

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler ile
Oluşan Enfeksiyonlarda Yükleme Dozu ile Uygulanan Kolistin
Tedavisinin Etkinliği

DOKTORA TEZİ

Dr. Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Şebnem ŞENOL AKAR

Manisa - 2018

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.B.D

12.09.2018

TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY 'ın ''**Çoğul Dirençli Gram Bakterilerle Oluşan Enfeksiyonlarda Yükleme Dozu ile Uygulanan Kolistin Tedavisinin Etkinliği**''konulu uzmanlık tez savunması 12/09/2018 tarihin de yapılmış ve jüri tarafından oyçokluğu/oybirliği ile

- Aday üstün başarılı/başarılı bulunmuştur.
- Aday başarısız bulunmuştur
- Düzeltmeler için adaya.....ek süre tanınmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

Dr.Öğretim Üyesi Şebnem ŞENOL AKAR(Tez Danışmanı)

Prof.Dr. Çiğdem Banu ÇETİN (Celal Bayar Üniversitesi Enf.Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D)

Prof.Dr.Meltem IŞIKGÖZ(Ege Üniversitesi Enf.Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D)

I.BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından, veri toplanması ve yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Adı, Soyadı

Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY

İmza

II.ÖNSÖZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım yakın ilgi ve destekleriyle hekimlik tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Şebnem ŞENOL AKAR başta olmak üzere çok değerli hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Çiğdem Banu ÇETİN ve Prof. Dr. Özlem Tünger' e teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince büyük destek aldığım Dr. Bülent Akkaya'ya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli çalışanları ile her zaman birbirimize destek olduğumuz değerli arkadaşlarım Dr. Gamze Doğan ve Dr. Faruk Koçoğlu'na teşekkür ederim.

III.KISALTMALAR

CRP: C- reaktif protein

PCT: Prokalsitonin

LPS: Lipopolisakkarit

MDR: Multi Drug Resistant(Çoğul ilaç dirençli)

XDR: Extensively Drug Resistant(Yaygın ilaç dirençli)

PDR: Pan Drug Resistant (Pandirençli tüm antibiyotiklere dirençli)

R: Direnç

PBP: Penisilin Bağlayan Proteinler

GSBL(ESBL): Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar

Omp: Outer membrane protein

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

NMC-A: Non Metalloenzyme Carbapenemase

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

SPM: Sao Paolometallo Betalactamase

GIM: German imipenemase

SIM: Seoul imipenemase

NDM: New Delhi Metallo beta lactamase

MBL: Metallo-beta-laktamaz

IM: Intramusküler(kas içi)

IV: Intravenöz (damar içi)

ABC: ATP-Binding Cassette

MFS: Major Facilitator Superfamily

MATE: Multidrug and Toxic Compound Extusion

SMR: Small Multidrug and Toxic Compound Extusion

RND: Resistance Nodulation Division

RNA: Ribonükleik asit

E-test, M.I.C.E: Antimikrobiyal Gradient Test Yöntemi

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST: Antimicrobial Susceptibility Testing

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

M.C.B.Ü. Manisa Celal Bayar Üniversitesi

PTK: Perkütan Transhepatik Kolanjiografi

MSSA: Metisilin Duyarlı *S.aureus*

MRSA: Metisilin Dirençli *S.aureus*

VRE: Vankomisine Dirençli Enterokok

MIK: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu

HBYS: Hasta Bilgi Yönetim Sistemi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)

N:Sayı

Ort.: Ortalama

S.S.: Standart Sapma

DYB: Dahiliye Yoğun Bakım

AYB: Anestezi Yoğun Bakım

CYB: Cerrahi Yoğun Bakım

TBC: Tüberküloz

HGP/ VIP: Hastanede Gelişen Pnömoni/ Ventilatörle İlişkili Pnömoni

CMS: Kolimisin metasülfat

CL: Kolistin

RIFLE(Risk-İnjury-Failure-Loss-Endstage):Akut Böbrek Hasarında Kullanılan Sınıflandırma

IU: International Unit (Uluslararası  nite)

mg: Miligram

H: Hipotez

H_A: Alternatif Hipotez



IV.İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
I.BEYAN	ii
II.ÖNSÖZ.....	iii
III.KISALTMALAR	iv
IV.İÇİNDEKİLER.....	vii
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
VI. TABLOLAR LİSTESİ	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN TEMEL MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	7
4.1.1.TANIMLAR.....	7
4.1.2. GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN SINIFLANDIRILMASI	7
4.1.2.1.Enterobacteriaceae:.....	8
4.1.2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
4.1.2.3. <i>Acinetobacter</i> spp	9
4.1.3.GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ MEKANİZMASI.....	9
4.1.3.1 Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç	10
4.1.3.2.Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı direnç:	11
4.1.3.3. Florokinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç:	11
4.1.4.GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR (GSBL).....	11
4.1.4.1.β-laktamazlar:	12
4.1.4.2.İndüklenebilir Beta –Laktamazlar	14
4.1.4.3 Karbapenemazlar	14

4.1.5. POMPA (EFLUKS) DİRENCİ:	15
4.1.6. AMİNOGLİKOZİD MODİFİYE EDİCİ ENZİMLER	16
4.2. GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ.....	17
4.3.GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN HASTANE ENFEKSİYONLARINDA ROLÜ VE EPİDEMİYOLOJİ.....	18
4.3.1.DÜNYADA GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	18
4.3.2. TÜRKİYEDE GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ	19
4.3.2.1 M.C.B.Ü Hafsa Sultan Hastanesinde Gram Negatif Bakterilerin Epidemiyolojisi	20
4.3.3. ENTEROBACTERİACEAELARIN HASTANE ENFEKSİYONLARINDAKİ ROLÜ	21
4.3.4.ACINETOBACTER SPP’NİN HASTANE ENFEKSİYONLARINDAKİ ROLÜ	22
4.4 GRAM NEGATİF ETKİLİ ANTİBAKTERİYEL AJANLAR VE KLİNİK KULLANIMLARI.....	23
4.4.1. MEROPENEM.....	23
4.4.2. TİGESİKLİN	24
4.4.3. SULBAKTAM	25
4.4.4.KOLİSTİN	26
4.4.4.1.Kolistin Yan Etkileri.....	30
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
5.1.ARAŞTIRMANIN ANAKÜTLESİ VE ÖRNEKLEMİ.....	32
5.2. VERİLERİN TOPLANMASI	32
5.3. VERİLERİN ANALİZE HAZIR HALE GETİRİLMESİ VE KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	33
5.4. NORMAL DAĞILIM TESTİ	34
6. BULGULAR	36
7. TARTIŞMA	51
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
9. KAYNAKLAR.....	56

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kolistin Prospektüsü(2014 Öncesi).....	28
Şekil 2: Kolistin Prospektüsü(2014 Sonrası).....	28
Şekil 3: Araştırmanın Modeli ve Hipotezleri.....	31



VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: <i>E.coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> için Antimikrobiyal Direnç Tablosu.....	19
Tablo 2: <i>P.aeruginosa</i> ve <i>Acinetobacter</i> spp için Antimikrobiyal Direnç Tablosu.....	20
Tablo 3: <i>Acinetobacter</i> türleri için MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi Enfeksiyon Sürveyans Verileri.....	20
Tablo 4: <i>Klebsiella</i> türleri için MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi Hastane Enfeksiyon Sürveyans Verileri.....	21
Tablo 5: Normal Dağılım Testi Sonuçları.....	35
Tablo 6: Yaş Dağılımı.....	36
Tablo 7: Cinsiyet Dağılımı.....	36
Tablo 8: Yatılan Bölüm Dağılımı.....	37
Tablo 9: Yatış Süresi Dağılımı.....	37
Tablo 10: Tedavi Sonucu Dağılımı.....	37
Tablo 11: Varyansların Homojenlik Testi	38
Tablo 12: Altta Yatan Hastalıklar Dağılımı.....	39
Tablo 13: Hastaların Taşıdığı Riskler Dağılımı.....	40
Tablo 14: Etken Bakteri ve Etken Direnç Dağılımı	41
Tablo 15: Kolistin Kullanım Nedenleri	41
Tablo 16: Nefrotoksisite Yan Etki Oluşma	42

Tablo 17: Nefrotoksisite Gelişme Zamanı	42
Tablo 18: RIFLE Sınıflama Tablosu	43
Tablo 19: RIFLE Sınıflaması	43
Tablo 20: Nörotoksisite Yan Etki Oluşma	43
Tablo 21: Nörotoksisite Gelişme Zamanı	44
Tablo 22: Mikrobiyolojik Yanıt	44
Tablo 23: Mikrobiyolojik Yanıt Gelişme Zamanı	44
Tablo 24: Kolistin Kombinasyonu	45
Tablo 25: Kolistin Yükleme ile Tedavi Ki-Kare Testi Sonucu.....	46
Tablo 26: Kolistin Yükleme ile Nefrotoksisite Ki-Kare Testi Sonucu.....	46
Tablo 27: Kolistin Yükleme ile Nörotoksisite Ki-Kare Testi Sonucu	47
Tablo 28: Kolistin Yükleme ile Mikrobiyolojik Yanıt Ki-Kare Testi Sonucu.	48
Tablo 29: CRP Wilcoxon Testi Sonuçları	48
Tablo 30: PCT Wilcoxon Testi Sonuçları.....	49

1. ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın temel amacı çoğul dirençli gram negatif bakteriler ile oluşan enfeksiyonlarda yükleme dozu ile uygulanan kolistin tedavisinin etkinliğini saptamak, başka bir ifadeyle kolistin yükleme dozunun çoğul dirençli gram negatif bakteriler ile oluşan enfeksiyonlara etkisini tespit etmektir. Ayrıca hastalara yükleme ile mortalite, tedavi sonrası mikrobiyolojik yanıt, nefrotoksisite ve nörotoksisite sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bu değişkenler arasındaki ilişkinin yanında kolistin yüklenen hastaların ilk CRP ve son CRP değerleri ile ilk PCT ve son PCT değerleri arasında değişim olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

Yöntem: Araştırmanın hipotezlerini test etmek ve değişkenler arası ilişkiyi incelemek için nicel analiz yöntemi kullanılmıştır. Bu analiz kapsamında araştırmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri ve hastanın karşılaştığı risk faktörleri ve diğer değişkenlere ait verileri analiz etmek için SPSS (21.0) programı kullanılmıştır. Frekans analizi test edildikten sonra öncelikle tüm değişkenler için normal dağılım testi yapılmıştır. Veriler normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan analiz teknikleri kullanılmıştır. Bağımsız değişkenin (kolistin yükleme) bağımlı değişkenler (mortalite, mikrobiyolojik yanıt, nefrotoksite ve nörotoksisite yan etkileri) üzerindeki açıklama gücünü bulmak için ise Ki-kare(Chi-Square) testi yapılmıştır. Ayrıca değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için de birbirleriyle ilişkili olan iki eş değişkene ait gözlemlenen değerler arasında anlamlı bir fark olup olmadığını tespit eden Wilcoxon testi yapılmıştır.

Örneklem: 2011-2014 yılları arasında kolistin etkinliği ile 2015-2017 retrospektif olarak karşılaştırılması yapılması için çalışmaya Manisa Celal Bayar Hastanesinde yatan ve hastane enfeksiyonlarından –bakteriyemi, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, santral sinir sistemi enfeksiyonları, diğer enfeksiyonlu kolistin yüklemesi yeterli dozda alan yetişkin hastalar örneklem olarak etik kurul izniyle araştırmaya alınmıştır.

Bulgular: Çoklu ilaç dirençli bakteriler, daha çok hastane enfeksiyonlarında görülmektedir. Bu çalışmada, hastalar hastaneye yattıktan sonra kolistin yüklemesi yapılmıştır. Hastaların %95,6'sı kolistin yüklemesinden önce bir antibiyotik kullanmıştır. Araştırmaya örnek alınan hastaların büyük bir kısmı 62 yaş ve üzeri

grubu (% 52,3) ve büyük çoğunluğunu % 66,9 ile erkeklerden oluşmaktadır. Hastaların %39,9 oranında en fazla AYB bölümünde yattığı ve bu hastaların çoğu 30 günden az sürede hastanede yatmışlardır. Tedavi sonucu daha çok ölüm ile sonuçlanmıştır(%60,4). Hastaların geçmişte sahip olduğu hastalıklarda en çok nörolojik bozukluk görülmüştür(%25,5). Bu hastaların en fazla taşıdığı risk ise antibiyotik kullanımı(%10,7) ve periferik venöz kateter (%10,6) olarak saptanmıştır. Kolistin kullanıma en çok sebep olan bakteri *Acinetobacter* spp(%58,5) iken en çok görülen direnç ise XDR'dir (% 74,9). Kolistin kullanım nedenlerinden en fazla HGP/VIP'dir(%48,9). Nefrotoksisite yan etki %53,3 civarında saptanmış ve bu etki en fazla ilk üç günde (%18,0) olduğu görülmektedir. Hastaların %39,6'sında mikrobiyolojik yanıt görülmüş ve mikrobiyolojik yanıtın en fazla 4-7 gün arası (%13,6) olduğu görülmüştür. Kolistin alan hastaların 99 tanesi (%30,7), sadece kolistin kullandığı, 168 tanesi (%52,0) ise tedavisini en az bir antibiyotik ile kombine olarak almıştır. 56 (%17,3) hastada ikili veya üçlü antibiyotik kombinasyonu uygulanmıştır.

Sonuç: Kolistin yüklemenin nefrotoksisite, nörotoksisite ve tedavi sonucu üzerine etkisi istatistiksel olarak %95 güven aralığında $p<0,05$ düzeyinde pozitif anlamlı çıkmıştır. Fakat kolistin yüklemenin mikrobiyolojik yanıt üzerine etkisi anlamlı çıkmamıştır($p>0,05$). Hem ilk ve son CRP, hem de ilk ve son PCT değerleri arasında düşüş tespit edilmiştir. Bu da kolistin yüklemenin CRP ve PCT değerlerinde azalması üzerine anlamlı bir etkisi var olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kolistin, Kolistin Yükleme, Gram Negatif Bakteriler, Enfeksiyon

2. ABSTRACT

Objectives: The main objective of this study is to determine the efficacy of loading-treated colistin therapy in infections with multidrug-resistant gram-negative bacteria. In other words, to determine the effect of colistin loading on infections occurred by multidrug-resistant gram-negative bacteria. It is also investigated whether there is a relationship between colistin loading with mortality, culture negativity, and nephrotoxicity and neurotoxicity side effects. In addition to the relationship between these variables, the aim is also to find out whether there is a decrease or increase between the initial CRP and the last CRP values and the initial PCT and the last PCT values of the patients who are taken colistin.

Method: Quantitative analysis method was used to test the hypothesis of the research and to investigate the relationship between variables. Within the scope of this analysis, SPSS (21.0) program was used to analyze data of variables, demographic characteristics such as age, gender, the risk factors that the patients had. After the frequency analysis was tested, the test of normality was first performed for all variables. Non-parametric analysis techniques were used because the data were not normally distributed. Chi-Square test was performed to find the effect of independent variables (colistin loading) on dependent variables (mortality, microbiological response, and nephrotoxicity and neurotoxicity side effects). Moreover, the Wilcoxon test was used to find the relation between variables (CRP and PCT values).

Sample: In order to make a retrospective comparison of the colistin activity between 2011 and 2014 with the years between 2015 and 2017 retrospective comparison, it is aimed to investigate the effects of hospital infections on hospitalized infections - bacteremia, pneumonia, urinary system infections, soft tissue infections, central nervous system infections, other infectious pathologies the patients were taken to the study with permission of ethics committee

Findings: Multidrug-resistant bacteria are more common in hospital infections. In this study, after being hospitalized, patients were loaded colistin. 95.6% of patients had used an antibiotic. The majority of the patients included in the study were 62 year old (52,3%) and 66.9%, were male. Of the patients, 39.9% were hospitalized in the anesthesia intensive care department, and most of these patients were hospitalized for less than 30 days. The result of the treatment resulted by Ex (60.4%). Most of patients had neurological disorder in their past (25.5%). The most common risk for these patients was to use an antibiotic (10.7%) and peripheral venous catheter (10.6%). *Acinetobacter* spp (58.5%) was the main bacteria cause of using colistin and XDR was the most common resistant to those bacteria (74.9%). One of the most common causes of using colistin is HGP / VIP (48.9%). The nephrotoxicity side effect was seen in patients about 53.3% and this effect was occurred in the first three days (18.0%). Microbiological response was seen in patients (39.6%) that response was occurred between 4 and 7 days (13.6%). 99 patients used just colistin (30.7%), and 168 patients used colistin with combination at least one antibiotic (52.0%) while 56 (17.3%) patients combined colistin with two or three antibiotics.

Results: The effect of colimycin loading on nephrotoxicity, neurotoxicity, and treatment outcome was statistically significant at the 95% confidence interval ($p < 0.05$). However, the effect of colistin loading on culture-negative was not significant ($p > 0.05$). Both initial and last c reactive protein (CRP) and Procalcitonin (PCT) decrease was seen between first and last values. This shows that there is a significant effect on the reduction of CRP and PCT values with colistin loading.

Keywords: Colistin, Loading treatment of colistin, Gram Negative Bacteria, Infection

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde antibiyotikler enfeksiyon varlığı ya da yokluğunda uzun süreli, endikasyon dışı ve yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin bu yoğun kullanımının birçok zararlı sonuçları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi antibiyotik direnci sorunu olarak kabul edilebilir. Antibiyotik kullanımı, direnç genlerini taşıyan bakteriler yararına bir seleksiyon yaparak, dirençli bakteri popülasyonlarının sayısında artışa sebep olmaktadır(Ulusoy ve ark., 2012).

Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmiş olması küreselleşmiş bir sorun olup, tüm enfeksiyonlarda özellikle hastane enfeksiyonlarında tedaviyi zorlaştıran, mortaliteyi ve tedavi maliyetlerini artıran önemli bir unsurdur. Gram-negatif bakterilerdeki direncin çok hızlı yayılması özellikle yoğun bakımlarda, kullanılan antibiyotiklerin hemen hepsine dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açarak son derece tehlikeli sonuçlara neden olabilmektedir(Shorr, 2009). Bu dirence yanıt verecek düzeyde yeni antibiyotik geliştirme çalışmaları olamaması sebebi ile dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde farklı çözüm yolları aranmış ve eski antibiyotiklerin yeniden kullanımı gündeme gelmiştir. Bu antibiyotiklerin biri de kolistindir. Kolistin dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ve her geçen gün önemi giderek artan spesifik ajanlardan biri haline gelmiştir (Shorr, 2009).

Kolistin şu an için dirençli bakterilerde sık tercih edilen antibiyotikler arasında yer almaktadır, fakat bu antimikrobiyale de karşı artan direnç oranları bildirilmektedir. Kolistin yükleme dozu ile tedavi edici kan düzeyinin sağlanması; dirençli gram negatif enfeksiyonlara bağlı ciddi enfeksiyonlarda hızlı ve etkin bir klinik yanıt alınması amaçlanır. Bu önerinin literatüre girmediği yıllarda kolistin yükleme dozu yapılmaksızın kullanılmaktaydı. Yükleme dozu olmaksızın tedavi verilen hastalar ile yükleme dozu sonrası dönemdeki hastaların tedavi sonuçları ve yan etki oranları

hastanemizde değerlendirilmemiştir. Ürün bilgisinin değişmesinden sonra tedavinin etkinliği ile ilgili klinik verilere literatürde rastlanmamıştır.

Kritik hastalarda yetersiz kolistin dozu başarız klinik yanıtta sebep olabilmektedir. Kolistin konsantrasyona bağlı öldürme özelliği olmasına rağmen postantibiyotik etkisi çok azdır. Ciddi hastalarda mevcut uygulamadaki düşük kolistin dozlarının kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmadaki yetersizlik sonucu subterapötik konsantrasyonlara ve klinik başarısızlığa yol açabilecek, dirençli subpopölasyonların gelişmesine zemin hazırladığı düşünölmektedir. Bu nedenlerle yükleme dozları ile hayati riski yüksek hasta grubunda daha hızlı ve daha etkili bir öldürme ile daha yüksek klinik başarı sağlandığı ve yan etkide de belirgin değişiklik saptanmadığı bildirilmektedir (Magioras ve ark., 2012).

Bu araştırmanın temel amacı çoğul dirençli gram negatif bakteriler ile oluşan enfeksiyonlarda yükleme dozu ile uygulanan kolistin tedavisinin etkinliği saptamaktır. Ayrıca hastaların yükleme dozu ile mortalite, tedavi sırasında mikrobiyolojik yanıt, nefrotoksisite ve nörotoksisite yan etkilerinin görölmesi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bu değişkenler arasındaki ilişkinin yanında kolistin yüklenen hastaların başlangıç ve tedavi sonu CRP ve PCT değerlerinin değişimde etkili olup olmadığı dolayısıyla iyileşme hızındaki etkilerinin varlığını tespit etmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN TEMEL MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Tanısal mikrobiyolojide mikroorganizmaların sınıflandırılması, tanımlanması ve nomenklatürün önemi büyüktür. Mikroorganizmaların sınıflandırması benzer morfolojik, fizyolojik ve genetik özelliklerine göre yapılmaktadır(Ulusoy ve ark., 2012).

4.1.1.Tanımlar

Bakteri: Tek hücreli ancak mikroskopla görülen organizmalara denir. Ribozomları dışında zarlı organelleri bulunmaz.

Gram negatif bakteriler: Gram boyama esnasında kristal boyasını tutmayan, hücre duvarının endotoksin olarak da nitelendirilen LPS içeriğinden dolayı çoğunlukla patojen olan kok ve basilleri ifade etmektedir(Ulusoy ve ark., 2012).

Gram negatif bakterilerin MacConkey agarda üreyebilme ve oksidaz reaksiyonuna göre sınıflanmaları tanımlanmalarının ilk aşamasında önemlidir. Bunun yanı sıra bazı gram negatif bakteriler ancak özel besiyerinde üreyebilmektedir(Ulusoy ve ark., 2012).

4.1.2. Gram negatif bakterilerin Sınıflandırılması

Gram negatif bakteriler tıbbi alanda 3 gruba ayrılmaktadır(Harvey ve Champe, 2018: Çev. Anđ, Ö).

- Gram negatif koklar: *N. gonorrhoea*, *N.meningitidis*; *M.catarrhalis*; *Acinetobacter spp*

- Enterik gram negatif basiller: *Campylobacter* spp; *Enterobacter* spp; *E.coli*; *Helicobacter pylori*; *Klebsiella* spp
- Non-enterik gram negatif basiller: *Bartonella* spp; *Brucella* spp; *F.tularensis*; *H.influenza*; *L.pneumophila*; *P.multocida*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Y.pestis*

4.1.2.1. Enterobacteriaceae:

Enterobacteriaceae ailesindeki bakteri türleri çevrede insanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Fakültatif, anaerop, sporsuz, hareketli veya hareketsiz basillerdir. Bu aile içerisinde yer alan bakteriler *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* cinsleridir. Bu familya içerisinde basilli dizanteri, tifo etkeni olan türler, idrar yolu enfeksiyonlarına ve yara yeri enfeksiyonlarına da neden olan patojenler yer almaktadır. Özellikle *Escherichia* spp ve *Klebsiella* spp gastrointestinal flora elemanı olması sebebi ile endojen bulaşma ile hastalıklara sebep olabilmektedirler. *Klebsiella* spp büyük mukoid koloniler oluşturan, mononükleer hücreler içinde yer alan büyük, hareketsiz, kapsüllü gram negatif basildir. *Escherichia* spp flagellaları ile hareketli, genellikle kapsülsüz görülen, uygun ortam koşullarında uzun süre canlı kalabilen gram negatif basildir(Harvey ve Champe, 2018: Çev. Anđ, Ö).

4.1.2.2. Pseudomonas aeruginosa

Non-fermantatif, oksidaz pozitif, çoğu bir ucundaki kirpikler ile hareketli, zorunlu aerop, çevrede, doğada yaygın olarak bulunan gram negatif basillerdir. *Pseudomonas Aeruginosaya* özđu mavi-yeşil pigmenti bulunur. Besiyerlerinde kolay ürer. Sıvı içinde hatta dezenfektanlar içinde bile üreyebildiği için hastane ortamında kolayca kolonize olabilir. Yara enfeksiyonu, pnömoni, sepsise sebep olan etkenler arasında saptanabilmektedir. Antibiyotik direnci de önemli bir özelliğidir. Ağır enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi tercih edilir(Harvey ve Champe, 2018: Çev. Anđ, Ö; Kurt ve ark., 2013).

4.1.2.3. *Acinetobacter* spp.

Acinetobacter spp. gram boyalı preparatlarda sıklıkla *Neisserialar*la karışan hareketsiz kokobasillerdir. Kapsüllü, oksidaz negatif, zorunlu aeropturlar(Harvey ve Champe, 2018: Çev. Anđ, Ö).

4.1.3. Gram negatif bakterilerde antibakteriyel direnç mekanizması

Mikrobiyoloji tanımlamalarında bir bakterinin direnç paterni dirençli olduğu antibiyotik gruplarına göre:

- MDR(Multi Drug Resistant): Bir veya iki antibiyotik sınıfına dirençli
- XDR (Extensively Drug Resistant): Çoğul dirençli üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına dirençli
- PDR (Pan Drug Resistant): Mevcut tüm sınıflara dirençli olarak tanımlanır(Magioras ve ark., 2012; Harvey ve Champe, 2018: Çev. Anđ, Ö).

Çoklu antibiyotik direnci-XDR beş ilaç grubundan ikiden fazlasına dirençli olmayı ifade etmektedir. Antipsödomonal sefalosporinler (seftazidim, sefepim); antipsödomonal karbapenemler (imipenem, meropenem); ampisilin-sulbaktam, kinolon (siprofloksasin, levofloksasin); aminoglikozid (gentamisin, tobramisin, amikasin) gibi ilaç gruplarından ikiden fazlasına direnç olması gerekmektedir(Magioras ve ark., 2012; Harvey ve Champe, 2018: Çev. Anđ, Ö).

Enzim üretimi, bağlanma noktası modifikasyonu, membran geçirgenliğinin bozulması, pompa mekanizması direnç gelişiminde rol oynamaktadır(Ulusoy ve ark., 2012).

Bir bakterinin içyapısı sebebi ile antibiyotiklere karşı dirençli olduğu durumlarda intrinsek (içşel) dirençten bahsedilmektedir. İntrensek direnç bir bakterinin tüm üyeleri için geçerli olmaktadır. Bu duruma örnek vermek gerekirse birçok gram negatif bakterinin metisilin ve vankomisine olan direncini örnek gösterebiliriz. Edinsel direnç

aynı türde her zaman rastlanılamayabilir ya kromozomal mutasyonlarla ya da direnç (R) plazmidleri, integron ve transpozon gibi hareket edebilen genler aracılığı ile direnç genlerinin dirençli bakterilerden alınması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir(Ulusoy ve ark., 2012;Kurt ve ark.2016).

Antibiyotiklere dirençte farklı mekanizmalar kullanılmaktadır. Enzimleri yardımıyla ilaç inaktivasyonu veya değişikliği uğratılması; geçirgenlikte azalma; ilacın atılması; antibiyotiğin hedefinde değişiklik oluşturma; hedef bölgenin korunması; hedef miktarının artırılması buna örnek olarak gösterilebilir(Ulusoy ve ark., 2012;Kurt ve ark.2016).

4.1.3.1 Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç

Gram negatif bakterilerde beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç penisilin bağlayan proteinler (PBP) üzerinden olduğu zaman PBP'lerin inhibisyonu sonucu bakteride hücre duvar sentezi inhibe olmaktadır(Ulusoy ve ark., 2012;Kurt ve ark.2016).

Gram negatif bakterilerde beta laktamazlar dış membranla sitoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta yer almaktadır. Kromozom, plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından sentezlenmektedir. Günümüzde beta-laktam antibiyotiklere dirençte en önemli sorun AmpC beta-laktamazlar, genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar(GSBL) ve karbapenemazlardır(Ulusoy ve ark.2012).

İlaç girişinin engellenmesi ve atım pompaları üzerinden oluşan direnç mekanizmasında ise gram negatif bakterilerde dış membran omp(outer membrane protein) adı verilen porin proteinlerinden oluşan porlar önem arz etmektedir. Antibiyotiğin hücre içine giriş hızına porinlerin özellikleri ve sayıları etki etmektedir. Porların kaybedilmesi değişime uğraması ile direnç oluşabilmektedir. Bu bağlamda atım pompaları son yıllarda giderek önem kazanmıştır.

Gram negatif bakterilerde ortaya çıkan çoklu antibiyotik direncinden sorumlu olan çoklu ilaç direnci (MDR) atım pompaları, antibiyotik antiseptik ve dezenfektanlar gibi yapısal olarak birbiri ile ilişkisiz farklı bileşikleri tanıyarak hücreden atılmasına sebep olan membran transport proteinleridir. Bu pompaları kodlayan genler bakteri

kromozomunun yapısında bulunmaktadır Bir mutasyon veya bir indüksiyon sonucu aktive olmaları ile pompaların etkisi değişmektedir. Bugüne kadar AcrAB/TolC *Escherichia coli*'de, Mex pompaları ise *P.aeruginosa* tanımlanan pompalardır(Ulusoy ve ark.2012).

4.1.3.2.Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı direnç:

Aminoglikozidler ribozomların 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. Direnç ribozomdaki hedeflerde belirli bazların metilasyonu ile meydana gelen değişiklik; ilacın hücreye atım pompaları ile girişi veya birikiminde yetersizlik ve özellikle antibiyotiklerin amino grup ya da hidroksil gruplarının enzimatik olarak değiştirilmesi yoluyla oluşmaktadır(Ulusoy ve ark.2012).

4.1.3.3. Florokinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç:

Florokinolonlar bakterilerde DNA tip II topoizomerazlar; DNA giraz ve topoizomeraz IV 'ün aktivitesini inhibe etmektedir. Böylelikle DNA sentezi bloke olmaktadır. Florokinolonların gram negatif ve gram pozitif bakterilerde etkiledikleri enzimler farklıdır. Gram negatif bakterilerde birincil hedef DNA girazdır. Florokinolon grubu antibiyotiklere direnç hedef enzimlerdeki mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atılımına bağlı olabilmektedir(Ulusoy ve ark.2012).

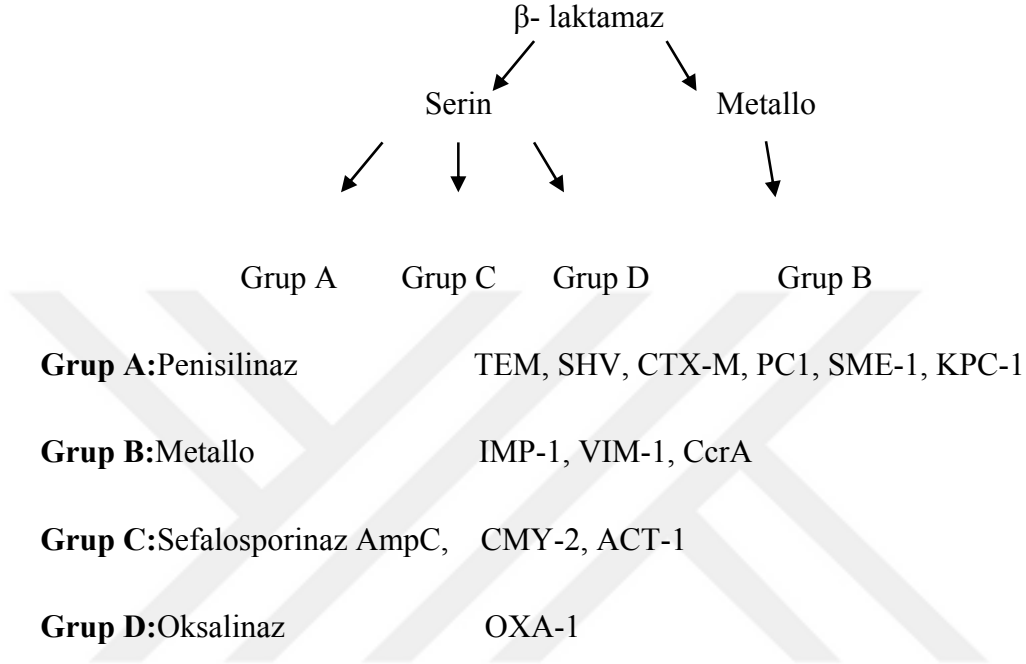
4.1.4.GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR (GSBL)

Bakterilerin en sık kullandıkları direnç mekanizmalardan biri de enzim üreterek antibiyotikleri inaktive etme mekanizmasıdır. β - laktam grubu antibiyotikleri hidrolize eden β - laktamazdır(Livermore DM.1995). Özellikle 1970'li yılların sonunda birçok β - laktam antibiyotiğin kullanıma girmesiyle üretilen β - laktamazların sayısı ve çeşidinde de artış olmuş ve bu artışa bağlı olarak da enzimlerin sınıflandırılması ihtiyacı doğmuştur (Heritage ve ark. 1995).

4.1.4.1.β-laktamazlar:

β- laktamazların sınıflandırılmasında sıklıkla 2 yöntem kullanılır:

1- Moleküler sınıflama (Ambler):Enzimleri kodlayan nükleotid ve aminoasit dizilimlerine göre yapılmıştır(Franklin ve Snow 2005).



2- Fonksiyonel sınıflama (Bush-Jakoby-Medeiros): β-laktamazları, penisilin, oksasilin, karbenisilin, sefaloridin, geniş spektrumlu sefalosporinler ve imipeneme karşı hidrolitik spektrumları ve klavulanik aside duyarlılıklarını esas alarak 4 grupta toplamıştır:

Grup 1: Sefalosporinaz, klavulinat dirençli Amp C, CMY-2, ACT-1

Grup 2: Tümü klavulanat duyarlı:

2a: Penisilinaz

PC-1

2b: Geniş spektrumlu penisilinaz

TEM-1, TEM-2, SHV-1

2be: GSBL

SHV-2,TEM-10,CTX-M,PER

2br: İnhibitör dirençli

TEM, IRT

2c: Karbenisilin hidrolizi	PSE-1
2d: Oksasilin hidrolizi	OXA-1, OXA-10
2e: Klavulinat ile inhibe olan sefalosporinaz	FEC-1
2f: Karbapenemaz	KPC-1, SME-1

Grup 3: Metallo(imipenem hidrolizi, klavulinat dirençli) IMP-1, VIM-1, Ccr-A

Grup 4: Sınıflandırılmamış(Franklin ve Snow. 2005).

Klinikte sorun yaratan ve GSBL sentezleyen en önemli bakteri *E.coli* ve *K.pneumoniae*'dir. GSBLler bu iki bakteri türü dışında diğer enterik gram negatif bakteriler ve bazı nonfermantatifler tarafından da sentezlenebilir. Çoğu GSBL'ler, TEM, SHV ve CTX-M olarak sınıflandırılmaktadır(Ulusoy ve ark.,2012).

CTX-M tipi GSBL enfeksiyonları en sık rastlanılandır. TEM kökenli GSBLlerde TEM-1 bakteride ampisilin, penisilin ve birinci kuşak sefalosporin direncine neden olur. Özellikle *E.coli* de ampisilin direncinin %90 sorumludur. *K.pneumoniae*, enterik ve non-enterik bazı bakterilerde bu dirence rastlanmaktadır. SHV kökenli GSBLler de ise SHV-1 en sık *K.pneumoniae*'da bulunur. Ampisilin direncine sebep olmaktadır. *Citrobacter diversus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa*'da da tanımlanmış SHVler vardır(Ulusoy ve ark.,2012).

OXA tipi enzimler GSBL'ler aksine Ambler sınıflamasında D moleküler grubunda yer alır. Oksasiline yüksek afinite göstermektedirler. Beta-laktamaz inhibitörleri tarafından zayıf bir biçimde inhibe edilirler. Daha çok *P.aeruginosa*'da tanımlanan bu enzimler OXA-2 ve OXA-10 kökenlidir. OXA-17 'de sefotaksim ve seftriaksona direnç saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında da bu enzimler tanımlanmıştır(Ulusoy ve ark.2012)

PER-1 olarak bilinen enzimin mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Salmonella typhimurium* izolatlarında tanımlanmıştır(Ulusoy ve ark.2012; Heritage ve ark. 1999).

4.1.4.2. İndüklenebilir Beta –Laktamazlar

Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar, beta laktamaz enzimler tarafından inaktive edilmektedir. Gram negatif bakterilerin çoğu AmpC veya Bush grup 1 olarak sınıflandırılan kromozomal beta-laktamazlar üretmektedir. Normalde az miktarda üretilen bu beta laktamazların, ortamda bir indükleyici bulunması ile sentezleri uyarılır ve indükleyici ajan ortamdaki uzaklaşınca sentezi tekrar bazal seviyeye iner. İndüklenebilir beta laktamazlar olarak adlandırılmaktadır. İndüklenebilir beta laktamazlar, yüksek düzeyde üretildiklerinde karbapenemler hariç tüm beta laktamları parçayabilmektedir. İndüklenebilir beta laktamaz varlığı disk indüksiyon testiyle gösterilebilir (Ulusoy ve ark.2012; Heritage ve ark. 1999).

4.1.4.3 Karbapenemazlar

Karbapenemlere dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarının mortalitesi yüksektir. Karbapenemlere direnç gelişimiyle ilgili birçok mekanizma bulunmaktadır. Dış membran porin kaybına bağlı permeabilitede azalma, eflüks pompası ile ilacın aktif olarak atılımı ve penisilin bağlayan proteinler (PBP)de değişiklik gibi mekanizmaların çeşitli mikroorganizmalarda karbapenem direncine yol açtığı gösterilmiştir. Günümüzde en önemli direnç mikroorganizmalar tarafından karbapenemleri hidrolize eden karbapenemaz enzimlerin üretimi karbapenemazlar ile olmaktadır (Ulusoy ve ark.2012).

4.1.4.3.1. Sınıf A Karbapenemazlar

İçinde en yaygın olanı *Klebsiella pneumoniae* karbapenemase (KPC) enzimleridir. Transfer edilebilir plazmidler üzerinde bulunurlar. Başlıca *K.pneumoniae*da saptanmaktadır. Yakın zamanda *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarında da varlığı gösterilmiştir. KPC üreten mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlar için genellikle hastanede uzun süre kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma, invaziv alet kullanımı, immunsupresyon ve çoklu antibiyotik kullanımı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Tigesiklin ve kolistin KPC üreten suşlara in vitro olarak etkindir. İlk olarak 1998 yılında Fransız Guyanasında gelen bir hastadan izole edilen bir *K.pneumoniae* suşunda GES karbapenemazlar tanımlanmış ve ‘Guyana

extended spectrum beta-lactamase (GES) olarak adlandırılmıştır. Kodlayan genler plazmid üzerinde yer almaktadır. SME, NMC ve IMI karbapenemazlar bulunmaktadır. SME enzimleri ilk kez İngiltere’de *S. marcescens* suşundan elde edilmiştir. IMI (İmipenem hydrolysing beta-lactamase) ve NMC-A (non-metalloenzyme carbapenemase) enzimleri ABD, Fransa ve Arjantin’de *E.cloacae* suşlarında saptanmıştır(Ulusoy ve ark., 2012 ; Franklin ve Snow 2005).

4.1.4.3.2. Sınıf B Metallo beta laktamazlar

En sık saptananlar sınıf B metallo beta laktamazlardır. Bütün dünyada özellikle *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* ve diğer Enterobacteriaceae üyelerinde olmak üzere yaygın olarak izole edilmektedir. Aztreonam hariç bütün beta laktamları parçalamaktadır. *P.aeruginosa* türlerinde hem ABD hem Kanada da VIM ve IMP türü enzimler sıklıkla bulunmaktadır. SPM(Sao Paolometallo betalactamase), GIM-1 (German imipenemase), SIM-1 (Seoul imipenemase) ve NDM-1 (New Delhi metallo betalactamase) sınıf B metallobetalaktamaz enzimleri arasında geçmektedir(Ulusoy ve ark.,2012)

4.1.4.3.3.Sınıf D OXA Karbapenemazlar

Benzilpenisilinden daha hızlı oksasilini hidrolize ettiklerinden oksasilinaz (OXA) diye adlandırılmaktadırlar. Başlıca *A.baumannii* izolatlarında bulunmaktadır. Karbapenemaz aktivitesi olan bu enzimler penisilinleri bazı sefalosporinleri ve imipenemi hidrolize etmektedirler.Özellikle OXA 48 ve OXA 54 imipenemi meropenemden daha hızlı hidrolize ettiği saptanmıştır(Ulusoy ve ark., 2012 ; Franklin ve Snow 2005).

4.1.5. Pompa (efluks) Direnci:

Sıklıkla doğal ve kazanılmış dirençte önemlidir. *Escherichia colide* tetrasiklin için aktif pompa sistemleri 1978 yılında belirlenmiştir. Aktif pompa sistemleri her tür hücrede, çeşitli substratlardan ve çoğunlukla amfilik olan ilaçlardan hücreleri korumaktadır. Aktif pompa sistemleri hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerde bulunabilen antibiyotikler ve toksik maddelerin hücre dışına atılmasını sağlayan transport proteinleridir. Tek bir substrata özgül olabildikleri gibi yapıları

farklı maddeleri de substrat olarak kullanabilirler.Özellikle doğal dirençten sorumlu tutulmaktadır.Aktivasyon için enerji gerekmektedir(Ulusoy ve ark.,2012).

ATP-Binding Cassette (ABC), Major Facilitator Superfamily(MFS), Multidrug and Toxic Compound Extusion(MATE), Small Multidrug and Toxic Compound Extusion(SMR) ve Resistance Nodulation Division (RND) olmak üzere bilinen bakteriyal pompa sistemleri vardır. Gram negatif bakterilerin antibiyotik direncine sebep olan pompa sistemleri içinde RND ailesi önem taşımaktadır. *Pseudomonas aeruginosa*'nın kinolon direncinde bu pompanın etkisi bulunmaktadır.Pompa sistemi ile direnç mekanizması *Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Vibrio* spp., *Acinetobacter* spp., *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp., *Brucella* spp., *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis* gibi bakterilerinde saptanabilmektedir(Ulusoy ve ark.,2012).

4.1.6. Aminoglikozid Modifiye Edici Enzimler

Aminoglikozidler *Streptomyces* spp. (neomisin, streptomisin, kanamisin, tobramisin, paromisin) ve *Micromonospora* spp. (gentamisin, sisomisin, netilmisin) gibi funguslardan elde edilen doğal veya semisentetik antibiyotiklerdir Aminoglikozidler bakterisidal etki göstermektedirler(Ulusoy ve ark.2012;Franklin ve Snow 2005).

Aminoglikozidler gram negatif bakterilerin dış membranlarından porin kanallarından periplazmik aralığa difüzyonla girdikten sonra enerji ve oksijene bağımlı olarak sitoplazmik membranı aşarak hücre içine girmektedir. Direnç edinsel veya intrensek olarak oluşabilmektedir. Edinsel direnç plazmid kaynaklı enzimatik değişiklikler, ribozomal hedefteki değişiklikler ve antibiyotik alımındaki azalmalarla oluşabilmektedir. İntrensek direnç permeabilite bozulması şeklinde görülebilmektedir(Ulusoy ve ark.2012;Franklin ve Snow 2005).

Kazanılmış aminoglikozid direnci en sık olarak aminoglikozidlerin bazı bakteriyel enzimlerle modifiye edilmesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Aminoglikozidlerin hidroksil veya amino gruplarına özgül bağlanan enzimler, aminoglikozidin yapısını asetilasyon, adenilasyon veya fosforilasyon mekanizmaları

ile inaktive eder. Günümüzde direnç ribozomal RNA ve proteinler gibi hedef noktaların modifikasyonu ya da şu an en sık kimyasal modifikasyona dayalı direnç mekanizmaları olarak karşımıza çıkmaktadır. Aminoglikozidlerin O-fosfotransferaz (APHs), O-adeniltransferaz (ANTs) ve N-asetiltransferaz (AACs) gibi kinazlar ile enzimatik modifikasyonu görülmektedir(Ulusoy ve ark.,2012).

4.2. GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ

Klinik uygulamalarda karşımıza çıkan direnç sorunu sebebi ile tedavi başarısızlıklarının azaltılması antibiyotik duyarlılık testlerinin standart yöntemlerle uygulanması ve sonuçların doğru yorumlanması ile mümkün olabilir.Bu akılcı antibiyotik kullanımı açısından önemlidir.

Antibiyotik duyarlılık testleri kalitatif ve kantitatif olarak ikiye ayrılır. Kalitatif testlerden disk difüzyon (Bauer-Kirby) testi, kantitatif testlerden buyyonda dilüsyon (mikro+makro) ve ağız dilüsyon testleri günümüzde en güvenilir ve en doğru sonuç veren testler olarak kabul edilmektedir(Ulusoy ve ark., 2012; Kurt ve ark.,2016)

Kalitatif testlerde MİK değeri saptanmaz. Şuan günümüzde en yaygın antimikrobiyal gradient test yöntemi (E-test, M.I.C.E) ve otomatize cihazlarda yapılan duyarlılık testleri kullanılmaktadır(Ulusoy ve ark., 2012).

Ülkemizde birçok laboratuvarında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartları ve yorumlama kriterleri kullanılmaktadır. Diğer bir değerlendirme ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 1997 yılında kurulmuştur ve 2002 yılından bu yana kılavuzlarını internet ortamında yayımlamaktadır(Ulusoy ve ark., 2012).

Duyarlılık test sonuçları mutlaka identifikasyon sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidirler.

Bazı bakterilerde doğal dirençten söz etmek mümkün olabilir. *Acinetobacter baumannii* ampisilin, amoksisilin, birinci kuşak sefalosporinler'e, *Klebsiella* spp ise ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin gibi antibiyotiklere doğal dirençlidir((Ulusoy ve ark., 2012; Kurt ve ark., 2013).

4.3.GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN HASTANE ENFEKSİYONLARINDA ROLÜ VE EPİDEMİYOLOJİ

Çoğu normal flora bakterisi olan ve hastane ortamında kolayca çoğalabilen gram-negatif bakteriler hastane enfeksiyonlarının en önde gelen etkenleri arasındadır(Ulusoy ve ark., 2012; Çetin ve ark., 2016)..Hastanede yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda gram-negatif bakteriler; enterobakteriler (özellikle *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* karşımıza çıkmaktadır(Çetin ve ark., 2016). Enfeksiyonlar özellikle beraberinde kronik hastalıklar (diyabet, KOAH, kalp yetmezliği) olan hastalarda daha sık görülmektedir(Köse ve ark., 2013). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde bu sorun daha belirgindir(Kurt ve ark., 2013; Heritage ve ark., 1999). ESBL taşıyan bakteri enfeksiyonları için en önemli risk faktörleri: YBÜ’de yatma; yakın zamanda geçirilmiş cerrahi girişim; uzun süreli yatış; invazif girişimler; nötropeni; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır(Kurt ve ark., 2013).

P.aeruginosa enfeksiyonları için hastanede uzun yatış süresi; antibiyotik kullanımı; cerrahi girişim; invaziv işlemlere maruz kalmak; erkek cinsiyete sahip olmak risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır(Kurt ve ark.,2016).

A.baumannii enfeksiyonları için risk faktörleri denince de yüksek APACHE-2 skoru; prematürelilik; cerrahi girişim; invazif işlemlere maruz kalmak; mekanik ventilasyon maruziyeti ve süresi; antibiyotik kullanımı hikayesi (karbapenem, florokinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozid); kan ürünleri kullanımı; kontamine parenteral solusyon, enteral beslenme, hastanede yatış süresi, yoğun iş yükü, birimdeki enfekte ve kolonize hasta yoğunluğunun fazla olması sayılabilir(Kurt ve ark.,2016).

4.3.1. Dünyada Gram Negatif Bakterilerin Epidemiyolojisi

Yirminci yüzyılda tıp alanında olan gelişmeler mikroskobik canlılara karşı insanın gücünü göstermesine tanıklık etmiştir. Sonrasında insanoğlu canlı mikroorganizmaların dünyadaki bütün toplumlar içerisinde süreklilik gösteren bir hareketlilik, değişim ve dinamizm içinde olduğunu da görmüştür. Her ne kadar bir çok gelişmiş toplum teknolojik olarak ileri düzeyde de olsa, bu hastalıklarla savaşta belirli bir aşamaya gelirken yeni sorunlarla da karşı karşıya gelmektedir(Kurt ve ark.,2016).

Dünyada zamanla farklılaşan hasta demografik ve davranışsal değişimler nüfusun kentsel ya da kırsal alanlara dağılımı, immunsupresif hasta sayısında (geriatrik hastalar, tedavi olanakları artmış malignite hastaları, HIV pozitif popülasyon vb) artış ve bununla beraber paralel artan fırsatçı enfeksiyonlar özellikle bir çok enfeksiyon hastalığı ve farklı direnç sorunları ile ortaya çıkabilmektedir. Gram negatif enfeksiyon etkenleri özellikle hastane ilişkili enfeksiyonlarda tüm dünya genelinde karşımıza çıkmaktadır. Kontrolsüz antibiyotik kullanımı ve çoklu invaziv girişimde direnç mekanizmasında rol almaktadırlar(Kurt ve ark.,2016).

4.3.2. Türkiyede Gram Negatif Bakterilerin Epidemiyolojisi

DSÖ verilerine göre 2015 yılında Türkiye’de incelenen 16.423 izolatın verilerine dayanarak; *E.coli*'de direnç, karbapenemler hariç tüm antibiyotik grupları için% 28 ila % 78 arasında; çoklu ilaca direnç ise % 16 olarak bulunmuştur. *K.pneumoniae* direnci karbapenemler için % 30 iken diğer tüm antibiyotik grupları için daha yüksektir. *K.pneumoniae*'de çoklu ilaç direnci ise Tablo 1’de görüldüğü gibi % 32’dir(DSÖ, 2016).

Tablo 1: *E.coli* ve *K. pneumoniae* için Antimikrobiyal Direnç Tablosu(DSÖ, 2016)

	E.coli	E.coli	K.pneumoniae	K.pneumoniae
ANTİBİYOTİK	N	Direnç (%)	N	Direnç (%)
Aminopenisilin	2887	79	NA	NA
Amoksilin-Klavulanik Asit	2571	63	1908	77
Piperasillin-Tazobaktam	3333	23	2460	59
3. Generasyon Sefalosporin	3546	51	2589	68
Ertapenem	3198	7	2463	46
Karbapenem	3865	3	2837	30
Aminoglikozid	3679	27	2712	48
Amikasin	3781	1	2820	22
Florokinolon	3670	50	2770	55
Çoklu İlaç Direnci	3111	18	2361	35

P.aeruginosa'da tüm antibiyotik gruplarında direnç% 17 ila % 32 arasında; *P.aeruginosa*'da çok ilaca direnç ise % 21 olarak saptanmıştır. *Acinetobacter spp.*'de

aminoglikozitler için direnç % 80 iken, diğer antibiyotik grupları için daha yüksek; çok ilaca dirençli *Acinetobacter spp.* %77 olarak saptanmıştır(DSÖ, 2016). (Tablo 2)

Tablo 2: *P.aeriginosa* ve *Acinetobacter spp* için Antimikrobiyal Direnç Tablosu

	P.aeriginosa	P.aeriginosa	Acinetobacter spp	Acinetobacter spp
ANTİBİYOTİK	N	Direnç (%)	N	Direnç (%)
Piperasillin – Tazobaktam	1203	31	NA	NA
Seftazidim	1286	24	NA	NA
Sefepim	1168	30	NA	NA
Karbapenem	1281	37	2373	93
Aminoglikozid	1305	27	2408	78
Amikasin	1285	13	2287	68
Florokinolon	1252	35	2324	92
Çoklu İlaç Direnci	1090	28	2266	76

4.3.2.1 M.C.B.Ü Hafsa Sultan Hastanesinde Gram Negatif Bakterilerin Epidemiyolojisi

M.C.B.Ü. Hafsa Sultan Hastanesinin 2017 sürveyans verileri incelendiğinde, *Acinetobacter spp* için karbapenem direnci %96, tigesiklin direnci % 25, kolistin direnci %0.9 olduğunu; *Klebsiella spp* için karbapenem direnci %65, kolistin direncinin %7olduğunu görmekteyiz(Tablo 3 ve 4).

Tablo 3: *Acinetobacter spp* için MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi Hastane Enfeksiyon Sürveyans Verileri

Acinetobacter baumann	Duyarlı	Duyarlı (%)	Dirençli	Dirençli (%)
Ampisilin-sulbaktam	0	0	1	100
Piperasillin-tazobaktam	0	0	2	100
Sefepim	0	0	2	100
Sefoperazon-sulbaktam	0	0	1	100
Seftazidim	0	0	4	100
Seftriakson	0	0	1	100
Levofloksasin	1	1,25	79	98,75
Siprofloksasin	3	3	97	97
İmipenem	3	3,13	93	96,88
Meropenem	4	3,96	97	96,04
Gentamisin	45	44,55	56	55,45
Netilmisin	47	55,29	38	44,71

Amikacin	33	32,04	70	67,96
Trimetoprim sulfametaksazol	42	42	58	58
Tigesiklin	77	74,76	26	25,24
Kolistin	102	99,03	1	0,97

Tablo 4: *Klebsiella pneumoniae* için MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi Hastane Enfeksiyon Sürveyans Verileri

Klebsiella pneumoniae	Duyarlı	Duyarlı (%)	Dirençli	Dirençli (%)
Amoksisilin klavulanat	0	0	12	100
Sefazolin	0	0	15	100
Seftriakson	6	9,38	58	90,63
Piperasilin-tazobaktam	6	11,11	48	88,89
Sefepim	5	11,63	38	88,37
Seftazidim	8	13,56	51	86,44
Trimetoprim sulfametaksazol	10	15,87	53	84,13
Siprofloksasin	11	17,46	52	82,54
Nitrofurantain	3	33,33	6	66,67
Meropenem	23	34,33	44	65,67
İmipenem	15	48,39	16	51,61
Gentamisin	30	44,12	38	55,88
Amikacin	27	46,55	31	53,45
Fosfomisin	2	100	0	0
Netilmisin	3	100	0	0
Kolistin	52	92,86	4	7,14

4.3.3. Enterobacteriaceaların Hastane Enfeksiyonlarındaki Rolü

Enterobacter türleri de çoğunlukla hastane enfeksiyonu etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu grup bakterilerin ortak özelliği normal konakta nadiren hastalık oluşturması, daha çok bağışıklık sistemi bozulmuş konakta hastane enfeksiyonlarına yol açmalarıdır (Ulusoy ve ark., 2012; Harvey ve Champe, 2018: Çev. Anğ, Ö). Sık sorumlu olan tutulan *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae*'dir (Plachouras ve ark., 2009).

Klebsiella türleri de insanlarda bağırsak ve nazofarenkste saprofit olarak bulunan bakterilerdir. Farklı çalışmalarda dışkı örneklerinde %5-38, nazofarenkste %1-6 taşıyıcılık oranı saptanmıştır. Deri kolonizasyon için uygun değildir. Derinin geçici flora elemanı olabilmektedirler (Ulusoy ve ark., 2012; Harvey ve Champe, 2018: Çev. Anğ, Ö; Plachouras ve ark., 2009).

Yatan hastalarda kolonizasyon olabilmektedir. Dışkıda %77, farenkste %19 ve ellerde %42 oranında *Klebsiella* türlerinin taşındığı gösterilmiştir. Daha önce antibiyotik kullanımı kolonizasyon için en önemli risk faktörüdür(Ulusoy ve ark., 2012; Plachouras ve ark., 2009).Hastane kökenli enfeksiyonlarda sık karşılaşılan bir etken de *Klebsiella oxytoca*'dır(Ulusoy ve ark., 2012; Köse ve ark., 2013).

Enfeksiyon oranı kolonizasyon gelişenlerde kolonize olmayanlara göre dört kat daha yüksek bulunmuştur. Uygun dezenfekte edilmemiş tıbbi ekipman ve kan ürünleri enfeksiyon kaynağı olabilmekle birlikte en önemli kaynak gastrointestinal kolonizasyon gelişen hastalar ve sağlık personelinin kontamine elleridir(Ulusoy ve ark., 2012; Plachouras ve ark., 2009).

4.3.4.Acinetobacter spp'nin Hastane Enfeksiyonlarındaki Rolü

Acinetobacter'ler, derinin koltukaltı, kasık ve parmak araları gibi nemli bölgelerinin normal bakteri florasında yer alan bakterilerdir. Sağlıklı kişilerde %25 oranında kolonize olabilmektedir. Boğaz kültürlerinde %7-%18, trakeostomi sürüntülerinde %45 kolonizasyon oranından bahsedilmektedir(Ulusoy ve ark., 2012).

Acinetobacter spp dış ortamda uzun süre canlı kalabilir. Kuruluğa karşı dirençlidir. Taburcu olan hastalarda 13 gün sonra bile çevresel kontaminasyonun devam ettiği bildirilmektedir. Yeniden kullanılan sağlık gereçlerinin sterilizasyonunda radyasyondan ziyade etilen oksit kullanımı önerilmektedir(Ulusoy ve ark., 2012; Heritage ve ark., 1999).Klinik örneklerden izole edilmesi, sık bir kolonizasyon etkeni olması nedeniyle her saptandığı zaman enfeksiyon göstermez. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinin %80'i *Acinetobacter calcoacetius* – *Acinetobacter calcoacetius* kompleksidir(Ulusoy ve ark., 2012).

Acinetobacter pnömonileri genellikle multilober olarak saptanmaktadır. Kavitasyon, plevral efüzyon ve bronkopulmoner fistül gelişebilir. Bakteriyemiler en sık pnömonilere sekonder olarak ve hastaneye yatışın ikinci haftasında gelişir. Ayrıca intrakranial enfeksiyonlar, yumuşak doku enfeksiyonları, üriner enfeksiyonlar, endoftalmit, protez kalp kapağı endokarditi, periton diyalizi ile ilgili peritonit, PTK sonrası kolanjit, pankreas ve karaciğer absesi, otolog kemik iliği transplantasyonu

sonrası tiflit, septik artrit ve osteomyelit *Acinetobacter*'e bağlı diğer enfeksiyonlardır(Heritage ve ark., 1999; Ulusoy ve ark., 2012; Kurt ve ark., 2013).

4.4 Gram Negatif Etkili Antibakteriyel Ajanlar ve Klinik Kullanımları

Gram-negatif mikroorganizmalar, gram-pozitiflerden farklı mikroskopik yapıları ve kolay adaptif yaşam biçimleriyle gram pozitif etkenlere göre farklı bir antibiyotik mikroorganizma ilişkisi biçimi sergilemektedir(Ulusoy ve ark., 2012).

4.4.1. Meropenem

Karbapenem yapılı yarı sentetik bir antibiyotik olan Meropenem, intravenöz yoldan kullanılmaktadır. Karbapenemler, 1986 yılından beri kullanılmakta olup beta-laktam antibiyotik grubunun en geniş spektrumlu üyelerinden bir tanesidir(Mulazimoğlu, 2010). Türkiye'de ruhsat almış dört karbapenem; imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem bulunmaktadır. Bütün beta-laktam antibiyotikler; bakterilerde hücre duvarı sentezinden sorumlu penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) transpeptidaz aktivitesini bloke edip peptidoglikan sentezini engellemek için etki ederler. Dolayısıyla bu durum hücre duvarı sentezi yapılamayan bakterinin ozmotik direnç kaybına hatta ölümüne sebep olmaktadır(Gür, 1997). β -laktam antibiyotikler, penisilin klinik uygulamaya 1940'lardan beri girdiği ve çeşitli enfeksiyonların tedavisinde gün geçtikçe artan miktarlarda kullanılmaktadır. Günden güne daha sık karşılaşılan çoğul dirençli bakteri enfeksiyonları, karbapenemlere duyulan ihtiyacı biraz daha artırmaktadır (Başaran, 2010). Karbapenemler hem plazmid kökenli hem de kromozom kökenli beta-laktamazlara dayanıklıdırlar fakat son dönemlerde karbapenemleri parçalayan metallo-beta-laktamaz ve serin karbapenemazların ortaya çıkışı endişe uyandırmaktadır(Le ve ark., 2010; Poirel ve ark., 2010). Karbapenem etkinlikleri genel olarak şu mikroorganizmaları kapsamaktadırlar(Zhanel, 2007; Kattan, 2008).

- Anaeroblar (*Bacteroides fragilis* dahil)
- Gram pozitif organizmalar (*Enterococcus faecalis* ve *Listeria* spp. dahil)
- Gram negatif mikroorganizmalar (beta-laktamaz üreten *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*, Enterobacteriaceae ve *Pseudomonas aeruginosa* genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizmalar dahil)

Çok geniş etki spektrumu, iyi klinik etkinliği ile karbapenemler, ağır enfeksiyonların başlangıç tedavisinde ilk tercih edilecekler arasında önemli bir antibiyotiktir(Bonfiglio, 2002).

Meropenem, renal dihidropeptidaza dayanıklı bir tienamisin'in dimetilkarbamoil türevidir. Erişkin dozu intramuskuler enjeksiyon veya intravenöz enjeksiyon ya da infüzyonla 8 saatte bir 0,5 gr ve ağır enfeksiyonlarda 1 gr'dır. Pediatrik dozu 6-8 saatte bir 10-20 mg/kg'dır. Konvülsiyon yapıcı etkisi bir miktar bulunmaktadır. Bu nedenle santral nörolojik problemi veya renal yetmezliği olan hastalarda imipeneme oranla daha çok tercih edilecek karbapenem türevidir(Kayaalp, 2012). Karbapenem ve imipeneme ek olarak, 2001 yılında Ertapenem ve daha sonra Doripenemin ve diğer üyelerin gruba dahil olması ile karbapenem grubu genişleme göstermiştir.

Meropenem, yetişkinlerde ve çocuklarda (≥ 3 ay)'e bir veya birden fazla bakterinin neden olduğu pnömoniler ve nozokomiyal pnömoniler, idrar yolu enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, endometrit ve pelvik enflamatuvar hastalıklar gibi jinekolojik enfeksiyonlar, deri ve deri yapısına ait enfeksiyonlar, menenjit, septisemi, febril nötropeni olan yetişkin hastalardaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir. En önemli yan etkileri bulantı-kusma gibi gastrointestinal sistemde görülen etkilerdir

4.4.2. Tigesiklin

Tigesiklin, minosiklinin 9-t-butilglisilamido sentetik türevi olup yeni nesil glisilsiklin grubunda yer alan bir antibiyotiktir. Tigesiklin merkezde dört halkalı karboksilik iskelete sahip ve D-9 pozisyonunda modifiye glikamido grubu bulundurur. Tigesiklin, geri dönüşümlü olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki göstermektedir(Pankey, 2005). Tigesiklin in-vivo olarak MSSA, MRSA, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus pyogenes*, vankomisine duyarlı *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus micros* türlerine karşı etkilidir. Ayrıca vankomisine dirençli (VRE), Geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen *E.coli* izolatlarında, *Acinetobacter* türleri, *Mycoplasma pneumoniae* ve

Moraxella catarrhalis'e etkinliği vardır(Roveta, 2008). *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve *Proteus vulgaris* tigesikli

ne dirençlidir(Leblebicioğlu, 2003).

Tigesiklin intravenöz olarak kullanılmaktadır. Dağılım hacminin geniş ve dokulara hızlı bir şekilde yayılabilir. Plazma yarılanma ömrü 36 saat olup plazma proteinlerine bağlanma oran ise %71- %89 civarındadır. Atılımı safra veya böbrek yoluyla olur. Tigesiklinin %22'si değişmeden idrarla atılır.. Sitokrom P450 enziminden bağımsız olarak etki gösterdiği için ilaç etkileşimi azdır. Tigesiklinin önerilen dozu 100 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 50 mg'dir. İlaç intravenöz yoldan 30-60 dakika içinde verilmelidir(Leblebicioğlu, 2003). İlk olarak yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde kullanımı için onay alınan tigesiklin, faz 3 çalışmalarında *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *Morganella morganii* ve *A.baumannii* olmak üzere beş dirençli suş tanımlanmıştır(Çalık ve Akova, 2007).

4.4.3. Sulbaktam

1978 yılında farmasötik endüstrisi tarafından sentetik olarak üretilen Sulbaktam penisilinat sulfon yapısında, intihar molekülüleri olarak bilinen beta-laktamaz inhibitörüdür(English, 1978; Bush, 1998). Bu beta-laktamaz inhibitörleri, moleküler olarak beta-laktam antibiyotiklere benzerliklerinden dolayı beta-laktamaz enzimleri ile geri dönüşümsüz olarak bağlanmaktalar. Beta-laktamazın aktif bölgesi ile kimyasal reaksiyon sonucu enzimi inaktive eder ve antibiyotik molekülüne ait betalaktam halkasının hidrolizine engel olmaktadır. Klinik kullanımda mevcut olan betalaktamaz inhibitörleri klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak moleküler C-1 pozisyonunda beşli bir halka taşırlar. Bu halka sulbaktam ve tazobaktamda sulfon, klavulanatta ise enoldür. Sulbaktam yalnızca Ambler sınıf-A beta-laktamazlardan olan penisilinaz, TEM1, TEM-2 ve SHV-1'e karşı etkili olmasına rağmen sınıf-C beta-laktamazlara (ampC sefalosporinazlar), sınıf-D beta-laktamazlara (OXA beta-laktamazlar) ve sınıf-B metallo beta-laktamazlara (VIM, IMP beta-laktamazlar) karşı etkisizdir. Bu nedenle sınıf-A beta-laktamazların hidrolize ettiği

antibiyotiklerle kombine edilerek, bu antibiyotiklerin bakteriyel beta-laktamazlarca hidrolize edilmesini önlemektedir.

Beta-laktamaz aktivitesi kuvvetli, antibakteriyel etkisi zayıf olmasına rağmen, *Bacteroides* spp, *Acinetobacter* spp ve *Neisseria* spp'e karşı antimikrobiyal etkinliğe sahiptir(Fisher ve ark., 1980). Bir beta-laktamaz inhibitörünün aktivitesi turnover sayısı ile ölçülebilir. Bu değer bir enzim molekülünün geri dönüşümsüz olarak inaktive olmasından önce birim zamanda hidrolize olan inhibitör molekül sayısı olarak belirlenebilir. Örneğin, *S. aureus* PC-1 enziminin inhibe olması için bir klavulanat molekülü gerekliyken TEM-1 enzimi için 160 klavulanat molekülü, SHV-1 için 60 klavulanat molekülü gereklidir(Moosdeen ve ark., 1988; Thomson ve ark., 2006). Beta-laktamaz inhibitörlerinin etkinliği beta-laktamazın çeşitine göre değişir. Örneğin, sınıf-A enzimlerinden SHV-1, TEM-1'e göre sulbaktam ile inaktive olmaya daha dayanıklıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, GSBL'lerinde dahil olduğu TEM ve SHV türevi enzimlerden TEM-1 ve SHV-1 için yarılanma inhibisyon konsantrasyonu (IC50) klavulanat için sulbaktama göre 60 ve 580 kez daha düşük olarak saptanmıştır(Payne ve ark., 1994).

4.4.4.Kolistin

Polimiksinler çoklu antibiyotik direnci geliştirmiş bakterilerle olan enfeksiyonlarda tercih edilen ajanlardır. Klinik pratikte kullanılan polimiksin grubu antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E (kolistin/kolimisin)'dir. İçerisinde saflaştırılmış *Bacillus polymyxa colistinus* vardır. Polimiksin B'den farklı, gram negatif etkinliği ilk olarak saptanmış antibiyotiklerden biridir. Önce kistik fibrozisli hastalarda kullanılan ajanın 1947 de üretilmiş özellikle 1970 yıllarda nefrotoksitesisi ve nörotoksitesisi sebebi ile kullanımı kısıtlanmıştır. İlaç uzun dönem kurtarma tedavisi olarak ciddi enfeksiyonların (*P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* bağlı) varlığında belirli endikasyonlarla kullanılmıştır(Ulusoy ve ark., 2012; Çetin ve ark., 2016).

Gram negatif bakterilerin dış duvarında bulunan lipopolisakkaridlere ve fosfolipidlere bağlanarak etki gösteren bakterisidal bir antibiyotiktir. Katyonik bir peptid olan kolistin gram negatif bakterilerin dış membranındaki lipopolisakkaridlere bağlanır. Lipopolisakkaridi molekülünü bir arada stabil halde tutan divalen katyonların (Ca^{+2} ,

Mg⁺²) yerini değiştirerek dış membranda bozulma ve permeabilite artışı sonucu bakterinin ölümü gerçekleşir ve bu antibakteriyal etkisinin yanı sıra lipid A bağlanarak endotoksin etkisini bloke eder(Kurt ve ark., 2013).

Antibiyotiklere oklu direnç gösteren *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp ve NDM-beta-laktamaz salgılayan *Enterobacteriaceae* spp üzerine etkilidir(Ulusoy ve ark., 2012). *Providencia*, *Burkholderia* ve *Serratia* türlerine karşı etkileri zayıf olmakla birlikte *Proteus* spplerin çoğu kolistine dirençlidir.

Birçok gram negatif bakteri 1µg/ml'de inhibe olur. *P.aeruginosa*, daha dirençlidir ama suşlarının çoğu 2µg/ml'de inhibe olur, direnç düşünüldüğünde ajanın 4µg/ml'de kullanılması düşünülebilir. Kolistine doğal direnç başta gram-pozitif ve anaerop bakteriler olmak üzere bazı bakterilerde (*Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp, *Morganella morgani*, *Neisseria* spp, *Brusella* spp, *Moraxella catarrhalis*) görülebilirken bazı bakterilerde indüklenebilir direnç gelişimi izlenebilmektedir(Kurt ve ark., 2013; Heritage ve ark., 1999).

Bacteroides türlerinin bir çoğu duyarlı olmasına rağmen *Bacteroides fragilis* kolistin dirençlidir.*Fusobacterium* spp. kolistin duyarlıdır Bazı mikobakteri türlerine (*M.intracellulare*, *M.tuberklozis*, *M.xenopi*, *M.fortuitum*, *M.phlei* ve *M.smegmatis*)de kolistin etkili olduğu bildirilmiştir.

Kolistin in vitro duyarlılığını belirlemede disk difüzyon ve dilüsyon yöntemleri kullanılmakla birlikte, referans laboratuvarları tarafından kabul edilen ortak bir minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK) değeri yoktur. Disk difüzyon yöntemiyle alınan sonuçların dilüsyon yöntemiyle doğrulanması gerekmektedir(Plachouras ve ark., 2009; Kurt ve ark., 2013). Kolistin sadece parenteral kullanıma uygun bir antibiyotiktir. Kolistinin; kolimisin sülfat olarak topikal ve oral formu, kolistimetat sodyum olarak da intravenöz ve intramüsküler formları bulunmaktadır(Kurt ve ark., 2013). Antibiyotik için 2014 yılından öncesinde yükleme önerilmemekte iken, 2014 yılından bu yana kullanımında yükleme dozu önerilmektedir. (şekil 1-2).

Şekil 1: 2014 Öncesi Kolistin Prospektüsü

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

Doktorunuz hastalığınıza, vücut ağırlığınıza ve böbrek fonksiyonunuza bağlı olarak ilacınızın dozunu, nasıl verileceğini ve tedavinizin kaç gün devam edeceğini belirleyecek ve size uygulayacaktır.

COLIMYCIN, enfeksiyonun şiddetine göre normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, 2,5 -5 mg/kg/gün ve 2-4 e bölünmüş dozlarda verilir.

Obez olan hastalarda, dozun ideal kiloya göre ayarlanması gerekir.

Uygulama yolu ve metodu:

COLIMYCIN kas içine enjeksiyon yolu ile ya da damar içine infüzyon yolu (damla damla uygulama) ile uygulanır.

COLIMYCIN (50 mg/flakon). 2.0 ml enjeksiyonluk su ile çözülür. Sulandırılarak hazırlanan çözelti, 25 mg/ml kolistin baz aktivitesine eşdeğer konsantrasyonda kolistimetat sodyum içerir.

Köpük oluşumunu önlemek için rekonstitüsyon süresince yavaşça döndürülür.

Şekil 2: 2014 Sonrası Yükleme Dozu İle Olan Kolistin Prospektüsü

Pozoloji:

Sistemik yol ile uygulama:

Yükleme dozu: Kreatinin klirensinden bağımsız olarak, tüm hastalar için;

5 mg/kg bir defada uygulanır ve 12 saat sonra idame dozu başlanır.

İdame Dozu: Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için (kreatinin klirensi \geq 70 ml/dk) günlük toplam doz 5 mg/kg/gün olacak şekilde hesaplanır. Toplam doz 2 veya 3'e bölünerek verilir. Önerilen maksimum günlük doz 475 mg'dir.

Obez hastalarda doz ayarlaması ideal kiloya göre yapılacaktır. |

Kistik fibröz IV doz: 3 — 8 mg/kg/gündür (ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır, 3 eşit dozda 8 saatte bir uygulanır).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 7 ila 3 defada uygulanır. Genellikle en az 5 günlük tedavi süresi önerilir. Kistik fibrozisli hastalardaki tedavi süresi, hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre 6 aya kadar uzayabilir.

Uygulama şekli:

Intravenöz ya da intramüsküler kullanım:

COLIMYCIN (150 mg/flakon), 2.0 ml enjeksiyonluk su ile çözülür.

Sulandırılarak hazırlanan çözelti, 75 mg/ml kolistin baz Miri eşdeğer konsantrasyonda kolistimetat sodyum içerir.

Köpük oluşumunu önlemek için rekonstitüsyon süresince yavaşça döndürülür.

Hazırlanan çözelti kullanılmadan önce partikül oluşumu ve renk işimi için gözle kontrol edilmelidir. Berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

Kolistin uluslararası ticari formlarında bazı eş değerlik sorunları mevcuttur. Bazı ticari formları 'ünite' cinsinden kullanılırken eş değerliliği hesaplanması durumunda 12.500 IU/mg olarak değerlendirilmesi uygundur

Doza bağımlı olarak bakterisidal etkisi ve postantibiyotik etkisi vardır(Kurt ve ark., 2013). Kolistin IV veya IM yolla verilmesinden 10 dakika sonra en yüksek serum düzeyine ulaşır. İlaç 2-3 saat sonra serum yarı ömür konsantrasyonuna düşer. Atılım yolu böbrekler olup, IV kullanımından iki saat sonra 270 mg/L düzeyi ile atılır. Sekiz saat sonra idrardaki miktarı 15 mg/L düzeyine iner. IM uygulamadan sonra ise 200 mg /L düzeyi ile atılır ve sekiz saat sonraki idrardaki miktarı 25 mg/L düzeyine iner(Ulusoy ve ark., 2012). Yarı ömrü renal yetmezlikte uzar. Tekrarlayan dozlarda birikim meydana gelir. Beyin omurilik sıvısı, bilier sistem, plevral sıvı ve eklem sıvılarına geçişi kötüdür(Plachouras ve ark., 2009; Kurt ve ark., 2013). Doz kiloya göre ayarlanmalıdır ancak günlük doz 300 mg geçmemelidir. Gebelik kategorisi C'dir(Kurt ve ark., 2013).

Tek başına kolistin tedavisi verilen gram negatif bakteri gruplarında ortaya çıkan hetero dirençten söz edilmektedir. Yine bazı çalışmalarda, kolistin tekli tedavisinde yeniden üreme gerçekleştiği gösterilmiştir(Erol ve Aktaş, 2011).

4.4.4.1.Kolistin Yan Etkileri

Kolistinin en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir; Nörotoksisite zaman zaman ortaya çıkar. Her ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür(Plachouras ve ark., 2009; Kurt ve ark., 2013).

Nefrotoksisite - Hematüri, proteinüri, oligüri ve akut tübüler nekroz ikincil gelişen akut böbrek yetmezliği şeklinde karşımıza çıkmaktadır Böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir Kolistinin böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarı yapılmalıdır. Ayrıca, ilaç toksisitesinin, hastalığın ciddiyeti, ileri kronik hastalıklarının varlığında ve eşlik eden nefrotoksisite yapan ajan alan hastalarda yüksek kullanımı nedeniyle akut böbrek yetmezliği gelişimine göreceli katkısını belirlemek zor olabilmektedir. Çoğu durumda, böbrek yetmezliği geri dönüşümlüdür; yaşlılık, önceden varolan böbrek yetmezliği, hipoalbuminemi ve birlikte kullanılan non-steroidal anti-enflamatuar ilaçların kullanımı, kolistin kaynaklı nefrotoksisite için risk faktörleri olarak bildirilmektedir(Levin ve ark., 1999).

Nörotoksisite - Baş dönmesi, halsizlik, yüz ve periferik parestezi, baş dönmesi, görme bozuklukları, konfüzyon, ataksi ve solunum yetmezliği veya apneye yol açabilecek nöromüsküler blokaj olarak karşımıza çıkabilmektedir.Diğer nörolojik bulgular arasında psikoz, koma, kasılmalar, pitoz, diplopi, fleksiya, disfaji ve disfoni bulunur (Nation ve Li, 2010).

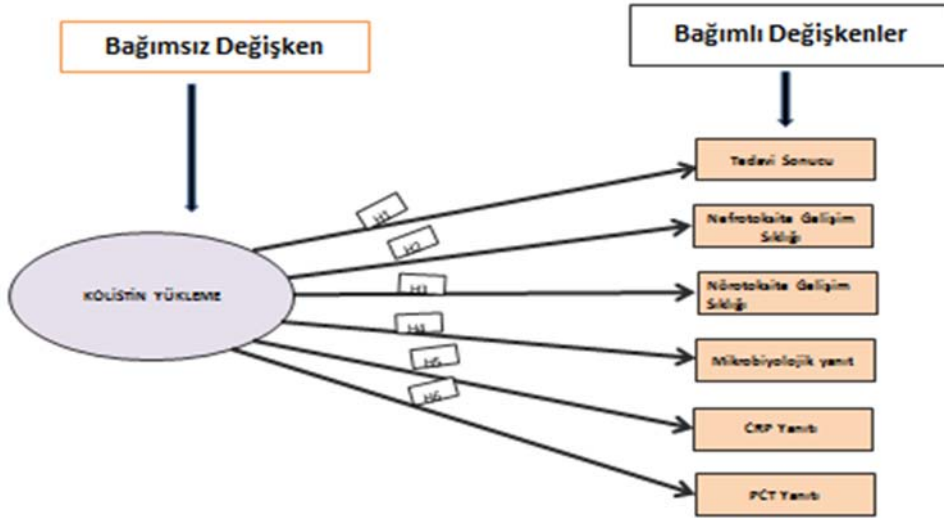
Diğer olumsuz etkiler - Aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü, kaşıntı, ürtiker ve ateş dahil) Solunum yoluna aerosol haline getirilmesi bronkospazma sebep olabilir; ciltte hiperpigmentasyona da neden olabilir(Beringer, 2001).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın modeli literatür taraması sonucunda, literatürdeki ifadeler doğrultusunda oluşturulmuş ve bu model üzerinden de hipotezler geliştirilmiştir(Şekil 3).

Şekil 3: Araştırmanın Modeli ve Hipotezleri

ARAŞTIRMA MODELİ VE HİPOTEZLER



Araştırmanın hipotezleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

H1:Kolistin yükleme mikrobiyolojik yanıtı etkilememektedir.

H1_A:Kolistin yükleme mikrobiyolojik yanıtı etkilemektedir.

H2:Kolistin yükleme nefrotoksisiteyi etkilememektedir.

H2_A:Kolistin yükleme nefrotoksisiteyi etkilemektedir.

H3:Kolistin yükleme nörotoksisiteyi etkilememektedir.

H3_A:Kolistin yükleme nörotoksisiteyi etkilemektedir.

H4:Kolistin yükleme mortaliteyi etkilememektedir.

H4_A: Kolistin yükleme mortaliteyi etkilemektedir.

H5:Kolistin yükleme CRP yanıtını değiştirmemektedir

H5_A: Kolistin yükleme CRP yanıtını değiştirmektedir

H6:Kolistin yükleme PCT yanıtını değiştirmemektedir

H6_A: Kolistin yükleme PCT yanıtını değiştirmektedir

5.1.Araştırmanın Anakütlesi ve Örneklemi

Verilerin elde edildiği kaynaklar birim, bu birimlerin oluşturduğu topluluğu da anakütle olarak ifade edilmekte ve bu anakütleyi oluşturan tüm birimlere ulaşmak mümkün değilse, bu anakütleden bir örnek seçilmiş, başka bir ifadeyle, kısmi sayım-örnekleme yapılmıştır(Lorcu, 2015). Araştırmanın anakütlesi olarak 2011-2017 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesinde özellikle yoğun bakımlar olmak üzere tüm servislerde uygun dozda kolistin alan 18 yaş üstü yetişkin hastalar alınmıştır. Bilgi yönetim sisteminde kayıtlı 896 hastadan 323 rastgele seçilmiş yetişkin hasta örneklem olarak alınmıştır.

5.2. Verilerin toplanması

Araştırmanın hipotezlerini test etmek için Probel Hasta Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) programında hasta protokol numaraları ile retrospektif taranmış hastalara ait epikrizler, kültürler ve laboratuvar bilgileri incelenerek hastalara ait veriler toplanmıştır.

A.baumannii ve *K.pneumoniae* izolatları ve duyarlılıkları hastanemizde VITEC2 cihazı ile saptanmaktadır. Doğrulaması gerektiği durumlarda VITEC2 cihazı ile dilüe edilerek veya e-testle doğrulaması yapılmaktadır. Duyarlılık testleri

özellikle anti-pseudomonal penisilinler, karbapenemler, sefalosporinler, aminoglikozidler, kinolonlar, tigesiklin ve kolistinini içermektedir.

Bakterileri direnç paternlerine göre;

MDR(Multi Drug Resistant): İki veya daha çok antibiyotik sınıfından en az bir antimikrobiyal ajana dirençli;

XDR (Extensively Drug Resistant): Çoğul dirençli üçten fazla antibiyotik sınıfında en az 1 antimikrobiyal ajana dirençli;

PDR (Pan Drug Resistant): Mevcut tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli olarak çalışmamızda sınıflanmıştır.

Kolistin yükleme dozu hastanemizde 2014 yılı sonu itibari ile prospektüs bilgileri eşliğinde uygulanmaya başlanmıştır. Hastalar Probel Hasta Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) programında kolistin yüklenmesi yapılıp yapılmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. Yükleme dozu uygulanmayan hastalarda kolistin iv olarak 150 mg, 12 saat ara ile kullanılmıştır. Yükleme dozu uygulanan hastalarda ise 300 mg kolistin iv yükleme dozundan 12 saat sonra 150 mg, 12 saat ara ile idame doz şeklinde uygulanmıştır.

Tedavi yanıtı kültür negatifliği (3-7 gün sonrasında alınan kontrol kültürlerde aynı cins bakteri üremesinin olmaması) ve/veya CRP/PCT (Tedavi başında ve tedavi sonunda) yanıtlarının olması olarak tanımlanmıştır.

Nefrotoksisite için RIFLE skorlaması kullanılmıştır. Nörotoksisite için ise hastaların yatışı sırasında semptomları sebebi ile nöroloji konsultasyon sonrası ilaca bağlı nörotoksisite olarak değerlendirilen hastalar da nörotoksisite geliştiği kabul edilmiştir. Ayrıca araştırmanın etik onayı alınmıştır.

5.3. Verilerin Analize Hazır Hale Getirilmesi ve Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Araştırmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri ve özgeçmiş bilgileri, hastanın karşılaştığı risk faktörler, hastanın CRP'si ve PCT'si gibi veriler analiz edilmek için SPSS programına girilmiştir. Araştırmaya örnek alınan

hastalarında elde edilen veriler, SPSS (21.0) programı yardımıyla istatistiksel analize tabi tutulmuştur. Frekans analizi test edildikten sonra öncelikle tüm değişkenler için normal dağılım testi yapılmıştır. Değişkenler sonucu ortaya çıkan olası alt grupların bütün içindeki kompozisyonunu belirlemek için çapraz tablo betimleyici istatistikleri analizi yapılmıştır. Bağımsız değişkenin bağımlı değişkenler üzerindeki açıklama gücünü bulmak için ise Ki-kare(Chi-Square) testi yapılmıştır. Ayrıca değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için de İki İlişkili Örneklem Testi(Two-Related-Sample Test) olan Wilcoxon testi yapılmıştır. Birbirleriyle ilişkili olan iki eş değişkene ait gözlemlenen değerler arasında anlamlı bir fark olup olmadığını Wilcoxon testi ile kontrol edilmektedir. Değişkenler, ortalama standart hata, kategorik değişkenler sayı veya % olarak verilmiştir. Bütün istatistiksel karşılaştırmalarda $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.4. Normal Dağılım Testi

Veri özelliklerine göre sınıflandırmada analiz teknikleri parametrik olan ve parametrik olmayan analiz teknikleri olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bazı analiz tekniklerinin uygulanabilmesi için toplanan verinin ön koşul olarak bazı özelliklere sahip olması beklenir. Standart t testi, anova testi, regresyon ve diğer parametrik testler için verinin değil, ortalamaların dağılımının normallik varsayımını sağlaması gerekmektedir. Veri setinin normalliğine ilişkin önemli bir kaynak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testinin p değerinin anlamsız çıkmasıdır. Ayrıca veri setinin normalliğine ilişkin önemli bir ölçüt olan eğiklik (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri hesaplanmıştır. Skewness ve Kurtosis değerlerinin +1 ile -1 arasında olması gerekmektedir(George ve Mallery, 2003; Tabachnick ve Fidell, 2013; Seçer, 2013).

Tablo 5: Normal Dağılım Testi Sonuçları

Kolistin Yükleme	Sayı (N)	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			Skewness	Kurtosis
		İstatistik	sd	Sig.	İstatistik	sd	Sig.	İstatistik	İstatistik
Sonuç (Ex.)	323	,366	181	,000	,674	181	,000	1,244	-1,952
	323	,412	142	,000	,618	142	,000		
Nefrotoksisite	323	,373	181	,000	,631	181	,000	-1,426	-1,830
	323	,420	142	,000	,601	142	,000		
Nörotoksisite	323	,539	181	,000	,254	181	,000	1,131	1-,995
	323	,526	142	,000	,058	142	,000		
Mikrobiyolojik Yanıt	323	,405	181	,000	,614	181	,000	1,575	1-,593
	323	,380	142	,000	,628	142	,000		

Tablo 5' te görüldüğü üzere Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testinin p değerinin anlamlı çıkması(p=,000) ve eğiklik ve basıklık değerleri, kabul edilebilir değerler (+1 ile -1) arasında olmaması veri setinin normal dağılım göstermediğini göstermektedir. Bu yüzden araştırmanın hipotezleri test edilirken parametrik olmayan analiz teknikleri bu çalışmada kullanılmıştır.

6. BULGULAR

Betimsel istatistikler

Araştırma yapılan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ile hastanın yattığı bölüm ve hastanın yatış süresi gibi durumlar frekans analizi kullanılarak test edilmiştir. Frekans analizine ilişkin bulgular aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 6: Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	107	33,1
Erkek	216	66,9
Toplam	323	100

Araştırmaya örnek alınan hastaların büyük çoğunluğunu % 66,9 ile erkekler oluşturmaktadır. Kadın hastaların oranı ise % 33,1'dir.

Tablo 7: Yaş Aralıkları Dağılımı

Yaş Aralığı	N	%
18-28 yaş arası	24	7,4
29-39 yaş arası	30	9,3
40-50 yaş arası	47	14,6
51-61 yaş arası	53	16,4
62 yaş ve üzeri	169	52,3
Toplam	323	100

Tablo 7'de görüldüğü gibi araştırmaya örnek alınan hastaların büyük bir kısmı 62 yaş ve üzeri grubu (% 52,3) dahilindedir. Araştırmaya örnek alınan hastaların kalan kısmı ise 18-28 yaş (% 7,4), 29-39 yaş (% 9,3), 40-50 yaş (% 14,6), 51-51 yaş arası (% 16,4) yaş gruplarına dahil olmuş durumdadır.

Tablo 8: Yatılan Bölüm

Yattığı Bölüm	N	%
AYB	123	39,9
CYB	25	7,7
DYB	55	17,0
Hematoloji	13	4,0
Enfeksiyon	5	1,5
Onkoloji	2	0,6
Diğer (Plastik Cerrahi, Ortopedi, Kardiyoloji vb.)	94	29,1
Toplam	317	100

Araştırmaya örnek alınan hastaların yattıkları bölüme göre büyük çoğunluğun %39,9 oranında AYB bölümünde yattığı görülmektedir. Ardından %29,1 oranıyla plastik cerrahi, ortopedi, kardiyoloji gibi diğer bölümler gelirken sırasıyla DYB (%17,0), CYB (%7,7), dahiliye-hematoloji(%4,0), Enfeksiyon(%1,5) ve dahiliye-onkoloji (% 0,6) bölümü gelmektedir.

Tablo 9: Yatış Süresi

Yatış Süresi	N	%
30 günden az	129	39,9
30-60 gün arası	119	36,8
61-90 gün arası	49	15,2
91-120 gün arası	12	3,7
121 gün ve üzeri	14	4,3
Toplam	323	100

Tablo 9'a bakıldığında araştırmaya katılan %39,9 oranla hastaların çoğu 30 günden az sürede hastanede yatmışlardır. Diğer yatış sürelerine bakıldığında 30-60 gün arası %36,8, 61-90 gün arası %15,2, 91-120 gün arası %3,7 ve 121 gün ve üzeri ise %4,3 olduğu görülmektedir.

Tablo 10: Tedavinin Sonucu

Sonuç	N	%
İyileşme	128	39,6
Ölüm	195	60,4
Toplam	323	100

Tablo 10'a bakıldığında 323 hastadan 128 tanesi (%39,6) iyileşme gözükürken 195 tanesi (%60,4) ise ex olmuştur.

Varyans homojenliğini kontrol için çeşitli test işlemleri vardır. Bunlardan en çok kullanılan dört tanesi F testidir. F Levene's testi ile grup dağılımlarının varyanslarının homojen olup olmadığı bakılmıştır. Tablo 29'da görüldüğü gibi hastaların yaşı, cinsiyeti, diabetes mellitus ve solid organ malignite gibi parametrelerinin homojen olduğu saptanmıştır($p>0,05$). Nörolojik bozukluk, hematolojik malignite, önceden antibiyotik kullanımı, periferik katater ve mekanik ventilasyon gibi diğer boyutlar arasında homojenlik olmadığı görülmüştür($p<0,05$).

Tablo 11: Varyansların Homojenlik Testi

Değişken	Kolistin Yüklenen	Kolistin Yüklenmeyen	p
Cinsiyet-(E)	123	93	,721
Cinsiyet-(K)	58	49	,364
62 yaş üstü	91	245	,628
62 yaş altı	232	78	,246
Diabetes mellitus	33	21	,251
Nörolojik bozukluk	36	50	,002
Hematolojik malignite	26	6	,002
Solid organ malignite	29	20	,374
Önceden antibiyotik kullanımı	168	141	,004
Periferik katater	168	142	,000
Mekanik ventilasyon	95	99	,001

Hastaların diyabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, solid tümör olup olmadığı ile ilgili veriler kayıt formuna aktarıldı. Araştırmaya katılan hastaların daha önce bu hastalıklardan herhangi birini geçirip geçirmediği ile ilgili HBYS'e bakılmıştır. Bu hastaların özgeçmişindeki hastalıklar araştırılmış ve genel olarak geçirdikleri hastalıklarla ilgili frekans analizi yapılmıştır. Araştırmaya katılan hastaların altta yatan hastalıklar ilgili bilgiler Tablo 11' de görülmektedir.

Tablo 12: Altta Yatan Hastalıklar

ÖZGEÇMİŞ	N	%
Nörolojik bozukluk	86	13.1
Kalp Hastalığı(KKY/İskemik kalp hastalığı)	67	10.1
Kronik Akciğer Hastalığı	63	9.5
Hematolojik Malignansi	32	4,9
Solid Tümör	49	7.5
Böbrek Yetmezliği	46	6.9
Diabetes Mellitus	54	8,1
Genel Vücut Travması	55	8.3
Periferik Vasküler Hastalık	18	2.8
Vaskülit Kollajen Doku Hastalığı	12	1.9
Karaciğer Yetmezliği	8	1.3
Diğer	169	25.6
Toplam	659	100

Tablo 12'e bakıldığında araştırmaya örnek alınan 323 hastanın, genel vücut travması 55 kişi, kronik akciğer hastalığı 63 kişi, kalp hastalığı geçiren 67 kişi ve nörolojik bozukluk 86 kişi iken ,Alzheimer, geçirilmiş tbc hastalığı vb. gibi hastalıklar araştırmada kişiye özel tanımlar kapsamında değerlendirilmiştir (N=169 kişi).

Enfeksiyon hastalıklarında risk faktörlerinin bilinmesi, risk faktörüne göre etkenin tahmin edilmesine, tedavinin planlanmasına ve dolayısıyla da enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesine yardımcı olması açısından önem arz etmektedir. Bu risk faktörleri kişisel yani hastanın kendisine bağlı, enfeksiyona bağlı veya çevresel unsurlara bağlı olabilir. Örnekleme alınan bu hastaların risk faktörleri incelenmiş bu risk faktörlerine ait sayısal veriler Tablo 13'de görülmektedir.

Tablo 13: Hastaların Taşıdığı Riskler

RİSK FAKTÖRLERİ	N	N (Toplam)
Periton Diyalizi	2	0,1
Pulmoner Arteriyel Kateter	9	0,5
Nazointestinal Tüp	9	0,5
Göğüs Tüpü	26	0,9
Son 6 Ay İçinde Antibiyotik Kullanımı	42	1,4
Son 6 Ay İçinde Hastaneye Yatış	43	1,5
Hemodiyaliz	52	1,8
Dren	54	1,8
Periferik Arteriyel Kateter	76	2,6
Trakeostomi	90	3,1
Enteral Beslenme	106	3,7
Nazogastrik Tüp	118	4,1
Santral Venöz Kateter	122	4,2
Post Operasyon	133	4,6
Total Parenteral Beslenme	152	5,2
Mekanik Ventilasyon	194	6,7
Trakeal Entübasyon	209	7,2
Üriner Kateter	262	9,0
Kan Transfüzyonu	271	9,3
Antiasit	304	10,5
Periferik Venöz Kateter	308	10,6
Antibiyotik Kullanımı	309	10,7
Toplam	2891	100

Tablo 13 incelendiğinde araştırmaya katılan hastaların büyük bir kısmı Antiasit (N=304 kişi) ile Periferik Venöz Kateter(N=308 kişi) ve antibiyotik kullanımı(N=309 kişi) riski taşımıştır.

Kolistin; *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp, *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Yersinia pseudotuberculosis* ve *Bordetella pertussis*'e karşı bakterisidal etki gösterir. Bizim çalışmamıza dahil olan hastalarda etken bakteriler; *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*'dir. Hastaların ilaca karşı gösterdikleri dirençler ise üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar MDR (multi drug resistant/çok ilaca dirençli), XDR (extensively drug resistant/yaygın ilaç dirençli) ve PDR(Pandrug resistant) direncidir. Bu dirençlerin hangilerin kaç hastada ortaya çıktığını saptamak için frekans analizi yapılmış ve kolistin kullanımına sebep olan

etken bakteriler ve bu bakterilere gösterilen etken direnç bu analize ilişkin sayısal veriler Tablo 14’te görülmektedir.

Tablo 14: Etken Bakteri ve Etken Direnç Dağılımı

		ETKEN DİRENÇ			N (Toplam)	%
		MDR	XDR	PDR		
Etken Bakteri	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	18	2	39	9,6
	<i>Acinetobacter spp</i>	49	189	0	238	58,5
	<i>Klebsiella spp</i>	26	94	5	125	30,7
	<i>Escherichia coli</i>	1	4	0	5	1,2
	Toplam	95	305	7	407	100

Hastalarda görülen etken bakterilerin sayısına bakıldığında zaman zaman *Acinetobacter spp.*’de 238 kişi, *Klebsiella spp.* 125 kişi, *Pseudomonas spp.*’de 39 kişi ve *Escherichia coli*’de ise sadece 5 kişide görülmüştür. Ayrıca etken direnç paternine bakıldığında en çok XDR dirençli gram negatif bakteriler görülmüştür.

1962 yılından itibaren gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmaya başlanan Kolistin, 1980’li yıllarda ciddi nefrotoksisiteleri nedeniyle parenteral kullanımı terk edilerek, daha az toksik etkileri olan yeni grup antibiyotikler polimiksinlerin yerini aldığı bilinmektedir. Bu bağlamda kolistinin kullanımının nedeni ilgili yapılan frekans analizi Tablo 15’de görülmektedir.

Tablo 15: Kolistin Kullanım Nedenleri

Kullanım Nedeni	N	%
HGP/ VIP	198	48,9
Üriner Sistem Enfeksiyonu	66	16,2
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	28	6,8
Kateter İlişki Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	10	2,4
Sepsis	102	25,0
Yüksek Riskli Nötropenik Hasta	3	0,7
Toplam	407	100

Çoklu antibiyotik direncine sahip *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi gram negatif bakterilere karşı aktivite gösteren en önemli antibiyotiklerden biri olan kolistin ile ilgili kullanım nedenlerine bakıldığında kolistin kullanım nedenlerinden en fazla HGP/ VIP(N=198) ve Sepsis (N=102)'dir.

Araştırmaya katılan kolistin yüklenen hastalarda nefrotoksisite veya nörotoksisite yan etki oluşup oluşmadığı ile ilgili HBYS' de elde edilen bilgiler dahilinde frekans analiz yapılmış ve bu analiz sonuçları Tablo 16, Tablo 17, Tablo 18, Tablo 19 ve Tablo 20'de verilmiştir. Nefrotoksisite RIFLE sınıflandırması ile değerlendirilmiştir.

Tablo 16: Nefrotoksisite Yan Etki Oluşma

Yan Etki	N	%
Var	172	53,
Yok	151	46,7
Toplam	323	100,0

Tablo 17: Nefrotoksisite Gelişme Zamanı

Gelişme Zamanı	N	%
1-3 gün	58	18,0
4-7 gün	50	15,5
8-11 gün	19	5,9
12-15 gün	20	6,2
16 gün ve üzeri	25	7,7
Toplam	172	53,3

Tablo 16 ve tablo 17'ye bakıldığında 323 kişinin 172'sinde (%53,3) nefrotoksisite yan etki oluşmuşken; 151 kişide (%46,7) ise herhangi bir yan etki meydana gelmemiştir. Nefrotoksisite yan etki gelişme zaman aralığına bakıldığında ise yan etki en fazla ilk üç gün (%18,0) en az ise 8-11 gün arası (%5,9) olduğu görülmektedir.

Tablo 18: RIFLE Sınıflama Tablosu

	GFR	İdrar Çıkışı
Risk	SCr x 1.5 GFR %25 azalma	<0.5ml/kg 6 saat
Injury	SC rx 2 GFR azalması>%050	<0.5ml/kg 12 saat
Failure	SCr x 3 GFR azalması≥ %75 SCr≥4mg/d Akut≥ 0.5mgdl	<0.5ml/kg 24 saat Anüri x 12 saat
Loss	En az 4 hafta süre ile böbrek fonksiyonlarında tam kayıp	
ESRD	Son dönem böbrek yetmezliği ≥ 3ay	

Tablo 19: RIFLE Tablosu

RIFLE	N	%
R	66	37,9
I	46	27,1
F	33	18,7
L	19	10,5
E	8	5,8
Toplam	172	100

Erken böbrek hasarı belirlemek için çeşitli belirteçler bulunmaktadır. Günümüzde en sık RIFLE sınıflaması kullanılmaktadır. Tablo 19'ye bakıldığında nefrotoksisite gelişen 172 hastanın % 37,9'u RIFLE-R, %27,1'i RIFLE-I, %18,7'si RIFLE-F, %10,5'i RIFLE-L, %5,8'i RIFLE-E gelişmiştir.

Tablo 20: Nörotoksisite Yan Etki Oluşma

Yan Etki	N	%
Var	12	3,7
Yok	311	96,3
Toplam	323	100,0

Tablo 21: Nörotoksisite Gelişme Zaman

Gelişme Zaman	N	%
1-3 gün	5	1,5
4-7 gün	4	1,2
8-11 gün	1	0,3
12-15 gün	2	0,6
Toplam	12	3,7

Tablo 20 ve tablo 21'e bakıldığında 323 kişinin 12'sinde (%3,7) nörotoksisite yan etki oluşmuşken 311 kişide (%96,3) ise herhangi bir yan etki meydana gelmemiştir. Nörotoksisite yan etki gelişme zaman aralığına bakıldığında ise yan etki en fazla ilk üç gün (%1,5) en az ise 8-11 gün arası (%0,3) olduğu görülmektedir.

Hastaların mikrobiyolojik yanıt ile ilgili yapılan frekans analizi Tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 22: Mikrobiyolojik Yanıt

Mikrobiyolojik Yanıt	N	%
EVET	128	39,6
HAYIR	195	60,4
Toplam	323	100,0

Tablo 23: Mikrobiyolojik Yanıt Gelişme Zamanı

Gelişme Zamanı	N	%
1-3 gün	15	4,6
4-7 gün	44	13,6
8-11 gün	23	7,1
12-15 gün	18	5,6
16 gün ve üzeri	28	8,7
Toplam	128	39,6

Mikrobiyolojik yanıt varlığı, alınan kontrol kültürde aynı türde bakteri üreme olmaması olarak kabul edilmiştir. Tablo 22 ve tablo 23'e bakıldığında 323 kişinin 128'inde (%39,6) mikrobiyolojik yanıt alınmışken, 195 kişide (%60,4) ise mikrobiyolojik yanıt alınmamıştır. Mikrobiyolojik yanıt oluşma zaman aralığına

bakıldığında ise en fazla 4-7 gün arası (%13,6) en az ise 1-3 gün arası (%4,6) mikrobiyolojik yanıt alındığı görülmektedir.

Tablo 24: Kolistin Kombinasyonu

Kombinasyon	N	%
Tek Başına Kolistin	99	30,7
İkili Tedavi	168	52,0
Üçlü Tedavi	53	16,4
Dörtlü Tedavi	3	,9
Toplam	323	100,0

Kolistin alan hastaların 99 tanesi (%30,7), sadece kolistin kullandığı; 168 tanesi (%52,0) ise tedavisini en az bir antibiyotik ile kombine olarak almıştır. 56 (%17,3) hastada ikili veya üçlü antibiyotik kombinasyonu uygulanmıştır.

Hipotezler

Araştırmaya alınan örneklem grubundaki değerlerin dağılımının hipotezde ileri sürülen ana kitle dağılımı ile uyumlu olup olmadığını ölçmek başka bir ifadeyle iki kategorik değişken arasındaki fark ve ilişki boyutu test etmek için Ki-Kare (Chi-Square) uygunluk testi kullanılmıştır. Bu araştırmanın bağımsız değişkeni olan kolistin yükleme/yüklememe kategorik bir değişken olup öncelikle kolistin yükleme ve kolistin yüklememe diye iki grup olarak alınmış ve kolistin yükleme yapılan ve yapılmayan hastaların “Mikrobiyolojik Yanıt”, “Nörotoksisite”, “Nefrotoksisite” ve “Tedavi Sonucu” ile ilgili bir fark olup olmadığı ve eğer fark varsa anlamlı olup olmadığını ve bu değişkenlere ait hipotezleri test etmek için Ki-Kare testi uygulanmıştır. Bu çalışmada yapılan Ki-Kare testine ait değişkenlere ilişkin frekanslar ve oranlar ve Ki-Kare sonuçları aşağıda verilmiştir. Kolistin yükleme ile tedavi sonucu arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla iki değişkenli Ki-Kare testi (Ki-Kare bağımsızlık testi) uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 25’de yer almaktadır. Buna göre ki-kare test değeri 4.944 ve p değeri 0.04 olarak bulunmuştur. %95 güven aralığında p değeri 0,05’ten küçük olduğu için kolistin yükleme ile tedavi sonucu arasında anlamlı bir ilişki vardır.

Tablo 25: Kolistin Yükleme ile Tedavi Ki-Kare Testi Sonucu

			EX	İyileşme	Toplam	
Kolistin Yükleme	Var	Gözlenen	103	78	181	
		% within Kolistin Yükleme	56,9%	43,1%	100,0%	
		% of Toplam	31,9%	24,2%	56,0%	
	Yok	Gözlenen	92	50	142	
		% within Kolistin Yükleme	64,8%	35,2%	100,0%	
		% of Toplam	28,5%	15,4%	44,0%	
Toplam			Gözlenen	195	128	323
			% within Kolistin Yükleme	60,4%	39,6%	100,0%
			% of Toplam	60,4%	39,6%	100,0%
Ki-Kare Testi						
			Değer	Sd	Tam Anlamlılık (2 kuyruklu)	
Pearson Ki-Kare			4,944 ^a	2	,004	
Olasılık Oranı			5,241	2	,007	
Doğrusal İlişki			,907	1	,041	

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,67

Kolistin yükleme ile nefrotoksisite arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla uygulanan Ki-kare testi sonucu Tablo 26’te yer almaktadır. Analiz sonucuna göre Ki-kare test istatistiği değeri 15.256 ve p değeri 0.000 olarak elde edilmiştir. Bu sonuca göre, 0.05 önem seviyesinde kolistin yükleme ile nefrotoksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Tablo 26: Kolistin Yükleme ile Nefrotoksisite Ki-Kare Testi Sonucu

			Nefrotoksisite		Toplam	
			VAR	YOK		
Kolistin Yükleme	Var	Gözlenen	79	102	181	
		% within Kolistin Yükleme	43,6%	56,4%	100,0%	
		% of Toplam	24,5%	31,6%	56,0%	
	Yok	Gözlenen	93	49	142	
		% within Kolistin Yükleme	65,5%	34,5%	100,0%	
		% of Toplam	28,8%	15,2%	44,0%	
Toplam			Gözlenen	172	151	323
			% within Kolistin Yükleme	53,3%	46,7%	100,0%
			% of Toplam	53,3%	46,7%	100,0%

Ki-Kare Testi			
	Değer	Sd	Tam Anlamlılık (2 kuyruklu)
Pearson Ki-Kare	15,256 ^a	1	,000
Olasılık Oranı	14,391	1	,000
Doğrusal İlişki	15,425	1	,000

a. 0 cells (0,0%) have expected count than 5. The minimum expected count is 66,38

Kolistin yükleme ile nörotoksisite arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla uygulanan ki-kare test sonuçları Tablo 27’de yer almaktadır. Ki-kare test sonucuna göre test istatistiği değeri 6.422 ve p değeri 0.011 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla, p değeri 0.05 önem seviyesinde kolistin yükleme ile nörotoksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır

Tablo 27: Kolistin Yükleme ile Nörotoksisite Ki-Kare Testi Sonucu

		Nörotoksisite		Toplam	
		VAR	YOK		
Kolistin Yükleme	Var	Gözlenen	11	170	181
		% within Kolistin Yükleme	6,1%	93,9%	100,0%
		% of Toplam	3,4%	52,6%	56,0%
	Yok	Gözlenen	1	141	142
		% within Kolistin Yükleme	0,7%	99,3%	100,0%
		% of Toplam	0,3%	43,7%	44,0%
Toplam		Gözlenen	12	311	323
		% within Kolistin Yükleme	3,7%	96,3%	100,0%
		% of Toplam	3,7%	96,3%	100,0%
Ki-Kare Testi					
	Değer	Sd	Tam Anlamlılık (2 kuyruklu)		
Pearson Ki-Kare	6,422 ^a	1	,011		
Olasılık Oranı	5,008	1	,025		
Doğrusal İlişki	7,739	1	,005		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,28.

Kolistin yükleme ile mikrobiyolojik yanıt arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla uygulanan Ki-kare testi sonuçları Tablo 28’ de yer almaktadır. Ki-kare test istatistiği değeri 0.730 ve p değeri 0.393 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre, $p > 0.05$ olduğu için kolistin yükleme ile mikrobiyolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 28: Kolistin Yükleme ile Mikrobiyolojik Yanıt Ki-Kare Testi Sonucu

			Kolistin yükleme		Toplam
			Evete	Hayır	
Mikrobiyolojik Yanıt	EVET	Gözlenen Değer	68	60	128
		Beklenen Değer	71,7	56,3	128,0
		% within mikrobiyolojik yanıt	53,1%	46,9%	100,0%
		% within Kolimisin yükleme	37,6%	42,3%	39,6%
	HAYIR	Gözlenen Değer	113	82	195
		Beklenen Değer	109,3	85,7	195,0
		% within mikrobiyolojik yanıt	57,9%	42,1%	100,0%
		% within Kolimisin yükleme	62,4%	57,7%	60,4%
	Toplam	Gözlenen Değer	181	142	323
		Beklenen Değer	181,0	142,0	323,0
% within mikrobiyolojik yanıt		56,0%	44,0%	100,0%	
% within Kolimisin yükleme		100,0%	100,0%	100,0%	
Ki-Kare Testi					
	Değer	Sd	Tam Anlamlılık (2 kuyruklu)		
Pearson Ki-Kare	,730 ^a	1	,393		
Olasılık Oranı	,547	1	,459		
Doğrusal İlişki	,729	1	,393		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 56,27.

Birbirleriyle ilişkili olan iki eş değişkene ait gözlemlenen değerler arasında anlamlı bir fark olup olmadığını Wilcoxon testi ile kontrol edilmektedir. Bu çalışmada da kolistin yüklenen hastaların ilk CRP ile son CRP ve ilk PCT ile son PCT arasında fark olup olmadığı, fark varsa anlamlı olup olmadığı kontrol etmek için parametrik olmayan Wilcoxon testi uygulanmıştır. Çünkü bu test eşler arasında farklılığın kontrolü için geliştirilmiştir. Bu testlerin sonuçları Tablo 29 ve Tablo 30'da gösterilmektedir.

Tablo 29: CRP Wilcoxon Testi Sonuçları

	Değerlendirmeler	N	Ort.	S.S.	Z	P
Kolistin Yüklenen	İlk CRP	100	41,83	67,82	-2,077	0,03
	Son CRP	100	30,98	48,62		
Kolistin Yüklmeyen	İlk CRP	77	31,61	39,39	-1,953	0,06
	Son CRP	77	29,22	36,02		

Araştırmaya örneklem olarak alınan hastaların 323 kişinin 100 kişinin kolistin yüklemesi yapılan ve 77 kişi ise kolistin yüklemesi yapılmayan olmak üzere toplam 177 hastanın ilk ve son C-reaktif protein (CRP) değerine ulaşılmıştır. Kolistin yüklemesi yapılan hastaların ilk ve son CRP'leri arasında fark değerlendirmesinde ilk CRP'nin ortalaması 41,83, standart sapması 67,82'dir. Kolistin yüklemesi yapılan hastaların son CRP'nin ortalaması 30,98, standart sapması 48,62'dir. Görüldüğü gibi kolistin yüklemesi yapılan aynı hastaların CRP'sinde bir azalma görülmektedir. Elde edilen bu bulgular, ilk CRP ile son CRP arasındaki farkın %95 güven aralığında anlamlı olduğunu göstermektedir ($Z = -2,077$, $p < 0,05$). Kolistin yüklemesi yapılmayan hastaların ilk ve son CRP'leri arasında fark değerlendirmenin ilk CRP'nin ortalaması 31,61, standart sapması 39,39'dur. Kolistin yüklemesi yapılmayan hastaların son CRP'nin ortalaması 29,22, standart sapması 36,02'dir. Görüldüğü gibi kolistin yüklemesi yapılmayan hastaların da CRP'sinde çok düşük bir azalma görülmektedir. Ancak elde edilen bu bulgular, tedavi başlangıcındaki CRP ile tedavi sonundaki CRP arasındaki farkın anlamlı olmadığını göstermiştir ($Z = -1,953$, $p = 0,06$). Başka bir ifadeyle kolistin yüklenen hastaların CRP'sinde büyük bir azalma görülmüşken yüklemesi yapılmayan hastaların CRP'sinde azalma anlamlı olarak değerlendirilmiş. Bu da kolistin yüklemenin CRP üzerine yüksek düzeyde etkisinin olduğunu göstermektedir.

Tablo 30: PCT Wilcoxon Testi Sonuçları

	Değerlendirmeler	N	Ort.	S.S.	Z	P
Kolistin Yüklenen	İlk PCT	49	15,52	27,82	-3,492	0,00
	Son PCT	49	5,90	17,63		
Kolistin Yüklenmeyen	İlk PCT	51	31,61	24,82	-,682	0,49
	Son PCT	51	26,22	21,76		

Araştırmaya örneklem olarak alınan hastalardan kolistin yüklemesi yapılan 49 ve kolistin yüklemesi yapılmayan 51 kişi olmak üzere toplam 100 kişinin ilk ve son prokalsitonin değerine (PCT) ulaşılmıştır. Kolistin yüklemesi yapılan hastaların ilk ve son PCT'leri arasında fark değerlendirmesinde ilk PCT'nin ortalaması 15,52, standart sapması 27,82'dir. Aynı hastaların son PCT'nin ortalaması 5,90, standart sapması 17,63'tür. Görüldüğü gibi kolistin yüklemesi yapılan aynı hastaların PCT'sinde büyük oranda bir azalma görülmektedir. Bu hastaların ilk PCT ile son PCT arasındaki farkın

%95 güven aralığında anlamlı olduğunu görülmektedir ($Z = -3,492$, $p < 0,05$). Kolistin yüklemesi yapılmayan hastaların ilk ve son PCT'leri arasında fark değerlendirmenin ilk PCT'nin ortalaması 31,61, standart sapması 24,82'dir. Kolistin yüklemesi yapılmayan hastaların son PCT'nin ortalaması 28,22, standart sapması 22,76'dır. Görüldüğü gibi kolistin yüklemesi yapılmayan hastaların da PCT'sinde her ne kadar bir azalma görülse de, tedavi başındaki PCT ile tedavi sonundaki PCT arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($Z = -1,953$, $p > 0,05$).



7. TARTIŞMA

Antimikrobiale direnç, dünya genelinde sık olarak karşımıza çıkmakta ve özellikle insan sağlığını tehdit etmektedir. Tedavi seçenekleri her geçen gün azalmakta iken, bakteriyel enfeksiyonlara bağlı mortalite ve morbidite giderek artmaktadır. Çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklerden biri olan kolistin, siklik yapıdaki katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesi olup 1947 yılında keşfedilmiştir. 1962 yılından itibaren gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 1980 yılında ciddi nefrotoksik yan etkileri nedeniyle kullanılmaktan vazgeçilmiştir. Günümüzde ise çoklu ilaç direnci olan gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda tekrar kullanıma girmiştir. Çalışmamızın amacı kolistin yükleme dozunun tedavi etkinliği ve yan etkilerini araştırmaktır. Retrospektif, kontrol grubu içeren, 6 yıllık verilerin incelendiği, 323 hastanın dahil edildiği bir araştırmadır. Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve eşlik eden risk faktörleri, altta yatan hastalıklar açısından kolistin yüklemesi yapılan grup ve kolistin yüklemesi yapılmayan grubun homojen olduğu gözlemlenmiştir.

Kolistinin kullanım şekilleri ve dozları ülkeden ülkeye farklılık gösterebilmektedir. Bunun asıl nedenini piyasada CMS veya baz kolistin içeren farklı formülasyonların varlığı ve dozaj olarak bazı ürünlerin miligram (mg) bazılarının ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum kolistin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin zor anlaşılmasına sebep olabilmektedir. Bu nedenle yeni araştırmalar ve çalışmalar yapıldıkça kolistin dozunda revizyon yapılmaktadır. Bu durumun, yeni doz önerilerine uyumu geciktirdiği ve hatta aynı hastanede bile farklı doz uygulamalarına neden olduğu görülebilmektedir. Kolistinin optimal dozu tanımlanmamıştır. Kolistin yükleme dozunun değerlendirildiği küçük tanımlayıcı çalışmalar olmakla birlikte çok azı kontrol grubu içermektedir (Grégoire ve ark., 2014).

Klinik olarak yükleme dozunun etkinliğini değerlendiren 4 çalışma bulunmaktadır(Dal'fino ve ark., 2012; Elefritz ve ark., 2017). Bunlardan 2 tanesi kontrol grubu içermektedir(Trifi ve ark., 2016; Elefritz ve ark., 2017). Bununla birlikte bu iki çalışmada kolistin yüklemesi yapılan grup, kolistin yüklemesi yapılmayan gruba göre daha yüksek idame doz almıştır. Bu sebeple yapılan çalışmada klinik tedavi yanıtını değerlendirmek güçtür(Trifi ve ark., 2016). Diğer yapılan bir çalışmada ise kolistin yüklemesi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır(Elefritz ve ark., 2017). MDR ilişkili VIP enfeksiyonu olan 30 hastada yapılan çalışmada klinik ve mikrobiyolojik yararlılık saptanmamıştır(Alp ve ark., 2017).

Çalışmamızda kolistin yükleme dozu yapılması ile mortalitenin azaldığı görülmüştür ($p=0,084$). Mikrobiyolojik yanıt ile kolistin yüklemesi yapılması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca nefrotoksisitenin azaldığını saptanmıştır($p=0,000$). Fakat yapılan başka bir çalışmada kolistin yüklemesi sonrası nefrotoksisite artışı saptanmıştır(Alp ve ark., 2017)($p=0.065$). Bu sonucun klinik takiplerimizdeki hassasiyetle ilgili olduğu düşünülmektedir. Hastanemizde antibiyotiklerin etkinliği ve yan etkileri özellikle nefrotoksik bir ajan kullanımında kliniğimizde yakından takip edilmekte ve risk durumunda hasar gelişmeden antibiyotik kesilmektedir.

Çalışmamızda kolistin yükleme dozu yapılan hastalarda nörotoksisite daha sık (%3.7) görülmüştür. Toplamda tüm hastalardan sadece 12'sinde nörotoksite gördüğümüz için bunu istatistiksel değerlendirmenin anlamlı olmayacağı düşünülmektedir. Diğer çalışmalarda bunlara ait bir veriye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kolistin yükleme dozu yapılan hastalarda CRP ve PCT 'nin prediktif değerini karşılaştırmak için tedavi başı ve sonunda alınan laboratuvar bulguları incelenmiştir. Kolistin yüklemesi yapılan(N:100) ve yapılmayan(N:77) hastalardan başlangıç ve son CRP değerlerine ulaşılabilen hastalar arasında yükleme yapılan hastalarda CRP değerlerinde azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$). Fakat kolistin yüklemesi yapılmayan hastaların CRP değerinde çok düşük bir azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca

kolistin yüklemesi yapılan(N:49) ve yapılmayan(N:51) hastalardan başlangıç ve son PCT değerlerine ulaşılabilen hastaların kolistin yüklemesi yapılan hastalarda PCT değerinde anlamlı bir ilişki saptanmışken (p=0,000) kolistin yüklemesi yapılmayan hastalarda ise çok az bir düşüş saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,49). Başka bir ifadeyle kolistin yükleme yapılan hastaların PCT değeri azalmakta ve yükleme yapılmayan hastalarda ise anlamlı bir azalma gözlenmemiştir.

Kolistin; *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Yersinia pseudotuberculosis* ve *Bordetella pertussis*'e karşı bakterisidal etki gösterir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda etken olarak kabul edilen bakteriler; *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*'dir. Kolistin yüklenen hastalarda etken bakteri sayısına bakıldığında 200 kişide *Acinetobacter* spp., 83 kişide *Klebsiella* spp., 38 kişide *Pseudomonas* spp , ve 2 kişide *Escherichia coli* görülmüştür. Önceki yıllara bakıldığında MDR/XDR gram negatif bakterilerde artış saptanmıştır.

Literatürde kolistin direnç gelişimi için önemli bir risk faktörünün uzun süreli kolistin kullanımı olduğu ifade edilmekte ancak süre konusunda net bir bilgi ile karşılaşılmamıştır. Kolistin direnç oluşumunu önlemek için en etkin strateji olarak, kolistinin diğer antimikrobiklerle kombine kullanımı önerilmiştir(Cai ve ark., 2012).

Çalışmamızda hastaların 99 tanesi (%30,7) sadece kolistin kullandığı, 168 tanesi (%52,0) ise tedavisini bir antibiyotik ile kombine olarak almıştır. 56 (%17,3) hastada ikili veya üçlü antibiyotik kombinasyonu uygulanmıştır. Kombinasyonda en çok meropenem kullanılmıştır. Kolistin direnci saptanan hastalarımız da kombine tedavi almıştır. Çünkü kolistin direncini azaltmanın yanında, kolistinin klinik etkinliğini arttırmak için de kombinasyon tedavileri önerilmektedir(Akalın. 2007). Kolistinin kombinasyon tedavisi içerisinde tercih edilmesinin önemli nedenlerinden biri de, mikroorganizmanın sadece kolistine duyarlı olduğu halde, karbapenem kullanımı sonucunda bakteri hücre duvarında çıkan kısmi harabiyet ile hücre membranı üzerindeki kolistin etkinliğinin zamana bağlı artışıdır(Nation ve ark., 2015). Karbapenem, tigesiklin, sulbaktam, kolistin ile kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar

yapılmış ve kombine tedavinin daha etkin olduğu gösterilmiştir(Cai ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda kolistin monoterapisi her iki grupta ($F= 1,126$ ve $p=,33$ $p>0,05$) homojendir.

Cheng ve arkadaşlarının yaptığı 791 hastayı içeren 5 randomize kontrollü çalışmasının değerlendirildiği bir metaanalizde, mikrobiyolojik yanıt ve mortalite açısından kolistin monoterapisi ve kolistin bazlı kombinasyonlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Zusman'ın 537 hasta ile yaptığı 7 gözlemsel çalışmanın analizinde ise kolistin karbapenem kombinasyonu, kolistin monoterapisine göre üstün bulunmuş ayrıca kolistin-tigesiklin, kolistin-aminoglikozid, kolistin- fosfomisin kombinasyonuna göre kolistin monoterapisi yüksek mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Abdelsalam ve arkadaşlarının 60 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise meropenem-kolistin kombinasyonunun kolistinin tekli kullanıldığı durumlara nazaran mortalitede belirgin düşüşe sebep olduğu; kombinasyon tedavisinin belirgin hepatoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite ile ilişkisini saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda kolistin monoterapisi ile kombinasyon tedavisi arasında klinik, biyokimyasal yanıt, mortalite yan etki açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kolistin yükleme yapılması veya yapılması arasında hastalarda nefrotoksisite ve mortalite durumlarında farklılıklar görülmüştür. Ayrıca kolistin yüklenen hastaların CRP değerlerinde bir azalma görülmüştür. Fakat mikrobiyolojik yanıt ve PCT değerlerinde kolistin yükleme ile ilişki anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüzde çoğul dirençli gram negatif bakterilerin oluşturduğu ciddi enfeksiyonların tedavisi biz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlarının en ciddi sorunlarından. Etkin ve güvenli tedavi yöntemlerinin saptanması ve klinik verilere dönüştürülmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda kolistinin yükleme dozu ile birlikte kullanmanın hastanede takip ettiğimiz hastalarda klinik ve laboratuvar olarak daha başarılı olduğu ve yan etki açısından önemli bir sorun oluşturmadığı saptanmıştır. Yükleme dozunun etkinliği arttırdığı ve yan etkileri değiştirici bir fark yaratmadığı diğer çalışmalar ile de desteklenmelidir

Sık karşılaştığımız bu enfeksiyonlarda tedavi deneyimlerinin bilimsel verilere dönüştürülmesi ileride tedavi başarımızı arttıran bir değer olacaktır. Bunun yanısıra; enfeksiyon hastalıklarında özellikle risk faktörlerinin belirlenmesinin erken ve uygun tedaviye başlama ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasına yardımcı olabileceği düşünülebilir. Sağlık personelleri ve hastalar hastane enfeksiyon kontrol yöntemleri açısından bilgilendirilmelidirler. Bu önlemler alınmadığı sürece hastane enfeksiyonları oranının artması kaçınılmazdır.

Bilimsel veriye dayalı uygun tedavilerin, uygun sürelerde ve güvenle kullanılması, gerekli önlemlerin alınması ile yeni bulaşların azaltılması ile sıfır hastane enfeksiyon hızı hedefine ulaşabileceğimizi düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

- Abdelsalam, M. F. A., Abdalla, M. S., & El-Abhar, H. S. E. (2018). Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of global antimicrobial resistance*, *15*, 127-135.
- Aggarwal, R., & Dewan, A. (2018). Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, *17*(1), 15.
- Akalın, H.(2007). Kolistin, *ANKEM dergisi* 21(Ek 2):26-28).
- Alp, E., Eren, E., Elay, G., Cevahir, F., Esmoğlu, A., & Rello, J. (2017). Efficacy of loading dose of colistin in *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infez Med*, *25*, 311-319.
- Bassetti, M., Righi, E., Vena, A., Graziano, E., Russo, A., & Peghin, M. (2018). Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Current opinion in critical care*, *24*(5), 385-393.
- Başaran, S., & Korten, V. (2010). Doripenem: Klinik Uygulamada Yeni Bir Karbapenem. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*, *23*(1).
- Beringer, P. (2001). The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*, *7*(6), 434-440.
- Bonfiglio, G., Russo, G., & Nicoletti, G. (2002). Recent developments in carbapenems. *Expert opinion on investigational drugs*, *11*(4), 529-544.
- Bush, K. (1988). Beta-lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clinical microbiology reviews*, *1*(1), 109-123.

Cai, Y., Chai, D., Wang, R., Liang, B., & Bai, N. (2012). Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(7), 1607-1615.

Cheng, I., Chen, Y. H., Lai, C. C., & Tang, H. J. (2018). Intravenous Colistin Monotherapy versus Combination Therapy against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Infections: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical medicine*, 7(8), 208.

Çalık N., & Akova, M.(2007). Tigesiklin, *ANKEM Dergisi*, 21(Ek 2):29-3

Çetin, Ç. B., Türk, D. Ö., Şenol, Ş., Horasan, G. D., & Tünger, Ö. (2016). Colistin efficacy in the treatment of multidrug-resistant and extremely drug-resistant gram-negative bacterial infections. *Turkish journal of medical sciences*, 46(5), 1379-1384.

Dalfino, L., Puntillo, F., Mosca, A., Monno, R., Spada, M. L., Coppolecchia, S., ... & Brienza, N. (2012). High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clinical infectious diseases*, 54(12), 1720-1726.

Elefritz, J. L., Bauer, K. A., Jones, C., Mangino, J. E., Porter, K., & Murphy, C. V. (2017). Efficacy and safety of a colistin loading dose, high-dose maintenance regimen in critically ill patients with multidrug-resistant gram-negative pneumonia. *Journal of intensive care medicine*, 32(8), 487-493.

English, A. R., Retsema, J. A., Girard, A. E., Lynch, J. E., & Barth, W. E. (1978). CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14(3), 414-419.

Erol, Ç. & Aktaş, F.(2011). *İç Hastalıkları Enfeksiyon Hastalıkları*, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.

Falagas, M. E., Rafailidis, P. I., Ioannidou, E., Alexiou, V. G., Matthaiou, D. K., Karageorgopoulos, D. E., ... & Michalopoulos, A. (2010). Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections:

a retrospective cohort study of 258 patients. *International journal of antimicrobial agents*, 35(2), 194-199.

Fisher, J. W., Belasco, J. G., Charnas, R. L., Khosla, S., & Knowles, J. R. (1980). β -Lactamase inactivation by mechanism-based reagents. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 289(1036), 309-319.

George, D., & Mallery, M. (2003). Using SPSS for Windows step by step: a simple guide and reference.

Grégoire, N., Mimosz, O., Mégarbane, B., Comets, E., Chatelier, D., Lasocki, S., ... & Couet, W. (2014). New colistin population pharmacokinetic data in critically ill patients suggesting an alternative loading dose rational. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, AAC-03508.

Gür, D. (1997). Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane infeksiyonları dergisi*, 1, 38.

Harvey, R. A., & Champe, P. A. (2018). *Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology*. Çeviri: Anđ Ö. ed. Lippincott Mikrobiyoloji, 1, 138-142.

Heritage, J., M'Zali, F. H., Gascoyne-Binzi, D., & Hawkey, P. M. (1999). Evolution and spread of SHV extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative bacteria. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 44(3), 309-318.

Kattan, J. N., Villegas, M. V., & Quinn, J. P. (2008). New developments in carbapenems. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(12), 1102-1111.

Köse, Ş., Yalçın, A.N., & Erbay, R.H. (2013). Yaşlılıkta enfeksiyonlar *Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Derneği Yayınları* No:2

Kurt, H., Gündeş, S., & Geyik, M.F.(2013). *Enfeksiyon Hastalıkları*, Nobel Kitap, 2.Baskı, İstanbul.

Le, J., Castanheira, M., Burgess, D. S., McKee, B., Iqbal, R., & Jones, R. N. (2010). Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase KPC-3 in Long Beach, California. *Journal of clinical microbiology*, 48(2), 623-625.

Leblebicioğlu, H., Ulusoy, S., & Usluer, G. (2007). Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. *Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.*

Levin, A. S., Barone, A. A., Penço, J., Santos, M. V., Marinho, I. S., Arruda, E. A., & Costa, S. F. (1999). Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Infectious Diseases*, 28(5), 1008-1011.

Livermore, D. M. (1995). beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical microbiology reviews*, 8(4), 557-584.

Lorcu, F. (2015). Örneklerle veri analizi spss uygulamalı. *Detay Yayıncılık, Ankara.*

Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... & Paterson, D. L. (2012). *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. *Clinical microbiology and infection*, 18(3), 268-281.

Menna, P., Salvatorelli, E., Mattei, A., Cappiello, D., Minotti, G., & Carassiti, M. (2018). Modified Colistin Regimen for Critically Ill Patients with Acute Renal Impairment and Continuous Renal Replacement Therapy. *Chemotherapy*, 63(1), 35-38.

Moosdeen, F., Williams, J. D., & Yamabe, S. (1988). Antibacterial characteristics of YTR 830, a sulfone beta-lactamase inhibitor, compared with those of clavulanic acid and sulbactam. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 32(6), 925-927.

Mulazimoğlu, M. (2010). 1986'dan Günümüze Karbapenemler. *Ankem Dergisi*, (24), 33- 35.

Nation RL & Li J.(2010). *Polymyxins*. In: *The Use of Antibiotics*, 6th Ed, Kucers A (Ed), Heinemann, London

Nation, R. L., Li, J., Cars, O., Couet, W., Dudley, M. N., Kaye, K. S., ... & Tsuji, B. T. (2015). Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *The Lancet infectious diseases*, 15(2), 225-234.

Nazer, L. H., & Anabtawi, N. (2017). Optimizing colistin dosing: Is a loading dose necessary?. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(1), e9-e16.

OS, K. (2012). Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Ankara, Ertem Basım Ltd. Şti.*

Pankey, G. A. (2005). Tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(3), 470-480.

Payne, D. J., Cramp, R., Winstanley, D. J., & Knowles, D. J. (1994). Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38(4), 767-772.

Plachouras, D., Karvanen, M., Friberg, L. E., Papadomichelakis, E., Antoniadou, A., Tsangaris, I., ... & Cars, O. (2009). Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(8), 3430-3436.

Poirel, L., Naas, T., & Nordmann, P. (2010). Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(1), 24-38.

Roveta, S., Marchese, A., & Schito, G. C. (2008). Activity of daptomycin on biofilms produced on a plastic support by *Staphylococcus* spp. *International journal of antimicrobial agents*, 31(4), 321-328.

Seçer, İ. (2013). SPSS ve LISREL ile pratik veri analizi [Practical data analysis with SPSS and LISREL]. *Baskı (1st Edition)*. Ankara: Anı Yayıncılık.

Shorr, A. F. (2009). Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 37(4), 1463-1469.

Sirdeshmukh, R. Association of Clinical Biochemists of India (ACBICON 2014). *Ind J Clin Biochem (December 2014)*, 29(1), S1-S152.

Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using multivariate statistics*. Allyn & Bacon/Pearson Education.

Thomson, J. M., Distler, A. M., Prati, F., & Bonomo, R. A. (2006). Probing Active Site Chemistry in SHV β -Lactamase Variants at Ambler Position 244 UNDERSTANDING UNIQUE PROPERTIES OF INHIBITOR RESISTANCE. *Journal of Biological Chemistry*, 281(36), 26734-26744.

Trifi, A., Abdellatif, S., Daly, F., Mahjoub, K., Nasri, R., Oueslati, M., ... & Lakhal, S. B. (2016). Efficacy and toxicity of high-dose colistin in multidrug-resistant gram-negative bacilli infections: a comparative study of a matched series. *Chemotherapy*, 61(4), 190-196.

Ulusoy, S., Leblebicioğlu, H., Arman, D., (2012) *Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları*, Bilimsel Tıp Yayınevi, II. Baskı, İstanbul.

World Health Organization-DSÖ (2016). Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2016. *Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2016*.

Zhanel, G. G., Wiebe, R., Dilay, L., Thomson, K., Rubinstein, E., Hoban, D. J., ... & Karlowsky, J. A. (2007). Comparative review of the carbapenems. *Drugs*, 67(7), 1027-1052.

Zusman, O., Altunin, S., Koppel, F., Dishon Benattar, Y., Gedik, H., & Paul, M. (2016). Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 29-39.