruginosa* izolatında PZR testi ile IMP-1, VIM-2 ve NDM-1 içeren 3 pozitiflik saptanmıştır ve Malezya'da NDM-1 üreten *P. aeruginosa* klinik izolatlarının ilk tespit edildiği çalışma olmuştur [311].

Güney Hindistan'da, 2014-2016 yılları arasında, üçüncü basamak bir hastanede yatan hastalardan toplanan 156 adet yüksek düzey karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatında ÇİD mekanizmalarını ve çeşitli virülans genlerini tanımlamak amacıyla yapılan çalışmada, izolatların sırasıyla %48,7'sinde karbapenemaz geni tespit edilmiştir. Bunların %23,1'ini VIM, %17,3'ünü NDM-1, %7,1'ini VIM + NDM-1 ve %1,3'ünü IMP geni oluşturmaktadır. Porin OprD kaybı dokuz izolatta (%5,8) gözlenmiştir ve bunlardan ikisi VIM genini barındırmaktadır. Araştırmacılar karbapenem dirençli izolatlarda virülans genleriyle birlikte çoklu antimikrobiyal direnç mekanizmalarının bir arada bulunmasının endişe verici bir tehdit haline geldiğini vurgulamıştır [312].

Mısır'da 2016'da, iki üniversite hastanesinden toplam 114 *P. aeruginosa* izolatı arasından 14 imipenem dirençli *P. aeruginosa* klinik izolatının moleküler ve epidemiyolojik özelliklerini inceleyen bir çalışmada, bu 14 izolatın 13'ünün (%11,4)

MBL fenotipi sergilediği görülmüştür. MBL'leri kodlayan genler, VIM ve IMP, PZR ile tanımlanmış olup PZR sonuçları dört izolatin tek başına VIM genini, bir izolatin tek başına IMP genini ve dört izolatin her iki geni de barındırdığını ortaya koymuştur [313].

Almanya'da bir Üniversite Hastanesi'nde 2013-2017 yılları arasında 223 ÇİD *P. aeruginosa* klinik izolatiyle yapılan bir çalışmada VIM, IMP, NDM, GIM, SPM, GES ve KPC gibi majör beta-laktamazları kodlayan genleri değerlendirmişlerdir. Toplam 223 izolattan 81'i VIM, 4'ü GES-5, 1'i GES-7 olmak üzere 5'i GES geni açısından pozitif bulunurken, IMP, GIM, NDM, SPM ve KPC pozitif izolat tespit edilmemiştir. Tespit edilen VIM'lerin 36'sı VIM-1 ve 45'i VIM-2 alt tiplerine aittir [284].

Pakistan'da 2016-2017 yılları arasında 1 yıllık süreçte birçok merkezden toplanan 142 *P. aeruginosa* izolatında bakılan karbapenemaz genleri 42 izolatta tespit edilmiştir. A sınıfı beta-laktamaz olan GES-5 18 izolatta bulunmuş ve B sınıfı beta-laktamazlar olan VIM-2 11'inde, VIM-6 5'inde ve VIM-11 1'inde, NDM-1 5'inde, IMP-1 1 tanesinde, IMP-10 1'inde olmak üzere 24 izolatta tespit edilmiştir [314].

2017 yılında Hindistan'da yapılan, Gram negatif bakterilerde karbapenemaz tespitinde PZR testi ile analiz eden bir çalışmada, 25 CRPA izolatı, NDM, IMP, VIM, OXA-48 benzeri ve KPC primerleri kullanılarak multipleks PZR'a tabi tutulmuştur. Bu 25 izolatın 9'unda herhangi bir karbapenemaz saptanmaz iken, 7'sinde NDM, 2'sinde VIM, 1'inde OXA-48 ve 6'sında multipl karbapenemaz saptanmıştır [315]. Bu çalışmada multipl karbapenemazların hepsi NDM ve diğer başka bir genin birlikteliğini içermektedir ve çalışmanın Hindistan'da yapılmış olması MBL genlerinin bölgelere göre değişen sıklığını gösteren örneklerdendir.

2017 yılında İspanya genelinde 51 hastaneden toplanan 1445 *P. aeruginosa* izolatı üzerinde yapılan bir çalışmada, aranan karbapenemaz genlerinden VIM, IMP, GES, PER ve OXA enzimleri analiz edilmiş ve 45 izolatın (%3,1) karbapenemaz genleri taşıdığı saptanmıştır. En yaygın tespit edilen karbapenemazlar MBL'ler olup, VIM-1 3 izolatta, VIM-2 12 izolatta ve VIM-20 12 izolatta olmak üzere VIM tipi en sık görülmüştür. Bunun dışında MBL'lerden IMP 4 izolatta, A sınıfı karbapenemazlardan GES 9 izolatta, PER-1 4 izolatta ve D sınıfı karbapenemaz olan OXA-15 1 izolatta tespit edilmiştir [316]. Bu prevalans, diğer Batı Avrupa ülkelerinde bildirilen oranlara benzerdir ancak dünyanın birçok bölgesinde bulunandan daha düşüktür.

Meksika’da 2011-2018 yılları arasında 192 CRPA izolatu ile yapılan bir çalışmada, PZR yöntemiyle incelenen edinilmiş karbapenemaz genlerinden en sık MBL genleri olmak üzere 47 pozitiflik tespit edilmiştir. Bu izolatların 11’i GES, 28’i VIM, 7’si IMP ve 1’i VIM+IMP’den oluşmaktadır. KPC, OXA-40, OXA-48 genleri saptanmamıştır [317].

Sudan’da 2019’da yapılan çok merkezli bir çalışmada, 81’i karbapenem dirençli, 19’u karbapenem duyarlı olmak üzere 100 *P. aeruginosa* klinik izolatları arasında OXA-48 direnç geninin sıklığını inceleyen bir çalışmada, 60 (%60) izolat OXA-48 geni açısından pozitif bulunmuştur. Karbapeneme dirençli 81 izolatın 54’ünde (%66,7) OXA-48 geni pozitif bulunurken, karbapeneme duyarlı 19 izolatın 6’sında (%31,6) OXA-48 geni pozitif bulunmuştur [318]. Çalışmada, OXA-48 gen prevalansının hem karbapenem dirençli hem de karbapenem duyarlı izolatlar için oldukça yüksek olması dikkat çekicidir.

Almanya’nın Köln kentinde, 2015-2020 yılları arasında, 700 yataklı bir üçüncü basamak hastanesinde yürütülmüş olan, piperasilin, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem ve siprofloksasine dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının analiz edildiği bir çalışmada, 55 izolattan 20’sinde karbapenemaz üretimi tespit edilmiş; bunların 1’i VIM-1, 17’si VIM-2, 1’i VIM-4 ve 1’i NDM-1+GES-5’dir [319].

Kuzeydoğu Brezilya’da, 2019-2021 yılları arasında, üçüncü basamak bir hastanede yapılan çalışmada, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, imipenem ve meropeneme karşı yüksek direnç prevalansı gösteren 54 *P. aeruginosa* izolatında incelenen, karbapenemlere ve GSBL’lere bağlı direnç genleri arasında, %81 oranıyla KPC, %72 ile CTXM-2 ve %67 ile CTXM-1, %59 ile CTXM-5, %41 ile SHV, %39 ile TEM ve OXA-23, %30 ile NDM, %24 ile GES ve OXA-51, %20 ile OXA-24/40, %11 ile CTXM-3, %9 ile CTXM-4 tespit edilmiştir. İzolatlarda OXA-48 genine rastlanmamıştır [292]. Bu çalışma, *P. aeruginosa* izolatlarının, birinci basamak tedavide yaygın olarak kullanılan çeşitli antimikrobiyallere karşı direnç fenotiplerini indükleyebilen geniş bir beta-laktamaz gen repertuarına sahip olduğunu göstermektedir.

İtalya’da 2023’de yapılan *P. aeruginosa* klinik izolatlarının incelendiği çok merkezli bir sürveyans çalışmasında 18 CZA dirençli izolatta, beta-laktam direnç mekanizmalarından VIM, IMP, NDM, FIM-1 ve KPC karbapenemazları analiz edilmiştir. İzolatların çoğunluğunun (%72,2) MBL taşıdığı ve bunlar arasında en sık

görülen varyantın VIM-2 olduğu (%76,9) belirlenmiştir. Daha az sıklıkla iki izolatın VIM-1 ve bir izolatın FIM-1 genlerini taşıdığı gösterilmiştir. MBL'lerin *P. aeruginosa*'da CZA direncinin altında yatan ana mekanizma olduğunu ve esas olarak VIM-1 ve VIM-2 olmak üzere VIM tipi MBL'lerin en yaygın olduğunu gösteren çalışmalardan biridir [320].

Ulusal çalışmalara bakacak olursak; Mansur ve ark.'nın 2009'da yaptığı çalışmasında 29 CRPA izolatında MBL üretimini değerlendirmek için PZR ile IMP, VIM, SIM, SPM, GIM genleri taranmış fakat herhangi bir gen varlığı saptanamamıştır [321].

Beşli ve ark. tarafından, 2008-2010 yıllarında yapılan çalışmada 334 CRPA izolatından 32'sinde MBL üretimi tespit edilmiş, bu izolatlarda PZR ile IMP, VIM, GIM, SIM ve SPM genleri araştırılmıştır. İzolatların 20'sinde sadece VIM pozitif, 9'unda sadece IMP pozitif ve 3'ünde VIM+IMP pozitif bulunmuş olup bunların 7'si poliklinik hastalarından izole edilmiştir [298]. Bu çalışma ülkemizde aynı anda iki farklı MBL tipi bulunduran *P. aeruginosa* izolatının tespit edildiğini bildiren ilk araştırma olması yönüyle önemlidir.

Yılmaz ve ark. tarafından, 2010'da yapılan çalışmada, 38 imipenem dirençli *P. aeruginosa* izolatının sekizinde PZR ile MBL pozitifliği bulunmuş, ampikonların nükleotid dizi analizi yedi izolatın VIM-2, bir izolatın da IMP-9 geni için pozitif olduğu gösterilmiştir. Başka MBL tespit edilmemiştir [322].

Aksoy ve Tuğrul'un 2011-2012'deki çalışmasında karbapenem grubu antibiyotiklerden herhangi birine orta duyarlı/dirençli olan 35 adet *P. aeruginosa* izolatı, MBL genlerinden VIM, IMP, SPM-1, GIM-1, SIM-1, NDM-1 genleri açısından taranmış fakat bu direnç genlerinden hiçbirisi tespit edilememiştir [323].

Er ve ark.'nın 2010-2012 yıllarında seftazidime dirençli 195 *P. aeruginosa* izolatı ile yaptığı bir çalışmada, PZR çalışmaları sonucunda beş izolatta OXA-10, dört izolatta OXA-14, dört izolatta VIM-2, iki izolatta IMP-1, 26 izolotta GES-1 ve 87 izolatta ABC taşıyıcı permeaz geni saptanmış; PER ve KPC genlerine rastlanmamıştır [13].

Iraz ve ark. tarafından, 2011-2012'de yapılan çalışmada 24 CRPA izolatı IMP, VIM, OXA ve GES karbapenemazlar genleri açısından taranmış, ileri sekans analizi sonucunda bir izolatta sınıf 1 integronda yerleşimli VIM-38 ve bir izolatta GES-5 saptanmıştır [324].

Malkoçoğlu ve ark.'nın, 2011-2015 yılları arasında 84 CRPA izolatu ile yaptığı çalışmasında, KPC, NDM, IMP, VIM, OXA-48 ve GES genlerinin varlığı PZR ile araştırılmış, VIM geni iki izolatta ve GES geni bir izolatta bulunmuştur. Dizi analizi karbapenemazların VIM-1, VIM-2 ve GES-5 olduğunu göstermiştir [325].

Türkiye'den 2015-2016'da *P. aeruginosa* için ilk kez yüksek riskli klonların bildirildiği, Çekin ve ark.'nın yaptığı çalışmada toplam 45 CRPA izolatu, KPC, NDM, VIM, IMP, SIM, GIM, GES, OXA-48, OXA-23 ve OXA-198 genleri açısından PZR yöntemiyle analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda bir izolatu VIM geni taşıdığı belirlenmiş, ileri sekans analizi sonucunda bu izolatu VIM-5 ürettiği ve ST308 yüksek riskli klonuna ait olduğu gösterilmiştir. Bir diğer izolat ise çalışılan karbapenemaz genleri açısından negatif bulunmuş, ancak CIM testi pozitif sonuç vermiştir. İleri sekans analizi bu izolatu IMP-7 ürettiğini ve ST357 klonuna ait olduğunu ortaya koymuştur [326].

Hoşbul ve ark. 2016-2021 yılları arasında karbapeneme dirençli toplam 100 *P. aeruginosa* izolatu KPC, NDM, OXA-48, IMP ve VIM karbapenemaz genlerinin varlığını PZR ile araştırmışlar ve VIM üreten bir izolat dışında karbapenemaz geni tespit etmemişlerdir [327].

Sınıf D oksasilineazların tamamına yakını karbapeneme ve çok ilaca dirençli olan *A. baumannii*'de bulunurken, *P. aeruginosa* izolatlarında dünya genelinde yaygın değildir. Genellikle *A. baumannii*'de görülen OXA-23, OXA-40, OXA-48 ve OXA-58 enzimleri, *P. aeruginosa* türünde nadiren tespit edilmiştir [11]. Esenkaya ve Özdemir'in *Pseudomonas* spp. izolatlarında OXA tipi karbapenemazların varlığını araştırdığı çalışmasında, karbapenem dirençli 184 *Pseudomonas* spp. izolatu 12'sinde (%6,5) OXA-23, 1'inde (%0,54) OXA-40 ve 1'inde (%0,54) OXA-58 pozitifliği olmak üzere toplam 14 (%7,6) izolatta OXA genlerinin varlığı saptanmıştır [328]. Bu çalışma, ülkemizde *Pseudomonas* izolatlarında OXA grubu karbapenemaz varlığını araştıran ve oranlarını ortaya koyan ilk araştırma olması yönüyle önemlidir.

Çalışmamızda çeşitli kliniklerde yatan hastalardan izole edilen 108 *P. aeruginosa* izolatu çalışmaya dahil edilerek IMP, VIM, NDM, OXA-23, OXA-24 ve OXA-48 genleri PZR yöntemiyle taranmış ve karbapenemaz sıklığı %5,5 olarak bulunmuştur. Bu oran Ester del Barrio-Tofiño ve ark.'nın çalışmasında %3,1, Çekin ve ark.'nın çalışmasında %4,4, Malkoçoğlu ve ark.'nın çalışmasında %3,6 iken Mansur ve ark., Aksoy ve Tuğrul, Hoşbul ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda %0 olarak

saptanmıştır. Bu çalışmalardaki izolatların CRPA izolatları olmasına rağmen karbapenemaz sıklığı, bizim çalışmamıza CSPA izolatlarını da dahil ettiğimiz göz önüne alındığında daha düşük oranda tespit edilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar nedeniyle her merkezin kendi bölgesindeki izolatlarının direnç profillerini belirlemesi önemlidir.

Çalışmamızda MBL genlerinden beş izolatta (%4,6) VIM, bir izolatta (%0,9) NDM geni saptanmıştır. IMP, OXA-23, OXA-24 ve OXA-48 genleri hiçbir izolatta tespit edilmemiştir. İzolatların hiçbirinde karbapenemaz gen birlikteliği saptanmamıştır. Dünya'dan ve ülkemizden farklı çalışmalara ait karbapenemaz direnç genleri pozitifliğinin bizim çalışmamız ile karşılaştırması sırasıyla Tablo 13 ve Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 13. Dünya’dan farklı çalışmalara ait karbapenemaz direnç genleri pozitifliğinin bizim çalışmamız ile karşılaştırması

Çalışma	Yılı	Ülke	Karbapenemaz Üreten İzolat Sayısı	Moleküler Karakterizasyon	Kaynak
Nakayama ve ark.	2006-2015	Japonya	23	IMP-1 (16), IMP-7 (2), IMP-10 (1), IMP-34 (1), IMP-41 (1), VIM-2 (2)	[310]
Liew ve ark.	2015	Malezya	3	IMP-1 (1), VIM-2 (1) ve NDM-1(1)	[311]
Ellappan ve ark.	2014-2016	Hindistan	76	VIM (36), NDM-1 (27), VIM+NDM-1 (11), IMP (2)	[312]
El-Domany ve ark.	2016	Mısır	9	VIM (4), IMP (1) ve VIM+IMP (4)	[313]
Weber ve ark.	2013-2017	Almanya	86	VIM-1 (36), VIM-2 (45), GES-5 (4), GES-7 (1)	[284]
Diorio-Toth ve ark.	2016-2017	Pakistan	42	VIM-2 (11), VIM-6 (5), VIM-11 (1), NDM-1 (5), IMP-1 (1), IMP-10 (1) ve GES-5 (18)	[314]
Rudresh ve ark.	2017	Hindistan	16	NDM (7), VIM (2), OXA-48 (1) ve çoklu karbapenemaz (6)	[315]
Ester del Barrio-Tofiño ve ark.	2017	İspanya	45	VIM-1 (3), VIM-2 (12), VIM-20 (12), IMP (4), GES (9), PER-1 (4) ve OXA-15 (1)	[316]
Martínez-Zavaleta ve ark.	2011-2018	Meksika	47	GES (11), VIM (28), IMP (7) ve VIM+IMP (1)	[317]
Ali ve ark.	2019	Sudan	60	OXA-48 (60)	[318]
Wendel ve ark.	2015-2020	Almanya	20	VIM-1 (1), VIM-2 (17), VIM-4 (1) ve NDM-1+GES-5 (1)	[319]
Maia ve ark.	2019-2021	Brezilya	54	KPC (43), CTXM-1 (36), CTXM-2 (39), CTXM-5 (32), SHV (22), TEM ve OXA-23 (21), NDM (16), GES ve OXA-51 (13), OXA-24/40 (11), CTXM-3 (6), CTXM-4 (5)	[292]
Valzano ve ark.	2023	İtalya	13	VIM-2 (10), VIM-1 (2), FIM-1 (1)	[320]
Bizim çalışmamız	2021-2023	Türkiye	6	VIM (5), NDM (1)	

Tablo 14. Ülkemizden farklı çalışmalara ait karbapenemaz direnç genleri pozitifliğinin bizim çalışmamız ile karşılaştırması

Çalışma	Yılı	Karbapenemaz Üreten İzolat Sayısı	Moleküler Karakterizasyon	Kaynak
Mansur ve ark.	2009	-	-	[321]
Beşli ve ark.	2008-2010	32	VIM (20), IMP (9) ve VIM+IMP (3)	[298]
Yılmaz ve ark.	2010	8	VIM-2 (7), IMP-9 (1)	[322]
Aksoy ve Tuğrul	2011-2012	-	-	[323]
Er ve ark.	2010-2012	41	OXA-10 (5), OXA-14 (4), VIM-2 (4), IMP-1 (2), GES-1 (26)	[13]
İraz ve ark.	2011-2012	2	VIM-38 (1), GES-5 (1)	[324]
Esenkaya ve Özdemir	2011-2013	14	OXA-23 (12), OXA-40 (1), OXA-58 (1)	[328]
Malkoçoğlu ve ark.	2011-2015	3	VIM-1 (1), VIM-2 (1), GES-5 (1)	[325]
Çekin ve ark.	2015-2016	2	VIM-5 (1), IMP-7 (1)	[326]
Hoşbul ve ark.	2016-2021	-	-	[327]
Gündoğdu	2023	3	VIM (3)	[329]
Acar	2023	11	NDM (2), VIM (1), GES (8)	[330]
Altan	2024	3	VIM (2), GES (1)	[331]
Karali	2024	39	NDM (36), VIM (2), IMP (2), Çoklu karbapenemaz (3)	[332]
Gülsoy	2024	7	VIM (7)	[333]
Bizim çalışmamız	2021-2023	6	VIM (5), NDM (1)	

Dünya genelinde ve ülkemizde *P. aeruginosa*'da en sık tespit edilen karbapenemaz geni olan VIM, çalışmamızdaki izolatlarda da en sık saptanan direnç geni olmuştur. Literatüre baktığımızda en sık görülen varyantın VIM-2 olduğu görülmektedir ancak bizim çalışmamızda MBL alt tip analizi, sekans analizi yapılamadığından verilememiştir. Çalışmamızda saptanan diğer karbapenemaz geni NDM olmuştur. Literatüre baktığımızda NDM pozitifliği eski yıllara ait çalışmalarda

daha düşük oranlarda iken son yıllarda yapılan çalışmalarda bildirim oranlarında artış olduğu görülmüştür [330,332]. Ülkemizde eski yıllarda yapılan birçok çalışmada VIM ve IMP en sık tespit edilen genler olurken son yıllarda yapılan çalışmalarda IMP bildirim oranlarının oldukça düşük olduğu belirlenmiştir [13,298,322,326,329-331,333]. Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da IMP geni tespit edilememiştir.

Çalışmamızda karbapenemaz üreten izolatların beşi CRPA izolatı iken biri CSPA izolatıdır. CSPA izolatlarında antibiyotik duyarlılık testi profillerine dayanarak karbapenemaz üreten *P. aeruginosa*'yı tahmin etme, direnç mekanizmaları daha çeşitli hale geldikçe daha da zorlaşmaktadır. Bu nedenle fenotipik yöntemlerin yetersiz kalabileceği gerçeği ile CSPA izolatlarında da genomik süzveyans oldukça önemli hale gelmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 2021-2023 tarihleri arasında farklı klinik örneklerden izole edilen 108 *P. aeruginosa* izolatu çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların %37'si YBÜ'de, %42'si dahili kliniklerde, %21'i cerrahi kliniklerde yatan hastalardan izole edilirken, en sık izole edilen örnekler %52 ile solunum yolu (bunların %27'si TAK, %25'i balgam), %20 ile yara ve %15 ile idrar örnekleri olmuştur.
- İzolatların amikasin, imipenem, meropenem, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, levofloksasin ve siprofloksasine direnç oranları sırasıyla %8, %32,4, %16,7, %24,8, %32,6, %21,1, %35,5 ve %34,9 olarak saptanmıştır. Sadece bir izolat kolistine dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında, duyarlılık oranı en fazla olan antibiyotiğin kolistin, daha sonra amikasin olduğu belirlenmiştir. Test edilen antimikrobiyaller arasında en yüksek direnç oranına sahip olanlar imipenem, siprofloksasin, levofloksasin ve sefepim olmuştur.
- Çalışmamızda bir izolatta NDM ve beş izolatta VIM üretimi tespit edilmiştir. Bu genlerin, ülkemiz ve dünya genelindeki *P. aeruginosa* izolatlarında sık görülen genler olduğu saptanmıştır. Karbapenemleri etkili bir şekilde hidrolize eden karbapenemazların hastanemizde ciddi bir tedavi sorunu oluşturabileceği değerlendirilmiştir.
- Karbapenemazların direnç mekanizmalarının tanımlanmasının, enfeksiyon kontrolünün sağlanmasında, direnç yayılımını önlemeye yönelik epidemiyolojik çalışmalarda ve yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesinde önemli bir rol oynadığı değerlendirilmektedir. Tespit ettiğimiz gen bölgeleri, moleküler direnç mekanizmalarının incelenmesine yönelik gelecekte yapılacak çalışmalara hem temel oluşturacak hem de değerli veriler sağlayacaktır.
- MBL genlerine rastlanmayan izolatlarımızda, MBL enzimleri dışında farklı direnç mekanizmalarının etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, MBL geni saptanan izolatlarda da karbapenem direncinden ek olarak diğer direnç

mekanizmalarının sorumlu olabileceği değerlendirilmiştir.

- *Pseudomonas aeruginosa*'da karşılaşılan direnç sorunlarıyla m¼cadele etmek i¼in antimikrobiyal duyarlılıkların izlenmesine y¼nelik s¼rveyans ¼alıřmalarının d¼zenlenmesi, direnç mekanizmalarının ayrıntılı bir şekilde incelenmesi, karbapenemaz genotiplerinin ¼lke ¼apında izlenmesi ve uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesi amacıyla daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Pseudomonas and related bacteria*. In: Medical Microbiology. 9th ed. 2021. p. 278-285.
2. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. J Infect Dis. 2008;197(8):1079-1081.
3. Procop GW, Church DL, Hall GS, et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Çeviri Ed: Us AD, Başustaoğlu A. 7. baskı. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2017. p. 340-345.
4. Maçın S, Kıtana FNA, Yılmaz YA. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının virulans faktörlerinin incelenmesi. Cukurova Med J. 2017;42:308-313.
5. Muhammad A, Ali I, Owais M, Khan SN, Afridi IQ, Ali N. Evaluation of antibiotics pattern of extended spectrum beta-lactamase producing multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Adv Life Sci. 2020;7:146-150.
6. Sağmak Tartar A, Özer AB, Ulu R, Akbulut A. Endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları: bir yıllık retrospektif analiz. Klimik Derg. 2018;31:56-60.
7. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa*-a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009 Sep;58(Pt 9):1133-1148.
8. Siarkou VI, Vitti D, Protonotariou E, Ikonmidis A, Sofianou D. Molecular epidemiology of outbreak-related *Pseudomonas aeruginosa* strains carrying the novel variant blaVIM-17 metallo-beta-lactamase gene. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:1325-1330.
9. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves AL, Moro AL, Fernandes JF, Martins AF, et al. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;58(2):387-392.
10. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):318-327.
11. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *P. aeruginosa*-Mechanisms, epidemiology, and evolution. Drug Resist. 2019;44:100640.
12. Essack SY. The development of β -lactam antibiotics in response to the evolution of β -lactamases. Pharm Res. 2001;18:1391-1399.
13. Er H, Altındış M, Aşık G, Demir C. Seftazidime dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında beta-laktamazların moleküler epidemiyolojisi. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):156-165.
14. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):969-976.
15. Korten V, Söyletir G, Yalçın AN, Oğünç D, Dokuzoğuz B, Esener H, et al. Karbapenemlerin Gram-negatif patojenlere karşı in vitro aktivitelerinin karşılaştırmalı

değerlendirmesi: COMPACT Çalışması Türkiye Verisi. Mikrobiyol Bul. 2011;45(2):197-209.

16. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect. 2000;6(9):460-463.

17. Laupland KB, Parkins MD, Church DL, Gregson DB, Louie TJ, Conly JM, et al. Population-based epidemiological study of infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary health region: Importance of metallo-beta-lactamase (MBL)-producing strains. J Infect Dis. 2005;192(9):1606-1612.

18. Golemi D, Maveyraud L, Vakulenko S, et al. Critical involvement of a carbamylated lysine in the catalytic function of class D beta-lactamases. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:14280-14285.

19. Yoon EJ, Jeong SH. Mobile carbapenemase genes in *Pseudomonas aeruginosa*. Front Microbiol. 2021;12:614058.

20. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of Gram-negative pathogens. Korean J Intern Med. 2012;27:128-142.

21. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. Clin Infect Dis. 2011;53:177-184.

22. Yakupogullari Y, Poirel L, Bernabeu S, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate co-expressing extended-spectrum beta-lactamase PER-1 and metallo-beta-lactamase VIM-2 from Turkey. J Antimicrob Chemother. 2008;61(1):221-222.

23. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Turncer İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2008;22:123-126.

24. Toutain CM, Zegans ME, O'Toole GA. Evidence for two flagellar stators and their role in the motility of *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol. 2005;187(2):771-777.

25. Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. p. 2835-2859.

26. Bilgehan H. *Pseudomonas aeruginosa*. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları; 2000. 10. baskı. p. 175-188.

27. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. The nonfermentative Gram-negative bacilli. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, editors. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Lippincott; 1997. p. 253-321.

28. Brooks GF, Carroll KC. Pseudomonads, Acinetobacters, & Uncommon Gram-Negative Bacteria. In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, editors. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 25th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. p. 227-230.

29. Henry DA, Speert DP. *Pseudomonas*. In: Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Funke G, Landry ML, Warnock DW, editors. Manual of Clinical Microbiology. Vol. 1. 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 677-691.

30. Hall GS. Nonfermenting and Miscellaneous Gram-Negative Bacilli. In: Mohan CR, Lehman DC, Manuselis G, editors. Textbook of Diagnostic Microbiology. 4th ed. Saunders-Elsevier Press; 2011. p. 482-503.

31. Çakar A. Hacettepe Mikrobiyoloji Serisi-1: Klinik Bakteriyoloji El Kitabı.

- Özkuyumcu C, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2009. p. 155-162.
32. Günaydın M. Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, editors. Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. p. 58-59.
33. Ramsey DM, Wozniak DJ. Understanding the control of *Pseudomonas aeruginosa* alginate synthesis and the prospects for management of chronic infections in cystic fibrosis. *Mol Microbiol.* 2005;56(2):309-322.
34. Palleroni NJ. *Pseudomonas*. In: Borriello SP, Murray PR, Funke G, editors. Topley-Wilson's Microbiology & Microbial Infections, Bacteriology. Vol. 2. 10th ed. Edward Arnold Ltd; 2005. p. 1591-1606.
35. Erdem B. *Pseudomonaslar*. In: Ustaçelebi Ş, editor. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. p. 551-558.
36. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Nonfermentative gram-negative bacilli and coccobacilli. In: *Diagnostic Microbiology*. 1992. p. 386-406.
37. Hill EB, Herry DA, Speert DP. *Pseudomonas* (çev. B Şener). In: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M, editors. Klinik Mikrobiyoloji (Manual of Clinical Microbiology - Çeviri). 9th ed. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti.; 2009. p. 734-748.
38. Sánchez-Diener I, Zamorano L, López-Causapé C, Cabot G, Mulet X, Peña C, et al. Interplay among resistance profiles, high-risk clones, and virulence in the *Caenorhabditis elegans* *Pseudomonas aeruginosa* infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Nov 22;61(12):e01586-17.
39. Cornelissen CN, Fisher BD, Harvey RA. Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology. 3rd ed. Harvey RA, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
40. Sırıken B, Öz V. *Pseudomonas aeruginosa*: Özellikleri ve quorum sensing mekanizması. *Gıda ve Yem Bilim Teknol Derg.* 2017;52(18):42-52.
41. Woods DE. Comparative genomic analysis of *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Trends Microbiol.* 2004;12(10):437-439.
42. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Tıbbi Mikrobiyoloji. 7th ed. Başustaoğlu A, Ulusoy S, Arıkan A, editors. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2016. p. 222-227.
43. de Sousa T, Hébraud M, Dapkevicius MLNE, Maltez L, Pereira JE, Capita R, et al. Genomic and metabolic characteristics of the pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12892.
44. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):199.
45. Vidaillac C, Chotirmall SH. *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15:649-662.
46. Skariyachan S, Sridhar VS, Packirisamy S, Kumargowda ST, Challapilli SB. Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and approaches for treatment and biofilm dispersal. *Folia Microbiol.* 2018;63:413-432.
47. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med.* 2002;95:22-26.
48. Çırağıl P. *Pseudomonas* ve ilişkili bakteriler. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editors. Medical Microbiology. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 333-338.

49. Ulusoy S, Boşgelmez Tınaz G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında homoserin lakton üretimi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Cankaya Univ J Arts Sci.* 2008;1(10):145-151.
50. Saiman L, Prince A. *Pseudomonas aeruginosa* pili bind to asialoGM1 which is increased on the surface of cystic fibrosis epithelial cells. *J Clin Invest.* 1993;92(4):1875-1880.
51. Moore NM, Flaws ML. Epidemiology and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Lab Sci.* 2011;24:43-46.
52. Harmsen M, Yang L, Pamp SJ, Nielsen TT. An update on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation, tolerance and dispersal. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59(3):253-268.
53. Roger SS, Rodney K, Barbara HI, Richard PP. The *Pseudomonas* autoinducer N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone induces cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 production in human lung fibroblasts: implications for inflammation. *J Immunol.* 2002;169(5):2636-2642.
54. Pitt TL, Simpson AJH. *Pseudomonas* and *Burkholderia* spp. In: Gillespie SH, Hawkey PM, editors. *Principles and Practice of Clinical Bacteriology.* 2nd ed. UK: John Wiley & Sons Ltd.; 2006. p. 427-435.
55. Zar H, Saiman L, Quittel L. Binding of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelial cells from patients with various mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator. *J Pediatr.* 1995;126:230-233.
56. Pier GB, Grout M, Zaidi TS, Olsen JC, Johnson LG, Yankaskas JR, et al. Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. *Science.* 1996;271:64-67.
57. Plotkowski MC, Costa AO, Morandi V, Barbosa HS, Nader HB, de Bentzmann S, et al. Role of heparan sulphate proteoglycans as potential receptors for nonpiliated *Pseudomonas aeruginosa* adherence to non-polarised airway epithelial cells. *J Med Microbiol.* 2001;50:183-190.
58. Burrows LL. *Pseudomonas aeruginosa* Twitching Motility: Type IV pili in action. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:493-520.
59. Kus JV, Tullis E, Cvitkovitch DG, Burrows LL. Significant differences in type IV pilin allele distribution among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis (CF) versus non-CF patients. *Microbiology.* 2004;150:1315-1326.
60. Hahn HP. The type-4 pilus is the major virulence-associated adhesin of *Pseudomonas aeruginosa*-a review. *Gene.* 1997;192:99-108.
61. Hentzer M, Teitzeli GM, Balzer GJ, Heydorn A, Molin S, Givskov M. Alginate overproduction affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm structure and function. *J Bacteriol.* 2001;183(18):5395-5401.
62. Yang J, Toyokufu M, Sakai R, Nomura N. Influence of alginate production on cell-to-cell communication in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Environ Microbiol Rep.* 2017;9(3):239-249.
63. Monday SR, Schiller NL. Alginate synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*: The role of AlgL (alginate lyase) and AlgX. *J Bacteriol.* 1996;178(3):625-632.
64. Damron FH, Goldberg JB. Proteolytic regulation of alginate overproduction in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol.* 2012;84(4):595-607.
65. Huszczyński SM, Lam JS, Khursigara CM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide in bacterial pathogenesis and physiology. *Pathogens.* 2020;9(1):1-16.
66. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in

bacteria. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 7th ed. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2009. p. 222-239.

67. Chambers JR, Cherny KE, Sauer K. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* dispersed cells to antimicrobial agents is dependent on the dispersion cue and class of the antimicrobial agent used. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(5):1-18.

68. Kipnis E, Guery B, Tournoy A, Leroy X, Robriquet L, Fialdes PP, Neviere R, Fourrier F. Massive alveolar thrombin activation in *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung injury. *Shock*. 2004;21(5):444-451.

69. Jurado-Martín I, Sainz-Mejías M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1-37.

70. Wilson BA, Salyers AA, Whitt DD, Winkler ME. *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. 3 ed. Washington, DC: ASM Press, 2011. 540 p.

71. Pavlovskis OR, Wretling B. Assessment of protease (elastase) as a *Pseudomonas aeruginosa* virulence factor in experimental mouse burn infection. *Infect Immun*. 1979;24(1):181-187.

72. Strateva T, Mitov I. Contribution of an arsenal of virulence factors to pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Ann Microbiol*. 2011;61(4):717-732.

73. Galdino ACM, Branquinha MH, Santos AL, Viganor L. *Pseudomonas aeruginosa* and its arsenal of proteases: weapons to battle the host. *Pathophysiol Aspects Proteases*. 2017;381-397.

74. Düzgün D. Değişik kaynaklardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının virulans faktörleri, biyofilm formasyonu ve quorum sensing yönünden değerlendirilmesi [Doktora tezi]. Bursa: Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı; 2009.

75. Winn Jr. W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. The Nonfermentative Gram-Negative Bacilli. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, USA; 2006. p. 303-391.

76. Bergagne E. *Pseudomonas* and miscellaneous gram-negative bacilli. In: *Infectious Diseases*. 2nd ed. Colman J, Powerdyly GW, editors. Toronto: 2004. p. 1733-1748.

77. Meyer JM, Neely A, Stintzi A, Georges C, Holder IA. Pyoverdine is essential for virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun*. 1996;64(2):518-523.

78. Wargo MJ, Gross MJ, Rajamani S, Allard JL, Lundblad LKA, Allen GB, et al. Hemolytic phospholipase C inhibition protects lung function during *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):345-354.

79. Inamatsu T. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Nippon Rinsho*. 1991;49(10):2331-2335.

80. Holder IA, Neely AN, Frank DW, PcrV: Immunization enhances survival of burned *Pseudomonas aeruginosa*-infected mice. *Infect Immun*. 2001;69(9):5908-5909.

81. Yahr TL, Goranson J, Frank DW. Exoenzyme S of *Pseudomonas aeruginosa* is secreted by a type III pathway. *Mol Microbiol*. 1996;22(6):991-1003.

82. Jimenez PN, Koch G, Thompson JA, Xavier KB, Cool RH, Quax WJ. The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):46-65.

83. Hauser AR. The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):654-665.
84. Francis MS, Wolf-Watz H, Forsberg A. Regulation of type III secretion systems. *Curr Opin Microbiol*. 2002;5(2):166-172.
85. Galle M, Carpentier I, Beyaert R. Structure and function of the Type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Protein Pept Sci*. 2012;13(8):831-842.
86. Goehring U-M, Schmidt G, Pederson KJ, Aktories K, Barbieri JT. The N-terminal domain of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S is a GTPase-activating protein for Rho GTPases. *J Biol Chem*. 1999;274(52):36369-36372.
87. Kazmierczak BI, Engel JN. *Pseudomonas aeruginosa* ExoT acts in vivo as a GTPase-activating protein for RhoA, Rac1, and Cdc42. *Infect Immun*. 2002;70(4):2198-2205.
88. Liu S, Yahr TL, Frank DW, Barbieri JT. Biochemical relationships between the 53-kilodalton (Exo53) and 49-kilodalton (ExoS) forms of exoenzyme S of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*. 1997;179(5):1609-1613.
89. Shaver CM, Hauser AR. Relative contributions of *Pseudomonas aeruginosa* ExoU, ExoS, and ExoT to virulence in the lung. *Infect Immun*. 2004;72(12):6969-6977.
90. Bradbury RS, Roddam LF, Merritt A, Reid DW, Champion AC. Virulence gene distribution in clinical, nosocomial and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2010;59(8):881-890.
91. Mitov I, Strateva T, Markova B. Prevalence of virulence genes among Bulgarian nosocomial and cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Braz J Microbiol*. 2010;41(3):588-595.
92. Schulert GS, Feltman H, Rabin SDP, Martin CG, Battle SE, Rello J, Hauser AR. Secretion of the toxin ExoU is a marker for highly virulent *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with hospital-acquired pneumonia. *J Infect Dis*. 2003;188(11):1695-1706.
93. Wong-Beringer A, Wiener-Kronish J, Lynch S, Flanagan J. Comparison of type III secretion system virulence among fluoroquinolone-susceptible and-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(4):330-336.
94. Sayner SL, Frank DW, King J, Chen HR, VandeWaa J, Stevens T. Paradoxical cAMP-induced lung endothelial hyperpermeability revealed by *Pseudomonas aeruginosa* ExoY. *Circ Res*. 2004;95(2):196-203.
95. Thöming JG, Tomasch J, Preusse M, Koska M, Grahl N, Pohl S, et al. Parallel evolutionary paths to produce more than one *Pseudomonas aeruginosa* biofilm phenotype. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2020;6:2.
96. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(9):623-633.
97. Karaman M, Yılmaz O, Bayrakal V, Bahar İ. Gentamisin ve imipenem etkisinde *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing yanıtları ve biyofilm üretimi: İn-vivo modelleme. *Ankem Derg*. 2010;24(2):76-81.
98. Veessenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: Evolving translational strategies. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1777-1786.
99. Telford G, Wheeler D, Williams P, Tomkins PT, Appleby P, Sewell H, Pritchard DI. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecule N-(3-

oxododecanoyl)-L-homoserine lactone has immunomodulatory activity. *Infect Immun*. 1998;66(1):36-42.

100. Parsek MR, Greenberg EP. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends Microbiol*. 2005;13(1):27-33.

101. Gera C, Srivastava S. Quorum-sensing: the phenomenon of microbial communication. *Curr Sci*. 2006;666-676.

102. Rasmussen TB, Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as antipathogenic drugs. *Int J Med Microbiol*. 2006;296(2-3):149-61.

103. Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a012427.

104. Hense BA, Schuster M. Core principles of bacterial autoinducer systems. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2015;79:153-69.

105. Allen RC, Popat R, Diggle SP, Brown SP. Targeting virulence: can we make evolution-proof drugs? *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:300-8.

106. Venturi V. Regulation of quorum sensing in *Pseudomonas*. *FEMS Microbiol Rev*. 2006;30:274-91.

107. Palleroni NJ. Prokaryote taxonomy of the 20th century and the impact of studies on the genus *Pseudomonas*: a personal view. *Microbiology-Sgm*. 2003;149:1-7.

108. Magill SS, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-208.

109. Weiner LM, et al. 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):1288-301.

110. Rossi E, et al. *Pseudomonas aeruginosa* adaptation and evolution in patients with cystic fibrosis. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:331-42.

111. Cendra MDM, Torrents E. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and their partners in crime. *Biotechnol Adv*. 2021;49:107734.

112. Sinha M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* theft biofilm require host lipids of cutaneous wound. *Ann Surg*. 2021;5252:1-23.

113. Tang P, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nat Med*. 2021;27:2136-43.

114. Blomquist KC, Nix DE. A critical evaluation of newer beta-lactam antibiotics for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Ann Pharmacother*. 2021;55:1010-24.

115. Jangra V, Sharma N, Chhillar AK. Therapeutic approaches for combating *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Microbes Infect*. 2022;24:104950.

116. Daikos GL, et al. Review of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*. 2021;10:1-24.

117. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections—an overview. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2321-33.

118. Lopez-Calleja AI, et al. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a Spanish hospital. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32:68-72.

119. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2011. *Euro Surveill*. 2011;16:20012.

120. McCarthy KL, Paterson DL. Increased risk of death with recurrent *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;88:152-7.

121. Feng W, et al. Epidemiology and resistance characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the respiratory department of a hospital in China. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;8:142-7.
122. Xin XF, Kvitko B, He SY. *Pseudomonas syringae*: what it takes to be a pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:316-28.
123. China Network for Surveillance of Antimicrobial Resistance (CHINET). Available at: <http://www.chinets.com/>
124. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA; 2019. Available at: www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html.
125. European Commission. EU Action on antimicrobial resistance. European Commission, Brussels, Belgium; 2017.
126. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance, London, United Kingdom; 2016. Available at: <https://amr-review.org>.
127. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.
128. Reynolds D, Kollef M. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update. *Drugs*. 2021;81:2117-31.
129. Gallagher PG, Watanakunakorn C. *Pseudomonas* bacteremia in a community teaching hospital, 1980-1984. *Rev Infect Dis*. 1989;11(6):846-52.
130. Vahaboğlu H, Akhan S. *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 2177-86.
131. Eifrig CW, Scott IU, Flynn HW Jr, Miller D. Endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1714-7.
132. Akova M. *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları. *Flora*. 1997;1:61-5.
133. Balke B, Hoy L, Weissbrodt H, Haussler S. Comparison of the Micronaut Merlin automated broth microtiter system with the standard agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of mucoid and nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(10):765-71.
134. Fang LC, Peng CC, Chi H, Lee KS, Chiu NC. *Pseudomonas aeruginosa* sepsis with ecthyma gangrenosum and pseudomembranous pharyngolaryngitis in a 5-month-old boy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(2):158-161.
135. De Vos FY, Middelburg TA, Seynaeve C, de Jonge MJ. Ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with astrocytoma treated with chemotherapy. *J Infect Chemother*. 2010;16(1):59-61.
136. Parikh TB, Nanavati RN, Udani RH. Noma neonatorum. *Indian J Pediatr*. 2006;73(5):439-40.
137. Üçışık AC, Vahaboğlu H. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4th ed. 2nd vol. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 1896-1909.
138. Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas*. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 2015. p. 773-84.
139. Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blazquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. 2000;288(5469):1251-4.

140. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 5th ed. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2009. p. 465-70.
141. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, et al. The Nonfermentative Gram-Negative Bacilli. In: Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, et al., editors. Color Atlas & Textbook of Diagnostic Microbiology. 7th ed. Philadelphia: 2017. p. 516-631.
142. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Yaman G, Güdücüoğlu H. Nozokomiyal kökenli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotiklere direnç. Van Tıp Derg. 2011;18(4):192-6.
143. Ayaz C. Beta-laktamların Genel Özellikleri ve Penisilinler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 243-53.
144. Leblebicioğlu H. Parenteral Sefalosporinler. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, editors. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008. p. 285-98.
145. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C, Gerlach EH, Fuchs TC, Gavan TL, Sommers HM. Ceftazidime, a *Pseudomonas*-active cephalosporin: in-vitro antimicrobial activity evaluation including recommendations for disc diffusion susceptibility tests. J Antimicrob Chemother. 1981;8 Suppl B:187-211.
146. Akova M. Sulbaktam-Sefoperazon: In Vitro Çalışmalar ve Klinik Kullanımında Yeni Veriler. Flora. 2006;11(2):3-31.
147. Çakır N. Gram negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları (sefalosporinler). In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Usluer G, editors. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. p. 410-28.
148. Gülay Z. Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. Ankem Derg. 2003;17(3):192-204.
149. Shah PM. Parenteral carbapenems. Clin Microbiol Infect. 2008;14(1):175-80.
150. Mouton JW, Youw DJ, Horrevorts AM, Vinks AA. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. Clin Pharmacokinet. 2000;39(3):185-201.
151. El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2009;64(2):229-38.
152. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs. 2007;67(7):1027-52.
153. Hammond ML. Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. J Antimicrob Chemother. 2004;53(2):7-9.
154. Dedhia HV, McKnight R. Doripenem: position in clinical practice. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7(5):507-14.
155. Çakır N. Karbapenemler. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, editors. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008. p. 307-21.
156. Başaran S, Korten V. Doripenem: klinik uygulamada yeni bir karbapenem. Klimik Derg. 2010;23(1):2-5.
157. Oie S, Fukui Y, Yamamoto M, Masuda Y, Kamiya A. In vitro antimicrobial effects of aztreonam, colistin, and the 3-drug combination of aztreonam, ceftazidime and amikacin on metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. BMC Infect Dis. 2009;10(9):123.
158. Tanır G, Göl N. Antibiyotik Direnci. Klimik Dergisi. 1999;12(2):47-54.

159. Saran B, Karahan ZC. Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. *Turk Urol Sem.* 2010;1:216-20.
160. Britt NS, Ritchie DJ, Kollef MH, Burnham CA, Durkin MJ, Hampton NB, Micek ST. Importance of site of infection and antibiotic selection in the treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4):e02400-17.
161. Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand?. *J Med Microbiol.* 2017;66(5):551-559.
162. Arda B, Ulusoy S. Kinolonlar. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, editors. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008. p. 497-512.
163. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1997;61:377-392.
164. Şenol E. Siprofloksasin. *Ankem Derg.* 2002;16(3):382-384.
165. Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microbiol.* 2013;8(6):711-724.
166. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese?. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):88-94.
167. Syed YY. Cefiderocol: A review in serious Gram-negative bacterial infections. *Drugs.* 2021;81(13):1559-1571.
168. Canton R, Doi Y, Simner PJ. Treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a case for cefiderocol. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(8):1077-94.
169. Coppola N, Maraolo AE, Onorato L, Scotto R, Calò F, Atripaldi L, et al. Epidemiology, mechanisms of resistance and treatment algorithm for infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: An expert panel opinion. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(9):1263.
170. Lee M, Abbey T, Biagi M, Wenzler E. Activity of aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam against serine- and metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;99(1):115227.
171. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69(Suppl 7):S565-S575.
172. Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1):e00115-120.
173. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:18-27.
174. Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New β -Lactamase inhibitors in the clinic. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):441-464.
175. Lee YL, Ko WC, Hsueh PR. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam and other comparators against *Pseudomonas aeruginosa* isolates with discrepant resistance to carbapenems: Data from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2012-2021. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(2):106867.
176. Castanheira M, Doyle TB, Hubler CM, DeVries S, Shortridge D. Vaborbactam increases meropenem susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates displaying MexXY and AmpC upregulation. *mSphere.* 2023;8(5):e0016223.
177. Sawa T, Momiyama K, Mihara T, Kainuma A, Kinoshita M, Moriyama K.

Molecular epidemiology of clinically high-risk *Pseudomonas aeruginosa* strains: Practical overview. *Microbiol Immunol*. 2020;64(5):331-344.

178. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:568-585.

179. Costello SE, Deshpande LM, Davis AP, Mendes RE, Castanheira M. Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methyltransferase genes among a global collection of Gram-negative isolates. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;16:278-285.

180. Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet*. 2003;362:1888-1893.

181. McGann PT, Lebreton F, Jones BT, Dao HD, Martin MJ, Nelson MJ, et al. Six extensively drug-resistant bacteria in an injured soldier, Ukraine. *Emerg Infect Dis*. 2023;29:1692-5.

182. Guenard S, Muller C, Monlezun L, Benas P, Broutin I, Jeannot K, et al. Multiple mutations lead to MexXY-OprM-dependent aminoglycoside resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:221-8.

183. Prickett MH, Hauser AR, McColley SA, Cullina J, Potter E, Powers C, et al. Aminoglycoside resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis results from convergent evolution in the *mexZ* gene. *Thorax*. 2017;72:40-7.

184. El'Garch F, Jeannot K, Hocquet D, Llanes-Barakat C, Plésiat P. Cumulative effects of several nonenzymatic mechanisms on the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2086-93.

185. Schurek KN, Marr AK, Taylor PK, Wiegand I, Semenec L, Khaira BK, Hancock REW. Novel genetic determinants of low-level aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:4235-40.

186. Feng Y, Jonker MJ, Moustakas I, Brul S, ter Kuile BH. Dynamics of mutations during development of resistance by *Pseudomonas aeruginosa* against five antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:5913-21.

187. Chung JCS, Becq J, Fraser L, Schulz-Trieglaff O, Bond NJ, Foweraker J, Bruce KD, Smith GP, Welch M. Genomic variation among contemporary *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically infected cystic fibrosis patients. *J Bacteriol*. 2012;194:6335-45.

188. Greipel L, Fischer S, Klockgether J, Dorda M, Mielke S, Wiehlmann L, et al. Molecular epidemiology of mutations in antimicrobial resistance loci of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from airways of cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:7100-8.

189. Bolard A, Plésiat P, Jeannot K. Mutations in gene *fusA1* as a novel mechanism of aminoglycoside resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e01835-17.

190. Noble MA. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, Eleventh Edition. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, editors. St. Louis, MO: Mosby; 2002. p. 385-398.

191. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1):177-92.

192. Hancock RE, Brinkman FS. Function of pseudomonas porins in uptake and

efflux. *Annu Rev Microbiol*. 2002;56:17-38.

193. Nikaido H. Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(11):1831-6.

194. Yoshimura F, Nikaido H. Diffusion of beta-lactam antibiotics through the porin channels of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;27(1):84-92.

195. 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(4):582-610.

196. Sykes RB, Matthew M. The β -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1976;2:115-57.

197. Mitsunashi S, Inoue M. Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. In: Mitsunashi S, editor. *Beta-lactam antibiotics*. New York: Springer-Verlag; 1981. p. 41-56.

198. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:933-51.

199. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases, the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:440-58.

200. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289:321-331.

201. Waley SG. β -Lactamase, mechanism of action. In: Page MI, editor. *The chemistry of β -lactams*. London: Chapman and Hall; 1992. p. 198-228.

202. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structures. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1211-1233.

203. Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Wiedemann B. Inducible β -lactamase-mediated resistance to third-generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect*. 1997;3:s7-s20.

204. Philippon A, Arlet G, Lagrange P. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13(1):S17-S29.

205. Hauskey PM. Resistance to carbapenems. *J Med Microbiol*. 1997;46:451-4.

206. Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 212-225.

207. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*. 1997;24(Suppl 1):S19-S45.

208. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2475067.

209. Bagge N, Ciofu O, Hentzer M, Campbell JI, Givskov M, Høiby N. Constitutive high expression of chromosomal β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* caused by a new insertion sequence (IS1669) located in *ampD*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3406-3411.

210. Lister PD. Chromosomally-encoded resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*: therapeutic implications. *Am J Pharmacogenomics*. 2002;2:235-243.

211. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):161-182.

212. Burman LG, Park JT, Lindström EB, Boman HG. Resistance of *Escherichia coli* to penicillins: identification of the structural gene for the chromosomal

penicillinase. *J Bacteriol.* 1973;116:123-130.

213. Langaee TY, Gagnon L, Huletsky A. Inactivation of the *ampD* gene in *Pseudomonas aeruginosa* leads to moderate-basal-level and hyperinducible AmpC β -lactamase expression. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:583-589.

214. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:128-131.

215. Lodge JM, Minchin SD, Piddock LJ, Busby SJ. Cloning, sequencing and analysis of the structural gene and regulatory region of the *Pseudomonas aeruginosa* chromosomal *ampC* β -lactamase. *Biochem J.* 1990;272:627-631.

216. Livermore DM. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:557-584.

217. Giwercman B, Lambert PA, Rosdahl VT, Shand GH, Høiby N. Rapid emergence of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients due to in-vivo selection of stable partially derepressed β -lactamase producing strains. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26:247-259.

218. Zhao WH, Hu ZQ. Beta-lactamases identified in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Rev Microbiol.* 2010;36:245-258.

219. Matagne A, Dubus A, Galleni M, Frere JM. The beta-lactamase cycle: a tale of selective pressure and bacterial ingenuity. *Nat Prod Rep.* 1999;16:1-19.

220. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1151-1161.

221. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1553-1555.

222. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:321-331.

223. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care.* 2020;8:13.

224. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases, the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:306-325.

225. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):381-393.

226. Jovcic B, Lepsanovic Z, Suljagic V, Rackov G, Begovic J, Topisirovic L, et al. Emergence of NDM-1 metallo- β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Serbia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(8):3929-3931.

227. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD, et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:891-897.

228. Docquier JD, Lamotte-Brasseur J, Galleni M, Amicosante G, Frere JM, Rossolini GM. On functional and structural heterogeneity of VIM-type metallo-beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:257-266.

229. Kazmierczak KM, Rabine S, Hackel M, McLaughlin RE, Biedenbach DJ, Bouchillon SK, et al. Multiyear, multinational survey of the incidence and global distribution of metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:1067-1078.

230. Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S, et al. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1612-1615.
231. Xiong J, Hynes MF, Ye H, Chen H, Yang Y, M'zali F, et al. blaIMP9 and its association with large plasmids carried by *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the People's Republic of China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:355-358.
232. Ryoo NH, Lee K, Lim JB, Lee YH, Bae IK, Jeong SH. Outbreak by meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-6 metallo-beta-lactamase in a Korean hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63:115-117.
233. Hu Z, Zhao WH. Identification of plasmid- and integron-borne blaIMP-1 and blaIMP-10 in clinical isolates of *Serratia marcescens*. *J Med Microbiol.* 2009;58:217-221.
234. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:597-602.
235. Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR. Molecular characterization of a β -lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo- β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4654-4661.
236. Yong D, Toleman MA, Bell J, Ritchie B, Pratt R, Ryley H, et al. Genetic and biochemical characterization of an acquired subgroup B3 metallo- β -lactamase gene, blaAIM-1, and its unique genetic context in *Pseudomonas aeruginosa* from Australia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6154-6159.
237. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, et al. Novel acquired metallo- β -lactamase gene, blaSIM-1, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4485-4491.
238. Poirel L, Rodríguez-Martínez JM, Naiemi NA, Debets-Ossenkopp YJ, Nordmann P. Characterization of DIM-1, an integron-encoded metallo-beta-lactamase from a *Pseudomonas stutzeri* clinical isolate in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2420-2424.
239. Naas T, Nordmann P. OXA-type β -lactamases. *Curr Pharm Des.* 1999;5:865-879.
240. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, genetics of class D beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:24-38.
241. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG, Miles RS, Amyes SG. Beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 1993;2:81-87.
242. Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1637-1644.
243. Pechere JC, Köhler T. Patterns and modes of β -lactam resistance in *P. aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5(suppl 1):15-18.
244. Toleman AM, Rolston K, Jones N, Walsh RT. Molecular and biochemical characterization of OXA-45, an extended-spectrum class 2d β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Sep;47(9):2859-63.
245. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(3):373-383.
246. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing

- organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2018;56(11).
247. Kılıç Ü, Demiray T, Altındış M. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarının saptanmasında fenotipik ve genotipik metotlar. *Ankem*. 2016;30(1):62-75.
 248. Cornaglia G, Akova M, Amicosante G, Cantón R, Cauda R, Docquier JD, et al. Metallo- β -lactamases as emerging resistance determinants in Gram-negative pathogens: open issues. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(4):380-388.
 249. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th Informational Supplement. 2010; M100-S20.
 250. Marchiaro P, Mussi MA, Ballerini V, Pasteran F, Viale AM, Vila AJ, et al. Sensitive EDTA-based microbiological assays for detection of metallo- β -lactamases in nonfermentative Gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5648-5652.
 251. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*-an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):811-4.
 252. Zhong H, Wu ML, Feng WJ, Huang SF, Yang P. Accuracy and applicability of different phenotypic methods for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:138-147.
 253. Migliavacca R, Docquier JD, Mugnaioli C, Amicosante G, Daturi R, Lee K, et al. Simple microdilution test for detection of metallo- β -lactamase production in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4388-4390.
 254. Pitout JDD, Gregson DB, Poirel L, McClure JA, Le P, Church DL. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamases in a large centralized laboratory. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3129-3135.
 255. Westbrook G, Holmes H. Epidemiologic strain typing. In: Isenberg HD, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 2nd ed. Washington DC: ASM Press; 2004. p. 13.5.1-6.
 256. Olive DM, Bean P. Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1661-1669.
 257. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2:29-34.
 258. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-582.
 259. Durmaz R. Hastane infeksiyonu salgınında moleküler biyolojik yöntemler. *Hastane İnfeksiyonları Derg*. 2005;9:196-202.
 260. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008. Abstract P2000.
 261. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2009. Abstract P1054.
 262. Pasanen T, Koskela S, Mero S, Tarkka E, Tissari P, Vaara M, et al. Rapid molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* clones with rep-PCR and evaluation of carbapenemase genes by new multiplex PCR in Hospital District of Helsinki and Uusimaa. *PLoS One*. 2014;9(1):e85854.
 263. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:906-9.
 264. Gajic I, Kabic J, Kekic D, Jovicevic M, Milenkovic M, Mitic Culafic D, et al. Antimicrobial susceptibility testing: A comprehensive review of currently used

methods. *Antibiotics* (Basel). 2022;11(4):427.

265. Çetinkaya E, Ayhan K. Mikrobiyolojide kullanılan bazı moleküler teknikler. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Derg.* 2012;2(1):53-62.

266. Bou G, Cerveró G, Domínguez MA, Quereda C, Martínez-Beltrán J. PCR-based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem- and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6(12):635-43.

267. Abbott I, Cerqueira GM, Bhuiyan S, Peleg AY. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(4):395-409.

268. Schäfer E, Malecki M, Tellez-Castillo CJ, et al. Molecular surveillance of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* at three medical centres in Cologne, Germany.

269. Jabalameli F, Taki E, Emaneini M, Beigverdi R. Prevalence of metallo- β -lactamase encoding genes among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients in Iran. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(3):270-276.

270. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 33rd ed. CLSI supplement M100, 2023. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. Available from: <https://clsi.org/standards/products/freeresources/access-our-free-resources/>.

271. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. Available from: <http://www.eucast.org>.

272. Ceken N, Duran H, Atik B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının 4 yıllık direnç profili. *Pamukkale Tıp Dergisi.* 2021;14(2):306-311.

273. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi. *Ankem Derg.* 2006;20(3):152-155.

274. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting Gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control.* 2006;34(5):29-37.

275. Paköz NI, Doğan SS, Aral M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2011;25(2):73-78.

276. 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(3):331-334.

277. Shahri FN, Izanloo A, Goharrizi MASB, et al. Antimicrobial resistance, virulence factors, and genotypes of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Gorgan, northern Iran. *Int Microbiol.* 2022;25:709-721.

278. Xie X, Liu Z, Huang J, Wang X, Tian Y, Xu P, Zheng G. Molecular epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a hospital in Fujian, China. *Front Microbiol.* 2024 Sep 5;15:1431154.

279. Darweesh SH, Şay Coşkun U. Investigation of carbapenemase production among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2024;21(1):31-5.

280. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in

- Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002;34:634-640.
281. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12.
282. Gill CM, Nicolau DP; ERACE-PA Global Study Group. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an assessment of frequency of isolation from ICU versus non-ICU, phenotypic and genotypic profiles in a multinational population of hospitalized patients. Antimicrob Resist Infect Control. 2022 Nov 30;11(1):146.
283. Zhang X, Zhu Y, Gao Y, Li W, Wang Y, Li Y. Evaluation and analysis of multidrug resistance- and hypervirulence-associated genes in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains among children in an area of China for five consecutive years. Front Microbiol. 2023 Oct 12;14:1280012.
284. Weber C, Schultze T, Göttig S, Kessel J, Schröder A, Tietgen M, et al. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, and cefiderocol against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* recovered at a German university hospital. Microbiol Spectr. 2022 Oct 26;10(5):e0169722.
285. Mirza HC, İnce Ceviz G. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı sefidrokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2022;79(3):433-442.
286. Öztürk CE, Albayrak HT, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. Ankem Derg. 2010;24(3):117-123.
287. Onguru P, Erbay A, Bodur H, Baran G, Akinci E, Balaban N, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for nosocomial infections. J Korean Med Sci. 2008;23:982-987.
288. Çakmaklıoğulları EK, Kuru C. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları: farklı örnek türlerinde değerlendirme. Ankem Derg. 2019;33(2):37-42.
289. Shu JC, Su LH, Chia JH, Huang SH, Kao YC, Lee SC, et al. Identification of a hidden outbreak due to the spread of a VIM-3-producing, extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (XDRPA) clone at a regional hospital in Taiwan. Epidemiol Infect. 2013 Aug;141(8):1713-1716.
290. Park YS, Lee H, Chin BS, Han SH, Hong SG, Hong SK, et al. Acquisition of extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: Risk factors and resistance mechanisms to carbapenems. J Hosp Infect. 2011;79(1):54-58.
291. Furtado GH, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. J Crit Care. 2009;24(4):625.e9-625.e6.25E14.
292. Maia MS, Nogueira LFB, Clementino MAF, Filho JQS, Lima IFN, Sousa JK, et al. Contribution of beta-lactamases and efflux pumps to multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from ICU patients in Northeast Brazil. medRxiv. 2024 Apr 23.
293. Sığ AK, Çetin Duran A, Kula Atik T, Özen N, Irmak O. Non-Fermenting Gram-Negative Isolates as Infecting Agents and Antibiotic Resistance: Three-Year Data. OTJHS. December 2022;7(4):538-545.
294. Ragbetli C, Güdücüoğlu H, Parlak M. Yoğun Bakım Ünitelerinden izole edilen Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter* and *Pseudomonas* İzolatlarında Karbapenem Direncinin Araştırılması. J Contemp Med. 2019 Sep;9(3):275-279.

295. Hosbul T, Aydogan CN, Kaya S, Bedir O, Ozcan H, Gumral R. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *J Ist Faculty Med*. 2022;85(3):355-361.
296. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, Demirkaya MH, Yayla B, Güçlü AÜ, et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:334-338.
297. Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Altındış M. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam against carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2019;8:5.
298. Beşli Y, Bayramoğlu G, Tosun İ. Molecular epidemiology and clinical characteristics of metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2018;7(1):30.
299. Moghnieh R, Araj GF, Awad L, Daoud Z, Mokhbat JE, Jisr T, et al. A compilation of antimicrobial susceptibility data from a network of 13 Lebanese hospitals reflecting the national situation during 2015-2016. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Feb 20;8:41.
300. Souza GHA, Rossato L, Brito GT, Bet GMD, Simionatto S. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains: a worrying health problem in intensive care units. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021;63:e71.
301. Carvalhaes CG, Castanheira M, Sader HS, Flamm RK, Shortridge D. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Gram-negative contemporary isolates from hospitalized patients with pneumonia in US medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94:93-102.
302. Vu TVD, Choisy M, Do TTN, Nguyen VMH, Campbell JI, et al. Antimicrobial susceptibility testing results from 13 hospitals in Viet Nam: VINARES 2016-2017. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 May 10;10(1):78.
303. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)-Annual Epidemiological Report 2023. Stockholm: ECDC; 2024.
304. Öner S, Kaleli İ, Demir M, Mete E, Çalışkan A, Ergin Ç. *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotik Direnci ve Yıllar İçindeki Değişimi. *ANKEM Derg*. 2022;36(1):9-15.
305. Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalın H, Altay AF. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates over the past 10 years in Turkey: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;18:64-70.
306. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the European Union and the European Economic Area, 2016-2020. Stockholm: ECDC; 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020>.
307. Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Intriguing Carbapenemases of *Pseudomonas aeruginosa*: Current Status, Genetic Profile, and Global Epidemiology. *Yale J Biol Med*. 2022;95(4):507-515.
308. Rodríguez-Martínez JM, Poirel L, Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(11):4783-4788.
309. Shanthi M, Sekar U, Kamalanathan A, Sekar B. Detection of New Delhi metallo beta lactamase-1 (NDM-1) carbapenemase in *Pseudomonas aeruginosa* in a

- single centre in southern India. *Indian J Med Res.* 2014;140(4):546-550.
310. Nakayama R, Inoue-Tsuda M, Matsui H, Ito T, Hanaki H. Classification of the metallo β -lactamase subtype produced by the carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(2):170-175.
 311. Liew SM, Rajasekaram G, Puthucherry SD, Chua KH. Detection of VIM-2-, IMP-1- and NDM-1-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Malaysia. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;13:271-273.
 312. Ellappan K, Belgode Narasimha H, Kumar S. Coexistence of multidrug resistance mechanisms and virulence genes in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from a tertiary care hospital in South India. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;12:37-43.
 313. El-Domany RA, Emara M, El-Magd MA, Moustafa WH, Abdeltwab NM. Emergence of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Egypt coharboring VIM and IMP carbapenemases. *Microb Drug Resist.* 2017 Sep;23(6):682-686.
 314. Diorio-Toth L, Irum S, Potter RF, Wallace MA, Arslan M, Munir T, et al. Genomic surveillance of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates reveals an additive effect of carbapenemase production on carbapenem resistance. *Microbiol Spectr.* 2022 Jun 29;10(3):e0076622.
 315. Rudresh SM, Ravi GS, Sunitha L, Hajira SN, Kalaiarasan E, Harish BN. Simple, rapid, and cost-effective modified Carba NP test for carbapenemase detection among Gram-negative bacteria. *J Lab Physicians.* 2017 Oct-Dec;9(4):303-307.
 316. Ester del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, López-Causapé C, Sánchez-Diener I, et al. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(7):1825-1835.
 317. Martínez-Zavaleta MG, Fernández-Rodríguez D, Hernández-Durán M, Colín-Castro CA, de Lourdes García-Hernández M, et al. Acquired blaVIM and blaGES carbapenemase-encoding genes in *Pseudomonas aeruginosa*: A seven-year survey highlighting an increasing epidemiological threat. *Pathogens.* 2023;12(10):1256.
 318. Ali DO, Nagla MM. Molecular detection of OXA-48 gene encoding carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Khartoum State Hospitals, Sudan. *medRxiv.* 2020.
 319. Wendel AF, Malecki M, Mattner F, Xanthopoulou K, Wille J, et al. Genomic-based transmission analysis of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at a tertiary care centre in Cologne (Germany) from 2015 to 2020. *JAC Antimicrob Resist.* 2022 May 20;4(3):dlac057.
 320. Valzano F, La Bella G, Lopizzo T, Curci A, Lupo L, et al. Resistance to ceftazidime-avibactam and other new β -lactams in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates: a multi-center surveillance study. *Microbiol Spectr.* 2024 Aug 6;12(8):e0426623.
 321. Mansur A, Ay S, Otlü B, Güclüer N, Ersoy Y. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında metallo beta laktamaz üretiminin araştırılması. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.* 2013;20(3):237-242.
 322. Yilmaz N, Agus N, Bozcal E, Uzel A. Prevalence and molecular characterisation of metallo-beta-lactamase producing strains of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Turkey. *Indian J Med Microbiol.* 2014;32(3):349.
 323. Aksoy MD, Tuğrul HM. Karbapenemlere dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde metallo-beta-laktamaz enzimlerinin fenotipik ve moleküler yöntemlerle

araştırılması. *Flora*. 2020;25(3):301-307.

324. Iraz M, Duzgun AO, Cicek AC, Bonnin RA, Ceylan A, Saral A, et al. Characterization of novel VIM carbapenemase, VIM-38, and first detection of GES-5 carbapenem-hydrolyzing β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* in Turkey. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(3):292-294.

325. Malkoçoğlu G, Aktaş E, Bayraktar B, Otlu B, Bulut ME. VIM-1, VIM-2, and GES-5 carbapenemases among *Pseudomonas aeruginosa* isolates at a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *Microb Drug Resist*. 2017;23(3):328-334.

326. Çekin ZK, Dabos L, Malkoçoğlu G, Fortineau N, Bayraktar B, Iorga BI, et al. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Turkey: First report of *P. aeruginosa* high-risk clones with VIM-5- and IMP-7-type carbapenemases in a tertiary hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99(1):115174.

327. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *J Istanbul Fac Med*. 2022;85(3):355-361. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Özcan H, Gümrall R. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *İst Tıp Fak Derg*. 2022;85(3):355-61.

328. Esenkaya Taşbent F, Özdemir M. *Pseudomonas* suşlarında OXA tipi karbapenemazların varlığı: Türkiye'den ilk bildirim [The presence of OXA type carbapenemases in *Pseudomonas* strains: first report from Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(1):26-34.

329. Gündoğdu HB. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının direnç ve virülans genlerinin taranması ve PFGE ile moleküler epidemiyolojisinin incelenmesi [Tıpta uzmanlık tezi]. Rize: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı; 2023.

330. Acar İA. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim avibaktam'a karşı in vitro duyarlılık yöntemlerinin karşılaştırılması ve bazı karbapenemaz genlerinin araştırılması [Tıpta uzmanlık tezi]. Çorum: Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı; 2023.

331. Altan G. Klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarındaki antibiyotik direncinin moleküler analizi [Doktora tezi]. Rize: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı; 2024.

332. Karali H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*'nın karbapenemaz üretimi ve tiplendirilmesinde fenotipik ve genotipik yöntemlerin değerlendirilmesi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı; 2024.

333. Gülsoy E. Kan kültüründen izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında karbapenem direnç mekanizmalarının fenotipik ve moleküler yöntemlerle araştırılması [Tıpta uzmanlık tezi]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı; 2024.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Dürdane GÜNGÖR
Eğitim	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	İyi derecede (YÖKDİİ
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Klinik Mikrobiyoloji ve Uzmanlık Derneği (KLİMUD) Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (TMC)

İNTİHAL TARAMA RAPORU

İNTİHAL İÇİN BELGE.docx

ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	2065 words — 12%
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	185 words — 1%
3	infek.med.ege.edu.tr Internet	104 words — 1%
4	www.acarindex.com Internet	78 words — < 1%
5	www.researchgate.net Internet	63 words — < 1%
6	ankemdernegi.org.tr Internet	52 words — < 1%
7	Ertekin, Nevin. "Klinik örneklerden İzole Edilen A. baumannii suşlarında Antibiyotik Direncinde Rol Oynayan integronların varlığı ve Tiplendirilmesi", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024 ProQuest	42 words — < 1%
8	dergipark.org.tr Internet	38 words — < 1%
9	www.mikrobiyolbul.org Internet	