




Original Article / Araştırma Makalesi

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

Antibiotic Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated

From Intensive Care Units

Mehmet Mustafa ERDOĞAN¹  Leman ACUN DELEN¹  Esra ERDOĞAN² 

¹Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Malatya

²İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Malatya

Geliş Tarihi / Received: 15.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28.01.2021

Yayın Tarihi / Published: 25.03.2021

ÖZ


Pseudomonas aeruginosa suşları özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta örneklerinden sıklıkla izole edilmektedir. Bu suşlar morbidite ve mortaliteyi artırıp, antibiyotik direnci nedeniyle zor tedavi edilen enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin yoğun bakım hastalarından izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direncinin belirlenmesidir. Çalışmaya Temmuz 2016–Temmuz 2019 tarihleri arasında Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin yoğun bakım ünitelerinde izlenmiş olan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşları dâhil edilmiştir. Suşların identifikasyonu ve in-vitro antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 otomatize sistemi (bioMérieux, France) ile belirlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 468 *P. aeruginosa* suşunun % 51,7'si solunum yolu örneklerinden izole edilirken bunu % 31,2 ile idrar ve %9 ile abses ve yara örnekleri izlemiştir. *P. aeruginosa* suşları için en etkili antibiyotikler kolistin ve norfloksasin olarak belirlenirken, çalışılan antibiyotikler arasında en düşük duyarlılık aztreonam için tespit edilmiştir. Duyarlılık oranları amikasin %76,5, aztreonam %8,1, gentamisin %74,4, imipenem %62,2, kolistin %97,1, levofloksasin %57,5, meropenem %61,4, netilmisin %57,4, norfloksasin %89,9, piperasilin/tazobaktam %48,7, piperasiline %35,7, sefepime %57,7, seftazidime %62,7, siprofloksasin %66, tobramisine ise %80,9 olarak saptanmıştır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hastalarda, etkin ve doğru enfeksiyon kontrol stratejileri geliştirebilmek, morbidite ve mortaliteyi azaltabilmek için enfeksiyon etkenlerinin dağılımının ve duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik Direnci, *Pseudomonas Aeruginosa*, Yoğun Bakım Üniteleri

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa strains are frequently isolated, especially from inpatient samples in intensive care units. These strains lead to infections that are difficult to treat due to antibiotic resistance, thus increasing morbidity and mortality. The aim of this study is to determine the resistance of *P. aeruginosa* isolates, isolated from intensive care patients of Malatya Training and Research Hospital, to various antibiotics. *P. aeruginosa* strains isolated from various clinical samples of patients who were followed up in intensive care units of Malatya Training and Research Hospital between July 2016 and July 2019, were included in the study. Identification and in vitro antibiotic susceptibility of the strains were determined using Vitek 2 automated system (bioMérieux, France). Of the 468 *P. aeruginosa* strains included in the study, 51.7% were isolated from respiratory tract samples, followed by urine samples with 31.2% and, abscess and wound samples with 9%. Colistin and norfloxacin were determined to be the most effective antibiotics for *P. aeruginosa* strains, while the lowest susceptibility was determined for aztreonam among the studied antibiotics. Susceptibility rates were determined to be; 76.5% for amikacin, 8.1% for aztreonam, 74.4% for gentamicin, 62.2% for imipenem, 97.1% for colistin, 57.5% for levofloxacin, 61.4% for meropenem, 57.4% for netilmisin, 89.9% for norfloxacin, 48.7% for piperacillin/tazobactam, 35.7% for piperacillin, 57.7% for cefepime, 62.7% for ceftazidime, 66% for ciprofloxacin, and 80.9% for tobramycin. In order to develop effective and accurate infection control strategies and reduce morbidity and mortality, it is important to know the distribution and susceptibility of infectious agents, especially in critical patients in intensive care units.

Keywords: Antibiotic Resistance, Intensive Care Units, *Pseudomonas Aeruginosa*

Esra ERDOĞAN , eczesraerdogan@gmail.com
İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Malatya

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları, yüksek ekonomik maliyetleri, morbidite ve mortalite oranları nedeniyle dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. *Pseudomonas aeruginosa*, hastane enfeksiyonlarının %10-25'inden sorumludur (Aslan, Kanbay ve Işık, 2018). *P. aeruginosa*, pnömoninin en yaygın dördüncü nedenidir (Yayan, Ghebremedhin ve Rasche, 2015). Doğal ve gelişmiş direnç mekanizmalarına sahip olan, minimal üreme koşullarında çoğalabilen, doğada yaygın olarak bulunabilen ve çeşitli virülans faktörlerine sahip *Pseudomonadaceae* familyasına ait Gram negatif bir bakteridir. Sağlıklı insanlarda saprofit olarak bulunup nadiren hastalığa neden olur. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), yanık ünitelerinde, immün yetmezlik durumlarında, mekanik ventilatörlerin ve kanser kemoterapisinin veya geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulandığı ünitelerde daha fazla kolonize olur ve bu durum invaziv enfeksiyonlara yol açar (Aslan vd., 2018; Pang, Raudonis, Glick, Lin ve Cheng, 2019).

P. aeruginosa, nozokomiyal ve ventilatör ilişkili pnömoni, kistik fibroz, menenjit, apse, yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kateter ilişkili enfeksiyonlar ve korneal enfeksiyonlarda en sık rastlanan patojenlerdendir (Chatterjee vd., 2016). *P. aeruginosa* izolatlarının birçok antibiyotiğe yüksek oranda ve hızla direnç göstermesi nedeni ile özellikle YBÜ'nde izlenen hastaların tedavilerinde güçlüklerle karşılaşmaktadır (Micek vd., 2015). Tedavi sırasında gelişen çoğul dirençli suşlarda betalaktamaz salınımı, dış membran geçirgenliğinin azalması, biyofilm oluşumu ve aktif pompalama sistemleri gibi direnç mekanizmaları rol oynamaktadır (Dou, Huan, Guo, Zhou, ve Shi, 2017).

Antibiyotiklere direnç gelişim oranı o hastanenin yapısına, hastaların özelliklerine, hastanedeki invaziv girişim spektrumu ve sıklığına, uygun dezenfeksiyon yöntemlerinin kullanılıp kullanılmamasına, çalışmanın yapıldığı yıla, en önemlisi antibiyotik kullanım politikasına göre değişmektedir. Çalışmamızda, bir hastanede son üç yıl içerisinde çeşitli YBÜ'nden gönderilen örneklerden elde edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2016-Temmuz 2019 tarihleri arasında 1040 yataklı Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin YBÜ'nde izlenen hastalardan üç yıllık süreçte izole edilen 468 adet *P. aeruginosa* izolatu retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastane laboratuvarına gönderilen hasta örneklerinin amikasin (AN), aztreonam (ATM), gentamisin (GM), imipenem (IPM), kolistin (CS), levofloksasin (LEV), meropenem (MEM), netilmisin (NET), norfloksasin (NOR), piperasilin/tazobaktam (TZP), piperasilin (PIP), sefepim (FEP), seftazidim (CAZ), siprofloksasin (CIP), tobramisin (TM) ilaçlarına karşı *in vitro* antimikrobiyal duyarlılıkları ve mikroorganizmaların identifikasyonu Vitek2.0 Compact otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) ile bu sisteme ait Gram negatif panellerden yararlanılarak yapılmıştır. Sonuçlar, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

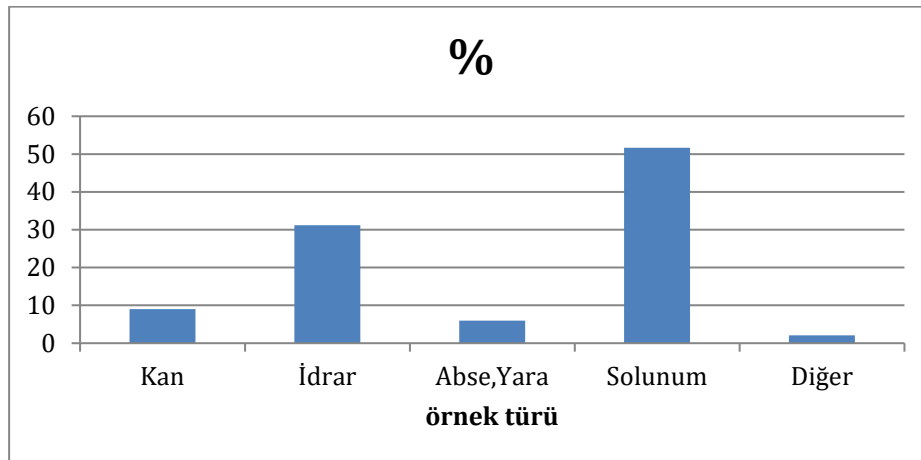
Çalışma için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (2020/56) alındı. Çalışmada gerekli tüm veriler hastane bilgi sisteminden alınmıştır. Aynı olgunun hastanede yattığı aynı döneme ait birden fazla örnek olması durumunda sistemdeki en son antibiyogram sonuçları değerlendirmeye alınarak tekrarların önüne geçilmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 programı kullanılmıştır. Analizlerde Ki-kare testi ile çalışılmıştır. Veriler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya hastanemiz YBÜ'lerinde yatan hastalara ait 468 adet *P. aeruginosa* suşu dahil edilmiştir. İzolatların 222'si erkek, 246'sı kadın hastalara aittir. *P. aeruginosa* suşlarının %51,7'si solunum yolu örneklerinden izole edilirken bunu %31,2 ile idrar ve %9 ile apse ve yara örnekleri izlemiştir. Kalan 10 örneğimiz ise vajina, kateter ve BOS'tan izole edilmiştir (Şekil 1).

Şekil 1: *P. aeruginosa* Suşlarının İzole Edildikleri Örneklerle Göre Dağılımları.



P. aeruginosa suşları için en etkili antibiyotikler kolistin ve norfloksasin olarak belirlenirken, çalışılan antibiyotikler arasında en düşük duyarlılık aztreonam için tespit edilmiştir. Duyarlılık oranları amikasin %76,5, aztreonam %8,1, gentamisin %74,4, imipenem %62,2, kolistine %97,1, levofloksasine %57,5, meropenem %61,4, netilmisine %57,4, norfloksasine %89,9, piperasilin/tazobaktam %48,7, piperasiline %35,7, sefepime %57,7, seftazidime %62,7, siprofloksasine %66, tobramisin ise %80,9 olarak saptanmıştır. Her yıla ait izolatlar ayrı ayrı ve tüm yılların toplam izolat sayıları ile antibiyotik duyarlılıkları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Antibiyotiklere Duyarlılık Oranlarındaki Yıllara Göre Değişim

ANTİBİYOTİK ADI	2016		2017		2018		2019		2016-2019		% Duyarlı
	Toplam	Duyarlı	Toplam	Duyarlı	Toplam	Duyarlı	Toplam	Duyarlı	Toplam	Duyarlı	
Amikasin-AN	78	64	156	136	146	93	84	62	464	355	76,5%
Aztreonam-ATM	77	13	155	4	143	3	79	17	454	37	8,1%
Gentamisin-GM	78	62	158	133	148	92	84	61	468	348	74,4%
İmipenem-IPM	75	48	159	111	140	79	78	43	452	281	62,2%
Kolistin-CS	74	72	157	152	137	132	75	74	443	430	97,1%
Levofloksasin-LEV	46	23	143	99	141	78	79	35	409	235	57,5%
Meropenem-MEM	75	47	158	106	147	85	84	47	464	285	61,4%
Netilmisin-NET	46	27	140	107	143	66	79	34	408	234	57,4%
Norfloksasin-NOR	28	23	58	56	13	10	0	0	99	89	89,9%
Piperasilin/Tazobaktam-TZP	78	39	158	95	145	54	83	38	464	226	48,7%
Piperasilin-PIP	30	5	51	21	121	49	70	22	272	97	35,7%
Sefepim-FEP	77	40	155	108	147	76	84	43	463	267	57,7%
Seftazidim-CAZ	76	46	160	108	146	89	84	49	466	292	62,7%
Siprofloksasin-CIP	78	55	159	125	147	86	84	43	468	309	66,0%
Tobramisin-TM	73	63	152	139	135	95	79	58	439	355	80,9%

2016-2017 yılları ile 2018-2019 yıllarına ait veriler iki grup halinde değerlendirilmiştir. Duyarlılık oranları karşılaştırıldığında amikasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin, netilmisin, piperasilin/tazobaktam, sefepim, siprofloksasin ve tobramisin antibiyotikleri için farklı yıl aralıklarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur (Tablo 2).

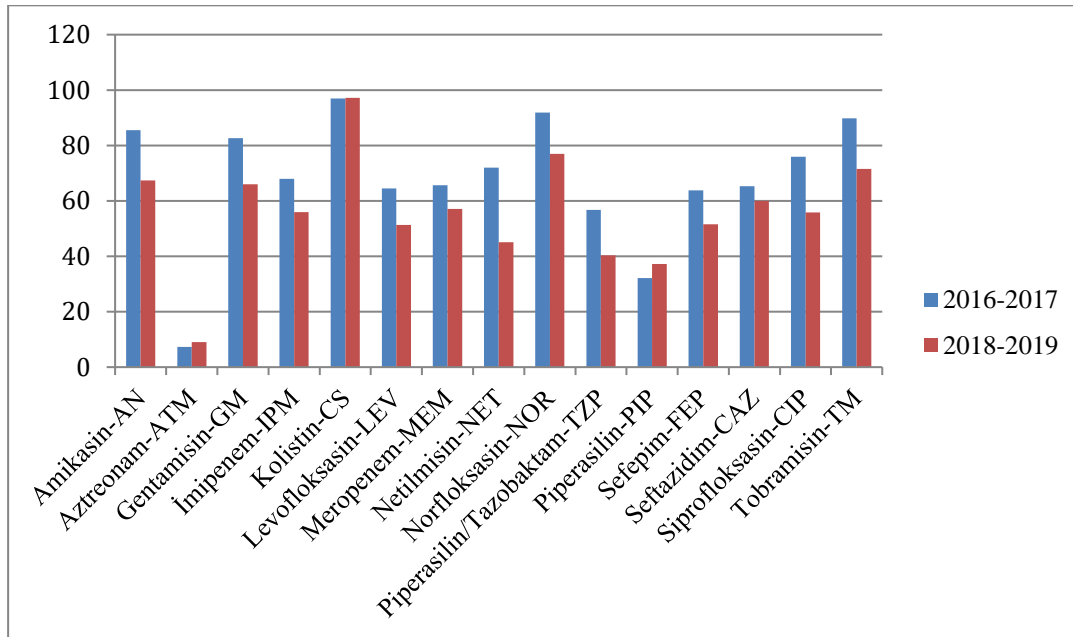
Tablo 2: 2016-2017 ve 2018-2019 Yıl Aralıklarında Antibiyotiklere Duyarlı İzolat Sayıları ve Oranları

ANTİBİYOTİK ADI	2016-2017			2018-2019			p
	Toplam	Duyarlı n	%	Toplam	Duyarlı n	%	
Amikasin	234	200	85,47	230	155	67,39	<0,001
Aztreonam	232	17	7,32	222	20	9,00	0,629
Gentamisin	236	195	82,62	232	153	65,94	<0,001
İmipenem	234	159	67,94	218	122	55,96	0,009
Kolistin	231	224	96,96	212	206	97,16	0,901
Levofloksasin	189	122	64,55	220	113	51,36	0,007
Meropenem	233	153	65,66	231	132	57,14	0,059
Netilmisin	186	134	72,04	222	100	45,04	<0,001

Norfloksasin	86	79	91,86	13	10	76,92	0,123
Piperasilin/Tazobaktam	236	134	56,77	228	92	40,35	<0,001
Piperasilin	81	26	32,09	191	71	37,17	0,424
Sefepim	232	148	63,79	231	119	51,51	0,008
Seftazidim	236	154	65,25	230	138	60,00	0,241
Siprofloksasin	237	180	75,94	231	129	55,84	<0,001
Tobramisin	225	202	89,77	214	153	71,49	<0,001

2016-2017 yılları ile 2018-2019 yıllarına ait veriler grafik üzerinde de gösterilmiştir (Şekil 2). Duyarlılık oranları karşılaştırıldığında genel olarak (aztreonam, kolistin ve piperasilin duyarlılıkları artmıştır) ilerleyen yıllarda antibiyotik duyarlılıklarının azaldığı, direnç oranlarının arttığı görülmüştür.

Şekil 2: 2016-2017 ve 2018-2019 Yıl Aralıklarında Antibiyotiklere Duyarlı İzolatların Oranları



TARTIŞMA

YBÜ, genel olarak kritik hastalar ve bu ünitelerde yapılan invaziv müdahaleler nedeniyle hastane enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü ünitelerdir. YBÜ'lerde antimikrobiyal direnç oranları, geniş spektrumlu ya da uygun olmayan antimikrobiyal kullanımı ve hastanede uzun kalış süreleri gibi çeşitli sebeplerden artmaktadır. *P. aeruginosa*, YBÜ'nde yüksek morbidite ve mortalite ile enfeksiyonlara neden olmaktadır. *P. aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonlar, çoğu zaman hayati tehlike arz eder ve birçok antimikrobiyal ajana karşı dirençli olması nedeniyle tedavisi sıklıkla zordur (Sönmezer vd., 2016).

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 yılı raporuna göre, ülke genelinde 1466 tane *P. aeruginosa* izolatu değerlendirilmeye alınmıştır. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre elde edilen duyarlılık invaziv *P. aeruginosa* izolatlarında;

piperasilin/tazobaktam direnci %30,1, seftazidim direnci %23,5, sefepim direnci ise %30,5 olarak saptanmıştır. Aminoglikozitlerden gentamisin/tobramisin direnci %26,1, amikasin direnci ise %23,2 olarak belirlenmiştir. Siprofloksasin/levofloksasin direnci %37,7, imipenem/meropenem direnci %46,1 olarak saptanmıştır. Çoklu ilaç direnci %32,6 bulunmuştur (UAMDSS, 2016). Bizim çalışmamızda ise imipenem ve meropenem ile gentamisin/tobramisin dirençleri düşük diğer antibiyotiklerde ise direnç oranları daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Genel olarak hastanemiz direnç verileri Türkiye ortalamasının üzerindedir.

DSÖ, 2019 Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı Raporu (WHO Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance/CAESAR), ülkemize ait 2018 yılında Türkiye'de, kan veya beyin omurilik sıvısından izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının direnç seviyeleri piperasilin/tazobaktam %34, seftazidim %27, gentamisin/tobramisin %19, amikasin %12, siprofloksasin/levofloksasin %33, imipenem/meropenem için ise %38 olarak belirlenmiştir (WHO CAESAR annual report 2019). Tüm antibiyotik gruplarında ülkemize ait direnç oranları AB direnç ortalamalarının oldukça üstündedir. Çalışmamızda tüm antibiyotiklere ait 4 yıllık direnç oranları ülkemiz 2018 verilerine kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur.

Ağustos 2008-Şubat 2012 tarihleri arasında Malatya'da yapılan bir diğer çalışmada 151 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılık sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya göre duyarlılık oranları amikasine %93, gentamisine %81, imipeneme %87, levofloksasine %75, meropeneme %92, piperasilin/tazobaktama %93, seftazidime %84 olarak saptanmıştır. Yaklaşık 8 yıl önce aynı merkezde yapılan bu çalışma ile çalışmamızı karşılaştırdığımızda tüm antibiyotik gruplarında duyarlılık oranlarının bizim bulgularımızdan oldukça yüksek olduğu göze çarpmaktadır (Ak, Yıldız, Gündüz ve Köroğlu, 2016).

Malatya Turgut Özal Tıp Merkezi'nde yapılan çalışmada, 2011 yılı içinde çeşitli klinik materyallerden soyutlanan *P. aeruginosa* suşlarının amikasin direncini %1,3, imipenem direncini %11,4, gentamisin direncini %12,4, siprofloksasin direncini %7,2, piperasilin/tazobaktam direncini %5,2, aztreonam direncini %7,8, seftazidim direncini %8,5, sefepim direncini %10,4 ve piperasilin direncini %21,8 olarak saptamışlardır. Tüm bu değerler çalışmamızda kaydettiğimiz direnç oranlarından oldukça düşüktür (Duman, Kuzucu, Kaysadu ve Tekerekoğlu, 2012).

2011 yılında Konya'da yapılan bir çalışmada direnç oranlarını amikasine ve piperasilin/tazobaktama %18, piperasiline %25, siprofloksasine %28, imipeneme %30, seftazidime %32, gentamisine %35, sefepime %41 ve sefotaksime %91 olarak saptamışlardır.

Direnç oranları tüm antibiyotik gruplarında bizim çalışmamızdan daha düşük belirlenmiştir. Bu fark bizim çalışmamızın sadece yetişkin YBÜ'nde yatan hastalar arasında yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir (Dağı, Arslan, Fındık ve Tuncer, 2011).

2019 yılında Karabük'de yatan hastalar arasında yapılan bir çalışmada amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasine direnç oranlarını sırasıyla % 7, % 14, % 22, % 23, % 26, % 28, % 29 ve % 30 olarak saptamışlardır (Çakmaklıoğulları ve Kuru, 2019). Bu direnç oranları da çalışmamızda belirlediklerimizden oldukça düşüktür.

Bu araştırmayı tek merkezde yapmış olmamız, çalışmaya sadece yetişkin yaş grubundaki, yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaları dâhil etmemiz çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Araştırmamızla ilgili başka bir sınırlılık ise çalışmanın belirli bir zaman aralığında yapılmış olmasıdır.

Hastanemize YBÜ'lerinde yatan hastalara ait üç yıllık verilerin değerlendirildiği çalışmamızda ülkemiz verileri ile kıyaslandığında direnç ortalamalarının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla antibiyotik duyarlılığının bilinmesi ve izlenmesi, her hastanenin kendi tedavi protokolünü oluşturabilmesi ve tedavi sırasında gelişen direncin belirlenebilmesi açısından önem taşımaktadır. Ancak direncin makul düzeylere gerilemesi için yeni ve sürdürülebilir politikalar hayata geçirilmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada ve ülkemizde *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörler; minimal üreme koşullarında çoğalabilme, çevre koşullarına kolay adapte olma ve agresif virülans faktörlerine sahip olmanın yanı sıra, bakteride doğal olarak bulunan ya da sonradan geliştirdiği direnç mekanizmalarıdır. Bakterinin yüksek direnç kazanma potansiyelinden dolayı, doğru ilacın seçimi, uygun kombinasyonlarda ve yeterli sürede kullanımı son derece önemlidir.

Antibiyotiklerin etkinliğinin gelecek nesillerde de sürdürülmesi için en etkili yol antibiyotiklerin akılcı kullanımınıdır. Direnç oranlarının belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalardan, ampirik tedavi seçimi sırasında yararlanılması akılcı bir antibiyotik kullanım politikasıdır. Artan direnç oranlarının önüne geçebilmek ve dirençli bakteri yayılımını engellemek için antibiyotik kontrol komiteleri tarafından rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının yaygınlaştırılması şarttır.

KAYNAKLAR

- Aslan, Ö., Kanbay, Y., Işık, E. (2018). *Pseudomonas aeruginosa* infection in humans and antibiotic resistance. *Microbiology Research Journal International*, 24(4), 1-6.
- Ak, S., Yıldız, F., Gündüz, A., Köroğlu, M. (2016). The Evaluation of antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* via vitek 2 automated system. *Gazi Medical Journal*, 27(2), 62-64.
- Chatterjee, M., Anju, C. P., Biswas, L., Kumar, V. A., Mohan, C. G., Biswas, R. (2016). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *International Journal of Medical Microbiology*, 306(1), 48-58.
- Çakmakhoğulları, E. K., Kuru, C. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları: Farklı örnek türlerinde değerlendirme. *Ankem Dergisi*, 33(2), 37-42.
- Dağı, H. T., Arslan, U., Fındık, D., Tuncer, İ. (2011). Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Ankem Dergisi*, 25(2), 107-110.
- Dou, Y., Huan, J., Guo, F., Zhou, Z., Shi, Y. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* prevalence, antibiotic resistance and antimicrobial use in Chinese burn wards from 2007 to 2014. *Journal of International Medical Research*, 45(3), 1124-1137.
- Duman, Y., Kuzucu, Ç., Kaysadu, H., Tekerekoğlu, M. S. (2012). Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: Kesitsel bir çalışma. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 41-45.
- Micek, S. T., Wunderink, R.G., Kollef, M. H., Chen, C., Rello, J., Chastre, J., ... Menon, V. (2015). An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Critical Care*, 19(1), 219.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T. J., Cheng, Z. (2019). Antibiotic resistance in *pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*, 37(1), 177-192.
- Sönmezer, M. C., Ertem, G., Erdinc, F. S., Kilic, E. K., Tulek, N., Adiloglu, A., Hatipoglu, C. (2016). Evaluation of risk factors for antibiotic resistance in patients with nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2016, 1-9.
- Ulusal antimikrobiyal direnç surveyans sistemi (UAMDSS), 2016 yıllık raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı. Ankara 2016.
- Yayan, J., Ghebremedhin, B., Rasche, K. (2015). Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in pneumonia at a single university hospital center in Germany over a 10-year period. *Plos One*, 10(10), 1-20.
- WHO. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2019.