

Pseudomonas aeruginosa Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları: Farklı Örnek Türlerinde Değerlendirme

Elçin Kal Çakmaklıoğulları ©
Cüneyt Kuru ©

Antimicrobial Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa Strains: Evaluation in Different Sample Types

ÖZ

Pseudomonas aeruginosa sıklıkla hastane infeksiyonlarına sebep olan fırsatçı bir patojendir. Birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençli olmaları ve sıklıkla kullanılan antibiyotiklere hızla direnç geliştirebilme yetenekleri *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir. Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarını yıllara ve örnek türlerine göre değerlendirerek bölgemiz için uygun ampirik tedavi seçeneklerini belirlemeyi amaçladık.

Nisan 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilen 631 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotik direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemi kullanılmıştır.

P.aeruginosa suşlarının en sık izole edildiği birim cerrahi yoğun bakım ünitesi (% 43) olmuştur. Suşlar en fazla solunum yolu örneklerinden (% 42) izole edilmiştir. Amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasin direnç oranları sırasıyla % 7, % 14, % 22, % 23, % 26, % 28, % 29 ve % 30 olarak saptanmıştır. Antibiyotik direnç oranlarında yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kan, apse yara, solunum yolu ve idrar örnek türlerine göre antibiyotik dirençleri karşılaştırılmıştır. Gentamisin direncinde kan, sefepim direncinde kan ve apse yara, piperasilin/tazobaktam direncinde ise kan ve solunum yolu örneklerinde diğer örnek gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$; $p=0.033$; $p=0.048$).

Sonuç olarak her hastanenin antibiyotik direnç oranlarının izlenmesi ampirik tedaviye yön vermek açısından gereklidir. *P.aeruginosa* infeksiyonlarında örnek gruplarına göre antibiyotik direncinin değişkenlik göstermesi ampirik tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: antibiyotik duyarlılığı, örnek türleri, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen that frequently causes hospital infections. Being naturally resistant to many antibiotics and their ability to rapidly develop resistance to frequently used antibiotics make the treatment of *P.aeruginosa* infections difficult. In this study, we aimed to evaluate the antibiotic resistance rates of *P.aeruginosa* strains isolated from various clinical samples according to years and sample types and to determine the appropriate empirical treatment options for our region.

The antibiotic resistance rates of 631 *P.aeruginosa* strains isolated from inpatients between April 2016 and December 2018 were investigated retrospectively. Automated system Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, USA) was used for identification and antibiotic susceptibility testing of bacteria.

P.aeruginosa strains were mostly isolated in surgical intensive care unit (43 %). Strains were mostly isolated from respiratory tract samples (42 %). The resistance rates of the strains to amikacin, gentamicin, imipenem, meropenem, ceftazidime, cefepime, piperacillin-tazobactam and ciprofloxacin have been found respectively as 7 %, 14 %, 22 %, 23 %, 26 %, 28 %, 29 % and 30%. There was no statistically significant difference in antibiotic resistance rates over the years. Antibiotic resistance of blood, abscess wound, respiratory and urine specimens were compared. A statistically significant difference was found in gentamicin resistance in blood samples, cefepime resistance in blood and abscess wound samples, piperacillin/tazobactam resistance in blood and respiratory samples compared to other sample groups ($p=0.002$; $p=0.033$; $p=0.048$).

As a result, monitoring the antibiotic resistance rates of each hospital is necessary to guide empirical treatment. Variation of antibiotic resistance according to sample groups in *P.aeruginosa* infections should be considered in the selection of empirical treatment.

Keywords: antibiotic susceptibility, clinical specimens, *Pseudomonas aeruginosa*

Alındığı tarih: 20.03.2019

Kabul tarihi: 28.05.2019

Yayın tarihi: 30.08.2019

Elçin Kal Çakmaklıoğulları

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Karabük - Türkiye

✉ drelcinkal@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-2497-207X

C. Kuru 0000-0002-8055-0891
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Karabük - Türkiye

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa özellikle bağışıklık sistemi zayıf hastalarda ciddi infeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojendir. İntravenöz veya üriner kateter kullanımı, endotrakeal tüp ve benzer invaziv tıbbi uygulamalar *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonları tetikleyen faktörlerdendir⁽⁴⁾. Bu nedenle nozokomiyal infeksiyonların önemli etkenlerinden biri sayılmaktadır⁽⁶⁾. *P.aeruginosa* solunum sistemi, üriner sistem, dolaşım sistemi, dış kulak yolu, göz ve yara infeksiyonlarına neden olabilmektedir^(20,23).

Antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aminoglikozidler ve kinolonlar *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir. Ne var ki birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençli olmaları ve tedavide kullanılan antibiyotiklere de hızla direnç geliştirebilme yetenekleri *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir⁽⁶⁾. Bölgedeki suşların antibiyotiklere duyarlılık oranlarının izlenmesi ampirik tedavi seçiminde önemli katkılar sağlayacaktır.

Çalışmamızda laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını retrospektif olarak incelenmesi, bölgemizde antibiyotik direnç profilinin saptanması ve ampirik tedavi başlangıçlarında literatüre ışık tutulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalardan gönderilen örneklerde saptanan *P.aeruginosa* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatlar, üremenin saptandığı örneğe göre kan, solunum yolu (Balgam, bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirat), apse-yara ve idrar olarak gruplanmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak incelenmiş, antibiyotik direnç oranları yıllara ve örnek gruplarına göre ayrı ayrı belirlenmiştir.

İdrar örnekleri % 5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, ABD) ve Eosine Methylene Blue (EMB) agara (Becton Dickinson, ABD); solunum ve apse yara örnekleri % 5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolatamsı agara 0.01 ml hacmindeki özelerle ekilmiştir. Kan örnekleri uygun şişelere ekilerek BACTEC 9050 otomatik kan kültürü sisteminde (Becton Dickinson, ABD) değerlendirilmiş, üreme saptanan şişelerden % 5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolatamsı agara pasajları yapılmıştır. Plaklar 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir⁽²²⁾.

Antibiyotik dirençleri arasında yıllara ve örnek türlerine göre anlamlı bir farkın olup olmadığı ki-kare testi ile değerlendirilmiş, % 95 güven aralığında, p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma için Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.5462 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza yatan hastalardan izole edilen 631 *P.aeruginosa* suşu dahil edilmiştir. Bunların 265'i solunum yolu, 136'sı kan, 116'sı idrar ve 114'ü apse-yara örneklerinden oluşmaktadır. En sık *P.aeruginosa* üremesinin solunum yolu örneklerinde (% 42) olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının izole edildikleri örneklere göre dağılımları.

	n	%
Solunum yolu*	265	42
İdrar	116	18
Akse yara	114	18
Kan	136	22
Toplam	631	100

* Balgam, bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirat

P.aeruginosa suşlarının kliniklere göre dağılımına baktığımızda en sık cerrahi yoğun bakım (% 43) daha sonra sırasıyla dahili servisler, palyatif servis, dahili yoğun bakım ve cerrahi servisten olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. P.aeruginosa izole edilen hastaların kliniklere göre dağılımları.

Servis	n	%
Dahili Yoğun Bakım	84	13
Cerrahi Yoğun Bakım	270	43
Dahili Servis	116	18
Cerrahi Servis	73	12
Palyatif Servis	88	14
Toplam	631	100

P.aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranları incelendiğinde amikasin (% 7) ve gentamisin (% 14) için en düşük, piperasilin/tazobaktam (% 29) ve siprofloksasin (% 30) için en yüksek direnç oranları saptanmıştır. Antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Yıllara göre antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve oranları [n (%)].

Antibiyotik	2016 (161)	2017 (262)	2018 (208)	Toplam (631)	p
Amikasin	14 (9)	16 (6)	14 (7)	44 (7)	0.589
Gentamisin	24 (15)	29 (11)	37 (18)	90 (14)	0.113
İmipenem	29 (18)	58 (22)	53 (25)	140 (22)	0.230
Meropenem	30 (19)	58 (22)	54 (26)	142 (23)	0.243
Seftazidim	45 (28)	66 (25)	55 (26)	166 (26)	0.820
Sefepim	47 (29)	70 (27)	57 (27)	174 (28)	0.856
Piperasilin/Tazobaktam	57 (35)	68 (26)	59 (28)	184 (29)	0.110
Siprofloksasin	55 (34)	81 (31)	53 (25)	189 (30)	0.177

Tablo 4. P.aeruginosa suşlarının örneklere göre antibiyotik dirençleri [n (%)].

Antibiyotik	Kan (136)	Solunum (265)	Apse/Yara (114)	İdrar (116)	p
Amikasin	5 (4)	23 (9)	10 (9)	6 (5)	0.202
Gentamisin	6 (4)	42 (16)	20 (18)	22 (19)	0.002
İmipenem	27 (20)	71 (27)	21 (18)	21 (18)	0.124
Meropenem	28 (21)	72 (27)	19 (17)	23 (20)	0.097
Seftazidim	30 (22)	74 (28)	34 (30)	28 (24)	0.451
Sefepim	26 (19)	78 (29)	40 (35)	30 (26)	0.033
Siprofloksasin	31 (23)	79 (30)	39 (34)	40 (34)	0.142
Piperasilin/Tazobaktam	31 (23)	90 (34)	36 (32)	27 (23)	0.048

P.aeruginosa suşlarının örnek türlerine göre antibiyotik direnç oranlarına baktığımızda kan, solunum yolu, apse-yara örneklerinde en az direncin amikasin (% 4, % 9, % 9) ve gentamisine (% 4, % 16, % 18); idrar örneklerinde ise amikasin (% 5) ve imipeneme (% 18) olduğu saptanmıştır. En yüksek direnç oranlarının ise kan, solunum örneklerinde siprofloksasin (% 23, % 30) ve piperasilin/tazobaktama (% 23, % 34); apse ve idrar örneklerinde siprofloksasin (% 34, % 34) ve sefepime (% 35, % 26) olduğu saptanmıştır. Gentamisin, sefepim ve piperasilin/tazobaktam direncinde örnek türlerine göre anlamlı fark saptanmıştır (p=0.002; p=0.033; p=0.048) (Tablo 4).

TARTIŞMA

P.aeruginosa birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olmasının yanı sıra, antibiyotik tedavisi sırasında dirençli suşların ortaya çıkabilmesi nedeniyle de tedavide büyük zorluklara sebep olmaktadır⁽¹⁸⁾. Sıklıkla genel durumu kötü, invaziv girişimlerin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavinin uygulandığı yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni ola-

rak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa*'nın en sık yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği bildirilmiştir^(5,17,21). Bizim yaptığımız çalışmada da *P.aeruginosa*'nın en sık cerrahi yoğun bakımdan (% 43) izole edildiği saptanmış olup bunu dahili servisler (% 18), palyatif servis (% 14), dahili yoğun bakım (% 13) ve cerrahi servisler (% 12) takip etmektedir. Palyatif servisin *P.aeruginosa* infeksiyonu açısından üçüncü sırada bulunması dikkat çekicidir. Palyatif serviste yatan hastaların çoğunun radyoterapi ve kemoterapi alan genel durumu kötü kanser hastalarından oluşması ve hastalarda dekübit ülserinin sıklıkla görülmesinin buna sebep olabileceği düşünülmüştür.

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa*'ların izole edildiği örneklerle göre gruplandırıldığında; yapılan çalışmalarda ilk sırayı solunum yolu örneklerinin aldığı görülmüştür^(7,14,24). Bizim yaptığımız çalışmada da *P.aeruginosa* en sık solunum yolu (% 42) örneklerinden sonra sırasıyla kan (% 22) apse-yara (% 18) ve idrar (% 18) örneklerinden izole edilmiştir.

Aminoglikozidler *Pseudomonas* infeksiyonlarında tek başlarına değil kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Özyurt ve ark.⁽¹⁹⁾ amikasinine % 4, gentamisine % 25; Eyigör ve ark.⁽¹²⁾ amikasinine % 1, gentamisine % 4 oranında dirence rastlamışlardır. Başka bir çalışmada 52.637 *P.aeruginosa* izolati incelenmiş, en düşük direnç oranının (%7) amikasinine karşı olduğu saptanmıştır⁽¹³⁾. Ülkemizde Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (UAMSS) 2013 yılı raporuna göre *P.aeruginosa* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik amikasin (% 88) olduğu belirlenmiştir⁽²⁵⁾. Bizim yaptığımız çalışmada amikasinine % 7, gentamisine % 14 ile en düşük direnç oranları saptanmıştır. Amikasin ve gentamisin direncinde yıllar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Örnek grupları arasında ise gentamisin direnci kan örneklerinde diğer örnek türlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.002$). *P.aeruginosa* infeksiyonlarında tedavi sırasında direnç gelişebilmektedir⁽¹⁸⁾. Bunun önüne geçebilmek amacıyla kombine tedaviler önerilmektedir. Bu kombinasyonların başında beta laktam antibiyotiklerle aminoglikozitlerin kom-

binasyonu gelmektedir. Aminoglikozitlerden amikasin enzimatik modifikasyonlardan daha az etkilenmesi nedeniyle direnç gelişimine çok az rastlanmaktadır⁽¹⁵⁾. Bu nedenle kombinasyon tedavisinde amikasin daha sık tercih sebebidir. Gentamisin özellikle kan enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi olarak daha az tercih edilmesi direnç oranlarının düşük çıkmasına sebep olabilir.

P.aeruginosa'ya karşı en etkili kinolon grubu antibiyotik olarak bilinen ve tedavide tek başına ya da kombine edilerek kullanılan siprofloksasine direnç oranını Durmaz ve ark.⁽⁸⁾ % 47, Aktepe ve ark.⁽¹⁾ % 33, Ekinciöğlü ve ark.⁽¹⁰⁾ ise % 21 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan bir meta-analiz sonucuna göre siprofloksasin için 11 yıllık genel direnç oranı % 34 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Bizim çalışmamızda bu oran % 30 olarak saptanmış olup yıllar arasında ve örnek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Karbapenemler *P.aeruginosa* suşlarına karşı en etkin beta-laktam grubu antibiyotikler olarak bilinmekle beraber tedavide sıklıkla kullanılmaları direnç oranlarının giderek artmasına sebep olmaktadır. Tümer ve ark.⁽²⁴⁾ imipeneme % 19, meropeneme % 25; Gültepe ve ark.⁽¹⁴⁾ imipeneme % 33, meropeneme % 29; Durmaz ve ark.⁽⁸⁾ ise imipeneme ve meropeneme % 37 oranında direnç bulmuşlardır. Çok merkezli HİTİT surveyans çalışması sonuçlarına göre *P.aeruginosa* izolatlarında imipenem direnci % 28 olarak bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Yapılan bir meta-analizde 11 yıllık ortalama imipenem direnç oranı % 29 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Bizim çalışmamızda imipeneme % 22, meropeneme % 23 oranında direnç saptanmıştır. Yıllara göre artan direnç oranları dikkat çekmekle beraber yıllar arasında ve örnek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenemlerin sık kullanımı, bu ajanlara karşı direnç gelişiminde tetikleyici rol oynayabilmektedir.

Sefepim üçüncü kuşak sefalosporinlere kıyasla daha stabil olması nedeniyle özellikle hastane kökenli gelişen *P.aeruginosa* infeksiyonlarına karşı yüksek aktiviteye sahiptir. Seftazidim ise *P.aeruginosa* infeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri-

dir. Ekşi ve ark.⁽¹¹⁾ sefepime % 26, seftazidime % 27; Dündar ve ark.⁽⁹⁾ sefepime % 31, seftazidime % 34 direnç oranları bulmuşlardır. HITİT sürveyans çalışmasında *P.aeruginosa* izolatlarında sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla % 32 ve % 25 olarak, 11 yıllık verilerin analizini kapsayan meta-analiz sonuçlarına göre ise sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla % 41 ve % 43 olarak saptanmıştır^(2,16). Bizim çalışmamızda sefepime % 26, seftazidime ise % 28 oranında direnç bulunmuştur. Yıllara göre dirençler arasında her iki antibiyotik için anlamlı fark bulunmamıştır. Örnek türlerine göre antibiyotik direncini karşılaştırdığımızda sefepimin kan örneklerinde direncinin diğer örnek gruplarına göre düşük çıkması, apse yara örneklerinde ise yüksek çıkması nedeniyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.033$). Seftazidimin örnekler arasında antibiyotik direncinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebi hastanemizde sefepimin kan enfeksiyonlarında daha az apse yara enfeksiyonlarında ise daha sık tercih edilmesi olabilir.

Piperasilin/tazobaktam direnç oranları Ekincioglu ve ark.⁽¹⁰⁾ yaptığı çalışmada % 15 Tümer ve ark.⁽²⁴⁾ yaptığı çalışmada ise % 42 olarak bulunmuştur. Ülkemizde çok merkezli gerçekleştirilen HITİT sürveyans çalışması sonuçlarına göre % 22 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Bizim yaptığımız çalışmada piperasilin/tazobaktamın direnç oranı % 29 olarak saptanmış olup yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Örnek grupları arasında antibiyotik dirençlerini karşılaştırdığımızda ise kan örneklerinde direncin düşük solunum yolu örneklerinde yüksek bulunması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.048$). Bunun sebebi hastanemizde solunum yolu örneklerinde sıklıkla tercih edilirken kan enfeksiyonlarında tercih edilmemesinden olabilir. Yapılan çalışmalar solunum yolu örneklerinde piperasilin/tazobaktam duyarlılığının yüksek olduğunu bildirirse de bizim hastanemizde sık kullanıma bağlı yüksek direnç oranları gelişmiştir^(3,25).

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak örnek gruplarına göre antibiyotik dirençleri karşılaştırılmış olup gentamisin, sefepim ve piperasilin/

tazobaktam için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$; $p=0.033$; $p=0.048$). *P.aeruginosa*'nın ampirik tedavisinde, gentamisin ve sefepimin kan enfeksiyonlarında piperasilin/tazobaktamın ise hem kan hem de idrar yolu enfeksiyonlarında diğer örnek türlerine göre direnç oranının düşük olması nedeniyle tercih edilebilir olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak *P.aeruginosa* ile ilgili antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi için farklı örnek türlerini göz önünde bulundurarak daha fazla sayıda suşla ve farklı merkezler tarafından yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Böylece farklı merkezlerin verileri karşılaştırabilecek ve farklı enfeksiyon lokalizasyonları için tercih edilecek ampirik tedavi seçenekleri daha etkin belirlenebilecektir.

Teşekkür: İstatistik analizlerimizde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Seyit Ali Kayış'a teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Kurul Onayı: Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.5462 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was made on 77192459-050.99-E.5462 from Karabük University School of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Aktepe OC, Aşık G, Çetinkaya Z. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2010;40:225-31.
2. Aykan ŞB, Çiftci İH. Meta-Analiz: Türkiye'de *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının son 11 yıldaki antibiyotik direnç değişimi. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(3):352-65.

3. Bakar ÖY, Gönüllü N, Akkuş S, Güler SM, Aygün G. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg. 2017;31(3):92-6.
4. Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance Trends Microbiol. 2011;19(8):419-26.
5. Çelik C, Gözel MG, Uysal EB, Bakıcı MZ, Gültürk E. Antimicrobial resistance patterns of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from blood stream infections: six-year evaluation, Klimik Derg. 2013;26(3):108-12.
6. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daures J, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. Journal of Hospital Infection. 2004;57(3):209-16.
7. Duman Y, Kuzucu Ç, Kaysadu H, Tekerekoğlu MS. Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: kesitsel bir çalışma. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg. 2012;1(1): 41-5.
8. Durmaz S, Özer TT. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. Abant Med J. 2015;4(3):239-42.
9. DüNDAR D, Tamer GS: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2009;23(1):17-21.
10. Ekincioglu P, Perçin D. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu. Sağlık Bilimleri Derg. 2013;22(2):141-9.
11. Ekşi F, Bayram A, Balcı İ, Özer G. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesinin ve antibiyotiklere direncin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2007;37(3):142-6.
12. Eyigör 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.
13. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA, Sahn 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.
14. 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.
15. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu A. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. Gülhane Tıp Derg. 2011;53:119-22.
16. Gür D, Gülay Z, Akan ÖA ve ark. Türkiye'de hastane izolatu gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTİT surveyansının sonuçları. Mikrobiyol Bul. 2008;42(4):537-44.
17. Köse Ş, Atalay S, Ödemiş İ, Adar P. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg. 2014;28(3):100-4.
18. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002;34:634-40.
19. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baylan O, Hoşbul T, Ardıç N, Bektöre B. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* izolatlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2010;24(3):124-9.
20. Paköz Nİ, Doğan ŞS, Aral M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2011;25(2):73-8.
21. Şafak B, Kılınc O, Tunç N, Topçu B. Türkiye'de bir devlet hastanesinde 2010-2016 yılları arasında *Pseudomonas aeruginosa* antimikrobiyal duyarlılık Sonuçları. ANKEM Derg. 2018;32(1):31-6.
22. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints bacteria version 5.0 http://eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/
23. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2009;23(2):54-8.
24. Tümer S, Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A. Antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens. ANKEM Derg. 2015;29(3):99-104.
25. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2013 Yıllık Raporu, http://uamdss.thsk.gov.tr/index.php?option=com_phocadownload&view=category&download=21:uamdss-2013-raporu&id=6:raplar&Itemid=13