T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR SUAM

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* İZOLATLARINDA AMİKASİN, TİGESİKLİN VE MEROPENEMİN SEFTOLOZAN/TAZOBAKTAM İLE KOMBİNASYONLARININ İN VİTRO ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra Yartaşı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR SUAM

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ *PSEUDOMONAS AERUGİNOSA* İZOLATLARINDA AMİKASİN, TİGESİKLİN VE MEROPENEMİN SEFTOLOZAN/TAZOBAKTAM İLE KOMBİNASYONLARININ İN VİTRO ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra Yartaşı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bedia Dinç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde tanıştığım günden itibaren desteğini ve katkısını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Eğitim ve İdari sorumlumuz,

Prof. Dr. Bedia Dinç'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren ve destek olan hocalarım;

Prof. Dr. İpek Mumcuoğlu, Prof. Dr. Rıza Durmaz, Prof. Dr. Nilay Çöplü, Prof. Dr. Nural Cevahir, Doç. Dr. Altan Aksoy ve Uzm. Dr. Alparslan Toyran'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen; uzman abla ve abilerime, asistan arkadaşlarıma**,** tüm laboratuvar ekibine ve biyolog arkadaşım Mehtap Barlı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her döneminde olduğu gibi tez sürecimde de sevgi ve desteklerini hissettiğim canım aileme ve arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Pseudomonas Cinsi Bakteriler ve Genel Mikrobiyolojik Özellikleri *2*

2.2. Pseudomonas aeruginosa *3*

2.3. Patogenez ve Virulans *4*

2.3.1. Adhezinler 4

2.3.2. Salgılanan Toksin ve Enzimler 5

2.3.3. Biyofilm 6

2.4. Epidemiyoloji *6*

2.5. Klinik *7*

2.5.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları 7

2.5.2. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları 7

2.5.3. Bakteriyemi 7

2.5.4. Endokardit 8

2.5.5. Kulak enfeksiyonları 8

2.5.6. Göz enfeksiyonları 8

2.5.7. Kemik ve Eklem enfeksiyonları 8

2.5.8. Üriner Sistem Enfeksiyonları ... 9
2.5.9. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları ... 9
2.5.10. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları ... 9
2.6. Laboratuvar Tanısı ... 9
2.7. Tedavi ... 10
2.8. Pseudomonas Enfeksiyonlarında Kombinasyon Tedavileri ... 11
2.9. P. aeruginosa'da Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ... 12
2.9.1. Doğal direnç mekanizmaları ... 12
2.9.1.1. Dış membran geçirgenliği ... 12
2.9.1.2. Antibiyotik inaktive edici enzimler ... 14
2.9.1.3. Dışa atım (efluks) pompaları ... 14
2.9.2. Edinsel direnç mekanizmaları ... 16
2.9.2.1. Mutasyon yoluyla direnç ... 16
2.9.2.2. Horizontal gen transferi ile direnç ... 17
2.9.3. Adaptif Direnç ... 18
2.10. Antibiyotik Kombinasyonlarının Etkinliğinin Değerlendirilmesinde ... 19
Kullanılan İn Vitro Testler ... 19
2.10.1. Dama Tahtası (Checkerboard) Yöntemi ... 19
2.10.2. Zamana Bağlı Öldürme (Time-Kill) Yöntemi ... 20
2.10.3. Çoklu Kombinasyonlu Bakterisidal Test (ÇKBT) ... 20
2.10.4. E-test Yöntemi ... 20

3. GEREÇ VE YÖNTEM ... 22

3.1. Örneklerin Toplanması ... 22
3.2. İzolatların Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları ... 22
3.3. Gradiyent Test (E-test) Yöntemiyle Yapılan Antibiyotik Duyarlılık Testleri ... 23
3.4. Antibiyotik Kombinasyonlarının Etkileşimlerinin Saptanması ... 24
3.5. Verilerin istatiksel analizi ... 25
3.6. Çalışma Onayı ... 25

4. BULGULAR 27

4.1. İzolatların Genel Özellikleri 27

4.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları 28

4.3. İzolatlara Uygulanan Antibiyotik Kombinasyonları ve Sonuçları 29

5. TARTIŞMA 38

6. SONUÇ 46

7. KAYNAKLAR 47

8. ÖZGEÇMİŞ 55

9. EKLER 56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)

AK : Amikasin

AST : Antibiotic Susceptibility Test

ATCC : American Type Culture Collection

BAL : Bronkoalveolar Lavaj

C/T : Seftolozan/tazobaktam

ÇİD : Çoklu İlaca Dirençli

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DTA : Derin Trakeal Aspirat

EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit

ETA : Ekzotoksin A

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA : Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi

FİK : Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon

GSBL : Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz

KOB : Koloni Oluşturan Birim

LPS : Lipopolisakkarit

MALDI-TOF MS : Matrix assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry

MBL : Metallo-beta Laktamaz

MEM : Meropenem

MHA : Mueller Hinton Agar

MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyon

TGC : Tigesiklin

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. *Pseudomonas* cinsi sınıflandırma 3
Tablo 2. *P. aeruginosa* porin aileleri 13
Tablo 3. *P. aeruginosa* efluks pompaları ve ilişkili oldukları antibiyotik direnci 15
Tablo 4. EUCAST 2021 kılavuzunun *P. aeruginosa* için çalışılmasını önerdiği antibiyotikler ve MİK sınır değerleri 23
Tablo 5. İzolatların elde edildiği YBÜ'lerin dağılımı 27
Tablo 6. İzolatların elde edildiği klinik örnek türlerinin dağılımı 28
Tablo 7. *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları 29
Tablo 8. Çoklu İlaca Dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotik kombinasyonlarının etkileşim sonuçları 30
Tablo 9. C/T'nin $MİK_{50}$ve $MİK_{90}$ değerlerinin tek başına ve diğer antibiyotikler varlığındaki değişimi (µg/ml) 32
Tablo 10. C/T'nin tek başına ve diğer antibiyotikler varlığında bulunan MİK değerleri..... 33
Tablo 11. AK, MEM ve TGC'nin tek başlarına ve C/T ile kombinasyonlarında bulunan MİK değerleri..... 35
Tablo 12. AK, MEM ve TGC'nin tek başlarına ve C/T ile kombinasyonlarında bulunan $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri (µg/ml) 36
Tablo 13. Etkileşim sonuçlarının kombinasyonlara göre dağılımı 36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. *P. aeruginosa* RND efluks pompalarının yapısı ve fonksiyonu 15
Şekil 2. E-test ile ikili kombinasyonun etkileşiminin belirlenmesi..... 24
Şekil 3. A antibiyotiğinin B antibiyotiği varlığında FİK değerinin hesaplanması..... 25
Şekil 4. B antibiyotiğinin A antibiyotiği varlığında FİK değerinin hesaplanması..... 25
Şekil 5. C/T ile TGC kombinasyonun E-test yöntemi ile değerlendirilmesi 37
Şekil 6. C/T ile AK kombinasyonun E-test yöntemi ile değerlendirilmesi..... 37

ÖZET

Yoğun Bakım Hastalarından İzole Edilen Çoklu İlaca Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Amikasin, Tigesiklin ve Meropenemin Seftolozan/Tazobaktam ile Kombinasyonlarının İn Vitro Etkinliğinin Araştırılması. Ankara Şehir Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, 2023.

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa),* sağlıklı bireylerde nadiren enfeksiyon yapmakta ancak kistik fibrozisli hastalar ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu bakteri birçok ilaç grubuna doğal olarak dirençlidir ve tedavi esnasında tüm etkili antibiyotiklere direnç kazanabilir. Çoklu ilaca dirençli olan bu izolatların tedavisinde, tedavi başarısının artırılması, direnç gelişiminin önlenmesi veya azaltılması amacıyla kombine antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Seftolozan/tazobaktam (C/T) ise yeni geliştirilen bir sefalosporin/beta laktamaz inhibitör kombinasyonudur ve *P. aeruginosa'*da betalaktam direnci mekanizmalarına karşı nispeten dayanıklı olduğundan in-vitro etkisi oldukça yüksektir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında, C/T'nin; tigesiklin (TGC), meropenem (MEM) ve amikasin (AK) ile yapılan ikili kombinasyonlarının in vitro etkileşimleri E-test yöntemiyle araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Haziran 2021- Ekim 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına, YBÜ'lerde yatan hastalardan gelen klinik örneklerden (kan, idrar, balgam, derin trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, yara, plevra, safra sıvısı ve kateter) izole edilen *P. aeruginosa* izolatları incelenmiştir. Çalışmaya farklı hastaların ilk kültürlerinden izole edilen ve en az üç antibiyotik sınıfına direnç gösteren 50 adet *P. aeruginosa* izolatı dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanmasında VITEK MS (bioMérieux, Fransa), duyarlık profillerinin belirlenmesinde ise VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik kombinasyonlarının etkileşimlerinin in vitro olarak belirlenmesinde E-test yöntemi ile fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi kullanılmıştır (Şekil 1).

Elde edilen Σ FİK indeksi verilerine göre; ≤ 0.5 ise sinerji, > 0.5 ve ≤ 1 arası aditif, > 1 ve <4 arası indiferan ve ≥ 4 ise antagonist etkileşim olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: *P. aeruginosa* klinik izolatlarında EUCAST tarafından önerilen antimikrobik ilaç gruplarından seftazidime, piperasilin ve piperasilin/tazobaktama %100; aztreonama, imipeneme ve meropeneme %98; siprofloksasine %72, tobramisine %44, amikasine %40 ve kolistine %4 oranında direnç saptanmıştır. Antibiyotik kombinasyonlarının FİK indeksi sonuçlarına göre en yüksek sinerjik etkileşim %42 oranla C/T-AK kombinasyonunda gözlenmiştir. C/T-TGC kombinasyonunda ise %32 oranında sinerji saptanırken, en düşük sinerjik etkileşim %8 oranında C/T-MEM kombinasyonunda gözlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak yeni geliştirilen bir beta laktam/beta laktamaz inhibitörü olan seftolozan/tazobaktamın, *P. aeruginosa* tedavisinde potansiyel etkin bir ajan olarak özellikle amikasin ile kombine halde sinerjik etkileşim oluşturabildiği görülmüştür. Çalışmadan elde edilen verilerin klinisyenlere çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* tedavisinde kılavuz olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *P. aeruginosa,* seftolozan/tazobaktam, çoklu ilaca direnç, antibiyotik kombinasyonu, E-test, sinerji

ABSTRACT

Investigation of In Vitro Efficacy of Combinations of Amikacin, Tigecycline and Meropenem with Ceftolozane/Tazobactam in Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Intensive Care Patients. Ankara City Hospital Medical Microbiology Clinic, Ankara, 2023.

Aim: *Pseudomonas aeruginosa* rarely infects healthy individuals, but causes high morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis and immunocompromised individuals. This bacteria is naturally resistant to many antibiotics and can become resistant to all effective antibiotics during treatment. Combined antibiotic use is recommended in the treatment of these multidrug-resistant isolates in order to increase the success of treatment and to prevent or reduce the development of resistance. Ceftolozane/tazobactam (C/T), on the other hand, is a newly developed cephalosporin/beta lactamase inhibitor combination, and its in-vitro effect is quite high since it is relatively resistant to beta lactam resistance mechanisms in *P. aeruginosa*. In our study, the in vitro interactions of bilateral combinations of tigecycline (TGC), meropenem (MEM) and amikacin (AK) with a newly developed agent ceftolozane/tazobactam; were investigated by E-test method in *P. aeruginosa* strains isolated from patients hospitalized in ICU patients.

Material and Methods: *P. aeruginosa* strains isolated from various clinical samples (blood, urine, sputum, tracheal aspirate, bronchoalveolar lavage, wound, pleura, bile fluid and catheter) of patients hospitalized in ICU sent to Ankara City Hospital Medical Microbiology Laboratory, between June 2021 and October 2021 were investigated in this study. A total of 50 *P. aeruginosa* isolates which isolated from the first cultures of different patients and were resistant to at least three antibiotic classes were included. VITEK MS (bioMérieux, France) was used to identify the isolates, and VITEK 2 (bioMérieux, France) automated system was used to determine susceptibility profiles. E-test method and fractional inhibitory concentration (FIC) index were used to determine the interactions of antibiotic combinations in vitro. According to the data obtained from Σ FIC index; ≤ 0.5 was

considered synergy, > 0.5 and ≤ 1 as additive, > 1 and <4 as indifferent, and ≥ 4 as antagonist interaction.

Results: In clinical isolates of *P. aeruginosa*, resistance rates to ceftazidime, piperacillin and piperacillin/tazobactama 100%; aztreonam, imipenem, and meropenem 98%; ciprofloxacin 72%, tobramycin 44%, amikacin 40% and colistin 4%were found were found in antimicrobial drug groups recommended by EUCAST. The highest synergistic interaction was observed in in the C/T-AC combination with a rate of 42% according to the FIC index results of the antibiotic combinations. While 32% synergy was detected in the C/T-TGC combination, the lowest synergistic interaction was observed in the C/T-MEM combination at a rate of 8%.

Conclusion: In conclusion, our study showed that ceftolozane/tazobactam, a newly developed beta-lactam/beta-lactamase inhibitor, can create a synergistic interaction, especially in combination with amikacin, as a potentially effective agent in the treatment of *P. aeruginosa*. We suggest that the data obtained from the study can guide clinicians in the treatment of multi-drug resistant *P. aeruginosa*.

Key words: *P. aeruginosa,* ceftolozane/tazobactam, multidrug-resistant, antibiotic combination, E-test, synergy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pseudomonas türleri doğada ve hastanelerde yaygın olarak bulunurlar. *P. aeruginosa* ile gelişen enfeksiyonlara hastanelerin yoğun bakım üniteleri, kemoterapi uygulanan birimler, yanık üniteleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan bölümler ve invaziv işlemlerin yaygın yapıldığı cerrahi bölümlerde daha sık rastlanmaktadır. Neden olduğu enfeksiyonlar; birimler arasında farklılık göstermekle birlikte, hastane kaynaklı ve ventilatör ilişkili pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, bakteriyemi ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonudur. *P. aeruginosa* sağlık hizmeti ile ilgili enfeksiyonların yaygın bir nedenidir ve giderek artan antibiyotik direnci nedeniyle morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerinde de artış görülmektedir (1,2).

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisi genel olarak zor ve komplikedir. Bu bakteri birçok ilaç grubuna doğal olarak dirençlidir ve tedavi esnasında tüm etkili antibiyotiklere de direnç kazanabilir. Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) olan bu suşların tedavisinde tedavi başarısının artırılması, direnç gelişiminin önlenmesi veya azaltılması amacıyla kombine antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Bu durumda in vitro sinerji testlerinin yol gösterici olabileceği birçok çalışmada vurgulanmıştır. ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarının tedavisi zordur ve tedaviyi optimize etmek için antibiyotik kombinasyonlarının yanı sıra farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin analizinin de gözden geçirilmesi gerekmektedir (3,4).

Bu çalışmada, hastanemizin çeşitli yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatmakta olan hastalardan laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve en az üç antibiyotik grubuna direnç gösteren *P. aeruginosa* izolatlarında, yeni geliştirilen bir ajan olan seftolozan/tazobaktamın (C/T); YBÜ'de sık kullanılan antibiyotiklerden tigesiklin (TGC), meropenem (MEM) ve amikasin (AK) ile yapılan ikili kombinasyonlarının in vitro etkileşimleri E-test yöntemiyle araştırılmıştır.

Çalışmadan elde edilen veriler ile bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisindeki uygun tedavi seçeneklerini belirlemek, direnç oranını azaltmak ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi için ileride yapılacak çalışmalara katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Pseudomonas* Cinsi Bakteriler ve Genel Mikrobiyolojik Özellikleri

Pseudomonas cinsi bakteriler, bitkilerde, hayvanlarda ve insanlarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olan nonfermentatif basillerdir (5). *Pseudomonas* cinsi ilk olarak Alman bir botanikçi olan Migula tarafından 19.yy'da tanımlanmıştır. 'Aeruginosa' adlandırması ilk olarak Schatuder tarafından besiyerinde mavimsi yeşil renk koloniler oluşturan bakteriler için kullanılmış ve öncelerden *Bacterium* cinsine dahil edilen bu tür Migula tarafından sonrasında *Pseudomonas* cinsine dahil edilmiştir (6,7).

Pseudomonas cinsi üyeleri toprakta, çürüyen organik maddede, bitkilerde ve suda bulunabileceği gibi, hastane ortamında yüzeylerde, cihazlarda ve hatta dezenfektan solüsyonlarında bile canlılıklarını sürdürebilirler. Zorlu ve besin değerinin az olduğu koşullarda üreyebilir, karbon ve nitrojen kaynağı olarak birçok organik materyali kullanabilirler. Hastanede yatan hastalar ve immün sistemi baskılanmış konaklar dışında, nadir olarak normal mikrobiyal floranın bir parçası olarak bulunurlar. Öncelikli olarak fırsatçı enfeksiyon etkenidirler (5).

Pseudomonas cinsi genellikle hareketli, düz veya hafif kavisli, 0.5-1.0 μm ve 1.5–5.0 μm boyutlarında, karakteristik olarak çiftler halinde bulunan gram negatif, sporsuz çomaklardır (5,8). *P. aeruginosa* tek polar yapıda kamçıya sahiptir ve oldukça hareketlidir (6). Zorunlu aerob olarak tanımlanmasına rağmen bazı suşlar elektron alıcısının nitrat veya arjinin olduğu durumlarda üreyebilirler (5).

Pseudomonas cinsi bakteriler, Enterobacteriaceae ve *Stenotrophomonas* türlerinden sitokrom oksidaz varlığı ile ayrılırlar (5). %5'lik koyun kanlı agarda beta hemoliz yapan ve çevreye yayılan geniş gri karakteristik koloniler oluştururlar (9). Bazı kökenler aşırı polisakkarit kapsül üretimi sonucu mukoid koloniler oluşturabilirler. Besiyerinde pigment üretimi gözlenebilir; piyosiyanin-mavi, piyoverdin-sarı/yeşil ve piyrorubin-kırmızı/kahverengi pigment oluşumunu sağlar. Piyosiyanin üretimi sadece *P. aeruginosa'*da gözlenir (5,8).

Pseudomonas türlerinin tanısında besiyerinde oluşturdukları karakteristik koloni morfolojisinin yanında, 42°C üreme, arjinini dihidrolize etme, hareketli olma ve O-F besiyerinde laktozu ve sükrozu parçalayarak asit oluşturma özelliklerinden yararlanılır (8).

Pseudomonas cinsi Pseudomonadaceae ailesi içerisinde yer alır, genotipik ve fenotipik özelliklerine göre gruplara ayrılırlar (Tablo 1) (9).

Tablo 1. *Pseudomonas* cinsi sınıflandırma

Grup	Tür
Floresan Grubu	*Pseudomonas aeruginosa*
	Pseudomonas fluorescens
	Pseudomonas putida
Stutzeri Grubu	*Pseudomonas stutzeri*
	Pseudomonas mendocina
	CDC grup Vb-3
Alkaligenes Grubu	*Pseudomonas alcaligenes*
	Pseudomonas pseudoalcaligenes
	Pseudomonas sp. grup 1
Klinik Önemi Olan Diğer *Pseudomonas*lar	*Pseudomonas andersonii*
	Pseudomonas fulva
	Pseudomonas otitidis

2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa farklı koşullara uyum sağlama yeteneğine sahiptir ve çok çeşitli ortamlarda canlılığını sürdürebilir. İnsan vücudu, toprak su ve hastane ortamları dahil olmak üzere çok çeşitli ortamlar, su kaynakları (yüzme havuzu, nehir vb.), kanalizasyon ve ayrıca bitkilerden izole edilebilir. Kistik fibrozis hastalar ve diğer kronik akciğer enfeksiyonlu hastalarda solunum yolunda kolonize olabilir. *P. aeruginosa*, kistik fibrozisli hastalarda invaziv pulmoner hastalık ve altta yatan hastalığın alevlenmesi ile ilişkilidir (5).

2.3. Patogenez ve Virulans

P. aeruginosa, 468 düzenleyici gen dahil 5567 geni kodlayan en büyük bakteri genomlarından birine sahiptir. Çok sayıda yapısal bileşen, toksin ve enzimler gibi birçok virülans faktörüne sahiptir. Ayrıca sahip olduğu sekresyon sistemleri patogenezinde önem taşımaktadır (5). Şimdiye kadar *P. aeruginosa* altı tip sekresyon sistemi tanımlanmış olup, bunlardan Tip 3 sekresyon sistemi toksinlerin doğrudan konağa verilmesinde etkilidir (6,10).

P. aeruginonsa'nın çeşitli çevresel ve fizyolojik koşullarda hayatta kalma yeteneği ile, birçok antibiyotiği metabolize etme özelliği ve yapısında bulunan virülans faktörleri patogenezine katkı sağlar (5).

2.3.1. Adhezinler

Baterilerde konak hücreye yapışma patogenezde önemli bir basamaktır ve *P. aeruginosa*'da özellikle dört yapısal bileşen konak hücreye tutunmada rol alır: flajel, pili, lipopolisakkarit (LPS) ve aljinat (5).

Bakterilerde motilite, canlı ve cansız yüzeylerde kolonizasyon ve enfeksiyonların yayılmasında önemli bir rol oynar. *P. aeruginosa*'da hücre yüzey organellerden flajel ve pili hareketliliği sağlar ve adezyondan sorumludur. Motilite ve kemotaksis sayesinde bakterinin fagositozu ve klirensi zorlaşır. Aynı zamanda motilite biyofilm oluşumuna katkı sağlar ve dolayısıyla antimikrobiyal ajanların etkisini azaltır (5,6).

Lipopolisakkaritin lipid-A bileşeni endotoksik aktiviteden sorumludur. Bakteri duvarı dış membranında yer alan LPS; fosfolipid ikili-katman içine yerleşen lipid A ve buna bağlı kor polisakkariti ve O-özgül polisakkaridi içeren hidrofilik kuyruktan oluşur. *P. aeruginosa* O-özgül polisakkarid ile serotiplere ayrılır. LPS'nin lipid A bileşeni adezyonda etkin rol oynar ve endoktoksik aktiviteden sorumludur (5,11).

Aljinat, bakteri yüzeyinde kapsülde yer alan, mannuronik ve glukuronik asidin tekrarlayan polimerlerinden meydana gelen mukoid bir ekzopolisakkarittir. Bakterinin solunum yolu epiteline kolonizasyonunda rol oynar. Aşırı aljinat üretimi bakteriyi antibiyotiklerin etkisinden ve fagositozdan korur. Aynı zamanda konakta *P. aeruginosa*'ya karşı oluşan immün yanıtı da zayıflatmaktadır (11).

Aljinat üretimi mukoid morfoloji koloni oluşumunu sağlar ve bu morfotip özellikle kistik fibrozis hastalarda görülen *P. aeruginosa* kolonizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (9).

2.3.2. Salgılanan Toksin ve Enzimler

Ekzotoksin A (ETA), patojen *P. aeruginosa* kökenlerinin çoğu tarafından sentezlenir ve virülansta önemli rol oynar. Difteri toksinine benzer şekilde ADP-ribozil transferaz özelliği ile elongasyon faktörü 2'yi inhibe ederek, ökaryotik hücrelerde peptit zincirinin uzamasını engelleyerek protein sentezini bozmaktadır (5,11). ETA üretimi invazyon ve doku hasarı ile doğrudan ilişkilidir (12).

*P. aeruginos*a'nın ürettiği mavi bir pigment olan piyosiyanin, hidrojen peroksit ve süperoksidin üretimini katalize eder ve hücrede apopitozisi uyarır. Konakta doku hasarı, organ disfonksiyonu ve enfeksiyonun ağır seyretmesine neden olur. Bu pigment ayrıca nötrofil aktivasyonunun artmasına öncülük eden interlökin-8 salınımını uyarır (5,10,11).

Sarı-yeşil bir pigment olan piyoverdin ise demir iyonlarının transportunda görev alır (13). Bu pigment aynı zamanda ekzotoksin A ve diğer virülans faktörlerinin de salınımını düzenler (5).

*P. aeruginosa'*da elastolitik etkinlik, LasA (serin proteaz) ve LasB (çinko metalloproteinaz) enzimlerinin sinerjik olarak elastini parçalamasıyla oluşur. Tek başına elastini yıkamayan LasA proteaz, LasB elastazın elastolitik aktivitesini artırır (11). Elastaz, elastin de dahil olmak üzere, insan immunoglobulin A ve G, kompleman bileşenleri ve kollajen gibi biyolojik olarak önemli çeşitli substratlar üzerinde etkilidir (12). Bu iki enzim özellikle yaygın *P. aeruginosa* enfeksiyonu sonucu olan hemorajik lezyonlarla (ektima gangrenozum), elastin içeren dokularda ve akciğer dokusunda hasarla ilişkilidir. Aynı zamanda kompleman bileşenlerini indirgeyerek ve nötrofil kemotaksis ve fonksiyonların inhibe ederek, akut enfeksiyonların doku hasarını artırır ve yayılmasına neden olurlar (5).

Alkalin proteaz, fibronoliz etkili bir metalloproteinazdır. Elastaza benzer şekilde doku hasarına ve *P. aeruginosa* enfeksiyonunun yayılımına neden olur (5).

Fosfolipaz C, ısıya duyarlı bir hemolizindir (13). Ökaryotik hücre membranında yer alan fosfolipidleri hedef alarak akut akciğer hasarı patogenezinde rol oynar. Aynı zamanda nötrofil oksidasyon yanıtı baskılar. Elastaza benzer şekilde sürfaktan yıkımında rol alarak akciğerde patojenik etki oluşturur (11).

P. aeruginosa da tip 3 sekresyon sistemleri tarafından farklı derecede sitotoksik aktivite gösteren dört önemli toksin konak hücre içine salgılınır: Ekzoenzim S (ExoS), Ekzoenzim T (ExoT), Ekzoenzim U (ExoU) ve Ekzoenzim Y (ExoY). ExoS ve ExoT, ikisi de adenozin difosfat ribozil transferaz ve GTP'az aktive edici protein özelliğine sahiptirler (6). Hücre içi sinyalizasyonu etkileyerek doku hasarına neden olurlar (11). ExoU, lipaz aktivitesi ile doku yıkımına neden olur. ExoY bir adenilat siklaz aktivitesine sahiptir ve konak hücrede sitozolik cAMP'yi arttırarak hücre iskeletindeki aktinin yapısını bozar (6).

2.3.3. Biyofilm

Biyofilm; bakteri tarafından sentezlenen ekstraselüler polimerik maddeden oluşan matriks ve bu matriks içine gömülü bulunan bakteri topluluğunun oluşturduğu kompleks bir yapıdır (14). *P. aeruginosa*'da biyofilm matriks yapısında çoğunluk olarak polisakkaritler, proteinler ve nükleik asitler yer alır (15). Biyofilm oluşumu hücrede siklik diguanozin-5′-monofosfat (c-di-GMP), küçük RNA (sRNA) ve çoğunluğu algılama (quorum sensing) sistemleri tarafından regüle edilir (16).

Biyofilm bakterinin canlı-cansız yüzeylerde kalıcılığını sürdürmesini ve immün sistemin etkilerinden, antibiyotiklerden, fiziksel, kimyasal ve biyolojik streslerden korunmasını sağlar. Biyofilm oluşumu, yabancı cisim ilişkili enfeksiyonlarında önemli bir virülans faktörüdür ve enfeksiyonların kronikleşmesinde rol oynar (14,15).

2.4. Epidemiyoloji

Pseudomonas cinsi çok az besine gereksinim duymaları, sıcaklık da dahil farklı fiziksel şartlara uyum göstermeleri ve birçok antibiyotiğe ve dezenfektana dirençli olmaları ile hastanelerde önemli bir fırsatçı patojen olarak rol oynar (5). Özellikle YBÜ'lerde idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonları, endokardit ve sepsis gibi hayati tehdit edici ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler (17).

İnsan vücudunda kulak, perine ve aksilla gibi bölgelerde kolonize olabilir. Aynı zamanda hastanelerde nemli ortamlarda, solunum destek cihazlarında, temizleme solüsyonlarında, ilaçlarda, dezenfektan maddelerin içinde kolaylıkla üreyebilirler (18). *P. aeruginosa* çoğunlukla hastane kaynaklı enfeksiyonlarla, bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyonlar ve kistik fibrozis gibi yapısal akciğer hastalığı olan hastalarda kronik enfeksiyonlarla ilişkilidir (19).

2.5. Klinik

P. aeruginosa klinik örneklerden en sık izole edilen *Pseudomonas'*dır (9). Sağlıklı ve normal insanda hemen nadiren hastalık oluştursa da özellikle hastane ortamında, bağışıklığı baskılanmış konaklarda her türlü sistem ve organda enfeksiyon oluşturabilir (18).

2.5.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Üst solunum yollarında kolonize olan *P. aeruginosa* aspirasyonu ile enfeksiyon oluşur (18). Alt solunum yollarında tutulum, asemptomatik kolonizasyondan veya iyi seyirli trakeobronşitten, ciddi nekrotizan bronkopnömoniye kadar değişen tablolora neden olur. Bağışıklığı baskılanmış konakta, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve mekanik solunum cihazı kullanılması enfeksiyon gelişimi için en önemli iki predispozan faktördür (5). Kliniğinde ateş, titreme, dispne, prodüktif öksürük, pürülan balgam, siyanoz, mental konfüzyon ile çoğunlukla ağır seyreden bir pnömoni gözlenir (18). *P. aeruginosa*'ya sekonder gelişen nozokomiyal pnömoni diğer tipik etkenlere kıyasla daha kötü sonuçlar ile seyreder (19).

Kistik fibrozisli hastalarda, diğer kronik akciğer enfeksiyonlu hastalar ve nötropenili hastalarda akciğerde *P. aeruginosa* kolonizasyonu görülebilir (5). *P. aeruginosa* özellikle kistik fibrozisli hastalarda kritik öneme sahiptir ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin belirleyicisi bir patojendir (19). Bu hastalarda izole edilen mukoid fenotipe sahip türler ÇİD'dir ve eradikasyonu zor olmaktadır (5).

2.5.2. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

P. aeruginosa özellikle maligniteli hastalarda menenjit ve beyin apsesine neden olabilmektedir. Diğer bakteriyel menenjitlere benzer şekilde kliniğinde ateş, baş ağrısı ve konfüzyon vardır. Menenjiti sırasında bakteriyemi varsa akut ve fulminan bir seyir izlenebilmektedir (18).

2.5.3. Bakteriyemi

Bakteriyemi özellikle diabetes mellitus, nötropeni, hematolojik maligniteli hastalar ve ağır yanık hastaları gibi immün sistemi baskılanmış konaklarda ortaya çıkar. Bakteriyemide primer odak sıklıkla alt solunum yolu, üriner sistem, deri ve

yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Kliniğinde diğer gram negatif bakteriler ile oluşan bakteriyemilerden çok farklılık görülmez. Hastaların az bir kısmında karakteristik deri lezyonları (ektima gangrenozum) gelişebilir. Lezyonlar hemorajik, nekrotik ve ülsere olabilen eritematöz veziküller şeklinde, perinede, kalçada, ekstremitelerde, aksillada veya vücudun herhangi bir yerinde olabilir. Lezyondan mikroskopik inceleme ve kültür ile *P. aeruginosa* izole edilebilir (5,18).

2.5.4. Endokardit

P. aeruginosa ile endokardit oluşumu nadir olarak gerçekleşir ve primer doğal kapak endokardit gelişimi ilaç bağımlılarında gözlenir. Bununla beraber protez kalp kapağına yerleşerek infektif endokardite neden olabilir. Sıklıkla triküspid kapak tutulumu gözlenmekle beraber, diğer kapaklar ve her iki atriyumun endokardiyumu da tutulabilir (18).

2.5.5. Kulak enfeksiyonları

Yüzmeyle ilişkili eksternal otitin sıklıkla etkeni *P. aeruginosa*'dır. Eksternal otit; kendini sınırlayıcı, benign olup, topikal antibiyotikler ile kontrol edilebilir. Diyabetik ve yaşlı hastalarda *P. aeruginosa* ile gelişen malign eksternal otit ise alttaki yumuşak dokulara invazyon gösterebilir, kranial sinir ve kemik hasarına neden olabilir, hayati tehdit oluşturabilir. Ayrıca primer akut veya kronik otitis mediada etken olabilir (5,18).

2.5.6. Göz enfeksiyonları

P. aeruginosa bakteriyel keratitin en sık nedenlerinden biri olmakla beraber konjunktivit, endoftalmit, skleral apse ve orbital selülite de neden olabilmektedir. Kontakt lens kullanımı, ağır yanıklar, göze uygulanan radyoterapi, yoğun bakım ünitesinde yatış ve AIDS *Pseudomonas* keratiti için predispozan faktörlerdir (18).

2.5.7. Kemik ve Eklem enfeksiyonları

P. aeruginosa ile oluşan kemik ya da eklem enfeksiyonu çocuklarda, yaşlılarda, IV ilaç bağımlılarında kronik bir hastalığı olan ya da altta yatan hastalığı olan kişilerde görülür. Enfeksiyon üriner sistem veya pelvik enfeksiyonu takiben

hematojen yolla gelişebileceği gibi penetre edici bir travma, cerrahi girişim ya da yumuşak doku enfeksiyonunu takiben komşuluk yolu ile de gelişebilir (18).

2.5.8. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları çoğunlukla kateterizasyon veya cerrahi girişime bağlı tipik olarak çoklu antibiyotik tedavisi alan hastalarda hastane kaynaklı olarak gelişir. Üriner sistem enfeksiyonları bakteriyemi gelişimi açısından önemli bir primer odaktır (5,18).

2.5.9. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

P. aeruginosa'nın etken olduğu gastrointestinal enfeksiyonlar en sık yenidoğanlarda ve kemoterapi uygulanan hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni gelişimi sonrası ortaya çıkar. Yenidoğanda ve nötropenik hastalarda görülen nekrotizan enterokolitte sık olarak saptanır ve fatal bir seyir gözlenir. Aynı zamanda kanser hastalarında gastrointestinal sistemde kolonize olabilir ve lokal enfeksiyon veya bakteriyemi gelişimi açısından risk oluşturur (18).

2.5.10. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

P. aeruginosa deri enfeksiyonları yanık, travma, dekübit ülserleri veya dermatit ile bütünlüğü bozulmuş deride meydana gelir. Bunlardan en iyi bilineni yanık yaralarında görülen enfeksiyondur ve ciddi yanığı olan hastalarda genellikle lokalize damar hasarı, doku nekrozu ve son olarak da bakteriyemi ile sonuçlanır. Kontamine su kaynakları ile de *Pseudomonas* folikülit gelişebilir ve salgınlara neden olduğu bildirilmiştir (5,18).

2.6. Laboratuvar Tanısı

Mikroskopide tek veya çiftler halinde ince, gram negatif çomaklar *Pseudomonas* hakkında fikir verse de patognomonik değildir. Rutin besiyerinde ve nitrat yokluğunda ancak aerobik koşullarda üreyebilirler. Buyyonda üremeleri oksijen konsantrasyonunun en fazla olduğu bölgede gözlenir (5).

Çoğu *P. aeruginosa* izolatı besiyerinde oluşturdukları karakteristik koloni morfolojileri, pigment üretimi ve üzüm benzeri koku ile kolaylıkla tanınabilir. Koloniler genellikle düz, etrafa yayılan tırtıklı kenarlı morfolojidedir ve otolize bağlı metalik parlaklığa sahiptir. Diğer klinik ilişkili floresan *Pseudomonas*'lardan 42°C'de

üreme özelliği ile ayrılırlar. Pigment üretimine ek olarak pozitif oksidaz reaksiyonu ve arjinin testi *P. aeruginosa* tanısında yardımcıdır (20).

2.7. Tedavi

P. aeruginosa tedavisinde zorluklar yaşanabilmektedir ve görece olarak az sayıda antibiyotik *Pseudomonas* enfeksiyonlarına karşı etkilidir (9). *P. aeruginosa* birçok antibiyotiğe doğal dirençlidir ve tüm etkili antibiyotiklere tedavi esnasında direnç gelişimi gözlenebilmektedir. Tedavide kullanılan başlıca antibiyotikler antipsödomonal penisilinler, aminoglikozidler, karbapenemler, sefalosporinler ve kinolonlardır (21). Neredeyse tüm izolatlar ampisilin, sefuroksim ve sefotaksim gibi penisilin ve sefalosporinlere dirençlidir (9).

Beta laktam grubu antibiyotikler, hücre duvarı sentezinde görev alan penisilin bağlayan proteinleri hedef alarak hücre duvarının yapısını bozar ve bakteri hücresinin ölümüne neden olurlar (5). *Pseudomonas* cinsine karşı aktivite gösteren geleneksel beta laktam grubu antibiyotikler piperasilin-tazobaktam ve tikarsilin-klavunat gibi penisilin ve beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarıdır (22). Antipsödomonal etkinliğe sahip sefalosporinler ise seftazidim, sefoperazon ve sefepimdir. Karbapenem sınıfında doripenem, meropenem ve imipenem *P. aeruginosa*'ya karşı etkili olan antibiyotikler arasında yer alır. Duyarlılık testi sonuçlarına göre aztreonam da *P. aeruginosa* tedavisinde kullanılabilir ve özellikle pensilin alerjisi bulunan hastalarda iyi bir seçenektir (23).

Aminoglikozidler bakteri sitoplazmasında 30S ribozomal üniteye geri dönüşsüz bağlanır ve bakterisidal etki oluştururlar. Tobramisin, amikasin ve gentamisin *P. aeruginosa'* ya karşı etkilidir ancak idrar yolu enfeksiyonları dışında tedavide tek başına tercih edilmemelidirler (5,23).

Florokinolonlar, en yaygın kullanılan antibiyotiklerdendir. Ancak klinikte yaygın kullanımları ile beraber florokinolonlara hızlı direnç gelişimi gözlenmektedir. Florokinolonlar etkilerini DNA giraz ve topoizomeraz IV'e etki ederek DNA replikasyonunu, dolayısıyla nükleik asit sentezini inhibe ederek gösterirler. Siprofloksasin ve levofloksasin *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliği bulunan ve oral formda kullanılabilen florokinolonlardır. Finafloksasin ve delafloksasin ise asidik solüsyon ile kullanılan, antipsödomonal etkili yeni nesil florokinolonlardır (5,23,24).

Polimiksinler hücre dış membranındaki fosfolipid ve lipopolisakkarit ile etkileşerek hücre geçirgenliğinde artışa ve sonunda hücre ölümüne neden olurlar (5).

Polimiksin B ve kolistin ÇİD *P. aeruginosa* tedavisinde kullanılan potansiyel ilaçlardır. Ancak bu ilaçların kullanımı nefrotoksik ve nörotoksik etkilerinden dolayı kısıtlıdır (23).

Fosfomisin ise peptidoglikan sentezini erken bir aşamada inhibe eden, bakterisid etkili bir antibiyotiktir (25). Genellikle idrar yolu enfeksiyonlarında oral formu kullanılan fosfomisinin, son yıllarda parental formunun da ÇİD *P. aeruginosa* tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak *P. aeruginosa'*da fosfomisin maruziyeti sonrası hızlı direnç geliştiğinden tedavide tek başına kullanılması önerilmemektedir (23,26).

Seftolozan/tazobaktam, sefiderokol, seftazidim/avibaktam ve imipenem-relabaktam ise ÇİD *P. aeruginosa* tedavisinde kullanılabilen yeni geliştirilen beta laktam ve beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarıdır (27,28). Seftolozan yeni bir oksiimino-aminotiyazol sefalosporin türevidir ve diğer beta laktam antibiyotiklere kıyasla *P. aeruginosa* izolatlarında sık görülen porin mutasyonu, efluks pompası ve Amp C enzimi gibi antibiyotik direnç mekanizmalarına karşı daha dayanıklıdır. Tazobaktam ise bir beta laktamaz inhibitörüdür ve seftolozanın çoğu geniş spektrumlu beta laktamaz tarafından yıkımını engelleyerek stabilitesini artırır. Seftolozan/tazobaktam kombinasyonu ÇİD izolatlar dahil *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına oldukça güçlü bir etkiye sahiptir (22,29–31).

Yapılan son çalışmalarda monoklonal antikorların, serageninler, bakteriyosinler, mupevaradin, POL7001 gibi moleküllerin ve faj tedavisi gibi alternatif seçeneklerin *P. aeruginosa* tedavisinde umut verici olduğu gösterilmiştir (4,21,23,32).

2.8. *Pseudomonas* Enfeksiyonlarında Kombinasyon Tedavileri

Antibiyotiklerin kombine kullanımı ile üç sonuç hedeflenmiştir: 1.Ampirik tedavi veya polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde etki spektrumunu genişletmek, 2. Daha güçlü bakterisidal veya bakteriyostatik etki elde etmek, 3. Tedavi sırasında ortaya çıkabilecek antimikrobiyal dirençten korunmaktır (5).

P. aeruginosa ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde kombine tedavi sıklıkla antipsödomonal etkili beta laktam ile bir aminoglikozid veya florokinolon grubu içermektedir. Bununla beraber ÇİD izolatlar ile oluşan enfeksiyonlarda kolistin ve fosfomisin kombine tedavilerde tercih edilebilmektedir (25,33,34).

2.9. *P. aeruginosa*'da Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

P. aeruginosa izolatlarında aminoglikozidler, kinolonlar ve beta laktam grubu antibiyotikler dahil çeşitli antibiyotiklere direnç görülebilir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında, hem sahip olduğu doğal direnç mekanizmaları hem de tedavi sırasında direnç gelişimi nedeniyle tedavide zorluklar yaşanabilmektedir (35,36).

Genel olarak *P. aeruginosa*'da görülen başlıca direnç mekanizmaları doğal (intrinsik), edinsel ve adaptif olarak sınıflandırılabilir. Doğal dirençten sorumlu olan mekanizmalar arasında azalmış dış membran geçirgenliği, antibiyotik inaktive edici enzim üretimi ve dışa atım pompaları ile antibiyotiklerin hücre dışına uzaklaştırılması örnek gösterilebilir. *P. aeruginosa*'da spontan mutasyonlar sonucunda meydana gelen değişikliklere bağlı olarak veya horizontal gen transferi yoluyla da edinsel direnç gelişebilir. *P. aeruginosa*'da görülen doğal dirence ek olarak edinsel direnç mekanizmaları ile tedavisinde zorluklar yaşanan ve kronik enfeksiyonlara sebep olan ÇİD suşlar gelişebilir (21,37).

2.9.1. Doğal direnç mekanizmaları

2.9.1.1. Dış membran geçirgenliği

Gram negatif bakterilerde dış membran, hidrofobik maddelere karşı yarı geçirgen özellik gösterir ve efluks pompalarının aktivitesi ile beraber antibiyotiklerin, deterjanların veya toksik maddelerin etkisinden mikroorganizmayı önemli ölçüde korur. *P. aeruginosa*'da karakteristik olarak dış membran geçirgenliği oldukça azdır ve *E. coli*'ye kıyasla dış membranın 12-100 kat daha az geçirgenlik gösterdiği belirtilmektedir. Gram negatiflerin dış membranını, asimetrik fosfolipid tabakaya gömülü porin kanalları ve LPS'den oluşmaktadır. Dış membrana seçici geçirgen özelliğini esas olarak porin kanalları sağlamaktadır (38). Gram negatiflerde beta laktam ve kinolon grubu antibiyotiklerin dış membrandan geçişi porin kanalları aracılığıyla olurken, aminoglikozid ve polimiksin grubu antibiyotikler dış membranda LPS'ler ile etkileşime girerek hücre içine geçerler (21). *P. aeruginosa*'da tanımlanan bazı önemli porinler Tablo 2'de gösterilmiştir (39).

Tablo 2. *P. aeruginosa* porin aileleri

Porin ailesi sınıfı	**Porin**
Genel	OprF
Spesifik	OprB OprD OprE OprO OprP
Kapılı	OprC OprH
Efluks	OprM OprN OprJ

Porin kanalları genel, spesifik, kapılı ve efluks porinleri olmak üzere dört sınıfa ayrılır. Genel porinler, çoğu küçük hidrofilik moleküllerin hücre içine yavaş difüzyonunda görevli spesifik olmayan porinlerdir. Spesifik moleküllere bağlanabilen üniteye sahip porinler, spesifik porinler; iyon-siderofor kompleksleri gibi büyük moleküllerin transferinden sorumlu porinler, kapılı porinler; efluks pompaları ile ilişkili porinler ise efluks porinleri olarak sınıflandırılır (39).

P. aeruginosa dış membranında temel olarak baskın bulunan porin OprF'dir. OprF spesifik olmayan iyon ve sakkarit transportundan sorumludur ve antibiyotik geçirgenliği azdır. *P. aeruginosa* dış membranında yer alan OprF porinlerinin sadece %5'den azı madde geçişine izin veren açık konfirmasyonda bulunur. *P. aeruginosa* dış membranında çoğunlukla kapalı OprF porinlerinin varlığı azalmış dış membran geçirgenliğiyle ilişkilendirilmiştir (21).

OprD antibiyotiklerin hücre içerisine geçişinde rol almaktadır ve dış membranda OprD porin kaybı karbapenemlere direnç gelişimine neden olmaktadır. Bunlara ek olarak *P. aeruginosa*'da, ortamda Mg^{2+} azlığında OprH aşırı ekspresyonu LPS modifikasyonunu indükleyerek dış membran stabilizasyonu sağlamakta, polimiksin B ve gentamisine karşı dirence neden olmaktadır (21,37,40).

2.9.1.2. Antibiyotik inaktive edici enzimler

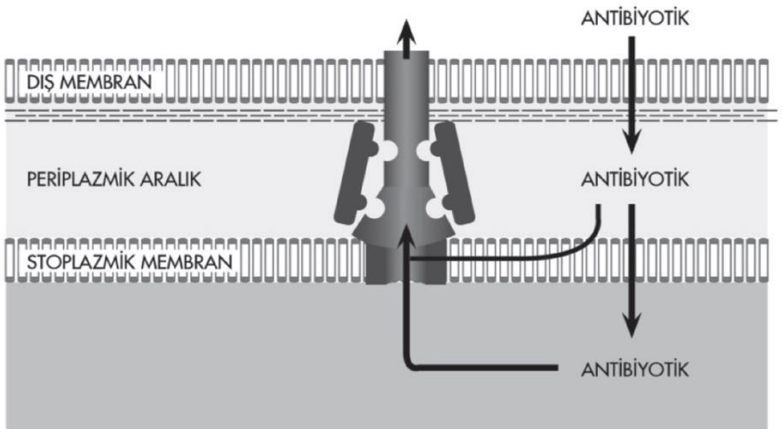
Bakterilerde doğal dirençten sorumlu ana mekanizmalardan biri antibiyotikleri parçalayarak ya da yapılarını bozarak inaktive hale getiren enzimlerin üretilmesidir. *P. aeruginosa* cinsi bakterilerinde beta laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotikleri inaktive eden enzimler yaygın olarak üretilmektedir. Diğer birçok gram negatif bakteriler gibi *P. aeruginosa* da kromozomal indüklenebilir Amp C beta laktamaz enzimine sahiptir. Amp C enziminin yüksek düzeyde üretimi ile *P. aeruginosa*'da piperasilin, sefepim, seftazidim, piperasilin ve aztreonoma karşı direnç gelişimi görülür. *P. aeruginosa*'da kromozomal olarak kodlanan diğer beta laktamaz enzimleri ise PIB-1 ve OXA-50'dir. Her iki enzimin de *P. aeruginosa* izolatlarında görülen karbapenem direncine katkısı olduğu öne sürülmektedir (21,40).

Aminoglikozidler *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. *P. aeruginosa*'da aminoglikozid direncinden azalmış hücre zarı geçirgenliği, artmış dışa atım, ribozomal değişiklikler ve antibiyotiğin enzimatik modifikasyonu gibi birçok mekanizma rol oynamaktadır (21). *P. aeruginosa*'nın kromozomal olarak kodlanan ve düşük seviyelerde eksprese edilen aminoglikozid fosfotransferaz enzimi (APH(3')-IIb) nedeniyle kanamisin ve neomisine doğal olarak dirençli olduğu bilinmektedir (41).

2.9.1.3. Dışa atım (efluks) pompaları

Bakteri efluks pompaları antibiyotikler gibi çeşitli toksik maddelerin hücre dışına atılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Efluks pompalarınınn bir kısmı düzenleyici genlerin uyarımı veya bu genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu eksprese edilirken bir kısmı ise sürekli olarak eksprese edilir ve özellikle gram negatif bakterilerde doğal direncin önemli bir parçasıdırlar (42,43).

Efluks pompaları yapıları, kullandıkları enerji kaynakları, substratları ve gen dizilimi benzerliklerine göre beş farklı aile olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar *ATP Binding Cassette* (ABC), *Major Facilitator* (MFS), *Multidrug and Toxic Compound Extrusion* (MATE), *Resistance Nodulation-Division* (RND) ve *Small Multidrug Resistance* (SMR) ailesi olarak tanımlanmıştır. *P. aeruginosa*'nın yapısında her beş aileden dışa atım pompası bulunduğu gösterilmiştir ve özellikle RND ailesindeki efluks pompaları *P. aeruginosa*'da antibiyotik direncinde önemli ölçüde sorumludur (Şekil 1) (36,42,44,45).



Şekil 1. *P. aeruginosa* RND efluks pompalarının yapısı ve fonksiyonu (45)

MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN ve MexXY-OprM efluks pompaları *P. aeruginosa*'da sentezlenen RND ailesine ait efluks pompalarıdır. *P. aeruginosa* efluks pompaları ve ilişkili oldukları antibiyotik direnç mekanizmaları Tablo 3'de gösterilmiştir (21).

Tablo 3. *P. aeruginosa* efluks pompaları ve ilişkili oldukları antibiyotik direnci

Efluks pompası	**Antibiyotik direnci**
MexAB-OprM	Beta laktam Kinolon Tetrasiklin Novobiyosin Kloramfenikol
MexCD-OprJ	Beta laktam Kinolon
MexEF-OprN	Karbapenem Kinolon
MexXY-OprM	Aminoglikozid Tetrasiklin Beta Laktam Makrolid

Bunlardan MexAB-OprM ve MexXY-OprM efluks pompaları *P. aeruginosa* izolatlarında doğal dirence katkı sağlamaktadır. (36,40,42).

2.9.2. Edinsel direnç mekanizmaları

Bakteriler bazı belirli antibiyotiklere karşı doğal olarak dirençli olabilecekleri gibi aynı zamanda kromozomal genlerde meydana gelen mutasyonlar ve horizontal gen transferi ile de antibiyotiklere edinsel direnç geliştirebilirler (43). *P. aeruginosa*'da görülen edinsel direnç mekanizmaları, bakterinin sahip olduğu yüksek düzey doğal direnç ile beraber, tedavisinde zorluklar yaşanan ve enfeksiyonların kronikleşmesine sebep olan ÇİD izolatların gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur (21).

2.9.2.1. Mutasyon yoluyla direnç

Bakterilerde spontan mutasyonlara bağlı meydana gelen değişiklikler ile antibiyotik moleküllerinin bakteri üzerine olan etkisi azalabilir. Bu değişiklikler antibiyotiğin hücre içinin alımının azalmasına, antibiyotiklerin hedef moleküllerinin yapısında değişime, efluks pompalarının ve antibiyotik inaktive edici enzimlerin ekspresyonun artmasına neden olabilir (37,43).

P. aeruginosa'da antibiyotiklerin hedef bölgelerinin mutasyon modifikasyonları önemli antibiyotik direnç mekanizmalarından biridir. Buna örnek olarak penisilin bağlayan proteinlerin (PBP3) yapısında meydana gelen mutasyonlar ile beta laktam antibiyotiklerinin etkisinin azalması örnek verilebilir (40). Hedef bölge modifikasyonu ile direnç gelişimim en iyi bilinen örneklerinden bir diğeri de kinolonların hedef aldığı DNA giraz veya topoizomeraz IV'ün modifikasyonudur. *P. aeruginosa*'da DNA girazı (*gyrA* ve *gyrB*) veya topoizomeraz IV'ü (*parC* ve *parE*) kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu üretilen proteinlerin kinolonlara bağlanma afinitesi azalır ve bunun sonucunda kinolon direnci gelişir. Benzer şekilde ribozomal mutasyonlara sahip *P. aeruginosa* suşlarında 30S ribozomal alt birimini hedef alarak protein sentezini inhibe eden aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde direnç gelişimi görülür. Benzer olarak da *P. aeruginosa* dış membranında yer alan LPS'lerin modifikasyonu ile gelişen polimiksin direnci de örnek gösterilebilir (21).

P. aeruginosa'da belli boyutlardaki hidrofilik antibiyotiklerin hücre içine geçişi porin kanalları aracılığıyla olmaktadır. Porin proteinlerini kodlayan genlerde

spontan mutasyonlar ile belirli bir porin kanalının ekspresyonu veya fonksiyonu etkilenerek hücre dış membran geçirgenliğinde azalma ve antibiyotiklere karşı direnç gelişimi görülebilmektedir. *P. aeruginosa*'da bazı mutant suşlarda dış membranda OprD porin eksikliği veya OprD porin proteinlerinde yapısal değişikliklere bağlı karbapenemlere direnç gelişimi gözlenebilmektedir (37,40).

P. aeruginosa'da efluks pompaları antibiyotiklerin hücre içerisinde uzaklaştırılmasında görev almaktadır. *P. aeruginosa*'da efluks sistemlerini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar sonucunda efluks pompaların aşırı ekspresyonu ile çok sayıda antibiyotiğe karşı direnç gelişimi görülebilmektedir. Özellikle ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarında, MexAB-OprM, MexXY-OprM ve MexCD-OprJ efluks pomplarının aşırı ekspresyonu beta-laktam, kinolon ve aminoglikozid antibiyotik gruplarına direnç gelişimine neden olmaktadır (21,37,43).

Bunlara ek olarak *P. aeruginosa*'da hücredeki yapısal ve metabolik proteinleri kodlayan çeşitli genlerde meydana gelen mutasyonların da antibiyotik direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (37).

2.9.2.2. Horizontal gen transferi ile direnç

Bakterilerde horizontal gen transferi plazmidler, transpozonlar, integronlar ve fajlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Transformasyon, transdüksiyon ve konjugasyon yoluyla, antibiyotik direnç genleri aynı veya farklı bakteri türleri arasında horizontal gen transferi ile aktarılabilir. *P. aeruginosa*'da horizontal gen transferi, birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişiminde rol alır ancak bu durum özellikle aminoglikozid ve beta laktam antibiyotik direncinde etkili olmaktadır (37,43,46).

Örneğin, aminoglikozid modifiye edici enzimlerin veya aminoglikozidlerin hedef aldığı 30S ribozomal alt biriminin modifiye eden 16S rRNA metilaz enzimi kodlayan mobil genlerin aktarımı sonucunda *P. aeruginosa*'da aminoglikozid direncinde artış gözlenmektedir (38,47).

Çoğu klinik *P. aeruginosa* izolatında kromozoal Amp C beta laktamaza ek olarak horizontal gen transferi ile kazanılmış beta laktamaz üretimi de görülebilmektedir ve bu izolatlarda şimdiye kadar 18 farklı gruptan en az 120 beta laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Klinikte beta laktam antibiyotik direnci ile ilgili en fazla endişe uyandıran, geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve metallo-beta laktamaz (MBL) enzimlerinin yayılımıdır. GSBL enzimleri geniş spektrumlu sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilir ancak karbapenemler üzerinde

etiksizdirler. Klavunalik asit, sulbaktam gibi beta laktamaz inhibitörleri ile inhibe olurlar. Gram negatif bakterilerde 200'ün üzerinde GSBL tanımlanmıştır ve bunlardan 32 tanesi *P. aeruginosa* izolatlarında tespit edilmiştir. *P. aeruginosa*'da tespit edilen başlıca GSBL enzimleri TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, BEL ve OXA tipi beta laktamazlardır (37,40,48).

Metallo-beta laktamazlar aktif bölgelerinde çinko iyonu bulundururlar ve Ambler sınıflamasına göre sınıf B beta laktamazlar olarak adlandırılırlar (49). MBL enzimleri, aztreonam haricinde karbapenemler dahil diğer beta laktamazları hidrolize edebilirler. Beta laktamaz inhibitörlerine karşı dirençlidirler ancak ortamda etilendiamin tetra asetik asit (EDTA) gibi metal iyonu şelatörleri varlığında inhibe olurlar (48).

P. aeruginosa klinik izolatlarında görülen karbapenem hidrolizinden çoğunlukla MBL enzimleri sorumludur ve bu izolatlarında önemli altı tip MBL enzimi tanımlanmıştır. Bunlar; imipenemaz (IMP), verona integron ile kodlanmış metallo-beta laktamaz (VIM), Sao Paulo metallo-beta laktamaz (SPM), Almanya imipenemaz (GIM), Yeni Delhi metallo-beta laktamaz (NDM) ve Floransa imipenemaz (FIM) olarak isimlendirilmektedir. *P. aeruginosa* klinik izolatlarında en sık VIM ve IMP tipi MBL enzimleri tespit edilmektedir (21,46).

2.9.3. Adaptif Direnç

Adaptif direnç; ortamda antibiyotik veya bazı çeşitli çevresel faktörlerin varlığına bağlı indüklenebilen, çok sayıda genin ekspresyonunun düzenlenmesi ile çevresel uyarıya karşı oluşan bir tepki olarak ifade edilmektedir. Antibiyotikler, biyositler, poliaminler, anaerobik ortam, katyonlar, karbon kaynakları ve ortamın pH değeri gibi çeşitli faktörlerin adaptif direnç gelişimini tetikleyebildiği gösterilmiştir (50). *P. aeruginosa*'da tetikleyici faktörler varlığında efluks pompalarının, enzimlerin ve hücrenin yapısal bileşenlerinde gerçekleşen değişiklikler ile antibiyotiklere direnç gelişir ve bakterinin hayatta kalma kabiliyeti artar (21,37).

Adaptif direncin en önemli özelliği ortamda tetikleyici faktörler ya da koşullar ortadan kaldırıldığında organizmanın tekrar duyarlı hale gelmesidir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde in vitro etkinliğin, in vivo tedavi başarısını öngörmede yetersiz olmasının adaptif direnç ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. *P. aeruginosa*'da görülen adaptif direncin en karakteristik örnekleri biyofilm oluşumu ve persiste hücrelerin üretilmesidir. Biyofilm, birçok antibiyotiğin etkisine karşı bariyer görevi

görebildiği gibi persiste hücrelerin gelişimine de katkı sağlar. Persiste hücreler yavaş büyüyen, çoğalmayan hücrelerdir ve antibiyotikler gibi stres faktörlerine dayanıklılık gösterirler. Bu direnç mekanizmaları, klinikte özellikle kateter ilişkili enfeksiyonlar, ventilatör ilişkili pnömoniler ve kistik fibrozisli hastaları tedavisinde zorluklara neden olmaktadır (21,37).

2.10. Antibiyotik Kombinasyonlarının Etkinliğinin Değerlendirilmesinde Kullanılan İn Vitro Testler

Sinerji testleri antibiyotik kombinasyonlarının in vivo etkisini saptamak üzere uygulanan in vitro testlerdir (51). Bu testlerin sonucuna göre kombinasyon etkisi; aditif, sinerjik, indiferan (tanımlanmayan) veya antagonist etkileşim şeklinde görülebilmektedir.

Sinerjik etki; kombine edilen antibiyotiklerin etkisinin tek başına kullanıldıklarında yaptıkları etkilerin toplamından daha fazla etki elde edilmesidir.

Aditif etki; kombine etkinin, antibiyotiklerin tek başına kullanıldıklarında yaptıkları etkinin toplamına eşit olmasını ifade eder.

İndiferan etki; kombine edilen antibiyotiklerin etkisi, sinerjik ve antagonist etkileşimler gibi net sınırlarda etkileşim içermez ve anlamlı bir değişikliğin gözlenemediği durumu ifade eder.

Antagonist etki; kombine etkinin kullanılan antibiyotiklerin tek başına kullanıldıklarında oluşan etkinin toplamından az olmasıdır (52,53).

Antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkinliğini ölçen temelde dört test sayılabilir. Bunlar; dama tahtası (checkerboard), zamana bağlı öldürme (time-kill), çoklu kombinasyonlu bakterisidal test (ÇKBT) ve E-test yöntemleridir (54).

2.10.1. Dama Tahtası (Checkerboard) Yöntemi

Dama tahtası yöntemi antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkisini değerlendirmede en yaygın kullanılan teknik olmuştur. Genellikle farklı sınıftan iki antimikrobiyalin kombine etkisini araştırmak için kullanılmıştır. Bu yöntemde test edilen antimikrobiyallerin klinik olarak ulaşılabilir konsantrasyonlarının çift kat seri dilüsyonları kullanılır ve değişik konsantrasyonları bir araya getirilerek, üremenin inhibe edildiği en düşük konsantrasyon kombine minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak kaydedilir. Sonrasında test edilen her antibiyotiğin tek başına MİK değeri ile kombine MİK değeri oranlanarak fraksiyonel inhibitör konsantrasyon

(FİK) değeri hesaplanır. Testin sonunda elde edilen verilerin analizinde FİK indeksi (∑ FİK) kullanılır (51,54).

Bu yöntemin başlıca kısıtlıkları tek seferde sadece iki antimikrobiyalin kombine etkisinin araştırılması ve fazla miktarda reaktif ihtiyacı gerektirmesi olarak sayılabilir (54).

2.10.2. Zamana Bağlı Öldürme (Time-Kill) Yöntemi

Bu yöntem ile zamanlı birlikte değişime etki dinamik olarak izlenebilir ve bakterisidal aktivite ölçülebilir. Zamana bağlı öldürme yönteminde sinerji testi için antimikrobiyal kombinasyonu içeren en az 10 ml Mueller-Hinton broth içeren tüpler kullanılır ve 0., 4., 8., ve 24. saatlerde kanlı agara ekim yapılır. Plaklar 24 saat inkübe edildikten sonra oluşan bakteri kolonileri sayılıp KOB/ml değerleri bulunur. Hesaplanan KOB/ml'lerin 10 tabanında logaritması alınarak zaman-log10 KOB/ml zaman-öldürme eğrisi çizilir. Time-kill testinde sinerji, kombinasyondaki antibiyotiklerden mikroorganizmaya daha etkili bulunan ajanın koloni sayısına göre ≥2-log10 KOB/ml az olması olarak tanımlanır (51,54).

2.10.3. Çoklu Kombinasyonlu Bakterisidal Test (ÇKBT)

Çoklu komninasyonlu bakterisidal testte birincil değişken kullanılan antimikrobiyal kombinasyonudur. Yöntem ikili, üçlü ve dörtlü kombinasyonların in vitro etkileşimini aynı anda test etmek için geliştirilmiştir. Test edilen antimikrobiyallerin konsantrasyonları sabittir ve serum konsantrasyon düzeyi baz alınır. 96 kuyucuklu mikropleytlerde istenilen antimikrobiyal konsantrasyonları hazırlanıp test edilen mikroorganizmanın 24. ve 48. saatlerde sıvı besiyerinde üreme olup olmadığı gözlenir. İnhibisyon gözlenen kuyucuklardan katı besiyerine ekim yapılır. On sekiz-yirmi dört saat inkübasyonun sonunda üremeler bakterisidal etki açısından değerlendirilir (54–56).

2.10.4. E-test Yöntemi

Gradiyent difüzyon testi veya epsilometri testi (E-test), ilk olarak AB Biodisk tarafından geliştirilmiştir. Temel olarak antimikrobiyal ajanın seri dilüsyonlarının yerleştirildikleri stripten katı besiyerine difüze olmasına dayanır. E-test, 5 mm x 60 mm ebatlarında olup şeritlerin bir yüzüne kullanılacak ilacın 'µg/ml' olarak düzenlenmiş, 15 ve katları şeklinde giderek artan dilüsyonları emdirilmiştir.

Antimikrobiyalin türüne bağlı olarak 0,002-32 µg/ml, 0,016- 256 µg/ml veya 0,064-1024 µg/ml konsantrasyon sınırları içerir ve antimikrobiyalin kodunun yazılı olduğu uç, en yüksek konsantrasyonu; diğer uç ise en düşük konsantrasyonu gösterir. Şeridin diğer yüzeyinde ise belirlenen antibiyotik konsantrasyonları ile kaplı yüzey bulunmaktadır. İlgili antimikrobiyali içeren E-test stripleri mikroorganizmanın inoküle edildiği plağa yerleştirilir ve inkübasyonun sonunda, elips şeklinde inhibisyon zonu oluşur. Elipsin E-test şeridi ile kesiştiği noktada MİK değeri µg/ml cinsinden okunur. E-test yöntemi günümüzde çok sayıda bakteri türlerinde uygulanmış ve konvansiyonel dilüsyon testleri (agar veya sıvı dilüsyon yöntemleri) ile uyumlu sonuçlar vermiştir (52,54).

E-test ile antimikrobiyal kombinasyonlarını etkinliğini araştırmak için iki yöntem geliştirilmiştir:

Yöntem 1: Antibiyotik stripleri birbirini önceden belirlenen MİK değerleri dik açıyla kesecek şekilde agar yüzeyine yerleştirilir (57,58).

Yöntem 2: Agar yüzeyine 1. strip yerleştirilir, antibiyotiğin difüzyonu için 1 saat beklenir. Strip kaldırılır. Tam ilk stribin kaldırıldığı yere 2. strip yerleştirilir (59).

Her iki yöntem ile kombine MİK değeri belirlendikten FİK indeksi hesaplanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması

Bu çalışmaya Haziran 2021- Ekim 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na YBÜ'lerde yatmakta olan hastalardan gelen çeşitli örneklerden (kan, idrar, balgam, derin trakeal aspirat (DTA), bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, yara, plevra, safra sıvısı ve kateter) izole edilen *P. aeruginosa* izolatları dahil edilmiştir. Çalışmaya farklı hastaların ilk kültürlerinden izole edilen ve en az üç antibiyotik sınıfına direnç gösteren, ÇİD 50 adet *P. aeruginosa* izolatı değerlendirmeye alınmıştır. Elde edilen bakteriler çalışma için yapılan canlandırma işlemine kadar %16 gliserol içeren beyin infüzyon buyyon içerisinde –80 °C'de saklanmıştır.

3.2. İzolatların Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Laboratuvarımıza rutin olarak gönderilen hasta örnekleri, örneklerin türüne bağlı olarak ya direkt ya da pozitiflik veren kan kültür şişesinden alınarak %5'lik koyun kanlı agar ve MacConkey agar besiyerlerine ekilmiş ve *Walk Away Specimen Processor* (WASP, Copan, İtalya) sisteminde 37°C'de 18-72 saat inkübe edildikten sonra üremeler değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm izolatlar VITEK MS (Matriks-destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyonu, BioMérieux SA, Fransa) ile tür düzeyinde *P. aeruginosa* olarak tanımlanmıştır. İzolatların antimikrobiyal duyarlılık testi için VITEK 2 (BioMérieux SA, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerin saf kültürlerinden steril eküvyon yardımıyla serum fizyolojik ile 0.5 Mc Farland bulanıklığında süspansiyon hazırlanmıştır. Hazırlanan süspansiyonlar örnek türüne göre VITEK 2 AST kartlarına ekilmiş ve VITEK 2 cihazında 18 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonun otomatize cihaz tarafından belirlenen MİK değerleri EUCAST 2021 kriterlerine göre duyarlı (S) veya dirençli (R) olarak belirlenmiştir.

Antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçlarına bakıldığında aminoglikozidler, karbapenemler, sefalosporinler, kinolonlar, monobaktam, beta laktam-beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu ve/veya kolistin antibiyotik kategorilerinden en az üçüne direnç tespit edilen *P. aeruginosa* izolatları ÇİD olarak tanımlanmıştır (60). EUCAST 2021 kılavuzunun *P. aeruginosa* için çalışılmasını önerdiği antibiyotikler ve MİK sınır değerleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. EUCAST 2021 kılavuzunun *P. aeruginosa* için çalışılmasını önerdiği antibiyotikler ve MİK sınır değerleri

	MİK Sınır Değerleri (mg/L)	
Antibiyotik	**S≤**	**>R**
Piperasilin	0.001	16
Piperasilin-tazobaktam	0.001	16
Tikarsilin	0.001	16
Tikarsilin-klavulanik asit	0.001	16
Sefepim	0.001	8
Sefiderokol	2	2
Seftazidim	0.001	8
Seftazidim-avibaktam	8	8
Seftolozan-tazobaktam	4	4
Doripenem	0.001	2
İmipenem	0.001	4
İmipenem-relebaktam	2	2
Meropenem (Menenjit dışı kullanım)	2	8
Meropenem (Menenjit)	2	2
Meropenem-vaborbaktam	8	8
Aztreonam	0.001	16
Siprofloksasin	0.001	0.5
Levofloksasin	0.001	1
Amikasin	16	16
Tobramisin	2	2
Kolistin	2	2

S: Sensitif, duyarlı; R: Rezistan, dirençli

3.3. Gradiyent Test (E-test) Yöntemiyle Yapılan Antibiyotik Duyarlılık Testleri

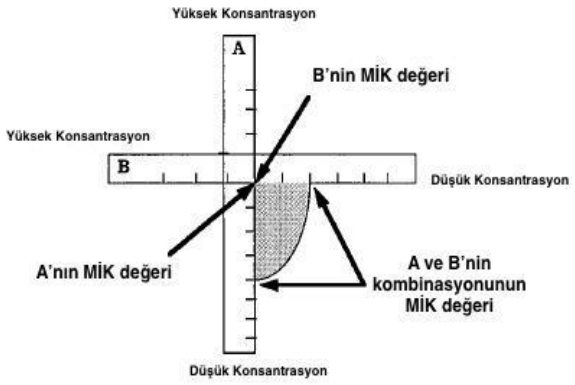
Antibiyotik kombinasyonlarının etkileşimlerinin in vitro olarak belirlenmesinde FİK indeksi kullanılmaktadır. FİK indeksinin E-test yöntemiyle hesaplanması için öncelikli olarak çalışmada kullanılan C/T, AK, MEM ve TGC'nin, her bir izolata karşı tek başına MİK değeri belirlenmiştir.

MİK değerlerinin E-test yöntemiyle belirlenmesi için izolatlar dondurucudan çıkarılmış ve oda ısısına geldikten sonra %5'lik koyun kanlı agara ekim yapılmıştır. Yapılan pasajlar 37°C'deki aerob ortam şartlarında 18-20 saat süreyle inkübe

edilmiştir. İnkübasyonun sonunda üretici firmanın (BioMérieux, Fransa) önerileri doğrultusunda saf kültürden steril pamuklu swab yardımıyla alınan beş veya altı koloni, içerisinde 5 ml steril serum fizyolojik bulunan tüpler içinde ezilerek, 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlanmıştır. Hazırlanan süspansiyonlar pamuklu steril swab yardımıyla 4 mm kalınlığındaki Mueller-Hinton agar (MHA) besiyerlerine farklı düzlemlerde inoküle edilmiştir. E-test stripleri besiyerine yerleştirilmeden önce 10-15 dk. besiyerlerinin yüzeyindeki ıslaklığın gitmesi beklenmiş ve daha sonra alevde steril edilmiş pens yardımıyla stripler yerleştirilmiştir. Besiyerleri aerobik koşullarda ve 35°C'de 16-20 saat inkübasyona bırakılmış, bu süre sonunda çalışmada her antibiyotiğin test edilen bakteri için MİK değerleri ölçülmüş ve not edilmiştir. Çalışma sonunda 50 adet *P. aeruginosa* izolatına karşı seftolozan/tazobaktam, tigesiklin, amikasin ve meropenemin MİK değerleri, E-test gradiyent strip yöntemiyle belirlenmiştir.

3.4. Antibiyotik Kombinasyonlarının Etkileşimlerinin Saptanması

Çalışmanın devamında iki ilacın birlikte kullanıldığı durumlardaki MİK değerleri, E-test yöntemi ile araştırılmıştır. Her bir izolat için antibiyotiklerin MİK değerleri belirlendikten sonra, ikili kombinasyon etkileşimi araştırılan antibiyotiklerin E-test stripleri (A ve B), 0.5 Mc Farland bulanıklığında bakteri süspansiyonu yayılan MHA besiyerine MİK değerleri 90º açıyla kesişecek şekilde yerleştirilmiştir. Besiyerleri aerobik koşullarda 35-37°C'de 18 saat inkübasyona bırakılmış, inkübasyon sonunda her iki antibiyotiğin yeni MİK değerleri not edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. E-test ile ikili kombinasyonun etkileşiminin belirlenmesi

Elde edilen yeni MİK değerleri ile FİK değerleri hesaplanmıştır. FİK değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (Şekil 3) (Şekil 4).

$$\text{FİK A} = \frac{\text{B'nin varlığında A'nın MİK değeri}}{\text{Tek başına A'nın MİK değeri}}$$

Şekil 3. A antibiyotiğinin B antibiyotiği varlığında FİK değerinin hesaplanması

$$\text{FİK B} = \frac{\text{A'nın varlığında B'nin MİK değeri}}{\text{Tek başına B'nin MİK değeri}}$$

Şekil 4. B antibiyotiğinin A antibiyotiği varlığında FİK değerinin hesaplanması

Çalışmanın devamında her iki ilacın FİK değerleri toplanarak (FİK A+FİK B), Σ FİK hesaplanmıştır. Σ FİK ≤0.5 olan değerler sinerjik etkileşim, Σ FİK>0.5 ve ≤1 olan değerler aditif etkileşim, Σ FİK >1 ve ≤4 değerler indiferan etkileşim, Σ FİK >4 değeri antagonist etkileşim olarak kabul edilmiştir (58).

Tüm *P. aeruginosa* izolatlarında E-test ile C/T-AK, C/T-MEM ve C/T-TGC kombinasyonlarına ait Σ FİK değerleri hesaplanmıştır. Kalite kontrol suşları olarak *P. aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 ve *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

3.5. Verilerin istatiksel analizi

C/T'nin; AK, MEM ve TGC antibiyotikleri ile yapılan üç adet ikili kombinasyonunun, in vitro etkileşimleriyle elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS versiyon 25 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programında Ki-kare testi kullanılarak yapılmış ve $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

3.6. Çalışma Onayı

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu tarafından 27.12.2021 tarih ve E-86241737-100–89244 sayılı kararı ile tez onayı hakkı kazanmıştır. T.C. Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik

Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından E2-21-1159 protokol numaralı etik kurul onayı almıştır

4. BULGULAR

4.1. İzolatların Genel Özellikleri

Çalışma süresince yoğun bakım hastalarından izole edilen ÇİD 50 adet *P. aeruginosa* suşunun 27 tanesi (%54) erkek, 23 tanesi (%46) kadın hastalardan izole edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen izolatların %50'si Genel YBÜ'de gönderilen örneklerden izole edilmiştir. İzolatların YBÜ'lere göre dağılımı Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. İzolatların elde edildiği YBÜ'lerin dağılımı

Yoğun Bakım Ünitesi	Sayı	Yüzde %
Genel	25	%50
Cerrahi	5	%10
Organ Nakli	4	%8
Çocuk	4	%8
Dahili	4	%8
Yanık	4	%8
Kalp Damar Cerrahi	2	%4
Göğüs Hastalıkları	1	%2
Nöroloji	1	%2
Toplam	50	%100

Klinik materyallerin türüne bakıldığında ise örneklerin çoğunluğunu DTA (n=26, % 52), kan (n=9, % 18) ve idrar (n=6, % 12) örnekleri oluşturmaktadır. Elde edildikleri örnek türlerinin dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. İzolatların elde edildiği klinik örnek türlerinin dağılımı

Örnek Türü	**Sayı**	**Yüzde %**
DTA	26	%52
Kan	9	%18
idrar	6	%12
BAL sıvısı	2	%4
Balgam	2	%4
Kateter	2	%4
Plevra	1	%2
Yara	1	%2
Safra Sıvısı	1	%2
Genel Toplam	50	%100

4.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları

İzolatların duyarlık profillerinin belirlenmesinde VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. *P. aeruginosa* klinik izolatlarında EUCAST tarafından önerilen antibiyotiklerden seftazidime, piperasilin ve piperasilin/tazobaktama %100, aztreonoma, imipeneme ve meropeneme %98, sefepime %96, siprofloksasine %72, tobramisine %44, amikasine %40 ve kolistine %4 oranında direnç saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyogram	Sonuç n (%)		
	Dirençli	Duyarlı	Genel toplam
Amikasin	20(%40)	30(%60)	50(%100)
Aztreonam	49(%98)	1(%2)	50(%100)
Sefepim	48(%96)	2(%4)	50(%100)
Seftazidim	50(%100)		50(%100)
Siprofloksasin	36(%72)	14(%28)	50(%100)
Kolistin	2(%4)	48(%96)	50(%100)
İmipenem	49(%98)	1(%2)	50(%100)
Meropenem	49(%98)	1(%2)	50(%100)
Piperasilin	50(%100)		50(%100)
Piperasilin/Tazobaktam	50(%100)		50(%100)
Tobramisin	22(%44)	28(%56)	50(%100)

4.3. İzolatlara Uygulanan Antibiyotik Kombinasyonları ve Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen 50 adet *P. aeruginosa* izolatına üç adet ikili antibiyotik kombinasyonu uygulanmış ve E-test sinerji metodu ile elde edilen Σ FİK indeksi değerleri sinerjik, aditif, indiferan ve antagonist etkileşim şeklinde sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda uygulanan seftolozan/tazobaktam-amikasin (C/T-AK), seftolozan/tazobaktam-meropenem (C/T-MEM) ve seftolozan/tigesiklin (C/T-TGC) kombinasyonlarının elde edilen Σ FİK indeksi ve ortaya çıkan etkileşimin türü Tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çoklu İlaca Dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotik kombinasyonlarının etkileşim sonuçları

İzolat No	**Kombinasyon Etkileşim Sonuçları**					
	CT-AK		**CT-MEM**		**CT-TGC**	
	Σ FİK	Etkileşim Türü	Σ FİK	Etkileşim Türü	Σ FİK	Etkileşim Türü
1	1,25	İndiferan	1,03	İndiferan	0,63	Aditif
2	1,60	İndiferan	1,14	İndiferan	1,01	İndiferan
3	1,51	İndiferan	0,76	Aditif	0,63	Aditif
4	0,38	Sinerji	0,88	Aditif	1,25	İndiferan
5	0,75	Aditif	1,25	İndiferan	1,5	İndiferan
6	0,42	Sinerji	0,63	Aditif	0,67	Aditif
7	0,50	Sinerji	1,26	İndiferan	1,25	İndiferan
8	0,63	Aditif	2,00	İndiferan	0,79	Aditif
9	0,44	Sinerji	2,00	İndiferan	0,27	Sinerji
10	2,00	İndiferan	2,00	İndiferan	1,03	İndiferan
11	0,47	Sinerji	0,51	Aditif	0,23	Sinerji
12	0,25	Sinerji	0,28	Sinerji	0,28	Sinerji
13	0,36	Sinerji	0,76	Aditif	0,47	Sinerji
14	0,10	Sinerji	0,32	Sinerji	0,19	Sinerji
15	0,29	Sinerji	0,88	Aditif	0,5	Sinerji
16	0,25	Sinerji	1,00	Aditif	0,27	Sinerji
17	0,26	Sinerji	0,44	Sinerji	0,51	Aditif
18	0,32	Sinerji	2,00	İndiferan	0,47	Sinerji
19	0,32	Sinerji	2,00	İndiferan	0,75	Aditif

Tablo 8. Devamı

20	0,22	Sinerji	0,69	Aditif	0,32	Sinerji
21	0,38	Sinerji	1,01	İndiferan	0,57	Aditif
22	0,23	Sinerji	1,50	İndiferan	0,51	Aditif
23	1,04	İndiferan	2,00	İndiferan	0,75	Aditif
24	1,66	İndiferan	1,75	İndiferan	2	İndiferan
25	1,00	Aditif	2,00	İndiferan	2	İndiferan
26	0,51	Aditif	2,00	İndiferan	2	İndiferan
27	0,50	Sinerji	2,00	İndiferan	0,3	Sinerji
28	0,63	Aditif	1,63	İndiferan	0,44	Sinerji
29	0,50	Sinerji	1,13	İndiferan	0,76	Aditif
30	0,63	Aditif	2,00	İndiferan	0,37	Sinerji
31	0,38	Sinerji	0,75	Aditif	0,27	Sinerji
32	0,38	Sinerji	1,51	İndiferan	0,28	Sinerji
33	0,88	Aditif	0,58	Aditif	0,69	Aditif
34	1,41	İndiferan	1,16	İndiferan	1,75	İndiferan
35	1,00	Aditif	2,00	İndiferan	1,14	İndiferan
36	1,32	İndiferan	2,00	İndiferan	2	İndiferan
37	0,67	Aditif	0,88	Aditif	2,5	İndiferan
38	0,52	Aditif	2,00	İndiferan	0,42	Sinerji
39	1,50	İndiferan	2,00	İndiferan	2	İndiferan
40	1,50	İndiferan	2,00	İndiferan	1,42	İndiferan
41	2,00	İndiferan	0,32	Sinerji	0,5	Sinerji
42	0,76	Aditif	2,00	İndiferan	1,43	İndiferan
43	2,00	İndiferan	1,04	İndiferan	2	İndiferan
44	1,00	Aditif	2,00	İndiferan	1,17	İndiferan

Tablo 8. Devamı

45	2,00	İndiferan	2,00	İndiferan	2	İndiferan
46	2,73	İndiferan	0,89	Aditif	2	İndiferan
47	0,42	Sinerji	0,75	Aditif	1,08	İndiferan
48	0,54	Aditif	2,00	İndiferan	1,08	İndiferan
49	1,16	İndiferan	1,26	İndiferan	3,67	İndiferan
50	0,88	Aditif	2,00	İndiferan	2	İndiferan

Elde edilen sonuçlara göre C/T ile en düşük MİK değeri 0,19 µg/mL, en yüksek MİK değeri ise 256 µg/mL olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarının %66(n=33)'sı C/T duyarlı tespit edilmiştir. $MİK_{50}$ (tüm bakteri popülasyonunun %50'sinin üremesini inhibe eden ilaç konsantrasyonu) değeri 1 µg/mL iken $MİK_{90}$ (tüm bakteri popülasyonunun %90'ının üremesini inhibe eden ilaç konsantrasyonu) değeri 256 µg/mL olarak bulunmuştur. Sinerji testinde AK, MEM ve TGC ile kombine antibiyotik varlığında elde edilen sonuçlarda C/T için $MİK_{50}$/$MİK_{90}$ değerinin düştüğü görülmüştür. C/T'nin tek başına $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri, tüm izolatlara ait tek başına C/T MİK değerleri ve bu değerlerin diğer antibiyotikler varlığındaki değişim Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9. C/T'nin $MİK_{50}$ve $MİK_{90}$ değerlerinin tek başına ve diğer antibiyotikler varlığındaki değişimi (µg/ml)

Antibiyotikler	**$MİK_{50}$**	**$MİK_{90}$**
C/T	1	256
C/T-AK	0,25	48
C/T-MEM	0,75	128
C/T-TGC	0,38	48

Tablo 10. C/T'nin tek başına ve diğer antibiyotikler varlığında bulunan MİK değerleri

MİK değerleri (µg/ml)	**Antibiyotikler**			
	C/T	**C/T-AK**	**C/T-MEM**	**C/T-TG**
0,016	-	-	-	-
0,023	-	-	-	-
0,032	-	-	-	-
0,047	-	-	-	-
0,064	-	3	-	-
0,094	-	4	3	-
0,125	-	4	2	4
0,19	1	10	3	5
0,25	6	6	3	7
0,32	-	-	-	1
0,38	2	1	7	10
0,5	8	2	4	3
0,75	4	1	4	2
1	11	2	7	1
1,5	1	2	-	2
2	-	-	1	1
3	-	-	1	-
4	-	-	-	-
6	1	1	-	-
8	-	2	-	1
12	1	-	2	2
16	1	1	-	1
24	1	1	3	-
32	1	3	2	3
48	4	1	4	2
64	11	2	7	1
96	1	2	-	2
128	-	-	1	1
192	-	-	1	-
256	-	-	-	-
Toplam (n)	50	50	50	50

Çalışmamızda AK için tek başına MİK değerlerinin 0.75 µg/ml ile 256 µg/ml arasında değiştiği ve $MİK_{50}$/ $MİK_{90}$ değerinin 8/256 µg/ml olduğu saptanmıştır. C/T varlığında ise AK MİK değerlerinin ise 0.25 µg/ml ile 256 µg/ml arasında olduğu ve $MİK_{50}$/ $MİK_{90}$ değerinin 1.5/64 µg/ml olduğu görülmüştür. Σ FİK indeksi değerlerine bakıldığında %42(n=21)'sinde sinerjik, %30(n=15)'unda aditif ve %18(n=14)'sinde indiferan etkileşim saptanmış olup antagonist etkileşime rastlanmamıştır. Tüm kombinasyonlara bakıldığında en yüksek sinerjik etkileşim oranı C/T-AK kombinasyonunda gözlenmiştir.

Tek başına MEM için E-test ile MİK değerlerini araştırdığımızda, MİK değerlerinin 0,125 µg/ml ile 32 µg/ml arasında ve $MİK_{50}$/ $MİK_{90}$ değerinin ise 32/32 µg/ml olduğu saptanmıştır. C/T varlığında MEM uygulanmasında, MİK değeri sonuçların 0,047 µg/ml ile 32 µg/ml arasında olduğu saptanmış ve $MİK_{50}$/ $MİK_{90}$ değerinin 16/32 µg/ml olduğu gözlenmiştir. Σ FİK indeksi değerlerine incelendiğinde izolatların %8(n= 4)'sinde sinerjik, %26(n=13)'sında aditif ve %66(n=33)'sında indiferan etkileşim rastlanmıştır ve antagonist etkileşim gözlenmemiştir. Her üç kombinasyona bakıldığında ise en az oranda sinerji etkileşim C/T-MEM kombinasyonunda gözlenmiştir.

Çalışmamızda izolatların C/T-TGC kombinasyonunda, tek başına TGC MİK değerleri araştırıldığında değerlendirildiğinde sonuçların 1µg/ml ile 256 µg/ml arasında değiştiği ve $MİK_{50}$/ $MİK_{90}$ değerinin 24/256 µg/ml olduğu tespit edilmiştir. C/T varlığında ise TGC MİK değerinin 0,25 µg/ml ile 256 µg/ml arasında olduğu saptanmış ve $MİK_{50}$/ $MİK_{90}$ değeri 4/24 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Σ FİK indeksi değerlendirildiğinde izolatların %32(n=16)'sinde sinerjik, %22(n=11)'sinde aditif ve %46(n=23)'sında indiferan etkileşim saptanmış olup antagonist etkileşim gözlenmemiştir.

C/T ile kombine edilen tüm antibiyotiklerin tek başına ve kombine MİK sonuçlarının dağılımı, $MİK_{50}$/ $MİK_{90}$ değerleri ve etkileşim sonuçlarının kombinasyonlara göre dağılımı Tablo 11, Tablo 12 ve Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 11. AK, MEM ve TGC'nin tek başlarına ve C/T ile kombinasyonlarında bulunan MİK değerleri

MİK değerleri (µg/ml)	**Antibiyotikler**					
	AK	AK-C/T	MEM	MEM-C/T	TGC	TGC-C/T
0,016	-	-		-	-	-
0,023	-	-	-	-	-	-
0,032	-	-	-	-	-	-
0,047	-	-	-	1	-	-
0,064	-	-	-	-	-	-
0,094	-	-	-	-	-	-
0,125	-	-	1	-	-	-
0,19	-	-	-	-	-	-
0,25	-	1	-	-	-	1
0,32	-	-	-	-	-	-
0,38	-	1	-	3	-	-
0,5	-	5	-	-	-	-
0,75	1	3	1	-	-	-
1	2	9	1	-	1	1
1,5	5	7	-	-	-	2
2	4	8	1	-	1	7
3	4	1	-	-	5	3
4	6	1	-	1	4	11
6	2	1	1	2	-	2
8	6	1	-	6	5	9
12	3	2	-	7	3	5
16	2	-	-	8	2	1
24	4	-	-	2	5	4
32	-	4	45	20	2	-
48	1	-	-	-	2	-
64	-	2	-	-	7	2
96	-	1	-	-	3	-
128	-	-	-	-	1	1
192	-	1	-	-	2	-
256	10	2	-	-	7	1
Toplam (n)	50	50	50	50	50	50

Tablo 12. AK, MEM ve TGC'nin tek başlarına ve C/T ile kombinasyonlarında bulunan $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri (µg/ml)

Antibiyotikler	**$MİK_{50}$**	**$MİK_{90}$**
AK	8	256
AK-C/T	1,5	64
MEM	32	32
MEM-C/T	16	32
TG	24	256
TG-C/T	4	24

Tablo 13. Etkileşim sonuçlarının kombinasyonlara göre dağılımı

Etkileşim	Kombinasyonlar n (%)			Toplam n (%)
	C/T-AK	C/T-MEM	C/T-TGC	
Sinerji	21(%42)	4(%8)	16(%32)	41(%27.3)
Aditif	15(%30)	13(%26)	11(%22)	39(%26)
İndiferan	14(%28)	33(%66)	23(%46)	70(%46.7)
Toplam n (%)	50(%100)	50(%100)	50(%100)	150(%100)

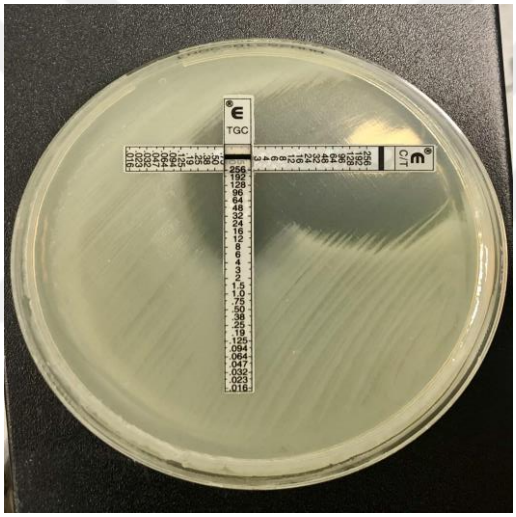
Çalışmaya dahil edilen ÇİD 50 adet *P. aeruginosa* izolatına karşı, C/T ile yapılan kombinasyonların tümü(n=150) değerlendirildiğinde %27,3(n=41)'ünde sinerjik etki, %26(n=39)'sında aditif, %46,7(n=70)'sinde indiferan etkileşime saptanmıştır. Tüm antibiyotik kombinasyonları FİK indeksi incelendiğinde antagonist etkileşim saptanmamıştır.

Çalışmamızda elde edilen veriler sinerjik etkileşim açısından incelendiğinde CT-AK ve CT-TGC kombinasyonlarında, CT-MEM kombinasyonuna kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla oranda sinerjik etkileşime rastlanmıştır ($p<0.05$). CT-AK

kombinasyonunda, CT-TGC kombinasyonuna göre daha yüksek oranda sinerjik etkileşim saptansa da sonuçlar arasında istatiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Aditif etkileşim oranları incelendiğinde her üç kombinasyon arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmamızda tüm kombinasyonlara bakıldığında indiferan etkileşim en fazla oranda CT-MEM kombinasyonunda saptanmıştır. İstatiksel açıdan değerlendirildiğinde CT-MEM kombinasyonunda görülen indiferan etki CT-AK kombinasyonunda göre anlamlı ölçüde daha yüksek oranda bulunmuş, CT-TGC kombinasyonu ile anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. CT-AK ve CT-TGC kombinasyonları arasında da indiferan etki oranları istatiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir.



Şekil 5. C/T ile TGC kombinasyonun E-test yöntemi ile değerlendirilmesi



Şekil 6. C/T ile AK kombinasyonun E-test yöntemi ile değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonların yönetimi, gerek hastaların genel durumunun bozuk olması ve gerekse ÇİD mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişme potansiyeli taşıdıklarından zor ve karmaşıktır. Bu nedenlerle, yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden YBÜ enfeksiyonlarının kontrolü sağlık hizmeti sunucuları için öncelikli bir hedeftir (61,62).

Tüm dünyada YBÜ'lerde enfeksiyon görülme oranının %43-60 arasında olduğu bildirilmiştir (63,64). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran yaklaşık olarak %42 olarak bildirilmiş ve YBÜ enfeksiyonlarına en sık neden olan mikroorganizmaların başında gram negatif bakteriler tespit edilmiştir (62). *Acinetobacter baumannii, E. coli, Klebsiella* ve *Pseudomonas* türleri YBÜ'lerde yatmakta olan hastalardan en sık izole edilen gram negatif bakterilerdir (65–69).

P. aeruginosa immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara yol açmakta, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Hastane ortamında uzun süre canlılığını sürdürebilmesi, birçok antibiyotiğe doğal dirençli olması ve giderek artan antibiyotik direnci ile hastane enfeksiyonu etkeni olan ÇİD bakteriler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Neden olduğu enfeksiyonların başında bakteriyemi, solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve yumuşak doku enfeksiyonları gelmektedir (17,70–72).

SENTRY antimikrobiyal sürveyans programının 1997-2016 yılları arasında *P. aeruginosa* direnç verileri değerlendirildiğinde, dünya çapında klinik izolatların %24,9'nun ÇİD olduğu belirtilmiştir (73). DSÖ Avrupa bölgesi antimikrobiyal direnç sürveyans raporuna göre; 2020 yılı içerisinde Türkiye'de invaziv örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının %27,5'inin en az üç antimikrobiyal grubuna birden direnç gösterdiği bildirilmiştir (74). Öner ve ark. tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 2017-2021 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen toplam 2876 *P. aeruginosa* izolatının direnç profilleri incelenmiş ve %13(n=375)'ü ÇİD olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada kliniklere göre izolatlar değerlendirildiğinde, yoğun bakım ünitesindeki ÇİD *P. aeruginosa* oranının poliklinik ve yataklı servisten istatiksel açıdan anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur (75).

Ülkemizde YBÜ'lerde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık verilerini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çeken ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2016-2019 yılları arasında

YBÜ'lerde yatan hastalardan izole edilen 688 adet *P. aeruginosa* izolatının antibiyotik duyarlılık profili incelenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilere göre izolatların direnç oranı amikasine %7.9, gentamisine %19.3, karbapenemlere %27.3, seftazidime %29.4, sefepime %28.1, tazobaktama %24.6 ve siprofloksasine %34,7 oranında tespit edilmiştir (24).

Rağbetli ve ark. yaptıkları çalışmada 2014 yılında YBÜ'lerde yatan hastalardan izole edilen 51 adet ÇİD *P. aeruginosa* izolatının direnç oranları azitromisine %30, gentamisine %57, seftazidime %45, siprofloksasine %39, sefoperazona %37, piperasilin/tazobaktama %35, levofloksasine %31, sefepime %26, amikasine %20, norfloksasine %8 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kolistine ise direnç rastlanmamıştır (76). Çalışmamızda ise ÇİD 50 *P. aeruginosa* izolatında seftazidim, piperasilin ve piperasilin/tazobaktama %100, aztreonam, meropenem ve imipeneme %98, sefepime %96, siprofloksasine %72, tobramisine %44, amikasine %40 ve kolistine %4 oranında direnç saptanmıştır. Çalışmamızda yukarıda sözü edilen çalışmalardan farklı olarak ÇİD izolatların seçilmiş olması ve duyarlılık sınır değerlerinin yıllar içinde revize edilmesi, direnç oranlarının yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

P. aeruginosa izolatlarının direnç oranları yıllara ve bölgelere göre değişiklik göstermektedir, ancak ÇİD *P. aeruginosa* ciddi bir enfeksiyon etkeni olmaya devam etmektedir (73). ÇİD *P. aeruginosa*'nın etken olduğu enfeksiyonlar ve ağır *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında uygun antimikrobiyal tedavinin geç başlanması yüksek mortalite ve uzamış hastane yatış süresi ile ilişkilidir (77). DSÖ 2017 yılında yeni araştırmalar ve ilaç çalışmaları için karbapenem dirençli *P. aeruginosa* kritik önceliğe sahip patojenler listesinde yayınlamıştır (78). Günümüzde imipenem/relabaktam, seftazidim/avibaktam ve seftolozan/tazobaktam gibi güçlü aktiviteye sahip yeni geliştirilen ajanlar *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında kullanıma girmiştir (22).

Seftolozan/tazobaktam, 2014 yılında Zerbaxa ™ piyasa ismiyle kullanıma girmiş yeni nesil antipsödomonal sefalosporin ve beta laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından komplike üriner sistem enfeksiyonları, hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni ve komplike batın içi enfeksiyonların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (79,80). 2019 yılında yayınlanan ASPECT-NP faz 3 klinik çalışma sonuçlarına göre yüksek doz seftolozan/tazobaktam, kritik hasta gruplarında gram negatif bakterilerin etken olduğu nozokomiyal pnömoni tedavisinde uygun bir seçenek olarak belirtilmiştir (81).

Gallagher ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada Amerika'da 20 farklı merkezde, çeşitli ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında (pnömoni, bakteriyemi, idrar yolu, yara, batın, kemik/eklem enfeksiyonu vb.) C/T tedavi sonuçları (antimikrobiyal duyarlılık test sonucu olan ve olmayan, n=205) retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada antimikrobiyal duyarlılık testi (n=139) sonuçlarına göre ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarının %88,9'nun C/T duyarlı olduğu belirtilmiştir. Çalışmada C/T ile tedavi uygulanan hastalarda klinik kür oranının %73,7 ve mikrobiyolojik kür oranın %70,7 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilere göre, kültür alındıktan sonra 4 gün içinde uygulanan C/T tedavisinin klinikte iyileşme, mikrobiyolojik kür ve sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (30).

P. aeruginosa izolatlarında seftolozan/tazobaktam duyarlılık oranları yapılan çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Uluslararası Optimal Direnç İzleme Ağı (INFORM) programı verilerine göre 2017 yılında Amerika'da klinik örneklerden izole edilen 1.909 adet *P. aeruginosa* izolatının C/T duyarlılık oranını %97,5 ve $MİK_{50/90}$ 0.5/2 mg/L olarak belirtilmiştir (82).

García-Fernández ve ark. yaptıkları çalışmada İspanya'da 2016-2017 yılları içerisinde YBÜ'de yatan hastalardan komplike üriner sistem ve batın içi enfeksiyonlardan izole edilen 80 adet *P. aeruginosa* izolatı incelendiğinde, C/T duyarlılık oranının %91,3 ve $MİK_{50/90}$ değerinin 1/4 mg/L olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada ÇİD (n=17) izolatlar değerlendirildiğinde ise C/T duyarlılık oranı %88,2 ve $MİK_{50/90}$ değeri 2/16 mg/L olarak tespit edilmiştir (83).

Castanheira ve ark yaptıkları bir çalışmada, ABD'de 2013-2015 yılları arasında hastanede yatan hastalarda pnömoni etkeni olarak izole edilen 1576 adet *P. aeruginosa* izolatının C/T duyarlılığını incelemişlerdir. Çalışmanın verilerine göre izolatların C/T duyarlılık oranı %96,3 ve $MİK_{50/90}$ değeri 0.5/2 µg/ml olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada ÇİD (n=372) izolatlar ayrı değerlendiğinde ise, C/T duyarlılık oranın %86,6 olduğu saptanmıştır (84).

Karbapenem Dirençli *P. aeruginosa*'ya Yönelik Akılcı Antimikrobiyal Geliştirme (ERACE-PA) global sürveyans programı verilerine göre, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 12 farklı ülkeden 2019-2021 yılları arasında izole edilen 807 karbapenem dirençli izolatın sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılığı incelendiğinde C/T duyarlılığı %63 ve $MİK_{50/90}$ değeri 2/ >64 mg/L saptanmıştır (85).

Aslan ve ark. tarafından 2022 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 250 nozokomiyal enfeksiyon etkeni *P. aeruginosa* izolatı incelendiğinde C/T duyarlılığı

%90,8 tespit edilmiştir (86). Mirza ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada meropenem duyarlı olmayan 102 *P. aeruginosa* izolatları incelemiş ve C/T duyarlılığı %82,4 ve $MİK_{50/90}$ değeri 1/256 mg/L olarak tespit edilmiştir (87). Sunduğumuz çalışmada, Aslan ve ark. ve Mirza ve ark.'nın çalışmalarından farklı olarak ÇİD *P. aeruginosa* izolatları çalışmaya dahil edilmiş ve E-test yöntemi ile C/T duyarlılığı %66(n=33) ve $MİK_{50/90}$ değeri 1/256 mg/L olarak saptanmıştır. Çalışmamızda değerlendirilen izolatlarda yüksek düzeyde karbapenem direnci (%98) eşlik etmekteydi ve bu açıdan C/T duyarlılık oranı daha önceki çalışmalar ile uyum göstermektedir.

Literatürde C/T ile diğer antibakteriyel ajanlarının kombinasyonlarının in vitro etkinliğini değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır ve şimdiye kadar yapılan çalışmalarda az sayıda klinik izolat değerlendirilmeye alınmıştır.

Dassner ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada kistik fibrozisli hastalardan izole ettikleri ÇİD *P. aeruginosa* izolatları (n=5) üzerinde C/T ile amikasin ve tobramisinin ikili kombinasyonlarının etkisini time-kill yöntemi ile incelemişlerdir. Çalışmada C/T sinerjik amikasin (n=2) ve tobramisin (n=2) antibiyotiklerinin ikisiyle de gözlenmiştir. Çalışma sonuçları incelendiğinde yüksek düzey amikasin MİK değerlerine sahip izolatlarda dahi sinerjik etki gözlenebildiğinden, C/T-AK kombinasyonunun tobramisinin kombine kullanımına göre daha etkili olabileceği öne sürülmüştür (88).

Monogue ve Nicolau tarafından yapılan benzer bir çalışmada ÇİD 4 adet *P. aeruginosa* izolatında C/T ile 8 farklı antibiyotiğin kombinasyonlarının etkisi time-kill yöntemi ile incelenmiş. Çalışmada en sık sinerjik etki fosfomisin ve kolistin kombinasyonlarında rastlanılır iken, bir izolatta C/T-AK kombinasyonu ile sinerjik etki gözlenmiştir. Aynı çalışmada C/T-AK kombinasyonuna fosfomisin ilave edilerek üçlü kombine tedavinin etkisini incelendiğinde diğer üç izolattan birinde de sinerjik etkiye rastlanmıştır (89).

Jacqueline ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında C/T ile aztreonam, amikasin, tigesiklin ve meropenem kombinasyonlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada Checkerboard yöntemi ile analiz edilen etkileşimlerin çoğu indiferan olarak gözlenirken antagonist etkiye rastlanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen *P. aeruginosa* izolatlarında (n=6), seftazidim duyarlı izolatlarda (n=2) C/T-AK kombinasyonu ile sinerjik etki, seftazidim dirençli (n=2) ve imipenem dirençli (n=2) izolatlarda indiferan etki gözlenmiştir (90).

Galani ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada 20 adet ÇİD metallo-beta laktamaz üretmeyen *P. aeruginosa* izolatlarında C/T-AK kombinasyonunun Time-kill yöntemi ile etkileşimi araştırılmıştır. AK ile iki farklı konsantrasyon (7.5 ve 60 mg/L) C/T kombinasyonu test edilmiş ve toplamda 17(%85) izolatta sinerjik etki gözlenmiştir. Aynı çalışmada izolatlar kazanılmış beta-laktamaz (GES, PER, VEB, SHV) geni varlığı açısından test edilmiş ve GES enzimi üreten izolatlarda %75(9/12) oranında sinerjik etki görüldüğü belirtilmiştir (91).

Nasomsong ve ark. tarafından yakın zamanda Tayland'da yapılan bir çalışmada ise E-test yöntem kullanılarak C/T-AK kombinasyonunun in vitro etkileşimi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 66 karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatı dahil edilmiş ve C/T -AK kombinasyonu ile %40 oranında sinerjik etki ve %30 aditif etki gözlenmiştir. Çalışmada antagonist etkiye rastlanmamış ve diğer etkileşimler indiferan (%30) olarak yorumlanmıştır (92).

Literatürde C/T ile diğer antibiyotiklerin kombinasyonlarının in vitro etkileşimini veya etkinliğini araştırmak için geleneksel sinerji test (Checkerboard, time-kill, ÇKBT ve E-test) yöntemlerinden farklı olarak farmakodinamik (PD) ve farmakokinetik (PK) modelleri kullanan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak kültürde üreyen bakteri koloni sayısındaki logaritmik değişim ve zaman-öldürme eğrisinin altında kalan alan sonuçların yorumlanmasında kriter olarak kullanılmıştır.

Noel ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada, rutin sinerji test metotlarından farklı olarak in vitro PK model kullanarak *P. aeruginosa* klinik izolatlarında (n=3) C/T-AK kombinasyonunun etkinliğini araştırmıştır. Çalışmada uyguladıkları in vitro PK modeli ile zamana bağlı değişen in vivo antibiyotik konsantrasyonlarının in vitro ortamda yansıtılması hedeflenmiştir ve 168 saat inkübasyon süresi boyunca bakteri koloni sayısındaki log değişimi ve zaman-öldürme eğrisinin altında kalan alan (AUBKC) analiz edilmiştir. Çalışmadan elde edilen verilere göre C/T-AK kombinasyonu ile bakteriyel klirensin arttığı ve aynı çalışmada uygulanan popülasyon analizi ile direnç gelişim riskinin artmadığını tespit etmişlerdir (93).

Caballero ve ark. tarafından 2017 yapılan bir diğer çalışmada in vitro PD model ile ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarında (n=4) C/T'nin amikasin ve kolistin ile kombinasyonlarının etkileşimleri incelenmiştir. Çalışmada her iki kombinasyon ile antagonist etki gözlenmemiştir. C/T-AK kombinasyonu ile bir izolatta sinerjik etki ve bir izolatta da aditif etki gözlendiği belirtilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak E-test metodu ile C/T-AK kombinasyonunda %42(n=21) oranında sinerjik etki gözlenmiş ve antagonist etkiye rastlanmamıştır. Ayrıca %30(n=15)'unda C/T-AK kombinasyonu ile aditif etkileşim gözlenmiştir.

Literatürde *P. aeruginosa*'da C/T ile meropenem kombinasyonunun in vitro etkileşimini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Monogue ve Nicolau tarafından yapılan çalışmada 4 ÇİD *P. aeruginosa* izolatında C/T-MEM kombinasyonun in vitro etkileşimi incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen izolatların meropenem MİK aralığı 8-32 mg/L olarak belirtilmiş ve bir izolatta (%25, 1/4) sinerjik etki saptanmıştır (89).

Jacqueline ve ark. yaptıkları çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarında (n=6) C/T ile meropenem kombinasyonunun in vitro etkileşimini Checkerboard yöntemiyle araştırmışlardır. *P. aeruginosa* izolatlarının meropenem MİK aralığı 0.25-8 mg/L olarak belirtilmiş ve çalışma sonucunda C/T-MEM kombinasyonunda tüm izolatlarda indiferan etki gözlenmiştir (90).

2018 yılında Montero ve ark. tarafından yapılan in vitro PK/PD modelli bir çalışmada yaygın ilaca dirençli bir *P. aeruginosa* suşunda C/T-MEM kombinasyonun etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada C/T ve MEM antibiyotik rejimi tek başına uygulandığında kültürde *P. aeruginosa*'nın çoğalmasını inhibe edici etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada C/T-MEM kombinasyon rejimi uygulandığında bakteri popülasyonunda 4-log10 KOB/ml azalma gözlenmiş ve 14 günlük süre boyunca inhibisyonun devam ettiği ve direnç gelişimin olmadığı belirtilmiştir (95).

Sunduğumuz çalışmada C/T-MEM kombinasyonunda %8(n=4) sinerjik etki ve %26(n=13) oranında aditif etki saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen izolatların çoğunluğunu (%98) meropenem dirençli izolatlar oluşturmaktaydı ve bu durumun C/T-MEM kombinasyonunun in vitro etkileşiminde diğer çalışmalardan farklı bulgulara neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Seftolozan/tazobaktam ile kombinasyonunu değerlendirdiğimiz bir diğer antibiyotik tigesiklindir. Bir minosiklin türevi olan tigesiklin, FDA tarafından onaylanan glisilsiklin grubundan ilk antibiyotiktir. Yapısal olarak tetrasiklinlere benzerlik göstermesine karşın daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Tigesiklin, geri dönüşümlü olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine dirençli *Enterococcus*, GSBL üreten gram negatifler, Enterobacteriaceae ve ÇİD *Acinetobacter* türlerinin etken

olabileceği polimikrobiyal enfeksiyonlarda ve özellikle kritik hasta gruplarında sıklıkla tercih edilen bir antibiyotiktir (96).

Literatürde *P. aeruginosa* izolatlarında C/T ile tigesiklinin etkileşimi şimdiye kadar tek bir çalışmada incelenmiştir. Jacqueline ve ark. tarafından yapılan çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarının (n=6) TGC MİK aralığı 8-16 µg/ml olarak belirtilmiş ve Checkerboard yöntemiyle üç izolatta C/T-TGC kombinasyonunda sinerjik etki gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda C/T-TGC kombinasyonu E-test yöntemiyle araştırıldığında %32 (n=16) oranında in vitro sinerjik etki saptanmış ve ayrıca %22 (n=11) oranında aditif etkiye rastlanmıştır (90).

Çalışmamızda 50 adet ÇİD *P. aeruginosa* izolatında C/T-AK, C/T-MEM ve C/T-TGC olmak üzere üç adet antibiyotik kombinasyonunun in vitro etkileşimi incelenmiş ve literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak antagonist etkiye rastlanmamıştır. Diğer çalışmalarla benzer şekilde amikasin, tigesiklin ve meropenemin seftolozan/tazobaktam ile olan kombinasyonlarında sinerjik etki gözlenmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak belli antibiyotik kombinasyonlarında yüksek oranda aditif etkileşim saptanmıştır. Bu durum çalışmaya dahil edilen izolat sayısının fazla olması ve literatürdeki çalışmalarda kullanılan yöntemlerin farklılık göstermesi ile açıklanabilir.

Antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğini değerlendiren in vitro yöntemlerin in vivo ortamı yansıtmadığı bilinmektedir. Literatürde seftolozan/tazobaktamın bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde monoterapi ve çeşitli antibiyotiklerle (aminoglikozid, kolistin, fosfomisin, karbapenem vb.) kombinasyon tedavilerindeki mortalite ve kür oranlarını karşılaştıran kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Munita ve ark. tarafından 2016 yapılan çalışmada karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde (n=35) C/T monoterapisi alanlarda kür oranının %74 olduğu belirtilirken, C/T ile kombinasyon tedavisinin kür oranının %87 olduğu belirtilmiştir (97). Fernández-Cruz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise hematolojik maligniteli hastalarda *P. aeruginosa* bakteriyemisi tedavisinde C/T monoterapi ile kür oranı veya klinik başarı %75 (3/4) belirtilirken, kombinasyon tedavisi ile bu oran %83,3 (5/6) olarak bildirilmiştir (98). Fiore ve ark 2020 yılında yaptıkları bir meta analizde 8 adet çalışma incelenmiş ve bakteriyel enfeksiyonlarda C/T kombinasyon tedavisi ve C/T monoterapinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın verilerine göre C/T kombinasyon tedavisinde monoterapiye kıyasla 30 günlük mortalite oranının istatiksel açıdan anlamlı olarak daha az olduğunu ifade etmişlerdir

(99). So ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise *P. aeruginosa* bakteriyemisi gelişen nötropenili bir hastada C/T ile tedavi esnasında relaps gelişirken, C/T-tobramisin kombinasyonu ile kültür negatifliği sağlandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada *P. aeruginosa* izolatında E-test yöntemiyle C/T-tobramisin kombinasyonunun etkileşimi incelenmiş ve klinik ile uyumlu olarak sinerjik etki (∑ FİK <0.5) gözlendiği bildirilmiştir (100). Bu çalışmalar doğrultusunda C/T kombinasyon tedavisi, özellikle tedavide zorluklar yaşanan ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında faydalı olma potansiyeline sahiptir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızda tercih edilen E-test yöntemi klinikte pratik ve kolay uygulanabilir olsa da maliyeti yüksektir. Bu nedenle çalışmamızda 50 izolat üzerinde üç kombinasyonun etkileşimi incelenebilmiştir. Antimikrobiyal kombinasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan in vitro testler arasında değişen oranlarda uyum gösterilmiştir (54,101). Çalışmada elde edilen sonuçların time-kill yöntemi farklı testler ile tekrar değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verebilir. Ayrıca çalışmamızda ÇİD *P. aeruginos*a izolatlarının moleküler direnç mekanizmaları incelenmemiştir. Çalışmada elde edilen verilerin, izolatların genotipik direnç profili ile birlikte değerlendirilmesi sonuçların daha iyi yorumlanmasına katkı sağlayabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Haziran 2021- Ekim 2021 tarihleri arasında YBÜ'lerde izole edilen 50 adet ÇİD *P. aeruginosa* izolatı değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen ÇİD P. *aeruginosa* izolatlarında seftolozan/tazobaktam duyarlılığı E-test yöntemi ile %66 saptandı.

Elli adet ÇİD *P. aeruginosa* izolatına karşı seftolozan/tazobaktam ile amikasin, meropenem ve tigesiklin kombinasyonlarının in vitro etkisi değerlendirildi. Çalışmamızda bu kombinasyonların sırası ile %42, %8, %32 oranında sinerjik etki gösterdiği saptandı. Çalışmamızın sonucunda, seftolozan/tazobaktam ile amikasin kombinasyonunun yüksek sinerjik etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

Antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğini belirlemede kullanılan in vitro testler in vivo toksisite ve enfeksiyon bölgesindeki PK/PD etkileşimi tam olarak yansıtmamaktadır. Ancak in vitro çalışmalarda gözlenen sonuçların, bu alanda yapılan çalışmalara yön veren ve nihai klinik çalışmalar için temel oluşturan veriler sağladığı bilinmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda yeni bir beta laktam/beta laktamaz inhibitörü olan seftolozan/tazobaktamın amikasin, meropenem ve tigesiklin ile kombinasyonlarının in vitro sinerjik etki oluşturabildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerin randomize kontrollü klinik çalışmalar sonucunda elde edilecek in vivo sonuçlarla desteklenmesi, ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonları ve hatta polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Ince N, Geyik MF, Ozdemir D, Oksuz S, Danis A. A Comparison of the Antibiotic Susceptibility Rates of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Causing Hospital-Acquired Infections According to Years. ANKEM Dergisi. 2014 Kas 5;28(3):94-9.
2. Dantas RCC, Silva RTE, Ferreira ML, Gonçalves IR, Araújo BF, de Campos PA, vd. Molecular epidemiological survey of bacteremia by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: The relevance of intrinsic resistance mechanisms. PLoS One. 2017 May 1;12(5).
3. Şenol A, Çelik İ. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen Çok İlaca Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarına Karşı Çeşitli Antimikrobiyallerin İn Vitro Aktiviteleri. Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. 2021 Mar 24;26(1):96-103.
4. Bassetti M, Vena A, Russo A, Croxatto A, Calandra T, Guery B. Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. C. 31, Current Opinion in Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. s. 578-86.
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Tıbbi Mikrobiyoloji. 7. Baskı. Elsevier. Ankara: Pelikan Yayıncılık. 2016;222-227. Çev. Ed. Başusatoğlu A UA, editör.
6. de Sousa T, Hébraud M, Enes Dapkevicius MLN, Maltez L, Pereira JE, Capita R, vd. Genomic and metabolic characteristics of the pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. C. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
7. Palleroni NJ. The *Pseudomonas* story. C. 12, Environmental Microbiology. 2010. s. 1377-83.
8. Bilgehan H. Fermantasyon Yapmayan Gram Olumsuz Bakteriler. Barış Yayınları: İzmir; 28, 2009. 1995. 161-178 s.
9. Gary W. Procop MD MS, Deirdre L. Church, Geraldine S. Hall, William M. Janda, Elmer W. Koneman, Paul C. Schreckenberger, vd. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 7. bs. Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
10. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, vd. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. C. 7, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2022.
11. Karatuna O., Yağcı A. *Pseudomonas aeruginosa* ' da virülans faktörleri ve quorum sensing.Türk Mikrobiyol Cem Derg (2008) 38 (1) : 42-51.
12. Kenneth J. Ryan, Nafees Ahmad, J. Andrew Alspaugh, W. Lawrence Drew. Sherris Medical Microbiology. 7. bs. McGraw Hill; 2018.
13. Kurtuluş Töreci. *Pseudomanas* Cinsindeki Bakterilerin Bakteriyolojik Tanısı ve Virulans Faktörleri. Klimik Dergisi 1989; 2: 100-106.
14. Tam M, Thi T, Wibowo D, Rehm BHA. Molecular Sciences *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. 2020; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms

15. Laverty G, Gorman SP, Gilmore BF. Biomolecular Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* Biofilm Formation. 2014;3:596-632. Available from: www.mdpi.com/journal/pathogens
16. Fazli M, Almblad H, Rybtke ML, Givskov M, Eberl L, Tolker-Nielsen T. Minireview Regulation of biofilm formation in *Pseudomonas* and *Burkholderia* species. 2014; Available from: https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1462-2920.12448
17. Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. C. 6, Genes and Diseases. Chongqing University; 2019. s. 109-19.
18. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. bs. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.
19. Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. C. 81, Drugs. Adis; 2021. s. 2117-31.
20. Jorgensen JH, Carroll KC, Funke G, Pfaller MA, Landry ML, Richter SS, vd., editörler. Manual of Clinical Microbiology. Washington, DC, USA: ASM Press; 2015. Available from: http://doi.wiley.com/10.1128/9781555817381
21. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. C. 37, Biotechnology Advances. Elsevier Inc.; 2019. s. 177-92.
22. Toussaint KA, Gallagher JC. β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combinations: From Then to Now. C. 49, Annals of Pharmacotherapy. SAGE Publications Inc.; 2015. s. 86-98.
23. Ibrahim D, Jabbour JF, Kanj SS. Current choices of antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infections. C. 33, Current Opinion in Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. s. 464-73.
24. Ceken N, Duran H, Atik B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının 4 yıllık direnç profili. Pamukkale Medical Journal. 2020 Eki 21.
25. Hazirolan, Gulsen. "Fosfomycin: Flashback/Fosfomisin: Gecmise Donus." *KLIMIK Journal* 33, no. 3 (2020): 213+. https://doi.org/10.5152/kd.2020.46
26. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, vd. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents. 2014 Oca;43(1):52-9.
27. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing *Enterobacterales* (ESBL-E), *Carbapenem-Resistant Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis. 2022 Ağu 25;75(2):187-212.
28. Blomquist KC, Nix DE. A Critical Evaluation of Newer β-Lactam Antibiotics for Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. C. 55, Annals of Pharmacotherapy. SAGE Publications Inc.; 2021. s. 1010-24.

29. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, vd. Ceftolozane/tazobactam: A novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. C. 74, Drugs. Springer International Publishing; 2014. s. 31-51.
30. Gallagher JC, Satlin MJ, Elabor A, Saraiya N, McCreary EK, Molnar E, vd. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infections: A multicenter study. Open Forum Infect Dis. 2018 Kas 1;5(11).
31. Giacobbe DR, Bassetti M, de Rosa FG, del Bono V, Grossi PA, Menichetti F, vd. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. C. 16, Expert Review of Anti-Infective Therapy. Taylor and Francis Ltd; 2018. s. 307-20.
32. Paprocka P, Durnaś B, Mańkowska A, Skłodowski K, Król G, Zakrzewska M, vd. New β-Lactam Antibiotics and Ceragenins-A Study to Assess Their Potential in Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Strains of *Pseudomonas aeruginosa*. 2021; Available from: https://doi.org/10.2147/IDR.S338827
33. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. C. 119, Upsala Journal of Medical Sciences. Informa Healthcare; 2014. s. 149-53.
34. Ribera A, Benavent E, Lora-Tamayo J, Tubau F, Pedrero S, Cabo X, vd. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus β-lactams. J Antimicrob Chemother. 2015 Ara 1;70(12):3357-65.
35. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. J R Soc Med. 2002;95 Suppl 41(Suppl 41):22-6.
36. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. C. 22, Clinical Microbiology Reviews. 2009. s. 582-610.
37. Breidenstein EBM, de la Fuente-Núñez C, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: All roads lead to resistance. C. 19, Trends in Microbiology. 2011. s. 419-26.
38. Robert E. W. Hancock, Resistance Mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and Other Nonfermentative Gram-Negative Bacteria, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 27, Issue Supplement_1, August 1998, Pages S93–S99, https://doi.org/10.1086/514909
39. Tamber S, Hancock Rew. On The Mechanısm Of Solute Uptake In *Pseudomonas*. C. 8, Frontiers in Bioscience. 2003.
40. Glen KA, Lamont IL. β-lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Current Status, Future Prospects. Pathogens. 2021 Ara 1;10(12).
41. Poole K. Aminoglycoside resistance *in Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Şub;49(2):479-87.
42. Aygül, A. (2015). Antibiyotik Direncinde Dışa Atım Sistemlerinin ve Dirençle Mücadelede Dışa Atım Pompa İnhibitörlerinin Önemi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, *49*(2), 278–291. http://search/yayin/detay/175232
43. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. C. 13, Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2015. s. 42-51.

44. van Bambeke F, Balzi E, Tulkens PM. Antibiotic Efflux Pumps 2000. Available from: http://www.biology.ucsd.edu/msaier/transport/
45. Agah Terzi Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi H, Mikrobiyoloji Laboratuvarı T. Derleme *Pseudomonas aeruginosa* Direnç Mekanizmaları: Aktif Pompa Sistemleri. ANKEM Derg. 2016;30(3):123-32.
46. Yoon, E.-J., & Jeong, S. H. (2021). Mobile Carbapenemase Genes in *Pseudomonas aeruginosa*. Frontiers in Microbiology, 12. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.614058
47. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginos*a and Acinetobacter baumannii: Mechanisms and epidemiology. C. 45, International Journal of Antimicrobial Agents. Elsevier B.V.; 2015. s. 568-85.
48. Zhao WH, Hu ZQ. β-Lactamases identified in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Crit Rev Microbiol. 2010;36(3):245-58. Available from: https://doi.org/10.3109/1040841X.2010.481763
49. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980 May;289(1036):321-31.
50. Fernández L, Breidenstein EBM, Hancock REW. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. Drug Resistance Updates. 2011 Şub;14(1):1-21.
51. Bal Ç. Antibiyotik Kombinasyonlarının In-Vitro Etkinliğinin Saptanması. Flora Derg; 4: 219-229, 1999.
52. Ozseven AG, Sesli Çetin E, Ozseven L. [Do different interpretative methods used for evaluation of checkerboard synergy test affect the results?]. Mikrobiyol Bul. 2012 Tem;46(3):410-20.
53. Kombinasyon Testleri ve Makrometod. Yrd.Doç.Dr. Uğur Arslan - [Internet] [Erişim Tarihi: 2023 Ocak]; Available from: https://docplayer.biz.tr/883187-Kombinasyon-testleri-ve-makrometod-yrd-doc-dr-ugur-arslan.html
54. Doern CD. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. C. 52, Journal of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology; 2014. s. 4124-8.
55. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, M Ac Donald NE. Multiple Combination Bactericidal Antibiotic Testing for Patients with Cystic Fibrosis Infected with *Burkholderia cepacia.* C. 161, Am J Respir Crit Care Med. 2000. Available from: www.atsjournals.org
56. Güvercin Acy, Kaya M, Bayındır Fb, Can F. Kateter ile ilişkili hastane enfeksiyonlarından izole edilen metisiline dirençli stafilokoklarda biyofilm ile ilişkili antibiyotik duyarlılığının araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2013;47(3). Available from: http://search/yayin/detay/151053
57. Gülmez D, Çakar A, Şener B, Karakaya J, Hasçelik G. Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. Journal of Infection and Chemotherapy. 2010;16(5):322-8.
58. Saiman L. Clinical utility of synergy testing for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis: 'the motion for'. Paediatr Respir Rev. 2007;8(3):249-55. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054207000383
59. Lewis RE, Diekema DJ, Messer SA, Pfaller MA, Klepser ME. Comparison of Etest, chequerboard dilution and time–kill studies for the detection of synergy or antagonism between antifungal agents

tested against Candida species. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2002 Şub 1;49(2):345-51. Available from: https://doi.org/10.1093/jac/49.2.345

60. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, vd. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection. 2012;18(3):268-81.
61. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, vd. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. C. 24, Critical Care. BioMed Central; 2020.
62. Uyar, M., Sipahi, O. R., Arda, B., & Zeka, A. N. (2020). Yoğun Bakımda Gelişen Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* İnfeksiyonlarında Mortalite ile İlişkili Faktörler: Prospektif Gözlem Çalışması. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, 25(3), 391–400. https://doi.org/10.5578/flora.69739
63. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, vd. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020 Nis 21;323(15):1478-87.
64. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329. doi:10.1001/jama.2009.1754
65. Tanriverdi Çayci Y, Biyik İ, BiRiNci A. Investigation of Antimicrobial Susceptibility of Nonfermentative Gram Negative Bacteria Isolated from Intensive Care Units. TMCD. 2016; Available from: http://tmc.dergisi.org/summary_en.php3?id=539
66. Şenol A, Özer Balin Ş. Yoğun Bakım Üniteleri'nde Sık Görülen Enfeksiyonlar, Gram-negatif Mikroorganizmalar, Antibiyotik Direnci. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020 Ara; Available from: https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.17517/ksutfd.671762
67. Cetin S, Celik I, Artan C. Evaluation of Microorganisms and Antibiotic Resistance Profile Isolated in Intensive Care Unit Patients. tybd. 2021 Mar;19(1):9-17. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_30758/TYBD-19-9-En.pdf
68. Bariş, A., Bayraktar, B., Öncül, A., & Bulut, M. E. (2017). Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalara Ait Klinik İzolatların Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Türk Yoğun Bakım Dergisi, 15(1), 21–27. https://doi.org/10.4274/tybdd.55707
69. Beştepe Dursun Z, Aydın S, Çelik İ. Yoğun Bakım Ünitesinde Bakteremi Nedeni Olan Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2019 Eyl 26;24(3):183-9. Available from: http://search/yayin/detay/321436
70. Grossi P, Gasperina DD. Treatment of Pseudomonas aeruginosa infection in critically ill patients. C. 4, Expert Review of Anti-Infective Therapy. Expert Reviews Ltd.; 2006. s. 639-62.
71. Luyt CE, Hékimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Crit Care. 2018;24(5). Available from: https://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2018/10000/Microbial_cause_of_ICU_acquired_pneumonia_.4.aspx
72. Tosi M, Roat E, de Biasi S, Munari E, Venturelli S, Coloretti I, vd. Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. Journal of Emergency and Critical Care Medicine. 2018 Ara;2:103-103.

73. 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. Open Forum Infect Dis. 2019 Mar 15;6:S63-8.
74. European Centre for Disease Prevention, Control., World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2022 : 2020 data. [Internet] [Erişim Tarihi: Ocak 2023] . LU: Publications Office; 2022. Available from: https://data.europa.eu/doi/10.2900/112339
75. Öner Sz, Kaleli İ, Demir M, Mete E, Çalışkan A, Ergin Ç. *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotik Direnci ve Yıllar İçindeki Değişimi. Ankem Dergisi. 2022 Nis 30;9-15.
76. Ragbetli C, Güdücüoğlu H, Parlak M. Yoğun Bakım Ünitelerinden izole edilen Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter* and *Pseudomonas* İzolatlarında Karbapenem Direncinin Araştırılması. Journal of Contemporary Medicine. 2019 Eyl; Available from: https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.16899/jcm.609560
77. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, vd. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. Crit Care. 2015;19(1):219. Available from: https://doi.org/10.1186/s13054-015-0926-5
78. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. [Erişim Tarihi: Ocak 2023]. Available from: https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed
79. FDA approves new treatment for hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia | FDA [Internet]. [Erişim Tarihi: Ocak 2023]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hospital-acquired-and-ventilator-associated-bacterial-pneumonia
80. FDA, Cder. Hıghlıghts Of Prescrıbıng Informatıon. [Internet]. [Erişim Tarihi: Ocak 2023]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206829lbl.pdf
81. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, vd. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2019 Ara;19(12):1299-311.
82. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, piperacillin-tazobactam, and meropenem stratified by U.S. census divisions: Results from the 2017 INFORM program. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Ara 1;62(12).
83. García-Fernández S, García-Castillo M, Bou G, Calvo J, Cercenado E, Delgado M, vd. Activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacterales* isolates recovered from intensive care unit patients in Spain: The SUPERIOR multicentre study. Int J Antimicrob Agents. 2019 May;53(5):682-8.
84. Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE, Sader HS, Shortridge D. Activity of Ceftolozane-Tazobactam against *Pseudomonas* aeruginosa and Enterobacteriaceae Isolates Collected from Respiratory Tract Specimens of Hospitalized Patients in the United States during 2013 to 2015. 2018. Available from: https://doi.org/10

85. Gill CM, Aktaþ E, Alfouzan W, Bourassa L, Brink A, Burnham CAD, vd. The ERACE-PA Global Surveillance Program: Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam in vitro Activity against a Global Collection of Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2021 Ara 1;40(12):2533-41.
86. Aslan S, Yenişehirli G, Çağla Taşkın Dalgıç B, Yenişehirli A, Gaziosmanpaşa Üniversitesi T, Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı T, vd. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Antimikrobiyal Duyarlılık Sonuçlarının EUCAST ve CLSI Sınır Değerlerine Göre Karşılaştırılması ve Metallo Beta Laktamaz Varlığının Fenotipik Yöntemlerle Araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(3):175-83.
87. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, Demirkaya MH, Yayla B, Güçlü AÜ, vd. In vitro activity of ceftolozane–tazobactam and ceftazidime–avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Mar 1;20:334-8.
88. Dassner AM, Sutherland C, Girotto J, Nicolau DP. In vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam Alone or with an Aminoglycoside Against Multi-Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Pediatric Cystic Fibrosis Patients. Infect Dis Ther [Internet]. 2017 Mar 1 [Erişim Tarihi: Ocak 2023];6(1):129-36. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-016-0141-y
89. Monogue ML, Nicolau DP. Antibacterial activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with other antimicrobial agents against MDR *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018;73(4):942-52.
90. Jacqueline C, Howland K, Chesnel L. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam in combination with other classes of antibacterial agents. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2017 Eyl 1 [Erişim Tarihi: Ocak 2023];10:326-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689923/
91. Galani I, Papoutsaki V, Karantani I, Karaiskos I, Galani L, Adamou P, vd. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with amikacin against MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Greece. J Antimicrob Chemother. 2020;75(8):2164-72.
92. Nasomsong W, Nulsopapon P, Changpradub D, Pungcharoenkijkul S, Hanyanunt P, Chatreewattanakul T, vd. Optimizing Doses of Ceftolozane/Tazobactam as Monotherapy or in Combination with Amikacin to Treat Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotics. 2022 Nis 1;11(4).
93. Noel AR, Bowker KE, Attwood M, MacGowan AP. Antibacterial effect of ceftolozane/tazobactam in combination with amikacin against aerobic Gram-negative bacilli studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018 Eyl 1;73(9):2411-7. Available from: https://doi.org/10.1093/jac/dky225
94. Rico Caballero V, Almarzoky Abuhussain S, Kuti JL, Nicolau DP. Efficacy of Human-Simulated Exposures of Ceftolozane-Tazobactam Alone and in Combination with Amikacin or Colistin against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an In Vitro Pharmacodynamic Model. Antimicrob Agents Chemother. 2018 May;62(5).

95. Montero M, VanScoy BD, López-Causapé C, Conde H, Adams J, Segura C, vd. Evaluation of ceftolozane-tazobactam in combination with meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 175 in a hollow-fiber infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2018 May 1;62(5).
96. Çalık N, Akova M. TİGESİKLİN. ANKEM Derg 2007;21(Ek 2):29-33.
97. Munita JM, Aitken SL, Miller WR, Perez F, Rosa R, Shimose LA, vd. Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical Infectious Diseases. 2017 Tem 1;65(1):158-61.
98. Fernández-Cruz A, Alba N, Auxiliadora Semiglia-Chong M, Padilla B, Rodríguez-Macías G, Kwon M, vd. A Case-Control Study of Real-Life Experience with Ceftolozane-Tazobactam in Patients with Hematologic Malignancy and *Pseudomonas aeruginosa* Infection. 2019; Available from: https://doi.org/10.1128/AAC
99. Fiore M, Corrente A, Pace MC, Alfieri A, Simeon V, Ippolito M, vd. Ceftolozane-Tazobactam Combination Therapy Compared to Ceftolozane-Tazobactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021; Available from: https://doi.org/10.3390/antibiotics
100. So W, Shurko J, Galega R, Quilitz R, Greene JN, Lee GC. Mechanisms of high-level ceftolozane/tazobactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from a severely neutropenic patient and treatment success from synergy with tobramycin. C. 74, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Oxford University Press; 2019. s. 269-71.
101. Gaudereto JJ, Neto LVP, Leite GC, Espinoza EPS, Martins RCR, Villas Boa Prado G, vd. Comparison of methods for the detection of in vitro synergy in multidrug-resistant gram-negative bacteria. BMC Microbiol. 2020 Nis 16;20(1).

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı, soyadı : Esra Yartaşı

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Bekar

İletişim adresi ve telefonu :

Kliniği : Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji

E-mail :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitim

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği (2019-2023)

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği (2018-2019)

İstanbul Üniversitesi İstrabul Tıp Fakültesi (2009-2015)

Özel Topkapı Fetih Lisesi (2005-2009)

III- Ünvanlar

Pratisyen Hekim, (2015-2018)

Asistan Doktor (2018-…)

IV- Mesleki Deneyim

Pratisyen hekim, İstanbul Gaziosmanpaşa Toplum Sağlığı Merkezi (2015-2017)

Asistan doktor, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği (2018-2019),

Asistan doktor, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği (2019-…)

9. EKLER

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –**E2-21-1159** No'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği'nden "Yoğun Bakım Hastalarından İzole Edilen Çoklu İlaca Dirençli Pseudomonas Aeruginosa İzolatlarında Amikasin, Tigesiklin ve Meropenemin Seftolozan/Tazobaktam ile Kombinasyonlarının İn Vitro Etkinliğinin Araştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

22/12/2021

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan K.Çetindağ
Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:**772997--772998**

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.12.2021-89244

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--89244
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

27.12.2021

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 23.12.2021 tarihinde saat 14:30'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 79 (yetmiş dokuz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Ulucanlar Göz Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BSPB8Z7T1P* Pin Kodu :22572 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618 Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.