

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAKEAL ASPİRAT ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN
PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK
DİRENÇ ORANLARI VE YILLAR İÇİNDE DEĞİŞİMİ**

Biyolog Meltem KARA
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU

VAN-2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAKEAL ASPİRAT ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN
PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK
DİRENÇ ORANLARI VE YILLAR İÇİNDE DEĞİŞİMİ**

Biyolog Meltem KARA
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU

Üye

Yrd. Doç. Dr. Memet PARLAK

Üye

Yrd. Doç. Dr. Mahmut SÜNNETÇİOĞLU

TEZ KABUL TARİHİ

/ /2015

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanma aşamasından başlayarak, tamamlanmasına kadar geçen tüm süre boyunca, çok değerli yardımlarını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Y.Y.Ü. Dursun Odabaşı Tıp Merkazi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU'na, Bu tezin başlangıçta verilmesine neden olan emekli Öğretim Üyesi Prof.Dr. Mustafa BERKTAŞ'a, Yüksek lisans eğitimim süresince ve yaptığım tüm çalışmalarda, bilgi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr.Yasemin BAYRAM ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet PARLAK'a, Çalışmalarım esnasında değerli görüş ve önerileriyle ile yol gösteren Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Suat SAYIN'a, Tezimin gerçekleşmesindeki çok önemli katkıları nedeniyle, Kadir KURT'a, yardımlarını esirgemeyen Metin YÜCE'ye, desteklerini esirgemeyen Ufuk KÖMÜROĞLU'na, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, Son olarak bugünlere gelmemde büyük katkısı olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	II
TEŞEKKÜR.....	III
KISALTMALAR.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Pseudomonas aeruginosa	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.2. Morfolojik Özellikleri	5
2.3. Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri	5
2.4. Virulans Faktörleri	6
2.4.1. Konak faktörleri.....	6
2.4.2. Bakteriyel faktörler.....	6
2.5. Patogenez	10
2.6. Epidemiyoloji.....	11
2.7. Neden Olduğu Hastalıklar.....	12
2.7.1. Solunum yolu enfeksiyonları.....	12
2.7.2. Bakteriyemi	12
2.7.3. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları	12
2.7.4. Endokardit	13
2.7.5 Kemik ve eklem enfeksiyonları.....	13
2.7.6. Üriner sistem enfeksiyonları.....	13
2.7.7. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	13
2.7.8. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları.....	14
2.7.9. Kulak enfeksiyonları	14
2.7.10. Göz enfeksiyonları.....	14
2.8. Laboratuvar Tanısı	14
2.9. Antibiyotik Direnci	15
2.9.1. Doğal direnç mekanizmaları.....	15

2.9.2. Kazanılmış direnç	16
2.9.3. Direncin biyokimyasal mekanizmaları	17
2.9.4. Beta laktamlara direnç	19
2.9.5. Aminoglikozidlere direnç	23
2.9.6. Tetrasiklinlere direnç:	24
2.9.7. Kloramfenikole direnç:	24
2.9.8. Florokinolonlara direnç:	25
2.9.9. Çoklu ilaç direnci (MDR)	25
2.10. Korunma ve Kontrol	26
2.11. Tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
ÖZET	45
ABSTRACT	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	54

KISALTMALAR

β	: Beta
Mg	: Magnezyum
QS	: Quorum-sensing
CAT	: Kloromfenicol asetil transferaz
AIDS	: Aquired Immune Deficiency Syndrome
CDC	: Centers for Disease Prevention and Control
DNA	: Deoksi ribo nükleik asit
DMP	: Dış membran kanal proteini
ECDC	: European Centre for Disease Prevention and Control
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
GSBL	: Geniş spektrumlu beta-laktamaz
INICC	: Uluslararası Hastane Enfeksiyonu Kontrol Konsorsiyum Raporu
LPS	: Lipopolisakkarit
MBL	: Metallo beta-laktamaz
MDR	: Multi drug-resistans
MFP	: Membran füzyon proteini
mRNA	: Mesajcı ribo nükleik asit
NNIS	: Ulusal hastane enfeksiyonları surveyans programı
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
RND	: Resistance-Nodulation-cell Division
USA	: Amerika Birleşik Devletleri
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. <i>P. aeruginosa</i> ve yakın bakterilerin rRNA homorojisi.....	4
Tablo 2. <i>P. aeruginosa</i> 'nın bazı RND tipi çoklu ilaç pompa sistemleri	19
Tablo 3. <i>P. aeruginosa</i> tarafından üretilen bazı β -laktamaz enzimleri	21
Tablo 4. <i>P. aeruginosa</i> 'da MDR'yi tanımlamak için kullanılan antibiyotik grupları ...	26
Tablo 5. <i>P. aeruginosa</i> 'ya ait 140 izolatın servislere göre dağılımı	29
Tablo 6. <i>P. aeruginosa</i> izolatlarının bazı antibiyotiklere direnci.....	30
Tablo 7. Pediatri Servisinden gelen izolatların antibiyotik direnci.....	32
Tablo 8. YBÜ'den gelen hasta izolatlarında antibiyotik direnci	33
Tablo 9. YBÜ'de MDR görülen <i>P. aeruginosa</i> izolatlarında en az 2 sınıf antibiyotiğe dirençli izolatların sayısı ve yüzde oranları	34
Tablo 10. Pediatri Servisin'de MDR görülen <i>P. aeruginosa</i> izolatlarının sayısı ve antibiyotik direnci	35
Tablo 11. Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda <i>P. aeruginosa</i> 'nın antibiyotik direnci	38
Tablo 12. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda <i>P. aeruginosa</i> 'nın antibiyotik direnci	40
Tablo 13. Farklı çalışmalarda YBÜ'de <i>P. aeruginosa</i> 'nın antibiyotik direnci.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hasta izolatlarının yüzdeleri.....	29
Şekil 2. <i>P. aeruginosa</i> 'nın bazı antibiyotiklere direncinin yıllar içinde değişimi	31
Şekil 3. Piperasilin ve piperasilin+tazobaktam antibiyotiklerine dirençli hasta izolat sayısı	31
Şekil 4. Pediatri Servisi'nden gelen izolatların amikasinine direnci	32
Şekil 5. YBÜ'nden gelen izolatların bazı antibiyotiklere direncinin ve hasta sayısının yıllar içinde değişimi	33
Şekil 6. <i>P. aeruginosa</i> 'da MDR görülen izolatların servislere göre dağılımı	34
Şekil 7. <i>P. aeruginosa</i> 'da MDR izolatların 2008-2009 yıllarında servislere göre dağılımı	35

1. GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa doğada toprak, su ve bitkilerde yaygın olarak bulunan gram negatif non-fermentatif bakterilerdir. Çok az besinin bulunduğu nemli ortamlarda bile çoğalabilen *P. aeruginosa* hastanelerde duş, lavabo, yatak, çığ sebzeler, solunum destek sistemleri, temizleme solüsyonları ve dezenfektan maddelerde kolaylıkla kolonize olurlar (Bilgehan, 2000).

P. aeruginosa doğal olarak varolan ve buna ek olarak geliştirdiği direnç mekanizmaları ile oldukça önemli bir hastane enfeksiyonu etkenidir. *P. aeruginosa* yoğun bakım, yeni doğan, yanık üniteleri, mekanik ventilatör, kanser kemoterapisi uygulanan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan bölümlerde daha fazla kolonize olmaktadır. Sağlıklı insanlarda nadiren hastalığa neden olan *Pseudomonas* özellikle altta yatan başka bir hastalığı (AIDS, nötropeni, kistik fibrozis vs.) olan veya cerrahi müdahalede bulunulmuş hastalarda enfeksiyonlara neden olmaktadır (Willke Topçu ve ark, 2008).

Son yıllarda hastane enfeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalite oranlarındaki artış, tedavinin artan maliyeti önemli bir sorun haline gelmiştir. ‘‘Centers for Disease Prevention and Control’’(CDC) sunduğu rapora göre Amerika Birleşik Devletleri (USA) her yıl 1.7 milyon sağlık ilişkili enfeksiyon ile 99.000 kişide bu enfeksiyonlara bağlı ölüm geliştiği ve bu enfeksiyonların %32’si üriner sistem, %22’sinin cerrahi alan enfeksiyonu, %15’inin pnömomi ve %14’ünün kan dolaşım enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (Öztürk ve ark, 2010). Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Programı (NNIS) 2003 yılı raporuna göre USA yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda görülen; kan dolaşımı enfeksiyonlarının %3,4’ünün, pnömoninin %18,1’inin, cerrahi alan enfeksiyonlarının %9,5’inin ve üriner sistem enfeksiyonlarının %16,3’ünün *P. aeruginosa*’nın neden olduğu belirtilmiştir (Falagas ve Kopterides, 2006).

P. aeruginosa'nın neden olduğu enfeksiyonların artışı; gereksiz geniş spektrumlu veya uzun süreli tek tip antibiyotik kullanımı, etkili antibiyotiklerin azlığı, tedavi sırasında yeni direnç mekanizmaları geliştirmesi, bazı suşlarda bulunan hareketli genlerin direnci hızla yayması ve bazı antibiyotiklere olan doğal direncidir (Levy ve Marshall, 2004).

Pseudomonas enfeksiyonlarında antibiyotiklerin bilinçsizce uygulandığı tedaviler bir yandan dirençli suşların seçilimine ve yayılmasına yol açarken diğer yandan bu suşların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde güçlüklerle neden olmaktadır. Özellikle risk altında olan hastalarda *P. aeruginosa* enfeksiyonları hızla gelişirken başarılı sonuçlar ancak uygun ve zamanında yapılacak bir tedavi şekliyle sağlanabilir (Emori ve Gaynes, 1993). Çoklu ilaç direnci gösteren suşlar için kombine ilaç tedavisi önerilmektedir. Antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanılması sinerjistik etkinin elde edilmesi, etki spektrumunun genişletilmesi, bakterisidal etkinin artırılması ya da hızlandırılması ve antibiyotiklerin daha düşük dozda uygulanması sonucunda olası toksik yan etkilerin azaltılması gibi olumlu sonuçların elde edilmesi sağlanmaktadır (Nicasio ve ark, 2008).

Hastane enfeksiyonlarının hastanelerde kolonizasyonunun önlenmesinde hastane enfeksiyon kontrol kurallarına uyulması ve sağlık çalışanları bu konuda bilgilendirilmesi oldukça önemli bir yaklaşımdır. Özellikle riskli servislerde çalışan (Yoğun Bakım,Yeni Doğan vb) sağlık personelinin bilinçli yaklaşımı hastane enfeksiyonlarının kolonize olmasının engellenmesinde önemlidir (Öztürk ve ark, 2010).

Tedavide en önemli yaklaşım antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre tedavi uygulanmasıdır. Uluslararası ve ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans verileri tedavide yol gösterici olabilir. Hastane enfeksiyonlarıyla mücadelede, hastane ve hastane servislerinde yapılacak enfeksiyon sürveyans verilerine göre hareket edilmesi başarıyı arttıracaktır (Gür ve ark, 2006).

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2008-Eylül 2009 tarihlerinde gelen trakeal aspirat

örneklerinden izole edilen enfeksiyon etkeni 140 *Pseudomonos aeruginosa* suşunun antibiyotiklere karşı direnç oranlarının istatistiksel olarak incelenip iki yıl içindeki değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Pseudomonas aeruginosa*

2.1.1. Tanım

Pseudomonadaceae familyası içinde yer almaktadır. *Pseudomonas* ilk kez 1882 yılında Gessart tarafından mavi irin etkeni olarak tanımlanmıştır (Bilgehan, 2000).

Pseudomonas cinsinde yer alan *P. aeruginosa* rRNA homolojisine göre rRNA homolojik grup I de yer almaktadır (Tablo 1). Bu grupta *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. stutzeri*, *P. mendocina*, *P. alcaligenes* ve *P. pseudoalkaligenes* yer almaktadır (Ustaçelebi ve ark, 1999).

Pseudomonas cinsi bakterilerin çoğu doğada toprakta, suda ve nemli ortamlarda yaygın olarak bulunurken bir kısmı da bitkiler, hayvanlar ve insanlar için patojenik özellik gösterirler. Klinik izolatlarda üreyen *pseudomonas* türlerinin büyük bölümünü *P. aeruginosa* oluşturmaktadır.

Tablo 1. *P. aeruginosa* ve yakın bakterilerin rRNA homoloji grupları

I Floresan Grubu	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. putida</i> <i>P. stutzeri</i> <i>P. mendocina</i>
Non-Floresan Grubu	
II	<i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>B. mallei</i> <i>B. cepacia</i> <i>B. picketti</i>
III	<i>Camamonas acidovorans</i> <i>C. testosterani</i>
IV	<i>P. dimunita</i> <i>P. vesicularis</i>
V	<i>Xantomonas maltophilia</i>

P. aeruginosa doğada yaygın olup, çoğunlukla hastanelerdeki nemli ortamlarda bulunmakta, normal insan florasında saprofit olarak kolonize olabilen bu bakteri konak savunmasının bozulduğu durumlarda hastalıklara neden olmaktadır (Willke Topçu ve ark, 2008).

2.2. Morfolojik Özellikleri

Gram negatif, tek, çift veya çiftler çiftler görülebilen, düz veya hafif kıvrık, sporsuz ve kapsülsüz, 0,5-0,8 µm boyunda çomaklardır. Tek veya nadiren çoklu polar flegellalı hareketli bakterilerdir. Pilusları mevcuttur (Bilgehan, 2004).

2.3. Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri

Enerjilerini karbonhidratların oksidasyonundan elde ederler. Glikoz, ksiloz gibi karbonhidratlara oksidatif etki gösterirken maltozu etkilemezler. Aerop olmalarına rağmen bazı türleri nitrat içeren ortamlarda nitratı son elektron alıcısı olarak kullanarak anaerobik koşullarda da üreyebilirler. Indofenol oksidaz, sitrat ve L-arginin dihidrolazı pozitifdir. Triple sugar iron agarda (TSİ) H₂S yapmazlar (Ustaçelebi, 1999).

Optimal üremeleri 30-37° C hafif alkali ortamdadır. 41° C üreyebilmektedirler. Çoğu karbon kaynağını kullanabildiklerinden kompleks besi yerlerinin yanında basit besi yerlerinde de üreyebilirler (Bilgehan, 2004). *P. aeruginosa* suşları kültürlerinde farklı morfolojik koloniler oluştururlar. Özellikle kistik fibrozisli hastalardan elde edilen bazı suşların sentezlediği ekstra selular polisakkarit olan alginat, kolonilere mukoid bir görünüm verir. Alginat salgılayan *P. aeruginosa* suşlarının bulunduğu kültürlerde M koloni tipi görülmektedir. Ürettiği besi yerlerinde trimetilamin üretimine bağlı olarak üzüm benzeri koku oluştururlar, koku *P. aeruginosa* için ayırt edici bir özelliktir. Bazı suşları kanlı agarda hemoliz yapar. Genellikle floresan veren yeşilimsi renkte, yuvarlak yassı, kenarları düzensiz koloniler oluşturur. Besi yerine diffüze olan, floresan vermeyen mavimsi renkte ve floresan veren yeşil-sarı renkli piyoverdin pigmenti üretirler (Bilgehan, 2000).

2.4. Virulans Faktörleri

2.4.1. Konak faktörleri

Sağlıklı insanlarda nadiren hastalığa neden olan *P. aeruginosa* immun sistemi baskılayan bir hastalığı olan, geniş yanık yaralı, cerrahi müdahalede bulunulmuş hastalarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hastanelerde intravenöz katater, endotrakeal entübasyon, idrar sondası ve nazogastrik sonda kullanılan hastaların *P. aeruginosa* enfeksiyonuna yakalanma riski yüksektir (King ve ark 2009).

2.4.2. Bakteriyel faktörler

P. aeruginosa enfeksiyonlarında konağın savunma gücü yanında bakterinin virülans faktörlerinin birçoğunun ortak etkisi sonucu ortaya çıktığı, tek bir virülans faktörünün patogenezi açıklamada yeterli olmadığı anlaşılmaktadır. Hücre yüzeyi ile ilişkili ve hücre dışına salgılanan farklı virülans faktörleri vardır (Maseros ve ark, 2007).

Bakteri hücre yüzeyi ile ilişkili virülans faktörleri arasında kirpik, pili, lipopolisakkarit (LPS) ve alginat yer almaktadır

Kirpik: Konak epitel hücre membranına bakterinin adezyonunu sağlar. Kirpiğin güçlü bir immunojen yapısı vardır. Biyofilm oluşumuna katılır. Kirpik *P. aeruginosa*'da yüzme ve kayma şeklindeki hareketleri sağlar. Pililer konak epitel hücrelerine tutunmada yardımcı olurlar. Ayrıca bakterinin biyofilm oluşturmaya yardımcı olurlar (Harmsen ve ark, 2010). *P. aeruginosa*'da tip 4 pilusları öncelikle konağın sialik asitsiz gangliosid reseptörlerine tutunurlar. *P. aeruginosa* suşları aynı zamanda nöraminidaz üretir. Üretilen nöraminidaz, gangliosidlerdeki salik asit kalıntılarını kaldırarak pilusların tutunması için daha uygun bölgeler oluşturur (Ustaçelebi ve ark, 1999).

Alginat: Bakteri hücre yüzeyinde yer alan; mukoid ekzopolisakkarit yapıdaki alginat bakteriyi çevreleyerek konak immun sisteminden koruyan polisakkarit kapsülü oluşturur. Bakteriyi konak hücre yüzeyine sabitler. Biyofilm yapımında rol oynar ve bazı antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olur. Bakteriyi

fagositozdan korur ve aminoglikozidlerin bakterisidal etkisini bozabilir. Özellikle kistik fibrozisli hastalardan elde edilen suşlarda alginat üretimi artmıştır (Franklin ve ark, 2011).

Lipopolisakkarid (LPS): Dış membranın dış yüzeyinin yapı elemanıdır ve doğal antibiyotik direncinde rol oynar. LPS üç bileşenden oluşur; lipid A, kor polisakkaridi ve O özgül antijen polisakkaridi. Lipid A bileşeni endotoksinden sorumlu kısımdır. Kistik fibrozisli hastalarda ciddi akciğer hasarına yol açmaktadır. *P. aeruginosa*'nın yol açtığı sepsis ve septik şokun nedelerindendir. Core oligosakkarit bileşeni lens kullananlarda görülen bakteriyel keratitten sorumlu tutulmaktadır. O özgül antijeni *P. aeruginosa*'yı fagositozdan koruyan kısımdır. O özgül antijen polisakkarit yapısındaki şekerlerin tekrar sayısı suşlara göre değişmektedir. O antijenine göre *P. aeruginosa*'da şimdiye kadar 20 serotip belirlenmiştir (King ve ark, 2009).

P. aeruginosa hücre dışına salgıladığı virulans faktörleri; elastaz, proteaz, piyosiyenin, piyoverdin, proteaz IV, fosfolipaz C, ramnolipit, ekzotoksin A ve tip III salgı sistemidir.

Proteazlar: Konak savunma sisteminde yer alan hücrelerde bulunan fibronektin miktarını azaltarak bakterinin hücreye tutunmasına yardımcı olurlar. Dokularda dejenerasyona neden olurlar. *P. aeruginosa* suşlarının %90'ının hücre dışı proteaz ürettiği bilinmektedir (Handerson ve Nataro, 1996).

Elastaz: konağın akciğer ve damar yapısında bulunan elastini parçalayarak yapısını bozar. İmmunglobulinleri ve tamamlayıcı bileşenleri parçalayarak nötrofillerin aktivitesini bozar (Willke Topçu ve ark, 2008; Ustaçelebi ve ark, 1999).

Piyosiyenin: Mavi pigment oluşturan kimyasal bir yapıdır. Piyosiyenin yapımı quorum-sensing (QS) sistemi tarafından düzenlenir. Diğer bakterileri baskılayıcı özelliği vardır. Konak hücre solunumunu inhibe eder, muko siliyel aktiviteyi bozar, epidermal hücre büyümesine neden olur ve kalsiyum dengesini bozar (Lau ve ark, 2004).

Alkali proteaz: Dokularda nekroza neden olur (Willke Topçu ve ark, 2008).

Piyoverdin: Bakteri metabolizması için demir sağlar. Ekzotoksin A ve kendi üretimini düzenleyerek virülansta rol oynar (Willke Topçu ve ark, 2008).

Lökosidin (sitotoksin): Protein yapıdadır. Lökositlere sitopatik etkisi nedeniyle, lökosidin olarak adlandırılır. Hücre membranına etki eder. Nötrofillerin inhibisyonu ve lenfositlerin fonksiyonlarını bozar (Willke Topçu ve ark, 2008).

Hemolizinler: *P. aeruginosa* da iki çeşit hemolizin bulunmaktadır; ısıya dayanıklı bir protein fosfolipaz C ve ısıya dayanıklı bir glikolipit rammolipittir. Bu iki madde, sinerjik hareket ederek lipidleri ve lesitini hasara uğratarak stoplazmik membran yıkımına neden olurlar (Willke Topçu ve ark, 2008).

Ekzotoksin A: Hücre dışına salınan bir toksin olup, *P. aeruginosa* suşlarının çoğu tarafından üretilir. Konak hücrenin protein sentezini inhibe ederek doku harabiyetine neden olur. Özellikle geniş yarıklı ve immün sistem bozukluğu olan hastalarda oluşan ölümcül sepsisten sorumlu tutulmaktadır (Mıddebrook ve Dorland, 1984).

Tip 3 salgı sistemi: Virülansta ve virülansın etkisinde önemlidir. *P. aeruginosa* konak hücrenin yüzeyinde bir por açarak iki hücre arasında köprü oluşturur ve bu köprü yardımıyla enfeksiyon oluşturan proteinlerini konak hücre stoplazmasına aktarır. Tip 3 salgı sistemini oluşturan toksinler Exo S, Exo T, Exo V ve Exo Y'dir. Hastalarda mortalite artışıyla ilişkilendirilmektedir (Gellatly ve Hancock, 2013).

Quorum-sensing (QS): Bakterinin konağa girdikten sonra hücreden hücreye iletişim sinyalleri göndererek bulundukları ortamdaki yoğunluklarını belirleyip bu yoğunluğa göre davranış geliştirmelerine olanak sağlayan sistemdir. *P. aeruginosa* 'da tanımlanmış iki ana QS sistemi vardır. Bu sistemler; rhl ve las'dır. QS las sistemlerinden las A; proteaz, alkali proteaz ve piyosiyenin, las B ise elastaz ve ekzotosin A sentezini düzenler. Konak yanıtını baskılayıcı özelliği vardır. Rhl; rammolipid üretimini düzenler (Lavery ve ark, 2014). Las sistemi rhl sisteminin

transkripsiyon ve translasyon sonrası aşamalarda kontrol eder. *P. aeruginosa* virulanstan sorumlu genlerin ekspresyonunda rol oynamaktadır. Biyofilm oluşumunu kontrol eder. Ramnolipit yapımını ve piyosiyanın üretimini düzenler. QS sistemi tarafından düzenlenen virulans faktörlerinin *P. aeruginosa*'nın artan antibiyotik direncinin nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (Harmsen ve ark, 2010).

Biyofilm oluşumu: Biyofilm bakterilerin oluşturduğu eksopolisakkarit bir dış yapıdır. *P. aeruginosa*'da bu yapı alginattır. Biyofilm oluşumunda ilk aşama bakterinin konak hücreye ve birirlerine tutunmasıdır. Tutunmayı sağlayan mekanizmalar alginat, pili ve flagelladır (Lavery ve ark, 2014). Yüzeye tutunan bakteriler bölünüp çoğalarak mikrokoloniler oluştururlar. Biyofilm enfeksiyonları ilk dönemde asemptomatiktir. Konakçı direnci düştüğünde biyofilmden periyodik olarak kopup ayrılan bakteriler akut enfeksiyonlara yol açabilirler. Kistik fibrozisli hastalarda zaman zaman gözlenen akut alevlenmeler buna örnek olarak verilebilir. Antibiyotiğin etkili dozu biyofilmden ayrılan bakterileri kontrol ettiği halde, biyofilm içindeki bakterileri fazla etkilemediği görülmektedir (Rasamiravaka ve ark, 2014).

Biyofilm oluşumu QS sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Biyofilm içindeki bakteriler kendi aralarındaki etkileşimler sonucunda genetik yapılarını değiştirebilirler. Bakterilerin bu ortamda ekstrakromozomal DNA değişimleri daha hızlı olmaktadır. Biyofilm ortamında direnç plazmidlerinin kolayca aktarılması antibiyotik dirençli suşların artmasına neden olmaktadır (Rasamiravaka ve ark, 2014).

P. aeruginosa'da biyofilm oluşumu; popülasyonun daha kolay artmasını sağlayan, konağın immün yanıtından ve antibiyotiklerin etkisinden bakteriyi koruyan bir yapıdır. Biyofilm antibiyotiklerin bakterilere ulaşmasını engelleyen bir bariyer görevi görmesinin yanında; biyofilm içindeki ortamın pH'nın düşük oluşu ve oksijen azlığı gibi nedenlerden antibiyotiklerin biyofilm içinde etkinliği azalmaktadır. Biyofilm oluşturan suşlar daha çok kistik fibrozisli hastalarda bildirilmektedir (Lavery ve ark, 2014)

2.5. Patogenez

P. aeruginosa sağlıklı insanlarda saprofit olarak bulunur ve nadiren hastalığa neden olur. Birçok olguda hastalık normal konak savunmasının değişmesiyle başlar. Özellikle müköz membranlar, cilt ve doku hasarı gibi doğal savunma sistemlerinin bozulduğu durumlarda; cerrahi girişimler, bronkoskopi, laparoskopi gibi girişimlerden sonra enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Nötropeni ve AIDS gibi savunma mekanizmalarının bozulduğu durumlarda enfeksiyonlara yol açabilmektedir (Gellatly ve Hancock, 2013).

P. aeruginosa enfeksiyonlarının patogenezi bakterinin hem invazif hem de toksijenik etkisi nedeniyle karmaşık ve çeşitlidir. Enfeksiyon 3 aşamada gerçekleşir.

1. Bakterinin bağlanması
2. Lokal invazyon
3. Yayılma ve sistemik hastalık

Bakterinin dış yapı elemanlarından, pili ve flagellanın konağın epitel hücre yüzeyine tutunmasıyla kolonizasyon başlamış olur. Konak epiteline tutunan bakteri hızlıca çoğalarak kolonize olur. *P. aeruginosa*'nın bazı suşları özellikle kistik fibrozisli hastalarda görülen suşlar koloniyi çevreleyen alginat kapsül yani biyofilm oluştururlar.

Koloniden kopan bakteriler yayılarak konağın diğer sistemlerinde enfeksiyonlara neden olurlar. *P. aeruginosa*'da bulunan endotoksin, ekzotoksin A, hemolizinler, lökositin, piyoverdin, piyosiyenin, proteaz, elastaz gibi salgıladığı enzim ve toksinler ile yerleştikleri dokunun yapısını bozarak hastalığa neden olmaktadır (Willke Topçu ve ark, 2008).

2.6. Epidemiyoloji

P. aeruginosa 2-42°C gibi geniş ısı aralıklarında yaşayabilir. Distile su gibi çok az besin bulunan ortamlarda hayatta kalabilen oldukça dayanıklı bir bakteridir. Hastaneler dışında *P. aeruginosa* toprak, su ve bitkilerde sıkça bulunur. Ayrıca sağlıklı insan ve hayvanlarda kolonize olabilir (Ustaçelebi ve ark, 1999).

Dış membranı hidrofilik yapıda olan *P. aeruginosa* hastanelerde; lavabo, duş, çiğ sebze, antiseptik solüsyonlar, hastalarda kullanılan mekanik cihazların yüzeyinde kısacası nemli olan bütün yüzeylerde kolonize olurlar. İnsanlarda; perine, koltuk altı, kulak ve burun gibi nemli bölgelerde bulunabilirler.

P. aeruginosa çok yaygın bulunan bir bakteri olsada sağlıklı insanlarda nadiren enfeksiyonlara neden olmaktadır. Sağlıklı kişilerde kolonizasyon olduğunda oranları; boğaz %0-6.6, ciltte %0-2, burun mukozasında %0-3.3 ve dışkıda %2.6-24 olmaktadır. Ancak kolonizasyon yatan hastalarda %50'yi geçebilir. Özellikle deri ve mukoza bütünlüğü bozulduğu travmalarda, cerrahi girişimde bulunulmuş, mekanik ventilasyon kullanılan, katater takılı ve ağır yanıklı hastalarda kolonizasyonda büyük artış görülebilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda *P. aeruginosa* kolonizasyonun görülmesi hastalar için risk oluşturmaktadır. Sık antibiyotik tedavisi alan hastalarda normal flora bozulur ve değişik bölgelerde *Pseudomonas* kolonizasyonu artabilir (Lister ve ark, 2009).

CDC'nin 1986 ve 1998 tarihlerinde yaptığı çalışmalarda *P. aeruginosa* en sık görülen beşinci hastane enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir. Hastane kaynaklı; pnömoninin %14-16, üriner sistem enfeksiyonlarının %7-11, cerrahi alan enfeksiyonlarının %8, kan dolaşımı enfeksiyonlarının %2-6 *P. aeruginosa*'nın yol açtığı belirtilmiştir. Yeni doğan YBÜ'de yatan çocuk hastalarda görülen ventilatör ilişkili pnömoninin önde gelen nedenleri arasında gösterilmektedir (Lister ve ark, 2008).

2.7. Neden Olduğu Hastalıklar

P. aeruginosa şiddeti farklı birçok enfeksiyona neden olmaktadır. Bu enfeksiyonların son yıllarda hastane ortamında arttığı ve yeni dirençli suşların ortaya çıktığı gözlenmektedir (Falagas ve Kopterides, 2006).

2.7.1. Solunum yolu enfeksiyonları

P. aeruginosa'nın neden olduğu bronşit ve bronkopnömoninin çeşitli sebeplerle hastalara uygulanan entübasyon, endoskopi ve takılan solunum aygıtlarının neden olduğu düşünülmektedir. Sistemik konak savunma sistemlerinde bozukluk olan kişilerde bakteriyemik pnömoniye neden olur. Kistik fibrozisli hastalarda mukoid suşların bir yaşın altında %21 ve 26 yaşın üzerinde de %80'e kadar yaşla beraber artan alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Govan ve Deretic, 1996). Kistik fibrozisli hastaların solunum yolları hemen her zaman *P. aeruginosa* ile kolonizedir ve zaman zaman gözlenen akut alevlenmeler mortalite ve morbidite oranlarında artışa neden olmaktadır. Kistik fibrozisli hastaların %80'ninin erken ölümünden sorumlu tutulmaktadır (Lau ve ark, 2004).

2.7.2. Bakteriyemi

P. aeruginosa'da primer bakteriyemi özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkar. İmmunglobulin eksikliği, nötropeni, hematolojik maligniteler, hipokomplementemi, diabetes mellitus, ağır yanıklı, organ transplantasyonu, diffüz dermatit ve AIDS predispozan faktörlerdir. Bakteriyemik *P. aeruginosa* pnömonisinde solunum yetmezliği, daha sıklıkta sarılık görülmesi ve ektima gangrenosum ayırt edicidir (Willke Topçu ve ark, 2008). Kanseri hastalarda mortalite oranı %38-33 tür. Bakteriyemide deri lezyonlarının görülmesi ayırt edicidir (Ustaçelebi ve ark, 1999).

2.7.3. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları

Genellikle menenjit ve beyin absesine neden olur. Sinüslerdeki enfeksiyonların yayılması, kafa travmaları, cerrahi girişimler ve bakteriyemik yayılım enfeksiyonlara neden olur (Willke Topçu ve ark, 2008).

2.7.4. Endokardit

P. aeruginosa ilaç bağımlılarında doğal ve protez kalp kapağına yerleşerek enfektif endokardite neden olur. USA’da bildirilen *P. aeruginosa* endokarditli hastaların %90’dan fazlası ilaç bağımlısıdır (Willke Topçu ve ark, 2008).

2.7.5 Kemik ve eklem enfeksiyonları

Enfeksiyon kan yoluyla veya komşuluk yoluyla bulaşır. Kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar intravenöz ilaç bağımlılarında sıklıkla görülür. Siteroartiküler pyoartroz, vertebra osteomyeliti, simfis pubis enfeksiyonu, ayağın osteokondriti ve kronik komşuluk yolu osteomyeliti gibi enfeksiyonlara neden olur (Willke Topçu ve ark, 2008).

2.7.6. Üriner sistem enfeksiyonları

Çoğu hastane kaynaklıdır. Sebep üriner sistem kataterizasyonu, cerrahi girişimler, üriner sistemde tıkanmaya yol açan hastalıklar ve organ transplantasyonudur. *P. aeruginosa* bakteriyemisinin %40 gibi yüksek oranda üriner sistem birincil odağı oluşturmaktadır. Mesane mukozasında, üreter ve renal pelviste ülseratif lezyonların görülmesi *P. aeruginosa* enfeksiyonu için ayıt edicidir. Ayrıca böbreğin orta büyüklükte damarlarının tutulması ve çok sayıda renal infarkt alanlarının olması *P. aeruginosa* enfeksiyonunu gösterir (Willke Topçu ve ark, 2008).

2.7.7. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Yanık, travma, veziküller, büller, nötropeni, dekubitüs ülserleri ve dermatit gibi derinin bütünlüğünün bozulduğu durumlarda *P. aeruginosa* primer diffüz veya lokalize deri lezyonlarına neden olabilir (Ustaçelebi ve ark, 1999). Çeşitli yollarla bulaşan bakteriler yara ve yanıklı alanlarda lokal ve çoğu kez mavi renkte irinle seyreden enfeksiyonlara neden olurlar. Geniş yara ve yanıklarda bakteriler kana geçerek yayılabilir ve sepsise yol açabilir (Bilgehan, 2000)

2.7.8. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları

P. aeruginosa en sık yeni doğanlarda, hemotolojik malignitede ve kemoterapiye sekonder nötropeni gelişen hastalarda ortaya çıkar. *P. aeruginosa* gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit, shanghai ateşi ve özellikle bebeklerde şiddetli epidemik diareye neden olur (Willke Topçu ve ark, 2008).

2.7.9. Kulak enfeksiyonları

Sağlıklı kişilerde nadiren kulak enfeksiyonlarına neden olan *P. aeruginosa* kulakta yaralanma, maserasyon, enflamasyon ve nem varsa eksternal kanala rahatlıkla yerleşir. Dış kulak yolu enfeksiyonlarında etkin bir bakteridir. Sıklıkla yüzücülerde görülür ve bu tabloya yüzücü kulağı denir. *P. aeruginosa* kulakta otitis eksterna ve kronik süpuratif otitis media gibi hastalıklara yol açabilir. Yaşlı diyabetik hastalarda ve kısmen uzun süreli küçük damar hastalığı olanlarda hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilen malign eksternal otit görülebilir (Willke Topçu ve ark, 2008).

2.7.10. Göz enfeksiyonları

P. aeruginosa bakteriyel keratitin en sık etkenlerindendir. Endoftalmit, ophthalmia neonatorum, blefarokonjunktivit, skleral apse ve orbital selülit neden olduğu hastalıklardandır. *P. aeruginosa* keratiti; ağır yanıklı, kontak lens kullanan, komada yatanlarda, önceden göz radyasyonu almış, YBÜ’de yatan ve AIDS’li hastalarda görülme sıklığı yüksektir (Willke Topçu ve ark, 2008). *P. aeruginosa* enfeksiyonları kontak lens sıvılarının ve bazen kozmetik ürünlerinin kullanımıyla sağlam gözde bile bu tür enfeksiyonların olduğu görülmüştür. Yeni doğanlarda damlacık yoluyla göz enfeksiyonlarına neden olur (Bilgehan, 2000).

2.8. Laboratuvar Tanısı

P. aeruginosa örnekleri trakeal aspirat, balgam, idrar, beyin omurilik sıvısı, pü, yanık sürüntüleri ve kandan alınabilir.

P. aeruginosa mikroskopik incelemede çift veya çiftler çiftler, polar tek kamçılı ve hareketli çomaklar olarak görülür. Seçici besi yeri olarak McConkey agar ve üretmek için koyun kanlı agar kullanılır. Diğer pek çok besi yerinde de rahatlıkla

ürer. Kültürde optimum 37° C ürer. Oda ısısında ve 41° C üreyebilmesi önemli ve ayırt edicidir. McConkey agar da laktaz negatif metalik mavi-yeşil koloniler oluşturur. Kanlı veya çikolatalı agarda parlak metalik renkli, mukoid, pürüzlü, piyosiyenin pigmentli ve hemolitik koloniler şeklinde görülür. Alginat üreten suşlarda mukoid M tipi koloni az üreten suşlarda R tipi koloniler oluşur. O-F glikoz ve O-F fruktoz besi yerlerinde asit üretimi görülür. Alginin dihidrolazı görülür. Kültürlerde aromatik meyve kokusu oluşturması ayırt edicidir. Pigment oluşturmayan suşlar için ise glikoz oksidasyonu, alginin dihidrolizi, hareketli olmaları, O-F besi yerinde laktozu ve sükrozu parçalamaları ayırt edicidir (Bilgehan, 2000-2004; Ustaçelebi ve ark, 1999).

2.9. Antibiyotik Direnci

Mikroorganizmaların çeşitliliği ve antibiyotiklerin özgül aktivitesi direncin bakteriler arasında yaygınlaşmasına yol açmaktadır (Murray ve ark, 2009). Bakterilerde direnç gelişimi ve yayılımında antibiyotiklerin uygunsuz, gereksiz ve doğru noktalarda etkili dozlarda kullanılmaması, hastane içinde ve dışında doğru enfeksiyon kontrol tekniklerine bağlı kalınmamasının etkisi büyüktür. Bazı bakterilerin antibiyotiklere olan doğal direnç mekanizmaları ve fiziksel koşullara uyumu da direnci arttırmaktadır (Ustaçelebi ve ark, 1999).

Mutasyonlar, doğal transformasyon, transpozonlar, bakteriofajlar ve plazmidler bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesine ve direncin hızlı bir şekilde aktarılmasına neden olurlar (Ustaçelebi ve ark, 1999).

2.9.1. Doğal direnç mekanizmaları

Doğal direnç bakterinin temel özelliklerinden kaynaklanır ve ilaç kullanımı ile ilişkisi yoktur. Doğal direnç bakterinin ilacın hedeflediği yapıların olmamasından ve yapısal özelliklerinden kaynaklanır (Murray ve ark, 2009). *P. aeruginosa*'da bulunan doğal aktif pompa sistemleri ve dış membran geçirgenliğinin az olması ampisillin, amikasin, birinci kuşak sefalosporinler, nalidik asit, klavunat ve trimetoprim gibi antibiyotiklere doğal direnç sağlar. Salgıladıkları az miktarda

AmpC gibi β -laktamaz'lar da penisilin G direncine neden olur (Strateva ve Yordanov, 2009).

Biyofilm oluşumunun dirence etkisi: Biyofilm oluşumu *P. aeruginosa*'nın konağın fagositik hücreleri tarafından tanınmasını engelleyerek fagositozdan korur. Biyofilm içinde oksijen azlığı ve pH düşüklüğü antibiyotiklerin etkisini azaltmaktadır. Biyofilm içindeki bakteriler direnç genlerini taşıyan plazmid gibi hareketli genetik elemanları gen alışverişi yaparak daha dirençli hale gelmektedir. Özellikle kistik fibrozisli hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında daha sık rastlanır (Lavery ve ark, 2014).

2.9.2. Kazanılmış direnç

Bakterilerde DNA'da ki mutasyonlarda veya yeni bir DNA'nın edinilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Mutasyonlar genellikle kromozomal plazmidlerde ve transpozonlarda ki genlerde oluşmaktadır (Murray ve ark, 2009).

2.9.2.1. Hücresel genlerde mutasyonlarla oluşan direnç

Bakteri kromozomlarında spontan mutasyonların oluşmasına bağlıdır. Bakteri hücresinin antibiyotiklere geçirgenliği azalır veya ilacın hedefinde değişikliklere neden olur. *P. aeruginosa*'da imipeneme direnç ile ilişkili olan OprmD porininin ekspresyonunda azalma, AmpC sefalosporinaz enziminin artışına ve aktif pompa sistemlerinde değişikliklere hücresel genlerde oluşan mutasyonlar neden olmaktadır (Murray ve ark, 2009).

2.9.2.2. Direnç genlerinin kazanılması ile oluşan direnç

Bakterinin transpozon, plazmid ve integronlar ile gen aktarımı sonucu oluşan dirençtir. Klinikte görülen direnç genellikle plazmidler aracılığıyla meydana gelir. Plazmid aracılı direnç bakterinin aynı anda birden çok antibiyotiğe direnç oluşturmaya neden olabilir (Murray ve ark, 2009).

2.9.3. Direncin biyokimyasal mekanizmaları

İlacın enzimatik inaktivasyonu: Bakterilerin birçoğu antibiyotikleri parçalayan veya yapılarını bozan enzimler sentezler. Enzimler antibiyotik direncinin önemli nedenlerindendir. *P. aeruginosa*'da plazmid aracılı oluşan β -laktam grubu antibiyotiklerin hidrolizi ve aminoglikozidlerin asetilasyon, fosforilasyon ve adenilasyon işlemleriyle yapılarını değiştirmesi örnek verilebilir (Ustaçelebi ve ark, 1999).

İlacın hedefine ulaşımının kısıtlanması ile oluşan direnç: Gram negatif bakteriler, iki tabakalı membran sistemine sahiptirler; dış membran ve içte stoplazmik membran yer alır. Her iki yapı da bakterinin doğal ve kazanılmış antibiyotik direncinde önemli rol oynar.

A) Dış membran defektleri: Gram negatif bakterilerde antibiyotiklerin stoplazmik membrandan önce dış membranı geçmeleri gerekir. Dış membranın lipopolisakkaritten (LPS) zengin özel yapısı; yüksek düzey hidrofobik moleküllerin hücreye giriş hızını yavaşlatır. Porin kanal proteinlerinin kaybı, azalması ya da değişimi de hidrofilik moleküllerin hücreye girişinde engel oluşturmaktadır. *P. aeruginosa*'da asıl dış membran porin proteini OprF'dir. OprB, OprC, OprD ve OprE yardımcı porin proteinleridir. OprF'nin çoğunlukla kapalı konformasyonda bulunması ve dış membran LPS yapıda oluşan değişiklikler yüksek düzey doğal dirence katkıda bulunmaktadır. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının karbapenem ile tedavisi sırasında, OprD kanalı taşımayan mutantların baskın hale gelmesi tedavide başarısızlığa neden olur. OprD porin kaybı ile karbapenem antibiyotik sınıfından imipeneme direnç gelişirken meropeneme direnç azalabilir (Zgurskaya ve Nikaido, 2000).

B) Aktif dışa pompalama sistemleri: Aktif ilaç atım pompa sistemleri bakterilerde; protein, besin ve iyonların alınmasını ve metabolik son ürünlerin atılmasını sağlar. Bakteri hücresinin diğer bakteriler ve çevresiyle olan iletişimini sağlayan çok sayıda proteini içine alan yapılardır (Murray ve ark, 2009). Gram negatif bakterilerde yaygın olarak bulunan çoklu dışa pompalama sistemleri RND

(Resistance-Nodulation-Cell Division) süper ailesinde yer alıp, genellikle periplazmada yer alan membran füzyon proteini (MFP) ve dış membranda yer alan bir kanal proteini (DMP) ile kompleks oluşturur (Poole, 2004).

Aktif dışa pompalama sistemleri düzenleyici genler ile kontrol altındadır. Düzenleyici genlerde meydana gelen mutasyonlar, aktif ilaç pompa sistemlerinin aşırı çalışmasına neden olur. Mutasyonlar antibiyotiklerin stoplazmaya geçişini ve yeterli miktarda birikimini engelleyerek direnç oluşturur (Murray ve ark, 2009).

P. aeruginosa'nın gösterdiği çoklu ilaç direncine en önemli neden olarak çoklu ilaç atım pompa sistemleri gösterilmektedir (Tablo 2). *P. aeruginosa*'da bulunan RND tipi çoklu ilaç atım pompa sistemlerinden bazıları; MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexXY-OprM, MexJK-OprM ve MexVW-OprM'dir. MexAB-OprM ve MexXY-OprM yapısal düzeyde sentezlenen RND tipi ilaç atım pompa sistemleridir (Poole, 2004).

MexAB-OprM çoklu ilaç atım pompa sistemi hem doğal dirençte hem de kazanılmış dirençte etkin rol oynar. Yapısal olarak belirli düzeyde ifade edilen ve substrat profili geniş olan MexAB-OprM'nin bazı mutasyonlar sonucu substrat profili daha da genişlemektedir. Mutasyona uğrayan MexAB-OprM; β -laktam, kinolon, makrolid, tetrasiklin, kloromfenikol, novobiyosin, sulfonamid ve trimetoprim gibi antibiyotiklere; boya, deterjan ve organik çözücülere yüksek düzeyde direnç geliştirir (Poole, 2005; Gür ve ark, 2006).

MexXY-OprM *P. aeruginosa*'nın aminoglikozid sınıfı antibiyotiklere karşı gösterdiği doğal dirençte rol oynar. Ancak MexXY, OprM olmadan da işlevsel olabilen bir pompadır. MexXY'nin bu şekilde dış membran kanal proteini olmadan işlevsel olduğu durumlarda, florokinolon ve makrolid sınıfı antibiyotiklere karşı belirgin bir direnç ortaya çıkabilmektedir (Poole, 2005).

MexEF-OprN ve MexCD-OprJ RND tipi sessiz çoklu ilaç pompa sistemleridir; ancak bu pompa sistemlerinde oluşan mutasyonlar, yüksek düzeyde ifadelerine neden olmaktadır (Mesaros ve ark, 2007). MexCD-OprJ mutantları kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve dördüncü kuşak sefalosporinlere; MexEF-

OprN mutantları kloramfenikol, kinolon ve trimetoprim antibiyotik sınıflarına direncin ortaya çıkmasına neden olur (Poole, 2005).

Tablo 2. *P. aeruginosa*'nın bazı RND tipi çoklu ilaç pompa sistemleri

MFP	RND Proteini	DMP	DG	Antibiyotik Direnci
MexA	MexB	OprM	MexR(ArmR)	AG, KM, NO, TS, TM, OÇ, SF, BL
MexC	MexD	OprJ	NfxB	FQ, KM, TS, SP
MexE	MexF	OprN	MexT	FQ, KM
MexX	MexY	OprM	MexZ (ArmR)	AG, FQ, ML, TS
MexJ	MexK	OprM	MexL	AG, TS
MexV	MexW	OprM		FQ, KM, TS

AG; aminoglikozidler, BL; β -laktamlar, DG; düzenleyici gen, DMP; dış membran proteini, FQ; florokinolonlar, KM; kloramfenikoller, MFP; membran füzyon proteini, ML; makrolidler, NO; novobiyosin, OÇ; organik çözücüler, SF; sülfonamidler, SP; sefolosporin, TM; trimetoprim, TS; tetrasiklin

2.9.4. Beta laktamlara direnç

β -laktam ajanların hedefi hücre duvarı sentezinin transpeptidasyon evresini katalize eden penisilin bağlayıcı proteinlerdir (PBP). β -laktamlara direnç mekanizmaları; ilacın hedefine ulaşmasının engellenmesi, PBP'lerde değişim ve β -laktamaz enzimlerinde artıştır (Murray ve ark, 2009).

İlacın hedefine ulaşımının engellenmesi; iki farklı mekanizma ile gerçekleşir. İlk mekanizma dış membran porin proteinleridir. Gram negatif bakterilerde dar porin proteinleri etkili bir bariyer oluşturarak doğal dirence neden olur. Doğal porin direncinin yanısıra antibiyotik tedavisi sırasında porin proteinlerinde azalma meydana gelebilir. Porin kaybı tek başına yüksek düzey β -laktam direncine neden olması nadir olarak görülür. Genellikle dirençli suşlarda porin kaybının yanında, çoklu ilaç atım pompa sistemleri veya β -laktamaz

enzimlerinde meydana gelen artışla beraber görülür (Lister ve ark, 2009). *P. aeruginosa*'da RND tipi çoklu ilaç pompa sistemi MexAB-OprM'yi kontrol eden regülatör genlerde (MexR) oluşan mutasyonlar sonucu, pompa sistemlerinin aşırı çalışması β -laktam direncine neden olur (Fernandez ve Hancock, 2012).

PBP'lerde değişim; Kromozomal genlerde oluşan mutasyonlar ile PBP'lerde oluşan yapısal değişimler sonucu β -laktamların PBP lere bağlanamaması ile direnç gelişir (Murray ve ark, 2009).

β -laktamaz enzimleri; β -laktamaz enzimleri antibiyotiklerin β -laktam halkasındaki siklik amid bağı parçalayarak β -laktamların etkinliğini azaltan enzimlerdir. Gram negatif bakterilerde genellikle periplazmik boşlukta yeralırlar. Kromozom veya plazmid kontrolünde sentezlenirler. Gram negatif bakterilerde çok daha fazla çeşitte β -laktamaz olması ve plazmid kontrolünde sentezlenmesi, çok kısa sürede direnç artışına neden olur (Bradford, 2001)

Bakteri popülasyonunda β -laktamazlara bağlı antibiyotik direncinin seviyesi birkaç değişkenle ilişkilidir. Bu değişkenler; antibiyotiği hidroliz eden β -laktamazların etkinliği, antibiyotiğin hidroliz oranına ve antibiyotiğin affinitesine bağlıdır. Diğer değişkenler bakteri hücresi tarafından üretilen β -laktamaz miktarı, antibiyotiğin PBP' lere affinitesi ve hücrenin periplazması içine difüzyon oranıdır. Bu mekanizmalardan bir kaçının bir arada çalışmasıyla MDR (Multi-Durug Resistance) ortaya çıkmaktadır (Strateva ve Yordanov, 2009)

β -laktamaz enzimlerinin sınıflandırılması, Bush, Mederos ve Jacoby tarafından substrat, inhibisyon profili ve fiziksel özelliklerine göre dört gruba ayrılmıştır (Ustaçelebi ve ark, 1999). Ambler ise β -laktamazları aminoasit ve nükleotid dizilerine göre sınıflandırmıştır (Tablo 3).

Sefalosporinaz enzimleri: Fonksiyonel grup 1 moleküler sınıf C de yeralırlar. AmpC tipi β -laktamazlar olarak da adlandırılırlar. *P. aeruginosa*' da kromozomal AmpC tipi β -laktamaz sentezinden sorumlu birkaç gen vardır.

Bunlardan AmpR düzenleyici gen, AmpG transmembran porinlerini kodlar ve AmpD baskılayıcı gendir (Lister ve ark, 2009).

Tablo 3. *P. aeruginosa* tarafından üretilen bazı β -laktamaz enzimleri

Fonksiyonel grup	Moleküler sınıf	Enzim	Örnek	Substrat
1	C	sefolosporinaz	Kromozomal ve plazmid kökenli AmpC tipi enzimler	Pn, Sf
2b	A	penisilinaz	TEM-1, TEM-2, SHV1	Pn, erken Sf
2be	A	GSBL	PER-1, TEM-3, TEM-29, TEM-49, SHV-2, SHV-9, TEM-46	Pn, Sf, Mn, β -laktamaz önleyici kombinasyonlar
2d	D	oksasilinaz	OXA-1, OXA-2, OXA-14, OXA-17	Pn, Oks, Kl,
2df	D	karbapenemaz		Car, diğer β -laktamlar
2f	A	karbapenemaz		tüm β -laktamlar
3	B	MBL	VIM, SIM, IMP, GIM, SPM	Monobaktamlar dışında tüm β -laktamlar

Car; karbapenam, GSBL; geniş spektrumlu β -laktamaz enzimleri, Kl; kloromfenikol, MBL; metallo β -laktamazlar, Mn; monobaktam, Oxa; oksasilin, Pn; penisilin, Sf; sefalosporin

Sefalosporinaz enzimi normalde bazal seviyede sentezlenir ancak; substrat bir antibiyotiğin (β -laktam ve sefalosporin) varlığında yüksek seviyelerde sentezlenirler ve substrat ortadan kalkınca bazal seviyeye geri dönerler. Bu sayede deprese mutantlar seleksiyona uğrar. *P. aeruginosa* sefolosporinaz enzimi penisilin ve üçüncü kuşak sefalosporin direncine neden olur. AmpC tipi enzimlerin aşırı sentezi ve dış membran porin kaybı veya bir diğer β -laktamazın sentezi gibi ek bir mekanizma ile birleştiğinde birleştiğinde enzimin etki spektrumu iyice genişlemektedir (Strateva ve Yordanov, 2009).

Penisilinaz enzimleri: Fonksiyonel grup 2b de ve moleküler sınıf A'da yer alırlar. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 bu grup içinde yer alır. Bu grup içinde yer alan enzimler gram negatif bakteriler arasında çok yaygındır ve penisilin, ampisilin ve erken sefalosporinleri etkisizleştirirler. TEM-1, TEM-2 ya da SHV-1 genlerinde

oluşan nokta mutasyonlar, genişlemiş spektrumlu β -laktamlara etki eden yeni enzimlerin oluşmasına neden olmaktadır. Bunlar geniş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) olarak adlandırılır (Paterson ve Bonomo, 2009).

Geniş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) enzimleri: Fonksiyonel grup 2b ve moleküler sınıf A'da yer alır. Özellikle endişe verici β -laktamaz grubudur. GSBL enzimlerinin neden olduğu β -laktam direnci hastanelerde büyük salgınlara neden olabilmektedir. *P. aeruginosa*'da; PER-1, TEM-3, TEM-29, TEM-46, TEM-49, SHV-2, SHV-9, VEB, GES, IBC ve CTX-M GSBL enzimleri bildirilmiştir. PER-1 enzimi ilk kez Türk bir hastada bildirilmiştir. PER-1 sınıfı GSBL enzimleri genellikle Türkiye'den bildirilmektedir. *P. aeruginosa*'da GSBL enzimleri; penisilin, sefalosporin, monobaktam ve β -laktam kombinasyonlarına karşı dirence neden olmaktadır (Mesaros ve ark, 2007).

Oksasilinaz enzimleri: Fonksiyonel grup 2d ve moleküler sınıf D'de yer alırlar. Oksasilini hidroliz eden enzimler genellikle Enterobakteriler ve *P. aeruginosa* tarafından sentezlenmektedir. Güncel önem taşıyan enzimlerdir. Bunlardan birincisi Türkiye kökenli *P. aeruginosa* suşlarında görülen genişlemiş spektrumlu türevler; ikincisi de karbapenemleri hidrolize eden enzimlerdir (Paterson ve Bonomo, 2005). Klasik OXA enzimleri karboksipenisilinlere ve ürediopenisilinlere direnç oluştururlar. Geniş spektrumlu OXA enzimleri ise; seftazidim, sefepim, sefotaksim, sefpirom ve aztreonama direnç oluştururlar. *P. aeruginosa*'da OXA-1, OXA-2, OXA-14, OXA-17 ve bunların türevi enzimlere rastlanılmıştır (Queenan ve Bush, 2007).

Serin karbapenemaz enzimleri: Fonksiyonel grup 2f ve moleküler sınıf A'da yer alırlar. Karbapenemaz enzimleri aktif bölgelerinde serin içerir ve klavunik asitle inhibe olan enzimlerdir. Karbapenemaz enzimlerinin direnç oluşturduğu antibiyotikler; ürediopenisilin ve karboksipenisilindir. *P. aeruginosa*'da görülen karbapenemaz enzimleri; PSE-1 (CARB-2), PSE-4 (CARB-1), CARB-3 ve CARB-4'tür (Strateva ve Yordanov, 2009).

Metallo beta-laktamaz (MBL) enzimleri: Fonksiyonel grup 3 ve moleküler sınıf B'de yer alırlar. MBL enzimleri diğer enzimlerden farklı olarak aktif bölgelerinde Zn^{+2} iyonu bulundurulur. Dolayısıyla bu enzimler; klavunat, tazobaktam, sulbaktam gibi klasik β -laktam inhibitörlerinden etkilenmezler, EDTA gibi bir metal şelatörü ile inaktive olurlar (Strateva ve Yordanov, 2009). MBL enzimleri monobaktamlar haricinde tüm β -laktam antibiyotiklerine direnç oluştururlar. *P. aeruginosa*'da şimdiye kadar görülen MBL enzimleri; IMP, VIM sınıfları ve daha az sıklıkta SIM, GIM ve SPM'dir (Mesaros ve ark, 2007).

2.9.5. Aminoglikozidlere direnç

Aminoglikozid antibiyotikleri, bakteri hücreesindeki ribozomlara geri dönüşümsüz bağlanarak ribozomlarda protein sentezini inhibe eder ve mRNA'nın (mesajcı ribo nükleik asit) taşıdığı genetik kodun yanlış okunmasına sonuçta; işlevsiz bir protein sentezlenmesine neden olurlar (Ustaçelebi ve ark, 1999).

İlacın hedefine ulaşımının engellenmesi: Pozitif yüklü moleküller olan aminoglikozidler, hücre içine gram negatif bakterilerin dış zarında yer alan divalan katyonların (örneğin Mg^{+2}) yerine geçerek stoplazmik membran yapısını bozarlar. Yapısı bozulan stoplazmik membrandan geçerek stoplazmaya girerler. Aminoglikozidlere dirençli bakterilerde hücre içi negatif yükte değişimler olmakta ve aminoglikozid geçişi engellenmektedir. Nadir olarak görülmekte, ancak uzun süreli aminoglikozid tedavisi sonucu oluşmaktadır. Hücre zarı geçirgenliğinde oluşan mutasyonlar kromozomal yapıdadır. Bu tip direnç tek bir aminoglikozid antibiyotiği için geçerliyen çoğu zaman tüm aminoglikozidler içine alan çapraz direncin oluşmasına neden olur (Murray ve ark, 2009).

P. aeruginosa'da bulunan RND tipi çoklu ilaç pompa sistemlerinden MexXY-OprM'nin düzenleyici geni olan MexZ'de (AmR) oluşan mutasyonlar sonucu MexXY'nin aşırı ifadesi dirence neden olmaktadır (Grkoviç ve ark, 2002).

Enzimatik direnç: Dirençli suşlarda aminoglikozid antibiyotiklerin inaktivasyonu bakteri enzimleri tarafından aminoglikozid moleküllerine asetil, adenil ve fosforil grupları eklenerek gerçekleşir. Aminoglikozid antibiyotiğinin yapısını

değiştiren enzimler genellikle plazmidler tarafından kodlandıkları gibi transpozon veya integronlar aracılığıyla taşınabilirler. Bu enzimlerin hareketli genetik elemanlar ile taşınabilmesi *P. aeruginosa*'da direncin hızla yayılmasına neden olmaktadır (Vakulenko ve Mobashery, 2003). Aminoglikozid molekülünün; AAC 1, 3, 6 ve 2 bölgesine enzim bağlanarak asetilasyon, APH 3-OH hidroksil bölgesine enzim bağlanarak fosforilasyon, ANT 2 ve 4 hidroksil bölgesine enzim bağlanarak adenilasyon yaparak aminoglikozid antibiyotiğinin inaktivasyonuna neden olurlar. *P. aeruginosa*'da aminoglikozid direncinde en önemli neden enzimlerdir (Shaw ve ark, 1993).

2.9.6. Tetrasiklinlere direnç:

Bakteri ribozomunun 30S alt ünitesine bağlanarak aminoasitlere bağlanmasını bloke ederek, protein sentezini inhibe ederler (Murray ve ark, 2009) *P. aeruginosa*'da tetrasiklin antibiyotiklerine direnci dış membranda porin kaybı ve RND tipi çoklu ilaç pompa sistemlerinden kaynaklanır. RND tipi çoklu pompa sistemlerinden MexAB-OprM nin aşırı çalışması sonucunda direnç gelişir (Chopra ve Roberts, 2001).

2.9.7. Kloramfenikole direnç:

Kloramfenikol antibiyotikleri bakteri ribozomunun 50S alt birimine geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. Kloramfenikol antibiyotiğine direnç RND tipi çoklu ilaç pompa sistemleri ve kloramfenikol asetil transferaz (CAT) enzimleridir.

RND tipi çoklu ilaç pompa sistemlerinden MexEF-OprN'nin mutasyonlar sonucu aşırı çalışması kloramfenikole direnç oluşturur (Poole, 2005). Kloramfenikol antibiyotiğine oluşan dirençte en önemli mekanizma; plazmid kontrolünde sentezlenen intraselüler bir enzim olan CAT'dır. CAT enzimlerinde trimetrik iki farklı yapı tipi vardır. Bu yapı tiplerinden birincisi ClassA trimetrik yapılar *E. coli*'den CAT-III ve ClassB trimetrik yapılar ise *P. aeruginosa*'da tespit edilmiştir. ClassB trimetrik yapılar kloramfenikolün üçüncü pozisyonunda bulunan hidroksil grubunu asetilleyerek modifiye eder ve dirence neden olur (Ustaçelebi ve ark, 1999).

2.9.8. Florokinolonlara direnç:

Florokinolonlar bakterinin DNA (deoksi ribo nükleik asit) sentezini inhibe ederek etki gösterir. Florokinolonların bakteride bulunan hedefleri; topoizomera II, IV ve DNA girazdır. Florokinolonlara oluşan direnç spontan mutasyonlarla oluşur. Gram negatif bakterilerde mutasyonlar iki şekilde oluşur. Birinci mutasyon; *gyrA* geninde oluşan mutasyonlar DNA giraz enziminin alt birimlerini değiştirerek florokinolonların bağlanmasını zayıflatır, ikinci mutasyon ise topoizomera IV (*parC* alt ünitesi) dirence neden olan mutasyonlardır (Winn ve ark, 2006; Mesaros ve ark, 2007).

P. aeruginosa 'da florokinolon direncinin diğer bir nedeni de RND çoklu ilaç pompa sistemlerinin aşırı çalışmasıdır. RND tipi çoklu ilaç pompa sistemlerinden MexEF-OprN'yidüzenleyen *NfxC* (*MexT*) geninde oluşan mutasyonlar veya MexAB-OprM'nin düzenleyici geni *MexR*'de oluşan mutasyonlar florokinolon direncine neden olurlar (Grkoviç ve ark, 2002).

2.9.9. Çoklu ilaç direnci (MDR)

Bakterinin iki veya daha fazla ilaç grubuna gösterdiği dirençtir. Gram negatif bakterilerde MDR suşların artması endişe vericidir. Direncin transpozon, plazmid ve integron gibi taşınabilir genetik elamanlarla yayılımı MDR'nin hızlı artışına neden olmaktadır (Nicasio ve ark, 2008). *P. aeruginosa* 'da bulunan RND tipi çoklu ilaç pompa sistemlerinin aşırı çalışması, GSBL ve MBL enzimlerindeki artış MDR 'ye neden olan başlıca mekanizmalardandır (Poole, 2004). Farklı direnç mekanizmalarının birlikte ortaya çıktığı durumlarda da MDR gelişmektedir (Magiorakos ve ark, 2012). *P. aeruginosa* suşlarının MDR kabul edilmesi için 3 veya daha fazla ilaç grubuna dirençli olması gerekir (Tablo 4).

MDR oluşturan gram negatif bakteriler yatan hastalar için önemli bir tehdit oluşturur. Hastanelerde hızla yayılması ve çoğu ilaca dirençli olması salgınlara neden olmaktadır. Özellikle YBÜ'de yatan hastalarda mortalite ve morbidite artışına neden olan en önemli etken MDR gösteren suşlardır. MDR yatan hastalarda %30-70 arasında mortalite artışına neden olur (Tamma ve ark, 2012). Kistik fibrozisli

hastalarda daha sık görülen biyofilm MDR görülme sıklığını arttırmaktadır (Sydnor ve Perl, 2011).

Tablo 4. *P. aeruginosa* 'da MDR'yi tanımlamak için kullanılan antibiyotik grupları

Antibiyotik Grupları	Antibiyotik
Aminoglikozidler	Netilmisin Gentamisin Tobramisin Amikasin
Karbapenamlar	İmipenem Meropenem Doripenem
Sefalosporinler	Sefdazidim Sefepim
Florokinolonlar	Siprofloksasin Levofloksasin
Penisilin + β -laktamaz inhibitörleri	Tikarsilin + Klavunik asit Piperasilin + Tazobaktam
Monobaktamlar	Aztreonam
Fosfonik asit	Fosfomisin
Polimiksinler	Kolistin Polimiksin B

2.10. Korunma ve Kontrol

Hastanelerde *P. aeruginosa* 'nın nemli olan bütün yüzeylerde ve suda kolonize olabilmesi, dezenfektanlara dirençli olması kontrolünü zorlaştırmaktadır. Kolonizasyonu önlemek için hasta odalarının kuru ve temiz tutulması, dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemlerinin eksiksiz yerine getirilmesi önemlidir. YBÜ'leri dirençli bakterilerin en yoğun bulunduğu hastane ortamlarından biridir. Dirençli suşların oluşmasında antibiyotik politikalarının rolü büyüktür. Tek bir antibiyotiğin sürekli ve yoğun olarak kullanılması dirençli suşların ortaya çıkmasında önemli rol oynamakta ve YBÜ'nde salgınların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Hastalarda kullanılan mekanik aletlerin (idrar sondası, bronkoskopi, endoskopi, laparoskopi vs.) sterilizasyon işlemleri eksiksiz yerine getirilmelidir. Sağlık çalışanlarının (özellikle YBÜ, pediatri gibi servislerde) enfeksiyon kontrolüyle ilgili eğitim verilmesi kontrol için gereklidir. Hastane servislerinde ve hastaneler arasında yapılacak surveyans

alışmaları enfeksiyon kontrolünde yol gösterici olabilir (Sydnor ve perl, 2011; Gr ve ark, 2006; Ustaçelebi ve ark, 1999).

2.11. Tedavi

Dünya’da ve lkemizde *P. aeruginosa*’nın da içinde yer aldığı hastane enfeksiyonlarının son yıllarda artışı endişe vericidir. Pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisi zor ve karmaşıktır. Bunun temel nedeni *P. aeruginosa*’nın doğal direnç mekanizmaları, tedavi sırasında oluşan yeni direnç mekanizmaları, etkili antibiyotiklerin azlığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin gelişi güzel kullanımı ve hastalarda altta yatan diğer hastalıklardır (Wilson ve ark, 2002; Gr ve ark, 2006).

Tedavide en önemli yaklaşımlar antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre tedavi uygulamaktır. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında aminoglikozidler ve karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir. Sepsis, cerrahi alan enfeksiyonları, YB enfeksiyonları ve septik ok gibi tedavisi zor durumlarda kombine tedavi yöntemleri önerilmektedir. Kombine tedavi MDR, GSBLve MBL direncinin grldğı durumlarda da önerilmektedir. (Tamma ve ark, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2008 - Ekim 2009 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen trakeal aspirat örneklerinden izole edilen ve CDC kriterlerine göre (Garner JS, 1988) hastane enfeksiyonu etkeni olarak tanımlanan 140 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları saptandı, birbirleri ile karşılaştırıldı ve yıllar içindeki değişimleri bu oranlar üzerinden değerlendirildi.

Belirtilen yıllara ait (2008-2009) hasta kayıtları, hastane bilgi sisteminden tarandı. *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik dirençlilik durumlarında değişiklik olup olmadığı, servisten servise ve aynı serviste farklılık gösterip göstermediği değerlendirildi.

İstatistik analiz: Sonuçlar frekans ve yüzde olarak verilmiştir. 2008-2009 tarihleri içerisindeki antibiyotik direnç oranları arasındaki farkın istatistik değerlendirilmesinde Z testi ile oran karşılaştırması yapılmıştır. Karşılaştırmalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış ve istatistik değerlendirmelerde MINITAB (ver:16) paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

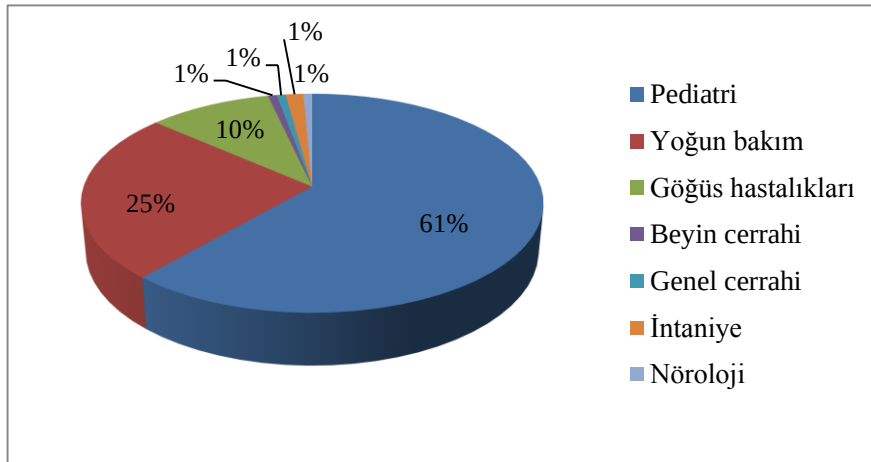
Bu araştırmada 140 hastaya ait trakeal aspirat örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşu çalışmaya alındı. Suşların izole edildiği çeşitli kliniklere göre dağılımı tablo 5’te verildi.

Tablo 5. *P. aeruginosa* ’ya ait 140 izolatın servislere göre dağılımı

Klinikler	2008		2009		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Pediyatri	52	66	34	56	86	61
Yoğun bakım	19	24	16	26	35	25
Göğüs hastalıkları	6	8	8	13	14	10
Beyin cerrahi			1	2	1	0.7
Genel cerrahi	1	1			1	0.7
İntaniye			2	3	2	1,4
Nöroloji	1	1			1	0.7

n; izolat sayısı

İzolatların klinik örneklere göre dağılımı incelendiğinde *P. aeruginosa* 2008 ve 2009 yılları arasında en çok izolat (86) Pediyatri Servisin’den izole edilmiştir. Pediyatri Servisi’nde 2008 yılında 52 olan izolat sayısı 2009 yılında 34 olarak bulundu. Toplam 140 izolatın %61’i Pediyatri Servisi, %39’u diğer servislere aittir.



Şekil 1. Hasta izolatlarının yüzdeleri

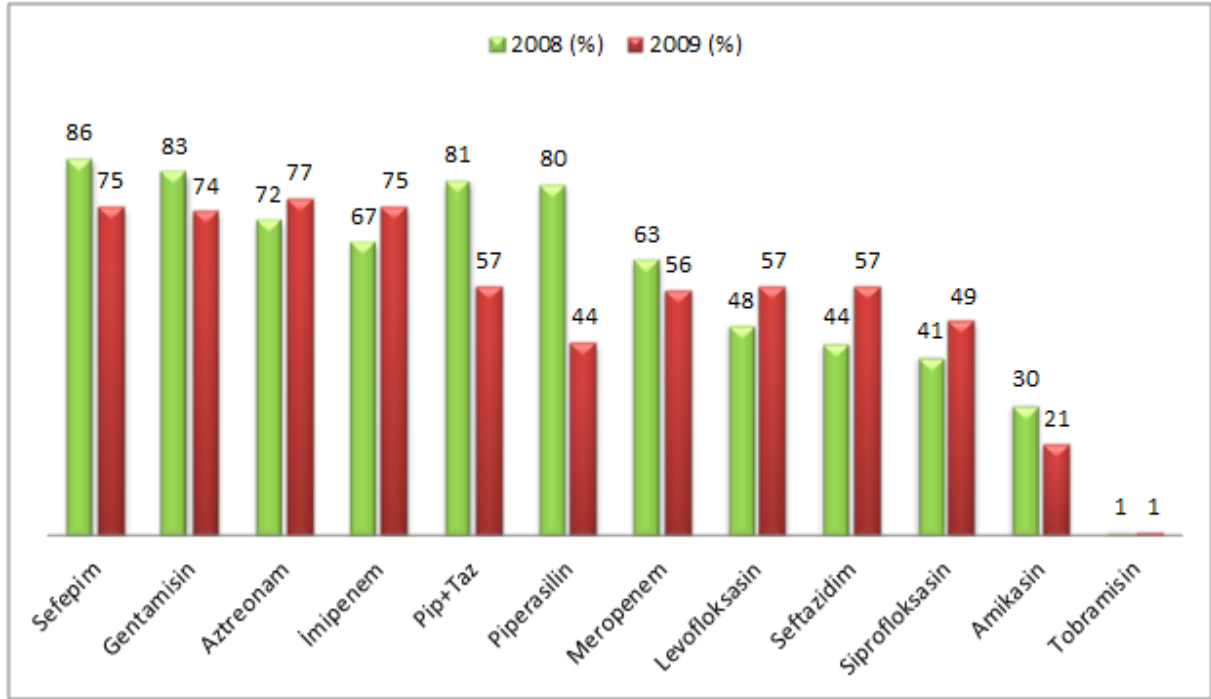
Servislerden gelen örneklerden izole edilen 140 *P. aeruginosa* suşunun direnç oranları değerlendirildiğinde; en dirençli olduğu antibiyotikler sefepim (%81), gentamisin (79), aztreonam (%74), imipenem (%71), piperasilin+tazobaktam iken, en az dirençli olduğu antibiyotikler; tobramisin (%1) ve amikasin (%26) olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. *P. aeruginosa* izolatlarının bazı antibiyotiklere direnci

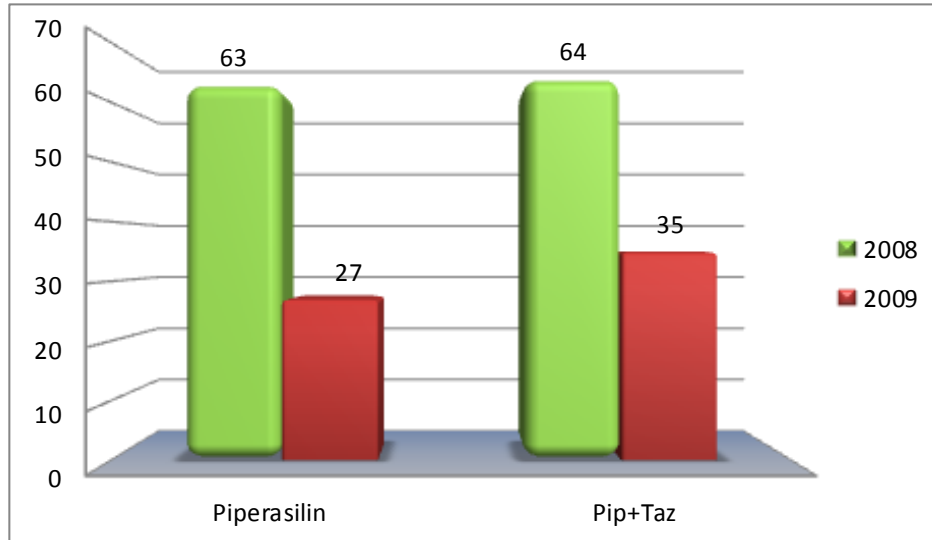
Antibiyotik	2008		2009		Toplam		P
	n=79	%	n=61	%	n=140	%	
Sefepim	68	86	46	75	114	81	p>0.05
Gentamisin	65	83	45	74	110	79	p>0.05
Aztreonam	57	72	47	77	104	74	p>0.05
İmipenem	53	67	46	75	99	71	p>0.05
Pip+Taz	64	81	35	57	99	71	p<0.05
Piperasilin	63	80	27	44	90	64	p<0.05
Meropenem	50	63	34	56	84	60	p>0.05
Levofloksasin	38	48	35	57	73	52	p>0.05
Seftazidim	35	44	35	57	70	50	p>0.05
Siprofloksasin	32	41	30	49	62	44	p>0.05
Amikasin	24	30	13	21	37	26	p>0.05
Tobramisin	1	1	1	1	2	1	p>0.05

Pip+Taz; piperasilin+tazobaktam

Servislerden gelen izolatların 2008 – 2009 yılları arasında bazı antibiyotiklere direnç oranları arasındaki fark; piperasilin+tazobaktam (p<0,05) ve piperasilin (p<0,05) istatistik olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 2. *P. aeruginosa*’nın bazı antibiyotiklere direncinin yıllar içinde değişimi

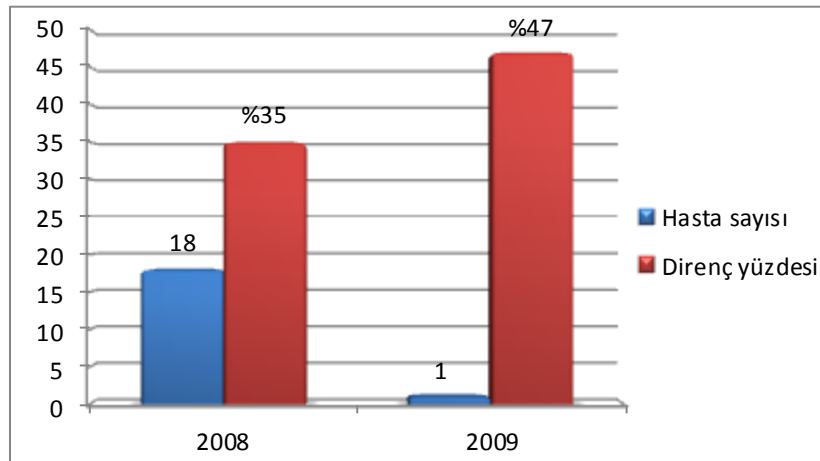


Şekil 3. Piperasilin ve piperasilin+tazobaktam antibiyotiklerine dirençli hasta izolat sayısı

Pediatric Servisi'nden gelen izolatlarda en yüksek antibiyotik direnci; sefepim (%90), piperasilin+tazobaktam (%90) ve piperasilin (%87), en az dirençli olduğu antibiyotik tobramisin (%2) olarak saptanmıştır. Yıllar arasında (2008-2009) anlamlı fark; amikasinde ($p<0,05$) görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Pediatric Servisin'den gelen izolatların bazı antibiyotiklere direnci

Antibiyotik	2008		2009		Toplam		P
	n=52	%	n=34	%	n=86	%	
Sefepim	49	94	28	82	77	90	$p>0.05$
Gentamisin	46	88	28	82	74	86	$p>0.05$
Aztreonam	40	77	28	82	68	79	$p>0.05$
İmipenem	45	87	29	85	74	86	$p>0.05$
Pip+Taz	49	94	28	32	77	90	$p>0.05$
Piperasilin	48	92	27	79	75	87	$p>0.05$
Meropenem	45	87	27	79	72	84	$p>0.05$
Levofloksasin	27	52	20	59	47	55	$p>0.05$
Seftazidim	29	56	23	68	52	60	$p>0.05$
Siprofloksasin	25	48	16	47	41	48	$p>0.05$
Amikasin	18	35	1	3	19	22	$p<0.05$
Tobramisin	1	1	1	0	2	2	$p>0.05$

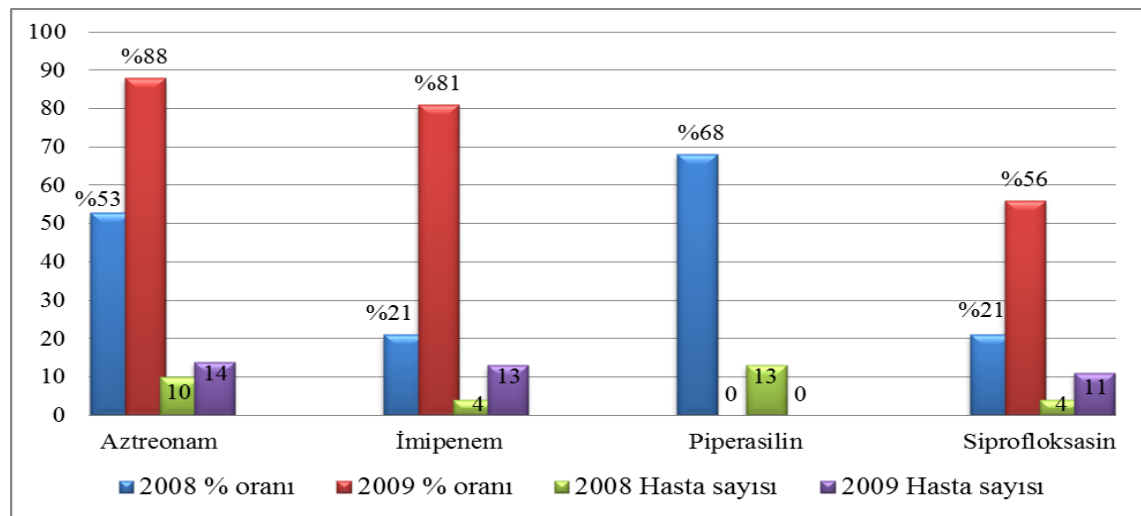


Şekil 4. Pediatric Servisi'nden gelen izolatların amikesine direnci

YBÜ'den gelen hasta izolatlarında en yüksek antibiyotik direnci; sefepim (%83) ve gentamisin (%89), tobramisin ise direnç gelişmemiştir. Yıllar arasında (2008-2009) anlamlı direnç farkı; aztreonam ($p<0,05$), imipenem ($p<0,05$), piperasilin ($p<0,05$) ve siproflaksasin ($p<0,05$) anlamlı olarak değerlendirildi. Pipersiline 2008 de direnç %68'iken 2009 yılında direnç görülmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. YBÜ'den gelen hasta izolatlarında antibiyotik direnci

Antibiyotik	2008		2009		Toplam		P
	n=19	%	n=16	%	n=35	%	
Sefepim	15	79	14	88	29	83	$p>0.05$
Gentamisin	17	89	14	88	31	89	$p>0.05$
Aztreonam	10	53	14	88	24	69	$p<0.05$
İmipenem	4	21	13	81	17	49	$p<0.05$
Pip+Taz	13	68	7	44	20	57	$p>0.05$
Piperasilin	13	68	0	0	13	37	$p<0.05$
Meropenem	3	16	6	38	9	26	$p>0.05$
Levofloksasin	8	42	11	69	19	54	$p>0.05$
Seftazidim	5	26	9	56	14	40	$p>0.05$
Siprofloksasin	4	21	11	69	15	43	$p<0.05$
Amikasin	5	26	9	56	14	40	$p>0.05$
Tobramisin	0	0	0	0	0	0	$p>0.05$



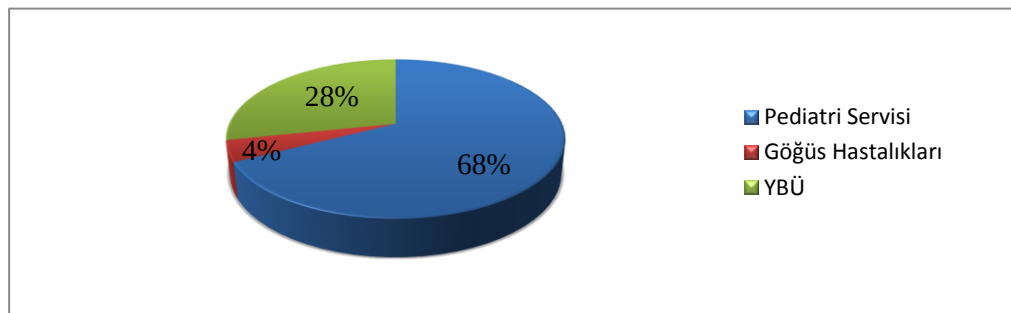
Şekil 5. YBÜ'nden gelen izolatların bazı antibiyotiklere direncinin ve hasta sayısının yıllar içinde değişimi

Aşağıda tanımlanan antibiyotik sınıflarından 3 veya daha fazlasına direnç gösteren izolatlar çoklu ilaç dirençli (MDR) izolatlar olarak kabul edildi. β -laktamlar (piperasilin, piperasilin+tazobaktam, seftazidim, sefepim), karbapenemler (imipenem, meropenem), aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, amikasin), monobaktamlar (aztreonam) ve fluorokinolonlar (siproflaksasin, levoflaksasin). YBÜ’den izole edilen 35 izolatın MDR görülme oranları ve farklı sınıftan antibiyotiklere direnç birliktelikleri gösterildi (Tablo 9).

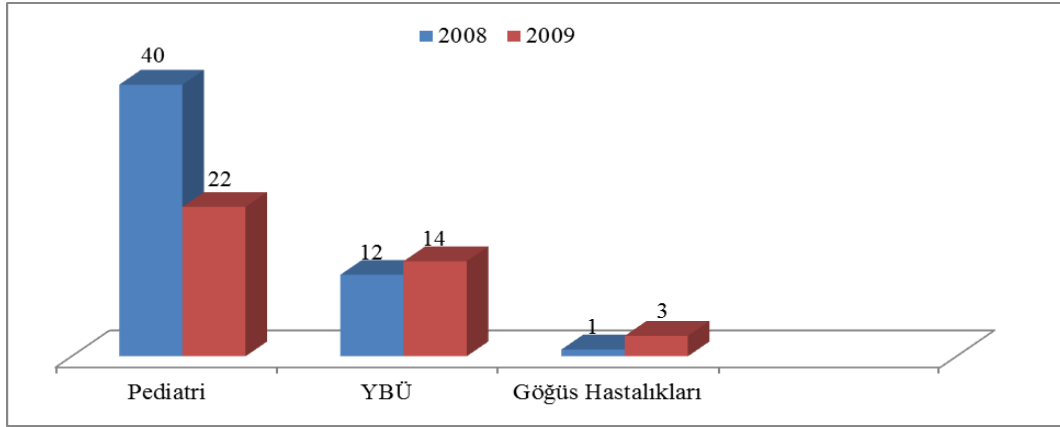
Tablo 9. YBÜ’de MDR görülen *P. aeruginosa* izolatlarında en az 2 sınıf antibiyotiğe dirençli izolatların sayısı ve yüzde oranları.

Antibiyotik sınıflarına göre gruplar	2008		2009		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
β -laktam+aminoglikozid+fluorokinolon+karbapenem+ monobaktam	3	19	11	73	14	45
β -laktam+aminoglikozid + fluorokinolon+monobaktam	3	19			3	10
β -laktam+aminoglikozid+fluorokinolon	1	6			1	3
β -laktam+aminoglikozid+monobaktam	5	31	2	13	7	23
β -laktam+aminoglikozid+karbapenem	-	-	1	7	1	3
β -laktam+aminoglikozid	4	25	-	-	4	13
β -laktam+karbapenem	-	-	1	7	1	3

Farklı servislerden gelen 140 *P. aeruginosa* saptanan izolatta 92 MDR izolatı görüldü, en fazla MDR izolatı Pediatri Servisin’de (%68) rastlandı (Şekil 6).



Şekil 6. *P. aeruginosa* 'da MDR görülen izolatların servislere göre dağılımı



Şekil 7. *P. aeruginosa*'da MDR izolatların 2008 ve 2009 yıllarında servislere göre dağılımı

Pediatri Servisi'nden gönderilen 86 *P. aeruginosa* izolatının 62 izolatında 3 ve daha fazla ilaç grubuna direnç bulundu. İki ilaca ise 14 izolatda direnç görüldü. Pediatri Servisi'nde 62 MDR izolatının %42 dört ilaç grubuna ve %58 üç ilaç grubuna dirençli bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Pediatri Servisin'de MDR görülen *P. aeruginosa* izolatlarının sayısı ve antibiyotik direnci

Antibiyotik sınıflarına göre gruplar	2008	2009	Toplam
	n	n	n
β -laktam+aminoglikozid+monobaktam+florokinolon	26		26
β -laktam+aminoglikozid+monobaktam	14		14
β -laktam+aminoglikozid+florokinolon		22	22
β -laktam+aminoglikozid	7	7	14
β -laktam+monobaktam	1	1	2

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

P. aeruginosa immün yetmezliği olanlarda, uzun süre kemoterapi veya radyoterapi alanlarda, metabolik veya malign hastalığı olanlarda, ağır yanıklı kişilerde meydana gelen enfeksiyonların sık karşılaşılan etkenidir. Özellikle hastane enfeksiyonlarına yol açan patojenlerin başında yer almakta ve lokalize yaradan, pnömoni ve menenjitte kadar geniş bir hastalık tablosuna neden olmaktadır (Willke Topçu ve ark, 2008).

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda hastane enfeksiyonlarının %10-15'inden *P. aeruginosa* sorumlu tutulmuştur (Strateva ve Yardanov, 2009). Amerika Birleşik Devletleri (USA) genelinde yapılan çalışmalarda hastane kaynaklı pnömonilerin %17'sinde, idrar yolu enfeksiyonlarının %7'sinde, cerrahi alan enfeksiyonlarının %8'inde, kan dolaşım enfeksiyonlarının %2'sinde etken olarak bildirilmiştir (El Solh ve Alhajhusain, 2009).

P. aeruginosa hastane kökenli patojen mikroorganizmalar içinde en sık rastlanan etkenlerdendir. Kanada'da 2008 yılında gerçekleştirilen çalışmada 5282 enfeksiyon görülen hastanın 373' nde *P. aeruginosa* etken olarak saptanmıştır (Zhanel ve ark, 2010). Ülkemizde 2004-2005 yıllarında 6 merkezin katıldığı çalışmada 1145 gram negatif hastane enfeksiyon etkeninin 194' nde *P. aeruginosa* etken olarak gösterilmiştir (G r ve ark, 2008).

Yapılan alışmalarda *P. aeruginosa* enfeksiyonu görülme sıklığı, hastanelerin servislerine göre farklılık göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda hastalarda *P. aeruginosa* görülme oranı Pediatri Servisi, YB  ve Göğüs Hastalıkları'nda sırasıyla; Aydın'da %17, %6, %14 (Eyigör ve ark, 2009) ve Tokat'ta %3, %20, %20 (Tunçoğlu ve ark, 2009) bulunurken, bu çalışmada %61, %25 ve %10 olarak bulundu.

P. aeruginosa pek çok antibiyotik grubuna dogal olarak dirençlidir. Ayrıca *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere zaman içinde direnç gelişmekte ve bazı durumlarda tedavi sırasında bile direnç durumu

değişebilmektedir. *Pseudomonas* suşlarında antibiyotiklere karşı farklı mekanizmalarla direnç gelişmektedir (Mesaros ve ark, 2007).

Bu direnç mekanizmalarının başlıcaları β -laktamazların salınması, dış membran geçirgenliğinin azalması, aktif dışa pompalama sistemleridir. *P. aeruginosa* suşlarında β -laktamaz enzimi üretimi antibiyotik direnç gelişiminde en önemli mekanizmadır. Bunlar AmpC tipi β -laktamaz sentezlenmesi, genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar, karbapenemazlar olarak sayılabilir. Aktif pompalama sistemleri kromozomal β -laktamazlar ile beraber ya da ayrı olarak aktif hale gelirse karbapenemler de dahil birçok antibiyotige tek tek ya da çoklu direnç oluşur. Daha da önemlisi bu sistem tedavi sırasında aktif hale gelebilmekte ve böylece çok ilaca dirençli (MDR) suşlar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir (Strateva ve Yordanov, 2009; Falagas ve Kopterides, 2006).

Yurt dışında yapılmış bazı çalışmalarda *P. aeruginosa* izolatlarının β -laktam sınıfında yer alan antibiyotiklerden; sefepim, seftazidim, piperasilin ve piperasilin+tazobaktam direncinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Kore’de yapılan çok merkezli çalışmada; piperasilin+tazobaktam %43, piperasiline %45, seftazidime %34 ve sefepime %38 dirence rastlanmıştır (Lee ve ark, 2011). Çin’de 2003-2008 tarihlerinde yapılan çalışmada; seftazidime %23,7, sefepime %19,2 ve piperasilin+tazobaktam %26,3 direnç bulunmuştur (Wang ve ark, 2010). Amerika’da 1999-2008 tarihleri arasında yapılan çalışmada; seftazidime %9,8 sefepime %6,4 ve piperasilin+tazobaktam %9,8 direnç bulunmuştur (Rhombert ve ark, 2009). Başka bir çalışmada sefepime %25 ve seftazidime %24 direnç gösterilmiştir (Gutierrez ve ark, 2004). En yüksek oranlar bizim çalışmamızda görüldü.

Yapılan bu çalışmada 140 *P. aeruginosa* izolatında β -laktam sınıfı antibiyotiklerden sefepim, seftazidim, piperasilin ve piperasilin+tazobaktam sırasıyla; %81, %50, %64, %41 direnç saptanmıştır. Daha önce ülkemizde yapılmış olan çalışmalar (Tablo 11) dikkate alındığında β -laktamlara olan direncin

çalışmamızda daha yüksek olduğu görüldü. Bu fark uygulanan tedavi yaklaşımları ve hasta bakımı ile yakından ilişkilidir.

Tablo 11: Türkiye’de yapılan bazı çalışmalarda *P. aeruginosa* ’nın antibiyotik direnci

Antibiyotikler	Gn	Az	İm	Pi+T	Pi	Mr	Lv	Sf	Sp	Cp	Am	Tb
Ayyıldız ve ark (1999-2000)	19	27	3	-	10	-	-	15	-	3	-	-
Coşar ve ark (2006-2007)	-	51,7	28,5	17,8	-	-	-	35,7	-	39,2	10,7	-
Güven ve ark -2005	54	67	34	38	44			35	35	39	34	
Gonlugür ve ark -2003	58	-67	22		22	-	-	51		16	25	-58
Eyigör ve ark (2007-2008)	4	14	3	38	5	-	-	11	13	16	1	-
Kireççi ve ark -2008	16	12	14	-	-	-	-	15	-	19	3	8
Tunçoğlu ve ark (2007-2008)	17	60	15	-	28	16	-	32	48	28	5	-
Yücel ve ark -2005	43	45	39	39	-	-	-	61	44	39	15	-
Bu çalışma (2008-2009)	39	74	71	71	64	60	52	50	81	44	26	1

Am; amikasin, Az; aztreonam, Cf; siproflaksasin, Gn; gentamisin, İm; imipenem, Lv; levoflaksasin, Mr; meropenem, Pi; piperasillin, Pi+T; piperasillin+ tazobaktam, Sf; sefdazidim, Sp; sefepim.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda (Tablo 12) *P. aeruginosa*’nın aminoglikozid sınıfı antibiyotiklerden en yüksek direncin gentamisinde olduğu görülmektedir. Kanada’da 2007-2011 yılları arasında yapılan çalışmada gentamisine %14,9 ve amikasına %5,4 direnç bulunmuştur (Zhanel ve ark, 2013). İran’ da 2007 yılında gentamisine %83,6 ve amikasına %64,85 direnç görülmüştür (Saderi ve ark, 2008). Yaptığımız çalışmada gentamisine %39 ve amikasına %26 direnç bulundu. Dünya genelinde yapılan çalışmalardaki gentamisin direnci çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle uyumlu bulunmuştur.

Aminoglikozid ve farklı kombinasyonlarının aşırı kullanımı modifiye enzim üreten *P. aeruginosa* suşlarının seçilmesi ile direnç neden olmaktadır. Antibiyotikleri inaktive eden diğer enzimlerden farklı olarak aminoglikozidleri modifiye eden bu enzimler hücre içi enzimlerdir (Vakulenko ve Mobashery, 2003). Amikasin bu enzimlerin etkisine diğer aminoglikozidlerden daha dayanıklıdır. Bu enzimler dışında ilaç pompa sistemlerinden MexXY oluşan mutasyonlar; tetrasiklin, eritromisin ve gentamisin hücre içinde birikimini engelleyerek direnç neden olur. *P. aeruginosa* suşlarının farklı direnç mekanizmaları kullanmaları aminoglikozid sınıfı antibiyotiklerden gentamisin ve amikasin, farklı direnç tabloları oluşmasına neden olur (Grković ve ark, 2002).

Karbapenemler artmakta olan direnç oranlarına rağmen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalarda imipenem; Kore’de %26 (Lee ve ark, 2011), Yunanistan’da %21 (Tassios ve ark, 1998), İngiltere’de %8 (Livermore ve ark, 2008), Rusya’da %11 (Stratchounski ve ark, 1998) direnç bulunmuştur. Çalışmamızda imipenem %71 ve meropenem %60 direncin görülmesi karbapenemlere direncin ciddi boyutlara ulaştığını göstermektedir ve karbapenem direncini önlemeye yönelik programlara gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda aztreonam; Yunanistan’da %33 (Tassios ve ark, 1998), Tayvan’da %27 (Jean ve ark), Kore’de %28 (Lee ve ark, 2011) direnç bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda aztreonam; Dündar ve ark %50, Tunçoğlu ve ark %44,7 ve Yücel ve ark %35 direnç saptamıştır. Türkiye’de yapılan tek merkezli bu çalışmalarda aztreonam direncin seneler içinde yükseldiği görülmektedir. Çalışmamızda yıllar içinde aztreonam direncinde anlamlı bir fark görülmedi ve en yüksek aztreonam direnci çalışmamızda bulundu.

Tablo 12. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa* 'nın antibiyotik direnci

Antibiyotikler	Gn	Az	İm	Pi/T	Pi	Mr	Lv	Sf	Sp	Cp	Am	Tb
Tassios ve ark Yunanistan	47	33	21	-	-	-	-	65	-	31	35	37
Vlieghe ve ark Orta Afrika	71,8	-	6	-	53,7	-	-	32,2		15,5	9,8	50,8
Gutérrez ve ark İspanya	-	-	31,9	-	-	21,8	-	24,1	25	18,1	-	1,8
Zhanel ve ark Kanada	12,3	-	-	8	-	5,6	24,1	-	7,2	19,0	3,5	-
Lee ve ark Kore	29	28	26	24	30	23	-	23	24	-	19	28
Rhomberg ve ark USA	-	-	15,5	9,8	-	7,5	19,1	9,8	6,4	17,3	-	9,1
Livermore ve ark UK	4,7	-	8	1,9	-	-	-	1,4	-	17,9	-	-
Stratchounsk ve ark Rusya	74	-	11	36	39	-	-	8	-	42	11	-
Sader ve ark İran	83,6	-	38,2	-	67,9	-	-	74,2	-	49,2	64,8	-
Wong ve ark Çin	-	-	23,7	39,7	-	13,9	-	23,7	19,2	58,8	50	-
Bu çalışma	89	74	71	71	60	60	52	50	81	81	26	1

UK; İngiltere, USA; Amerika Birleşik Devletleri

Hastanelerde enfeksiyonların en sık görüldüğü bölüm YBÜ'dir. YBÜ'nde görülen enfeksiyonların çoğunluğu hastane kaynaklıdır. Ülkemizde 2007 yılında 8 hastanenin katıldığı bir çalışmada; 36 farklı YBÜ'nde yatan 198 hastanın 67'sinde enfeksiyon görülmüştür. Hastaların 50'sinde görülen enfeksiyonun YBÜ kaynaklı olduğu gösterilmiştir (Avcı ve ark, 2009). Denizli'de yapılan bir çalışmada laboratuvara gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 228 *P. aeruginosa* suşunun 40'ı YBÜ'nden ve 13'ü Pediatri Servisi'nden gönderilmiştir. Üç yıl içinde en çok *P. aeruginosa* izolatının YBÜ'nden geldiği bildirilmiştir (Saçar ve ark, 2012).

YBÜ'nde hastane patojeni mikroorganizmalar arasında en sık rastlanan etken *P. aeruginosa*'dır. USA'da 1993-2004 yıllarında yapılan çok merkezli çalışmada YBÜ'nde hastane enfeksiyonu görülen 74394 izolatın 16482'sinde *P. aeruginosa* görülmüştür. Yapılan çalışmada 10412 *P. aeruginosa* suşu solunum yollarından izole edilmiştir. Çalışmada 1993-2004 yılları arasında antibiyotik direnci bir bütün olarak incelendiğinde tobramisin, imipenem ve siproflaksasin direncinde artış görülürken seftazidim direncinin azaldığı görülmektedir (Lochart ve ark, 2007).

Çalışmamızda 2008-2009 yılları arasında YBÜ'den gelen *P. aeruginosa* izolatlarında aztreonam, imipenem ve siproflaksasinde anlamlı bir direnç artışı görüldü. Elde ettiğimiz veriler ve yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında genel olarak antibiyotik direncinin YBÜ'de yıllar içinde arttığı görüldü.

Tablo 13. Farklı çalışmalarda YBÜ'den gelen *P. aeruginosa* izolatlarının bazı antibiyotiklere direnci

Antibiyotikler	Gn	Az	İm	Pi+T	Pi	Mr	Lv	Sf	Sp	Cp	Am	Tb
Jean ve ark Tayvan (2009)	18	27	10	18	-	7	20	15	11	17	4	-
Lochart ve ark USA (2007)	-	18,5	14,9	13,7	15,9	-	-	4,6	13,6	27,4	3,5	13,5
Meyer ve ark Almanya (2003)	-	-	25,4	23,1	-	-	-	15,3	-	18	18	-
Özer ve ark Hatay (2008)	56	35	48	44	56	41	-	48	48	28	49	48
Çetin ve ark Isparta (2007)	91,9	-	67,6	67,6	-	-	-	67,6	-	91,9	94,6	-
Erdem ve ark İstanbul (2006)	-	-	23	23	-	-	-	71	-	57	33	-
Bu çalışma	89	69	49	57	37	26	54	40	83	43	40	0

Yapılan çalışmalarda (Dündar ve ark, 2009; Eyigör ve ark, 2009) *P. aeruginosa* izolatlarında yüksek florokinolon direnci görülmekte ancak yıllar içinde anlamlı bir direnç artışı gösterilmemektedir. Bu çalışmada florokinolon direnci hastanemiz genelinde yıllar içinde anlamlı bir artış göstermezken YBÜ'nde anlamlı bir direnç artışı göstermiştir.

Tayvan'da 15 hastanenin YBÜ'nde yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarında 2002 yılında %8 olan siproflaksasin direnci 2005 yılında %19 olarak bulunması anlamlı olarak kabul edilmiştir (Jean ve ark, 2009). Amerika Birleşik Devletleri geneli hastanelerin YBÜ'nden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında

yapılan çalışmada siproflaksasine 1990-1993 yıllarında %11 ve 2000 yılında %32 direnç gözlenmiştir. Bu çalışmada florokinolon direnci hastanemiz genelinde yıllar içinde anlamlı bir artış göstermezken YBÜ’nde anlamlı bir direnç artışı göstermiştir. Yıllar arasında görülen artışın toplumda çok fazla ve gereksiz siproflaksasin kullanımının YBÜ’nde direnç artışının nedeni olarak gösterilmiştir (Cook ve ark, 2008)

Uluslararası Hastane Enfeksiyonu Kontrol Konsorsiyum Raporu’nda (INICC) 2002-2007 yılları arasında hastanelerin YBÜ’nde yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa* izolatlarında en yüksek direnç siproflaksasinde (%52,4) görülmüştür (Rosenthal ve ark, 2008). Ülkemizde 2002-2005 tarihleri arasında 11 hastanenin 13 YBÜ’nde yapılan çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarında en yüksek direnç siproflaksasinde bulunmuştur (Leblebicioğlu ve ark, 2007).YBÜ’nden gelen izolatlarda yapılan bir çalışmada en yüksek direncin siproflaksasine ve levoflaksasine (%22) olarak gösterilmiştir (Lister ve ark, 2009).

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda MDR görülen *P. aeruginosa* suş sayısının arttığı gözlenmektedir. Direnç artışına neden olarak hareketli genetik elemanların direnci hızla yayması gösterilmektedir (Strateva ve Yardanov, 2009). Bunun yanında hastalara uygulanan uzun süreli tek antibiyotik tedavisi ve bilinçsizce uygulanan geniş spektrumlu antibiyotikler dirençli suşların seçilimine neden olmaktadır. MDR hastane kaynaklı pnömoni ve sepsisin en önemli nedenlerindendir. *P. aeruginosa* kaynaklı hastane salgınlarında MDR görülen suşlar en önemli etkindir (Tamma ve ark, 2012).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ’nde yapılan çalışmada 25 *P. aeruginosa* suşunun 11’inde MDR’ye rastlandığı bildirilmiştir (Özer ve ark, 2006). Kanada genelinde yapılan bir çalışmada (Zhanel ve ark, 2010) 373 *P. aeruginosa* suşunun 22’sinde MDR bildirilmiştir. Yapılan çalışmada MDR’ye sadece gram negatif bakterilerde rastlanmış ve en yüksek MDR oranı *P. aeruginosa* izolatlarında bildirilmiştir (Zhanel ve ark, 2010).

Amerika’da 1993-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada (Lockhart ve ark, 2007), MDR görülen *P. aeruginosa* suş sayısının yıllar içinde arttığı bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada MDR görülen *P. aeruginosa* suş sayısının yıllar içinde anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü.

Europen Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2009 sürveyans raporunda 8376 *P. aeruginosa* suşunda piperasilin+tazobaktam, seftazidim, fluorokinolon, aminoglikozid ve karbapenem ilaç gruplarından; bir veya daha fazlasına %33, üç veya daha fazlasına %16 ve beş ilaca direnç %5 olarak belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada YBÜ’den gelen 35 *P. aeruginosa* suşlarında %40 beş ilaca, %9 dört ilaca, %26 üç ilaca ve %14 iki ilaca direnç bulundu. Diğer çalışmalara göre bizim çalışmamızda YBÜ’de MDR oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Brezilya’da 16 hastanenin Pediatri Servisi’nde yapılan çalışmada *P. aeruginosa* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci seftazidimde gösterilmiştir. Yapılan çalışmada *P. aeruginosa*’nın karbapenemlere direnci %23 bulunmuş ve karbapenem direnci MDR ile ilişkilendirilmiştir. (Pereira ve ark, 2013).

Dursun Odabaşı Tıp Merkezi’nde yapılan bu çalışmada Pediatri, YBÜ, Göğüs Hastalıkları, Beyin Cerrahi, Genel Cerrahi, İntaniye ve Nöroloji servislerinden gelen trakeal aspirat örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının servislere göre dağılımı incelendiğinde farklı sonuçlar bulundu ve en yüksek sayısının Pediatri Servisi’nde olduğu bulundu.

Bu çalışmada trakeal aspirat örneklerinden izole ettiğimiz *P. aeruginosa* suşlarının; servisten servise hatta aynı serviste yıldan yıla antibiyotik direncinin değiştiği ortaya konulmuştur. Yine bu çalışmada bazı servislerde bazı antibiyotiklere yüksek direnç gözlenirken başka servislerde düşük direnç bulunmuştur. Bu da bize gelen örneklerin niteliğinin antibiyotik direncini etkilediğini göstermektedir

Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotiklere direncinin çalışmanın yapıldığı yıla, bölgeye, hastaneye ve servise göre değişkenlik gösterebileceği ortaya konulmuştur.

Sefepim, seftazidim, piperasilin+tazobaktam, piperasilin, gentamisin, aztroenam, imipenem, meropenem, levoflaksasin, siproflaksasin, amikasin ve tobramisin trakeal aspirat örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarına karşı direncinin araştırıldığı bu çalışmada, *P. aeruginosa* suşlarına karşı en etkili antibiyotığın amikasin ve tobramisin olduğu saptanmıştır. Bu durum 40 yıldır tedavide kullanılmakta olan bu antibiyotiklerin, gelecekte de yeni gelişen antibiyotiklerin yanında tedavideki yerini koruyacağını göstermektedir.

Hastanemiz klinik örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşları β -laktam, monobaktam ve aminoglikozidlerden gentamisine direnç oranı yüksektir. Bu enfeksiyonların ampirik tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotikler karbapenemler ve kinolonlardır. Ancak direnç oranının bu kadar yüksek oluşunun tedavi başarısızlığını beraberinde getireceği açıktır. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testlerinin zamanında ve doğru şekilde yapıp yorumlanması tedavinin başarısı açısından önemlidir.

Sonuç olarak çalışmamızda hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole ettiğimiz *P. aeruginosa* suşlarında ülke geneli ve tüm dünyada olduğu gibi yüksek oranda antibiyotik direnç ve çoklu ilaç direnci gözlenmektedir. Dirence yol açan mekanizmaların bilinmesi ve yayılımının önlenmesi önemlidir. Akılcı antibiyotik kullanım politikaları belirleyip, belirlenen kurallara sıkı uyum sağlamak zorunludur. Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyenlere yol göstermesi açısından yararlıdır.

.

ÖZET

Kara M, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarına servislerden gelen trakeal aspirat örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnci ve direncin yıllar içinde değişimi. Yüzüncü Yıl Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarına servislerden gelen trakeal aspirat örneklerinden hastane enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnci ve bu direncin yıllar içinde değişimini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışma, 2008 Ocak-2009 Eylül tarihleri arasında yatan hastalardan alınan trakeal aspirat örneklerinden izole edilen 140 *P. aeruginosa* suşunda yapıldı. *P. aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları değerlendirildiğinde; sefepim %81, gentamisin %79 ve aztreonam (%74) iken; amikasin %26 ve tobramisin %1 olarak saptanmıştır. *P. aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı dirençleri değerlendirildiğinde; piperasilin ve piperasilin+tazobaktam, YBÜ'de aztreonam, imipenem ve siproflaksasin, Pediatri Servisin'de amikasin 2008 ve 2009 yıllarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). 140 *P. aeruginosa* izolatında MDR görülme oranları ve en az 3 farklı sınıftan antibiyotiklere direnç birliktelikleri incelendiğinde 91 izolat MDR *P. aeruginosa* izolatı olarak tanımlanmıştır.

Keywords: Hastane enfeksiyonu, *P. aeruginosa*, antibiyotik direnci, MDR.

ABSTRACT

Antibiotic resistance and the change of resistance through the years of *Pseudomonas aeruginosa* strains which are isolated from tracheal aspirates in Microbiology Laboratory of YYÜ Dursun Odabaş Medical Centre. The aim of the study is, determine the antibiotic resistance and the change of resistance through the years of *P. aeruginosa* strains which are cause of nosocomial infections and isolated from tracheal aspirates. In this study 140 *P. aeruginosa* strains isolated from tracheal aspirates of inpatients, between January 2008 and September 2009 are evaluated. When resistance of *P. aeruginosa* strains against various antibiotics was examined, was seen that the antibiotics that they were most resistance against were cefepime (%81), gentamicin (%79) and aztreonam (%74), while antibiotics that they were least resistance against were tobramycin (%1) and amikacin (%26). When resistance of *P. aeruginosa* strains against various antibiotics was examined, statistically significant differences were found against piperacillin and piperacillin+tazobactam, in the intensive care unit aztreonam, in pediatric services amikacin for the years 2008 and 2009 ($P<0,05$). Ninety one of the 140 isolates were MDR *P. aeruginosa* according to co-resistance of at least three different class of antibiotics.

Keywords: Nosocomial infections, *P. aeruginosa*, antibiotic resistance, MDR.

KAYNAKLAR

- Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S (2002). Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 16, 1, 1-3.
- Avcı M, Özgenç O, Kaptan F, Tünger Ö, Saçar S, Akgül A, Çağlar F, Kıdak L (2009). Ege Bölgesi hastaneleri yoğun bakım üniteleri enfeksiyonları: kesitsel araştırma. *İnfeksiyon Dergisi*, 23(4), 157-161.
- Bilgehan H. (2000). Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri enfeksiyonları, 10. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir.
- Bilgehan H. (2004). Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 4. Baskı, Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, İzmir.
- Bradford P (2001). Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14, 4, 933-951.
- Chopra I, Roberts M (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65, 2, 232-260.
- Cook PD, Das TD, Gooch M, Catrou PG (2008). Effect of a program reduce hospital ciprofloxacin use an nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to quinolones and other antimicrobial agents. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 29, 8, 716-722.
- Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M (2007). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 14, 2, 69-73.
- Dündar D, Tamer GS (2009). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: üç yıllık değerlendirme. *Ankem Dergisi*, 23, 1, 17-21.
- El Solh AA, Alhağhusain A (2009). Update an the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64, 229-238.
- Emori TG, Gaynes RP (1993). An overview of the nosocomial infections including the role of the microbiology laboratory. *Clinical Microbiology Reviews*, 6, 4, 428-442.
- Eoropen Centre for Disease Prevention and Control (2010). Antimicrobial resistance surveillance in Europa 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stocholm: ECDS, 13-187.

Gonlugür U, Bakici M. Z, Ozdemir L, Akkurt I, Icagasioğlu S, Gultekin F (2003). Retrospective analysis of antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Turkish University Hospital. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2,5.

Erdem İ, Ozgultekin A, İnan AS, Dincer E, Turan G, Ceran N, Engin DO, Akçay SS, Akgün N, Göktaş P (2008). Incidence, etiology and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in İstanbul, Turkey. *Japanese Journal Infectious Diseases*, 61, 339-342.

Erdoğan H, Neşe İ, Nazik H, Öngen B, Gürlü N (2004). Çocuklarda alt solunum yollarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci. *Ankara Dergisi*, 18, 1, 12-18.

Eyigör M, Telli M, Tiriyaki Y, Okulu Y, Aydın N (2009). Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankara Dergisi*, 23, 3, 101-105.

Falagas ME, Kopterides P (2006). Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *Journal of Hospital Infection*, 64, 7-15.

Fernandez L, Hancock REW (2012). Adaptive and mutational resistance; role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25, 4, 661-681.

Franklin MJ, Nivens DE, Weadge JT, Howell PL (2011). Biosynthesis of the *Pseudomonas aeruginosa* extracellular polysaccharides, alginate, Pel and Psl. *Cellular and Infection Microbiology*, 2, 1-13.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988). CDC definitions for nosocomial infections. *American Journal of Infection Control*, 16, 128-140.

Gellatly SL, Hancock REW (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*, 67, 159-173.

Govan JRW, Deretic V (1996). Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *American Society for Microbiology*, 60, 3, 539-574.

Grkovich S, Brown MH, Skurray RA (2002). Regulation of bacterial drug export system. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 66, 4, 671-701.

Gutiérrez O, Juan C, Pérez JL, Oliver A (2004). Lack of association between hypermutation and antibiotic resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48, 9, 3523-3575.

Gür D, Gülay Z, Akan ÖA, Aktaş Z, Kayacan ÇB, Çakıcı Ö, Eraç B, Gültekin M, Ögünç D, Söyletir G, Ünal N, Uysal S (2008). Türkiye’de hastane izolatu gram negative bakterilerde yeni β -laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HİTİT surveyansının sonuçları. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 42, 537-544.

Gür D, Özlem A, Köksal İ, Başustaoğlu A, Gülay Z, İnanç Yaylalı D, Bal Ç, Özinel MA, Söyletir G, Sümerkan B (2006). Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler. 7.Antibiyotik Kemoterapi Günleri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, Yayın No:54, İstanbul.

Handerson IR, Nataro JP (2001). Virulence functions of autotransporter proteins. *Infection and Immunity*, 69, 3, 1231-123.

Harmsen M, Yang L, Pamp SJ, Nielsen-Tolker T (2010). An update an *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation, tolerance and dipersal. *FEMS Immunol Medicine Microbiol*, 59, 253-268.

Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, Chang HT, Chou MY, Chen IS, Wang JH, Lin CF, Shyr JM, Ko WC, Wu JJ, Liu YC, Huong WK, Teng LJ, Liv CY (2009). Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among no-fermentative gram-negative bacteria in intensive care units in Taiwan: SMART programme data 2005. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33, 266-271.

Güven Ö, Ünver D, Özdemir S, Gönüllü N, Küçükbaşmacı Ö, Altaş K (2008). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları ve beta-laktamaz direnç fenotipleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 38 (3-4), 112-116.

King JD, Kocincova D, Westman EL, Lam JS (2009). Lipopolisaccharide biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Innate Immunity*, 15, 5, 261-312.

Kireççi E, Sevinç İ (2008). Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 22, 4, 209-212.

Lau GW, Hassett DJ, Ran H, Kong F (2004). The role of pyocyanin in *Pseudomonas Aeruginosa* infection. *TRENDS in Molecular Medicine*, 10, 12, 600-605.

Laverty G, Gorman SD, Gilmore BF (2014). Biomolecular mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* biofilm formation. *Pathogens*, 3, 596-632.

Leblebicioğlu H, Rosental VD, Arıkan ÖA, Özgültekin A, Yalçın AN, Köksal I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S, the Turkish Branch Of INICC (2007). Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Journal Of Hospital Infection*, 65, 251-257.

Lee K, Kim MN, Hanhg HL, Kang JO, Shin JH, Park YJ, Yong D, Jeang SH, Chang Y and The KONSAR Group (2011). Further increases in carbapenem, amikacin and fluoroquinolone resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. *Yonsei Medicine Journal*, 52, 5, 793-802.

Lewy SB, Marshall B (2004). Antibacterial resistance Worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine Supplement*, 10, 12, 122-127.

Lister PD, Wolter DJ, Hansen ND (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 22, 4, 582-610.

Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M and Reynolds R (2008). Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland 2001-06. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62, 2, 55-63.

Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, Gallogher G, Riedel S, Drekema DJ, Quinn JP and Doern GU (2007). Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *Journal Of Clinical Microbiology*, 45, 10, 3352-3359.

Magarikos AP, Sirinivasan A, Carey RB, Falagas ME, Giske CG, Harbarths S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatsopoulos A, Weber JT, Monnet DL (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18, 268-281.

Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delwallez M, Eldere JV, Glupczynski Y, Laethem YV, Jacobs F, Lebecque P, Malfroot A, Tulkens PM, Bambeke FV (2007). *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 13, 560-578.

Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeller P, Daschner FD (2003). Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in Germany intensive care units (SARI). *Infection*, 31, 208-215.

Middebrook JL, Dorland RB (1984). Bacterial toxins: cellular mechanisms of action. *American Society for Microbiology*, 48, 3, 199-221.

Murray BR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (2009). Manual Of Clinical Microbiology, (Çev. Ed.) Başustaoglu A, 9. Basım, Atlas Kitapçılık, Ankara.

Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP (2008). The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. *Pharmacotherapy*, 28, 2, 235-249.

Özer B, Tatman-Otkun M, Memiş D, Otkun M (2006). Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı. *İnfeksiyon Dergisi*, 20, 3, 165-170.

Öztürk R, Şardan Çetinkaya Y, Kurtoğlu D (2011). Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi: Türkiye deneyimi. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, 825, 14-128.

Paterson DL, Bonomo RA (2005). Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18, 4, 657-686.

Pereira CAPP, Marra AR, Camargo LFA, Pignatori ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS, Ribeiro J, Griaio E, Correa L, Guerra C, Gernairo I, Birites C, Reis M, Souza MA, Tranches R, Barata CU, Endmand MB, Brazilian SCOPE Study Group (2013). Nosocomial bloodstream infection in brazilian pediatric patients; microbiology, epidemiology and clinical features, *Plos One Journal*, 8, 7, 1-6.

Poole K (2004). Efflux-mediated multiresistance in gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Infectious Diseases*, 10, 12-16.

Poole K (2005). Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56, 230-51

Queenan AM, Bush K (2007). Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 20, 3, 440-458.

Rasamiravaka T, Labtami Q, Duez P, El Jaziri M (2014). The formation of by *Pseudomonas aeruginosa*: a review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms. *BioMed Research International*, 759348, 1-17.

Rhomberg PR, Jones RN (2009). Summary trends for meropenem yearly susceptibility test information collection program: A 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 65, 414-426.

Rosental VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, Leblebicioğlu H, Khader İA, Novales MGM, Berba R, Wang FMR, Barkat A, Pino OR, Duenas L, Mitrev Z, Bijie H, Gurskis U, Kanj SS, Mapp T, Hidalgo RF, Siritt MEG, Jaballah NB, Raka L, Gikas A, Ahmed A, Thu LTA and INICC Members (2010). International nosocomial infection control consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *American Journal Infection Control*, 38, 95-106.

Saçar S, Asan A, Cenger DH, Cevahir N, Çaylak SD, Turgut H (2012). Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre değişimi. *Nobel Medicus*, 8, 2, 81-84.

Saderi H, Karimi Z, Oliwia P, Bahar MA, Rad SMBA (2008). Phenotypic detection of metallo-beta lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burned patients. *Iranian Journal of Pathology*, 3, 1, 20-24.

Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH (1993). Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *American Society for Microbiology*, 57, 1, 138-163.

Stratchounski LS and the NPRS Study Group (1998). Antimicrobial resistance patterns among aerobic gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units: Result of a multicenter study in Russia. *Clinical Microbiology and Infection*, 4, 497-507.

Strateva T, Yordanov D (2009). *Pseudomonas aeruginosa*-a phenomenon of the bacterial resistance. *Journal of the Medical Microbiology*, 58, 1133-1148.

Sydnor ERM, Perl TM (2011). Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clinical Microbiology Reviews*, 24, 1, 141-173.

Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL (2012). Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 25, 3, 450-470.

Tassios PT, Gennimata W, Maniatis AN, Fock C and the Greek *Pseudomonas aeruginosa* Study Group (1998). Emergence of multidrug resistance in ubiquitous and dominant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O:11. *Journal of Clinical Microbiology*, 36, 4, 897-901.

Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y (2009). Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Dergisi*, 23, 2, 54-58.

Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö (1999). Temel Ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara.

Vakulenko SB, Mobashery S (2003). Versality of Aminoglycosides and prospects for their future. *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 3, 430-450.

Vlieghe E, Phoba MF, Tamfun JJM, Jacobs J (2009). Antibiotics resistance among bacterial pathogens in Central Africa; a review of the published literature between 1955 and 2008. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34, 295-303.

Wang H, Chen M, Ni Y, Liu Y, Sun H, Yu Y, Yu X, Mei Y, Liu M, Sun Z, Chu Y, Hu Z, Huang X (2010). Antimicrobial resistance among clinical isolates from the Chinese meropenem surveillance study (CMSS), 2003-2008. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35, 227-234.

Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (2008). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Basım, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.

Wilson JW, Schurr MJ, LeBlanc CL, Ramamurthy R, Buchaman KL, Nicersen CA (2002). Mechanisms of bacterial pathogenicity. *Postgraduate Medical Journal*, 78, 216-224.

Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (2006). Coneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology, 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore.

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

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

Zgurskaya HI, Nicaido H (2000). Multidrug resistance mechanisms: drug efflux across two membranes. *Molecular Microbiology*, 37, 2, 219-225.

Zhanel GG, DeCorby M, Adam H, Mulvey MR, McCrochen M, Lagacé-Wiens P, Nichol KA, Wierzbowski A, Baudry PJ, Tailor F, Karlowsky JA, Walkty K, Schweizer F, Johnson J, Hoban DJ (2010). Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian ward surveillance study (CANWARD 2008). *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 15, 11, 4684-4693.

ÖZGEÇMİŞ

Konya Ereğli’de 10.02.1981 tarihinde doğdu. 2000 yılında Konya Atatürk Sağlık Meslek Lisesi Tıbbi Laboratuvar Bölümünü bitirdi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Bölümü’nden 2003 yılında mezun oldu. 2007 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nü kazandı. 2010 yılında üniversiteden mezun oldu. 2010 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans programına başladı. Halen bu programa devam etmektedir.