

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının dört yıllık direnç profili

The profile of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from intensive care units over a four-year span

Nihan Çeken, Hülya Duran, Bülent Atik

Gönderilme tarihi:02.09.2020

Kabul tarihi:21.10.2020

Öz

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa* özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), yatan hastalarda enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir. Son yıllarda artan antibiyotik direnci *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarını saptamaktır.

Gereç ve yöntem: Dört yıllık bir süre zarfında yoğun bakım ünitelerinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 688 *P.aeruginosa* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Suşların izole edildiği örnekler arasında endotrakeal aspirat örnekleri ilk sırada (%53,3), idrar örnekleri ikinci sırada (%27) saptanmıştır. İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik siprofloksasin (%34,7) olarak bulunmuştur. Sefazidime %29,4, sefepime %28,1, karbapenemlere %27,3, piperasilin-tazobaktama %24,6, gentamisine %19,3, amikasin %7,9 oranında direnç tespit edilmiştir. Ayrıca, direnç oranlarının yıllar içinde değiştiği gözlenmiştir.

Sonuç: *P.aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal ajanlara direnç oranları hastaneler arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle her hastane belirli aralıklarla kendi antibiyotik direnç profilini gözden geçirmeli ve ampirik tedavi seçeneklerini belirlemelidir.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım üniteleri, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik direnci.

Çeken N, Duran H, Atik B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının dört yıllık direnç profili. Pam Tıp Derg 2021;14:306-311.

Abstract

Purpose: *Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic pathogen that causes infections, especially in patients hospitalized in intensive care units (ICUs). Increased antibiotic resistance in recent years makes it difficult to treat *P.aeruginosa* infections. The aim of this study is determine antibiotic resistance rates in *P.aeruginosa* strains isolated from ICU.

Materials and methods: *P.aeruginosa* strains isolated from various samples sent from ICUs to microbiology laboratory in a four year span, were included in the study. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and automated systems.

Results: A total of 688 *P.aeruginosa* strains were included in the study. Among the samples in which strains were isolated, endotracheal aspirate samples (53.3%) outnumbered and urine samples (27%). *P.aeruginosa* strains showed the highest resistance to ciprofloxacin (34.7%). Ceftazidime 29.4%, cefepime (28.1%), carbapenems (27.3%), piperacillin-tazobactam (24.6%), gentamicin (19.3%), and amikacin (7.9%) resistance was also detected. The resistance rates have changed over the years.

Conclusion: As a result, the resistance rates of *P.aeruginosa* strains to antimicrobial agents vary between hospitals. For this reason, each hospital should periodically review its own antibiotic resistance profile and determine empirical treatment options.

Key words: Intensive care units, *Pseudomonas aeruginosa*, drug resistance.

Çeken N, Duran H, Atik B. The profile of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from intensive care units over a four-year span. Pam Med J 2021;14:306-311.

Nihan Çeken, Mikrobiyoloji Uzmanı, Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye, e-posta: nihanceken@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-1877-7320>)

Hülya Duran, Uzm. Dr. Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye, e-posta: hulyaduran61@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-4838-0730>)

Bülent Atik, Dr. Öğr. Üye. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye, e-posta: bulent_atik@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-6876-2963>) (Sorumlu Yazar)

Giriş

Pseudomonas aeruginosa, sağlıklı bireylerin normal florasında bulunan Gram negatif fırsatçı bir patojendir [1, 2]. Yumuşak doku enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu ve bakteriyemi gibi geniş bir yelpazede, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır [3, 4]. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yoğun ilaç tedavisi alan, birçok invaziv girişim yapılan ve konak savunması bozulan hastaların takip edildiği, dirençli patojenler nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanıldığı bir birimdir [5]. *P.aeruginosa*, YBÜ gibi riskli birimlerde ciddi fırsatçı enfeksiyonlara yol açmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır [6]. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü *P.aeruginosa*'yı hastane enfeksiyonlarında ve salgınlarda öncelikli altı mikroorganizmadan biri olarak değerlendirmektedir [7].

P.aeruginosa; antistafilokokal penisilinler, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson gibi bazı üçüncü kuşak sefalosporinler ve trimetoprim-sülfametoksazol da dahil tedavide sık kullanılan birçok antimikrobialye karşı doğal dirençlidir [8]. Ayrıca çeşitli mekanizmalarla, çoklu antibiyotik direnci gösterebilmesi ve kullanılan antimikrobial ajanlara karşı hızlı direnç geliştirebilmesi meydana getirdiği enfeksiyonların tedavisinde zorluk oluşturmaktadır [9].

Bu çalışmada, YBÜ'nde yatan hastalara ait örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının saptanması ve dört yıllık süredeki değişiminin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan yerel etik kurul onayı alınan çalışmada, 01 Ocak 2016-31 Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz erişkin YBÜ'lerinde (birinci, ikinci ve üçüncü basamak) yatan hastalara ait klinik örnekler retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait endotrakeal aspirat (ETA), kan, idrar, yara, balgam ve kateter ucu örnekleri değerlendirilmiş ve *P.aeruginosa* üremesi saptanan örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) (Ocak 2016-Ağustos 2018) ve Render-BC128 (Çin) (Eylül 2018-Aralık 2019) otomatize kan kültür

sisteminde takip edilmiştir. Tüm örnekler kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agara ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, gram boyama, oksidaz testi, karbonhidrat kullanımı) ve BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile tanımlanmıştır. İzolatların in-vitro antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [10] kriterleri temel alınarak Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tespit edilmiştir. Aynı hastaya ait aynı klinik örnekte üreyen ilk izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular

YBÜ'lerinden dört yıllık sürede gönderilen 6035 sayıda örnekten 688'inde (%11,4) *P.aeruginosa* üremesi olmuştur. Ayrıca Gram-negatif bakteriler içinde Enterobacteriaceae (%32) türlerinden sonra en sık *P.aeruginosa*'nın ürediği görülmüştür. Suşların izole edildiği örnekler arasında ETA örnekleri ilk sırada (%53,3), idrar örnekleri ikinci sırada (%27) saptanmıştır (Tablo 1).

Laboratuvarımıza YBÜ'lerinden dört yıllık süreçte gönderilen tüm ETA örneklerinin %23,3'ünde, yara örneklerinin %17,3'ünde, balgam örneklerinin %16,3'ünde, kateter ucu örneklerinin %10,7'sinde, idrar örneklerinin %10'unda ve kan örneklerinin %2,7'sinde *P.aeruginosa* ürediği görülmüştür.

İzolatların en dirençli olduğu antibiyotik siprofloksasin (%34,7) olarak saptanmıştır (Tablo 2). Siprofloksasini sırasıyla %29,4 ve %28,1 direnç oranlarıyla seftazidim ve sefepimin takip ettiği görülmüştür. Yıllara göre direnç oranlarına bakıldığında en yüksek direnç sadece 2016 yılında sefalosporinlere karşı saptanırken diğer yıllarda siprofloksasine karşı olduğu bulunmuştur (Şekil 1). Tüm izolatların en duyarlı olduğu antibiyotik her yıl için amikasin olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının izole edildiği örneklerin yıllara göre dağılımı

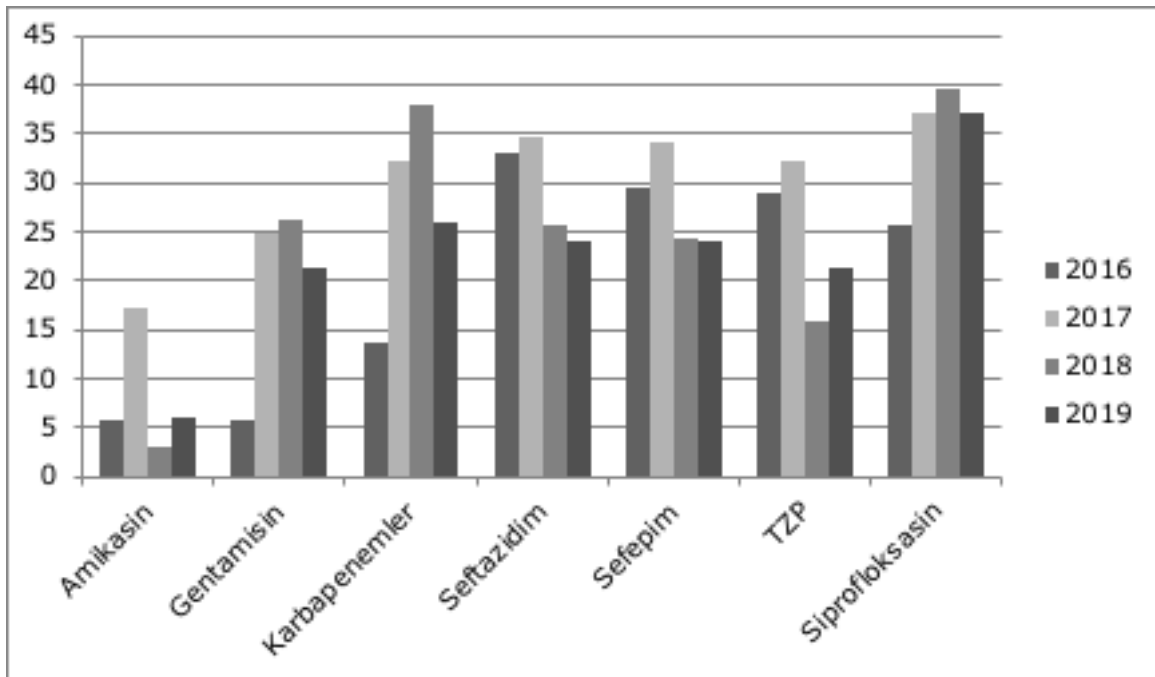
Örnek	2016 n=176	2017 n=170	2018 n=172	2019 n=170	Toplam n=688 (%)
ETA	92	101	93	81	367 (53,3)
İdrar	38	39	50	59	186 (27)
Kan	24	18	10	4	56 (8,1)
Yara	14	8	8	15	45 (6,5)
Balgam	7	2	9	10	28 (4,1)
Kateter ucu	1	2	2	1	6 (1)

ETA: Endotrakeal aspira

Tablo 2. İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları (%)

Antibiyotik	2016 n=176	2017 n=170	2018 n=172	2019 n=170	Toplam %
Amikasin	5,7	17,1	2,9	5,9	7,9
Gentamisin	5,7	24,7	26,2	21,2	19,3
Karbapenemler	13,6	32,3	37,8	25,9	27,3
Seftazidim	33	34,7	25,6	24,1	29,4
Sefepim	29,6	34,1	24,4	24,1	28,1
TZP*	29	32,3	15,7	21,2	24,6
Siprofloksasin	25,6	37,1	39,5	37,1	34,7

*Piperasilin-tazobaktam



Şekil 1. İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre değişimi (%)
TZP: Piperasilin-tazobaktam

Tartışma

P.aeruginosa, dünya genelinde hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir ve bu enfeksiyonların %10-15'inden sorumludur [3, 11]. Çalışmamızda YBÜ'lerinden gelen örneklerde, Gram-negatif bakteriler içinde Enterobacteriaceae türlerinden sonra en sık *P.aeruginosa*'nın ürediği (%11,4) görülmüştür. Bu oran merkezimizde *P.aeruginosa*'nın etken olarak her zaman akılda tutulması gereken önemli bir patojen olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda izole edilen suşlar en sık ETA örneklerinde, ikinci sıklıkta idrar örneklerinde tespit edilmiş ve her yıl bu şekilde olduğu görülmüştür. Sadece YBÜ hastalarını içeren çalışmalarda *P.aeruginosa* en sık solunum örneklerinden izole edilirken ayaktan veya yatan hastaları değerlendiren çalışmalarda idrar örneklerinden daha sıklıkla izole edildiği bildirilmektedir [1, 6, 8, 12]. Tartar ve ark. [5] ETA örneklerini değerlendirdikleri çalışmada çalışmamıza benzer şekilde gönderilen örneklerin %20,5'inde *P.aeruginosa*'nın ürediğini saptamışlardır. *P.aeruginosa* yara yeri enfeksiyonlarında da önemli bir etken olarak tanımlanmaktadır [6] ve çalışmamızda gönderilen yara örneklerinin %17,3'ünde ürediği görülmüştür. Çalışmamızda değerlendirilen örnekler içinde en az oranda kan örneklerinde *P.aeruginosa* üremiştir. Benzer şekilde, Şirin ve ark. [13] YBÜ'de yatan hastalara ait kan kültürlerini değerlendirdikleri çalışmalarında kültürlerin %4,8'inde *P.aeruginosa* ürediğini tespit etmişlerdir.

P.aeruginosa'ya bağlı enfeksiyonların tedavisinde genellikle karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotikler, bazı sefalosporinler ve antipsödomonal penisilinler kullanılmaktadır [4]. Karbapenemlerin hastanede yatan hastalarda sık tercih edilmeleri beraberinde direnç problemini de gündeme getirmiştir [8]. Akel ve ark. [14] imipeneme %43,4, meropeneme %28,9 oranında direnç tespit etmişlerdir. Barış ve ark. [15] ise çocuk ve yetişkin YBÜ'de yatan hastalara ait izolatlarda imipeneme %35, meropeneme %36 oranında direnç saptamışlardır. Çalışmamızda bu oran karbapenemlere (imipenem, meropenem) %27,3 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalara kıyasla hastanemizde *P.aeruginosa* suşlarında karbapenem direncinin henüz korkulacak boyutlara ulaşmadığını söyleyebiliriz; fakat

2016 yılında %13,6 olan direncin 2018 yılında %40'a yaklaşması karbapenemleri dikkatli kullanmadığımız takdirde ciddi direnç sorunuyla karşılaşacağımızı düşündürmektedir.

Tümtürk ve ark., [16] 2014-2017 yılları arasında hastane enfeksiyonlarından izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarında karbapenem direncini yıllara göre sırasıyla %26,3, %40,7, %58,3 ve %38,4 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda da karbapenem direncinin 2017 ve 2018 yıllarında arttığı fakat 2019'da tekrar azaldığı görülmüştür. İki çalışmaya da bakıldığında direncin yıllar içinde her zaman artış göstermeyip artma-azalma şeklinde dalgalanma gösterebileceği, bu nedenle direnç oranlarının düzenli olarak takip edilip raporlanması gerektiği görülmektedir.

Piperasilin-tazobaktam (TZP), geniş spektrumlu bir antipsödomonal penisilindir ve *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında gerek profilaksiste gerekse tedavide çok sık tercih edilmektedir [17, 18]. TZP'a karşı direncin çalışmamızın ilk iki yılında arttığı (%29, %32,3), 2018'de %15,7'ye düştüğü, 2019'da (%21,2) tekrar artışa geçtiği, yine de 2016 ve 2017 yılında saptanan dirençten daha düşük olduğu görülmüştür. Uğur ve ark., [19] YBÜ'den gönderilen örneklerden izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarında TZP'a karşı 2015'te %19, 2016'da %42, 2017'de %83 ve toplamda %53 oranında direnç tespit etmişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızla hemen hemen aynı zamanda yapılmış olmasına rağmen direnç oranları bizim saptadığımız oranlara göre oldukça yüksektir. Uygun antibiyotik kullanımının direnci tetikleyen önemli bir faktör olduğu düşünüldüğünde [20] hastanemizde TZP'ın son yıllarda daha akılcı kullanıldığı sonucuna varılabilir.

P.aeruginosa, seftazidim ve sefepim hariç, sefalosporin grubu antibiyotiklerin birçoğuna doğal dirençlidir. Bu iki ajan uzun yıllardır *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle seftazidim ampirik tedavide çokça tercih edilen antibiyotiklerdendir [8, 21]. Çeşitli çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarında seftazidime %9,9-87,4, sefepime %30,2-84,9 gibi çok değişken direnç oranları bildirilmektedir [21, 22]. Demirdal ve ark. [8] 2011-2015 yılları arasında seftazidime %40,4, sefepime %27,7 oranında direnç tespit etmişlerdir. Celiloğlu ve ark. [23] ise 2012-2016

yılları arasında çocuk YBÜ hastalarından izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarında sefepime %65, seftazidime karşı %70 direnç saptamışlardır. Çalışmamızda sefepime %28,1, seftazidime %29,4 oranında direnç bulunmuş, 2016 ve 2017 yıllarında direncin daha yüksek olduğu, sonrasında direncin azaldığı görülmüştür (Tablo 2). Bildirilen direnç oranlarındaki bu fark, her merkezin kendi direnç verilerini oluşturması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamızda saptadığımız direnç oranlarının son yıllarda azalıyor olması TZP gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygun şekilde kullanıldığını düşündürmektedir.

P.aeruginosa ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde, direnç gelişimini önlemek amacıyla bir antipsödomonal penisilin ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu seçenek olarak önerilmektedir [24]. Çalışmamızda siprofloksasin suşların en dirençli olduğu ajan olarak saptanmış ve direncin yıllar içinde arttığı görülmüştür. Bu nedenle tek başına kullanılmasından ziyade kombine kullanılmasının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz. Amikasin ve gentamisin ise kendilerine en az dirence gelişmiş antibiyotikler olduğu saptanmıştır. Bu da kombine tedavi için iyi birer seçenek olabileceklerini göstermektedir.

Antibiyotiklere karşı direncin artması; tedavi başarısızlıkları, hastanede kalma süresinin uzaması ve hastane enfeksiyonlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır [25]. Hastanede kalış süresinin uzaması ise; hastanın hastane florasıyla daha yoğun temasına, daha çok invaziv girişime maruz kalmasına ve daha çok antibiyotik kullanılmasına neden olmaktadır [26]. Oluşan bu kısır döngü hem klinisyenleri hem de hastaları zorlu bir sürece sokmaktadır. Bu nedenle; her merkezin düzenli olarak kendi verilerini değerlendirmesinin, bu veriler ışığında ampirik tedaviye başlamasının ve kültür-antibiyoqram sonucuyla tedaviyi revize etmesinin direnci önlemede ve bu kısır döngüyü kırmada temel basamak olacağı kanaatindeyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ruh E, Gazi U, Güvenir M, Süer K, Çakır N. Antibiotic resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from a university-affiliated hospital in North Cyprus. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2016;73:333-344. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.82653>

2. Çeviker SA, Günel Ö, Mehel DM, Özgür A, Kılıç SS. Kulak akıntı kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *KSÜ Tıp Fak Der* 2020;15:37-40. <https://doi.org/10.17517/ksufd.570602>
3. Maçın S, Kıttana FNA, Yılmaz YA. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının virulans faktörlerinin incelenmesi. *Cukurova Med J* 2017;42:308-313. <https://doi.org/10.17826/cutf.322935>
4. Muhammad A, Ali I, Owais M, Khan SN, Afridi IQ, Ali N. Evaluation of antibiotics pattern of extended spectrum beta-lactamase producing multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Adv Life Sci* 2020;7:146-150.
5. Sağmak Tartar A, Özer AB, Ulu R, Akbulut A. Endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları: bir yıllık retrospektif analiz. *Klimik Derg* 2018;31:56-60. <https://doi.org/10.5152/kd.2018.14>
6. Ak S, Yıldız F, Gündüz A, Köroğlu M. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının Vitek 2 otomatize sistemi ile değerlendirilmesi. *GMJ* 2016;27:62-64. <https://doi.org/10.12996/gmj.2016.20>
7. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2020;33:1-49. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
8. Demirdal T, Şen P, Yula E, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: beş yıllık değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Derg* 2017;9:108-112. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.265426>
9. Kılınç Ç, Ulutaş KT, Akçimen B, Çelik L, Duran N. Yoğun bakımda geniş ilaç direnci bulunan *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi için kolistin tedavisi: olgu sunumu. *Cukurova Med J* 2016;4:178-182. <https://doi.org/10.17826/cutf.157495>
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0. Available from: <http://www.eucast.org>. Accessed June 20, 2020
11. Alvarez Buylla A, Allen M, Betts D, Bennett S, Monahan I, Planche T. Multicentre study of the *in vitro* activity of ceftolozane/tazobactam and other commonly used antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients in the UK. *JAC Antimicrob Resist* 2020;2:1-8. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa024>
12. Altunay E, Kuzucu EA, Öcal DN, Erdem G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnci. *Anadolu Güncel Tıp Derg* 2019;1:63-67.
13. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2017;74:269-278. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899>

1. Akel NU, Tekintaş Y, Yılmaz FF, ve ark. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının virülans özellikleri ve epidemiyolojik ilişkisi. Turk Hij Den Biyol Derg 2019;76:395-404. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.68235>
2. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait klinik izolatların tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. J Turk Soc Intensive Care 2017;15:21-27. <https://doi.org/10.4274/tybdd.55707>
3. Tümtürk A, Tekçe AY, Şanal L. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma. Ortadoğu Tıp Derg 2019;11:422-426. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.516673>
17. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, et al. Evaluation of the invitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:3227-3231. <https://doi.org/10.1128/AAC.02969-15>
18. Suntur BM, Kuşcu F, Kaya H, Dalkıran PA. Piperasilin/tazobaktama bağlı nötropeni gelişen bir olgu sunumu. Ege Tıp Derg 2015;54:148-150. <https://doi.org/10.19161/etd.344139>
19. Uğur M, Genç S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının üç yıllık direnç profili. Turk J Soc Intensive Care 2019;17:130-137. <https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2018.94103>
20. Sezgin H, Milletli Sezgin F. Evaluation of postoperative wound culture results at an orthopedic clinic: a three-year analysis. Kocaeli Üniversitesi Sağ Bil Derg 2020;6:12-16. <https://doi.org/10.30934/kusbed.591869>
21. Dursun A, Özsoylu S, Kılıç H, Kılıç AU, Akyıldız BN. Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Turk J Intensive Care 2018;16:109-114. <https://doi.org/10.4274/tybd.63825>
22. Demirel A. Özel bir hastanede gram-negatif bakteri izolatlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Derg 2019;15:292-298. <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190418092629>
23. Celiloğlu C, Tolunay O, Çelik T, Sucu A, Yurtçu E, Çelik Ü. Çocuk yoğun bakım ünitesindeki hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2017;11:129-134. <https://doi.org/10.5578/ced.64028>
24. Varışlı AN, Aksoy A, Baran I, Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci. Turk Hij Den Biyol Derg 2017;74:229-236. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.99907>
25. Savcı Ü, Alıç T, Güreşer AS, Özkan AT. Ortopedik cerrahi sonrası yara enfeksiyonları: mikroorganizmaların dağılımları ve direnç durumları. Ortadoğu Tıp Derg 2018;10:492-497. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.399737>
26. Başaran S, Özsüt H, Çağatay A, Eraksoy H. Safra yolu enfeksiyonlarının etkenleri ve antibiyotiğe dirençli bakteri enfeksiyonları için risk faktörlerinin analizi. Klimik Derg 2019;32:329-334. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.84>

Etik kurul onayı: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 19.08.2020 tarih ve 2020/133 sayısı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

N.Ç. ve H.D çalışmanın anafikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. H.D. ve B.A anafikri geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini N.Ç. ve B.A yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü N.Ç. ve H.D tarafından yazılmış, B.A. tarafında makale gözden geçirilerek gerekli düzeltmeleri yapılmıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.