

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ PSEUDOMONAS AERUGINOSA
ENFEKSİYONU OLAN YATAN HASTALARDA RİSK
FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HANA MOHAMED IBRAHİM SHEIKH HASSAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HASAN TAHSİN GÖZDAŞ

BOLU, TEMMUZ - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Hana Mohamed Ibrahim Sheikh HASSAN tarafından hazırlanan
“Çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olan yatan
hastalarda risk faktörleri ve mortalite” adlı tez çalışması jürimiz tarafından
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek
Lisans Tezi olarak Oy Birliği ile kabul edilmiştir kabul edilmiştir. 23/07/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DOĞAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Bekir TUNCA
Düzce Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2024/65 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

HANA MOHAMED IBRAHİM SHEİKH HASSAN

ÖZET

**ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ PSEUDOMONAS AERUGINOSA
ENFEKSİYONU OLAN YATAN HASTALARDA RİSK
FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE
YÜKSEK LİSANS TEZİ
HANA MOHAMED İBRAHİM SHEIKH HASSAN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. HASAN TAHSİN GÖZDAŞ)**

**BOLU, TEMMUZ - 2024
XIII + 39**

Hastane enfeksiyonları, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonlar, küresel bir sağlık tehdidi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, 2019-2024 yılları arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastalardan alınan klinik örnekler üzerinden, Çoklu İlaç Dirençli (ÇİD) *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının prevalansı ve risk faktörleri incelenmiştir.

Bu çalışmada, diabetes mellitus gibi bağışıklık sistemini zayıflatan durumların, enfeksiyon riskini artırdığı belirlenmiştir. Hemoglobin, albumin, kreatinin, INR, fibrinojen, üre ve laktat düzeylerinde görülen değişiklikler, enfeksiyon riskini etkileyen önemli faktörler olarak öne çıkmıştır. ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının yönetiminde, hastanelerin düzenli antibiyotik duyarlılık testleri yapması ve antipsödomonal antibiyotiklerin dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Sonuç olarak, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, bu enfeksiyonlarla mücadelede kritik öneme sahiptir.

ANAHTAR KELİMELELER: Hastane enfeksiyonu, Çoklu ilaca dirençli *pseudomonas aeruginosa*, Mortalite

ABSTRACT

RISK FACTORS AND MORTALITY FOR HOSPITALIZED PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION

MSC THESIS

HANA MOHAMED IBRAHIM SHEIKH HASSAN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. HASAN TAHSİN GÖZDAŞ)

BOLU, JULY 2024

XIII + 39

Hospital-acquired infections, particularly those caused by *Pseudomonas aeruginosa*, are considered a global health threat. This study examines the prevalence and risk factors of Multidrug-Resistant (MDR) *P. aeruginosa* infections using clinical samples collected from patients admitted to Bolu Abant İzzet Baysal University Training and Research Hospital between 2019 and 2024.

This study identified that conditions weakening the immune system, such as diabetes mellitus, significantly increase the risk of infection. Variations in hemoglobin, albumin, creatinine, INR, fibrinogen, urea, and lactate levels emerged as critical factors influencing infection risk. For managing MDR *P. aeruginosa* infections, it is recommended that hospitals conduct regular antibiotic susceptibility tests and use antipseudomonal antibiotics judiciously.

In conclusion, implementing infection control measures and developing new antibiotics are crucial for effectively combating these infections.

KEYWORDS: Nosocomial Infection, Multi-drug resistant *pseudomonas aeruginosa*, Mortality

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Mikrobiyoloji ve Özellikler	3
2.2 Epidemiyoloji	4
2.3 Risk Faktörleri	7
2.4 Antibiyotik Direnci Geliştirme Mekanizması	8
2.4.1 Doğuştan Gelen Direnç	9
2.4.2 Kazanılmış Direnç	9
2.4.3 Adaptif Antibiyotik Direnci.....	9
2.5 Virülans Faktörleri.....	10
2.5.1 Kolonizasyon	10
2.5.2 Biyofilm Oluşum Mekanizmaları	10
2.5.3 Kronik Enfeksiyon Faktörleri.....	11
2.5.4 Toksik ve Enzimatik Faktörlerin Patojeniteyi Etkilemesi	11
2.6 Enfeksiyon Mekanizmaları	12
2.6.1 Aljinatın ve Korum Bilişinin Virülans Üzerindeki Rolü.....	12
2.6.2 Tıp III Salgı Sistemi ve Klinik Etkileri	13
2.7 Yaptığı Hastalıklar.....	13
2.7.1 Kistik Fibrozis	13
2.7.2 Endokardit	14
2.7.3 Bakteriyemi	14
2.7.4 Akciğer Enfeksiyonları.....	14
2.7.5 Üriner Sistem Enfeksiyonları	15
2.7.6 Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	15
2.7.7 Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları	15
2.7.8 Kemik ve Eklem Enfeksiyonları.....	16
2.7.9 Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	16
2.7.10 Göz Enfeksiyonları.....	16
2.7.11 Kulak Enfeksiyonları	16
2.7.12 AIDS	16

2.8 Tanı ve Tedavi	17
2.9 Yönetim	19
2.10 Çoklu İlaç Dirençli (ÇİD) Yönetimi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Etik Kurul	21
3.2 Materyal ve Metod.....	21
3.3 Dahil Olma ve Dışında Tutulma Kriterleri	22
3.4 İstatistiksel Metod.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR.....	36



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

- Şekil 1.** *P. aeruginosa* ST235, ST111 ve ST175 yüksek riskli klonlarının dünyadaki dağılımı. 5
- Şekil 2.** *P. aeruginosa* ST235, ST111 ve ST175 yüksek riskli klonlarının Avrupa'daki dağılımı. 6
- Şekil 3.** *P. aeruginosa* virülans faktörleri ve konak hücrelere etkileri 12



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. <i>P. aeruginosa</i> 'nın Detaylı Taksonomik Sınıflandırması	3
Tablo 2. <i>P. aeruginosa</i> suşlarının karakteristik özellikleri.....	6
Tablo 3. Direnç mekanizmaları ve örnekleri	8
Tablo 4. <i>P. aeruginosa</i> enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri	18
Tablo 5. <i>P.aeruginosa'nın</i> antimikrobiyal kategorileri ve çoklu ilaca dirençliliği belirlemede kullanılan ajanlar.	22
Tablo 6. Hasta cinsiyet dağılımı	23
Tablo 7. Komorbiditeler	24
Tablo 8. Hastaların kan parametreleri	24
Tablo 9. <i>P.aeruginosa</i> klinik izolatlarının dağılımı	25
Tablo 10. ÇİD Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	26
Tablo 11. ÇİD enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulguları.....	28
Tablo 12. ÇİD ile enfekte olan ve olmayan hastalardaki istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan değişkenler	31

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATS	: Amerikan Toraks Topluluğu
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Santral Venöz Basınç
ÇİD	: Çoklu İlaça Dirençli
DTR	: Difficult-to-Treat Resistance
DM	: Diyabetes Mellitus
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EVD	: Eksternal Ventriküler Drenaj
Hb	: Hemoglobin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HT	: Hipertansiyon
IDSA	: Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
INR	: International Normalized Ratio
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KF	: Kistik Fibroz
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDR	: Multidrug Resistance
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyonunu
MPV	: Mean Platelet Volume
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
N/G	: Nazogastrik Entübasyon
P. aeruginosa	: Pseudomonas Aeruginosa
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PDW	: Platelet Dağılım Genişliği (platelet distribution width)
PEG	: Perkütan Endoskopik Gastronomi
TA	: Tracheal Aspirate
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonları
VAP	: Ventilatörle İlişkili Pnömoni
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



TEŞEKKÜR

Her şeyden önce, Yüce Rabbime sonsuz teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Danışmanım Doç. Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ'a paha biçilemez rehberliği, yönlendirmesi ve dostluğu için içtenlikle teşekkür etmek istiyorum. Ayrıca, yolculuğum boyunca bana rehberlik eden ve destek veren Prof. Hayrettin AKDENİZ'e ve meslektaşım Dr. Tuğçe DAMARSOY'a da içtenlikle teşekkür ederim. Onların tüm destekleri için derinden minnettarım. Sabırlı yönlendirmeleri olmasaydı, bu araştırma gerçekleşemezdi. Onlarla çalışma ayrıcalığını elde ettiğim için ne kadar minnettar ve şükran dolu olduğumu kelimelerle tam anlamıyla ifade edemem.

Kardeşimi Afnan HASSAN, ailem ve arkadaşlarıma, bitmeyen destekleri ve bana gösterdikleri sabırları için minnettarlığımı ifade etmek istiyorum. Yolculuğum boyunca her zaman en büyük destekçilerim oldular ve bu araştırma ile onları onurlandırmak istiyorum.

1. GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları giderek küresel bir endişe haline gelmekte ve dünya genelinde önemli bir tehdit olarak sınıflandırılmaktadır. Hastanenin tesislerinde girişten sonra 72 saatten fazla kalan hastalar için bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili hastalıklara atıfta bulunur (1). Hastaların uzun süre hastanede kalmasıyla bu tür enfeksiyonlara veya hastalıklara maruz kalma riski önemli ölçüde artar. Ayrıca, morbidite ve mortalite vakalarının ana nedeni olarak bilinirler.

Nozokomiyal enfeksiyonlar genellikle çeşitli patojen bakteriyel mikroorganizmalar tarafından meydana getirilir; ancak bunların bir kısmı hastaneye yatışla ilişkili hastalıklardan sorumludur ve enfeksiyonların yaklaşık % 90'ı bakteriler tarafından, % 10'u ise virüsler, mantar ve protozoonlar tarafından oluşturulur (2). Bununla birlikte, pek çok farklı bakteri ve mikroorganizma türü arasında, *P. aeruginosa* hastane enfeksiyonlarına karışan en önemli bakteri türlerinden biri olarak kabul edilir ve enfeksiyonların yaklaşık % 7'den ve özellikle VAP ile ilişkin enfeksiyonların % 10 ile % 20 arası sorumludur (3).

P. aeruginosa tarafından neden olunan enfeksiyonlar hayatı tehdit edici ve tedavi edilmesi zor enfeksiyonlardır; çünkü dirençli davranış sergiler ve birçok antimikrobiyal ilaca karşı şiddetli direnç gösterir (4,5). Bu tip, çoklu ilaç dirençli (ÇİD) olarak adlandırılır ve gelecek bölümlerde ağırlıklı olarak ele alınacaktır.

Bir bakteri, üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoride bir veya daha fazla ajana direnç gösterdiği kanıtlandığında ÇİD olarak adlandırılır. Bu davranış, düzenleyici mekanizmaların değiştirilmesi, membran geçirgenliğinin değiştirilmesi ve mutasyonlar yoluyla geliştirilir (6). Bu tür bakteriyel enfeksiyonlar, hastaların tedavisinde kullanılabilecek etkili antimikrobiyallerin sayısını daralttığı için yüksek mortalite oranlarından sorumludur (4,7); ayrıca, antibiyotiklerin yoğun veya yanlış kullanımı da bu dirençli davranışın gelişmesine neden olur. ÇİD *P. aeruginosa*, özellikle uzun hastane yatışlarında nozokomiyal enfeksiyonlara neden olma oranı en yüksek olanıdır (3,8,9).

Bu alışma, 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastalardan alınan çeşitli klinik örneklerde *P. aeruginosa* remesi olan hastalar üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar, İD *P. aeruginosa*'ya sahip olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır; her iki grup yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

P. aeruginosa, çubuk şeklinde bir bakteri olup yara ve cerrahi enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir gram-negatif insan bakterisidir. Böbrek, idrar yolları ve üst solunum yolları, bakterinin kolonizasyon bölgeleri olarak kabul edilir (10–12).

2.1 Mikrobiyoloji ve Özellikler

Bu organizma, bakteriler âlemi altında, Proteobakteriler şubesinde ve daha spesifik olarak Gammaproteobakteriler sınıfında sınıflandırılmıştır (10). Çeşitli çevresel koşullarda gösterdiği uyumluluk ve özellikle fenazin mavisinin de aralarında bulunduğu çeşitli suda çözünür pigmentler üretebilme yeteneği ile tanınır. Fırsatçı bir patojen olarak, genellikle insan florasının bir parçası olarak zararsızdır (13); ancak vücudun normal bariyerlerini aşarsa, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (14,15). Aşağıdaki tablo, detaylı taksonomik sınıflandırmasını göstermektedir.

Tablo 1. *P. aeruginosa*'nın Detaylı Taksonomik Sınıflandırması

Doman	Bakteri
Şube	Proteobakteriler
Sınıf	Gammaproteobakteriler
Takım	Pseudomonadales
Aile	Pseudomonadaceae
Cins	<i>Pseudomonas</i>
Tür	<i>P. aeruginosa</i>

P. aeruginosa, çubuk şeklindeki yapısıyla karakterize edilen gram-negatif bir bakteridir. Tipik hücre boyutları genişlikte 0.5 ila 0.8 µm ve uzunlukta 1.5 ila 3.0 µm arasında değişir (10). Bu hücreler genellikle tek başına veya koloniler halinde görülür ve özellikle fenazin mavisinin de bulunduğu çeşitli suda çözünür pigmentler üretmesiyle bilinir. Bu bakteri, tek bir kamçı kullanarak hareket kabiliyetine sahiptir; bu kamçı, hücrenin kutup ya da alt kutup bölgesinde bulunabilir ve farklı suşlar arasında değişiklik gösterir. Ayrıca, patojenliği için önemli olan H antijenleri olarak bilinen ısıya duyarlı antijenler üretir (11). Bazı suşlar, yaklaşık 6 nm genişliğindeki geri çekilebilir kutupsal fimbrilere veya pililere

sahiptir; bunlar faj reseptörleri olarak işlev görür. *P. aeruginosa*'nın hücre zarı, diğer gram-negatif bakterilerinkine benzer şekilde, iç sitoplazmik membran, bir peptidoglikan tabakası ve sıvılığını azaltan özgün bir lipopolisakkarit içeren dış membranı içerir (11). Hücre zarının lipid iki katmanı, çevresel değişikliklere yanıt olarak sıvılığını modifiye edecek şekilde son derece uyarlanabilir. Serolojik olarak, farklı *P. aeruginosa* türleri, bakterinin çeşitli patojenik yeteneklerini anlamada yardımcı olan özgül O antijenleri temel alınarak tanımlanır (10–12).

P. aeruginosa, katı agar ortamında yetiştirildiğinde belirgin kültürel özellikler gösterir. 4°C ile 42°C arasında geniş bir sıcaklık aralığında başarılı bir şekilde büyür (10), optimal büyüme ise daha yüksek sıcaklıklarda gözlemlenir. Bakteri, karbon kaynağı olarak asetat ve azot kaynağı olarak amonyum sülfat içeren ortamlarda büyüme yeteneğine sahip mütevazı beslenme ihtiyaçlarına sahiptir. *P. aeruginosa* kolonileri temelde iki formda ortaya çıkar: düz kenarlar ve yükseltilmiş merkezler nedeniyle "kızarmış yumurta" görünümüne sahip büyük, düzgün koloniler ve daha küçük, pürüzlü, konveks koloniler. Büyük koloni tipi genellikle klinik örneklerden izole edilirken, küçük tip daha çok doğal çevrelerde bulunur. Ayrıca, solunum ve idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilenlerde mukoid koloni tipi görülür. Bu koloniler sürünme davranışı sergileyebilir, yeşil ve floresan pigmentler üretebilir ve karakteristik meyvemsi bir koku ile genellikle kenarlarında metalik, gümüş-gri lekeler bulunabilir; bu da kültür plakalarında ayırt ediciliklerini artırır (12,16,17).

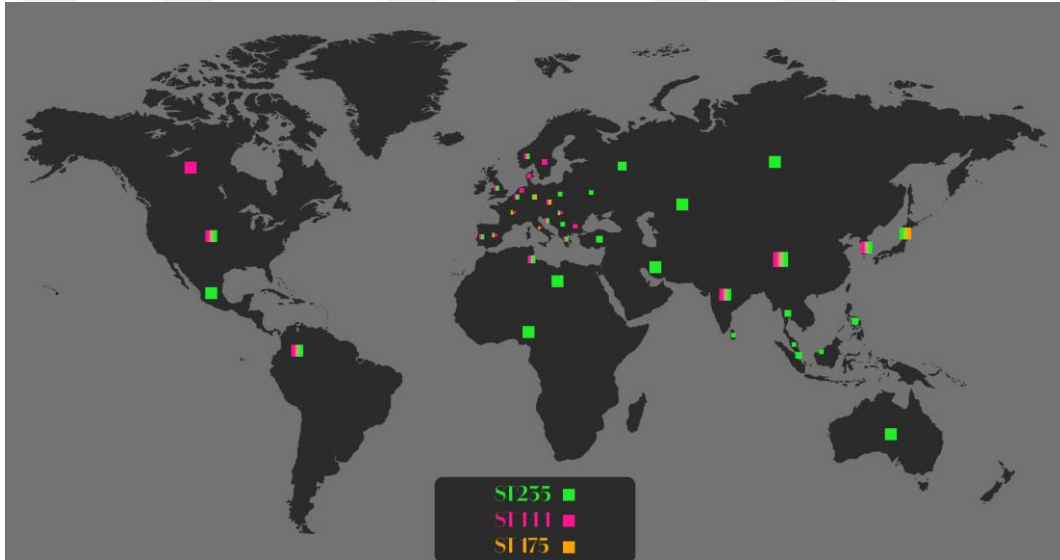
2.2 Epidemiyoloji

İnsan kolonizasyonu çoğunlukla perineum, aksilla ve kulak gibi nemli bölgelerde gerçekleşir. Ellerin tırnak altı bölgelerinde diğer patojenlerle birlikte yüksek konsantrasyonlarda *P. aeruginosa* bulunabilir (3,18). Hastane dışındaki sağlıklı bireylerde kolonizasyon nadir görülse de, şiddetli yanıkları olan (cilt), mekanik ventilasyona bağlı (alt solunum yolu), kemoterapi gören (GI-tract) veya antimikrobiyal ajanlar alan (herhangi bir bölge) hastalarda kolonizasyon oranları %50'yi aşabilir (18) ve *P. aeruginosa*'nın prevalans oranları son yıllarda artış göstermiştir.

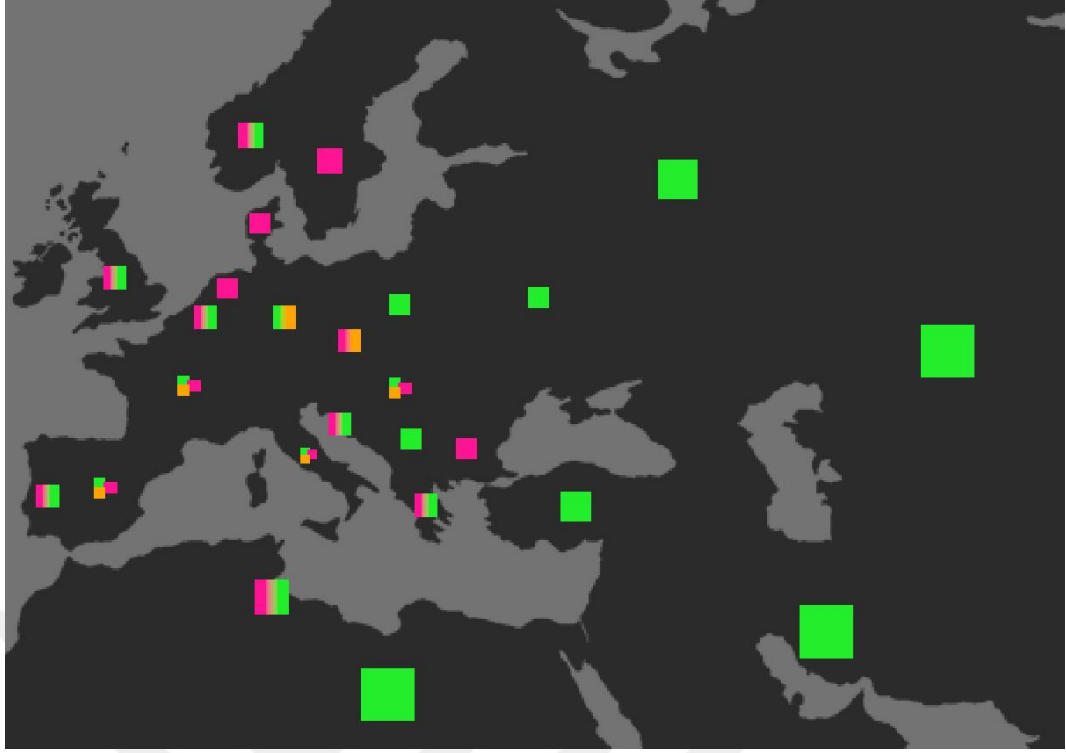
Bu fırsatçı patojenin başarısına minimal besin gereksinimleri, distile suda büyüebilme yeteneği ve geniş bir fiziksel koşul yelpazesine tolerans göstermesi katkıda bulunur. Hastane rezervuarları çoğunlukla nemle ilişkilidir ve lavabolar, duşlar, solunum ekipmanları, IV sıvılar, dezenfektanlar, gıda karıştırıcıları ve

sebzeler gibi alanları içerir. Salgınlar, solunum terapisi ekipmanları, endoskoplar, kontamine yataklar, dezenfektanlar, kontamine su kaynakları, IV çözeltileri ve fizik tedavi veya hidroterapi için kullanılan havuzlar gibi çeşitli kaynaklara kadar izlenmiştir (18). *P. aeruginosa*, özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde, malign ve metabolik hastalıkları olanlarda, uzun süreli kemoterapi ve radyoterapi görenlerde, yaşlılarda ve ciddi yanık vakalarında enfeksiyonlara yol açabilen önemli bir patojendir.

P. aeruginosa yüksek riskli klonları yakın zamanda gözden geçirilmiştir. Dünyadaki en yaygın yüksek riskli klonların dağılımını gösteren bir harita Şekil 1'de sunulmaktadır (4). Yeni varyantların tespiti ise en son çalışmalarda hala çok yaygındır.



Şekil 1. *P. aeruginosa* ST235, ST111 ve ST175 yüksek riskli klonlarının dünyadaki dağılımı.



Şekil 2. *P. aeruginosa* ST235, ST111 ve ST175 yüksek riskli klonlarının Avrupa'daki dağılımı.

Epidemik yüksek riskli klonların patojenitesi dikkate alınması gereken bir diğer önemli konudur. Mevcut kanıtlar, farklı yüksek riskli klonlar arasında virülansın değişken olduğunu göstermektedir. Virülansı, hayvan modelleri ve klinik deneyimlerle elde edilen sonuçlara göre daha şiddetli enfeksiyonlar üretme ve/veya akut enfeksiyonlarda daha yüksek mortaliteye yol açma kapasitesi olarak değerlendirdik. Bu çalışmalar, ExoU_ ST235 yüksek riskli klonunun çok yüksek mortalite ile ilişkili olarak son derece virulan olduğunu, oysa ST175'in virülansının özellikle düşük olduğunu göstermektedir (4,19).

Tablo 2. *P. aeruginosa* suşlarının karakteristik özellikleri

Özellikler	ST111	ST175	ST235
O-antijen serotipi	O12	O4	O11
Tip III salgı sistemi	ExoS	ExoS	ExoU

Virölans	++	+	+++
Dünya çapında dağılım	++	+	+++
Transfer edilebilir direnç	++	+	+++
Mutasyonel direnç	++	+++	++

Son on yıllarda, ÇİD *P. aeruginosa* profilleri için çeşitli tanımlar kullanılmıştır. Bununla birlikte, günümüzde en yaygın olarak kullanılan tanım, muhtemelen 2012 yılında Magiorakos ve arkadaşları (20) tarafından yayınlanan tanımdır. Multidrug direnç (MDR), en az 3 antibiyotik sınıfından en az bir ajana karşı duyarsızlık (orta düzeyde duyarsızlık ve dirençli) olarak tanımlanmıştır. Test edilmesi önerilen sınıflar ve antibiyotikler şunlardır: antipseudomonal sefalosporinler (seftazidim ve sefepim), B-laktamaz inhibitörleri (tikarcilin-klavulanat ve piperasilin-tazobaktam), monobaktamlar (aztreonam), antipseudomonal karbapenemler (imipenem, meropenem ve doripenem), aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin), florokinolonlar (siprofloksasin ve levofloksasin), fosfonik asitler (fosfomisin) ve polimiksinler (kolistin ve polimiksin B) (4).

2018 yılında, "tedavisi zor" direnç kavramı önerilmiştir. Bu rehber dokümanda, DTR, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve levofloksasine karşı duyarsızlık gösteren *P. aeruginosa* olarak tanımlanmıştır (21).

2.3 Risk Faktörleri

P.aeruginosa enfeksiyonu için geniş spektrumlu antibiyotik başlama veya ÇİD izolatlarını kapsama kararını yönlendirebilecek risk faktörleri şunlardır (3):

- Yaşlılık
- İmmünosupresyon
- Yapısal akciğer hastalığı (kistik fibrozis, bronşektazi)
- Hematolojik malignite/nötropeni
- Transplantasyon
- Cilt yanıkları

- Son 90 gün içinde antimikrobiyal tedavi
- Kalıcı kateterlerin varlığı (damar kateteri, idrar kateteri)
- Uzun hastane yatışı
- Mekanik ventilasyon
- Diyabetes mellitus
- Böbrek veya karaciğer hastalığı

2.4 Antibiyotik Direnci Geliştirme Mekanizması

Genel olarak, *P. aeruginosa*'da antibiyotik direncinin üç ana mekanizması; doğuştan gelen direnç, kazanılmış direnç ve adaptif direnç olarak sınıflandırılabilir(21). Aşağıdaki tablo, *P. aeruginosa*'nın farklı direnç türlerini, bu direnç türlerinin mekanizmalarını ve bu mekanizmalara örnek olabilecek spesifik durumları özetlemektedir(11):

Tablo 3. Direnç mekanizmaları ve örnekleri

Direnç Türü	Mekanizma	Örnek(ler)
İçsel	Dışarıya Pompalar	MexAB–OprM, MexCD–OprJ, MexEF–OprN, MexXY–OprM
İçsel	Dış zar geçirgenliği	OprF, OprD, OprB (karbapenemler, aminoglikozidler, kinolonlar)
İçsel	β -laktamazlar	AmpC
Edinilmiş	Hedefe Yönelik Mutasyon	DNA gyrase, DNA topoisomerase (kinolonlar)
Edinilmiş	Yatay Aktarım	Metallo- β -laktamazlar, ESBL'ler (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler)
Adaptif	Zar Değişiklikleri	Lipid A değişikliği (aminoglikozidler, polimiksinler)
Adaptif	MexZ	MexZ

2.4.1 Doğuştan Gelen Direnç

P. aeruginosa'da doğuştan gelen direnç mekanizması, dış hücre zarı geçirgenliğinin sınırlı olması ve antimikrobiyal ajanları hücre dışına atan ayrıca antibiyotikleri inaktive eden enzimlerin üretimini teşvik eden atım pompalarının (efflux pump) ifadesini içerir (22). *P. aeruginosa*'nın antibiyotiklere karşı doğuştan gelen direncinden sorumlu dört ana mekanizma şunlardır: 1) hedef mutasyonu, 2) hücre duvarı alımının kısıtlanması, 3) atım pompaları ve 4) ilaç inaktivasyonu.

2.4.2 Kazanılmış Direnç

Bu mekanizmada, bakteriler yatay gen transferi yoluyla genetik düzeydeki mutasyonel değişikliklerle direnç kazanır. Kazanılmış mekanizma, çoklu ilaç dirençli patojenlerin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunarak mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında aşırı zorluk yaratır ve kalıcı enfeksiyon vakalarını artırır (23,24). Bir çalışmada, *P. aeruginosa*'da ampG (PA4393) ve ampG1 (PA4218) olarak adlandırılan iki ampG homologunun bulunduğu bildirilmiştir. ampG, yalnızca işlevsel bir proteindir ve mutasyonel değişiklikle inaktivasyonu, indüklenemeyen ve düşük seviyeli β -laktamaz ifadesine yol açar (25).

ÇİD-*P. aeruginosa* veya DTR-*P. aeruginosa* ise çeşitli karmaşık direnç mekanizmalarının etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Bu mekanizmalar arasında dış membran porinlerinin (OprD) azalması, *Pseudomonas* kaynaklı sefalosporinaz (PDC) enzimlerinin (genellikle *pseudomonas* AmpC enzimleri olarak anılır) üretiminde artış, atım pompalarının (örneğin, MexAB-OprM) aşırı düzenlenmesi, penisilin bağlayan protein hedeflerindeki mutasyonlar ve genişletilmiş spektrumlu β -laktamazların (örneğin, blaOXA-10) varlığı bulunur. Bu mekanizmalar, *P. aeruginosa*'nın antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesinde önemli bir role sahiptir (26).

2.4.3 Adaptif Antibiyotik Direnci

Bu direnç mekanizması, patojenin çevresel uyarıcılara yanıt olarak gen ifadelerinde geçici değişiklikler nedeniyle antibiyotik saldırısına karşı hayatta kalma yeteneğinin artmasıyla ilişkilidir ve uyarıcılar ortadan kaldırıldığında mekanizma tersine döner. *P. aeruginosa*'da adaptif direnci temsil etmek için en iyi belirtilen mekanizmalar, biyo film oluşumu ve kalıcı enfeksiyonlara yol açan kalıcı hücrelerin gelişimidir. Bu, yüksek konsantrasyonlarda antibiyotiklerin varlığında bakteriyel kalıcı hücrelerin oluşumunu içerir. Bu kalıcı hücreler (fenotipik varyant),

genetik olarak antibiyotiklere dirençli olmasa da, genetik olarak özdeş olan bakteriyel topluluk arasında çevreye heterojen yanıt sonucu oluşur (27).

2.5 Virülans Faktörleri

P. aeruginosa, özellikle nozokomiyal enfeksiyonlara yatkın bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde konakçı ortamlarına giriş ve hareketlilik için kritik öneme sahip birkaç virülans faktörü kullanır. Bakteri, tek bir kutupsal kamçıya sahiptir, bu da hareketliliği artırır ve solunum yolu hücrelerine yapışmayı kolaylaştırır (28), Toll benzeri reseptörlerle etkileşim yoluyla inflamatuvar yanıtları tetikleyerek IL-8 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınmasına neden olur. Ayrıca, tip IV pililer, özgül glikolipidlerle etkileşerek epitelyal hücrelere sağlam bir şekilde yapışmayı sağlayan birincil adhezinler olarak işlev görür. Bakterinin lipopolisakkarit (LPS) tabakası, bakteriyel lizisi önleme ve inflamatuvar reaksiyonları tetikleme çift rolü oynar, lipid A bileşeni nedeniyle sepsis şoku gibi ciddi bağışıklık yanıtlarına yol açabilir (29).

2.5.1 Kolonizasyon

Kolonizasyon sırasında, *P. aeruginosa*, konak dokusuna invazyon ve hasar verilmesini kolaylaştıran kritik toksinler ve enzimler üretir. Protein sentezini engelleyen güçlü bir inhibitör olan Ekzotoksin A, konak hücre reseptörlerine bağlanarak ve normal işlevlerini bozarak hücresel nekroza yol açar. Las A ve LasB dahil elastaz enzimleri, antikorlar ve tamamlayıcı bileşenler gibi ana bağışıklık proteinlerini parçalayarak konakçının bağışıklık savunmasını zayıflatır. Ayrıca, virülans pigmentlerinin üretimi olan piyosiyanın ve piyoverdin, nötrofillerde bağışıklık baskılanması ve apoptozis indüksiyonunda önemli rol oynarken, vakuolar ATPaz aktivitesi ve mitokondriyal taşıma gibi hücresel süreçleri de etkiler (11,30).

2.5.2 Biyofilm Oluşum Mekanizmaları

Biyofilm oluşumu, *P. aeruginosa* için hem antibiyotik direnci hem de virülans açısından kritik bir stratejidir. Biyofilmler, hücre bölünmesinden kaynaklanan rastgele hücre birikimlerinden ziyade, sinyal moleküllerinin kontrolü altındaki spesifik ve organize hücre topluluklarıdır. Bu biyolojik topluluklar, kendi ürettikleri bir dış matriks içinde gömülü olabilir. Bu matriks, polisakkaritler, proteinler, DNA ve lipidlerden oluşan karmaşık bir yapıdır ve bakterileri konak bağışıklık yanıtlarına ve antimikrobiyal tedavilere karşı korur(30).

Biyofilm oluşumu, başlangıçta yüzeylere yapışma, hücrel agregasyon ve olgunlaşarak son derece organize yapılar haline gelme aşamalarını içerir. Bu yapılar, bakterilerin patojenik olarak rolünü sürdürmesine, konakçı bağışıklık mekanizmalarından kaçmasına ve diğer organizmalardan gelen rekabetçi baskıya dayanmasına yardımcı olur. Sonuç olarak, biyofilm ilişkili enfeksiyonlar, antimikrobiyal ajanlara daha az duyarlı olduklarından tedavi edilmesi zor olup *Pseudomonas* enfeksiyonlarını etkili bir şekilde tedavi etme çabalarında büyük bir zorluk teşkil eder (31).

P. aeruginosa, hem akut hem de kronik solunum enfeksiyonlarına neden olabilir. Akut enfeksiyonlarda, hasarlı solunum epitelini kaplayarak toksinler salgılar ve biyofilm oluşturmaya başlar. Kronik enfeksiyonlarda ise, özellikle kistik fibroz (KF) gibi durumlarda, bakteriler hareketlilik eklerini kaybeder ve aljinat üretimi ile mukoid fenotip geliştirerek varlıklarını sürdürme ve temizlenmeye karşı dirençlerini artırır.

2.5.3 Kronik Enfeksiyon Faktörleri

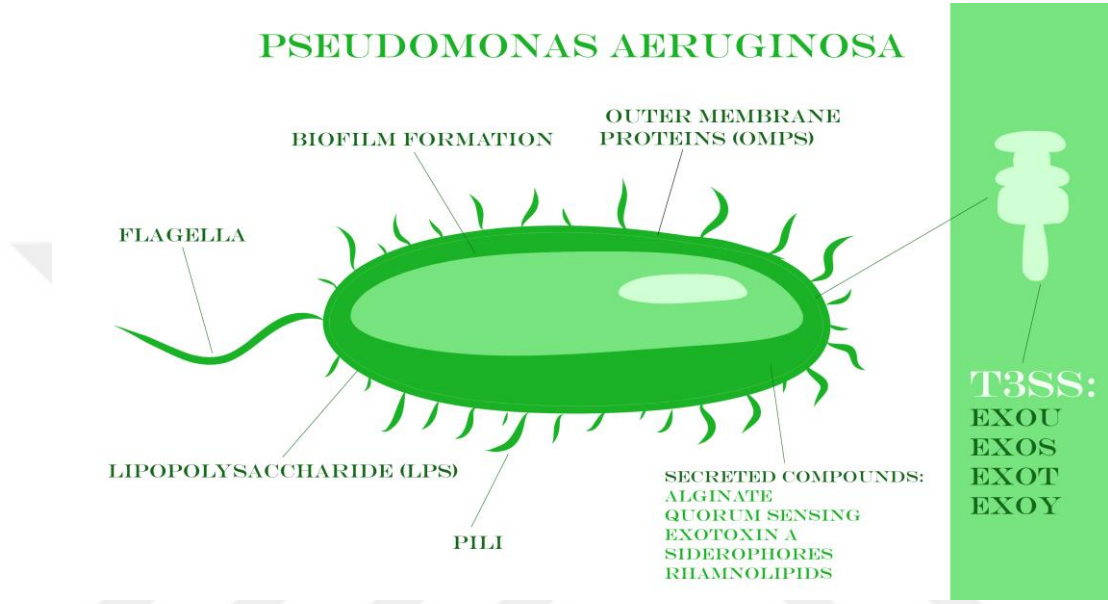
Kronik enfeksiyon sürdürülebilirliği için *P. aeruginosa*, temel besin maddelerini güvence altına almak ve konak savunmalarına karşı korunmak için mekanizmalar kullanır. Demir edinimi, bakteriyel büyüme için hayati öneme sahiptir; *P. aeruginosa*, bu süreci kolaylaştırmak için şelatlayıcı maddeler ve demir bağlayıcı bileşikler gibi piyoverdini kullanır (32). Kronik enfeksiyonlarda biyofilm oluşumu özellikle önemlidir; bu yapılar, bakteriyi bağışıklık yanıtlarından koruyan, antibiyotik direncini artıran ve fagositozu engelleyen koruyucu bir ekzopolisakkarit matriksi içinde mikrokolonilerden oluşur, bu da tedavi çabalarını önemli ölçüde karmaşıktırır.

2.5.4 Toksik ve Enzimatik Faktörlerin Patojeniteyi Etkilemesi

P. aeruginosa, konak hücrel yolları bozan ve ekstraselüler matriksleri parçalayan sayısız toksin ve enzim salgılar, invazyon ve kolonizasyonu kolaylaştırır. Anahtar enzimler arasında, dokuya invazyon ve yayılımı kolaylaştıran immünoglobulinler ve diğer konak proteinlerini parçalayan elastaz ve alkalın proteaz bulunur. Ekzoenzim S ve Ekzotoksin A gibi toksinler (33), protein sentezini inhibe ederek ve fagositer işlemleri değiştirerek hücrel işlevleri bozar, böylece zatürree gibi enfeksiyonların şiddetini artırır. Bu toksinlerin üretimi, demir mevcudiyeti gibi çevresel faktörler tarafından sık sık düzenlenir, bu da *P. aeruginosa*'nın patojenitesini artıran uyum mekanizmalarını vurgular.

2.6 Enfeksiyon Mekanizmaları

P. aeruginosa, konakçılarda enfeksiyonlar kurmak ve yaymak için üç ana mekanizma kullanır. Bunlar hareketlilik ve yapışma yetenekleri, kronik enfeksiyon mekanizmaları ile birlikte biyofilm oluşumu ve sofistike bir Tip III salgı sistemi içerir (3). Her mekanizma, bakterinin patojenitesinde kritik bir rol oynar ve enfeksiyonun farklı aşamalarında virülansına katkıda bulunur.



Şekil 3. *P. aeruginosa* virülans faktörleri ve konak hücrelere etkileri

P. aeruginosa, hareketlilik için hayati olan ve solunum epitelinde mukinler ve asialoGM1 glikolipit aracılığıyla yapışarak solunum enfeksiyonlarını başlatan kamçı ve pilileri kullanır. Ana adhezinler olan tek kamçı ve Tip IV pililer, yüzeyler üzerinde hareketi kolaylaştırmanın yanı sıra biyofilm oluşumu ve solunum epitel hücrelerine yapışmada kritik roller oynar. Bu yapışma, enfeksiyon sürecinin ilk adımını işaret eder ve sonraki kolonizasyon ve hasar aşamaları için sahneyi hazırlar (3).

2.6.1 Aljinatın ve Korum Bilişinin Virülans Üzerindeki Rolü

KF'de tipik olan mukoid fenotipin oluşumunda kritik bir bileşen olan aljinat, bağışıklık hücreleri tarafından bakteriyel temizlenmeyi engeller ve konakçının bağışıklık yanıtını etkiler. Aljinat üretimi, çevresel ipuçlarına dayanarak üretimini kontrol eden mucA geni ve ilişkili faktörler tarafından düzenlenir. Ayrıca, *P. aeruginosa*, biyofilm oluşumu ve virülans faktörü üretimi gibi grup davranışlarını

koordine etmek için korum bilişini kullanır, enfeksiyon sırasında hayatta kalmalarını ve patojenitelerini optimize eder (34).

2.6.2 Tip III Salgı Sistemi ve Klinik Etkileri

P. aeruginosa'nın en güçlü virülans mekanizmalarından biri olan Tip III salgı sistemi , konak hücrelere etki proteinlerini enjekte eder, bunların işlevlerini bozar ve hücre ölümünü tetikler. ExoS ve ExoU gibi ana etki maddeleri (3), özellikle YBÜ'ler ve yanık üniteleri gibi akut ortamlarda dokuya zarar verme ve hastalık şiddetini önemli ölçüde artırma konusunda önemli katkılarda bulunur. KF'de görülen kronik enfeksiyonlar, bu etki maddelerinin ifadesinin azalmasıyla birlikte, konakçının bağışıklık adaptasyonlarına denk gelecek şekilde adaptasyonlara yol açabilir. Bu sistem, daha şiddetli enfeksiyonlar ve artmış mortalite ile bağlantılıdır, bu da onu terapötik araştırma ve müdahale stratejileri için kritik bir hedef haline getirir.

2.7 Yaptığı Hastalıklar

P. aeruginosa enfeksiyonları, herhangi bir vücut bölümünü etkileyebilir ve sıklıkla biyofilm oluşumuyla sonuçlanır; bu da artan antibiyotik direnci nedeniyle tedaviyi zorlaştırır. Bu tür enfeksiyonlar, genellikle intravenöz hatlar, yanıklar, kanser, kistik fibroz, diyabet, kateterler, cerrahiler, travmalar ve yenidoğan bebekler gibi durumları olan hastalarda yaygındır ve bu hastaları enfeksiyonlara karşı özellikle hassas hale getirir (11,12,15,35–38).

2.7.1 Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, genetik olarak kalıtsal ve ölümcül bir hastalıktır. Kistik fibrozisli hastalar, *P. aeruginosa* ile karmaşık bir konak-parazit ilişkisi içindedir. Bu hastalıkta, transmembran regülasyon bölgesindeki mutasyonlar sonucu artan klorür iyonu salgılanması ve hücrel dehidratasyon meydana gelir. Bu durum, sürekli devam eden hücrel enflamasyona, bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofillerin artışına, interlökin-8 salgılanmasına ve azalmış mukus yapımına yol açar; bu da hava yollarının tıkanmasına ve enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar. *P. aeruginosa*, kistik fibrozisli hastalarda en sık rastlanan fırsatçı patojendir ve yaşla birlikte artan oranda alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Özellikle 26 yaş ve üzeri hastalarda bu oran %80'e kadar çıkabilir ve hastalığın ilerlemesinde kritik bir rol oynar (39). *P. aeruginosa*'nın neden olduğu progresif akciğer enfeksiyonları, bu hastalarda önemli sağlık sorunlarına yol açar.

2.7.2 Endokardit

P. aeruginosa'ya bağı endokardit, özellikle intravenöz ilaç kullananlarda doğal ve prostetik kalp kapaklarında görülür. En sık etkilenen kapak triküspit kapaktır, ancak mitral kapak, aort kapak ve mural endokardiyum da etkilenebilir. Bakteri, pili, alginat ve eksoenzim-S gibi adherans mekanizmalarıyla prostetik kapaklara yapışarak kolonizasyon ve mikrokoloniler oluşturur; bu durum, bakteriyi konak savunma mekanizmalarından ve antibiyotiklerden korur. Araştırmalar, intravenöz ilaç kullananların %90'ından fazlasında ve genel olarak Gram-negatif bakterilere bağı endokardit vakalarının %58'inde *P. aeruginosa*'nın etken olduğunu göstermiştir (40).

Triküspit kapak tutulumu genellikle subakut seyrederken, aort ve mitral kapak tutulumu akut veya fulminan seyirlidir. Hastaların çoğunda hastaneye yatış sırasında kardiyak üfürüm bulunur ve bu üfürüm tedaviye rağmen devam eder. Tanı, primer ekstrakardiyak bir enfeksiyon kaynağı olmaksızın pozitif kan kültürü ile konulabilir ve kesin tanı için histopatoloji ve kan kültürleri esastır. *P. aeruginosa* endokarditinde kötü prognoz ile ilişkilendirilen faktörler arasında 30 yaş üstü olmak, uygun antibiyotik tedavisine rağmen ateşin iki haftadan uzun sürmesi, emboli gelişimi, mural vejetasyonlar, sol kalp tutulumu ve *S. aureus*'un hematojen olarak saptanması bulunmaktadır(40).

2.7.3 Bakteriyemi

P. aeruginosa, Avrupa'da kan örneklerinden izole edilen bakteriler arasında dördüncü sırada yer alır ve nozokomiyal bakteriyemilerin %25-30'undan sorumludur, özellikle immün baskılanmış ve hematolojik malignitesi olan hastalarda yaygındır (41). Primer bakteriyemi, enfeksiyon kaynağı belirsiz olduğunda ve invaziv tıbbi işlemler sonrası gelişebilir, sekonder bakteriyemi ise çoğunlukla ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu enfeksiyonların tedavisinde ikili kombine antibiyoterapiye rifampisin eklemek faydalı olabilir. Bakteriyemiyle ilişkili mortalite oranları, hastanın durumuna bağı olarak %20 ile %70 arasında değişmektedir (42).

2.7.4 Akciğer Enfeksiyonları

P. aeruginosa, özellikle immün yetmezliği olan ve kronik akciğer hastalığı olan hastalarda YBÜ'lerde nozokomiyal pnömoninin sık nedenidir. Enfeksiyonlar, genellikle kemoterapiye bağı nötropeni sonrası aspirasyon veya bakteriyemik yayılım yoluyla ortaya çıkar. Bakteri ayrıca kistik fibroz hastalarında önemli

solunum düşüşlerine neden olan ana patojendir ve bronşiektazi ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireyleri etkileyerek kronik akciğer kolonizasyonu ve enfeksiyona neden olur (43).

2.7.5 Üriner Sistem Enfeksiyonları

P. aeruginosa'nın neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) çoğunlukla hastane kaynaklıdır ve bazıları iatrojenik niteliktedir. En yaygın predispozan faktörler arasında üriner sistem kateterizasyonu, üriner sistem girişimleri ve böbrek transplantasyonu gibi cerrahi işlemler bulunur. İnvaziv *P. aeruginosa* ÜSE salgınları, kontamine ürodinamik aletlerin kullanılmasıyla ilişkilendirilir. Üriner sistemdeki *P. aeruginosa* enfeksiyonları genellikle enfeksiyonun tekrarlaması sonucu oluşur ve tekrarlayan ÜSE, kronik prostatit, üriner sistem taş hastalıkları ve tıkanıklık yapan diğer hastalıklar gibi durumlarla komplike olabilir. Klinik bulgular dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri şeklindedir; pyelonefrit gelişen hastalarda ateş ve yan ağrısı görülebilir. Tanı, orta akım veya kateterden alınan idrar kültüründe etkenin üretilmesiyle konur. *P. aeruginosa* kaynaklı ÜSE'ler, bakteriyemilerin önemli bir kısmından sorumludur. Siprofloksasin, bu bakteriye karşı yüksek etkinliği nedeniyle yaygın olarak kullanılır, ancak *P. aeruginosa*'ya bağlı komplike ÜSE'de tedavi başarısızlığı ve relaps oranı yüksektir ve siprofloksasin dirençli suşların sayısı artmaktadır.

2.7.6 Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Deri enfeksiyonları nemli koşullarda gelişir ve yüzeysel tahrişlerden yanık yaralarındaki derin enfeksiyonlara kadar değişebilir; bu enfeksiyonlar karakteristik mavi-yeşil pigment ve meyvemsi koku ile nitelendirilir. Dinlence su kaynakları, özellikle jakuziler bakteriyi barındırır ve folikülitlere neden olur. *P. aeruginosa*, yanık hastalarında önemli ve sık rastlanan bir komplikasyondur, genellikle yanık yaralarının nemli ortamlarında gelişir. Yanık yara enfeksiyonlarında baskın Gram-negatif bakteri olarak bulunur ve sıklıkla sepsis ve artan mortalite oranları ile ilişkilendirilir. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *P. aeruginosa* tehdidi artmaktadır, çocuk yanık YBÜ'lerindeki sepsis kaynaklı ölümlerin %86'sına katkıda bulunduğu ve 1999 ile 2009 arasında bu vakaların %64'ünde etken madde olduğu bildirilmiştir.

2.7.7 Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

P. aeruginosa'nın merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, genellikle bir kulak veya sinüs gibi enfekte komşu bir alandan yayılma veya daha nadiren enfekte endokardit veya akciğerler gibi bölgelerden hematogen yayılma yoluyla meydana

gelir. Tipik belirtiler arasında ateş, baş ağrısı ve karışıklık bulunur ve hastalığın şiddeti genellikle hastanın bağışıklık durumu tarafından etkilenir.

2.7.8 Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

P. aeruginosa, özellikle kan dolaşımı enfeksiyonlarından sonra veya açık bir yaradan doğrudan kontaminasyon sonucu iskelet yapılarını enfekte edebilir. Ayak delinmeleri, damar hastalıkları veya diyabet gibi durumları olan bireylerde riskler artar. Belirtiler enfeksiyon yerine bağlı olarak değişir ancak sürekli ağrı, hareket kısıtlılığı, şişlik ve ateş içerebilir; omurilik dahilse potansiyel nörolojik sonuçlar olabilir.

2.7.9 Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Daha az tanınmasına rağmen *P. aeruginosa*, özellikle genç çocuklar ve immün yetmezliği olan yetişkinlerde gastrointestinal sistemi ciddi şekilde etkileyebilir. Belirtiler hafif huysuzluk ve kusmadan ciddi nekrotizan enterokolite kadar değişebilir ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Nötropenik hastalarda özellikle agresif olan tiflit durumları, akut karın ağrısı ve ateş ile kendini gösterir.

2.7.10 Göz Enfeksiyonları

Bağışıklık sistemi normal bireylerde *P. aeruginosa*, özellikle travma, kontakt lens kullanımı veya YBÜ ortamlarına maruz kalma sonrası keratit, skleral apse ve endoftalmit gibi ciddi göz enfeksiyonlarına neden olabilir. Enfeksiyon belirtileri arasında ağrı, kızarıklık, şişlik, görme bozukluğu ve mukozal akıntı bulunur.

2.7.11 Kulak Enfeksiyonları

P. aeruginosa çeşitli kulak enfeksiyonlarına neden olabilir, bunlar arasında yüzücü kulağı ve kronik otitis media bulunur. Daha ciddi enfeksiyonlar olan malign otitis externa, genellikle diyabetli hastalarda görülür ve osteomiyelite veya kranial sinir felçlerine ilerleyebilir, potansiyel olarak MSS enfeksiyonlarına yol açabilir. Belirtiler genellikle dokunma ile artan ağrı, kaşıntı, akıntı ve ara sıra yüz siniri felci içerir.

2.7.12 AIDS

AIDS hastalarında, özellikle hastalığın ileri evrelerinde *P. aeruginosa* enfeksiyonları giderek artmaktadır. Bu enfeksiyonlar, hastane kaynaklı olabildiği gibi toplum kaynaklı da olabilir ve sıklıkla hastanede yatış öyküsü, geçmişte antibiyotik kullanımı, nötropeni, intravenöz kateter kullanımı ve bozulmuş anatomik bariyerler gibi risk faktörleri taşır. Enfeksiyonlar genellikle CD4 düzeyi düşük olan hastalarda görülür ve fırsatçı özelliktedir. AIDS hastalarında, hem

bakteriyemik hem de bakteriyemik olmayan *P. aeruginosa* enfeksiyonları bildirilmiştir; bakteriyemik enfeksiyonlar genellikle enfekte santral venöz kateter, alt solunum yolu, deri yumuşak doku ve üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Bakteriyemik olmayan enfeksiyonlar daha çok pnömoni, sinüzit ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır ve hayatı tehdit edebilir.

AIDS ile ilişkili *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında, lipopolisakkarid antijenine karşı immün spesifik antikorların kaplama yeteneklerinde bozulma sıklıkla relaps ve rekürenslerle yol açar. Bronkopulmoner enfeksiyonlar, özellikle HIV enfeksiyonunun geç dönemlerinde, AIDS ile ilişkili *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının büyük bir kısmını oluşturur ve bu enfeksiyonlar genellikle kronikleşir veya tekrarlar. AIDS ile ilişkili *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi diğer immün yetmezlikli hastalara benzer şekilde yürütülür, ancak enfeksiyonlar sıklıkla tekrarlar ve kronikleşir, bu nedenle kontrolü zor olabilir.

2.8 Tanı ve Tedavi

P. aeruginosa enfeksiyonunun tanısı, özellikle kritik hastalarda antibiyotik tedavisine başlamadan önce uygun bölgeden kültürlerin alınmasına büyük ölçüde bağlıdır. Şüpheli enfeksiyonları olan hastalar için, hasta değerlendirmesinden bir saat içinde kan kültürleri alınması önerilir. Benzer şekilde, şüpheli idrar yolu enfeksiyonları için idrar kültürleri yapılmalı ve özellikle *P. aeruginosa*'nın yaygın bir patojen olduğu kistik fibroz (KF) hastaları dahil, balgam üretebilen hastalar için balgam kültürleri tavsiye edilir.

Laboratuvarda, *P. aeruginosa*, büyüme ortamlarındaki belirgin morfolojik özellikleri ile tanımlanır. Seçici ortamlar, örneğin setrimid içerenler, *P. aeruginosa*'yı polimikrobiyal örneklerden izole etmeye yardımcı olur. Tanımlandıktan sonra, direnç desenlerini belirlemek ve etkili antibiyotik tedavisi yönlendirmek için antimikrobiyal duyarlılık testleri yapılması kritik öneme sahiptir. Bu testler, genellikle otomatik sistemler kullanılarak yapılır ve minimum inhibitör konsantrasyonları değerlendirilir, karbapenemlere dirençli suşlar gibi dirençli suşları tespit etmeye yardımcı olur.

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) gibi nozokomiyal pnömoni vakalarında *P. aeruginosa*'nın tanısı ek zorluklar oluşturur. Amerikan Toraks Topluluğu (ATS) ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), mekanik olarak havalandırılan hastalarda kültür için endotrakeal aspirasyon önerir. Ancak, Avrupa Solunum Derneği (ERS) gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak ve distal örnekler elde etmek için

bronkoalveoler lavaj (BAL) kullanılmasını önermektedir. İnvaziv ve non-invaziv örnekleme yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar, antibiyotik kullanımı konusunda çelişkili sonuçlar göstermekte ve mortalitede anlamlı farklılıklar göstermemektedir, bu da tanı stratejisinin özel klinik bağlama göre özelleştirilmesi gerektiğini önermektedir.

Daha hızlı bir alternatif sunan hızlı tanı testleri, alt solunum yolu enfeksiyonları için çoklu gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizlerini içerir ve *P. aeruginosa*'yı birkaç saat içinde tanımlayabilir. Bu testler, iyi duyarlılık ve özgüllük sunar ve aynı zamanda diğer eş zamanlı enfeksiyonları ve bazı direnç genlerini de tespit edebilir, bu da antibiyotiklerin hızlı ve uygun şekilde uygulanmasına yardımcı olur. Ancak, bu hızlı test sonuçlarını dikkatli bir şekilde yorumlamak önemlidir, çünkü bu testler kolonizasyon ile enfeksiyon arasındaki farkı ayırt edemez, bu nedenle enfeksiyonu doğrulamak için dikkatli klinik korelasyon gereklidir.

P. aeruginosa tedavisi genellikle *Pseudomonas*'a karşı etkinliği bilinen iki antibiyotikle kombinasyon tedavisi gerektirecektir; bu uygun erken antibiyotik tedavisi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında iyileşmiş sonuçlarla ilişkilidir.

Tablo 4. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri

Durum	Tercih Edilen Tedavi	Alternatif Tedavi
Sistit	Ceftolozane-tazobactam, Ceftazidime-avibactam, imipenem/cilastatin-relebactam, cefiderocol veya tek doz aminoglikozit	Kolistin
Piyelonefrit veya alt üriner sistem enfeksiyonu	Ceftolozane-tazobactam, Ceftazidime-avibactam, imipenem/cilastatin-relebactam ve cefiderocol	Günlük bir kez aminoglikozit
İdrar yolu dışındaki enfeksiyonlar	Ceftolozane-tazobactam, Ceftazidime-avibactam veya imipenem/cilastatin-relebactam	Sefiderokol Aminoglikozid monoterapisi

Tablodaki ana tedavi ve alternatif tedavi seçenekleri, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotikleri belirtmektedir. Sistit, piyelonefrit veya cUTI (alt üriner sistem enfeksiyonu), ve idrar yolu dışındaki enfeksiyonlar için tercih edilen ve alternatif tedavi seçenekleri ayrı ayrı listelenmiştir. Özellikle, her bir durum için hangi antibiyotiklerin tercih edildiği ve hangilerinin alternatif olarak düşünülebileceği vurgulanmıştır. Bu bilgi, klinisyenlere tedavi planı oluştururken rehberlik etmek için faydalı bir kaynak sağlar (15,26).

2.9 Yönetim

Klinisyenler, özellikle solunum yetmezliği, septik şok veya yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kabulleri gibi ciddi enfeksiyonlara yol açan durumlarda, risk altındaki tüm hasta gruplarında pseudomonal enfeksiyonlar için yüksek bir şüphe seviyesi sürdürmelidir. Jakuzi folikülitleri genellikle kendi kendine çözülür; ancak bazı durumlarda antipseudomonal antibiyotikler gerekebilir. Delici yaralanmalarda, standart stafilokok ve streptokok kapsamının yanı sıra, özellikle derin bir enfeksiyonu gösteren belirtiler varsa, *Pseudomonas* için ek kapsama alınması düşünülmelidir. Tedavi, intravenöz antibiyotiklerin uzatılmış kursları ve cerrahi debridmanı gerektirebilir. Solunum yetmezliği, pnömoni, sepsis ve YBÜ bakımı gerektiren diğer sistemik enfeksiyonlar gibi durumlarda, başlangıçta *Pseudomonas* düşünülmelidir. Ampirik tedavi, özgül duyarlılık sonuçları alınana kadar yerel antibiyograma göre yönlendirilmelidir.

P. aeruginosa'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Dirençli suşların çoğalması, çoklu direnç paternlerinin varlığı ve tedavi sırasında direnç geliştirme yeteneği, bu bakterilere belirli bir tedavi uygulanmasını engellemektedir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik seçenekleri, çoklu ilaç direnci nedeniyle sınırlıdır. Antipseudomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlar, güvenilir antibakteriyel etkinlikleri nedeniyle *Pseudomonas* enfeksiyonlarında sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bu grup antibiyotikler, tedavide genellikle aminoglikozidlerle kombine edilerek kullanılmaktadır.

Septik şok veya mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği gibi ciddi durumlarda, çoklu ilaç dirençli organizmalar için risk faktörleri varsa, çift pseudomonal kapsama gerekebilir. *Pseudomonas* karşı kapsama sağlayan ajanlar arasında karbapenemler (örneğin, meropenem), sefalosporinler (örneğin,

seftazidim, sefepim), aminoglikozidler (örneğin, gentamisin, tobramisin, amikasin) ve florokinolonlar (örneğin, siprofloksasin, levofloksasin) bulunur ve bunlar genellikle kültür ve duyarlılık sonuçları beklenirken birinci basamak tedavi olarak kullanılır (44).

2.10 Çoklu İlaç Dirençli (ÇİD) Yönetimi

Ciddi ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarını tedavi etmenin temel kuralı, in vitro etkili olduğu kanıtlanmış uygun antimikrobiyal tedavinin hızlı bir şekilde başlatılmasını sağlamaktır. En iyi tedaviyi seçmek, hasta özelindeki risk faktörlerini ve yerel epidemiyolojik bağlamı detaylı bir şekilde değerlendirmeyi gerektirir. ÇİD'nin yaygın direnç mekanizmalarını anlamak, özellikle önceki *P. aeruginosa* enfeksiyonları olan hastalar için etkili ampirik tedavi stratejileri seçmede klinisyenlere rehberlik edebilir. *P. aeruginosa*'nın yüksek direnç potansiyeli nedeniyle, antibiyotik dozajını ve uygulama yöntemlerini dikkatle yönetmek önemlidir.

ÇİD *P. aeruginosa* genellikle duyarlılık beklenen en az üç antibiyotik sınıfından (penisilinler, sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozitler ve karbapenemler) en az bir antibiyotiğe duyarlı olmaması durumu olarak tanımlanır. 2018 yılında, "zor tedavi edilen" direnç kavramı önerilmiştir. Bu kılavuz belgesinde, DTR (zor tedavi edilen direnç), piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve levofloksasin gibi tüm antibiyotiklere karşı duyarlılık göstermeyen *P. aeruginosa* olarak tanımlanmıştır. *P. aeruginosa* 'nın yüksek direnç potansiyeli nedeniyle, antibiyotik dozajını ve uygulama yöntemlerini dikkatle yönetmek önemlidir (8).

ÇİD *P. aeruginosa*'ya karşı geliştirilmiş etkinliğe sahip yeni ajanların kullanılması, etkili ilaçların erken uygulanmasını sağlayarak ve potansiyel olarak daha toksik veya daha az etkili geleneksel terapilere olan bağımlılığı azaltarak hasta sonuçlarını iyileştirebilir. ÇİD *P. aeruginosa* için yeni onaylanan antibiyotiklerin çeşitli terapötik kombinasyonlarda ve monoterapi olarak etkinliği hala değerlendirilmektedir. Bu ajanlar hakkında daha fazla araştırma ve veri, klinisyenlerin karmaşık *P. aeruginosa* enfeksiyonları için en etkili tedavileri seçmelerine yardımcı olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Son yıllarda, bakterilerde antibiyotik direnci artışı ve yayılımı global bir sorun haline gelmiştir. *P. aeruginosa*, nozokomiyal enfeksiyonların % 10'undan sorumlu olup, şiddetli ve yaşamı tehdit edici enfeksiyonlara neden olmaktadır. Antibiyotik direnci nedeniyle tedavi zorluğu ve yüksek mortalite oranları bu enfeksiyonların yönetimini karmaşıktırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarına bağlı hastane enfeksiyonlarının risk faktörlerini ve mortalite oranlarını belirlemektir.

3.1 Etik Kurul

Bu çalışma; Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi 19 Mart 2024 tarihli 2024/65 Karar No'lu Etik Kurul onayı alınarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2 Materyal ve Metod

Çalışmamızda, veriler retrospektif olarak toplanmıştır. 01.01.2019 ile 01.01.2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastalar incelenmiştir. Klinik örneklerden elde edilen *P. aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık testinde en az üç antibiyotik sınıfından en az bir antibiyotiğe dirençli olanları çoklu ilaca dirençli olarak kabul edilmiştir. EUCAST kılavuzunun önerdiği antibiyotikler ve MİK sınır değerleri dikkate alınmıştır. Araştırmamızda, hastalar aşağıdaki tabloda yer alan antibiyotik kategorilerine karşı direnç değerlendirmesine dayalı olarak ÇİD enfekte ve enfekte olmayan iki gruba ayrıldı. Hastaların rutin tetkik sonuçları kaydedilmiştir. Çalışmada, çoklu ilaca dirençli ve dirençli olmayan *P. aeruginosa*'lı hastalar olarak iki gruba ayrılmış, yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve diğer risk faktörleri gibi parametreler karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerin çoklu ilaç direncine etkisi de araştırılmıştır.

Tablo 5. *P.aeruginosa'nın* antimikrobiyal kategorileri ve çoklu ilaca dirençliliği belirlemede kullanılan ajanlar.

Antimikrobiyal kategori	Antimikrobiyal ajan
Aminoglikozitler	Amikasin, Gentamisin, Tobramisin
Penisilinler	Piperasilin, Piperasilin – tazobaktam, Ticarcillin – klavulanik asit
Sefalosporinler	Seftazidim, Sefepim
Monobaktamlar	Aztreonam
Karbapenemler	İmipenem, Meropenem
Florokinolonlar	Siprofloksasin, Levofloksasin

3.3 Dahil Olma ve Dışında Tutulma Kriterleri

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1.01.2019 ve 1.01.2024 tarihleri arasında yatan ve örneklerinde *P. aeruginosa* izole edilen 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4 İstatistiksel Metod

Veriler toplandıktan sonra MedCalc yazılımı 19.0.7 demo versiyonu kullanılarak istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin ve prognostik göstergelerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığına göre parametrik ve nonparametrik testler uygulanacaktır. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca ve çeyreklikler arası genişlik ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastane hastalarında çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (ÇİD *P. aeruginosa*) enfeksiyonu olan ve olmayanlara ilişkin veri tablolarından, tablo elde edilen bulgulara göre, hastaların yaş ortalaması $65,7 \pm 18,02$ 'dir (en küçük=18, en büyük=96). Hastanedeki yatış süresi ortancası 27 (11-61) gün, yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi ortalaması ise $41,5 \pm 32,2$ gündür. Çalışmaya dahil edilen hastalardan sağ kalan kişi sayısı 50, ölen kişi sayısı ise 16 olarak belirlenmiştir. Hastaların 33 (%50) tanesi ise YBÜ'de takip edilmiştir. Ayrıca, cinsiyet dağılımı incelendiğinde, erkek hastaların sayısı 36 (%54,5), kadın hastaların sayısı 30 (%45,5) ve olarak tespit edilmiştir.

Tablo 6. Hasta cinsiyet dağılımı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	30	45,5
Erkek	36	54,5

ÇİD enfeksiyonu olan hastaların önemli bir kısmında, ÇİD enfeksiyonu olmayanlara göre daha fazla diyabetes mellitus (DM) görülmüştür (60% vs. 32,3%, $p = 0,0253$). Bu da DM ve ÇİD enfeksiyon riski veya şiddeti arasında olası bir bağlantı olduğunu önermektedir. Hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi diğer komorbiditeler açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Bu tablo, hastalar arasında çeşitli komorbiditelerin yaygınlığını listelemektedir. En yaygın komorbiditeler şunlardı: Hipertansiyon 32 hasta (%48,4) diyabetes mellitus 31 hasta (%46,9), kardiyovasküler hastalık 25 hasta (%37,8), kronik böbrek hastalığı 11 hasta (%16,6) ve KOAH 8 hasta (%12,1) takip etmektedir.

Tablo 7. Komorbiditeler

Komorbidite	Sayı(n)	Yüzde (%)
DM	31	46,9
HT	32	48,4
KOAH	8	12,1
KVH	25	37,8
KBY	11	16,6

Bu tablo, hastalar için çeşitli kan parametrelerinin ve laboratuvar bulgularının ortalama değerlerini ve aralıklarını sağlamaktadır. Bu ölçümler arasında beyaz kan hücresi sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin seviyeleri, trombosit sayısı, CRP, prokalsitonin, albümin, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, ALT ve AST bulunmaktadır. Bu değerler, hastaların genel sağlığını ve enfeksiyon ile inflamasyonun ciddiyetini değerlendirmede yardımcı olur.

Tablo 8. Hastaların kan parametreleri

WBC (K/uL)	9,3±4,3
Nötrofil (K/uL)	6,6 (4,2-9,6)
Lenfosit (K/uL)	1,37±0,76
Monosit (K/uL)	0,61±0,30
Hb (g/dL)*	10,7±2,4
Platelet (K/uL)	243,5 (193,0-290,0)
CRP (mg/L)*	56,8 (15,5-128,1)
Prokalsitonin (ng/mL)	0,35 (0,11-1,12)
Albumin (g/dL)*	32,6±8,8
Glukoz (mg/dL)	117 (99-157)
Üre (mg/dL)	46,5 (29,0-62,0)
Kreatinin (mg/dL)	0,83 (0,60-1,05)
Sodyum	139 (136-142)

ALT (U/L)	17 (10-27)
AST (U/L)	21 (15-36)

Tablo 9’de, *P. aeruginosa*’nın klinik örneklerinin farklı kültür kaynaklarından elde edilen dağılımıyla ilgilidir. İdrar, balgam, kan, yara, trakeal aspirat (TA) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi çeşitli kaynaklardan alınan örnekler incelenmiştir. Toplamda 66 örnek değerlendirilmiş olup, her bir kültür kaynağından alınan örneklerin yüzdelik dağılımı tabloda belirtilmiştir.

Tablo 9. *P.aeruginosa* klinik izolatlarının dağılımı

kültürün kaynağı	kültür sayısı	Yüzde %
İdrar	21	31.8
balgam	30	45.5
Kan	2	3.03
YARA	9	13.64
Tracheal aspirate (TA)	2	3.03
Bronkoalveolar lavaj (BAL)	2	3.03
Toplam	66	100

Çalışma, ÇİD *P. aeruginosa* ile enfekte olan (n=35) ve olmayan (n=31) olmak üzere iki gruba ayrılmış 66 hastayı analiz etmiştir. Yaş dağılımı arasında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir; ÇİD olmayan hastalar için medyan yaş 70 iken, ÇİD hastaları için 66’dır ($p = 0,5543$). ÇİD hastalarının medyan hastane kalış süresi (36 gün) ÇİD olmayan hastalara (13 gün) göre daha uzundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,0721$). Mortalite oranı ÇİD grubunda daha yüksekti; ÇİD grubunda 11 ölüm ile ÇİD olmayan grupta 5 ölüm gözlenmiştir; ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,1509$).

ÇİD grubunda invaziv mekanik ventilasyon ve trakeostomi ihtiyacı daha yüksek olmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p = 0,1186$ ve $p = 0,0753$). Bu eğilim, ÇİD enfeksiyonu olan hastalarda daha şiddetli hastalık süreçlerinin olabileceğini göstermektedir.

Tablo 10. ÇİD Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

DEĞİŞKEN		ÇİD OLMAYAN (n=31)	ÇİD P. A OLAN (n=35)	p değeri
Yaş		70 (51-80)	66,0 (60,0-72,7)	0,5543
Yatış süresi		13 (8,7-42,5)	36 (15,7-62,7)	0,0721
Mortalite	Var	5	11	0,1509
	Yok	26	24	
Cinsiyet	Kadın	12	17	0,3040
	Erkek	19	18	
DM	Var	10	21	0,0253*
	Yok	21	14	
HT	Var	12	20	0,1378
	Yok	19	15	
KOAİ	Var	4	4	0,8557
	Yok	27	31	
KVİ	Var	10	15	0,3793
	Yok	21	20	
KBY	Var	3	8	0,1547
	Yok	28	27	
Nörolojik	Var	8	16	0,0957
	Yok	23	19	
Malignite	Var	4	4	0,8557
	Yok	27	31	
Nötropeni	Var	0	0	0,6225
	Yok	31	35	
HIV	Var	0	0	0,6225
	Yok	31	35	
Osteomyelit	Var	0	4	0,0539
	Yok	31	31	

Siroz	Var	0	1	0,3466
	Yok	31	34	
Yanık	Var	0	0	0,6225
	Yok	31	35	
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	Var	10	18	0,1186
	Yok	21	17	
Trakeostomi	Var	4	11	0,0753
	Yok	27	24	
Kolostomi	Var	0	1	0,3466
	Yok	31	34	
İdrar Sondası	Var	16	24	0,1626
	Yok	15	11	
Sistostomi	Var	1	0	0,2880
	Yok	30	35	
Nefrostomi	Var	2	1	0,4875
	Yok	29	34	
N/G	Var	9	17	0,1076
	Yok	22	18	
PEG	Var	7	11	0,4241
	Yok	24	24	
CVP	Var	9	18	0,0668
	Yok	22	17	
Hemodiyaliz	Var	3	5	0,5699
	Yok	28	30	
Göğüs tüpü	Var	1	1	0,9330
	Yok	30	34	
Dren	Var	2	2	0,9010
	Yok	29	33	
Bronkoskopi	Var	3	1	0,2501
	Yok	28	34	

Kolonoskopi	Var	3	5	0,5699
	Yok	28	30	
EVD	Var	1	0	0,2880
	Yok	30	35	
ERCP	Var	0	0	0,6225
	Yok	31	35	
Operasyon Geçmişi	Var	14	9	0,1005
	Yok	17	26	
Acil Operasyon Geçmişi	Var	5	2	0,1735
	Yok	26	33	

Gruplar arasında birkaç laboratuvar parametresinde önemli farklar not edilmiştir. ÇİD hastaları, daha şiddetli hastalık veya daha kötü beslenme durumunu gösteren daha düşük ortalama hemoglobin (10,1 g/dL vs. 11,3 g/dL, $p = 0,0475$) ve albümin seviyelerine (2.74 g/dL vs. 3.18 g/dL, $p = 0.0001$) sahiptir. ÇİD grubunda yükselmiş kreatinin seviyeleri (2,25 mg/dL vs. 1,48 mg/dL, $p = 0,0009$), daha büyük böbrek bozulmasını önermektedir. Ayrıca, ÇİD hastaları, daha yüksek Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ve daha düşük fibrinojen seviyeleri ile kanıtlanan değişmiş koagülasyon profillerine sahiptir (sırasıyla $p = 0,0026$ ve $p = 0,0011$). Üre seviyeleri (117.5 mg/dL vs. 91.0 mg/dL, $p = 0.0096$) ve laktat seviyeleri (2.4 mmol/L vs. 1.74 mmol/L, $p = 0.0310$) de anlamlı farklılıklar göstermiştir.

Tablo 11. ÇİD enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulguları

DEĞİŞKEN*	ÇİD OLMAYAN (n=31)	ÇİD OLAN (n=35)	p değeri
WBC	8,87±3,78	9,76±4,81	0,4117
Nötrofil	5,6 (4,3-8,7)	7,9 (3,9-9,7)	0,8623
Lenfosit	1,27±0,80	1,46±0,72	0,3058
Monosit	0,60±0,33	0,62±0,27	0,7926
Hemoglobin	11,3±2,4	10,1±2,3	0,0475*
Platelet	207,0 (152,5-271,2)	218,5 (126,0-291,0)	0,9331
MPV	11,2 (10,5-11,6)	10,9 (10,4-11,6)	0,3916
PDW	13,70(12,07-16,40)	13,00 (11,60-14,80)	0,4551
LDH	371,0 (294,5-512,0)	462,0 (317,0-663,0)	0,0470
CRP	158,05±96,84	136,74±93,18	0,2316

Prokalsitonin	1,70 (0,26-26,64)	1,67 (0,61-5,75)	0,8142
Albumin	3,18±0,57	2,74±0,57	0,0001*
INR	1,3 (1,1-1,5)	1,5 (1,2-2,1)	0,0026*
Fibrinojen	569,9±182,6	444,2±219,2	0,0011*
D-dimer	4,12 (1,73-7,88)	5,14 (2,37-13,95)	0,0512
Ferritin	422,5 (143,4-1065,0)	450,9 (153,5-1038,9)	0,8336
Troponin	100,9 (37,7-353,0)	106,6 (33,5-300,5)	0,8404
Glukoz	143,0(107,2-214,0)	130,0 (89,0-195,0)	0,2942
Üre	91,0 (54,5-133,7)	117,5 (71,0-176,0)	0,0096*
Kreatinin	1,48 (0,88-2,03)	2,25 (1,49-3,76)	0,0009*
ALT	21,0 (12,7-44,7)	21,0 (14,0-38,0)	0,7077
AST	36,0 (21,7-60,2)	40,5 (29,0-85,0)	0,1153
Laktat	1,74 (1,12-2,84)	2,4 (1,48- 4,59)	0,0310*

Bu çalışmada hastanede yatan hastalarda ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonu ile çeşitli klinik sonuçlar arasındaki karmaşık etkileşimi vurgulamaktadır. Ana bulgular arasında ÇİD enfeksiyonu ile diyabet mellitus arasındaki ilişki, beslenme durumu ve organ işlevini gösteren ana laboratuvar belirteçlerinde önemli değişiklikler ve invaziv tıbbi müdahalelere olan ihtiyacın artan bir eğilimi bulunmaktadır. Bu içgörüler, ÇİD *P. aeruginosa* ile enfekte olan veya risk altında olan hastalar için hedeflenmiş klinik yönetim ve artırılmış gözetim önlemlerinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

5. TARTIŞMA

Hastanelerde ve sağlık bakım kuruluşlarında, çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* halen bir tehdit oluşturmaktadır, çünkü bu bakteriler mevcut antibiyotiklere karşı dirençlerini arttırmaktadır ve sağlık personeli ile hastalar için bir yük haline gelmektedir. Bu bakterilerin hastadan hastaya ve bölümden bölüme yayılmasının artması, uyum sağlama yetenekleri ve sahip oldukları virülans faktörleri nedeniyle sağlık uzmanları için dünya çapında bir tehdit oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, hastanenin çeşitli birimlerinde tedavi gören 66 hasta üzerinde *P. aeruginosa* bakterisinin izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Hastalardan alınan örnekler arasında yara, solunum sistemi, idrar ve kan örnekleri yer almaktadır ve bu, önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bulgularımıza göre, balgam örneği 30 (% 45,5) ile en yaygın örnek tipi olarak belirlenmiştir, bunu 21 (% 31,8) ile idrar örneği takip etmektedir.

Çalışmanın bulguları, ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonu ile çeşitli klinik faktörler arasındaki ilişkileri incelemiştir. Bulgulara göre, ÇİD enfeksiyonu ile diyabet mellitus (DM) arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p=0,0253$). Ayrıca, laboratuvar bulguları incelendiğinde, ÇİD hastalarının daha düşük hemoglobin ($p=0,0475$) ve albümin ($p=0,0001$) seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, ÇİD enfeksiyonu olan hastalarda kreatinin seviyelerinin daha yüksek ($p=0,0009$), INR değerlerinin daha yüksek ($p=0,0026$) ve fibrinojen seviyelerinin daha düşük ($p=0,0011$) olduğu gözlemlenmiştir. Üre ($p=0,0096$) ve laktat ($p=0,0310$) düzeyleri de anlamlı farklılıklar göstermiştir. Bu bulgular, ÇİD *P. aeruginosa* ile enfekte olan hastaların klinik yönetiminde önemli değişikliklerin ve artırılmış gözetim önlemlerinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Gelecek tabloda, ÇİD ile enfekte olan ve olmayan hastalar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark olan değişkenlerin özetini içermekte, ardından ilgili göstergeler tartışılmaktadır.

Tablo 12. ÇİD ile enfekte olan ve olmayan hastalardaki istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan değişkenler

Değişken	ÇİD Enfekte Olmayan (n=31)	ÇİD Enfekte (n=35)	p-değeri
Diyabetes Mellitus (DM)	10	21	0,0253
Hemoglobin (g/dL)	11,3 ± 2,4	10,1 ± 2,3	0,0475
Albumin (g/dL)	3,18 ± 0,57	2,74 ± 0,57	0,0001
Kreatinin (mg/dL)	1,48 (0,88-2,03)	2,25 (1,49-3,76)	0,0009
INR	1,3 (1,1-1,5)	1,5 (1,2-2,1)	0,0026
Fibrinojen	569,9 ± 182,6	444,2 ± 219,2	0,0011
Üre	91,0 (54,5-133,7)	117,5 (71,0-176,0)	0,0096
Laktat	1,74 (1,12-2,84)	2,4 (1,48- 4,59)	0,0310

İstatistiksel analizlerin başında p değeri 0.05'ten küçük olan herhangi bir ölçümün istatistiksel olarak anlamlı kabul edileceğini belirttiğimiz için, yukarıdaki tabloda yer alan ölçümler ÇİD *P. aeruginosa* ile ilişkili risk faktörleriyle ilişkilendirilebilir.

DM, bağışıklık sistemini zayıflatarak enfeksiyonlara yatkınlığı artırır ve bu nedenle, ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonu riskini diğer ölçümlerden daha belirgin bir şekilde artırabilir. Hemoglobin düzeylerinin düşüklüğü anemiye işaret eder ve bu durum enfeksiyon riskini artırabilir. Düşük albumin düzeyleri beslenme yetersizliği veya kronik hastalıklarla ilişkilidir. Yüksek kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyon bozukluğuna işaret eder. Yüksek INR değerleri, kanın pıhtılaşma yeteneğinin azaldığını gösterir ve bu durum enfeksiyonlara karşı savunmasızlığı artırabilir. Düşük fibrinojen düzeyleri, inflamatuvar yanıtın bozulduğunu gösterir. Ayrıca, üre ve laktat düzeylerinin de önemli farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, DM, ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Referans değerlerle kıyaslandığında, hemoglobin, albumin, kreatinin, INR ve fibrinojen düzeylerinde

görülen değişiklikler, bireysel sağlık durumları, kronik hastalıklar ve bağışıklık sisteminin durumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu sonuçlar, ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının klinik yönetiminde dikkate alınması gereken önemli unsurları vurgulamaktadır.

Aloush ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında (45) ÇİD *P. aeruginosa*'nın en yaygın izole edildiği yerler yara (%39), solunum yolu (%22) ve idrar yolu (%18) olarak bildirilmişken, bizim çalışmamızda en yaygın izole edilen yerler balgam (%45.5), idrar (%31.8) ve yara (%13.64) olmuştur. Ayrıca, kan izolatları Aloush'un çalışmasında %8.5 oranında iken, bizim çalışmamızda bu oran % 3.03'tür. Trakeal aspirat (TA) ve bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleri ise her iki çalışmada da düşük oranlarda izole edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda izole edilen başka etkenler de vardır, ancak ÇİD *P. aeruginosa* açıkça ölüm vakalarıyla ilişkiliydi.

Cao ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında (46), ÇİD *P. aeruginosa* vakaların çoğunun, daha savunmasız oldukları düşünüldüğü için yoğun bakımda kalan veya mekanik ventilasyona tabi tutulan yaşlı hastalar arasında olduğu fark edilmiştir. Ayrıca ÇİD *P. aeruginosa* izolasyonundan 15 gün önce; florokinolon, imipenem veya meropenem tedavilerinin alınmış olduğunu belirtmektedirler ve *P. aeruginosa*'nın çoklu ilaç direnci gelişimine antibakteriyel tedavilerin kullanımının katkıda bulunduğunu vurgulamaktadırlar. ÇİD *P. aeruginosa* saptanan hastaların istatistiksel olarak daha yüksek oranda imipenem veya meropenem antibiyotiklerine maruz kaldıklarını ifade etmişlerdir.

Defez ve arkadaşlarının çalışmasında (47) ayrıca idrar kateterizasyonu ve nazogastrik beslenmenin ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonu için önemli risk faktörleri olarak kabul edildiği vurgulanmıştır. Ayrıca son 6 aylık dönemde hastanede kalış öyküsünün de önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Babich ve arkadaşlarının çalışmasında (48) hastane kaynaklı *P. aeruginosa* bakteriyemisine bağlı 30 günlük mortalite oranı % 20-40 olarak bildirilmiştir ve *P. aeruginosa* bakteriyemisine bağlı kısa dönem mortalite için risk faktörleri yaş, eşlik eden hastalıklar, fonksiyonel kapasitede bozulma, immünsüpresyon, nötropeni, klinik tablonun şiddeti, uygunsuz veya gecikmiş ampirik antibiyotik tedavisi ve pulmoner veya bilinmeyen bir enfeksiyon kaynağı olarak tanımlanmıştır. Çalışmalarındaki hastaların ortalama yaşı 67 idi ve bu da bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasına yakındır. Bununla birlikte hastaların çoğunluğu kadın iken bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğu erkekti.

Nakamura ve arkadaşlarının makalesinde (49) çalışmamıza benzer şekilde, onlar da DM'nin önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Sadece bu değil aynı zamanda ÇİD *P. aeruginosa*'lı hastalarda önceki ameliyatların ve MSS koşullarının önemli olduğunu ve antimikrobiyal tedavinin de bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Benzer çalışmalarda antibiyotik direnç oranlarının farklılık göstermesi, coğrafi ve demografik değişkenlikler, hastane florası, kullanılan antibiyotikler ve hastaneye yatan hasta profilleri gibi faktörlere bağlıdır. Ancak genel bir eğilim olarak, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında direnç oranlarının sürekli arttığı gözlemlenmektedir. Bu nedenle, her hastanenin belirli aralıklarla kendi antibiyotik duyarlılık profillerini çıkarması ve bu sonuçlara dayalı tedavi protokolleri oluşturması gerekmektedir (50). Antipsödomonal antibiyotiklerin kullanımı, ciddi psödomonal enfeksiyonlarla sınırlı olmalıdır. Artan dirençli suşların antibiyotik profilleri, rutin duyarlılık testleri ile değerlendirilmeyip, bu suşlara yönelik fenotipik ve genotipik direnç paternlerinin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca vakaların ve hassasiyetin değerlendirilmesinde hastanede kalış süresinin de önemli bir faktör olarak değerlendirildiğini de belirtmekte fayda vardır.

Mortalite oranı ÇİD grubunda daha yüksekti; ÇİD grubunda 11 ölüm ile ÇİD olmayan grupta 5 ölüm gözlenmiştir; ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.1509$). İstatiksel olarak anlamlı fark çıkmamasının vaka sayımızın az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut çalışmamızın sonuçları ve önceki çalışmalar temelinde, çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu riskinin hem hastanede yatan hastalar hem de sağlık çalışanları için önemli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle enfeksiyonun yayılmasının ve bir hastadan diğerine bulaşmasının önlenmesi büyük önem taşımaktadır, çünkü *P. aeruginosa* hastane enfeksiyonlarının başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilir ve ÇİD suşlar yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilidir.

Bu nedenle, mevcut antibiyotiklerin kötüye kullanımının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğine dikkat çekmek önemlidir. Mevcut seçeneklere karşı direnç kazandığı için bu bakterilere karşı yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekmektedir. Yeni ve etkili ilaçların keşfi ve bunların başarılarının kanıtlanması, daha iyi kullanım yöntemlerinin çalışılması zorunludur. Doktorların uygun dozlara ve özellikle bu enfeksiyona daha önce maruz kalan hastalar için en uygun tedaviyi seçmelerine özen göstermeleri gerekmektedir.

Ayrıca, tüm sağlık kurumlarının enfeksiyon kontrol önlemlerini alması ve bunlara uyması gerekliliği vurgulanmalıdır, çünkü bu, şu anda mevcut olan tedavilerin etkinliğini sürdürmek için çok önemli bir adımdır.

Çalışmamızda, çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda DM, anemi, hipoalbüminemi, fibrinojen düşüklüğü, kreatinin ve INR yüksekliği risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu risk faktörlerini taşıyan hastalarda ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonu açısından daha dikkatli olunmalıdır. *P. aeruginosa* tedavisinde öneriler şunlardır:

1. Her hastanenin kendi antibiyotik duyarlılık sonuçlarını düzenli aralıklarla çıkarması ve bu sonuçlara göre tedavi protokolleri oluşturması.
2. Antipsödomonal antibiyotiklerin sadece ciddi psödomonal enfeksiyonlar için kullanılması.
3. Artan dirençli suşların antibiyotik profillerinin rutin duyarlılık testleri ile değerlendirilmesi.
4. Dirençli suşlar için fenotipik ve genotipik direnç paternlerinin araştırılması.
5. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanması.
6. Antibiyotik kullanımının dikkatlice izlenmesi ve gereksiz kullanımın önlenmesi.

7. Hasta izolasyonunun sağlanması ve yayılımın önlenmesi için uygun önlemlerin alınması.
8. Enfekte ve kolonize hastalar arasında ayırım yapılması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi.
9. Multidisipliner bir yaklaşımla hasta yönetimi ve tedavisinin yapılması.
10. Yeni antibiyotiklerin ve tedavi yöntemlerinin araştırılması ve geliştirilmesi.



7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Sönmez A, Barçın ÖZTÜRK Ş, ABACIGİL Arş Gör Aydın Adnan Menderes Üniversitesi F, Fakültesi T, Sağlığı HA, Doç Aydın Adnan Menderes Üniversitesi T, et al. Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Epidemiyolojisi ve Sürveyansı Health Care Related Infection Epidemiology and Surveillance [Internet]. Vol. 4, Hemşirelik Bilimi Dergisi 2021.
2. Kenrad E., Nelson. Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice. In: Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice. 2014.
3. Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: An Update. Drugs 2021 81:18 [Internet]. 2021 Nov 7 [cited 2024 Jun 2];81(18):2117–31.
4. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 2];32(4).
5. Porras-Gómez M, Vega-Baudrit J, Núñez-Corrales S. Overview of Multidrug-Resistant &Pseudomonas aeruginosa& and Novel Therapeutic Approaches. J Biomater Nanobiotechnol. 2012;03(04):519–27.
6. Sindeldecker D, Stoodley P. The many antibiotic resistance and tolerance strategies of Pseudomonas aeruginosa. Biofilm. 2021 Dec 1;3.
7. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: A systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2018 Jul 4;7(1).
8. Karruli A, Catalini C, D'Amore C, Foglia F, Mari F, Harxhi A, et al. Evidence-Based Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: A Critical Reappraisal. Vol. 12, Antibiotics. MDPI; 2023.
9. Sid Ahmed MA, Hassan AAI, Abu Jarir S, Abdel Hadi H, Bansal D, Abdul Wahab A, et al. Emergence of Multidrug- and Pandrug- Resistant Pseudomonas aeruginosa from Five Hospitals in Qatar. Infection Prevention in Practice. 2019 Dec 1;1(3–4).
10. Diggle SP, Whiteley M. Microbe profile: Pseudomonas aeruginosa: Opportunistic pathogen and lab rat. Microbiology (United Kingdom). 2020;166(1):30–3.
11. Gellatly SL, Hancock REW. Pseudomonas aeruginosa: New insights into pathogenesis and host defenses. Pathog Dis. 2013;67(3):159–73.
12. Alhazmi A. Pseudomonas aeruginosa – Pathogenesis and Pathogenic Mechanisms. Int J Biol. 2015 Feb 4;7(2).
13. Bao Vy Tran N, Minh Truong Q, Que Anh Nguyen L, My Huong Nguyen N, Hung Tran Q, Tuyet Phuong Dinh T, et al. Title: Prevalence and risk factors of Pseudomonas aeruginosa colonization Short title: Pseudomonas aeruginosa colonization in humans.

14. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 2];7:212527.
15. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. Vol. 67, *Drugs*. 2007.
16. LaBauve AE, Wargo MJ. Growth and laboratory maintenance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Protoc Microbiol*. 2012 May;(SUPPL.25).
17. El-Fouly MZ, Sharaf AM, Shahin AAM, El-Bialy HA, Omara AMA. Biosynthesis of pyocyanin pigment by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Radiat Res Appl Sci*. 2015 Jan;8(1):36–48.
18. Wisplinghoff H, Seifert H, Steven M. GUIDE TO INFECTION CONTROL IN THE HEALTHCARE SETTING *Pseudomonas aeruginosa*.
19. Moore NM. Epidemiology and Pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* Infections [Internet]. Vol. 24, *CLINICAL LABORATORY SCIENCE*. 2011.
20. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. 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.
21. Bhardwaj S, Bhatia S, Singh S, Franco F. Growing emergence of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and attenuation of its virulence using quorum sensing inhibitors: A critical review. Vol. 24, *Iranian Journal of Basic Medical Sciences. Mashhad University of Medical Sciences*; 2021. p. 699–719.
22. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Vol. 37, *Biotechnology Advances*. Elsevier Inc.; 2019. p. 177–92.
23. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Kudva IT, Zhang Q, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 Mar 25;4(2).
24. Henrichfreise B, Wiegand I, Pfister W, Wiedemann B. Resistance mechanisms of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from Germany and correlation with hypermutation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Nov;51(11):4062–70.
25. Chang Q, Wu C, Lin C, Li P, Zhang K, Xu L, et al. The Structure of ampG Gene in *Pseudomonas aeruginosa* and Its Effect on Drug Resistance. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2018;2018.
26. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2023 Jul 18 [cited 2024 Jun 2].
27. Sandoval-Motta S, Aldana M. Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. *WIREs Systems Biology and Medicine*. 2016 May 21;8(3):253–67.
28. Liao C, Huang X, Wang Q, Yao D, Lu W. Virulence Factors of *Pseudomonas Aeruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 6;12.

29. Prince A. Adhesins and receptors of *Pseudomonas aeruginosa* associated with infection of the respiratory tract. *Microb Pathog*. 1992 Oct;13(4):251–60.
30. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jun 25;7(1):199.
31. Tuon FF, Dantas LR, Suss PH, Tasca Ribeiro VS. Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm: A Review. *Pathogens*. 2022 Feb 27;11(3):300.
32. Ghsssein G, Ezzeddine Z. A Review of *Pseudomonas aeruginosa* Metallophores: Pyoverdine, Pyochelin and Pseudopaline. *Biology (Basel)*. 2022 Nov 25;11(12):1711.
33. Foulkes DM, McLean K, Haneef AS, Fernig DG, Winstanley C, Berry N, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Toxin ExoU as a Therapeutic Target in the Treatment of Bacterial Infections. *Microorganisms*. 2019 Dec 16;7(12):707.
34. Boucher JC, Yu H, Mudd MH, Deretic V. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: characterization of muc mutations in clinical isolates and analysis of clearance in a mouse model of respiratory infection. *Infect Immun*. 1997 Sep;65(9):3838–46.
35. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* [Internet].
36. M Dali AL. D CLE ÜN VERS TES TIP FAKÜLTES ENFEKS YON HASTALIKLARI ve KL N K M KROB YOLOJ HASTANE KAYNAKLI ÇOKLU ANT B YOT E D RENÇL PSEUDOMONAS AERUG NOSA ENFEKS YONLARINDA R SK FAKTÖRLER ARA TIRMASI.
37. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, Kim JM, Lee K. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;80(2):130–5.
38. Kunz Coyne AJ, El Ghali A, Holger D, Rebold N, Rybak MJ. Therapeutic Strategies for Emerging Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Vol. 11, *Infectious Diseases and Therapy*. Adis; 2022. p. 661–82.
39. Coverstone AM, Ferkol TW. Early Diagnosis and Intervention in Cystic Fibrosis: Imagining the Unimaginable. *Front Pediatr*. 2021 Jan 11;8.
40. Frontera JA, Gradon JD. Right-Side Endocarditis in Injection Drug Users: Review of Proposed Mechanisms of Pathogenesis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000 Feb 1;30(2):374–9.
41. ÇEKEN N, DURAN H, KULA ATİK T. Distribution of gram negative bacteria isolated from blood culture and antibiotic resistance rates. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*. 2022;79(3):451–60.
42. Kang C, Kim S, Kim H, Park S, Choe Y, Oh M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome. *Clinical Infectious Diseases*. 2003 Sep 15;37(6):745–51.
43. El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 Aug 1;64(2):229–38.
44. Wilson MG, Pandey S. *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Pseudomonas aeruginosa*. 2024.

45. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan;50(1):43–8.
46. Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Journal of Hospital Infection*. 2004 Jun;57(2):112–8.
47. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daurès JP, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *Journal of Hospital Infection*. 2004 Jul;57(3):209–16.
48. Babich T, Naucier P, Valik JK, Giske CG, Benito N, Cardona R, et al. Risk factors for mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a retrospective multicentre study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 1;55(2).
49. Nakamura A, Miyake K, Misawa S, Kuno Y, Horii T, Kondo S, et al. Meropenem as predictive risk factor for isolation of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Hospital Infection*. 2013 Feb;83(2):153–5.
50. Er H, Şen M, Altındış M. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Pseudomonas Aeruginosa*’larda antibiyotik direnci. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2015;6(3).