

HASTANE İNFEKSİYONU ETKENİ OLAN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ YILLARA GÖRE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Nevin İNCE¹, Mehmet Faruk GEYİK¹, Davut ÖZDEMİR¹, Şükrü ÖKSÜZ², Ayşe DANIŞ³

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komite Hemşiresi, DÜZCE

ÖZET

Hastane enfeksiyonları günümüzde morbidite, mortalite ve maliyetteki artış nedeniyle önlem alınması ve gerekli politikaların düzenlenmesi gereken önemli bir sağlık sorunudur. Bu enfeksiyonların % 10-25'inden *Pseudomonas aeruginosa* etken olarak izole edilmektedir.

Bu çalışmada 2011 ve 2013 yılları arasında hastane enfeksiyonu olarak izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları ve yıllar içindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Suşlar en fazla solunum yolu örneklerinden (n=152), en az sayıda ise kateter örneklerinden yapılan kültürlerden (n=9) üretilmiştir. Örneklerin klinik bölümlere göre dağılımlarına bakıldığında en fazla sayıda suş dahiliye yoğun bakım ünitesindeki hasta örneklerinden yapılan kültürlerden izole edilmiştir. Yıllara göre *P.aeruginosa*'nın antibiyotik direnç durumuna bakıldığında 2011 yılında, 2012 ve 2013'e göre direnç oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. İmipenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam antibiyotiklerine karşı direnç oranlarında yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Amikasin, gentamisin, meropenem, kolistin, piperasilin, sefepim, levofloksasin ve seftazidim için ise yıllar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *P.aeruginosa* suşlarına genel olarak bakıldığında en düşük direnç oranı % 9.8 ile kolistine, en yüksek direnç oranı ise % 55.9 ile meropeneme karşı saptanmıştır.

Sonuç olarak elde edilen veriler ışığında, hastanemizde *P.aeruginosa* ile oluşan enfeksiyonların ampirik tedavisinde imipenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam antibiyotiklerinin yıllar içerisindeki direncinde anlamlı artış nedeniyle kullanımında dikkatli olunmalıdır. Antibiyotik direnç profillerinin güncellenmesi antipseudomonal tedavi politikalarında düzenleme yapılmasına olanak sağlaması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, hastane enfeksiyonları, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

A Comparison of the Antibiotic Susceptibility Rates of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Causing Hospital-Acquired Infections According to Years

Today, hospital-acquired infections are important health problems that need to be handled by taking precautions and developing necessary policies due to the increase in morbidity, mortality and cost. 10-25 % of the hospital-acquired infections are caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

This study investigates the changes in antibiotic susceptibility rates of *P.aeruginosa* strains isolated from hospital-acquired infections between 2011 and 2013. The isolation rate was highest in cultures taken from the respiratory tract (n=152) and lowest in the cultures taken from catheters (n=9). When the samples were analyzed according to clinical departments, highest number of strains were isolated from cultures of the patients in the medical intensive care unit. The antibiotic susceptibility rates of *P.aeruginosa* were lower in 2011 compared to 2012 and 2013. A statistically significant increase was detected for susceptibility rates of imipenem, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin and cefoperazone-sulbactam (p<0.05). Regarding amikacin, gentamicin, meropenem, colistin, piperacillin, cefepime, levofloxacin and ceftazidime, the difference between years was not statistically significant (p>0.05). An overall analysis of *P.aeruginosa* strains reveals that the lowest resistance rate was 9.8 % to colistin and the highest resistance rate was 55.9 % to meropenem.

As a result of the obtained data we have to be careful empiric treatment of *P.aeruginosa* infections due to the significant increasing imipenem, piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin and cefoperazone/sulbactam resistance in our hospital. It's important to update antibiotic resistance profiles for allowing the possibilities to set antipseudomonal treatment policies.

Keywords: antibiotic susceptibility, hospital infections, *Pseudomonas aeruginosa*

İletişim adresi: Nevin İnce. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp Yerleşkesi, DÜZCE
Tel: (0380) 542 13 90/5963
e-posta: drnevince@hotmail.com
Alındığı tarih: 11.06.2014, Yayına kabul: 19.09.2014

GİRİŞ

Hastane infeksiyonları, hem dünyada hem de ülkemizde morbidite, mortalite ve ekonomik yükte artışa yol açması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. *Pseudomonas aeruginosa* en sık karşılaşılan hastane infeksiyonu etkenlerinden biridir⁽²⁾. *Pseudomonas* türleri doğada ve hastanelerde yaygın olarak bulunurlar. Gram negatif, aerop, nonfermentatif, oksidaz pozitif çomak olan *Pseudomonas* türleri son yıllarda, birden fazla antibiyotik grubuna dirençli olmaları nedeniyle tedavide önemli sorunlar oluşturmaktadırlar^(8,19).

P.aeruginosa ile gelişen infeksiyonlara hastanelerin yoğun bakım üniteleri, kemoterapi uygulanan birimler, yanık üniteleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan bölümler ve invazif işlemin yaygın yapıldığı cerrahi bölümlerde daha sık rastlanmaktadır. Neden olduğu infeksiyonlar, birimler arasında farklılık göstermekle birlikte hastane kaynaklı veya ventilatör ilişkili pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu, bakteriyemi, kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu ve üriner sistem infeksiyonudur⁽¹⁰⁾.

Yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarının duyarlılık oranları, çeşitli ülkelerde ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir⁽¹²⁾. Antimikrobiyal ilaçların duyarlılıkları aynı hastanenin farklı bölgelerinde ve zamanla bile değişebilmektedir⁽¹⁴⁾. Her bölgenin antibiyotik duyarlılık oranlarının bilinmesi ampirik tedavide yol gösterici olması açısından önemlidir. Bu çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2011-2013 yılları arasında yatarak tedavi gören hastalardan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının direnç oranlarını belirlemek, yıllar arasındaki değişimi ortaya koymak ve elde edilen veriler ışığında antibiyotik kullanım politikalarını oluşturmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2011-2013 yılları arasında 24'ü erişkin yoğun bakım yatak kapasiteli ve toplam 350 yataklı olan Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapıldı.

Farklı bölümlerde yatan hastalardan A.B.D. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (U. S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) kriterlerine göre hastane infeksiyonu tanısı alan hastaların klinik örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşları ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı hastadan izole edilen benzer antibiyotik duyarlılık profiline sahip olan izolatlardan bir tanesi çalışmaya alınmıştır. Bölümlerden gönderilen klinik örnekler % 5 kanlı agar, Eosin Methylene Blue agar, çukulata agar (HiMedia, India) ve kan örnekleri ise Bactec 9050 otomatik kan kültürü (Becton Dickinson, USA) besiyerlerine ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize VITEK2 (bioMérieux, Fransa) sistemi ile belirlenmiştir. Antibiyogram sonuçları, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre yorumlanmıştır⁽³⁾. Çalışmada değerlendirilen antibiyotikler amikasin, gentamisin, meropenem, imipenem, kolistin, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim, siprofloksasin, sefoperazon-sulbaktam ve levofloksasindir.

İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı (SPSS, Chicago, IL, USA, versiyon 11.5) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare (Fisher's exact) testi kullanılmıştır. Kullanılan testler için p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada 2011-2013 yılları arasında hastane infeksiyonu tanısı alan hastaların çeşitli klinik örneklerinden üretilen 309 *P.aeruginosa* suşu incelenmiştir. Suşların izole edildiği klinik örneklerin % 49.1'i (n: 152) solunum yolu, % 22.6'sı (n: 70) yumuşak doku, % 20'si (n: 62) idrar, % 5.1'i (n: 16) kan ve % 2.9'u (n: 9) kateterden alınan örneklerden elde edilmiştir (Tablo 1). En fazla sayıda *P.aeruginosa* suşu solunum yolundan alınan örneklerden üretilmiştir. Bunu ikinci sıklıkta yumuşak doku örnekleri izlemiştir. En

az sayıda suş, kateterden alınan kültürlerde üretilmiştir. İzole edilen örnekler en fazla dahiliye yoğun bakım ünitesindeki hastalardan alınan örneklerden elde edilmiştir. *P.aeruginosa* üretilen hastaların servislere göre dağılımları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının izole edildikleri örnekler göre dağılımı.

Örnek	n (%)
Solunum yolu*	152 (49.1)
Yumuşak doku**	70 (22.6)
İdrar	62 (20.0)
Kan	16 (5.1)
Kateter	9 (2.9)
Toplam	309

*Balgam, derin trakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj

**Dekübit, derin doku, cerrahi yara, apse

Tablo 2. *P.aeruginosa* üretilen hastaların kliniklere göre dağılımları.

Klinik	Sayı
Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi	90
Cerrahi klinikler	75
Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi	60
Dahili klinikler	56
Pediyatri ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	6
Diğer*	22
Toplam	309

*Beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi, koroner yoğun bakım ünitesi

Çalışılan *P.aeruginosa* suşlarının 2011-2013 yılları arasındaki antibiyotiklere karşı direnç değişimleri Tablo 3'te verilmiştir. Yıllara göre bakıldığında 2011 yılındaki *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının 2012 ve 2013'e kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 3. *P. aeruginosa* suşlarında yıllara göre antibiyotik direnç oranları [dirençli suş sayısı/ çalışılan suş sayısı (%)].

Antibiyotik/yıl	2011 (n:108)	2012 (n:95)	2013 (n:106)	Toplam (n:309)
Amikasin*	6/94 (6)	9/91 (10)	14/93 (15)	29/278 (10)
Gentamisin*	19/62 (31)	29/93 (31)	32/100 (32)	80/255 (31)
İmipenem‡	19/103 (18)	62/84 (74)	54/94 (57)	135/281 (48)
Meropenem*	-	19/32 (59)	14/27 (52)	33/59 (56)
Kolistin*	1/6 (17)	2/29 (7)	3/26 (12)	6/61 (10)
Piperasilin*	30/106 (28)	37/89 (42)	38/98 (39)	105/293 (36)
Piperasilin-tazobaktam†	18/106 (17)	33/85 (39)	37/92 (40)	88/283 (31)
Sefepim*	54/103 (52)	49/83 (59)	52/98 (53)	155/284 (55)
Seftazidim *	28/105 (27)	32/91 (35)	30/98 (31)	90/294 (31)
Siprofloksasint	23/107 (21)	35/89 (39)	34/93 (37)	92/289 (32)
Sefoperazon-sulbaktam†	35/104 (34)	42/86 (49)	28/86 (33)	105/276 (37)
Levofloksasin*	-	25/46 (54)	31/56 (55)	56/102 (55)

Ki-Kare (Fisher's exact) testi: * $p>0.05$, ‡ $p<0.0001$, † $p<0.05$

Amikasin, gentamisin, meropenem, kolistin, piperasilin, sefepim, levofloksasin ve seftazidime karşı 2011-2013 yılları arasındaki veriler değerlendirildiğinde direncin giderek arttığı gözlenmiş ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). İmipenem, sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasine karşı direnç oranlarında ise yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir direnç artışı saptanmıştır ($p<0.05$). İzole edilen suşlar toplam olarak değerlendirildiğinde en düşük direnç oranı % 9.8 ile kolistine, en yüksek direnç oranı % 55.9 ile meropeneme karşı olarak belirlenmiştir. Tüm antibiyotiklere karşı direnç artışının 2012 yılında diğer yıllara göre daha yüksek oranda olduğu göze çarpmaktadır. Amikasin ve gentamisine karşı direnç oranlarına bakıldığında, amikasin direncinin gentamisine oranla daha düşük olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Hastane infeksiyonu, hastaneye yatışta inkübasyon döneminde olmayan, yatışın 48 saat sonrasında veya taburculuktan sonraki 10 gün içinde gelişen infeksiyonlar olarak tanımlanır. Yoğun bakım ünitelerinde görülme sıklığı daha yüksek olmakla birlikte hastanede yatan hastalarda % 5-10 oranında hastane infeksiyonu gelişmektedir⁽²²⁾. Gelişen hastane infeksiyonlarının % 10-25'inden *P.aeruginosa* sorumlu tutulmaktadır^(2,10). Yatan hastaların aksilla, kulak ve perine bölgesi gibi vücutlarının çeşitli bölgele-

rinde kolonize olan *P.aeruginosa*, özellikle nemli ortamlarda kolayca üreyebilme yeteneğine sahiptir⁽⁶⁾. Bakterinin bu özelliklerinin yanısıra birçok antibiyotiğe doğal dirençli olması ve antimikrobiyal kullanımı sırasında direnç geliştirebilme yeteneği sayesinde tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Bu dirençten sorumlu olan mekanizmalar antibiyotiğe karşı bakteriyel dış membranda geçirgenliğin azalması, enzim ile inaktivasyon ve aktif pompa sistemi ile dışarı atılmasıdır^(8,19).

P.aeruginosa ile gelişen infeksiyonların tedavisinde karbapenemler, sefalosporinler, antipsödomonal penisilinler ve kinolon grubu antibiyotikler sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır. Aminoglikozitler, *Pseudomonas* suşları ile gelişen infeksiyonlarda kombinasyon tedavisinde önerilen fakat tek başlarına kullanılmaları tercih edilmeyen antibiyotiklerdendir⁽¹⁸⁾. *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının yapıldığı ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda amikasin direnci % 12-44 arasında bulunmuştur^(15,16). Bu çalışmadaki amikasin direnci (% 10) diğer çalışmalardaki direnç oranından daha düşük olarak saptanmıştır. Gentamisin direncine bakıldığında ise, tüm yıllarda amikasin direncinden daha yüksek bir oranda olduğu görülmüştür. Her iki aminoglikozit grubu antibiyotiğin yıllar içindeki direnç değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Hastanemizde 2006 yılında servislere yatan hastalardan izole edilen etken veya kolonize kabul edilen *P.aeruginosa* suşları ile yapılan bir çalışmada amikasin ve gentamisin direnci sırasıyla % 26 ve 42 olarak bulunmuş olup çalışmamızdan daha yüksek bir oranda olduğu görülmüştür⁽²⁴⁾. Bu farklılığın 2011-2013 yılları arasında aminoglikozidlerin tüketiminde azalmaya bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

Karbapenemler *P.aeruginosa* suşlarına karşı etkin beta-laktam grubu antibiyotikler olarak bilinmekte ancak giderek artan direnç oranları nedeniyle tedavide zorluk yaşanmaktadır. Özellikle yoğun bakım üniteleri gibi sık ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan bölümlerde karbapenem direnci % 59 gibi daha yüksek oranlarda görülmektedir⁽⁴⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda karbapenemlere karşı farklı

direnç oranları rapor edilmiştir. Türk Dağı ve ark.'nın⁽²³⁾ 2011 yılında Konya'da, 94 *P.aeruginosa* suşu ile yaptığı çalışmada imipenem direnci % 30 olarak bildirilmiştir. Gültepe ve ark.'nın⁽⁹⁾ 2014 yılında İstanbul'da 636 *P.aeruginosa* suşu ile yaptıkları çalışmada imipenem direnci % 33, meropenem direnci % 29 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada imipenem direncinin üç yıllık ortalama oranı % 48 olarak saptanmıştır. 2011 ve 2012 yılları arasında *P.aeruginosa* suşlarına karşı imipenem direnci artışı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0001$). Dirençteki bu değişim, 2012 yılında yoğun bakım ünitesinin yatak sayısının artırılmasına bağlı gelişen hastane infeksiyonları nedeniyle antibiyotik tüketimindeki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Meropenem direncine bakıldığında ortalama % 56 olarak bulunmuş ve yıllar arasındaki direnç değişiminin anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

P.aeruginosa suşlarına karşı kolistin duyarlılığının bakıldığı çeşitli çalışmalarda Türk Dağı ve ark.⁽²³⁾ duyarlılığı % 100 bulurken, Başkent Üniversitesinde 2006 yılındaki çalışmada duyarlılık % 89 olarak saptanmıştır⁽²¹⁾. Bu çalışmada % 10 direnç oranı ile kolistin duyarlılığı en fazla olan antibiyotiklerden biri olmuştur. Kolistin yıllar içindeki duyarlılık oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Fakat çalışmamızdaki kolistin için çalışılan suş sayısının az olması nedeniyle, daha fazla suş ile yapılacak çalışmalar sonucunda direncin daha doğru yorumlanabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarında piperasilin-tazobaktam direnç oranı % 11-69 arasında bulunmuştur^(4,5,7,11). Çalışmamızdaki % 31 olan direnç oranı, literatür verileri ile uyumlu olup, 2006 yılında aynı hastanede yapılan *P.aeruginosa* suşlarının piperasilin-tazobaktama karşı % 29 oranındaki direnç ile benzer olarak saptanmıştır⁽²⁴⁾. Piperasilin-tazobaktama karşı 2011 ve 2013 yılları arasındaki direnç farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Dirençteki bu artışın piperasilin-tazobaktam kullanımının sık olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

P.aeruginosa ile gelişen infeksiyonlarda tercih edilebilecek antibiyotiklerden birisi de antipsödomonal etkili sefalosporinlerden olan sefta-

zidimdir. Ülkemizde 1993-2014 yılları arasında yapılan çeşitli çalışmalarda direnç oranı % 23-47 arasında bulunmuştur^(1,9,13,15,24). Sef tazidim ile tedavi sırasında indüklenmiş beta laktamaz yapımı riski, göz ardı edilmemesi gereken bir konudur. Bu çalışmadaki direnç oranlarımız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Yıllar içindeki direnç değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Sefepim, üçüncü kuşak sefalosporinlerle karşılaştırıldığında daha stabil olması nedeniyle *P.aeruginosa* infeksiyonlarına karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarında sefepime karşı direnç % 13-87 arasında değişmektedir^(6,17). Bu çalışmada sefepim direnci % 55 olarak saptanmış olup yıllar arasında anlamlı bir direnç farklılığı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen diğer bir antibiyotik de sefoperazon-sulbaktamdır. Özdemir ve ark.⁽¹⁵⁾ 2008 yılında Selçuk Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada sefoperazon-sulbaktam direnç oranını % 32 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada sefoperazon-sulbaktam direnci % 37 olarak bulunmuş olup yıllar arasındaki direnç değişimi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Sefoperazon-sulbaktam direnç oranı diğer çalışmalardaki verilere benzer olarak bulunmuştur.

Siprofloksasin, florokinolon grubu antibiyotiklerden olup *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda siprofloksasin direnci % 16-56 arasında bulunmuştur^(6,15). Bu çalışmada *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasine karşı direnç oranı % 32 oranında saptanmıştır. 2011-2013 yılları içerisindeki değişime bakıldığında direnç oranında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı hastanede 2010 yılında yapılan bir başka çalışmada *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasin direnci % 14 oranında belirlenmiş olup, yıllar içinde dirençteki artış dikkat çekici olarak yorumlanmıştır⁽¹⁷⁾. Levofloksasin, kinolon grubu antibiyotiklerden olup bu çalışmadaki direnç oranı % 55 olarak bulunmuştur. 2012-2013 yılları arasındaki direnç farklılığı anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak hastane infeksiyonu etkeni

olarak *P.aeruginosa* hala önemini korumaktadır. *P.aeruginosa* suşlarına karşı artan oranda gelişen antibiyotik direnci nedeniyle morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerinde de artış görülmektedir. Antibiyotik direnç artışı nedeni olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık ve uzun süre kullanılması, yoğun bakımlarda ve servislerdeki hasta yoğunluğunun kapasiteyi zaman zaman aşması gibi nedenlerin direnç mekanizmalarına katkıda bulunan bir faktör olduğu düşünülmüştür. Antibiyotik direnç profilinin bölgeden bölgeye, hatta hastaneler arasında yıllar içerisinde değişebileceği unutulmamalıdır. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonların ampirik tedavisinde imipenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam kullanımında direnç artışı nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Her hastanenin antibakteriyel direnç oranlarındaki değişimlerinin belirlenmesi, infeksiyon kontrolü ve antibiyotik kullanım politikalarında güncelleme imkanı sağlaması açısından etkili olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Berktaş M, Güdücüoğlu H, Çıkman A, Parlak M, Yaman G. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesi, *Fırat Tıp Derg* 2011;16(3):125-8.
2. Blanc DS, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P. Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study, *Clin Microbiol Infect* 1998;4(5):242-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.1998.tb00051.x>
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement; CLSI Document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2013).
4. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde direnç sorunu, *Kocatepe Tıp Derg* 2004;5(2):17-21.
5. Ekinçioğlu P, Perçin D. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu, *Sağlık Bilimleri Derg* 2013;22(2):141-9.
6. Eyiğör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları,

- ANKEM Derg 2009;23(3):101-5.
7. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(7):2431-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.7.2431-2436.2004>
 8. Gerald BP, Reuben R. *Pseudomonas aeruginosa*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practise of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s.2835, Churchill Livingstone, New York (2010).
 9. Gültepe B, Iraz M, Ceylan A, Doymaz MZ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnci, *ANKEM Derg* 2014;28(1):32-6.
 10. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli gram negatif bakteriler, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2000;4(4):218-21.
 11. Güven Ö, Ünver D, Özdemir S, Gönüllü N, Küçükbasmaçlı Ö, Altaş K. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları ve beta-laktam direnç fenotipleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38(3-4):112-6.
 12. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(3):331-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.022>
 13. Karray H, Hammami A, Mahjoubi F, Bouaziz M, Damak J, Jeddi HM. In vitro study of the sensitivity to antibiotics of 213 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in an intensive care unit of Sfax Hospital, *Pathol Biol* 1993;41(4):307-12.
 14. Kuster SP, Ruef C, Zbinden R et al. Stratification of cumulative antibiograms in hospitals for hospital unit, specimen type, isolate sequence and duration of hospital stay, *J Antimicrob Chemother* 2008;62(6):1451-61.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn384>
 15. Özdemir M, Erayman İ, Türk Dağı H, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2009;23(3):122-6.
 16. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N. *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim, *ANKEM Derg* 2006;20(3):159-63.
 17. Öztürk CE, Albayrak HT, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları, *ANKEM Derg* 2010;24(3):117-23.
 18. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials, *Brit Med J* 2004;328(7441):668.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38028.520995.63>
 19. Pechere JC, Köhler T. Patterns and modes of beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Microbiol Infect* 1999;5(Suppl 1):S15-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.1999.tb00719.x>
 20. Şener AG, Atay T, Gülay Z, Türker M. Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin, amikasin, siprofloksasin-sefepim, seftazidim-amikasin, sefepim-amikasin kombinasyonlarının in-vitro sinerjistik etkinliklerinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2003;17(4):388-92.
 21. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.10.012>
 22. Töreci K. Hastane infeksiyonlarının tanımlanması, epidemiyolojisi ve ekonomik yönü, *ANKEM Derg* 1997;11(2):181-4.
 23. Türk Dağı H, Arslan U, Fındık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, *ANKEM Derg* 2011;25(2):107-10.
 24. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi, *ANKEM Derg* 2006;20(3):152-5.