

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ YILLARA GÖRE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PATERİNİNİN İNCELENMESİ

Duygu BEDER¹, Fatma ESENKAYA TAŞBENT², Metin DOĞAN²

D. Beder: 0000-0001-5647-8458, F. Esenkaya Taşbent: 0000-0003-4190-5095 M. Doğan: 0000-0003-3471-4768

¹Meram Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KONYA

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZ

Pseudomonas aeruginosa, yüksek mortaliteyle seyreden enfeksiyonlara yol açan fırsatçı bir patojendir. Bu çalışmada üniversite hastanesinde yatan hastaların kan kültürlerinde tespit edilen *P. aeruginosa* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Ocak 2018-Aralık 2023 tarihleri arasında kan örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnç profilleri retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik izolatlar konvansiyonel yöntemler, VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa) veya Phoenix (BD Diagnostic Systems, ABD) otomatize sistemleri ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları otomatize sistemleri ile test edilmiş ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

En yüksek direnç imipenem (n=162, %39.4), meropenem (n=134, %32.6) ve piperasilin/tazobaktama (n=130, %31.6) karşı tespit edilmiştir. En etkili antibiyotiklerin ise amikasin (n=15, %3.6) ve tobramisin (n=17, %4.1) olduğu belirlenmiştir. Antibiyotiklerin direnç oranları yıllara göre incelendiğinde piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem ve levofloksasin direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0.05), siprofloksasin, amikasin, tobramisin ve gentamisin direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05).

Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre uygulanan tedavi protokolü ve akılcı antibiyotik kullanımı ile direnç oranlarının azalacağı düşünülmektedir. Bu nedenle düzenli sürveyans takibi yapılmalı ve tedavide uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, antimikrobiyal direnç, karbapenem

ABSTRACT

An Investigation of the Antibiotic Resistance Pattern of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Blood Cultures Over the Years

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen that leads to infections with high mortality rates. This study aimed to determine the resistance profile of *P. aeruginosa* isolates against various antibiotics detected in blood cultures of patients hospitalized in university hospital.

In this study, the antibiotic resistance profiles of *P. aeruginosa* isolates, obtained from blood samples between January 2018 and December 2023, were retrospectively examined. Clinical isolates were identified using conventional methods, VITEK 2 Compact (bioMérieux, France) and Phoenix (BD Diagnostic Systems, USA) automated systems. Antibiotic susceptibilities were tested with automated systems, and evaluated by taking into account the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

The highest resistance was observed against imipenem (n=162, 39.4%), meropenem (n=134, 32.6%), and piperacillin/tazobactam (n=130, 31.6%). The most effective antibiotics were determined to be amikacin (n=15, 3.6%) and tobramycin (n=17, 4.1%). When examining the resistance rates of antibiotics over the years, statistically significant difference was found for the resistance rates of piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem and levofloxacin (p<0.05). However, no statistically significant differences were observed for the resistance rates of ciprofloxacin, amikacin, tobramycin, and gentamicin (p>0.05).

İletişim adresi: Duygu Beder. Meram Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KONYA

e-posta: duyguzel29@gmail.com

Received/Geliş: 08.07.2024 Accepted/Kabul: 20.08.2024 Published Online/Online Yayın: 30.08.2024

Atf/Cite as: Beder D, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç paterninin incelenmesi. ANKEM Derg. 2024;38(2):71-78.

It is thought that resistance rates will decrease with the treatment protocol applied according to antibiotic sensitivity test results and rational use of antibiotics. Therefore, regular surveillance monitoring should be conducted and appropriate antibiotic combinations should be selected for treatment.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa, antimicrobial resistance, carbapenem*

GİRİŞ

Pseudomonas spp. immünsupresif ve/veya hastanede yatan hastalarda enfeksiyonlara yol açan nonfermentatif Gram negatif bir basildir. Bakteriyemi, pnömoni, endokardit, üriner sistem, solunum sistemi, dış kulak yolu, santral sinir sistemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu etkeni olarak bildirilmektedir⁽²¹⁾.

Pseudomonas aeruginosa'nın neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonunun kliniği diğer gram negatif bakterilere benzemektedir ancak mortalite ve morbidite oranları daha yüksektir. Ayrıca *P.aeruginosa*'nın kan kültüründe görülme sıklığı da giderek artmaktadır⁽¹²⁾. Yapılan son çalışmalarda bakteriyemi raporlanan hastalarda *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'den sonra en sık tespit edilen üçüncü Gram negatif patojen olarak gösterilmektedir^(15,25). Yoğun bakım ve yanık ünitelerinde, mekanik ventilatör uygulanan, kanser kemoterapisi verilen ve/veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan birimlerde bu etken daha fazla kolonize olmakta ve bu durum invaziv enfeksiyonlara neden olmaktadır⁽⁹⁾.

P.aeruginosa; antistafilokokal penisilinler, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson gibi bazı üçüncü kuşak sefalosporinler, trimetoprim-sülfametoksazol ve nalidiksik asit dahil birçok kemoterapötik ajana karşı intrinsik dirençlidir⁽³¹⁾.

Son zamanlarda sıkça tespit edilen bu tür intrinsik direncinin dışında geliştirdiği yeni direnç mekanizmaları nedeniyle önemi artan bir patojen haline gelmiştir⁽¹⁵⁾. *P.aeruginosa* direnç oranları; tarih aralığına, farklı coğrafik bölgelere, hatta aynı coğrafik bölgenin farklı hastane ve kliniklerine göre değişkenlik göstermektedir⁽²⁰⁾. Direnç oranlarının artması, mortalite oranlarında, hastanedeki yatış süresinde ve tedavi maliyetlerinde artışa yol açmaktadır⁽²¹⁾. Bu nedenle izole edilen suşlar düzenli olarak takip edilmeli, rutin tedavide yer alan antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranları tespit edilmeli ve tedavi kriterleri bu sonuçlara göre revize edilmelidir.

Bu çalışmanın amacı Ocak 2018- Aralık 2023 tarihleri arasında kan örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profilini belirlemek ve uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde antibiyotik kullanım politikalarına yol göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır (Tarih: 15.09.2023 ve Karar no:4545).

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2018 - Aralık 2023 tarihlerini içeren altı yıllık süreçte kan kültürlerinde her bir hasta için tespit edilen bir izolat değerlendirmeye alınarak 411 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotik direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Kan örnekleri BACTEC 9120 otomatik kan kültürü sisteminde (Becton Dickinson, ABD) 5 gün süreyle izlenmiş, bu süre içerisinde pozitif sinyal veren kan kültürü örnekleri Eozin Metilen Mavisini (EMB) ve %5 koyun kanlı agar ekilmiş, 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreme tespit edilen örneklerde bakteri tanımlaması konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, oksidaz testi, fermentasyon ve pigment oluşturma özelliği) ve otomatize sistemler kullanılmıştır. Laboratuvarımızda 2018-2020 yılları arasında VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa) ve 2018-2020 yılları arasında Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemi kullanılmış, bu sistemler ile bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri gerçekleştirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre değerlendirilmiştir⁽³⁰⁾. Çalışma kapsamında değerlendirilen suşların piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, siprofloksasin, levofloksasin, amikasin, gentamisin ve tobramisine karşı gelişen direnç oranları yıllara göre incelenmiştir. Kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC27853 kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ver.23 istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Pearson Ki-Kare ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi ile, oranlara ait çoklu karşılaştırmalar ise Bonferroni düzeltilmiş z testi ile incelenmiştir. Önem düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hastaların 247 (%60)'si erkek, 164 (%40)'ü kadındır. Hastaların yaşları 0 ile 94 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 55.15 (standart sapma: ± 25.38) olarak bulunmuştur. Çalışmada çocuk hastalara ait 60 (%14.5) örnek bulunmaktadır ve bu hastaların yaş ortalamaları 5.16 (standart sapma: ± 5.81) olarak tespit edilmiştir. Hastaların 248'inin (%60.3) yoğun bakım üniteleri, 150'sinin (%36.5) dahili servisler ve 13'ünün (%3.2) cerrahi servislerde yatmakta olduğu belirlenmiştir. Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde 82 (%20), beyin ve sinir cerrahi yoğun bakım ünitesinde 63 (%15.3), acil serviste 60 (%14.5), göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesinde 55 (%13.4) hasta belirlenmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalar ise 2021 yılında (%73) en yüksek, 2023 yılında (%50.8) en düşük oranda tespit edilmiştir. İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının yıllara göre klinik dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının yıllara göre klinik dağılımı [n (%)].

Klinik	2018 (n=62)	2019 (n=63)	2020 (n=74)	2021 (n=92)	2022 (n=55)	2023 (n=65)	Toplam (n=411)
Yoğun Bakım	34 (54.8)	38 (60.3)	44 (59.5)	67 (73)	32 (58.2)	33 (50.8)	248 (60.3)
Dahili Servisler	24 (38.8)	23 (36.5)	27 (36.5)	24 (26)	22 (40)	30 (46.2)	150 (36.5)
Cerrahi servisler	4(6.4)	2(3.2)	3(4)	1 (1)	1 (1.8)	2(3)	13(3.2)

En yüksek direnç oranları %39.4 ile imipenem, %32.6 ile meropenem ve %31.6 ile piperasilin\tazobaktam karşı görülmüştür. En etkili antibiyotiklerin sırasıyla %3.6 ve %4.1 direnç oranı ile amikasin ve tobramisin olduğu belirlenmiştir. Suşların yıllara göre antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. *P.aeruginosa* suşlarında yıllara göre antibiyotik direnci [n (%)].

Antibiyotik	2018 (n=62)	2019 (n=63)	2020 (n=74)	2021 (n=92)	2022 (n=55)	2023 (n=65)	Toplam (n=411)	p
Piperasilin /tazobaktam	11 (17.7)	23 (36.5)	22 (29.7)	49 (53.2)	16 (29)	9 (13.8)	130 (31.6)	<0.001
Seftazidim	11 (17.7)	15 (23.8)	21 (28.3)	46 (50)	16 (29)	13 (20)	122 (29.6)	<0.001
Sefepim	11 (17.7)	14 (22.2)	18 (24.3)	44 (47.8)	15 (27.2)	10 (15.3)	112 (27.2)	<0.001
İmipenem	14 (22.5)	19 (30.1)	27 (36.4)	54 (58.6)	31 (56.3)	17 (26.1)	162 (39.4)	<0.001
Meropenem	12 (19.3)	15 (23.8)	20 (27)	52 (56.5)	25 (45.4)	10 (15.3)	134 (32.6)	<0.001
Siprofloksasin	13 (20.9)	10 (15.8)	16 (21.6)	16 (17.3)	17 (30.9)	10 (15.3)	82 (19.9)	0.288
Levofloksasin	14 (22.5)	14 (22.2)	19 (25.6)	35 (38)	24 (43.6)	10 (15.3)	116 (28.2)	0.002
Amikasin	4 (6.4)	2 (3.1)	2 (2.7)	1 (1.1)	2 (3.6)	4 (6.1)	15 (3.6)	0.446
Tobramisin	3 (4.8)	4 (6.3)	3 (4)	2 (2.2)	2 (3.6)	3 (4.6)	17 (4.1)	0.850
Gentamisin	8 (12.9)	6 (9.5)	5 (6.7)	6 (6.5)	3 (5.4)	1 (1.5)	29 (7)	0.205

Piperasilin/tazobaktam için; en yüksek direnç 2021 yılında görülmüş, 2023 yılında ise en düşük direnç oranı tespit edilmiştir. 2021 yılında görülen direnç oranının 2018, 2020, 2023 yıllarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu; 2023 yılında görülen direnç oranının 2019 ve 2021 yıllarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir.

Seftazidim için; 2021 yılında görülen direnç oranının 2018, 2019 ve 2023 yıllarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sefepim için; 2021 yılında görülen direnç oranının 2018, 2019, 2020 ve 2023 yıllarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. 2023 yılındaki direnç oranlarının ise 2022 ve 2021'den anlamlı oranda düşük olduğu görülmüştür.

İmipenem ve meropenem için; 2021 yılında görülen direnç oranlarının 2018, 2019 ve 2023 yıllarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu; 2022 yılında görülen direnç oranlarının da 2018 ve 2023 yıllarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Levofloksasin için; 2023 yılında görülen direnç değerlerinin 2021 ve 2022 yıllarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir.

Siprofloksasin, amikasin, tobramisin ve gentamisin direnç oranları yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

P. aeruginosa suşlarında üç ya da daha fazla antibiyotik grubuna kombine direnç oranı 2018 yılında 7/62 (%11.2), 2019 yılında 14/63 (%22.2), 2020 yılında 17/74 (%22.9), 2021 yılında 45/92 (%48.9), 2022 yılında 18/55 (%32.7), 2023 yılında 9/65 (%13.8) olmak üzere altı yıllık süreçte 110/411 (%26.7) olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

P. aeruginosa'nın dirençli suşlarında son yıllarda ciddi artışlar görülmüştür. Bu nedenle tedavi algoritmasının oluşturulması ve mortalite oranlarının azaltılması için enfeksiyon etkenlerinin antimikrobiyal direnç profilinin belirlenmesi önem arz etmektedir⁽²⁸⁾.

P. aeruginosa genellikle invaziv girişimlerin yapıldığı ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni olarak görülmektedir. Çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak *P. aeruginosa* en sık yoğun bakım ünitelerinde (%60.3) tespit edilmiştir^(13,27).

P. aeruginosa'ya bağlı enfeksiyonların tedavisinde antipsödomonal penisilinler, seftazidim ve sefepim gibi bazı sefalosporinler ve karbapenemler tercih edilmektedir⁽¹⁸⁾. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan, Türkiye'nin de dahil olduğu 29 ülke verisi içeren Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR) 2023 raporuna göre, 2021 yılı için 22.479 *P. aeruginosa* suşu incelenmiş ve en yüksek direnç florokinolonlar (%18.7) ve piperasilin/tazobaktam (%18.7) için bildirilmiştir. Bunu %18.1 ile karbapenem ve %15.8 ile aminoglikozid direnci izlemektedir. İncelenen tüm izolatların %69'u tüm antimikrobiyallere duyarlı bulunmuştur. Sürveyans ağına dahil olan Avrupa birliği ülkelerinde 2017-2021 yılları arasında piperasilin/tazobaktam ve seftazidim direnç oranlarında anlamlı değişiklik yokken, diğer antimikrobiyallerde önemli ölçüde direnç azalması görüldüğü raporlanmıştır. CAESAR 2023 Türkiye verilerine göre, 2021 yılı için en yüksek direnç oranı %39 ile karbapenem grubu kemoterapötik ajanlarda tespit edilmekte iken karbapenemleri %33.1 ile florokinolonlar ve %32.5 ile piperasilin/tazobaktam izlemektedir. En düşük dirence sahip antimikrobiyal grubu aminoglikozidler (%17.8) olarak bildirilmiştir⁽³³⁾. Bu çalışmada ise kan kültürlerinde üreyen *P. aeruginosa* suşları incelenmiş ve CAESAR Türkiye verilerine benzer olarak, 2018-2023 yılları arasındaki toplam direnç oranlarında en yüksek karbapenem direnci (imipenem: %39.4, meropenem: %32.6) tespit edilmiş olup bunu %31.6 ile piperasilin/tazobaktam, %29.6 ile seftazidim ve %28.2 ile levofloksasin direnci izlemektedir. En düşük direnç oranlarına sahip antimikrobiyaller ise amikasin (%3.6) ve tobramisin (%4.1) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 2023 yılında diğer yıllara göre aminoglikozid grubu kemoterapötikler hariç diğer antimikrobiyallerin direnç oranlarında önemli bir düşüş görülmüştür.

Piperasilin/tazobaktam, geniş spektrumlu bir antipsödomonal penisilindir ve *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında gerek profilakside gerekse tedavide çok sık tercih edilmektedir^(6,26).

Uluslararası literatür verileri değerlendirildiğinde, yapılan bir çalışmada 1997-2016 tarihleri arasında *P.aeruginosa* için direnç oranları değerlendirilmiş ve piperasilin/tazobaktam direnç oranı %18 olarak raporlanmıştır⁽²⁴⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise piperasilin/tazobaktam direncinin %22.4-29 arasında değiştiği bildirilmiştir^(3,7,13). CAESAR 2023 Türkiye verilerine göre, 2021 yılı için piperasilin/tazobaktam direnci %32.5 olup 2017'den 2021 yılına kadar düşme eğilimindedir⁽³³⁾.

Bizim araştırmamızda 2023 yılı için piperasilin/tazobaktama %13.8 oranında direnç tespit edilmiştir. 2023 yılında görülen direnç oranının 2019 ve 2021 yıllarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Buna göre Avrupa ülkelerinde piperasilin/tazobaktam direncinde son altı yıldır istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yokken, Türkiye verilerinde ve bizim çalışmamızda azalma eğilimi tespit edilmiştir⁽³³⁾.

P.aeruginosa, seftazidim ve sefepim hariç, sefalosporin grubu antibiyotiklerin birçoğuna doğal dirençlidir. Bu iki ajan uzun süredir *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmektedir. Özellikle seftazidim ampirik tedavide çok sık tercih edilen antibiyotiklerdendir. Yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa* direnç oranları Amerika Birleşik Devletleri'nde seftazidim için %16.1, sefepim için %9.5, aynı çalışmada Avrupa ve Ortadoğu'da seftazidim için %24, sefepim için %13.1 olarak tespit edilmiştir⁽²³⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa* için seftazidim direncinin %29.4-70, sefepim direncinin ise %27.7-65 arasında değiştiği bildirilmiştir^(7,8,10). Bildirilen direnç oranlarındaki bu farklılığın uygulanan tedavi protokollerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği kanaatindeyiz. CAESAR 2023 Türkiye verilerine göre, 2021 yılı için seftazidim direnci %28.1 olarak verilmiş ve son altı yıl içinde direnç oranında önemli bir değişiklik olmadığı raporlanmıştır⁽³³⁾. Bizim çalışmamızda 2023 yılı için seftazidime %20 ve sefepime %15.3 oranında direnç tespit edilmiştir. Sefepim direncinde de yıllar içinde düşme eğilimi görülmektedir.

Karbapenemlerin hastanede yatan hastalarda sık kullanılmaları direnç problemini de beraberinde getirmiştir⁽¹⁰⁾. *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında karbapenem direncinin Güney Amerika'da % 42.8-62.8. arasında değiştiği raporlanmıştır^(16,19). Avrupa birliği ülkelerine ait sörveyans raporunda *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında piperasilin/tazobaktam ve florokinolonlardan sonra üçüncü en yüksek direnç oranı karbapenemlere aittir. Aynı raporun Türkiye verilerinde ise en yüksek direnç bulunan antimikrobiyal grubu karbapenemler olarak bildirilmiş olup, karbapenem direncinin Türkiye'de %25-50 aralığında olduğu not edilmiştir⁽³³⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli literatür çalışmaları incelendiğinde, *P.aeruginosa* için imipenem direncinin %42-80.5 meropenem direncinin ise %28.9-71.1 arasında değiştiği görülmektedir^(1,5,28,32). Bizim çalışmamızda 2023 yılı için kan kültürlerinde üreyen 65 *P. aeruginosa* suşunda imipeneme %26.1, meropeneme %15.3 oranında direnç tespit edilirken, 2018-2023 yılları arasındaki imipenem ve meropeneme toplam direnç sırasıyla %39.4 ve %32.6'dır. *Pseudomonas* suşlarında izlenen yüksek karbapenem direncinin, özellikle yatan hastalarda karbapenemlerin ampirik tedavide sık tercih edilen kemoterapötikler olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda kan kültürlerinde üreyen *P.aeruginosa* suşlarında, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, meropenem ve imipenem için 2021 yılı direnç oranlarının yüksek olması dikkat çekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaların diğer yıllara kıyasla 2021 yılında yüksek oranda tespit edilmesinin bu durumun sebebi olabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca Covid-19 pandemi sebebiyle antimikrobiyal yönetimin güçleşmesi bu süreçte bu antibiyotiklerin daha sık kullanılmasına yol açmış olabilir. 2023 yılında ise yine piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, meropenem ve imipenem için diğer yıllara göre düşen direnç oranları ümit vericidir.

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına veya beta laktam antibiyotiklerle kombine kullanılan kinolonlar için uluslararası literatür incelendiğinde siprofloksasin direncinin Yemen'de %64.3, Lübnan'da ise %27 olduğu raporlanmıştır^(4,17). CAESAR 2023 verilerine göre ise *P. aeruginosa*'da %3.3- 48.0 arasında florokinolon direnci bildirilmiştir. Aynı sörveyans ağının Türkiye verilerine bakıldığında yıllar içinde florokinolon direncinde önemli bir değişiklik olmadığı, 2021 yılı için %33.1 olduğu raporlanmıştır⁽³³⁾. Ulusal çalışmalar değerlendirildiğinde siprofloksasin direncinin %24-35 arasında değiştiği görülmektedir^(3,7,34). Levofloksasin direncini ise Bakar ve ark. %34, Uğur ve ark. %49 olarak raporlamışlardır^(22,32). Bizim çalışmamızda altı yıllık toplam verilere göre siprofloksasine %19.9, levofloksasine %28.2 oranında direnç tespit edilmiş olup, 2023 yılı için hem siprofloksasin hem de levofloksasin direnci %15.3 olarak bulunmuştur. Hastanemizin *P. aeruginosa* enfeksiyonlarındaki siprofloksasin ve levofloksasin direnç oranları ülkemizde bildirilen yayınlara göre daha düşük görülmektedir. Bu sebeple *P. aeruginosa*'nın ampirik tedavisinde siprofloksasinin ve levofloksasinin tercih edilebileceklerini düşünmekteyiz.

Aminoglikozidler konsantrasyon bağımlı ve bakterisid etkili, nefrotoksik ve ototoksik yan etkilere sahip kemoterapötik ajanlardır⁽²⁹⁾. Uluslararası literatür verilerine göre 1997-2016 yıllarına ait bir antimikrobiyal surveyans çalışmasında amikasin direnç oranı %9.5, tobramisin direnç oranı %15.4 olarak bildirilmiştir⁽²⁴⁾. CAESAR 2023 surveyans verilerine göre ise Avrupa birliği ülkelerinde *P. aeruginosa*'da %0.0-41.7 arasında aminoglikozid direnci bildirilmiş ve direncin son yıllarda düşme eğiliminde olduğu raporlanmıştır⁽³³⁾. Ülkemiz literatür verileri incelendiğinde ise amikasin direnç oranının %7-29.5 arasında, gentamisin direnç oranının ise %12-25.6 arasında değiştiği raporlanmıştır^(11,13,20). Yapılan bir çalışmada ise tobramisin direnç oranı %16 olarak bildirilmiştir⁽²⁾. CAESAR 2023 surveyans raporunda 2021 yılı için ülkemiz aminoglikozid direnci %17.8 olarak görülmektedir⁽³³⁾. Bizim çalışmamızda 2023 yılı için %3.6 direnç oranı ile aminoglikozit grubu içinde en etkili kemoterapötik ajan amikasin olarak belirlenmiş olup, %4.1 oranında tobramisine, %7 oranında gentamisine direnç geliştiği tespit edilmiştir. *Pseudomonas* enfeksiyonlarında tedavi sırasında yeni direnç mekanizmaları görülebilmektedir. Bu durumu engellemek amacıyla başta beta laktam antibiyotikler ile aminoglikozitler olmak üzere kombine tedaviler kullanılmaktadır⁽¹³⁾. Amikasinin ve tobramisinin kendilerine en az direnç gelişmiş antibiyotikler olmaları sebebiyle ampirik kombine tedavi için iyi birer seçenek olabileceklerini düşünmekteyiz. CAESAR 2023 antimikrobiyal surveyans raporunun Türkiye verilerinde, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, karbapenemler, florokinolonlar ve aminoglikozidlerden üç ya da daha fazlasına kombine olarak dirençli olma oranı 2021 yılı için %28.1 olup, 2017'den itibaren yıllar içinde önemli oranda değişmediği bildirilmiştir⁽³³⁾. Bizim çalışmamızdaki üç ya da daha fazla antimikrobiyal ilaca kombine direnç oranı %26.7 olup, Dünya Sağlık Örgütü Türkiye verileriyle uyumludur.

Karbapenem direncinin artması, uzun yıllar önce yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanan kolistin, önemli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir⁽²⁸⁾. Kolistin ile ilgili güncel veriler değerlendirildiğinde bir noktaya dikkat edilmelidir. Literatürde kolistin duyarlılığında geçerliliği olan tek testin sıvı mikro dilüsyon tekniği olduğu ifade edilmektedir. VITEK-2 ve Phoenix gibi otomatize cihazların kolistin dirençli belirlediği sonuçlara güvenilebileceği, duyarlı belirlediği sonuçlara ise güvenilemeyeceği raporlanmaktadır⁽³²⁾. Bu nedenle çalışmamızda VITEK-2 ve Phoenix otomatize sistemi kullanılarak ulaşılan kolistin duyarlılık sonuçlarına, yanıltıcı olabileceği düşüncesiyle yer verilmemiştir.

P. aeruginosa antibiyotik direncinin yıllar içerisinde değişimini değerlendiren araştırmalarda farklı sonuçlar raporlanmıştır. Kanada'da 2007-2016 yılları arasında *P.aeruginosa* direnç oranlarının incelendiği bir araştırmada siprofloksasin, sefepim, amikasin ve gentamisin direnç oranlarında azalış ve meropenem direnç oranlarında artış bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Ulusal literatüre bakıldığında ise Giresun'da 2015-2018 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada piperasilin/tazobaktam, amikasin direnç oranlarında artış ve imipenem, siprofloksasin seftazidim direnç oranlarında azalış tespit edilmiştir. Gentamisin, meropenem, levofloksasin ve sefepim direnç oranları ise yıllara göre değişmektedir⁽³²⁾. Denizli'de 2017-2021 yılları arasında yapılan çalışmada piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, siprofloksasin, amikasin ve gentamisin direnç oranlarının yıllar içinde farklılık gösterdiği bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Bizim çalışmamızda ise piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem ve levofloksasin direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), siprofloksasin, amikasin, tobramisin ve gentamisin direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Literatürde farklı sonuçların bildirilmesi çalışmanın yapıldığı tarih aralığının, tedavi uygulamalarının ve hastaların klinik özelliklerinin farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde etkin antimikrobiyal ajan olarak kullanılan kolistine karşı güvenilir duyarlılık sonuçlarının referans mikrodilüsyon yöntemleri uygulanmadığı için verilememesi ve elde edilen verilerin tek merkezli olması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak 2023 yılı direnç oranlarımız ile toplam direnç oranları ve önceki yıllara ait direnç oranlarını karşılaştırdığımızda; aminoglikozidler haricinde karbapenemler de dahil diğer antimikrobiyallere direnç oranlarında düşüş görülmektedir. Diğer yandan *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir alternatif olan amikasin ve tobramisin gibi aminoglikozidlerde direncin artması uyarıcı niteliktedir. Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antimikrobiyal ajan kısıtlılığının önüne geçilmesi için, antimikrobiyal surveyans çalışmaları titizlikle yapılmalı ve antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre uygun tedavi algoritmaları oluşturulmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (15.09.2023/ Sayı: E.4545).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Necmettin Erbakan University Non-Drug and Non-Medical Device Research Ethics Committee (15.09.2023/ Number: E.4545).

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

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

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(4):395-404.
2. Aktaş E, Terzi HA, Külah C, ve ark. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: Çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık. ANKEM Derg. 2010;24(4):188-92.
3. Avcıoğlu F, Karabörk Ş, Kurtoğlu MG, Behçet M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları: üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2019;33(2):43-8.
4. Badulla WFS, Alshakka M, Mohamed Ibrahim MI. Antimicrobial resistance profiles for different isolates in Aden, Yemen: A cross-sectional study in a resource-poor setting. Biomed Res Int. 2020;2020:1810290. doi: 10.1155/2020/1810290
5. Balasar M, Doğan M, Kandemir A, Feyzioğlu B, Haşimov Z, Baykan M. Infection agents and antibiotics resistance ratios at urine cultures. Selçuk Tıp Derg. 2013;30(2):54-7.
6. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, et al. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(5):3227-31.
7. Ceken N, Duran H, Bülent A. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının 4 yıllık direnç profili. Pamukkale Tıp Derg. 2021;14(2):306-11.
8. Celiloğlu C, Tolunay O, Çelik T, Sucu A, Yurtçu E, Çelik Ü. Çocuk yoğun bakım ünitesindeki hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. J Pediatr Inf. 2017;11(3):129-34.
9. 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.
10. Demirdal T, Şen P, Erkan Y, Selçuk K, Nemli SA, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9(3):108-12.
11. Erdoğan MM, Acun Delen L, Erdoğan E. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Derg. 2021;9(1):230-37.
12. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu AC. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. Gülhane Tıp Derg. 2011;53(2):119-22.
13. Kal Çakmaklıoğulları E, Kuru C. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları: Farklı örnek türlerinde değerlendirme. ANKEM Derg. 2019;33(2):37-42.
14. Lagacé-Wiens PR, Adam HJ, Poutanen S, et al. Trends in antimicrobial resistance over 10 years among key bacterial pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD study 2007-16. J Antimicrob Chemother. 2019;74(4):22-31.
15. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol. 2021;22(6):e270-e80.

16. Matos EC, Matos HJ, Conceição ML, Rodrigues YC, Carneiro IC, Lima KV. Clinical and microbiological features of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units, *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(3):305-11.
17. Moghnieh R, Araj GF, Awad L, et al. A compilation of antimicrobial susceptibility data from a network of 13 Lebanese hospitals reflecting the national situation during 2015-2016. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):1-17.
18. 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(3):146-50.
19. Nichols WW, de Jonge BL, Kazmierczak KM, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro susceptibility of global surveillance isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime-avibactam (INFORM 2012 to 2014), *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4743-9.
20. Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Mete E, Çalışkan A, Ergin Ç. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnci ve yıllar içindeki değişimi. *ANKEM Derg*. 2022;36(1):9-15.
21. Özenen GG, Kara AA, Çelebi MY, ve ark. Çocuk hematoloji/onkoloji hastalarında *Pseudomonas* spp. kan dolaşım enfeksiyonlarının özelliklerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2023;37(2):38-48.
22. Öztürk Bakar Y, Gönüllü N, Akkuş S, Sadunoğlu Güler M, Aygün G. Alt colunum yolu örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg*. 2017;31(3):92-6.
23. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(4):443-8.
24. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-2016. In *Open Forum Infectious Diseases*, 6. baskı, No. 1, s.63-8, Oxford University, US (2019).
25. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia-Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246654.
26. Suntur BM, Kuşçu F, Hava K, Dalkıran PA. Piperasilin/tazobaktama bağlı nötropeni gelişen bir olgu sunumu. *Ege Tıp Derg*. 2015;54(3):148-50.
27. Şafak B, Kılınç 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.
28. Şenol A, Balın ŞÖ. Yoğun bakım üniteleri’nde sık görülen enfeksiyonlar, Gram-negatif mikroorganizmalar, antibiyotik direnci. *KSÜ Tıp Fak Derg*. 2021;16(1):35-9.
29. Tanyel E. Aminoglikozidler. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*. 2017;10(1):66-70.
30. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters Version 10.0 January 2020. <https://www.eucast.org>
31. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Expected Resistant Phenotypes Version 1.2 January 2023. <https://www.eucast.org>
32. Uğur M, Genç S. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Üç Yıllık Direnç Profili. *Turk J Soc Intens*. 2019;17(3):130-7.
33. World Health Organization, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. August 2023. [https://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-\(caesar\)](https://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-(caesar)).
34. Yapıcı O, Akgüneş A, Akgül S, Ekinci B, Pekintürk NS. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç durumunun yıllar içindeki değişimi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Derg*. 2018;5(1):1-4.