

Meta-Analiz: Türkiye’de *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Son 11 Yıldaki Antibiyotik Direnç Değişimi

Changes in Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Over the Past 11 Years in Turkey: A Meta-Analysis

Şadiye Berna AYKAN¹, İhsan Hakkı ÇİFTÇİ²

¹ Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Sakarya.

¹ Sakarya University Vocational School of Health Services, Department of Medical Laboratory Techniques, Sakarya, Turkey.

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya.

² Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sakarya, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 11.11.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 03.06.2015

ÖZ

Pseudomonas aeruginosa izolatların sahip oldukları direnç mekanizmalarının çeşitliliği ve artan direnç oranları tedavide ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bakterinin antibiyotiklere direnci hastanın özelliğine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olarak ülkeye, bölgeye, hastaneye ve kliniğe göre değişebilmekte, hatta tedavi sırasında da değişiklik gösterebilmektedir. Bu meta-analiz çalışmasında, *P.aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnç değişiminin son 11 yıldaki durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Meta-analiz çalışması, PRISMA bildirisine uygun olarak planlanmış ve uygulanmıştır. Buna göre çalışmamızda literatür tarama, kabul ve red kriterlerinin belirlenmesi, makale incelenmesi, veri toplanması ve istatistiksel analizler yapılmıştır. Literatür taramada iki ulusal (ULAKBİM ve Türk Medline) ve bir uluslararası (PubMed) veritabanı kullanılmıştır. Literatürler, dışlama kriterleri göz önünde tutularak incelenmiş, çalışma verileri toplanmış ve istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. Literatürlerden elde edilen veriler ortak bir birim altında toplanarak değerlendirilmiştir. %95 güven aralığında yapılan hesaplamalarda $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Dışlama kriterleri sonucunda, 2003-2013 yılları arasında yayınlanmış 48 bilimsel çalışmaya meta-analiz uygulanmıştır. *P.aeruginosa* izolatlarının 2003-2013 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranı değişimlerinin değerlendirilmesi, yayın yıllarına göre 3 grupta yapılmıştır. 2003-2006 yılları arasında yayınlanmış 17; 2007-2009 yılları arasında yayınlanmış 14 ve 2010-2013 yılları arasında yayınlanmış 17 bilimsel çalışma incelenmiştir. Yıllara göre antibiyotik direnç bildirimlerinde belirgin değişimler olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). 2007-2009 yılları arasında karbapenem direncinde, özellikle de imipenem karşı dirençte artış izlenmiş; ancak imipenem ve meropenem direnç değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.254$, $p = 0.499$). 11 yıllık süreçte imipenem ve meropenem direnç oranı sırasıyla %29.4 ve %32.1 olarak saptanmıştır. Son 4 yıllık dönemde sefalospor-

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Ş. Berna Aykan, Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Serdivan 54100, Sakarya, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 264 276 5853, **E-posta (E-mail):** sadiyeberna@hotmail.com

rinlerden sefepim ve monobaktam dışındaki antibiyotik gruplarında bildirilen direnç oranlarında azalma görülmüştür. Sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla %41.4 ve %43.9 olarak bulunmuştur. Son 4 yılda aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin, gentamisin, netilmisin ve tobramisin için bildirilen direnç oranlarında azalma izlenmiş, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Mevcut veriler ışığında, ülkemizde *P.aeruginosa*'nın antibiyotik direncinin azalma eğiliminde olduğu söylenebilir. Henüz yolun başında olmakla birlikte, akılcı ve kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarının, direncin azalmasına katkı sağladığı ifade edilebilir; ancak direncin makul düzeylere gerilemesi için yeni ve sürdürülebilir politikaların hayata geçirilmesi gereklidir.

Anahtar sözcükler: *Pseudomonas aeruginosa*; antibiyotik direnci; meta-analiz; Türkiye.

ABSTRACT

The increased antibiotic resistance and diversity of resistance mechanisms in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* lead to serious problems in treatment. Bacterial resistance against antibiotics can be influenced by patient characteristics, antibiotic usage policy depending on the country, region, hospital, clinics and even may vary during treatment. In this meta-analysis study, we aimed to evaluate the trends in *P.aeruginosa* antibiotic resistance over the past 11 years. The study was planned and conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and the literature search method, criteria for inclusion and exclusion, evaluation of publications, data collection, and statistical analysis were performed. To identify relevant publications, two national databases (ULAKBİM and TURK MEDLINE) and one international database (PubMed) were searched. Published manuscripts were evaluated for exclusion criteria, after the study data were collected, and statistical analyses were performed. The data obtained from the literature were assessed under a common unit. The calculations made in the 95% confidence interval value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. As a result of exclusion criteria, meta-analysis was performed for 48 studies published between 2003 and 2013. For the evaluation of the changes in antibiotic resistance of *P.aeruginosa* isolates over time, studies were divided into three groups according to the year of publication. The number of publications was relatively consistent over the course of the study period with 17 studies published in 2003-2006; 14 in 2007-2009, and 17 in 2010-2013. There were significant changes in antibiotic resistance results within years however, none of these differences were statistically significant ($p > 0.05$). Carbapenem resistance, especially imipenem resistance, increased between 2007 and 2009, however, the changes were not statistically significant for either imipenem or meropenem ($p = 0.254$, $p = 0.499$, respectively). Through the 11-year period, the resistance rates for imipenem and meropenem were 29.4% and 32.1%, respectively. In the last 4 years of the study period, notable decrease were reported in antibiotic groups except for cefepime from cephalosporins and monobactam; the resistance rates for cephalosporins remained unchanged during this time period. The reported resistance rates for cefepime and ceftazidime were 41.4% and 43.9%, respectively. Similar decreases in resistance to aminoglycoside antibiotics, including amikacin, gentamicin, netilmicin, and tobramycin, were also seen, however, these changes were not statistically significant ($p > 0.05$). The current data suggested that antibiotic resistance in *P.aeruginosa* has a tendency to decrease in our country. Though being at the bottom of the ladder, it can be expressed that rational and restricted use of antibiotics policy, contributed to the strength of the decrease; however for the decline of resistance to a reasonable level, new and sustainable policy is necessary to be implemented.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; antibiotic resistance; meta-analysis; Turkey.

GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörler; minimal üreme koşullarında çoğalabilme, çevre koşullarına kolay adapte olma ve virülans faktörlerine sahip olmanın yanı sıra, bakteride do-

ğal olarak bulunan ya da sonradan geliştirdiği direnç mekanizmalarıdır¹. Antibiyotiklere karşı direnç, birden fazla mekanizma ile özgül enzimlerin (beta-laktamazlar, aminoglikozid modifiye eden enzimler gibi) oluşturulması, hücre duvarı geçirgenliğinde değişiklikler ve aktif dışarı atım sistemleri ile oluşabilmektedir^{2,3}.

P.aeruginosa suşlarındaki direnç mekanizmalarının çeşitliliği ve artan direnç oranları, tedavide ciddi sorunlara yol açmaktadır. Tespit edilen direnç oranları; bakterinin izole edildiği hastanın özelliklerine, çalışmanın yapıldığı yıla, antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olarak ülkeye, bölgeye, hastaneye, hatta kliniğe göre değişebilmektedir. Bakterinin yüksek direnç kazanma potansiyelinden dolayı, doğru ilacın seçimi, uygun kombinasyonlarda ve yeterli süre kullanımı önemlidir. Dolayısıyla antibiyotik duyarlılığının bilinmesi ve izlenmesi, her hastanenin kendi tedavi protokolünü oluşturabilmesi ve tedavi sırasında gelişen direncin belirlenebilmesi açısından önem taşımaktadır⁴. Literatürde *P.aeruginosa*’nın antibiyotik duyarlılık ve direnç durumuna yönelik ülkemiz verilerini içeren çok merkezli MYSTIC, HiTIT ve COMPACT gibi sürveyans çalışmaları bulunsa da, güncelliğini koruyan bu konunun, ilk kez bu çalışma ile meta-analiz yöntemi kullanılarak sistematik olarak bir araya getirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

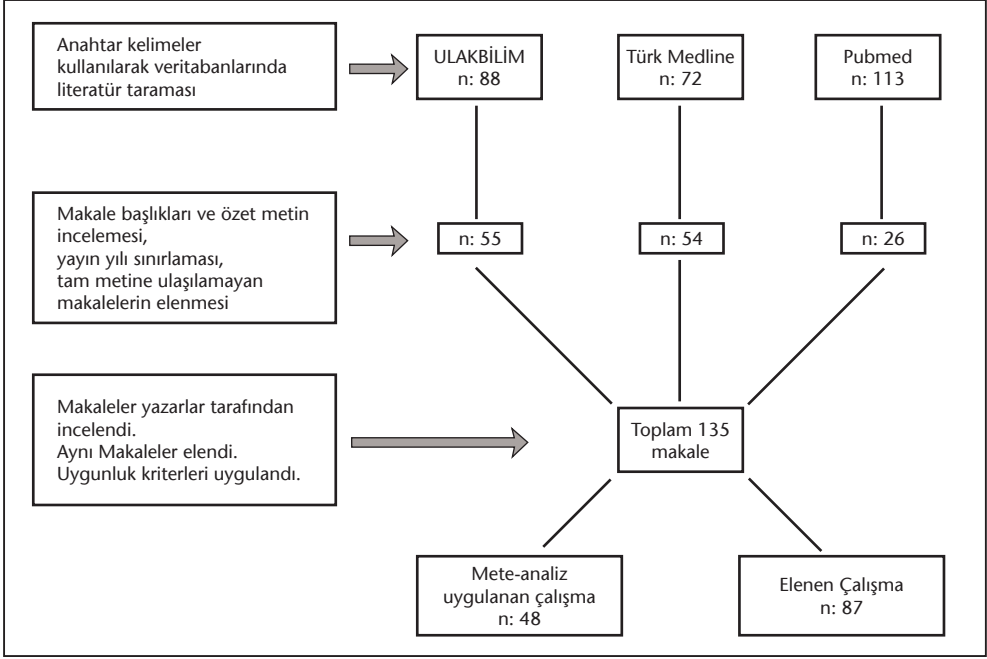
Bu meta-analiz çalışması, PRISMA bildirisine uygun olarak planlandı ve uygulandı⁵. PRISMA bildirisi kapsamında ilk aşamada dışlama kriterleri belirlendi ve literatür taraması gerçekleştirildi. Sonraki adımlarda, bulunan literatürler dışlama kriterleri göz önünde tutularak incelendi; çalışma verileri toplandı ve istatistiksel analiz gerçekleştirildi (Şekil 1).

Dışlama kriterlerinin belirlenmesi

Meta-analitik çalışmada kullanılacak olan bilimsel yayınların tespit edilebilmesi ve elenmesi için bazı uygunluk kriterleri arandı (Tablo I). Uygunluk kriterlerini sağlamayan çalışmalar literatür tarama ve makale inceleme aşamalarında çalışmadan elendi.

Tablo I. Meta-analiz için uygunluk kriterleri

1	Yayın yılı: 2003-2013 arası
2	Yayın yeri: Türkiye
3	Yayın dili: Türkçe veya İngilizce
4	Ulaşım: Makalenin tam metnine ulaşılabilmesi
5	Bakteri izolatı: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> olması
6	Sayı: En az 90 bakteri izolatının antibiyotik duyarlılık ve/veya direnç durumunun bildirimi
7	Antibiyotik duyarlılık ve/veya direncinin belirlenmesinde NCCLS ve CLSI sınır değerlerin kullanılması
8	İstatistiksel verilerin sayı ve oranlar açısından doğrulanabilmesi
9	Özgün çalışma veya araştırma makalesi olması



Şekil 1. Meta-analiz uygulanacak bilimsel yayınların seçilmesinde izlenen yol.

Literatür tarama

Literatür taramada iki ulusal bir uluslararası veritabanı kullanıldı. Ulusal veritabanı olarak ULAKBİM (Ulakbim Türk Medikal Literatür) ve Türk Medline (TürkMedline Ulusal Biomedikal Süreli Yayınlar); uluslararası veritabanı olarak ise PubMed veritabanlarında literatür taraması yapıldı. Ulusal veritabanlarında “*Pseudomonas*, antibiyotik direnci”, “*Pseudomonas*, antibiyotik duyarlılığı” uluslararası veritabanında ise “*Pseudomonas*, antibiotic resistance, Turkey”, “*Pseudomonas*, antibiotic susceptibility, Turkey” anahtar kelimeleri kullanıldı.

Literatürlerin incelenmesi ve verilerin toplanması

Meta-analiz çalışması kapsamında literatürlerin incelenmesi ve uygunluklarının değerlendirilmesi iki bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Ölçütlere uygunluk açısından yapılan değerlendirmelerde sayısal veriler, duyarlılık ve direnç durumu ile ilgili veriler ve istatistiksel tutarlılık kontrol edildi. Sayısal verilerinde eksiklik olan çalışmalar, verilerin doğrulanabilmesi açısından değerlendirilemeyeceği için elendi. Çalışma grubu, sadece ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde kabul edilmiş ve yayınlanmış makalelerden oluşturulurken, makalenin yazarları, çalışmanın yapıldığı kurum ve yayınlandığı dergi gibi bilgiler göz ardı edilerek tarafsızlık sağlandı.

Antibiyotik direnç oranlarına ait verilerin ortak bir birim altında toplanabilmesi için, çalışmalarda bildirilmiş olan rakamsal değerler yazarlar tarafından % oranı olarak yeniden hesaplandı. Duyarlılık % değerleri verilen çalışmalarda ise, direnç % değerleri yazar-

lar tarafından hesaplanarak Microsoft Excel Office 2010 programında oluşturulan veri tablolarına yerleştirildi. Literatürlerden elde edilen veriler doğrultusunda *P.aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnç oranları yıllara, izole edildikleri hasta gruplarına ve izole edildikleri bölgelere göre değerlendirildi. Çalışmalardaki antipsödomonal antibiyotiklerin (penisilinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, aminoglikozidler, fluorokinononlar gibi) direnç oranları ortak bir birim altında toplandı. Direnç oranları incelenecek olan antibiyotiklerin seçiminde, bu gruplara ait en çok bildirimin olduğu antibiyotikler [piperasilin (PIP), piperasilin-tazobaktam (TZP), sefepim (FEP), seftazidim (CAZ), aztreonam (AZM), imipenem (IPM), meropenem (MEM), gentamisin (GM), tobramisin (TOB), amikasin (AK), netilmisin (NET) ve siprofloksasin (CIP)] meta-analiz kapsamında incelendi.

İstatistiksel analiz

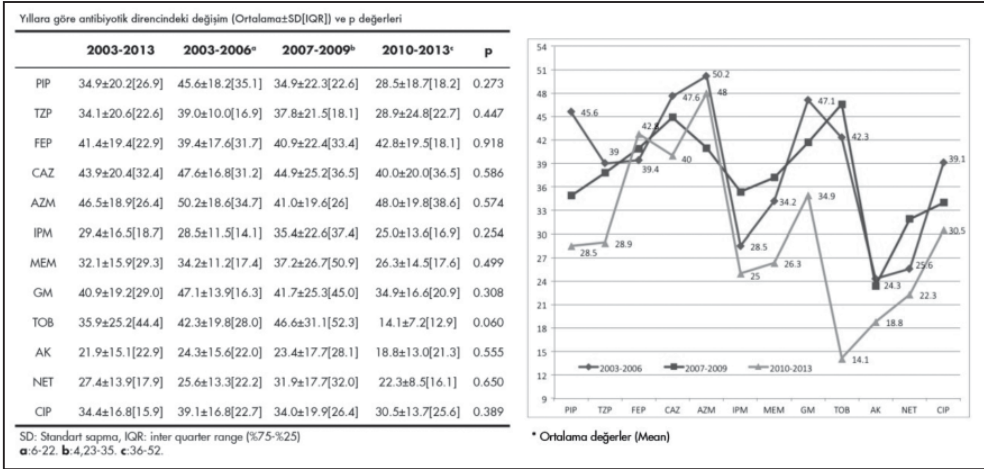
Toplanan verilerin istatistiksel hesaplamaları SPSS 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımlarının değerlendirilmesinde One way ANOVA testi kullanıldı. %95 güven aralığında yapılan hesaplamalarda $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olarak ifade edildi.

BULGULAR

Bu meta-analiz çalışmasına, ULAKBİM, Türk Medline ve PubMed veritabanlarından sağlanan sırasıyla 88, 72, 113 toplam 273 bilimsel esere uygulanan dışlama aşamaları sonucunda, 48 bilimsel eser kabul edilmiştir. Uygunluk kriterlerine sahip olmayan 87 bilimsel eser meta-analiz çalışmasından elenmiştir (Şekil 1).

Paeruginosa izolatlarının 2003-2013 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarının değişimlerinin değerlendirilmesi, yayın yılları temel alınarak 3 grupta yapılmıştır. Buna göre, 2003-2006 yılları arasında 4 yıllık sürede yayınlanmış 17; 2007-2009 yılları arasında 3 yıllık sürede yayınlanmış 14 ve 2010-2013 yılları arasında 4 yıllık sürede yayınlanmış 17 çalışma incelenmiştir. Antibiyotik direncindeki genel görünüm ve yıllar içindeki değişim Şekil 2'de gösterilmiştir.

Birinci grupta (2003-2006 yılları) irdelenen çalışmalarda, en yüksek direnç oranları; %50.2, %47.6 ve %47.1 ile sırasıyla aztreonam, seftazidim ve gentamisin için saptanmıştır. Bu dönemde en düşük direnç %24.3 ile amikasin için izlenmiştir (Şekil 2). İkinci grupta (2007-2009 yılları) en yüksek direnç; %46.6, %44.9 ve %41.7 oranları ile sırasıyla tobramisin, seftazidim ve gentamisin için gözlenmiş; bu dönemde de en düşük direnç %23.4 ile amikasin için belirlenmiştir. Benzer şekilde üçüncü grupta (2010-2013 yılları) da, en yüksek direnç oranları; %48.0, %42.8 ve %40.0 ile sırasıyla aztreonam, sefepim ve seftazidim için saptanmıştır. İlk iki gruptan farklı olarak, üçüncü grupta en düşük direnç oranı %14.1 ile tobramisin için izlenmiştir. Yıllara göre yapılan değerlendirme sonucunda, antibiyotik direnç bildirimlerinde belirgin değişimler olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 2). 2010 yılı ve sonrasındaki tobramisin direnci irdelendiğinde; birinci ve üçüncü grup arasında ($p= 0.013$) ve ikinci ve üçüncü grup arasında ($p= 0.049$) olmak üzere tobramisin direncinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur. Yıllara göre antibiyotik direncindeki ayrıntılı değişim ve p değerleri Şekil 2'deki tablo içerisinde görülmektedir.



Şekil 2. *P.aeruginosa* izolatlarında yıllara göre antibiyotik direncindeki değişim (a: 6-22; b: 4,23-35; c: 36-52 no'lu kaynaklar).

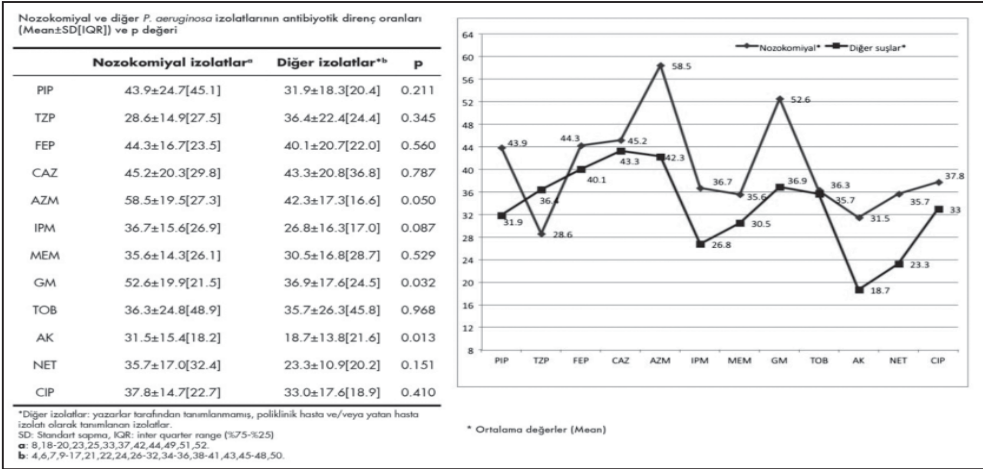
P.aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen karbapenem grubu antibiyotiklere 2007-2009 yılları arasında direnç artışı gözlenmiştir. Bu dönemde artmış karbapenem direnci özellikle imipenem için belirlenmiştir. Ancak imipenem ve meropenem direnç değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.254$, $p = 0.499$).

İrdelenen 48 bilimsel çalışmanın 13'ünde, antibiyotik duyarlılık ve direnç sonuçları verilen yaklaşık 1800 izolatın, Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre nozokomiyal enfeksiyon etkeni oldukları yazarlar tarafından belirtilmektedir. Geri kalan 35 çalışmanın 5'inde bakteri izolatlarının poliklinik ve yatan hasta gruplarına ve 14'ünde yatan hasta gruplarına ait olduğu belirtilmiş; 16'sında ise izolatların elde edildiği hasta grupları tanımlanmamıştır. CDC kriterlerine göre nozokomiyal olarak tanımlanan izolatlarda yüksek antibiyotik direnç oranları izlenmiştir. Direncin özellikle piperasilin, aztreonam, imipenem, gentamisin, amikasin ve netilmisine karşı yüksek oranlarda olduğu belirlenmiştir. Aztreonam, gentamisin ve amikasin direnci için nozokomiyal olarak tanımlanan izolatlar ve diğer izolatlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Söz konusu veriler ve antibiyotik direnç oranları ile p değerleri Şekil 3'de özetlenmiştir.

Çalışmamız kapsamında Marmara bölgesinden 8, Ege'den 16, Karadeniz'den 6, İç Anadolu'dan 8, Doğu Anadolu'dan 6, Güneydoğu Anadolu'dan 3 ve Akdeniz'den 1 yayın incelenmiştir. İzolat sayılarının farklılık göstermesi sebebiyle bölgeler arası direnç farklılıkları ile ilişkili değerlendirme yapılamamıştır. En çok bildirimin olduğu sefalosporinler, karbapenem, aminoglikozidler ve florokinolon grubu antibiyotiklerin bölgesel değişimleri Şekil 4'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

P.aeruginosa çeşitli beta-laktam antibiyotiklere doğal dirençli olmasının yanı sıra, diğer birçok mekanizma ile de antibiyotiklere direnç kazanır⁵³. Bu yüzden *P.aeruginosa*'nın etken olduğu enfeksiyonların tedavileri gün geçtikçe zorlaşmaktadır. Ek olarak birden fazla



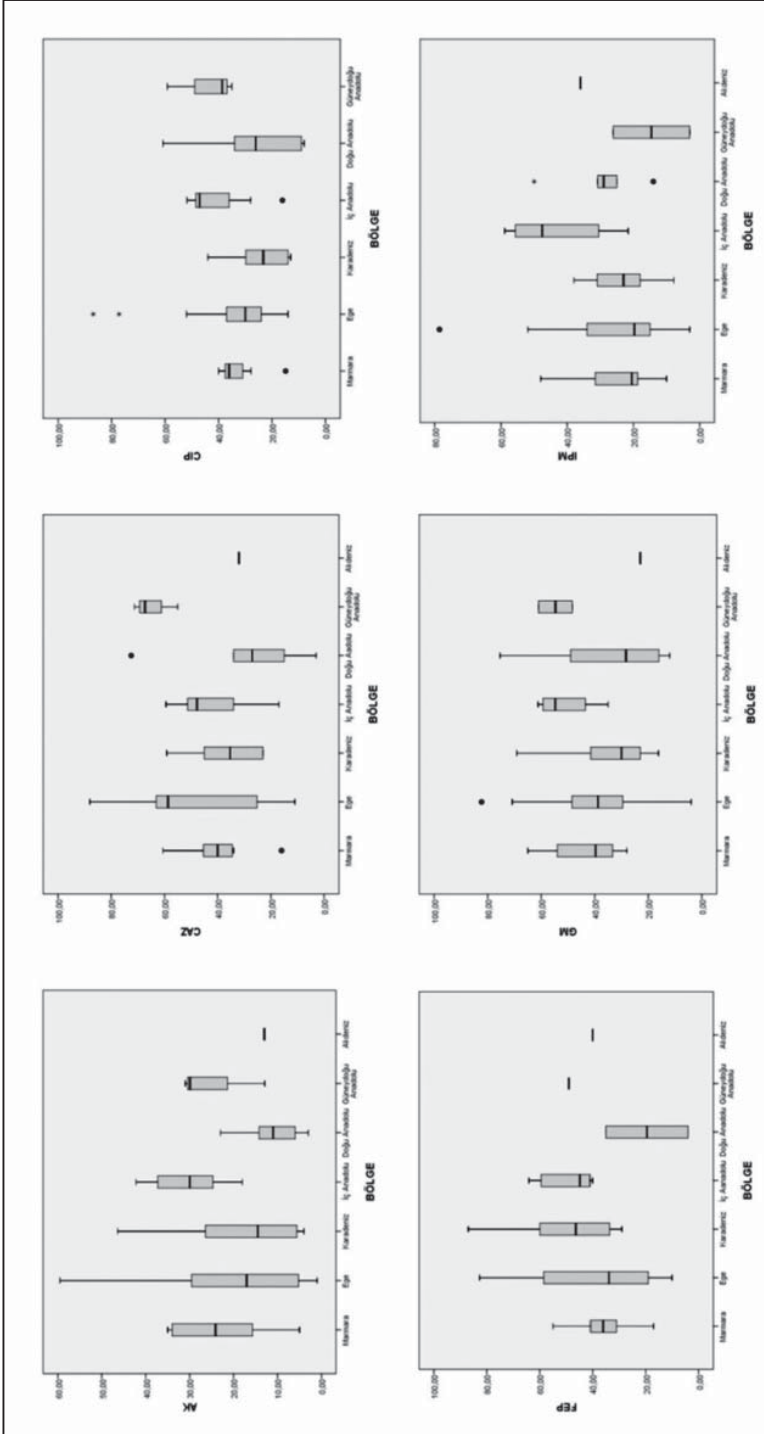
Şekil 3. *Nozokomiyal ve diğer P.aeruginosa izolatlarının antibiyotik direnç oranları (a: 8, 18-20, 23, 25, 33, 37, 42, 44, 49, 51, 52; b: 4, 6, 7, 9-17, 21, 22, 24, 26-32, 34-36, 38-41, 43, 45-48, 50 no'lu kaynaklar).*

direnç paternine sahip izolatların hastane ortamına kolayca yerleşmesi, gelişen enfeksiyonların tedavisinde başarı şansını azaltmaktadır⁵⁴.

Son 11 yılda *P.aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnç bildirimlerindeki değişimi incelediğimiz çalışmamızda, 2010 ve sonrası dönemde sefalosporinlerden sefepim ve monobaktam dışındaki antibiyotik gruplarında direnç bildirimlerinde azalma dikkati çekmektedir. Tedavide ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri de seftazidim olmasına rağmen, çalışmamızda seftazidim direncinde yıllar içinde azalma izlenmiştir (Şekil 2). *Nozokomiyal izolatlarda* beklediği gibi yüksek sefalosporin direnci görülmüştür. Ülkemizde yapılan HİTİT surveyans çalışması sonucunda, *P.aeruginosa* izolatlarında sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla %32.9 ve %25.3 olarak bulunmuştur⁵⁵. Son 11 yıllık verilerin analizini kapsayan bu çalışmada ise, sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla %41.4 ve %43.9 olarak hesaplanmıştır.

Ülkemizde çok merkezli gerçekleştirilen HİTİT surveyans çalışması⁵⁵ sonuçlarına göre %22.7 oranında piperasilin-tazobaktam (TZP) direnci bulunmuş; HİTİT-2 antimikrobiyal surveyans programında⁵⁶ da TZP direnç oranı %18.1 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 11 yıllık süreçte yapılan bildirimler değerlendirildiğinde, TZP direnç oranı %34.1 olarak saptanmıştır. Bu oran önceki çalışmalara göre oldukça yüksek olup, TZP kullanım politikalarının gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ek olarak yazarlarca CDC kriterlerine göre nozokomiyal olarak tanımlanan izolatlarda bildirilen TZP direnç oranı (%28.6) diğer izolatlardan (%36.4) daha düşük bulunmuştur. 48 bilimsel çalışmanın 16'sında yazarlar tarafından bakteri izolatlarının elde edildiği hasta grubunun tanımlanmadığı görülmüştür. İrdelenen yayınlarda nozokomiyal izolatların bildirim hatalarının, bu sonucun ortaya çıkmasında etken olabileceği öngörüsüyle; yapılacak yeni çalışmalarda izolatların kaynaklarının verilmesinde hassasiyet gösterilmesi gerekmektedir.

Literatürlerde karbapenem grubu antibiyotikler, bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş geniş spektrumlu etkin beta-laktam antibiyotikler olarak yer almasına rağmen, özellikle



Şekil 4. *P.aeruginosa* izolatlarının bölgelere göre amikasin (AK), seftazidim (CAZ), siprofloksasin (CIP), seftazidim (FEP), gentamisin (GM) ve imipenem (IPM) direnci.

son dönemlerde *P.aeruginosa* izolatlarında görülen karbapenem direncinin sorun yaratabileceği bildirilmektedir⁵⁷. Ek olarak, mikroorganizmaların direnç geliştirebilme yetenekleri ile antimikrobiyal ajanların yaygın ve uygunsuz kullanımı, tüm dünyada zaten var olan direnç probleminin daha da önemli hale gelmesine neden olmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenemlerin sık kullanımı, bu ajanlara karşı direnç gelişiminde tetikleyici rol oynamaktadır²⁰. Ülkemiz çok merkezli HİTİT süveyans çalışması sonuçlarına göre *P.aeruginosa* izolatlarında imipenem direnci %28.9 olarak bildirilmiştir⁵⁵. Çalışmamızda da, 11 yıllık ortalama imipenem direnç oranı %29.4 olarak bulunmuştur. 2010-2013 arasında yapılan bildirimler temel alınarak yapılan hesaplamalarda, ortalama imipenem direnci %25 oranındadır (Şekil 3). Bu sonuç umut verici olup, karbapenem kullanımındaki azalmanın da katkısıyla önümüzdeki yıllarda dirençli izolatların azalabileceği düşünülmektedir.

Enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozidlerin tek başlarına kullanılmaları önerilmektedir⁵⁸. Bu grup içerisinde yer alan amikasin, daha az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle, kombine tedavilerde kullanılan etkin antimikrobiyal ajan olarak bildirilmektedir⁵⁹. Çalışmamızda irdelenen yayınlarda, son 4 yıllık sürede bildirilen amikasin, gentamisin, netilmisin ve tobramisin direncinde önceki dönemlere göre azalma saptanmıştır. Ek olarak, tobramisin direncindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından nozokomiyal olarak tanımlanan izolatlar incelendiğinde; amikasin, gentamisin ve netilmisin direnç oranları diğer izolatlara göre daha yüksek olup, amikasin ($p=0.013$) ve gentamisin ($p=0.032$) direnci için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 2, 3). Bildirilen aminoglikozid direncindeki azalmanın, doğru planlanmış antibiyoterapi ile ilişkili olduğu; ayrıca bu durumun, son yıllarda güncelliğini koruyan kısıtlı antibiyotik kullanım eğitim ve uygulamalarının sonucu olabileceği de düşünülmüştür.

Pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisinde ya tek başlarına ya da diğer antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılan ve en fazla bildirim yapılan siprofloksasin için 11 yıllık genel direnç oranı %34.4 olarak hesaplanmıştır. Yıllara göre yapılan hesaplamalarda, siprofloksasin direncinde azalma izlenmiş, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 2). Yazarlar tarafından CDC kriterlerine uygun olarak nozokomiyal olduğu belirtilen izolatlar ve diğer izolatların siprofloksasin direnç oranları da hemen hemen benzer bulunmuştur (Şekil 3). Yüksek direnç oranı nedeniyle tedavi seçenekleri arasındaki yerini kaybetme riski bulunan siprofloksasin kullanımının gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, mevcut veriler ışığında, ülkemizde *P.aeruginosa*'nın antibiyotik direncinde bir azalma eğilimi olduğu söylenebilir. Henüz yolun başında olmakla birlikte akılcı ve kısıtlı antibiyotik kullanımı politikalarının, direncin azalmasına katkı sağladığı ifade edilebilir. Ancak direncin makul düzeylere gerilemesi için yeni ve sürdürülebilir politikalar hayata geçirilmelidir. Ek olarak, *Mycobacterium tuberculosis* ve benzeri birkaç etken için ülke çapında yapılan kapsamlı süveyans çalışmalarının, hastane enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan *P.aeruginosa* için de yapılması amacıyla araştırmacılar desteklenmelidir.

TARTIŞMA

P.aeruginosa çeşitli beta-laktam antibiyotiklere doğal dirençli olmasının yanı sıra, diğer birçok mekanizma ile de antibiyotiklere direnç kazanır⁵³. Bu yüzden *P.aeruginosa*'nın etken olduğu enfeksiyonların tedavileri gün geçtikçe zorlaşmaktadır. Ek olarak birden fazla direnç paternine sahip izolatların hastane ortamına kolayca yerleşmesi, gelişen enfeksiyonların tedavisinde başarı şansını azaltmaktadır⁵⁴.

Son 11 yılda *P.aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnç bildirimlerindeki değişimi incelediğimiz çalışmamızda, 2010 ve sonrası dönemde sefalosporinlerden sefepim ve monobaktam dışındaki antibiyotik gruplarında direnç bildirimlerinde azalma dikkati çekmektedir. Tedavide ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri de seftazidim olmasına rağmen, çalışmamızda seftazidim direncinde yıllar içinde azalma izlenmiştir (Şekil 2). Nozokomiyal izolatlarda beklediği gibi yüksek sefalosporin direnci görülmüştür. Ülkemizde yapılan HİTİT sürveyans çalışması sonucunda, *P.aeruginosa* izolatlarında sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla %32.9 ve %25.3 olarak bulunmuştur⁵⁵. Son 11 yıllık verilerin analizini kapsayan bu çalışmada ise, sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla %41.4 ve %43.9 olarak hesaplanmıştır.

Ülkemizde çok merkezli gerçekleştirilen HİTİT sürveyans çalışması⁵⁵ sonuçlarına göre %22.7 oranında piperasilin-tazobaktam (TZP) direnci bulunmuş; HİTİT-2 antimikrobiyal sürveyans programında⁵⁶ da TZP direnç oranı %18.1 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 11 yıllık süreçte yapılan bildirimler değerlendirildiğinde, TZP direnç oranı %34.1 olarak saptanmıştır. Bu oran önceki çalışmalara göre oldukça yüksek olup, TZP kullanım politikalarının gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ek olarak yazarlarca CDC kriterlerine göre nozokomiyal olarak tanımlanan izolatlarda bildirilen TZP direnç oranı (%28.6) diğer izolatlardan (%36.4) daha düşük bulunmuştur. 48 bilimsel çalışmanın 16'sında yazarlar tarafından bakteri izolatlarının elde edildiği hasta grubunun tanımlanmadığı görülmüştür. İrdelenen yayınlarda nozokomiyal izolatların bildirim hatalarının, bu sonucun ortaya çıkmasında etken olabileceği öngörüsüyle; yapılacak yeni çalışmalarda izolatların kaynaklarının verilmesinde hassasiyet gösterilmesi gerekmektedir.

Literatürlerde karbapenem grubu antibiyotikler, bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş geniş spektrumlu etkin beta-laktam antibiyotikler olarak yer almasına rağmen, özellikle son dönemlerde *P.aeruginosa* izolatlarında görülen karbapenem direncinin sorun yaratabileceği bildirilmektedir⁵⁷. Ek olarak, mikroorganizmaların direnç geliştirebilme yetenekleri ile antimikrobiyal ajanların yaygın ve uygunsuz kullanımı, tüm dünyada zaten var olan direnç probleminin daha da önemli hale gelmesine neden olmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenemlerin sık kullanımı, bu ajanlara karşı direnç gelişiminde tetikleyici rol oynamaktadır²⁰. Ülkemiz çok merkezli HİTİT sürveyans çalışması sonuçlarına göre *P.aeruginosa* izolatlarında imipenem direnci %28.9 olarak bildirilmiştir⁵⁵. Çalışmamızda da, 11 yıllık ortalama imipenem direnç oranı %29.4 olarak bulunmuştur. 2010-2013 arasında yapılan bildirimler temel alınarak yapılan hesaplamalarda, ortalama imipenem direnci %25 oranındadır (Şekil 3). Bu sonuç umut verici olup, karbapenem kullanımındaki azalmanın da katkısıyla önümüzdeki yıllarda dirençli izolatların azalabileceği düşünülmektedir.

Enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozidlerin tek başlarına kullanılmaları önerilmektedir⁵⁸. Bu grup içerisinde yer alan amikasin, daha az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle, kombine tedavilerde kullanılan etkin antimikrobiyal ajan olarak bildirilmektedir⁵⁹. Çalışmamızda irdelenen yayınlarda, son 4 yıllık sürede bildirilen amikasin, gentamisin, netilmisin ve tobramisin direncinde önceki dönemlere göre azalma saptanmıştır. Ek olarak, tobramisin direncindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından nozokomiyal olarak tanımlanan izolatlar incelendiğinde; amikasin, gentamisin ve netilmisin direnç oranları diğer izolatlara göre daha yüksek olup, amikasin ($p= 0.013$) ve gentamisin ($p= 0.032$) direnci için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 2 ve 3). Bildirilen aminoglikozid direncindeki azalmanın, doğru planlanmış antibiyoterapi ile ilişkili olduğu; ayrıca bu durumun, son yıllarda güncelliğini koruyan kısıtlı antibiyotik kullanım eğitim ve uygulamalarının sonucu olabileceği de düşünülmüştür.

Pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisinde ya tek başlarına ya da diğer antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılan ve en fazla bildirim yapılan siprofloksasin için 11 yıllık genel direnç oranı %34.4 olarak hesaplanmıştır. Yıllara göre yapılan hesaplamalarda, siprofloksasin direncinde azalma izlenmiş, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 2). Yazarlar tarafından CDC kriterlerine uygun olarak nozokomiyal olduğu belirtilen izolatlar ve diğer izolatların siprofloksasin direnç oranları da hemen hemen benzer bulunmuştur (Şekil 3). Yüksek direnç oranı nedeniyle tedavi seçenekleri arasındaki yerini kaybetme riski bulunan siprofloksasin kullanımının gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, mevcut veriler ışığında, ülkemizde *P.aeruginosa*'nın antibiyotik direncinde bir azalma eğilimi olduğu söylenebilir. Henüz yolun başında olmakla birlikte akılcı ve kısıtlı antibiyotik kullanımı politikalarının, direncin azalmasına katkı sağladığı ifade edilebilir. Ancak direncin makul düzeylere gerilemesi için yeni ve sürdürülebilir politikalar hayata geçirilmelidir. Ek olarak, *Mycobacterium tuberculosis* ve benzeri birkaç etken için ülke çapında yapılan kapsamlı surveyans çalışmalarının, hastane enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan *P.aeruginosa* için de yapılması amacıyla araştırmacılar desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yalçın NA. Nozokomiyal gram-negatif çomak enfeksiyonları. *Klinik Derg* 2000; 13(Özel sayı): 23-5.
2. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2002; 16(2): 179-82.
3. Terzi HA, Kulah C, Ciftci İH. The effects of active efflux pumps on antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30(10): 2681-7.
4. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 2008; 22(3): 123-6.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097.
6. Cevahir N, Kaleli İ, Demir M, Öztürk S, Mete E. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2003; 17(1): 16-9.

7. Gonlugur U, Bakici MZ, Ozdemir L, Akkurt I, Icagasioglu S, Gultekin F. Retrospective analysis of antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Turkish University Hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003; 2:5.
8. Akçay SŞ, Topkaya A, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Ertem SA, Göktaş P. Hastane enfeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17(4): 465-9.
9. Gündüz T, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Algün Ü, Özbakkaloğlu B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının isepamisisn ve amikasin duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33(3): 232-5.
10. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2004; 18(3): 145-8.
11. Gündüz T, Arsoy A, Algün Ü, Özbakkaloğlu B. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının aminoglikozidlere in-vitro duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2004; 18(4): 224-7.
12. Çetin BD, Özcan N, Oktar M, Hasman H, Gül M. Yara ve abse örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarındaki üç yıllık değişim. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34(4): 244-7.
13. Altıparlak U, Aktas F, Celebi D, Ozkurt Z, Akcay MN. Prevalence of metallo-beta-lactamase among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wounds and in vitro activities antibiotic combinations against these isolates. *Burns* 2005; 31(6): 707-10.
14. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındiş M. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35(2): 98-102.
15. Pullukçu H, Taşbakan Mİ, Aydemir Ş ve ark. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2006; 20(1): 26-30.
16. 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.
17. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N. *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim. *Ankem Derg* 2006; 20(3): 159-63.
18. Bayram A, Balci I. Patterns of antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit of a university hospital in Turkey. *BMC Infect Dis* 2006; 6:155.
19. Yetkin G, Otlı B, Çicek A, Kuzucu C, Durmaz R. Clinical, microbiologic and epidemiologic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a university hospital, Malatya, Turkey. *Am J Infect Control* 2006; 34(4): 188-92.
20. Zarakolu P, Haşçelik G, Ünal S. Hastane enfeksiyonu etkeni gram negatif bakterilerin çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık durumu: Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi MYSTIC Çalışması Verisi (200-2004). *Mikrobiyol Bul* 2006; 40(3): 147-54.
21. Pullukçu H, Aydemir Ş, Turhan A, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S. Normalde steril örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20(2): 111-6.
22. Gündüz Ay, Coşkun M, Biçmen C ve ark. İzmir Göğüs Hastalıkları hastanesi yoğun bakım ünitesinde 2006 yılında soyutlanan gram negatif çomakların antibiyotik direnç oranlarının retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Derg* 2006; 20(3): 71-7.
23. Avcı M, Özgenç O, Coşkun A, Mermut G, Arı A. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve en sık soyutlanan mikroorganizmalarda yıllara göre değişen antibiyotik direnç profili. *Ankem Derg* 2007; 21(3): 179-83.
24. Iseri L, Bayraktar MR. Changes in the rates of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* between 2002 and 2004 in a tertiary-care teaching hospital in Turkey. *New Microbiologia* 2008; 31(3): 351-5.

25. Onguru P, Erbay A, Bodur H, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factor for nosocomial infections. J Korean Med Sci 2008; 23(6):982-7.
26. Demir M, Cevahir N, Kaleli İ, Yıldırım U, Şahin R, Tepeli EÇ. Alt solunum yolu örnekleri ve solunum yolu dışı örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında siderofor, total matris proteaz ve elastaz aktivitesinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2008; 42(2): 197-208.
27. Güven Ö, Ünver D, Özdemir S, Gönüllü N, Küçükbasmacı 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.
28. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Ankem Derg 2008; 22(4): 209-12.
29. Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Yaman G, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnci. Selçuk Tıp Derg 2008; 24(1): 1-6.
30. Dündar D, Tamer GS. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. Ankem Derg 2009; 23(1): 17-21.
31. Yurtsever SG, Kurultay N, Çeken N ve ark. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Ankem Derg 2009; 23(1): 34-8.
32. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. Ankem Derg 2009; 23(2): 54-8.
33. Özdemir M, Erayman İ, Dağı HT, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 2009; 23(3): 122-6.
34. Yüce A, Yapar N, Kutsoylu OE. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. suşlarının 2000-2002 ve 2003-2006 yıllarında saptanan antibiyotik duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2009; 43(2): 195-202.
35. Eyigör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 2009; 23(3): 101-5.
36. Özmen E, Geyik MF, Uluğ M ve ark. Yatan hastalardan izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. Düzce Tıp Derg 2010; 12(3): 32-9.
37. Üstün C. Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları. Ankem Derg 2010; 24(1): 1-6.
38. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baylan O, Hoşbul T, Ardic N, Bektöre B. yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* izolatlarında antibiyotik direnci. Ankem Derg 2010; 24(3): 124-9.
39. Aktaş E, Terzi HA, Külah C, Cömert F. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık. Ankem Derg 2010; 24(4): 188-92.
40. Arabacı F, Oldacay M. Yoğun bakım servisinde yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz oranlarının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2010; 40(1): 37-40.
41. Aktepe OC, Aşık G, Çetinkaya Z, Çiftçi İH, Altındış M. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2010; 40(4): 225-31.
42. Keten DT, Tunçcan ÖG, Dizbay M, Arman D. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında doripenemin diğer karbapenemlere in-vitro karşılaştırmalı etkinliği. Ankem Derg 2010; 24(2): 71-5.
43. Öztürk CE, Albayrak HT, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. Ankem Derg 2010; 24(3): 117-23.
44. Akın A, Çoruh AE, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Derg 2011; 33(1): 7-16.
45. Dağı HT, Arslan U, Fındık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. Ankem Derg 2011; 25(2): 107-10.

46. Öztürk CE, Çalışkan E, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-bata-laktamaz sıklığı. *Ankem Derg* 2011; 25(1): 42-7.
47. Paköz NİE, Doğan SŞ, Aral M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2011; 25(2): 73-8.
48. Ağca H. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011; 41(3): 107-10.
49. Atilla A, Eroğlu C, Esen Ş, Sünbül M, Leblebicioğlu H. Hastane kaynaklı *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında PER-1 tipi beta-laktamaz sıklığının ve antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(1): 1-8.
50. Aktaş Z, Satana D, Kayacan Ç, Can B, Gönüllü N, Küçükbasmacı Ö. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik duyarlılık oranları ve beta-laktam direnç mekanizmalarının tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(3): 386-97.
51. Saçar S, Asan A, Cenger DH, Cevahir N, Çaylak SD, Turgut H. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre değişimi. *Nobel Med* 2012; 8(2): 81-4.
52. Mansur A, Ay S, Ersoy Y. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik duyarlılık oranları. *J Turgut Ozal Med Cent* 2013; 20 (2): 138-42.
53. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(8): 2385-92.
54. Arman D: Gram negatif çomak infeksiyonlarında güncel tedavi yaklaşımları. *Ankem Derg* 2001; 15(3): 421-4.
55. 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 surveiansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(4): 537-44.
56. Gür D, Hascelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009; 21(4): 383-9.
57. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy, *Curr Opin Invest Drugs* 2002; 3(2): 218-24.
58. Gündüz T, Arısoy AS, Algün Ü, Borand H, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci. *İnfeksiyon Derg* 2005; 19(3): 353-6.
59. 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.