



Çok İlaça Dirençli *Providencia rettgeri* Suşlarında Karbapenemaz Direnç Genlerinin Araştırılması

Hadiye Demirbakan¹, İpek Koçer¹, Özlem Koyuncu Özyurt², Cemile Aylin Erman Daloğlu³

1 SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Antalya, Türkiye

Geliş: 27.09.2022; Revizyon: 05.01.2023; Kabul Tarihi: 09.01.2023

Öz

Giriş ve Amaç: Dirençli bakteriyel patojenler, hem toplum hem de sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedenidir. *Providencia* cinsi, *Enterobacterales* takımı içerisinde yer alan, daha çok üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan Gram negatif basildir. *Providencia rettgeri* (*P. rettgeri*)'nin özellikle son zamanlarda yoğun bakımda yatan hastalarda kataterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonları etkeni olduğu bilinmektedir. Diğer dirençli bakterilerde de olduğu gibi *Providencia* türlerinin neden olduğu hastane enfeksiyonlarının yayılmasından daha çok sağlık personelinin enfeksiyon kontrol önlemlerine uymaması sorumlu tutulmaktadır.

Yöntemler: Çalışmamızda, hastanemizde Kasım 2017-Kasım 2021 tarihleri arasında 11 (%50)'i erkek, 11 (%50)'i kadın yatan hasta idrar kültür örneklerinden izole edilen, çok ilaca dirençli toplam 22

P. rettgeri suşu incelendi. Direnç genlerinin varlığı açısından bakteriler modifiye karbapenem inaktivasyon metodu (mCIM), BD Phoenix CPO saptama kiti (BD, USA) ve konvansiyonel PCR ile değerlendirildi.

Bulgular: mCIM testi ile 18 (%81,8) suş pozitif, üç (%13,6) suş negatif, bir (%4,6) suş ise belirsiz bulundu. BD Phoenix CPO saptama kiti ile suşların tamamı "B sınıfı karbapenemaz üreticisi" olarak tespit edildi. Konvansiyonel PCR ile ise suşların hiçbirinde OXA-48, IMP, VIM ve KPC genlerinde pozitiflik bulunmazken, tamamında blaNDM-1 geni pozitif saptandı.

Sonuç: NDM, sınıf B karbapenemazlar içerisinde olup, *Enterobacterales* takımında sık görülür. *P. rettgeri*'nin son zamanlarda New Delhi Metallo-Beta-Laktamaz-1 (NDM-1) yayılımında anahtar organizma olduğu kabul edilmektedir. Hastanelerde pek çok antibakteriyele karşı plazmid ile aktarılabilen direnç genlerine sahip bu bakterinin yayılımının kontrol altına alınması oldukça önemlidir. Çalışmamız hastanemizde de bu suşların izlenmesinin ve yayılımının engellenmesi için gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasının gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Çok ilaca dirençli, *Providencia rettgeri*, metallo beta laktamaz, blaNDM

DOI: 10.5798/dicletip.1267126

Yazışma Adresi / Correspondence: Hadiye Demirbakan, Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İncilipınar mah, Gazi Muhtarpaşa Bulv, 27090, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye e-mail: hadiye.demirbakan@sanko.edu.tr

Investigation of Carbapenemase Resistance Genes in Multidrug-Resistant *Providencia rettgeri* Strains

Abstract

Objectives: Resistant bacterial pathogens are important causes of both community and healthcare associated infections. *Providencia* genus are Gram-negative bacilli in the *Enterobacteriales* order, which mostly cause urinary tract infections. *P. rettgeri* is known to be a causative agent of catheter-related urinary system infections, especially in patients hospitalized in the intensive care unit recently. As with other resistant bacteria, the spread of hospital infections caused by *Providencia* species is mostly blamed on the failure of healthcare personnel to comply with infection control measures.

Methods: In our study, a total of 22 multi-drug resistant *P. rettgeri* strains isolated from urine culture samples of 11 (50%) male and 11 (50%) female inpatients in our hospital between November 2017 and November 2021 were examined. Bacteria were evaluated for the presence of resistance genes by the mCIM, the BD Phoenix CPO detect panel, and conventional PCR.

Results: By mCIM test, 18 (81.8%) strains were positive, three (13.6%) strains were negative, and one (4.6%) strain was indeterminate. All strains were identified as "class B carbapenemase producer" with the BD Phoenix CPO detection kit. With conventional PCR, OXA-48, IMP, VIM and KPC genes were not found to be positive in any of the strains, while all of the strains were found to be positive for the *bla*NDM gene.

Conclusion: NDM is among class B carbapenemases and is common in the *Enterobacteriales* family. *P. rettgeri* has recently been recognized as the key organism in the spread of NDM-1. It is very important to control the spread of this bacteria, which has resistance genes that can be transferred with plasmids against many antibacterials in hospitals. Our study shows that it is necessary to follow these strains in our hospital and take necessary infection control measures to prevent their spread.

Keywords: Multi drug resistance, *Providencia rettgeri*, metallo beta lactamase, *bla*NDM.

GİRİŞ

Dirençli bakteriyel patojenler, hem halk hem de sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedenidir. Bu patojenler sıklıkla solunum sistemi, idrar yolu, kan dolaşımı ve ameliyat sonrası yara yeri enfeksiyonu olarak karşımıza çıkarlar¹. Çok ilaca dirençli bakterilerden birisi olan *Providencia* cinsinin de neden olduğu nadir fırsatçı mikrobiyal enfeksiyonlardaki artış dünya genelinde endişe vericidir¹.

Providencia cinsi, *Enterobacteriales* takımı içerisinde yer alan, daha çok üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan Gram negatif basildir³. *Providencia rettgeri* (*P. rettgeri*), Rettger tarafından (1909) tavuklarda görülen kolera benzeri epidemiyi sonrasında keşfedilmiş ilk *Providencia* türüdür². *Providencia* cinsi içerisinde, *P. rettgeri* ile beraber, *P. alcalifaciens*, *P. stuartii*, *P. rustigianii* ve *P. heimbachae* olmak üzere toplam beş tür bulunur^{2,3}. *P. alcalifaciens*,

P. rettgeri ve *P. stuartii* en yaygın klinik izolatlarıdır²⁻⁴. Bu üç tür, patojenite, antibiyotik direnci ve çevresel adaptasyon açısından farklılık gösterir⁴. Ayrıca *P. rettgeri* ve *P. stuartii* yaygın olarak su, toprak ve hayvanlarda bulunur. Normal gastrointestinal sistemin de üyesidirler. Hastanede yatan hastalarda ve bakımevlerindeki yaşlılarda fırsatçı patojen olarak bilinirler^{3,5}.

Providencia cinsi bakteriler besiyerinde laktoz negatif koloniler oluştururlar. Metil kırmızısı, fenil pürivik asit ve fenilalanin deaminaz pozitif; lizin dekarboksilaz, ornitin dekarboksilaz ve arginin dihidrolaz negatiftirler². *P. rettgeri* hızlı ve bol üreaz oluşturmasıyla diğer türlerden ayrılır^{2,3}. Kalıcı üriner kataterli ve özellikle immun yetmezlikli hastalarda, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi, deri enfeksiyonları, gastroenterit ve yara enfeksiyonlarına neden

olduğu bilinir⁴⁻⁶. *P. stuartii* ve *P. rettgeri* ayrıca kalıcı idrar sondasının mor rengi ile karakterize edilen “mor idrar torbası sendromu”nun nedeni mikroorganizmalardır^{5,7}. Bu bakterilerle meydana gelen hastane enfeksiyonlarının yayılmasından daha çok sağlık personelinin enfeksiyon kontrol önlemlerine uymaması sorumlu tutulmaktadır².

Providencia türleri sıklıkla karbapenemlere, amikasin, aztreonam, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlıdır. Genellikle gentamisin, tobramisin, aminopenisilinlere ve birinci kuşak sefalosporinlere dirençlidirler. Antimikrobiyal tedavide alternatif olarak siprofloksasin ve kotrimoksazol seçilebilir². *P. stuartii* ve *P. rettgeri* indüklenebilir AmpC beta-laktamaz üretebilir^{3,6}. Bunların dışında sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olan *Providencia* türlerinde, genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) ve metallo-beta-laktamazlar gibi plazmid aracılı direnç mekanizmalarının da olduğu bilinmektedir^{3,8}. *Providencia* türlerinde karbapenem direncinin acilen ve yakından takip edilmesi gerekir. Çünkü karbapenem dirençli suşların tedavisinde kullandığımız antibiyotiklerden olan tigesiklin ve polimiksine bu bakteriler intrensek dirençlidirler^{3,4}.

New Delhi Metallo-Beta-Laktamaz-1 (NDM-1), sınıf B karbapenemazlar içerisinde olup, *Enterobacterales*'de sık görülmekle beraber, giderek artan oranlarda saptandığı bildirilmektedir³. NDM-1 üreten izolatlarda blaNDM geni kolayca transfer edilebilir ve dünya çapında halk sağlığını tehdit edebilir⁶. Çok ilaca direnci olan *Providencia* türlerinde karbapenemlere direncin, NDM-1 aracılı karbapenemaz ile ilişkili olduğu düşünülmekte, son zamanlarda *P. rettgeri*, NDM-1 yayılımında anahtar organizma olarak kabul edilmektedir^{6,9}. Bu nedenle bu organizmanın yayılımının zamanında kontrol altına alınması gerekir.

Çalışmamızda, Kasım 2017-Kasım 2021 tarihleri arasında Sanko Üniversitesi Hastanesi

Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü'ne gönderilen idrar örneklerinden izole edilen ve otomatize sistem ile çok ilaca dirençli saptanan *P. rettgeri* suşlarında direnç mekanizmalarına neden olan genlerin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Sanko Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.09.2018 tarih ve 2018/09 karar no:3 ile izin alınmıştır.

Çalışma Grubu

Kasım 2017-Kasım 2021 tarihleri arasında Sanko Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar kültür örneklerinden izole edilen ve otomatize sistem ile çok ilaca direnci saptanan toplam 22 *P. rettgeri* suşu çalışmaya alındı. Tüm suşlar karbapenemaz direnç genlerinin varlığı açısından mCIM, BD Phoenix CPO detect paneli ve konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile incelendi.

Laboratuvar Çalışmaları

Bakterilerin Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Rutin bakteri kültürü için uygun transport koşullarında laboratuvara gönderilen idrar örnekleri, %5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye) ve MacConkey agar (RTA, Türkiye) besiyerlerine ekilerek 35-37°C'de 18-24 saat aerobik koşullarda inkübe edildi. Katalaz, oksidaz ve üreaz testleri pozitif, Gram boyama ile negatif basil olarak saptanan koloniler otomatize bakteri tanımlama-antibiyogram sistemi Phoenix M50 (BD, USA) ile tanımlandı ve antibiyogramları yapıldı. Otomatize sistem ile çok ilaca dirençli saptanan tüm *P. rettgeri* suşları çalışmaya alındı.

BD Phoenix CPO Detect Paneli

CPO saptama paneli NMIC-505 kiti ile (BD, USA), her izolat için ID Broth Tube (Cat No 246001)

kullanılarak, 0,5-0,6 McFarland bakteri süspansiyonu hazırlandı. ID kısım için, AST Broth tüpüne (Cat No 246003, 8 ml) bir damla AST indikatörü damlatıldı. Hazırlanan ID Broth tüpünden 25 µL eklendi, alt üst edilerek karıştırıldı. Karışımın 3,5 ml'si pipet ile atılarak, kalanı ID kısma eklendi. AST kısım için, AST Broth tüpüne (Cat No 246003, 8 ml) bir damla AST indikatörü ve hazırlanan ID Broth tüpünden 25 µL eklendi ve alt üst edilerek karıştırıldı. Karışımın tamamı AST kısmına döküldükten sonra BD Phoenix otomatize sistem cihazına yerleştirildi. Phoenix sistemi CPO test sonucunu "karbapenemaz üreticisi", "A sınıfı karbapenemaz üreticisi", "B sınıfı karbapenemaz üreticisi" veya "D sınıfı karbapenemaz üreticisi" olarak okur. CPO sınıflandırması açısından sistem tarafından "karbapenemaz üreticisi" şeklinde okunan sonuçlar "sınıflandırılmamış" olarak kabul edilir.

mCIM Testi

Kanlı agarda 18-24 saat inkübe edilmiş kolonilerden bir öze dolusu alındı, 2 ml Triptik Soy Broth (TSB) olan tüpe konuldu. On saniye vortekslendikten sonra tüpün içine 10µg'lık meropenem diski eklendi. Üç saat ±15 dakika, 35°C etüvde inkübe edildi. Bu süre sonunda etüvden çıkarılan tüpteki meropenem diski, 0,5 McFarland bulanıklığında *Escherichia coli* (*E.coli*) ATCC 25922 yayılmış Mueller Hinton Agar (MHA)'a yerleştirildi. MHA, 18-24 saat, 35°C etüvde inkübe edilir. İnkübasyon sonunda oluşan zon çapları karbapenemaz varlığı açısından değerlendirildi. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine uygun olarak, meropenem inhibisyon zonu 6-15 mm saptandığında veya 16-18 mm inhibisyon zonu içerisinde noktasal koloniler tespit edildiğinde, "mCIM pozitif", test edilen suş "karbapenemaz üretiyor"; inhibisyon zonu ≥ 19 mm ölçüldüğünde ise "mCIM negatif", test edilen suş "karbapenemaz üretmiyor" olarak kabul edilir. İnhibisyon zonu ≥ 19 mm

olup zon içerisinde noktalar koloniler varsa veya inhibisyon zonu 16-18 mm olarak tespit edildiğinde "mCIM indeterminate (belirsiz)", test edilen suşun karbapenemaz sonucu belirsiz olarak kabul edilerek ek yöntemlere başvurulması önerilmektedir¹⁰.

Konvansiyonel PCR

Tüm izolatlar, yaygın karbapenemaz kodlayan *blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA*, *blaVIM*, *blaIMP* karbapenemaz genlerinin varlığı açısından, konvansiyonel PCR yöntemiyle değerlendirildi. Karbapenemaz genlerinin belirlenmesi amacıyla aşağıdaki öncüller kullanıldı:

blaNDM (826 bp) NDM-1 F (5'- CAA TAT TAT GCA CCC GGT CG-), NDM-1 R (5'- ATC ATG CTG GCC TTG GGG AA-), *blaOXA* (743 bp) OXA-48A (5'- TTG GTG GCA TCG ATT ATC GG), OXA-48B (5'- GAG CAC TTC TTT TGT GAT GGC), *blaIMP* (586 bp) IMP-A (5'- GAA GGY GTT TAT GTT CAT AC- (Y:C/T), IMP-B (5'- GTA MGT TTC AAG AGT GAT GC- (M:A/C), *blaVIM* (388 bp), VIM-A (5'- GTT TGG TCG CAT ATC GCA AC-), VIM-B (5'- TCG GTC GAA TGC GCA GCA CC-), *blaKPC* (331 bp), KPC-F (5'- TGT CAC TGT ATC GCC GTC-), KPC-R (5'- TAT TTT TCC GAG ATG GGT GAC-)

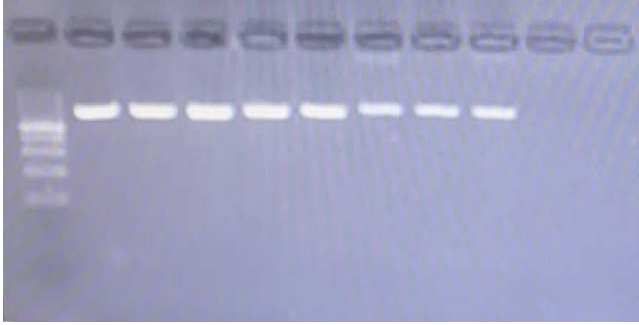
Bakteri süspansiyonu için, 1/10 oranında distile su ile sulandırılmış 10X *Taq buffer* (Thermoscientific, Lithuania) kullanıldı. Her bir suş için, 1,5 ml'lik ependorfların içine, 250 µl dilüe buffer ve bir steril öze dolusu bakteri kolonisi alınarak, 0,5 McFarland'lık bakteri süspansiyonu hazırlandı. Suş başına düşen reaksiyon karışımı, 10 µl 2X PCR master miks (Thermoscientific, Lithuania), 1 µl forward primer, 1 µl reverse primer, 1 µl bakteri süspansiyonu ve 7 µl PCR grade su içerecek şekilde 20 µl olarak hazırlandı. PCR reaksiyonu thermal cycler (Prime, UK)'da 5 döngü, 95°C'de 3 dakika, 95°C'de 15 saniye, 52°C'de 30 saniye ve 72°C'de bir dakika ve 20 döngü, 95°C'de 15 saniye, 50°C'de bir dakika ve 72°C'de bir dakika olacak şekilde toplamda 25 döngü olarak gerçekleştirildi. Negatif kontrol olarak *E. coli* ATCC 25922 izolatu kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan çok ilaca dirençli *P. rettgeri* suşlarının tümü yoğun bakım hasta idrar örneklerinden izole edildi. Hastaların 11 (%50)'i erkek, 11 (%50)'i kadın idi. Ortanca yaş 65 (21-92) idi. On bir hasta (%50) 67 yaşından büyüktü.

mCIM testi ile toplamda 18 (%81,8) suş meropenem inhibisyon zonuna göre, "mCIM pozitif, karbapenemaz üretiyor" olarak, üç (%13,6) suş "mCIM negatif, karbapenemaz üretmiyor" olarak, bir (%4,6) suş ise "belirsiz (indeterminate)" olarak bulundu.

Konvansiyonel PCR ile suşların hiçbirinde OXA-48, IMP, VIM ve KPC genlerinde pozitiflik bulunmadı. Toplam 22 suşun tamamında PCR ile *bla*NDM pozitifliği saptandı (Resim 1). Gene 22 suşun tamamı BD Phoenix CPO saptama kiti ile "B sınıfı karbapenemaz üreticisi" olarak tespit edildi.



Resim 1. *bla*NDM pozitif *P.rettgeri* izolatlarının jel görüntüsü

TARTIŞMA

Antibiyotiğe dirençli yeni bakteriyel patojenlerin ortaya çıkması ve hızla dünya çapında yayılması önemli bir halk sağlığı sorunudur¹¹. İlaça dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, hastalarda düşük yaşam kalitesi, tedavi maliyetlerinde artış, daha pahalı veya toksik antibiyotik kullanma zorunluluğu ve sonuçta da artan ölüm oranı ile ilişkilidir¹¹. *Providencia spp.*, *Enterobacterales* takımının bir üyesi olarak özellikle karbapenemlere, üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç göstermesi

nedeniyle 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan öncelikli patojenler listesinde yer alan, kritik veya yaşamı tehdit eden Gram negatif patojenlerden birisidir^{1,12}.

Hindistan'da yapılan çalışmada şifa ile taburcu edilen *P. rettgeri*'nin etken olduğu neonatal sepsis olgusu bildirilmiştir¹³. *Providencia* türleri çevrede her yerde bulunur ve insanlarda idrar, boğaz, perine, koltuk altı, dışkı, kan, yaralardan izole edilebilir. Bu örnek türleri arasında da en sık idrar sondası olan yaşlı, immünsüprese hastaların idrarından izole edilir^{2,6,14}. Çalışmamızda diğer tüm çalışmalara benzer olarak çok ilaca dirençli *P. rettgeri* suşlarının tümü yatan hasta idrar örneklerinden izole edildi^{1,11,15}. İnvaziv enfeksiyonlara kıyasla idrar yolu enfeksiyonlarının şiddeti ve ölüm oranı daha az olmasına rağmen, özellikle ilaca dirençli idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi ülkelere ek bir ekonomik yüke neden olur¹¹.

Çalışmamızda, *P. rettgeri* suşlarının izole edildiği hastaların 11 (%50)'i erkek, 11 (%50)'i kadın idi. Çok ilaca dirençli Gram negatiflerle yapılan diğer çalışmalara benzer olarak ortanca yaş 65 (21-92) idi^{1,15}. Geriatrik ve pediatrik hastalar genellikle bağışıklık durumlarından dolayı enfeksiyonlara daha yatkındır¹. Bizim çalışmamızda da on bir hasta (%50) 67 yaşından büyüktü.

Çeşitli çalışmalarda çok ilaca dirençli patojenlerin hastalarda polimikrobiyal enfeksiyonlara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir^{5,15}. Bizim çalışmamızda da hastalardan dördünde Gram negatif bakteriler (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)), birinde *Candida albicans*, birinde de *Enterococcus faecalis*, *P. rettgeri* ile birlikte polimikrobiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edildi.

Çalışmamızda mCIM testi ile üç (%13,6) suş "mCIM negatif, karbapenemaz üretmiyor"

olarak, bir (%4,6) suş ise “belirsiz (indeterminate)” olarak bulundu. mCIM testi ile negatif bulunan üç suş dahil olmak üzere izolatların tamamı BD Phoenix CPO saptama kiti ile “B sınıfı karbapenemaz üreticisi”, konvansiyonel PCR ile de NDM-1 pozitif saptandı. Bu durum, mCIM testi negatif ve belirsiz bulunan dört izolatın karbapenemaz enzimlerini düşük seviyede üretmesinden, kısmi hidrolize olmalarından veya *E.coli* ATCC 25922'nin meropenem varlığında üremesindeki gecikmeden kaynaklanabilir. Bu da bize karbapenemazların varlığını araştırmada kullanılan ve CLSI'nın da önerdiği mCIM testinin, rutin kullanımında *Providencia spp.*'lerde “negatif” olarak sonuçlandığında, PCR ile konfirme edilmesinin uygun olacağını düşündürmüştür.

P.rettgeri yaygın çevresel kontaminantlardandır. Aynı zamanda normal gastrointestinal sistemin de üyesidir. Bu nedenle NDM-1 pozitif bakterili hastaların tanısı, bu hastaların izolasyonu, el hijyeni ve hastane ekipmanlarının dezenfeksiyonu yoluyla NDM-1-pozitif *Providencia* türlerinin yayılmasının önlenmeye çalışılması açısından önemlidir^{5,6}.

European Survey on Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) projesi kapsamında ülkemizde karbapenemaz varlığını araştırmak için yapılan ve 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, 155 *E.coli*, *K. pneumoniae* klinik izolatında OXA-48'den sonra ikinci sıklıkta NDM enzimi izole edilmiştir¹⁶. Aynı çalışmada NDM enzimi saptanan izolatların sadece Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki merkezlerden gönderildiği saptanmıştır. *P. rettgeri* suşunda OXA-48 ve NDM-1 pozitifliği ülkemizde ilk defa Otlu ve ark¹⁷ tarafından bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda izolatların tamamında konvansiyonel PCR ile NDM-1 varlığı gözlenmiş, ancak OXA-48 pozitifliği saptanmamıştır.

Çalışmamızın sınırlılığı, hasta sayısının az olması, suşların OXA-72, VIM-2, VIM-19 gibi enzimlerin varlığı için araştırılmamış olması ve tüm genom analizlerinin yapılmamış olmasıdır.

Bakteriyel enfeksiyonların epidemiyolojik sürveyansı ve bu enfeksiyonlarda antibiyotiklere direnç varlığının araştırılması; farkındalık yaratılması, kontrol önlemlerinin uygulanması ve enfeksiyonların etkin yönetimi için gereklidir^{1,5,6,18}. Çalışmamız hastanemizde de bu suşların izlenmesinin ve yayılımının engellenmesi için gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasının gerekliliğini göstermektedir.

Sonuç olarak, çevrede her yerde bulunan *Providencia* türlerinin, uzun süreli kalıcı idrar sondası gerektiren kronik tıbbi hastalıkları olan hastalarda önemli bir fırsatçı patojen olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca, *Providencia* türlerinin diğer Gram negatiflerle sinerjik etki göstererek bakteriyemi gibi mortalite ile sonuçlanabilecek enfeksiyonlara neden olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmanın yapılabilmesi için Sanko Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.09.2018 tarih ve 2018/09 karar no:3 ile izin alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Agyepong N, Govinden U, Owusu-Ofori A, et al. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2018) 7:37. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0324-2>

2. O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:534-546.
3. Abdallah M, Balshi A. First literature review of carbapenem-resistant *Providencia*. *New Microbe and New Infect* 2018; 25:16-23. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.05.009>
4. Yuan C, Wei Y, Zhang S, et al. Comparative Genomic Analysis Reveals Genetic Mechanisms of the Variety of Pathogenicity, Antibiotic Resistance, and Environmental Adaptation of *Providencia* Genus. *Front Microbiol*. 2020 Oct 27;11:572642. doi: 10.3389/fmicb.2020.572642.
5. Wie SH. Clinical significance of *Providencia* bacteremia or bacteriuria. *Korean J InternMed* 2015; 30:167-169. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2015.30.2.167>
6. Tshisevhe VS, Lekalakala MR, Tshuma N, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Providencia* rettgeri in a tertiary hospital. *S AfrMed J* 2017;107(1):31-33. Doi:10.7196/SAMJ.2017.v107i1.12002
7. Mızrak M, Yetkin MÖ, Çelikkilek N, et al. Mor idrar torbası sendromu: nadir bir klinik olgu. *Mikrobiyol Bul* 2019;53(4):457-463. doi: 10.5578/mb.68616
8. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161-182. Doi:10.1128/CMR.00036-08
9. Gefen-Halevi S, Hindiyeh MY, Ben-David D, et al. Isolation of genetically unrelated bla(NDM-1)-positive *Providencia* rettgeri strains in Israel. *J Clin Microbiol* 2013;51(5):1642-1643. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00381-13>.
10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI document M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. Erişim linki: <https://www.nih.org.pk/wp-content/uploads/2021/02/CLSI-2020.pdf> Erişim zamanı: 20.08.2022
11. Gajdács M, Bátori Z, Ábrók M, et al. Characterization of Resistance in Gram-Negative Urinary Isolates Using Existing and Novel Indicators of Clinical Relevance: A 10-Year Data Analysis. *Life* 2020, 10, 16; doi:10.3390/life10020016.
12. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2017. Erişim linki: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> Erişim zamanı: 21.08.2022
13. Sharma D, Sharma P, Soni P. First case report of *Providencia* rettgeri neonatal sepsis. *BMC Res Notes* (2017) 10:536. DOI 10.1186/s13104-017-2866-4.
14. Karagöz A, Güldemir D, Durmaz R. *Providencia* stuartii moleküler tiplmesi için pulsed-field jel elektroforezinin optimizasyonu. *Dicle Med J* 2013; 40 (3): 436-40. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2013.03.0305
15. Choi HK, Kim YK, Kim HY, et al. Clinical and microbiological features of *Providencia* bacteremia: experience at a tertiary care hospital. *Korean J InternMed* 2015;30:219-25. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2015.30.2.219>
16. Çakar A, Akyön Y, Gür D ve ark. Türkiye'de 2014 Yılı İçinde İzole Edilen Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Varlığının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2016;50 (1):21-33. doi:10.5578/mb.10695.
17. Otlu B, Yakupoğulları Y, Gürsoy NC ve ark. *Providencia* rettgeri'de OXA-48 ve NDM-1 Karbapenemaz Genlerinin Birlikte Üretimi: İlk Bildirim. *Mikrobiyol Bul* 2018;52(3):300-7. doi: 10.5578/mb.67153
18. Tüfek A, Tekin R, Dal T ve ark. Reanimasyon ünitesinde on yıllık sürede gelişen hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi ve literatürün gözden geçirilmesi. *Dicle Med J* 2012; 39 (4): 492-8. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2012.04.0188