

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII*
SUŞU İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL FARE PNÖMONİ
MODELİNDE KOLİSTİN İLE YAPILAN KOMBİNASYON
TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur ÜNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Onur KAYA

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından BAP-3863-TU1-14 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek klinik tecrübeleri gerekse bilgi ve birikimleri ile yetişmemde büyük emeği olan, mesleki becerilerimin olgunlaşmasında büyük katkısı bulunan, asistanlığım süresince ve tezimin tüm aşamalarında desteğini eksik etmeyen değerli hocam Doç. Dr. Onur Kaya'ya;

Mesleki hayatımda bana kılavuz olacak beceri ve bilgiyi kazanmamda büyük katkısı bulunan, asistanlığım süresince desteğini eksik etmeyen, her konuda arkamda olduğunu bildiğim Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. F. Zeynep Akçam'a;

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, kötü zamanlarımda desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. İbak Gönen'e;

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Esra Nurlu Temel'e;

Tezime yönelik özel katkıları bulunan Doç. Dr. Emel Sesli Çetin, Dr.Tuba Öztürk, Veteriner Hekim İbrahim Onaran, Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına;

Birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum çalışma arkadaşlarıma;

Benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, desteklerini eksik etmeyen sevgili anneme ve babama;

Hayatıma girdiği andan itibaren her daim desteğini ve sevgisini hissettiğim kıymetli eşime;

Varlıkları ile hayatımı güzelleştiren evlatlarım Doruk Efe ve Defne' me; teşekkürler...

Dr. Onur ÜNAL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hastane Enfeksiyonları	4
2.1.1. Hastane Kaynaklı Pnömoni.....	6
2.1.1.1. Etyoloji.....	8
2.1.1.2. Patogenez	8
2.1.1.3. Tanı	9
2.1.1.4. Tedavi.....	10
2.2. <i>Acinetobacter</i> Cinsi.....	12
2.2.1. <i>Acinetobacter</i> : Mikrobiyolojik Özellikler, Epidemiyoloji ve Patogenez. 12	
2.2.2. Risk Faktörleri.....	14
2.2.3. Klinik	14
2.2.3.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	14
2.2.3.2. Bakteriyemi	15
2.2.3.3. Menenjit	16
2.2.3.4. Üriner Sistem Enfeksiyonu	16
2.2.3.5. Diğer Enfeksiyonlar	16
2.2.4. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarında Tedavi.....	16
2.2.4.1. Sulbaktam.....	17
2.2.4.2. Tigesiklin	18
2.2.4.3. Kolistin.....	19
2.2.4.4. Karbapenemler	22
2.2.5. Antibiyotik Direnci	25
2.2.5.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç	27
2.2.5.2. Aminoglikozid Direnci	28
2.2.5.3. Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizmaları.....	29
2.2.5.4. Tetrasiklin Direnci	29

2.2.5.5. Polimiksin Direnci	29
2.2.5.6. Diğer Antibiyotikler	30
2.2.6. <i>A. baumannii</i> 'nin Çoklu İlaç Direnç Mekanizmaları	30
3. MATERYAL METOD	31
3.1. Bakteriyel Kökenler ve Duyarlılık Testleri	31
3.2. Ekimin Hazırlanması	33
3.3. Hayvan Deneyi Protokolü ve Pnömoni Modelinin Oluşturulması:	34
3.3.1. Hayvanlar ve Gruplar	34
3.3.2. Pnömoni Modeli	34
3.4. Bakteriyolojik Çalışmalar ve Koloni Sayımı	39
3.5. İstatistiksel Yöntemler	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	51
ÖZET	62
SUMMARY	63
KAYNAKLAR	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

<i>A. baumannii</i>	Acinetobacter baumannii
<i>A. calcoaeticus</i>	Acinetobacter calcoaeticus
<i>A. haemolyticus</i>	Acinetobacter haemolyticus
<i>A. lwoffii</i>	Acinetobacter lwoffii
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
CDC	Centers for Disease Prevention and Control
cfu/ml	Colony forming unit/mililitre
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CrCL	Kreatinin klerensi
<i>E. coli</i>	Escherichia coli
EPIC	European Prevalence of Infection in Intensive Care
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HE	Hastane enfeksiyonları
HKP	Hastane kaynaklı pnömoni
<i>K.pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KNS	Koagulaz-negatif stafilokok
<i>L.pneumophila</i>	Legionella pneumophila
<i>M.catarrhalis:</i>	Moraxella catarrhalis
<i>M.tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MHA	Mueller Hinton Agar
MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
NNIS	The National Nosocomial Infections Surveillance
<i>P. aeruginosa</i>	Pseudomonas aeruginosa
PBP-2	Penicillin Binding Protein-2
<i>S. aureus</i>	Staphylococcus aureus
<i>S. maltophilia</i>	Stenotrophomonas maltophilia
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>

SD	Standart sapma
UHESA	Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi
VİP	Ventilatör ilişkili pnömoni
VRE	Vankomisine dirençli enterokoklar
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. HKP- Hasta grupları ve etkenler	11
Tablo 2. Hastane kaynaklı pnömonide ampirik tedavi yaklaşımı	11
Tablo 3. <i>Acinetobacter</i> türlerinin antimikrobiyal kategorileri ve MDR, XDR, PDR tanımlamasında kullanılan ajanlar	27
Tablo 4. Phoenix™ 100 otomatize sistemde NMIC/ID-99 panel ile belirlenen MİK değerleri ve direnç durumu.....	43
Tablo 5. Gruplara göre farelerin, deney öncesi ve deney sonu vücut ağırlıkları ortalamaları (gr)	45
Tablo 6. Farelerin kan kültürü, akciğer doku kültürü sonuçları	46
Tablo 7. Gruplara göre farelerin kan kültürü sonuçları.....	47
Tablo 8. Kolistin, kolistin+sulbaktam, kolistin+imipenem ve kolistin+tigesiklin tedavisi alan grupların kan kültür pozitifliği yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	48
Tablo 9. Gruplara göre farelerin akciğer doku kültürü sonuçları.....	48
Tablo 10. Gruplara göre her bir gram akciğer doku kültürü başına düşen ortalama koloni sayıları (CFU/gr).....	49
Tablo 11. Gruplara göre her bir gram akciğer doku kültürü başına düşen ortalama koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 12. Kolistin, kolistin+sulbaktam, kolistin+imipenem ve kolistin+tigesiklin tedavisi alan grupların akciğer dokusunda üreyen koloni sayısı yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	50

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Bakteri süspansiyonunun 0,5 McFarland standardına ayarlanması	32
Resim 2. MHA'a inokülasyon işlemi	32
Resim 3. Farelerin tartılması.....	35
Resim 4. Farelerin 45° pozisyona yerleştirilmesi.....	35
Resim 5. Cerrahi bölgenin povidone çıkarılması	36
Resim 6. Vertikal kesi ile trakea ortaya iodine ile temizlenmesi	36
Resim 7. İntratrakeal olarak <i>A.baumannii</i> süspansiyonu inoküle edilmesi	36
Resim 8. Farenin batın boşluğunun açılarak vena kava inferiordan kan alınması	38
Resim 9. Farelere yapılan torakotomi işlemi.....	38
Resim 10. Akciğerlerin steril olarak çıkarılması	38
Resim 11. Akciğerlerin elektronik hassas terazide tartılması.....	39
Resim 12. Akciğer dokusunun steril cam havan içerisinde ezilerek homojen akciğer süspansiyonu elde edilmesi	40
Resim 13. Akciğer süspansiyonunun besiyerinin tüm yüzeyine steril drigalski spatülü ile dağıtılması	41
Resim 14. Akciğer süspansiyonunun besiyerine ekimi sonrası <i>A. baumannii</i> üreyen plaklarda koloni sayımı	41
Resim 15. <i>A. baumannii</i> 'nin a: meropenem, b: kolistin, c: imipenem, d: tigesiklin ve E-test şeritleri ile MİK değerlerinin belirlenmesi.....	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hastane enfeksiyonları (HE), hastane ortamında yatarak tedavi görmekte iken ya da taburcu edildikten sonra ortaya çıkan, mortalite ve morbiditesi yüksek enfeksiyonlardır (1). Hem morbidite ve mortalitelerinin yüksek oluşu, hem tanı ve tedavi maliyetleri, hem de beraberinde getirdiği sosyal sorunlar nedeniyle çağımızın en önemli hastalıkları arasındadır (2).

Hastane kaynaklı pnömoni yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dahilinde en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyon sıralamasında başta gelmektedir (1). Hastane kaynaklı pnömoniye bağlı mortalite oranlarının %20–70 olduğu belirtilmektedir. Yoğun bakım ünitesi dışında izlenen ve mekanik ventilasyon uygulanmayan olgularda mortalite oranı daha düşük iken, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) olgularında akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişimi durumunda ve *Pseudomonas aeruginosa* ile *Acinetobacter* spp.'ye ikincil gelişen enfeksiyon varlığında mortalite oranı daha yüksektir (3).

Acinetobacter türleri insanlarda normal flora elemanı olarak sayılmamakla birlikte; hastane ortamında yaygın olarak bulunmaları, cilt ve solunum sistemini sıklıkla kolonize etmelerine neden olmaktadır. *Acinetobacter* türleri arasında en sık *Acinetobacter baumannii* izole edilmektedir (3). Virülans potansiyelleri düşük olduğundan konak savunma mekanizması normal olanlarda nadiren enfeksiyon yaparlar (4). Genellikle konakçı savunma sistemi bozulmuş, yaşlı, yoğun bakımda yatan, mekanik ventilasyon uygulanan ve çeşitli invaziv girişime maruz kalan hastalarda en sık pnömoni olmak üzere bakteriyemi, endokardit, menenjit, üriner sistem ve deri enfeksiyonlarına neden olurlar (4, 5). Bu mikroorganizmalar ile gelişen kolonizasyon ve enfeksiyonlar ise hem mortaliteyi arttırmakta hem de hastaların hastanede kalış sürelerini uzatarak sağlık bakım maliyetlerini ve sağlık personelinin iş yükünü arttırmaktadır (5).

Son yıllarda *Acinetobacter* enfeksiyonlarının insidansında ve antibiyotik direnç oranlarında önemli ölçüde artış bildirilmiştir (6). Bu mikroorganizmanın çoğul ilaca ve tüm ilaçlara dirençli suşlarıyla gelişen salgınlarında tedavi seçeneklerinin sınırlı, morbidite ve mortalite hızlarının yüksek olması nedeniyle enfeksiyon kontrolünde hastanelerde önemli sorunlar oluşmaktadır (7).

Yıllardır; beta laktam grubu antibiyotikler, üçüncü kuşak sefalosporinler, beta laktam ve beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, karbapenemler sıklıkla aminoglikozidlerle kombine edilerek ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavi temelini oluşturmuştur (8). Florokinolonlar, tigesiklin, seftazidim, trimetoprim-sulfametoksazol, doksisisiklin, imipenem, meropenem, doripenem, polimiksin B ve kolistin bazı hastane kaynaklı izolatlarla karşı etkilidir. Ancak çoğu hastane kaynaklı *A. baumannii* artık farklı grup antimikrobiyotiklere direnç göstermektedir. Dünya çapında kinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemlere hızla direnç gelişmesi terapötik genelleme yapılmasını zorlaştırmıştır. Bu nedenle etkin tedavi; bölgesel, yerel ve hastane direnç paternlerini yansıtacak şekilde bireyselleştirilerek uygulanmalıdır (8).

Sulbaktam bazı çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter* suşlarına karşı penisilin bağlayıcı protein 2 üzerinden beta laktamaz inhibisyonu yaparak intrinsik bakterisidal aktiviteye sahiptir (8).

İn vitro verilerde 200 den fazla *A. baumannii* izolatında, imipenem ve meropenemin minimum inhibitör konsantrasyonu en düşük mikrobiyal ajanlar olduğu ve ampisilin sulbaktamla birlikte beta laktam grubu antibiyotikler içinde kalan en etkili ajanlar olduğu tespit edilmiştir (8).

İmipenem ve meropenem güvenilir ajanlar olmasına rağmen, karbapenem dirençli *Acinetobacter* salgınının Amerika, Avrupa, Afrika, Asya ve Orta Doğu'da devam eden bir sorun olduğu bildirilmektedir. İmipenem veya meropenemin aminoglikozidle ve beta laktam-beta laktamaz inhibitörü ile aminoglikozid kombinasyonunun hastane kaynaklı çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* izolatına karşı in vitro sinerjistik aktivite gösterdiği bulunmuştur (8).

Çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde çoğunlukla polimiksin B'yi içeren rifampisin veya imipenem veya azitromisin kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. İmipenem rifampisin kombinasyonunun klinik etkinliği düşük olup bu durum tedavi sonundaki yüksek rifampisin direnç oranıyla ilişkilendirilmiştir (9). Yakın dönemde karbapenem direnci durumunda polimiksinle ampisilin sulbaktamı karşılaştıran retrospektif bir çalışmada ampisilin sulbaktam alanlarda daha iyi sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (10). Beta laktam grubu

antibiyotik kullanan klinisyenler tedavi süresince direnç gelişmesinden kaynaklanan nüksler ve tedavi başarısızlığı açısından dikkatli olmalıdır. Tigesiklin kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlı olup ilacın kullanımı kademeli direnç artışıyla ilişkilendirilmiştir (8).

A. baumannii'nin mevcut antimikrobiallere karşı yüksek direnç bariyeri olması araştırmacı ve klinisyenleri yeni antimikrobiyal ajanların araştırılmasına ve yeni antibiyotik kombinasyonlarının kullanılmasına yönlendirmiştir (7). Herhangi bir kombinasyon tedavisi için güçlü öneri bulunmamaktadır. Resmi öneri vermeden önce bu kombinasyonların etkinliğini değerlendirmek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (8).

Bu çalışmada karbapenem dirençli *A. baumannii* suşunun neden olduğu Esposito ve Pennigton' un modifiye edilmiş deneysel cerrahi pnömoni modelinde (11) kolistin monoterapisiyle; kolistin+imipenem, kolistin+sulbaktam ve kolistin+tigesiklin kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonucunda elde edilen verilerle, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan ve tedavi süreleri içerisinde yüksek mortaliteye sahip, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte hastalarda en doğru antibiyotik seçimlerinin planlanabilmesi ve buna yönelik ayrıntılı yeni bilgilerin elde edilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastane Enfeksiyonları

Hastane enfeksiyonları, hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon periyodunda olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (12). Bunlar çoğunlukla yoğun bakım ünitesinde ya da hastane ortamında uzun süre yatarak tedavi gören, birçok invaziv yaşam desteğine ve antibiyotik kullanımına gereksinim duyan hastalarda görülür (1).

Gelişmiş ülkelerde hastanede yatarak tedavi gören hastaların %5-10'unda hastane enfeksiyonu görülürken bu sorunun gelişmekte olan ülkelerde %25'e kadar çıktığı bildirilmektedir.

“Centers for Disease Prevention and Control” (CDC) raporuna göre sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2011 yılında 722 000 hastane enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Bu enfeksiyonların içinde en sık pnömoni (%21,8) ve cerrahi alan enfeksiyonlarının (%21,8) görüldüğü, bunları üriner sistem enfeksiyonları (%12,9) ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının (%9,9) izlediği belirtilmiştir (13).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta grubunun; kritik durumdaki hastalardan oluşması, bu grupta savunma mekanizmalarının bozuk olması ve yaşamı tehdit eden hastalığın tedavisi için hastaya ancak invaziv girişimler sonucu sağlanabilen birçok yaşamsal desteğin uygulanması nedeniyle bu tür enfeksiyonlara özellikle duyarlıdırlar. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda hastane enfeksiyonu görülme riskinin diğer bölümlerde yatan hastalara kıyasla 5–10 kat fazla olduğu belirtilmektedir (14).

Yoğun bakım ünitelerindeki yüksek enfeksiyon hızı ve bu nedenle kullanılan antibiyotik tedavileri mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olmaktadır. Bu durum antibiyotik tedavisinde ciddi problemlere yol açmakta, mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır (15).

Avrupa genelinde yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonu oranı ortalama %21'dir (16). Türkiye'de yapılan 22 farklı merkezin katıldığı 56 YBÜ'nde,

236 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, YBÜ’nde kazanılmış enfeksiyon prevalansı %49 olarak bulunmuştur. En sık görülen enfeksiyonlar: pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları (%28), laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (%23), üriner sistem enfeksiyonu (%16) olarak belirtilmiştir. Yine Türkiye’de yapılan daha geniş kapsamlı (43 farklı merkez, 133 YBÜ, 1030 olgu) bir başka çalışmada ise YBÜ’nde kazanılmış enfeksiyon prevalansı %21 olarak tespit edilmiştir. En sık görülen enfeksiyonlar; pnömoni (%45,5), laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (%26), üriner sistem enfeksiyonu (%18) olarak bildirilmiştir (17).

Hastane enfeksiyonlarının getirdiği ek maliyet yaklaşık 1500–2000 dolar civarındadır. Ek maliyetin hastane enfeksiyonları gruplarına göre dağılımı birçok çalışmada değerlendirilmiş; pnömonilerin 4947 dolar, üriner sistem enfeksiyonlarının 593-700 dolar, cerrahi alan enfeksiyonlarının 690-2734 dolar ve bakteriyemilerin 3061-40000 dolar ek maliyet getirdiği gözlenmiştir. Hastane enfeksiyonlarının, değişik çalışmalarda 4 ila 33,5 gün arasında ek yatışa neden olduğu bildirilmekte ve ortalama ek yatış süresinin 10-20 gün olduğu belirtilmektedir. Hastane enfeksiyonlarının ek mortalitesinin ise %4 ile 33 arasında değiştiği bildirilmektedir (18).

Avrupa çapında 17 ülkeden 1417 yoğun bakım ünitelerinin katıldığı EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) çalışmasında, en sık saptanan enfeksiyon etkenleri *Enterobacteriaceae* (%34,4), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (%30,1) (%60 metisilin dirençli), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (%28,7), koagulaz-negatif stafilocok (KNS) (%19,1) ve funguslar (%17,1) olarak tespit edilmiştir (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise yoğun bakım ünitesindeki en sık etkenler *S.aureus* (%22), *P. aeruginosa* (%15,6), *Acinetobacter* türleri (%14,2), *Escherichia coli* (*E. coli*) (%14,2), *Klebsiella* türleri (%11,4), Koagülaz negatif stafilocok (KNS) (%7,8), *Enterococcus* türleri (%5), *Enterobacter* türleri (%4,3), *S.pneumoniae* ve *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) (%2,1) olarak saptanmıştır (20). Akçam ve arkadaşları tarafından hastanemiz 3. basamak yoğun bakım ünitesinde yapılan mikrobiyolojik surveyans çalışmasında, alınan tüm örneklerin değerlendirilmesinde en sık tespit edilen izolatan metisilin dirençli *S.aureus* (%24,1) olduğu, bunu sırasıyla *P. aeruginosa* (%17), *Acinetobacter*

türlerinin (%17) izlediği belirtilmiştir (21). Çetin ve arkadaşlarının daha sonra yaptıkları, hastanemiz yoğun bakım enfeksiyon etkenlerini değerlendirdikleri çalışmalarında etkenlerin %46'sının gram negatif bakteriler olduğu ve bunların içinde en sık %23 oranında *Acinetobacter* türlerinin görüldüğü belirtilmiştir (22) .

Ülkemizde görülen hastane enfeksiyonlarını irdeleyen derlemesinde Arman, 15 merkezden elde edilen verilere göre gram negatif bakterilerin %30-72 oranında etken olarak görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada, *P. aeruginosa* ve *Escherichia coli* ilk sırada izole edilen gram negatif bakterilerdir. Son yıllarda gram negatif bakterilerin epidemiyolojisinde en önemli değişim *Acinetobacter* enfeksiyonlarında görülen artıştır. 1995–2008 yıllarında sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonları inceleyen bir meta analiz çalışmasında; özellikle yüksek riskli hastalarda, gram negatif bakteri enfeksiyonlarında, *Acinetobacter* lehine değişim açıkça görülmektedir (23). Ülkemize ait çoğul dirençli gram negatif basillerin değişen epidemiyolojisininin ele alındığı derlemede; üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli enterik basillerin, çoğul dirençli *P. aeruginosa*'nın ve karbapenem dirençli *Acinetobacter* türlerinin Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerin de yer aldığı birçok ülkede sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların başta gelen etkenleri olduğu vurgulanmaktadır. Türkiye'de Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Biriminin (UHESA) ülke genelindeki yoğun bakım ünitesi verilerine göre karbapenem dirençli *Acinetobacter* oranı %62,8 olarak bildirilmektedir (23).

Yoğun bakım ünitelerindeki yüksek antimikrobiyal ilaç direnci nedeniyle, özellikle gram negatif basil enfeksiyonlarında kullanılacak uygun ampirik antibiyotik tedavisinin seçimine yönelik verilere özellikle gereksinim vardır (24). Antibiyotik direnç oranlarının hastaneden hastaneye hatta hastane içinde üniteler arasında bile farklılık gösterdiği düşünüldüğünde, ampirik tedavide uygun antibiyotik protokolünü belirlemek amacıyla her hastanede sorun olan bakterilerin direnç durumunun bilinmesi önemlidir (8).

2.1.1. Hastane Kaynaklı Pnömoni

Hastane kaynaklı pnömoni (HKP); hastaneye yatıştan en az 48 saat sonra gelişen, yatış sırasında pnömoni etkeni olabilecek bir mikroorganizma için

inkübasyon döneminde olmadığı bilinen akciğer parankim enfeksiyonudur (25). Hastane enfeksiyonlarının sıralanmasında idrar yolu enfeksiyonundan sonra ikinci sırada yer almasına karşın, yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonların sıralanmasında ilk sırada yer almaktadır (3). Hastaneye yatan hastalar içinde HKP görülme insidansı merkezlere göre değişmekle birlikte %0,5-1 arasındadır (3). Tüm hastane enfeksiyonlarının %13-18'ini oluşturur. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına, karmaşık destek tedavilerine ve çeşitli koruyucu önlemlerin alınmasına karşın, halen önemli morbidite ve mortalite nedenidir (25).

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP): Hastane kaynaklı pnömoninin özel bir tipi olup entübasyon sırasında pnömonisi veya pnömoni gelişimini destekleyici bulgusu olmayan, mekanik ventilatör desteğindeki bir hastada 48 saatten sonra gelişen pnömoni olarak bilinir (25).

Yapılan çalışmalar hastaneye yatan her 1000 olgunun 5-10'unda HKP görüldüğünü, mekanik ventilatöre bağlı hastalarda insidansın 6-20 kat arttığını göstermektedir. Mekanik ventilatör desteğindeki hastaların %9-27'sinde VİP gelişir (25, 26). VİP gelişim riskinin, ventilasyonun ilk 5 günü için günlük %3, 5-10 gün arası için günlük %2, bundan sonrası için ise günlük %1 arttığı bildirilmektedir. Pnömoninin başlangıç zamanı, olası etkenleri belirleme ve prognozu kestirme açısından önemli bir epidemiyolojik veridir (25).

Erken başlangıçlı hastane kaynaklı pnömoni: Hastaneye yatıştan sonraki ilk 4 gün içinde ortaya çıkan ve genellikle toplum kökenli etkenlerin sorumlu olduğu, sıklıkla iyi prognozla seyreden pnömonidir (3, 25).

Geç başlangıçlı hastane kaynaklı pnömoni: Hastaneye yatıştan sonraki 5. Gün veya daha sonra gelişen ve çoğunlukla ilaca dirençli patojenlerin etken olma olasılığının yüksek olduğu ve bu durumun da prognozu kötü etkilediği pnömonidir (30).

Hastane kaynaklı pnömoniye bağlı kaba mortalite hızı %30-50'dir. Olgu kontrol çalışmalarında atfedilebilir mortalite hızı %33-50 olarak bildirilmiştir. Altta yatan hastalığın etyolojisinde medikal değil cerrahi müdahalelerin yer alması, etkisiz antibakteriyel tedavi başlanmış olması, bakteriyeminin eşlik etmesi ve özellikle de *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin etken olması halinde mortalite oranlarının arttığı bildirilmektedir (25).

2.1.1.1. Etiyoloji

Hastane kaynaklı pnömoniye neden olan bakteriler; hastanın endojen florası, diğer hastalara ve personele ait kontamine araç, gereçler veya çevreden kaynaklanır. Etiyolojide yer alan mikroorganizmaların yaklaşık %60'ını gram negatif çomaklar (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), %20-40'ını *Staphylococcus aureus* oluşturmaktadır. Viridan streptokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar, *Corynebacterium* ve *Neisseria* türleri gibi orofaringeal flora elemanlarının, distal bronşiyal örneklerden üremesini değerlendirmek güçtür ancak bağışıklığı baskılanmış hastalarda bu mikroorganizmalar da etken olabilir (25, 27). Önceden antibiyotik sağaltımı, hastane yatışı, hasta popülasyonu, lokal surveyans verileri; çoğul ilaca dirençli patojenlerin etken olma olasılığını belirleyen faktörlerdir. Pnömoninin başlama zamanı, altta yatan hastalık ve bu hastalığın şiddeti etken patojeni değiştirebilmektedir.

Erken başlangıçlı pnömonide etkenler sıklıkla toplum kökenli pnömoni etkenleri olan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* veya anaerob bakterilerdir. Geç başlangıçlı pnömonide ise etkenler daha çok aerob gram negatif basiller, *S. aureus*, *L.pneumophila* ve *M.tuberculosis* 'tir (25). Uzamış mekanik ventilasyon ve önceden antibiyotik kullanımı durumunda en sık karşılaşılan etkenler *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleridir. *Acinetobacter* spp. çeşitli merkezlerde önemli bir HKP etkeni olarak ön plana çıkar. Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğunun çoğul antibiyotik direnci geliştirmeleri de ayrı bir sorundur (1).

2.1.1.2. Patogenez

Konak faktörleri, cerrahi girişimler, çeşitli ilaçların kullanımı, invaziv işlemler ve solunum cihazlarının kullanımı ile orofaringeal ve gastrik kolonizasyon olmakta ve bakterilerin aspirasyonu ile akciğer parankimine ulaşması pnömoni patogenezinde önemli rol oynamaktadır (1, 25). Bazen de bakteriler kolonize olmadan akciğer parankimine eksternal yoldan ulaşarak pnömoni oluşturabilirler (1).

Hastaneye yatış sonrası 7-10 gün içinde hastaların tamamı kolonize olur ve kolonizasyon oranları trakeada %93,5, burun ve orofarenkste %41,9 ve mide

içeriğinde %35,5'e ulaşır. Sağlıklı hasta popülasyonunun yaklaşık %45'inde uyku esnasında aspirasyon gelişir ve bu oranlar ciddi hasta popülasyonunda daha yüksektir (1).

Hastaneye yatırılan hastalar yatışının ilk günleri içinde gram negatif aerobik bakterilerle kolonize olduğundan gastrik mukozadan bu bakterilerin geçişi kolaylaşır. Ülser profilaksisi ile gastrik pH değerlerinin artırılması da pnömoni gelişimi için uygun zemin hazırlamaktadır. Çok daha az sıklıkla da farklı bir orjinden kaynaklanan enfekte aerosollerin inhalasyonu ile pnömoninin geliştiği düşünülmektedir (1).

2.1.1.3. Tanı

Hastane kaynaklı pnömoni tanısında ateş yüksekliği, lökositoz ve pürülan trakeobronşial sekresyonlu bir hastada yeni ya da progresif gelişen infiltrasyon bulguları; klinik olarak pnömoni tanısının konulmasında önemli bir göstergedir.

Hastane kaynaklı pnömoni tanısında altın standart yoktur. Klinik ve bakteriyolojik veriler her zaman yeterince yardımcı olamamaktadır (25).

Günümüzde hastane kaynaklı pnömoni tanısında Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin önerdiği aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır (1).

1. Göğüs muayenesinde, ral veya matite olan bir hastada aşağıdaki ölçütlerden birisinin bulunması

- a. Yeni ortaya çıkan pürülan balgam veya balgamın karakterinde değişme olması
- b. Kan kültüründe patojen mikroorganizma izolasyonu
- c. Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen mikroorganizma izolasyonu

2. Akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon, kavitezyon veya plevral efüzyon varlığında aşağıdaki bulgulardan birinin olması

- a. Yeni ortaya çıkan pürülan balgam veya balgamın karakterinde değişme olması
- b. Kan kültüründe patojen mikroorganizma izolasyonu

- c. Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen mikroorganizma izolasyonu
- d. Solunum sekresyonlarından virüs izolasyonu veya viral antijen saptanması
- e. Etkene özgü IgM antikor titresinin bir serumda yüksekliği veya IgG antikorlarında dört kat artışın aralıklı iki serum örneğinde saptanması
- f. Histopatolojik olarak pnömoninin saptanması

2.1.1.4. Tedavi

Hastane kaynaklı pnömonide tedavi; destek tedavisi, altta yatan hastalığın tedavisi ve uygun antibiyotik tedavisini içerir. Destek tedavi olarak oksijen eklenmesi, uygun hidrasyonun ve beslenmenin sağlanması ve uygun pozisyon verilmesi önemlidir. Ampirik antibiyotik tedavisinde ise hastane kaynaklı pnömoninin karanlık doğası ve polimikrobiyal olması nedeni ile çoğu kez kombine tedavi yeğlenmektedir. Başlangıç antibiyotik tedavisinin seçimi; klinik öykü, altta yatan hastalığın ağırlığı, hastanede kalış süresi, önceki kültür verileri, endojen nozokomiyal patojenler ile bunların antibiyotik duyarlılık durumları ve gram boyaması bilgilerine dayanmalı, ampirik tedavi kuşku edilen tüm patojenleri kapsamalıdır (25).

Zamanında ve uygun antibiyotik tedavisi başlanan hastalarda atfedilebilir mortalite anlamlı oranda düşer. Başlangıçta uygun antibiyotik kullanılmadıysa, kültür sonuçlarına göre revizyon yapmak mortalite oranını azaltmaktadır.

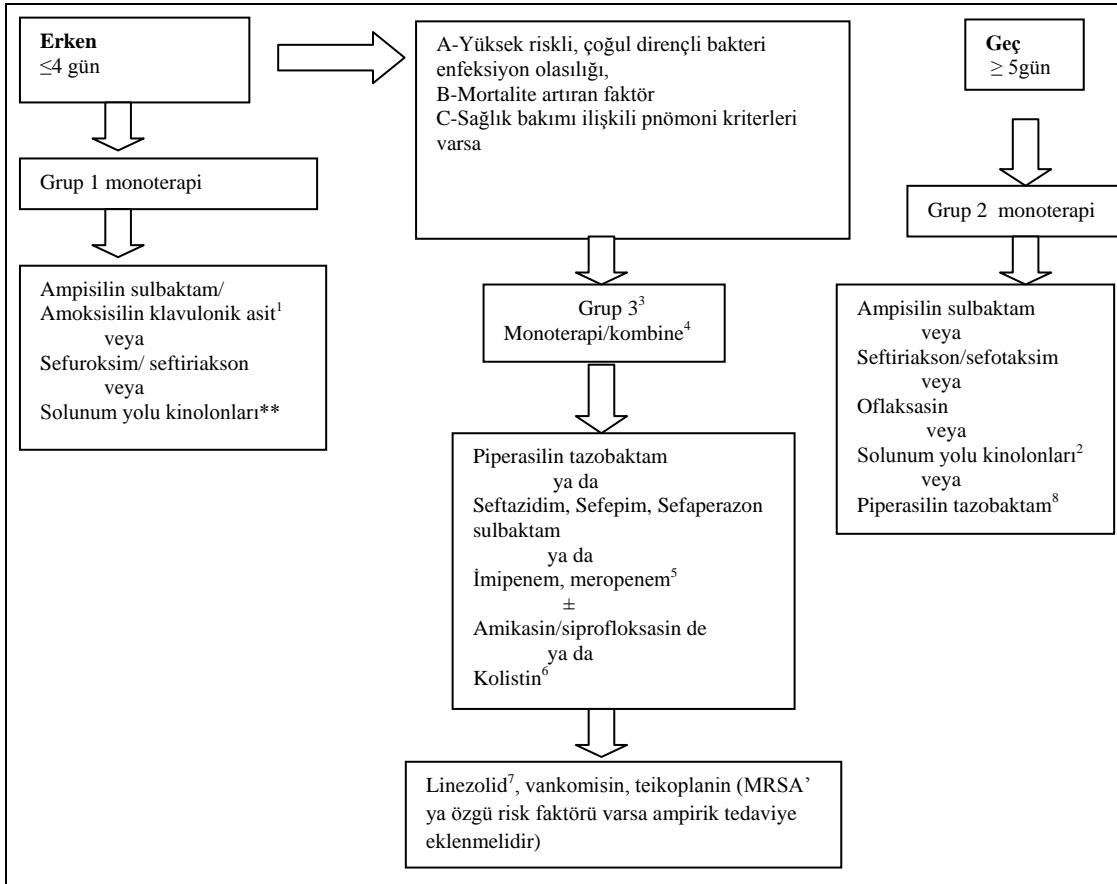
Tüm bu bilgiler ışığında nozokomial pnömonide mortalite yönünden son derece önemli olan antibiyotik tedavisi için çeşitli ülkeler tarafınca uzlaşma raporları hazırlanmıştır. Günümüzde Türk Toraks Derneği'nin hazırladığı rehberde (28) hastane kaynaklı pnömonilerde gruplara göre etkenler ile uygulanabilecek ampirik tedavi yaklaşımları Tablo 1 ve 2'de belirtilmektedir.

Tablo 1. HKP- Hasta grupları ve etkenler* (28)

A- Yüksek riskli çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu olasılığı		
B- Mortaliteyi artıran diğer risk faktörleri		
C- Sağlık bakımı ilişkili pnömoni kriterleri		
Grup 1 Erken başlangıçlı HKP (≤ 4. gün) (A, B, C yok)	Grup 2 Geç başlangıçlı HKP (≥ 5. gün) (A, B, C yok)	Grup 3 Erken veya geç (A, B, C bir veya birkaçı var)
Temel Etkenler: <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>Enterobacter</i> spp. <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> Diğer gram negatif çomaklar <i>S. aureus</i> Temel etkenler	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>S. aureus</i> (MRSA ^{**}) <i>K. pneumoniae</i> <i>S. maltophilia</i> Grup 2 etkenleri

* Enfeksiyonun geliştiği birimin mikrobiyolojik florası ve etken dağılımı farklı olabilir.

** İnfluenza virüs enfeksiyonu, koma, kafa travması, merkezi sinir sistemi cerrahisi, diabetes mellitus, renal yetersizlik gibi patolojiler *S. aureus* enfeksiyonu için risk faktörleridir. Bu risk faktörlerini içeren hastalarda önceden antibiyotik kullanımı öyküsü de varsa MRSA akla gelmelidir

Tablo 2. Hastane kaynaklı pnömonide ampirik tedavi yaklaşımı

¹ Farmakokinetik özellikleri nedeni ile parenteral tedavide ampisilin- sulbaktam, ardışık tedavi protokolünde oral tedavide klavulanik asid amoksisilin tercih edilmelidir.

² Yeni kinolonlar yüksek tedavi maliyeti ve daha geniş spektrumları ve MDR tüberkülozda potansiyel etkinlikleri nedeniyle ilk seçenek ajanlar olarak değil, diğer ajanlara alternatif olarak düşünülmelidir.

³ Birimde / hastanede önerilen ajanlara direnç söz konusu ise duyarlılık oranları dikkate alınarak tercih edilmelidir.

⁴ Yerel duyarlılık ve direnç özelliklerine, çok ilaca dirençli bakteri olasılığına göre kombinasyon tedavisi uygun olabilir. Mikrobiyolojik tanı, duyarlılık ve klinik iyileşme (CPIS <7) özelliğine göre monoterapiye geçilmelidir(1).

⁵ Karbapenem kullanılacaksa Kinolonla kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.

⁶ Karbapenemlere ve sulbaktam kombinasyonlarına dirençli *Acinetobacter* izolatlarıyla oluşan enfeksiyonların tedavisinde kolistin bileşikleri (colistin methanesulphonate) kullanılabilir. Kolistin tedavisi in vitro direnç bakılarak ve hasta klinik olarak tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından yakın gözlem altında tutularak yapılmalıdır. *Acinetobacter* türlerinde kolistine “heteroresistance” olması sebebi ile tedavi esnasında direnç gelişimi önemsenmelidir.

⁷ Linezolid ampirik tedavide kullanılmamalıdır. Etken kanıtlanınca kullanılmalıdır. Kullanırken kemik iliği süpresyonu yönünden dikkatli olunmalıdır.

⁸ Bu ajanlara direnç olan durumlarda monoterapi ajanı olarak kullanılabilir

2.2. *Acinetobacter* Cinsi

1939 yılında DeBord’un gram negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle tanımlanmıştır (4). Günümüze kadar en az 15 farklı isimle anılmış olup son olarak 1954 yılında Brisou ve Prevot tarafından Yunanca’da hareketsiz basil anlamına gelen *Acinetobacter* olarak tanımlanmıştır (4, 29). Günümüze dek sınıflamadaki yerleri de sık sık değişikliğe uğramıştır (4).

DNA-DNA hibridizasyonu gibi moleküler çalışmalar ile saptanan genotip sayısı 30’u aşmakla birlikte isimlendirilmiş 17 tip mevcuttur (6). *A. baumannii* klinik örneklerden en sık izole edilen tür olup; *A. lwoffii* ve *A. haemolyticus* diğer sık görülen suşlardır (29).

2.2.1. *Acinetobacter*: Mikrobiyolojik Özellikler, Epidemiyoloji ve Patogenez

Acinetobacter cinsi bakteriler gram negatif, aerop, oksidaz-negatif, katalaz-pozitif, indol-negatif ve nonfermentatif bakterilerdir. Nitrat redüksiyonu yapmazlar. Üreme fazında genellikle 1-1.5 µm x 1.5-2.5 µm boyutunda basil, duraklama fazında ise diplokok morfolojisinde görülürler (4, 29). *Acinetobacter* cinsi bakteriler nütrient agar, triptik soy agar gibi laboratuvarlarda yaygın olarak bulunan pek çok besi yerinde kolayca üretilebilir. MacConkey agarda genellikle düzgün, kirli sarı-gri renkli koloniler oluştururlar. En iyi üreme ısıları 33-35 °C olmakla birlikte pek çok klinik anlamlı izolat 37-42 °C de izole edilebilir (29).

Acinetobacter cinsi bakteriler doğada toprakta, sulara, atık sulara ve gıdalarda (meyve-sebze, et ve balık) bulunabilmektedir (6). Ayrıca sağlıklı bireylerin de cilt florasında bulunabilmekte ve taşıyıcılık oranı %25'e ulaşabilmektedir. Hastane personeli ve hastanede uzun süre kalan hastalarda bu oran belirgin olarak artmaktadır (29).

Acinetobacter türleri enfekte ve kolonize hastaların çevresinde kolayca yayılır ve günlerce varlığını sürdürebilir. Kuruluğa dirençli olmaları, değişik pH ve ısı aralıklarında canlılığını sürdürebilme yeteneği ile kirli ortamlarda 3 gün ile 5 ay arasında canlı kalabileceği gösterilmiştir.

Sağlık personelinin elleri ve kontamine ekipman kullanımı ile kolayca yayılabilmesi özellikle yoğun bakımlarda olmak üzere ciddi salgınlara yol açabilmekte hatta hastaneler arası yayılım söz konusu olabilmektedir (29).

Acinetobacter türleriyle oluşan toplum kökenli enfeksiyonlar sık değildir.

Acinetobacter klinik izolatlarının prevalansı ülkeler ve alınan örnek bölgesine göre değişmekle birlikte son 2 dekatta genel olarak dünya çapında artış görülmektedir. CDC ulusal hastane enfeksiyonları surveyansına göre yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %2,4, cerrahi alan enfeksiyonlarının %2,1, nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının %1,6, nozokomiyal pnömonilerin %6.9'undan (1975 te %3) *Acinetobacter* türleri sorumludur (8).

Virulans potansiyelleri düşük olduğundan konak savunma mekanizması normal olanlarda enfeksiyon oluşturması oldukça kısıtlıdır. Genellikle fırsatçı hastane enfeksiyonlarına neden olurlar. Asidik pH ve düşük ısıda üreyebilme özellikleri yanında bilinen sitotoksin üretimi yoktur. Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin insan için endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir (4). *Acinetobacter* türlerinin %30'u ekzopolisakkarit üretebilmektedir. L-ramnoz, D-glukoz, D-glukronik asid, D-mannoz içeren polisakkarid varlığı saptanmıştır. Bu kapsülün konak defans mekanizmalarından koruduğu ve suş yüzeylerinin daha hidrofilik hale gelmesini sağladığı düşünülmektedir. *Acinetobacter* türlerinin biyofilm oluşturabildiği de bilinmektedir. Bakteride bulunabilen fimbriya ve/veya kapsüler polisakkarit insan epitelyum hücrelerine adezyonu kolaylaştırmaktadır.

Hücre duvarında bulunan lipopolisakkarid ve lipid A varlığının toksik rol oynadığı düşünülmektedir. Bakterinin insan vücudunda üreyebilmesi için gerekli olan demiri sağlayabilme özelliği de önemli bir virülans faktörüdür. “Quorum sensing” (hücreler arası iletişim) de *Acinetobacter* gibi fırsatçı patojenlerde çeşitli virülans faktörlerinin otoindüksiyonunda temel mekanizma olabilir (29).

2.2.2. Risk Faktörleri

Acinetobacter enfeksiyonları için alkol kullanımı, sigara içmek, kronik akciğer hastalığı olması, diyabetin bulunması başlıca risk faktörleridir. Uzun süreli hastanede yatış, yoğun bakım servisinde kalış, cerrahi işlemler, yaralar, öncesinde antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyon geçirmiş olmak, *Acinetobacter* ile fekal kolonizasyon, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almak, parantral beslenme, üriner ve santral venöz katater varlığı, mekanik ventilasyon, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmaması ise hastane kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonları için başlıca risk faktörleridir (8).

2.2.3. Klinik

Acinetobacter türleri çok sayıda klinik tabloya neden olabilmektedir. Çevrede yaygın olarak bulunabildiğinden ve sağlıklı veya hasarlı dokuda kolonize olabildiği için klinik örneklerden elde edilen mikroorganizmanın yorumlanması sıklıkla zor olabilir. Klinik izolatların %80’ini *A. calcoeticus*- *A. baumannii* kompleks oluşturur (23, 29). *Acinetobacter* türleri özellikle ağır hastalığı olanlarda yaşamı tehdit eden, artmış morbidite ve uzamış hastane yatışına yol açabilen dünya çapında yaygın problem oluşturan enfeksiyonlara neden olmaktadır (30). En sık pnömoni, daha sonra bakteriyemi, endokardit, menenjit, üriner sistem ve deri enfeksiyonlarına neden olur (4).

2.2.3.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum sistemi, sağlıklı kişilerdeki geçici faringeal kolonizasyon ve trakeostomi kolonizasyon oranının yüksek olması nedeniyle *Acinetobacter* enfeksiyonlarının en sık görüldüğü bölgedir (8, 29).

Konak defansının bozulduğu (alkolizm, diyabet, böbrek yetmezliği vs.) durumlarda toplum kökenli pnömonilere yol açabilmektedir. *Acinetobacter* türleri en sık mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında pnömonilere yol açar (23). Yakın dönemde Sünnetçioğlu ve arkadaşları çalışmalarında ventilatör ilişkili pnömoni etkenleri arasında en sık izole edilen mikroorganizmanın *A. baumannii* (%40) olduğunu belirtmişlerdir (31). Mevcut çalışmalarda *Acinetobacter* türleri ile gelişen pnömonilerde; ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, immunsupresyon, antibiyotik kullanımı, endotrakeal entübasyon, cerrahi uygulama gibi risk faktörleri önemli bulunmuştur (8, 23).

Acinetobacter pnömonileri genellikle multilobülerdir. Kavitasyon, plevral efüzyon, bronkoplevral fistül gelişebilir (8, 23, 29). *P. aeruginosa* ile gelişen ventilatörle ilişkili pnömonilerde olduğu gibi oldukça yüksek oranda mortaliteden sorumludur. Kaba mortalite oranları %30-75 arasında bildirilmektedir. Fransa'da *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerine bağlı mortalite oranlarının %70'ten fazla olduğu bildirilmiştir (8, 32). Üç gün içinde uygun antibiyotik tedavisi verilmiş olanlarda mortalite azalmakta, sekonder bakteriyemi ve septik şok gelişen hastalarda ise mortalite yükselmektedir (8, 29).

2.2.3.2. Bakteriyemi

En sık pnömonilere sekonder olarak görülür ve genellikle hastaneye yatışın ikinci haftasında gelişir. İntravenöz kataterler, üriner sistem, deri enfeksiyonları ve abdominal enfeksiyonlar diğer bakteriyemi kaynaklarıdır. Malignite, travma ve yanık en önemli risk faktörleridir.

Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada mortalite oranı %34,1 olarak bildirilmiş, suşun karbapenem dirençli olmasının, mekanik ventilasyon ihtiyacı bulunmasının ve malignite varlığının mortaliteyi artırdığı belirtilmiştir (30). Genel olarak bakteriyemiye bağlı mortalitesinin %17-46 olduğu ve polimikrobiyal bakteriyemilerde mortalite oranının arttığı belirtilmektedir. *Acinetobacter baumannii* diğer türlere göre daha ağır hastalık tablosu oluşturur (8, 29).

2.2.3.3. Menenjit

Sıklıkla kafa travmasına bağı olarak ya da lomber ponksiyon, miyelografi ve ventrikülografi gibi nöroşirürjikal girişim sonucu gelişen menenjitlere yol açar. Ventrikülostomi, serebrospinal sıvı kaçağı ve 5 günden uzun süreli ventrikül katateri bulunması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı başlıca risk faktörleridir. Mortalite %20-27 arasında bildirilmiştir (4, 29).

2.2.3.4. Üriner Sistem Enfeksiyonu

Yaşlılarda, erkeklerde ve yoğun bakım hastalarında genellikle kataterle ilişkili olarak enfeksiyonlara yol açabilir. Kataterli hastaların idrar örneklerinden izole edilmesinin her zaman enfeksiyon göstergesi olmayabileceği unutulmamalıdır (4, 29).

2.2.3.5. Diğer Enfeksiyonlar

Venöz kataterle ilişkili selülit görülebilir. Genellikle kataterin çıkarılmasıyla iyileşir. Travmatik ve cerrahi yaralar, yanıklar *Acinetobacter* ile kolonize olabilir. İmmun sistemi bozuk hastalarda, yabancı cisim varlığında ve cerrahi sonrası yaralarda ise enfeksiyon gelişimi ile sonuçlanabilir. *Acinetobacter* türleriyle peritonit, doğal ve protez kapak endokarditi, osteomyelit, kolanjit, septik artrit gibi hemen her organla ilişkili enfeksiyonlar tanımlanmıştır (4, 29).

2.2.4. *Acinetobacter* Enfeksiyonlarında Tedavi

Günümüzde, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı giderek artan direnç tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (33). *Acinetobacter* cinsi bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde ideal bir tedavi seçeneğinden bahsetmek mümkün değildir (29).

Yıllardır; beta laktam grubu antibiyotikler, üçüncü kuşak sefalosporinler, beta laktam ve beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, karbapenemler sıklıkla aminoglikozidlerle kombine edilerek ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavi temelini oluşturmuştur. Ancak artık çoğu hastane kaynaklı *A. baumannii* suşu çeşitli

antibiyotik sınıflarına direnç göstermektedir. Dünya çapında kinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemlere karşı hızla direnç geliştiği ve bunun genel olarak önerilebilecek uygun tedavi seçeneğinin bulunmasını zorlaştırdığı belirtilmektedir. Bu nedenle her hastanenin ve her birimin kendi izolatlarını periyodik olarak belirlemesi, risk faktörlerine ve direnç profiline göre antibiyotik politikalarını düzenlemesi önem taşımaktadır (8).

Florokinolonlar, sulbaktam, tigesiklin, seftazidim, trimetoprim-sülfametaksazol, doksisisiklin, imipenem, meropenem, doripenem, polimiksin B ve kolistin bazı hastane kaynaklı *Acinetobacter* izolatlarına karşı etkinliği olan tedavi seçenekleridir. Özellikle çoğul ilaç direncine sahip veya pan rezistan suşların tedavisinde seçenekler sınırlıdır. Çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* suşlarına bağlı enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla polimiksinleri içeren kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Hangi kombinasyonun kullanılacağıyla ilgili güçlü öneri bulunmamaktadır ve bunun için kombinasyon tedavilerinin etkinliğini değerlendiren kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (8).

2.2.4.1. Sulbaktam

A. baumannii izolatlarına karşı antibakteriyel aktiviteye sahip beta laktam inhibitörü antibiyotiktir (34, 35). Penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak etki gösterir (8). Klinik araştırmalar sonucunda sulbaktamın orta ve ciddi *A. baumannii* enfeksiyonlarında etkin olduğu; bununla birlikte sulbaktam direncinde artış görüldüğü belirtilmektedir (8, 34). Genellikle sulbaktam-ampisilin şeklinde kullanımı söz konusudur. Ancak bu kombinasyonun *Acinetobacter* için sinerjistik bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (29). Sulbaktam duyarlı mikroorganizma ile pnömoni ve bakteriyemisi olan hastalarda sulbaktam içeren rejimlerin diğer tedavi rejimleriyle benzer sonuçlar verdiği belirtilmiştir (34, 36). Ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonlarında uygun tedavi dozu bilinmemektedir (37). Ancak çoğu yazar normal renal fonksiyonu olan hastalarda günde 6 gr bölünmüş dozlar halinde uygulanmasını önermektedir (34). Vücutta çok az metabolize edilir ve idrarla %70-80'i aktif olarak atılır (35).

2.2.4.2. Tigesiklin

Tigesiklin tetrasiklin grubunun bir üyesi olan minosiklinden semisentetik olarak türetilen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve glisilsiklin grubunun ilk üyesidir (38). Tetrasiklinlerin temel çekirdeğindeki 9 pozisyonunda yapılan N-alkil-glisilamido modifikasyonu bu moleküle çok geniş bir antibakteriyel spektrum kazandırmış ve bakterilerin efluks pompa ve ribozomal korunma ile sağladığı direnç mekanizmalarına dayanıklı hale getirmiştir (38, 39).

Ribozomun 30S alt ünitesine bağlanarak amino-açıl tRNA'nın ribozomun A ünitesine girmesini engeller ve aminoasitlerin peptid zincirine eklenmesini engelleyerek protein sentezini durdurur. Bakteriyostatik etkilidir (38).

Gram pozitif ve gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplara dahil olmak üzere geniş bir etki alanına sahiptir. Penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *E. coli*, *K. Pneumoniae* gibi çoğul ilaca dirençli bakteriler de etki alanına girmektedir. Fakat *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* ve indol-pozitif *Proteus* türlerine karşı etkinliği kısıtlı veya yoktur (40). Tigesiklin nonfermantatif bakterilere de etkilidir. Test edilen *A. baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının %90'dan fazlasının tigesikline duyarlı olduğu belirtilmiştir (35). Ayrıca minosiklin dirençli, çoğul ilaca dirençli, imipenem dirençli *A. baumannii* suşlarına karşı da etkin olduğu belirtilmiştir (6). Çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında tigesiklin kullanımıyla ilgili klinik deneyimler giderek artmaktadır. Mevcut yayınlar tigesiklinin, ventilatör ilişkili pnömoni, primer veya sekonder bakteriyemiye içeren çeşitli *Acinetobacter* enfeksiyonu olan az sayıda kritik hastanın kombinasyon tedavisinde kullanıldığını ve çoğu hastada başarılı klinik sonuçlar alındığını belirtmektedir (6). *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde umut verici olmakla birlikte farklı endikasyonlarda kullanımı sırasında tigesikline dirençli *Acinetobacter* bakteriyemisi gelişen 2 hasta tanımlanmıştır. Klinik örneklerden elde edilmiş çoğul ilaç direncine sahip 82 izolatın duyarlılıklarının değerlendirildiği bir çalışmada ise tigesiklin direnci %66 olarak saptanmıştır (29).

Yarılanma ömrü 36 saat olup, proteinlere %68 oranında bağlanır. Tüm vücut sıvılarına iyi dağılım gösterir (41). Elektif cerrahi uygulanacak gönüllülere operasyondan önce 100 mg tigesiklin verilip dört saat sonra doku konsantrasyonları ölçüldüğünde safra kesesinde serumdan 38 kat, akciğerde 8.6 kat, kolonda 2.1 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (29).

Büyük oranda metabolize olmaz ve aktif metaboliti gösterilememiştir. Temel eliminasyon yolu metabolize edilmeden safra yoluyla atılımdır. Glukuronizasyon ve değişmeden idrar yoluyla atılımı da ikinci eliminasyon yoludur (38). Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. İleri dönem hariç, karaciğer yetmezliğinde de doz ayarlaması gerekmez. Yaş ve cinsiyet tigesiklinin farmakokinetik özelliklerini etkilememektedir. Klasik tetrasiklinlerden farklı olarak sadece intravenöz yolla uygulanır (41). 100 mg yükleme dozunu takiben 12 saat arayla 50 mg verilmelidir.

Tigesiklin, “Food and Drug Administration (FDA)” tarafından 2005 (Haziran), “European Medicines Agency (EMA)” tarafından 2006 (Nisan) yılında komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike deri/yumuşak doku enfeksiyonları endikasyonlarında onaylanmış, Türkiye’de ise 2007 (Şubat) yılında aynı endikasyonlarda ruhsat almış ve klinik kullanıma girmiştir. 2008 yılında FDA’nın, tigesiklinin erişkinlerin toplumda gelişen pnömoni tedavisinde kullanımını onaylamasının ardından 2010 (Mart) yılında ülkemizde de aynı endikasyonda kullanım onayı almıştır (42).

Tigesiklin tedavilerinde en sık karşılaşılan yan etkiler gastrik mukoza irritasyonlarına bağlı olarak bulantı (%29,5), kusma (%19,7), ishal (%12,7) olarak görülmektedir (38).

Gebelerde kullanımı kontrendikedir. Laktasyonda ve 18 yaş altında kullanımı hakkındaki bilgiler yetersizdir. Amfoterisin-B, klorpromazin, metilprednizolon ve vorikonazol ile birlikte kullanılmamalıdır (41).

2.2.4.3. Kolistin

Polimiksinler 1947 yılında keşfedilen kimyasal olarak 5 farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir. Gentamisin gibi antipsödomonal antibiyotiklerin kullanıma girdiği 1962 yılına kadar parenteral olarak

kullanılmışlardır. 1980'lerde nefrotoksik yan etkileri nedeniyle kullanım dışı kalmıştır. Bununla birlikte *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* gibi diğer tüm antimikrobiyallere dirençli gram negatif basillerin artışı ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmemesi nedeniyle yeniden önem kazanmıştır (43). Klinik pratikte parenteral olarak kullanılan polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) olmak üzere iki polimiksin vardır ve yakın zamandaki literatürlerde kolistin ile tedavi edilen hasta sayısının polimiksin B ile tedavi edilen hasta sayısından fazla olduğu görülmektedir (44)

Kolistinin 'kolistin sülfat' olarak topikal veya oral formu ile 'kolistimetat sodyum' olarak parenteral veya inhale olarak kullanılan formları bulunmaktadır (45).

Kolistimetat sodyum kolistinin prodrug formudur ve inaktiftir. İntravenöz (IV) uygulamadan sonra, hidrolize olarak kolistine dönüşür ve etkin hale geçer. İnaktif prodrug olan kolistimetat sodyum kolistinden daha az nefrotoksiktir. Kolistinin üretim koşullarının modernize edilmesi ve antibiyotik içeriğindeki katkı maddelerinde yapılan düzenlemeler, günümüzde nefrotoksik etkilerin daha az görülmesine neden olmuştur (43).

Kolistin bakterinin sitoplazmik membranında lipopolisakkarid ve fosfolipidlere bağlanarak sitoplazmik membran yapısını bozar ve bakterinin ölümüne yol açar (43). Kolistinin antibakteriyel etkisine ek olarak anti-endotoksin aktivitesi de vardır ve lipopolisakkariti nötralize eder (46).

Kolistin sorunlu gram-negatif bakteriler olarak tanımlanan tüm antibiyotiklere dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve karbapenemaz üreten enterik bakteriler gibi birçok bakteriye karşı etkilidir (43, 45). Buna karşın, *Serratia marcescens*, *Proteus* spp., *Providencia* spp. ve *Burkholderia cepaciae* türleri kolistine doğal dirençli bakterilerdir (43).

Çoğul dirençli gram-negatif aerobik patojenlerle gelişen pnömoni, enfekte yara, üriner sistem ve intraabdominal enfeksiyonların kurtarma tedavisinde diğer antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılmalıdır. Monoterapi şeklinde kullanılmamalıdır (43).

Yoğun bakımda çoğunlukla ventilatör ilişkili pnömoniye içeren çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* veya *P. aeruginosa* (karbapenem direncini de içeren) ile gelişen çeşitli enfeksiyonları bulunan hastaları içeren vaka serilerinde intravenöz kolistin tedavisiyle olumlu sonuçlar alındığı belirtilmiştir (6).

Beyin omurilik sıvısında bakterisidal konsantrasyonu yetersizdir ve bu durum santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde başarısızlığa yol açabilir. Ancak çoğul dirençli gram negatiflerin neden olduğu santral sinir sistemi enfeksiyonlarında intratekal kolistinle başarılı sonuçlar alınmıştır (43).

Kolistimetat sodyumun parenteral yoldan kullanılan iki ticari formu mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri ve ülkemizde bir şişede 150 mg kolistin baz içeren toz, Avrupa ülkelerinde ise 1-2 MIU kolistimetat sodyuma eşdeğer toz vardır. 150 mg kolistin bazın etkinliği 5 MIU kolistimetat sodyuma eşdeğerdır. Kolistin IV, IM, inhaler ve intratekal/ventriküler yoldan uygulanabilir (37, 43)

Toksik etkileri nedeniyle uzun süre sistemik yoldan kullanılmayan kolistin farmakokinetik verileri çok sınırlıdır (43). Plazma proteinlerine %79-92 bağlanır. Kolistimetat sodyum intravenöz olarak verildiğinde 10 dakikada yaklaşık 20 µg/mL pik serum seviyesine ulaşır (44). Kolistimetat sodyumun yarılanma süresi 124 dakikadır. Önemli bir kısmı böbrekler yolu ile atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz azaltımı gerekir (43).

Kolistimetat sodyum dozu hakkında henüz konsensus oluşmamakla birlikte, önceki prospektüs bilgilerine göre normal renal fonksiyonlara sahip yetişkinlerde 2.5-5 mg/kg/gün şeklindedir. Ancak ciddi enfeksiyonlarda ve direnç varlığında antibiyotik kararlı durum konsantrasyonuna göre doz ayarlanmalıdır. Kritik hastalarda yetersiz kolistin dozu ciddi bir risk oluşturmaktadır. Kasım 2012 tarihinde yayınlanan Sanford Antimikrobiyal Tedavi Kılavuzunda kolistin başlangıçta 5 mg/kg yükleme dozunun tedavi etkinliğini artırdığı belirtilmektedir. Ciddi sistemik enfeksiyonu olan hastalarda ilacın kararlılık düzeyinin tedavi etkinliğini oluşturacak düzeyde kalabilmesi önemli olup, yapılan çalışmalarda kritik hastalar için ön görülen kararlı serum konsantrasyonu düzeyinin 3.5 µg/mL'nin altına düşmemesi gerektiği bildirilmiştir (43).

Kreatinin klerensi (CrCL) > 70 mL/dakika olan hastalarda idame dozunun hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılmalıdır:

- Toplam günlük doz: 3.5 (hedeflenen kararlılık konsantrasyonu) x [(1.5 x CrCl_n) + 30] = Total günlük doz (8 saatte bir)
- CrCl_n, vücut yüzey alanına göre normal kreatinin klerensi olup, CrCl_n= CrCL x BSA (m²/1.73 m²) olarak hesaplanır.

Kreatinin klerensi 10-70 mL/dakika arasında ise, günlük doz 8-12 saat arayla uygulanabilir. Kreatinin klerensinin < 10 mL/dakika olması durumunda günlük doz 12 saat arayla uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi normal olan hastalarda sekiz saat arayla uygulanacak 150 mg günlük doz kritik hasta tedavisinde arzulanan kritik seviyenin üzerinde ilaç konsantrasyonunu sağlayabilecektir (43).

Kolistin özellikle sorunlu gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde son umut antibiyotiktir. Bu nedenle uygun endikasyonda, uygun doz ve sürede kullanımı tercih edilmelidir (43).

2.2.4.4. Karbapenemler

1976'dan bu yana gündemde olan karbapenemler beta laktam antibiyotik grubunun en geniş spektrumlu ve en potent üyeleridir. Karbapenemleri diğer beta-laktam antibiyotiklerden ayıran kimyasal farklılık beta-laktam halkasındaki tiyazolidinik ekinde 4. pozisyonda sulfon yerine karbon içermeleridir. 6-trans-hidroksimetil gruplarının varlığı birçok beta laktamaz türüne karşı molekülün direncini sağlar (47). İmipenem ve meropenemin 1980'li yıllardan bu yana ciddi enfeksiyonlarda güvenle kullanımını takiben 2001 yılında ertapenem ve daha sonra doripenemin (ülkemizde Mart 2009 tarihinde ruhsat almıştır) ve diğer üyelerin gruba dahil olması ile karbapenem grubu genişleme göstermiştir (48).

Karbapenemler diğer beta laktamlar gibi hücre duvar sentezini inhibe eden antibiyotiklerdir. Bu özelliğini penisilin bağlayan proteinler (PBP) ile kovalan bağlanarak yaparlar.

Etkinlikleri genel olarak Őu mikroorganizmaları kapsamaktadırlar (48):

- Gram negatif mikroorganizmalar
- (Beta laktamaz üreten *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* suşlarının çoğuna, *Pseudomonas aeruginosa*, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizmalar dahil)
- Anaeroblar (*Bacteroides fragilis*, *fusobacterium* türleri vs.)
- Gram pozitif organizmalar (Hemolitik streptokoklar, penisilin duyarlı *Streptococcus pneumoniae*, metisilin duyarlı stafilocoklara, penisilin duyarlı *Enterococcus faecalis* vs.)

Stenotrophomonas maltophilia, *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecium*, metisilin dirençli stafilocoklar, *Chlamydia* ve *Mycoplasma* etki spektrumu dışında kalmaktadır (48, 49). Ayrıca ertapenem ve faropenem, imipenem ve meropenem kıyasla daha dar spektrumlu olup gram negatif nonfermantatif çomaklara etkisizdir (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) (48, 50).

Karbapenemler, penisilinazlar, sefalosporinazlar ve genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (TEM, SHV vs.) gibi pek çok beta laktamaza dayanıklıdır. Bu yüzden penisilin ve sefalosporinlerle çapraz direnç söz konusu değildir (49).

Karbapenemler metallo beta laktamazlara duyarlıdırlar. Metallo beta laktamazlar IMP, VIM, KPC, SPM ve GIM gibi geniş bir grup enzimdir. Karbapenemazlar olarak da tanımlanan bu enzimler 1990'lı yılların ortalarında görölmeye başlanmış ve kısa sürede dünyanın birçok ülkesinde izole edilmiştir. Karbapenemazlar gerek kromozomal (*Aeromonas* türleri, *Bacillus cereus*, *Acinetobacter* türleri, *S. maltophilia*, *B.fragilis*, *S. marcescens*) gerekse plazmid (*B.fragilis*, *P. aeruginosa*, *K. Pneumoniae*, *S. marcescens*, diğer laktoz pozitif gram negatif çomaklar) kontrolü altında üretilebilir. Görüldüğü gibi bir bakteri türü birden fazla karbapenemaz üretebilmektedir (47).

Karbapenemler bakterilerin periplazmik boşluklarına D2 dış membran porinleri (OprD) aracılığıyla girer. Bazı bakteriler bu porin proteinlerini değiştirerek karbapenemlerin hücre içine girişini engelleyerek direnç gösterir. Yine penisilin

bağlayıcı proteinlere aktivite azalması, efluks mekanizması gibi yollarla da direnç gelişebilmektedir.

Ülkemizde de 1995 yılından itibaren giderek artan karbapenem direnci söz konusudur (47). Direnç gelişimini önlemede yaygın kullanımlarından kaçınmak gerekir (49).

İmipenem ve meropenem asit labil olduklarından, parenteral kullanılmaları gerekmektedir. İmipenem, proksimal renal tübüllerde bulunan dehidropeptidaz I (DHP-I) enzimi ile inaktive olduğundan bu enzimi inhibe eden silastatin ile birlikte uygulanmaktadır (49).

Karbapenemler vücut sıvılarına çok iyi dağılır. Proteinlere bağlanma oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle doz araları kısadır. Temel olarak glomerüler filtrasyonla atılırlar.

İmipenem/silasitatin altı sekiz saate bir 500 mg, meropenem ise genellikle sekiz saat arayla 1 gr şeklinde parenteral uygulanır. Doripenem 8 saatte bir 500 mg ve 1 saat boyunca intravenöz infüzyon biçiminde uygulanır. Böbrekler yoluyla atıldıkları için böbrek yetmezliklerinde doz azaltılmalıdır (47, 51).

Karbapenemler ciddi polimikrobiyal enfeksiyonlar veya diğer beta laktamlara dirençli gram negatif etkenlere bağlı enfeksiyonların (sepsis, pnömoni, üriner enfeksiyon, intraabdominal enfeksiyon, deri yumuşak doku enfeksiyonu, bakteriyel endokardit vb.) tedavisi için kullanılabilir (49).

Karbapenemler, randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen çoğul ilaca dirençli *A. baumannii*'ye bağlı gelişen ciddi enfeksiyonların tedavisinde en önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Ne yazık ki artan karbapenem direnci tedavide zorluklar yaratmaktadır. Karbapenem duyarlılığı bölgelere göre değişmekle birlikte %32-90 olarak belirtilmektedir (34).

Karbapenemlerin en önemli toksik karakterleri konvülziyon yapabilmeleridir (imipenem %1, meropenem %0,1). Bu nöbetler karbapenem dozuyla, yaşla ve nörolojik diğer hastalıkların bulunmasıyla doğru orantılı olarak artar (47). Doripenemin konvülsan etkisi imipenem ve meropeneme göre daha azdır (51).

2.2.5. Antibiyotik Direnci

A. baumannii, antibiyotiklere dirençli izolatlarının enfeksiyon etkeni olarak sıklıkla saptandığı ve bu nedenle eradikasyonunda zorluklar yaşanan bir mikroorganizmadır. *A. baumannii*'de antibiyotik direnç prevalansı, bölgeden bölgeye hatta hastaneden hastaneye değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalar 1980'li yıllardan itibaren *A. baumannii*'nin klinik izolatlarında antibiyotik direncinin giderek arttığını ortaya koymaktadır (33).

1986-2003 yılları arasını kapsayan, The National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) tarafından yapılan bir çalışmada *A. baumannii*'de seftazidim direncinin %24'den %67'ye, amikasin direncinin %3'den %20'ye, imipenem direncinin de %20'lere çıktığı ortaya konmuştur (52). MYSTIC grubunun 2000-2003 yılları arasında yaptıkları çalışmada ise Türkiye'de izole edilen *Acinetobacter*'lerin %49'unu çoğul ilaca dirençli suşlar oluşturduğu, %42'sinin meropeneme, %48'inin imipeneme, %84'ünün seftazidime, %91'inin sefotaksime, %76'sının sefepime, %82'sinin piperasilin-tazobaktama, %79'unun siprofloksasine, %57'sinin tobramisine dirençli olduğu görülmüştür (53).

Spiliopoulou ve arkadaşları 2006 ile 2013 yılları arasında hastanelerindeki *A. baumannii*'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarını incelemiştir. Bütün izolatların %92,1'inin üçten fazla antibiyotiğe dirençli olduğunu ve çalışma süresince ampisilin sulbaktam, meropenem, gentamisin, siprofloksasin, minosiklin ve tigesiklin direncinin giderek arttığını belirtmişlerdir. Çalışma süresince kolistin dirençli izolat tespit etmemişlerdir. Tigesiklin direncinin ilk 4 yılda düşük (%25) iken son 4 yılda giderek arttığını (%65) bildirmişlerdir (54).

Sünnetçioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında *A. baumannii* için imipenem duyarlılığı %10,8, meropenem duyarlılığı ise %15,3 olarak belirtilmektedir (31). Alp ve arkadaşları yoğun bakım ünitelerindeki imipenem direncinin %92 olduğunu belirtmişlerdir (55).

Hastanemizde de son yıllarda *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sayısında artış gözlenmekte olup, karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları ciddi sorun yaratmaktadır. Çetin ve arkadaşlarının hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden izole edilen mikroorganizmaları değerlendirdiği çalışmasında gram negatif bakteriler

içerisinde en sık *A. baumannii* izole edildiğini ve ancak %35,7'sinin imipeneme duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (22). Yine yakın dönemde yayınlanan Dağı ve arkadaşları (56) çalışmasında karbapeneme dirençli suşlarda sulbaktam MIK değerlerinin de yüksek olduğu, direnç oranlarının daha da artmaması için uygun endikasyonda kombinasyon tedavisinde kullanılmasını önermişlerdir.

A. baumannii ampisilin, amoksisilin klavulanat, sefazolin, sefotaksim, seftiriakson, ertapenem ve fosfomisine intrinsik dirençlidir (57). Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle antibiyotiklere dirençli oluşu yapısal (intrinsik) direnç olarak tanımlanır, bir türün tüm üyeleri için söz konusudur (58). Edinsel direnç ise yapısal ya da düzenleyici genlerdeki mutasyonlar ya da yeni bir DNA kazanılması veya bu iki mekanizmanın kombinasyonu ile ortaya çıkmakta ve aynı türün tüm bireylerinde değil, duyarlı bir atadan gelen belirli bir bakteri soyunda ortaya çıkmaktadır (58).

A. baumannii'de ilaç direncinden sorumlu çok sayıda mekanizma mevcuttur. Bunların bir kısmı antibiyotiklere özgü direnç mekanizmaları; diğerleri ise çoğul ilaç direncinden sorumlu mekanizmalardır (33). *A. baumannii*'de antibiyotiklere özgü direnç mekanizmaları, diğer bakterilerdekine benzer şekilde antibiyotik molekülünün modifikasyonu ve/veya inaktivasyonunu, porin kanallarının kaybını, aktif ilaç pompa sistemlerini ve antibiyotiğin hedefindeki değişiklikleri kapsamaktadır (59).

Avrupa hastalık koruma ve kontrol merkezi verilerine göre *Acinetobacter* antimikrobiyal kategorisi Tablo 3'deki antibiyotiklere gösterdiği dirence göre (60):

-MDR (Multi drug resistant, çoğul ilaca direnci)

≥ 3 antibiyotik kategorisinden en az birer ajana dirençli,

-XDR (Extensively drug resistant, geniş ilaç direnci):

≤ 2 kategori dışında, listedeki diğer tüm antibiyotik kategorilerinden en az birer ajana dirençli ise

-PDR(Pandrug resistant, tüm ilaçlara dirençli): Listedeki tüm ajanlara dirençli şeklinde tanımlanmaktadır.

Tablo 3. *Acinetobacter* türlerinin antimikrobiyal kategorileri ve MDR, XDR, PDR tanımlamasında kullanılan ajanlar (60)

Antimikrobiyal kategori	Antimikrobiyal ajan
Aminoglikozidler	Gentamisin
	Tobramisin
	Amikasin
	Netilmisin
Antipseudomonal karbapenemler	İmipenem
	Meropenem
	Doripenem
Antipsödomonal florokinolonlar	Siprofloksasin
	Levofloksasin
Antipsödomonal penisilinler ve inhibitörler	Piperasilin
	Tikarsilin
Geniş spektrumlu sefalosporinler	Sefotaksim
	Seftriakson
	Seftazidim
	Sefepim
Folat yolu inhibitörleri	Trimethoprim-sulfametaksazol
Monobaktamlar	Aztreonam
Penisilinler ve inhibitörler	Ampisilin-sulbaktam
Polimiksinler	Kolistin
	Polimiksin B
Tetrasiklinler	Tetrasiklin
	Doksisiklin
	Minosiklin

2.2.5.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç

A. baumannii'nin beta-laktam antibiyotiklere karşı direncinden sorumlu önemli mekanizmalardan biri kromozom veya plazmid kontrolünde beta laktamaz enzimlerinin üretilmesidir. Antibiyotiğe özgü dış membran porinlerinin kaybı ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler de, *A. baumannii*'nin beta-laktam direncinde rolü olduğu bilinen diğer mekanizmalardır (33).

A. baumannii'nin ürettiği beta-laktamazlar arasında Ambler sınıflandırmasında A'da yer alan TEM-1, PER-1, VEB-1, SHV-12, TEM-116, TEM-92, CTX-M-2, CTX-M-43 gibi genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar önemli yer tutmaktadır (33). Ülkemizde yapılan bir çalışma *A. baumannii* izolatlarının PER-1 tipi beta-laktamazları yaygın olarak ürettiğini ortaya koymuştur (61). Bu enzimi içeren izolatların en önemli özelliği seftazidime yüksek oranda direnç göstermesidir.

Ayrıca PER-1 taşıyan suşlarda gelişen enfeksiyonların daha kötü olduğu düşünülmektedir (29).

A. baumannii izolatları, Ambler sınıf A beta laktamazlar dışında Ambler sınıf C’de yer alan ve *Acinetobacter* derived cephalosporinases (ADCs)’ olarak da bilinen AmpC enzimleri de üretmektedirler (33). Bu AmpC tipi sefalosporinazlar karbapenemler dışında tüm beta laktam antibiyotiklere direnç oluşturur. Sefepim diğer sefalosporinlere göre daha az etkilenir (29).

A. baumannii, karbapenemazlar da üretmekte olup bunlar Ambler sınıf D’de yer alan OXA tipi beta-laktamazları, Ambler sınıf B’de yer alan metallo beta-laktamazları kapsamaktadır.

OXA tipi beta-laktamazlar arasında OXA-23 benzeri, OXA-40 benzeri, OXA-58 benzeri, OXA-51 benzeri, OXA-69 benzeri, OXA-24 beta-laktamazlar bulunmaktadır (33).

A. baumannii’nin ürettiği metallo beta-laktamazlar arasında ise penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize eden IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-11, VIM-1, VIM-2, SIM-1, IMP-12, IMP-9 yer almaktadır (33).

Beta-laktamazlar dışında *A. baumannii*’nin beta-laktam antibiyotiklere direncinde, dış membran porinlerinin kaybı da rol oynamaktadır. Dış membran porinlerinden 29-kDa ağırlığındaki CarO’nun kaybı imipenem ve meropenem direncine; 35.6 kDa ağırlığındaki ısıya duyarlı bir protein olan ‘*heat-modifiable protein*’in (HMPAB) kaybı ise penisilin ve sefalosporin direncine yol açmaktadır (33).

PBP-2 ekspresyonundaki azalma karbapenem direnci ile ilişkili bulunmuştur (29, 61).

2.2.5.2. Aminoglikozid Direnci

A. baumannii’nin aminoglikozid direncinde aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretilmesi önemli rol oynamaktadır. Bu enzimler fosfotransferazlar, asetiltransferazlar, nükleotidiltransferazlar olup üçü de *A. baumannii*’de tespit

edilmiştir. Bu enzimleri kodlayan genler bakteriler arasında plazmid ve transpozonlarla yayılma eğilimindedirler (29, 61, 62).

2.2.5.3. Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizmaları

A. baumannii'nin kinolonlara özgü direncinde, ilacın hedefi DNA giraz enziminde değişikliğe yol açan mutasyonlar önemli yere sahiptir. Bu mutasyonlar, *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonları kapsamaktadır. Sadece *gyrA*'da ortaya çıkan bir mutasyon orta düzey kinolon direncine yol açarken; *gyrA* ve *parC*'nin ikisinde birlikte ortaya çıkan mutasyon yüksek düzey kinolon direncine yol açmaktadır (29, 33, 63).

2.2.5.4. Tetrasiklin Direnci

A. baumannii'de tetrasikline özgü direnç iki mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalardan biri ilaca özgü pompa sistemleridir. Bunlar arasında TetA ve TetB aktif pompa sistemleri yer almakta olup TetA sadece tetrasiklin; TetB ise hem tetrasiklin hem de minosiklin direncine yol açmaktadır.

A. baumannii'de tetrasiklin direncinden sorumlu diğer mekanizma ise tetrasiklinin ribozomal hedefinde değişikliğe yol açan mutasyonlardır. *tet(M)* geni tarafından kodlanan proteinler; tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklinin ribozomdaki hedef bölgelerine bağlanmalarını engellemektedir (29, 33, 64).

Tetrasiklin direncine neden olan bu mekanizmalar ile bir glisilsiklin antibiyotik olan tigesiklin arasında etkileşim gösterilememiştir. Ancak tigesikline dirençli *Acinetobacter* suşları bildirilmeye başlanmıştır ve direnç gelişiminde etkili mekanizmanın efluks pompa sistemi (özellikle AdeABC pompa sistemi) olduğu düşünülmektedir (29, 61).

2.2.5.5. Polimiksin Direnci

A. baumannii'de peptid yapılı antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E'ye (kolistin) karşı direnç mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birinin; *A. baumannii*'de peptid yapılı antibiyotiklere direncin, dış membran lipopolisakkaritlerinde meydana gelen

modifikasyonlar sonucunda antibiyotiğin hedef bölgesine olan ilgisinin azalmasıyla; diğerinin ise dış membran porinlerinden OmpW benzeri porinlerin ekspresyonunun azalmasıyla ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (33, 61). Kullanım oranlarının artması ile birlikte polimiksin direncinin daha yaygın hale gelmesi muhtemeldir (29).

2.2.5.6. Diğer Antibiyotikler

A. baumannii türleri kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametaksazole karşı yüksek düzeyde direnç göstermektedirler; ancak bu direncin genetik temeli çok az bilinmektedir. Trimetoprim direncinden, plazmid DNA'sı tarafından taşınan *dhfr* geninin kodladığı dihidrofolat redüktaz enziminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Kloramfenikol direncinden ise kloramfenikol asetil transferaz 1 enziminin sorumlu olduğu belirtilmiştir (64).

2.2.6. *A. baumannii*'nin Çoğul İlaç Direnç Mekanizmaları

Son yıllarda yapılan çalışmalar diğer gram negatif bakterilerdekine benzer şekilde *A. baumannii*'nin çoğul ilaç direncinden esas olarak aktif ilaç pompa sistemlerinin sorumlu olduğuna dikkat çekmektedir. Bilindiği gibi bakterilerdeki aktif ilaç pompa sistemleri beş protein süper ailesinin üyesidirler: 'ATP Binding Cassette' (ABC); 'Major Facilitator Super Family' (MFS); 'Multidrug and Toxic Compound Extrusion' (MATE); 'Small Multidrug Resistance' (SMR) ve Gram-negatif bakterilerde yaygın olarak bulunan 'Resistance Nodulation Cell Division' (RND). AdeABC pompa sistemi, yapısal düzeyde sentezlendiğinde *A. baumannii*'nin doğal direncine katkıda bulunurken, aşırı derecede sentezlendiğinde klinikte yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe karşı gelişen direncinin önemli bir nedeni olduğu ileri sürülmektedir (33)

MATE ailesine üye AbeM pompa sistemi AdeABC'ye kıyasla daha kısıtlı substrat profiline sahip olsa da *A. baumannii*'nin çoğul ilaç direncine katkıda bulunmaktadır (33).

RND ailesinin bir üyesi olan AdeIJK pompasının ise daha çok bakterinin doğal direncinde rolünün olduğu ileri sürülmektedir (33)

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 06.03.2014 tarih ve 05 numaralı karar ile onay almıştır. Deneysel girişimler Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında, mikrobiyolojik tetkikler ise Süleyman Demirel Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı ile Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Bakteriyel Kökenler ve Duyarlılık Testleri

Bu çalışmada 2014 yılı içinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde trakeal aspirat kültüründen izole edilerek enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmiş, VITEK 2 Compact otomatize sistemde (bioMérieux Inc, France) AST-N262 gram negatif duyarlılık kartı ile karbapenem dirençli olarak tanımlanan *A. baumannii* suşu kullanılmıştır.

A. baumannii suşunun kolistin, imipenem, tigesiklin MİK değerleri hem Phoneix™ 100 (Becton Dickinson Diagnostic Systems, USA) otomatize sistem, hem de E-test ile belirlenmiştir.

Daha önce transtrakeal aspirat kültür örneğinden izole edilmiş ve derin dondurucuda -80°C'de saklanmış karbapenem dirençli *A. baumannii* suşu piyasada hazır olarak satılan Macconkey agara (Gül Biyoloji Laboratuvarı, Türkiye) iki kez pasajlanarak aktif çoğalma fazında genç kolonileri elde edilmiştir. Üreyen genç kolonilerden 3-4 adet alınarak buyyon içinde süspansiyon edilmiş ve vorteks yardımıyla karıştırılarak 0.5 McFarland standardında bakteri süspansiyonu elde edilmiştir (Resim 1). Yeni hazırlanan 0.5 McFarland standardındaki bakteri süspansiyonuna, en fazla on beş dakika içerisinde, steril bir eküvyonlu çubuk daldırılarak birkaç kez döndürüldükten sonra süspansiyon dışında, tüp iç duvarına üzerindeki fazla sıvı bastırılıp atıldıktan sonra oda sıcaklığında nemi kaybolmuş olan Mueller Hinton Agar (MHA) (Biomerieux) plaklarının yüzeyine sürülerek bakteri tüm agar yüzeyine inoküle edilmiştir. Plak her defasında 60 derece döndürülerek agar yüzeyinde ekim yapılmamış yer kalmayacak şekilde işlem iki kez daha yinelendikten sonra eküvyon

plağın çevresinde çepeçevre gezdirilerek inokülasyon işlemi tamamlanmıştır (Resim 2).



Resim 1. Bakteri süspansiyonunun 0,5 McFarland standardına ayarlanması



Resim 2. MHA'a inokülasyon işlemi

Yüze ekimi yapılmış agar plakları üzerine tigesiklin, imipenem, meropenem ve kolistin E-test şeritleri yerleştirilmiştir. 37°C'de bir gecelik inkübasyonun sonunda değerlendirilerek Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK)'ları belirlenmiştir. Çalışmada kalite kontrol referans suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. Sonuçlar, CLSI in vitro duyarlılık testleri ve kalite kontrol parametrelerinin geliştirilmesi dokümanında özetlendiği şekilde yorumlanmıştır. Tigesiklin için *A.baumannii* ile ilgili henüz CLSI tarafından onaylanmış MİK sınır değerleri bulunmamaktadır. Diğer rehberlerde *Enterobacteriaceae* ailesi için tigesiklinin MİK duyarlılık aralıkları verilmiş olmasına rağmen *A.baumannii* için belirtilmiş MİK sınır değeri yer almamaktadır.

CLSI'da yer alan verilere göre *Acinetobacter spp.* için standardize edilmiş olan duyarlılık zonları ve minimum inhibisyon konsantrasyonları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. *Acinetobacter spp.* için zon çapı yorumlama standartları ve eş değer minimal inhibitör konsantrasyon sınır değerleri (65)

ANTİBİYOTİKLER	Zon Çapı (mm)			Eşdeğer MİK Sınır Değeri (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Ampisilin/ sulbaktam	≥15	12–14	≤11	≤8/4	16/8	≥32/16
Piperasilin/tazobaktam	≥21	18–20	≤17	≤16/4	64/4–32/4	≥128/4
Seftazidim	≥18	15–17	≤14	≤8	16	≥32
Sefepim	≥18	15–17	≤14	≤8	16	≥32
Seftriakson	≥21	14–20	≤13	≤16	32–16	≥64
İmipenem	≥16	14–15	≤13	≤4	8	≥16
Meropenem	≥16	14–15	≤13	≤4	8	≥16
Gentamisin	≥15	13–14	≤12	≤4	8	≥16
Amikasin	≥17	15–16	≤14	≤16	32	≥64
Netilmisin				≤8	16	≥32
Tobramisin	≥15	13–14	≤12	≤4	8	≥16
Doksisiklin	≥13	10–12	≤9	≤4	8	≥16
Minosiklin	≥16	13–15	≤12	≤4	8	≥16
Siprofloksasin	≥21	16–20	≤15	≤1	2	≥4
Levofloksasin	≥17	14–16		≤2	4	≥8
Trimetoprim/sülfometaksazol	≥16	11–15		≤2/38	-	≥4/76
Tigesiklin*				≤2	4	≥8
Kolistin				≤2	-	≥4

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

*: Tigesiklin MİK değeri önceki yayınlarda kullanılmış olan Food and Drug Administration (FDA) kriterlerine göre *Enterobacteriaceae* için tanımlanmıştır.

3.2. Ekimin Hazırlanması

Ekimin hazırlanması için -80°C’de dondurucudan çıkarılan suş oda ısısında macconcey agara azaltma yöntemiyle ekilerek 37°C’de etüvde bir gece boyunca

bekletilmiştir. Elde edilen taze *A. baumannii* kolonilerinden 3–4 tanesi alınarak steril halka öze ile buyyon içerisine inoküle edilmiş ve vorteks yardımıyla karıştırılarak 1×10^8 cfu/ml (colony forming unit/mililitre) konsantrasyonuna denk olan 0.5 McFarland standardında bakteri süspansiyonu elde edilene kadar steril serum fizyolojik (%0,9 NaCl) karıştırılmıştır.

3.3. Hayvan Deneyi Protokolü ve Pnömoni Modelinin Oluşturulması:

3.3.1. Hayvanlar ve Gruplar

Çalışmada Kobay Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen ilgili birimde görevli ve sorumlu veteriner hekim tarafından da kontrolden geçirilerek sağlıklı oldukları onaylanan 60 adet Balb- C cinsi 6-8 haftalık/18-22 gr dişi fareler kullanılmıştır. Fareler deney hayvanları merkezinden alınarak oda ısısında ve 12 saat karanlık/aydınlık olacak şekilde ışığı ayarlanmış hepa filtreleriyle temizlenen odada 6 tanesi bir kafeste olacak şekilde tutulmuştur. Ad libitum beslenme uygulanmış ve su kısıtlaması yapılmamıştır. Her bir fareye numara verilerek, bu numaralar sabit boyalı kalem ile kuyruklarına yazılmıştır. Sonra 60 adet fare randomize yöntemle her grupta on iki adet olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır.

Gruplar:

- I. Grup: Kontrol (n:12)
- II. Grup: Kolistin (n:12)
- III. Grup: Kolistin+ Sulbaktam (n:12)
- IV. Grup: Kolistin+ İmipenem (n:12)
- V. Grup: Kolistin+ Tigesiklin (n:12)

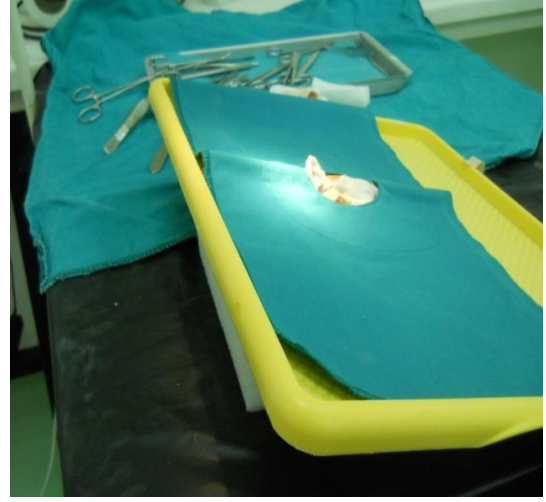
3.3.2. Pnömoni Modeli

Çalışmamızda Esposito ve Pennigton'un modifiye edilmiş deneysel cerrahi pnömoni modeli kullanılmıştır (11, 66). Deneyin başlangıcında tüm farelerin vücut ağırlıkları darası alınmış hassas tartı (GF-6000,A&D Company) (Resim 3) ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Bugüne sıfır günü veya deneyin başlangıç günü

denilmiştir. Sıfır gününde tüm gruplardaki farelere anestezi sağlamak amacıyla; intraperitoneal olarak 10 mg/kg xylazin hidroklorid ve 100 mg/kg ketamin hidroklorid uygulanmıştır. Fareler 45° tradelenburg pozisyonunda yerleştirilmiştir (Resim4).



Resim 3. Farelerin tartılması



Resim 4. Farelerin 45° pozisyona yerleştirilmesi

Cerrahi bölge hem ameliyat öncesi hem de sonrasında %10'luk povidone iodine solüsyonu ile temizlenmiştir (Resim 5).

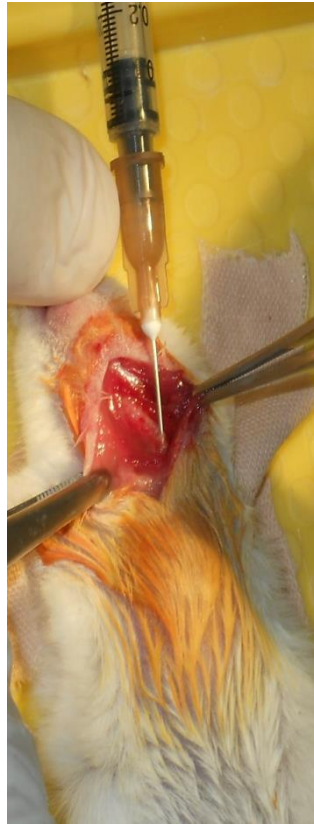
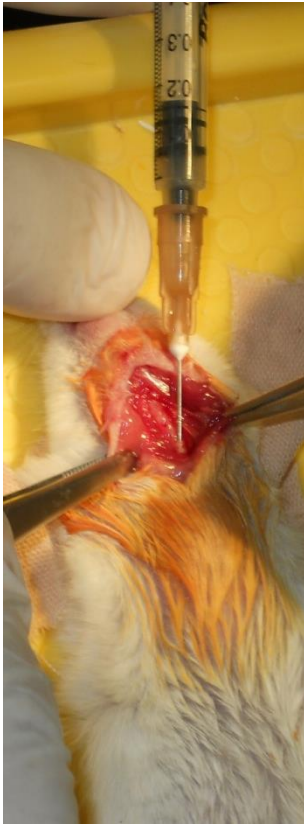
Boyunda orta hatta trakea üstünde yaklaşık 3 mm boyutunda vertikal bir kesi atılarak trakea ortaya çıkarılmıştır (Resim 6). Sonra 25-30 gauge bir iğne ile trakeadan içeriye girilerek intratrakeal olarak serum fizyolojikle %10 dilüe edilmiş 25 µL porcine mucin (Sigma Aldrich, USA) ile 25 µL 1×10^8 cfu/ml *A.baumannii* süspansiyonu inoküle edilmiştir (Resim 7). Çalışmada kullanılan olan *A.baumannii* suşu Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2014 yılı içerisinde anestezi yoğun bakım ünitesinden alınan trakeal aspirat kültürlerinden elde edilen enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen karbapenem dirençli suşlar arasından seçilmiştir. İşlem bittikten sonra kesi yerleri 3/0 vicril ile sütüre edilerek kapatılmıştır. Anestezi sonrasında ve cerrahi işlem sırasında 17 fare kaybedilmiştir.



Resim 5. Cerrahi bölgenin povidone çıkarılması



Resim 6. Vertikal kesi ile trakea ortaya iodine ile temizlenmesi



Resim 7. İntratrakeal olarak *A.baumannii* süspansiyonu inoküle edilmesi

Pnömoniye bağlı histolojik değişikliklerin oluştuğu ve akciğerdeki bakteri yükünün zirveye ulaştığı (67) inokülasyondan 4 saat sonra;

2. Gruba 5 mg/kg/gün kolistin (Koçak Farma, Türkiye) i.p.

3. Gruba 5 mg/kg/gün kolistin i.p ve 120 mg/kg/gün sulbaktam (Mustafa Nevzat, Türkiye) i.p.

4. gruba 5 mg/kg/gün kolistin i.p ile 200 mg/kg/gün imipenem (MSD, Türkiye) i.p.

5. gruba 5 mg/kg/gün kolistin i.p ile 10 mg/kg/gün tigesiklin (pfizer, İtalya) i.p. tedavisi başlanmıştır.

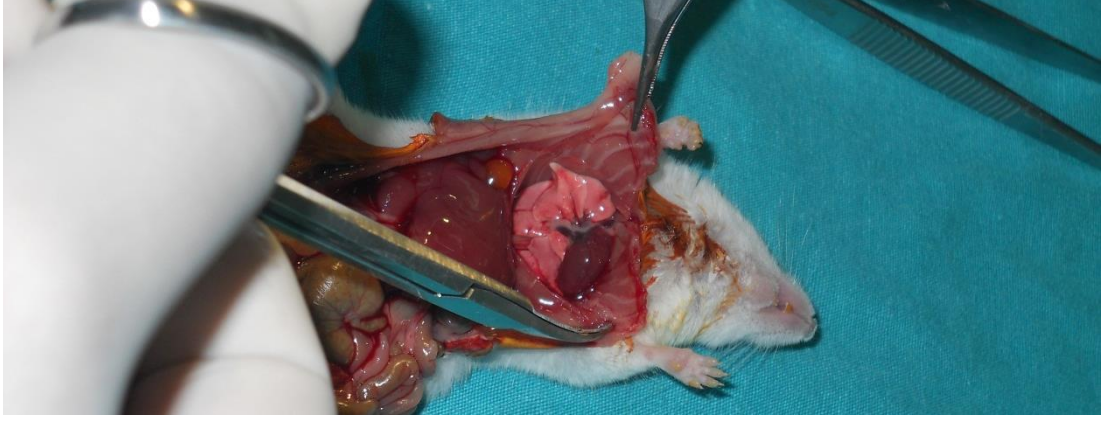
Antibiyotik doz ve süreleri önceki deneysel çalışmalardaki farmokokinetik ve farmakodinamik verilere uygun olarak seçilmiştir (68, 69). Total günlük antibiyotik dozları kolistin, imipenem ve sulbaktam için dörde bölünerek, tigesiklin için ikiye bölünerek üç gün süreyle uygulanmıştır. İlk gruba antibiyoterapi uygulanmamıştır.

Fareler tedavi sırasında 72 saat süreyle yaşam açısından gözlenmiş ve 12 saat arayla sağ kalım oranları kaydedilmiştir.

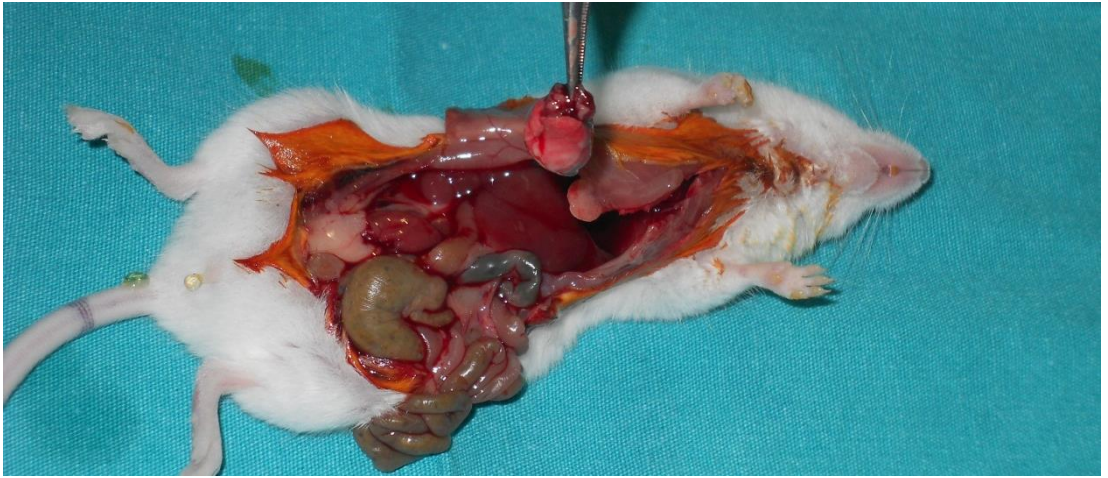
Yaşayan farelere son antibiyotik dozu uygulanmasından 4 saat sonra ketamin ve xylazin uygulanarak genel anestezi sağlanmıştır. Genel anestezi etkisi altındaki farelerin steril şartlarda batin boşlukları açılıp vena kava inferiordan tüm kanı alınarak (resim 8) ölümü sağlanmış ve torakotomi yapılarak (resim 9) akciğerleri steril olarak çıkarılmıştır (resim 10). Alınan kan örneği BD Bactec™ Peds Plus™ kültür şişelerine ekilerek otomatik kültür cihazına yerleştirilmiş ve 7 gün süreyle bekletilmiştir. Üreme sinyali olan şişeler doğrulama ve üretim için mikrobiyolojik olarak besi yerine ekilmiştir. Çıkarılan akciğerler daha önce boş ağırlığı elektronik hassas terazide tartılarak üzerine yazılmış olan steril kaplara konulmuştur. Toplam dolu steril kap ağırlığı tekrar ölçülerek (Resim 11), alınan akciğer parçasının gerçek ağırlığı gram cinsinden kayıt edilmiştir ve içine 2 ml steril SF eklenmiştir. Daha sonra gram ağırlığı belirlenmiş akciğer dokusuna bakteriyolojik çalışmalar uygulanmıştır.



Resim 8. Farenin batın boşluğunun açılarak vena kava inferiordan kan alınması



Resim 9. Farelere yapılan torakotomi işlemi



Resim 10. Akciğerlerin steril olarak çıkarılması

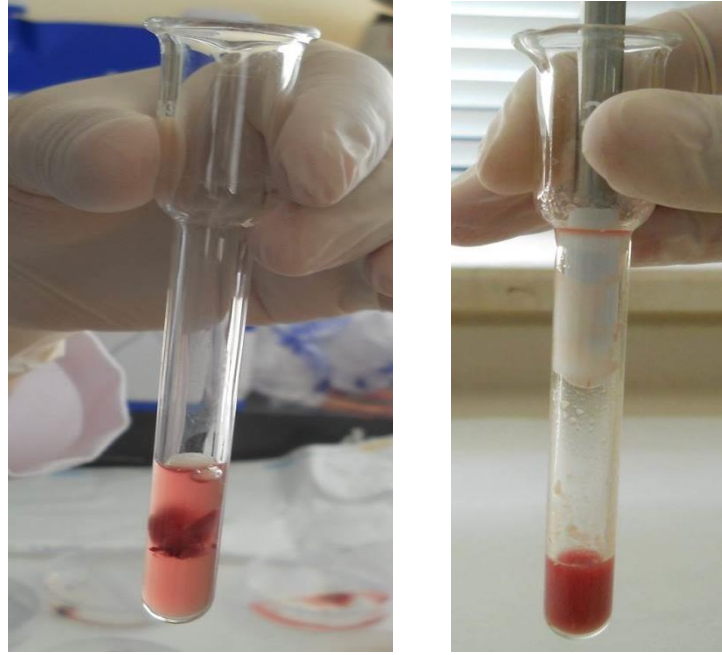


Resim 11. Akciğerlerin elektronik hassas terazide tartılması

3.4. Bakteriolojik Çalışmalar ve Koloni Sayımı

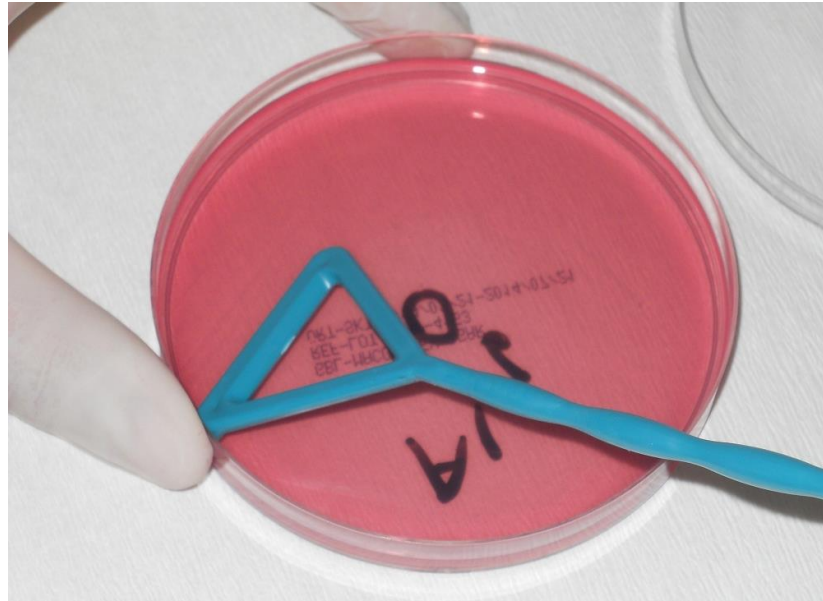
Otomatize sistemli kan kültürü cihazında yedi gün kadar tutulan kan kültürü şişelerinden pozitif sinyal verenler cihazdan çıkarılarak, gram boyaması yapılmış ve kuyruk numaraları kayıt edilmiş, macconcey agara azaltma yöntemiyle ekimleri yapılarak 37 °C'ye ayarlı etüvde 1 gün süreyle bekletilmiştir. Direk bakıda gram negatif kokobasil veya diplokok görünümünde olan macconcey agarda üreyen kolonilerin bakteriyel identifikasyonu VITEK2 otomatize sistemiyle (bio- Merieux, Fransa) yapılmıştır. *A. baumannii* üremesi tespit edilen kan kültürü şişeleri pozitif olarak kayıt edilmiş ve farelerin üzerindeki grup ve kuyruk numaraları yazılmıştır. Yedi gün sonunda herhangi bir üreme sinyali vermeyen kan kültürü şişeleri ise negatif kabul edilmiştir.

Ağırlığı gram cinsinden önceden belirlenmiş 2 ml steril serum fizyolojik içindeki akciğer dokusu steril cam havan içerisine konularak iyice ezilmiş ve homojen akciğer süspansiyonu elde edilmiştir (Resim 12).

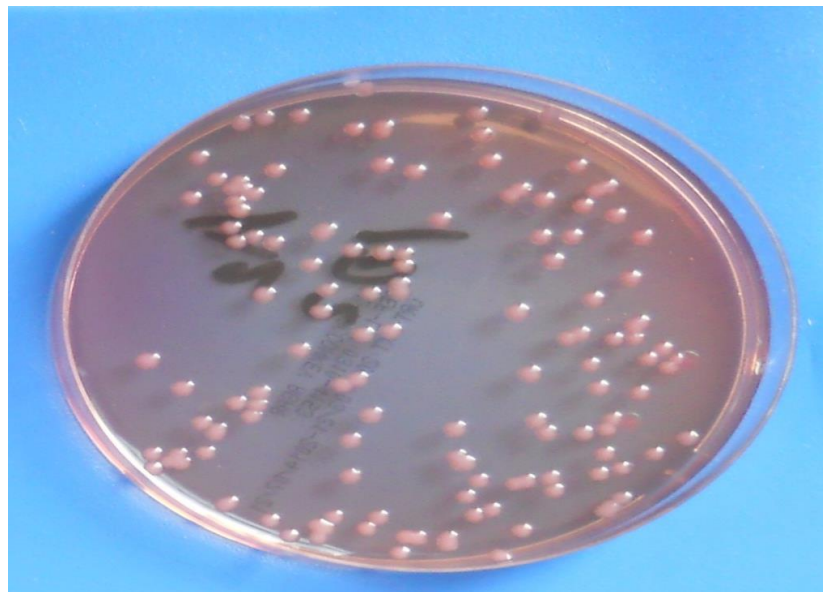


Resim 12. Akciğer dokusunun steril cam havan içerisinde ezilerek homojen akciğer süspansiyonu elde edilmesi

Her bir süspansiyona, içerdiği canlı bakteri sayısının tespit edilmesi amacıyla koloni sayım işlemi yapılmıştır. Bunun için önce tüm fare gruplarından elde edilen homojen akciğer süspansiyonları, steril uçlu otomatik pipet (Eppendorf, Almanya) yardımıyla sırasıyla 1/1, 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10000 oranlarında dilüsyonlar hazırlanarak seyreltilmiştir. Hiç seyreltilmemiş ve seri dilüsyonlar halinde seyreltilmiş akciğer süspansiyonlarından, otomatik pipet yardımıyla 100 µl (0.1 ml) alınarak macconcey agar plak yüzeyine ekim yapılmıştır. Her bir plağa damlatılan akciğer süspansiyonu, besiyerinin tüm yüzeyine steril drigalski spatülü ile dağıtılmıştır (Resim 13). Dilüsyonlardan ekim yapılan tüm macconcey besiyeri plakları, 37 °C'lik etüvde 24 saat inkübe edilmiş, bu süre sonunda üreme saptanan plaklarda (Resim 14) mikroorganizma tiplendirimi ve koloni sayımı yapılmıştır. Koloni sayımı yapılırken 50–300 arasında koloniye sahip *A. baumannii* üremesi olan plaklar dikkate alınmıştır. Bu sayıların üzerindeki ve altındaki koloni sayılarına sahip plaklar dikkate alınmamıştır.



Resim 13. Akciğer süspansiyonun besiyerinin tüm yüzeyine steril drigalski spatülü ile dağıtılması



Resim 14. Akciğer süspansiyonunun besiyerine ekimi sonrası *A. baumannii* üreyen plaklarda koloni sayımı

Bir mililitrelik akciğer süspansiyonunda bulunan canlı bakteri sayısı ise, plakta bulunan koloni sayısının, o plağa ait dilüsyon oranı (1/100, 1/1000 vb) ve 10 (her bir plağa 100 mikrolitre, yani 0.1 ml süspansiyon damlatıldığı için) ve 2 (buyyon hacmi) ile çarpımı sonucunda hesaplanmıştır. Böylece akciğer içindeki bakteri sayısı cfu/ml cinsinden tespit edilmiştir. Daha sonra her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısı cfu/gr cinsinden hesaplanmıştır.

Koloni sayımı uygulamasında aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$N \times D \times V \times 10 / W : \text{cfu/g}$$

N: plaktaki koloni sayısı, D: dilüsyon katsayısı:10-1, V:buyyon hacmi (2cc), W: doku ağırlığı (g), 10: sabit katsayı (0.1 ml plak ekimi)

Çalışma sonunda akciğer dokusundaki bakteri miktarı, kan ve akciğer sterilitesi, sağ kalım açısından istatistiksel analizler yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Oluşturulan pnömoni modellerinde, antibiyotiklerin etkinliğinin saptanması ve birbirleri ile karşılaştırılması için gereken istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Her bir fare grubunun vücut ağırlığı, çıkarılan akciğer ağırlığı, her bir gram akciğer dokusu başına düşen koloni sayısı Logaritma 10 değerlerinin ortalama (ORT) \pm standart sapma (SD)'sı hesaplanmıştır. Bağımsız iki grup ölçümlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ya da daha fazla bağımsız grup ölçümlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans Analizi, istatistiksel anlamlı fark saptanması durumunda farkın hangi gruptan kaynaklandığının saptanmasında Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda ölçüm değeri (tedavi öncesi-sonrası kilo) karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaretleli Sıralar testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

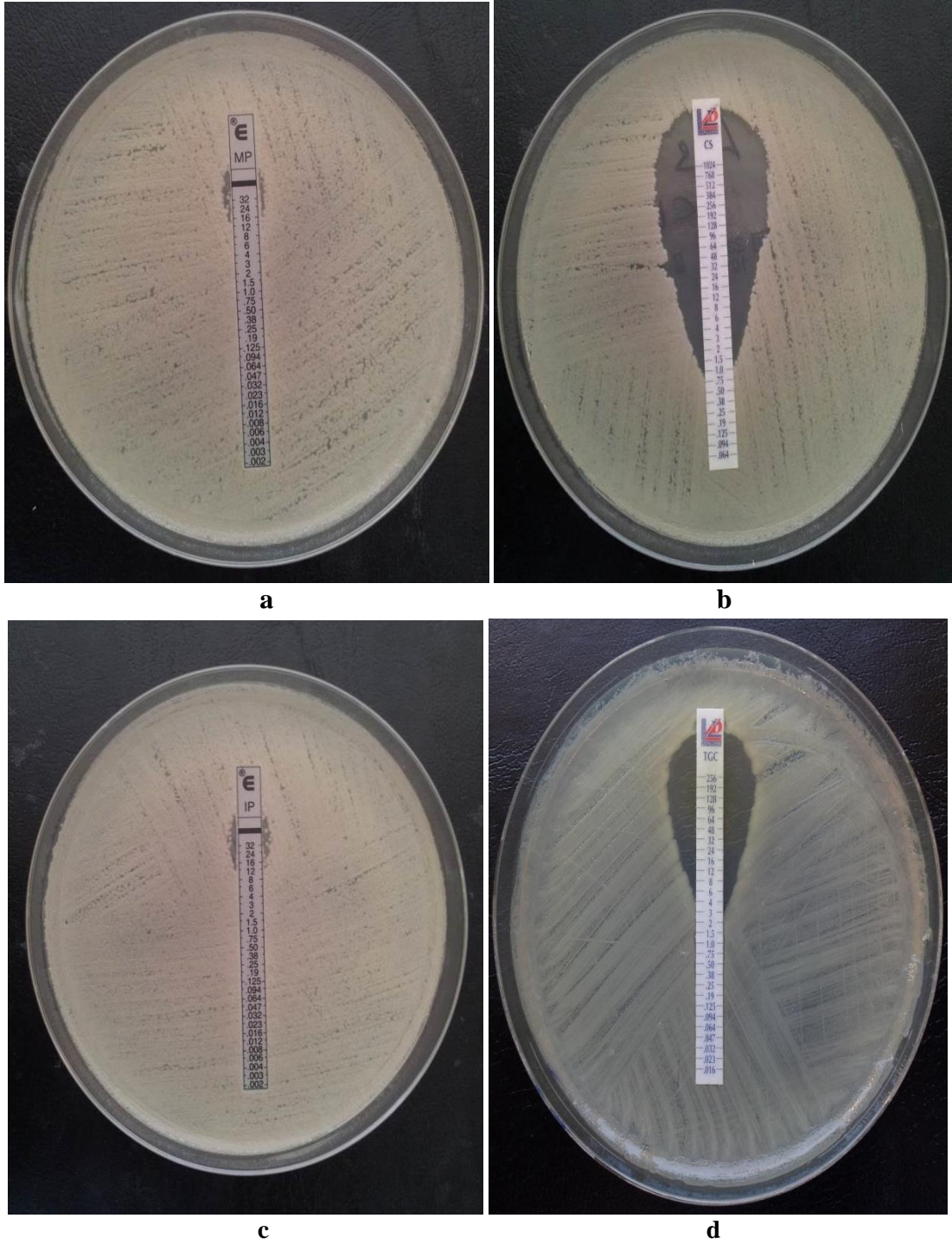
Çalışmada Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşu kullanılmıştır. Bu suşun Phoenix™ 100 otomatize sistem (Becton Dickinson Diagnostic Systems, USA) ile belirlenen MİK değerleri ve direnç durumu tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Phoenix™ 100 otomatize sistemde NMIC/ID-99 panel ile belirlenen MİK değerleri ve direnç durumu

ANTİBİYOTİKLER	MİK DEĞERLERİ	DİRENÇ DURUMU
Ampisilin/ sulbaktam	16/8	I
Piperasilin/tazobaktam	>64/4	R
Seftazidim	>16	R
Sefepim	>16	R
İmipenem	>8	R
Meropenem	>8	R
Gentamisin	>8	R
Amikasin	>32	R
Siprofloksasin	>2	R
Levofloksasin	>4	R
Trimetoprim/sülfometaksazol	>4/76	R
Tigesiklin	4	-
Kolistin	<1	S
Sefaperazon/Sulbaktam	>32/8	-

S:Duyarlı, I:Orta duyarlı, R:Dirençli

Ayrıca kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC® 25922 kullanılarak, *A. baumannii*'nin meropenem, imipenem, tigesiklin ve kolistin E-test şeritleri ile de MİK değerleri belirlenmiştir (Resim 15). Test sonucunda ana köken olan karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin MİK değerleri, imipenem için >32 µg/ml (dirençli), meropenem için >32 µg/ml (dirençli), kolistin için 1 µg/ml (duyarlı), tigesiklin için 4 µg/ml olarak saptanmıştır.



Resim 15. *A. baumannii*' nin a: meropenem, b: kolistin, c: imipenem, d: tigesiklin ve E-test şeritleri ile MİK değerlerinin belirlenmesi

Antibiyoqram testleri sonrası deney aşamasında fareler 1'den 60'a kadar numaralandırılmış ve araştırmacı tarafınca randomize yöntemle her grupta 12 fare olacak şekilde toplam 5 grup oluşturulmuştur. Tüm fareler işlem öncesi tartılmıştır. Tüm gruplara cerrahi yöntemle pnömoni modeli oluşturulmuştur. Farelerin cerrahi

pnömoni işlem saati kuyruk numaralarına göre not edilmiştir. Fakat deneyin başında anestezi ve cerrahi işlem sırasında fazla ölüm görülmesi üzerine grup sayılarının uygun dağılımını sağlamak için, tedavinin başlanması için beklenecek 4 saatlik süre içinde cerrahi işlemin tamamlanarak, yaşayan farelerin randomize yöntemle gruplara ayrılması planlanmıştır. Cerrahi pnömoni işlemi sonrası yaşayan 43 fare kalması üzerine kontrol ve sadece kolistin tedavisi alan gruplar 8 fare, diğer gruplar ise 9 fare olacak şekilde randomize yöntemle dağıtılmıştır. İlk gruba antibiyoterapi uygulanmayıp, 2. gruba kolistin, 3. gruba kolistin ve sulbaktam, 4. gruba kolistin ile imipenem, 5. gruba kolistin ile tigesiklin tedavisi verilerek etkinlikleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda yer alan farelerin, tedavi öncesi ve tedavi sonu vücut ağırlıkları ortalamaları (gr) tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Gruplara göre farelerin, deney öncesi ve deney sonu vücut ağırlıkları ortalamaları (gr)

Gruplar	Tedavi öncesi ağırlık	Tedavi sonu ağırlık
Grup 1	18,41 ± 0,26	17,51 ± 0,31
Grup 2	19,00 ± 0,65	17,66 ± 0,40
Grup 3	19,21 ± 0,55	18,20 ± 0,42
Grup 4	19,12 ± 0,30	18,17 ± 0,32
Grup 5	19,01 ± 0,24	17,83 ± 0,22

Tüm grupların çalışma öncesi kilolarının gram cinsinden ağırlık farkları Kruskal Wallis test ile karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,573). Grupların deney sonu ağırlıklarının karşılaştırılmasında da istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,474). Tüm grupların deney öncesi ağırlıklarıyla, deney sonu ağırlıkları Wilcoxon İşaretili Sıralar testi kullanılarak karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir (p:0.000). Her grup kendi içinde deney öncesi ve sonrası ağırlık açısından karşılaştırıldığında da hepsinin deney sonu ağırlıklarında istatistiksel anlamlı azalma tespit edilmiştir (Grup sırasına göre p:0,012, p:0,012, p:0.008, p:0.007, p:0.007).

Çalışılan ilaçların, mortalite üzerindeki etkilerini araştırmak için, gruplardaki farelerin ölüm sayıları ve yüzde değerleri Ki-kare test ile karşılaştırılmıştır. Kolistin ve tigesiklin kombinasyon tedavisi alan grupta 1 farede 8. saatte ölüm gözlenirken,

diğer gruplarda ölüm gözlenmemiş ve gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.424).

Çalışmamızda yer alan farelerin, kan ve akciğer kültür sonuçları, her bir gram akciğer dokusu başına üreyen koloni sayıları ve koloni sayılarının logaritma 10 cinsinden değerleri Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Farelerin kan kültürü, akciğer doku kültürü sonuçları

Fare No	Kan Kültürü	Akciğer Doku Kültürü Kalitatif	Akciğer Doku Kültürü Kantitatif Cfu/gr	Akciğer Doku Kültürü Kantitatif Cfu/gr-log ₁₀
A1	NEGATİF	POZİTİF	214007,00	5,33
A2	POZİTİF	POZİTİF	688073,00	5,84
A3	NEGATİF	POZİTİF	222222,00	5,35
A4	NEGATİF	POZİTİF	289473,00	5,46
A5	POZİTİF	POZİTİF	549450,00	5,74
A6	POZİTİF	POZİTİF	467289,00	5,67
A7	POZİTİF	POZİTİF	454545,00	5,66
A8	NEGATİF	POZİTİF	648648,00	5,81
B1	NEGATİF	NEGATİF	0	0
B2	NEGATİF	NEGATİF	0	0
B3	NEGATİF	NEGATİF	0	0
B4	NEGATİF	NEGATİF	0	0
B5	NEGATİF	NEGATİF	0	0
B6	NEGATİF	POZİTİF	4166,66	3,62
B7	POZİTİF	POZİTİF	4347,82	3,64
B8	NEGATİF	POZİTİF	492,61	2,69
C1	NEGATİF	NEGATİF	0	0
C2	NEGATİF	NEGATİF	0	0
C3	NEGATİF	NEGATİF	0	0
C4	NEGATİF	NEGATİF	0	0
C5	NEGATİF	NEGATİF	0	0
C6	NEGATİF	NEGATİF	0	0
C7	NEGATİF	NEGATİF	0	0
C8	NEGATİF	NEGATİF	0	0
C9	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D1	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D2	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D3	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D4	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D5	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D6	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D7	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D8	NEGATİF	NEGATİF	0	0
D9	NEGATİF	NEGATİF	0	0
E1	NEGATİF	NEGATİF	0	0
E2	NEGATİF	NEGATİF	0	0
E3	NEGATİF	NEGATİF	0	0
E4	NEGATİF	NEGATİF	0	0
E5	NEGATİF	POZİTİF	1909,09	3,28
E6	NEGATİF	POZİTİF	631,57	2,80

Tablo 6. Devamı

Fare No	Kan Kültürü	Akciğer Doku Kültürü Kalitatif	Akciğer Doku Kültürü Kantitatif Cfugr	Akciğer Doku Kültürü Kantitatif Cfugr-log ₁₀
E7	NEGATİF	NEGATİF	0	0
E8	NEGATİF	NEGATİF	0	0
E9	NEGATİF	NEGATİF	0	0

A:Kontrol grubu, **B:**Kolistin grubu, **C:**Kolistin+Sulbaktam grubu, **D:**Kolistin+İmipenem grubu, **E:**Kolistin+Tigesiklin grubu, **CFU/gr:** Her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısı, **CFU/gr-Log₁₀:** Her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değeri,

Çalışılan antibiyotiklerin bakteriyemi üzerine etkilerini araştırmak için gruplardaki farelerin kan kültürü sonuçları Ki-kare test ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruba (Grup 1) ait dört farenin ve sadece kolistin tedavisi alan gruba (Grup 2) ait bir farenin kan kültüründe karbapenem dirençli *A. baumannii* suşu üremiştir (Tablo 7). Buna karşı tedavi etkinlikleri araştırılan kolistin+sulbaktam (Grup 3), kolistin+imipenem (Grup 4), kolistin+tigesiklin (Grup 5) alan gruplardaki farelerin hiçbirinde kan kültürü pozitifliği saptanmamıştır. Kontrol grubu ile kolistin tedavisi alan grup arasında ve kolistin tedavisi alan grupla diğer tedavi grupları arasında bakteriyemi gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken (p:0.282, p:0.471), kontrol ile bakteriyemi gelişmemiş olan diğer tedavi grupları tek tek karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p:0.029) (Tablo 8).

Tablo 7. Gruplara göre farelerin kan kültürü sonuçları

Gruplar	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n
Grup 1	4 (%50)	4 (%50)	8
Grup 2	7 (%87,5)	1 (%12,5)	8
Grup 3	9 (%100)	0 (%0)	9
Grup 4	9 (%100)	0 (%0)	9
Grup 5	9 (%100)	0 (%0)	9
TOPLAM	38 (%88,3)	5 (16,7)	43

Tablo 8. Kolistin, kolistin+sulbaktam, kolistin+imipenem ve kolistin+tigesiklin tedavisi alan grupların kan kültürü pozitifliği yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Kan kültürü pozitifliği karşılaştırması *					
Gruplar	Kolistin	Kolistin+Sulbaktam	Kolistin+İmipenem	Kolistin+Tigesiklin	Kontrol
Kolistin		P:0.471	P:0.471	P:0.471	P:0.282
Kolistin+Sulbaktam			P:1.000	P:1.000	P:0.029
Kolistin+İmipenem				P:1.000	P:0.029
Kolistin+Tigesiklin					P:0.029

*Ki-kare test, P<0.05 anlamlı

Tedavi seçeneklerinin akciğer dokusundaki aktivitelerini araştırmak için gruplara ait akciğer doku kültürü sonuçları Ki-kare test ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda; bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruba (Grup 1) ait sekiz akciğer doku kültürünün tamamında karbapenem dirençli *A. baumannii* kökeni üremiş, buna karşın kolistin grubunda (Grup 2) sekiz akciğer doku kültürünün üçünde, kolistin+tigesiklin grubunda (Grup 5) ise dokuz akciğer doku kültürünün yalnızca ikisinde üreme saptanmıştır. *A. baumannii* üremesinin görüldüğü kültür sonuçları pozitif olarak yorumlanmıştır (Tablo 9). Tedavi alan grupların tümünde kontrol grubuna göre akciğer dokusunda üreme sıklığı daha az olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kontrol ile grup sırasına göre karşılaştırma sırasıyla p:0.026, p:0.000, p:0.000, p:0.002). Tedavi alan grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında ise kolistin+imipenem alan grup ile kolistin+sulbaktam alan gruptaki farelerin akciğer dokusunda üreme olmayıp, kolistin ile kolistin+tigesiklin alan gruplarda üreme olmasına rağmen gruplar arası ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 9. Gruplara göre farelerin akciğer doku kültürü sonuçları

Gruplar	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n
Grup 1	0 (%0)	8 (%100)	8
Grup 2	5 (%62,5)	3 (%37,5)	8
Grup 3	9 (%100)	0 (%0)	9
Grup 4	9 (%100)	0 (%0)	9
Grup 5	7 (%77,8)	2 (%22,7)	9
TOPLAM	30 (69,8)	13 (30,2)	43

Koloni sayılarındaki rakamların fazlalığı nedeniyle istatistiksel hesaplamalar, her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısının logaritma-10 cinsinden (cfu/gr-log10) değerine göre yapılmıştır.

Akciğer dokusundaki karbapenem dirençli *A. baumannii* suşuna karşı tedavi seçeneklerini değerlendiren çalışmamızda, her bir gram akciğer doku kültürü başına düşen koloni sayısı en fazla bakteriyel pnömonili-tedavisiz grupta (Grup 1) saptanmıştır.

Gruplar arasındaki her bir gram akciğer doku kültürü başına düşen koloni sayıları Kruskal Wallis test ile karşılaştırıldığında (Tablo 10 ve 11) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0.00$). Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile gruplar kendi aralarında karşılaştırılmış ve kontrol grubunda akciğerde üreyen bakterilerin cfu/gr-log₁₀ miktarının, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kolistin+sulbaktam ile kolistin+imipenem tedavi gruplarında akciğer dokusunda üreme olmamasına rağmen kolistin ve kolistin+tigesiklin tedavisi alan gruplarda üreyen bakterilerin cfu/gr-log₁₀ miktarı ikili karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 10. Gruplara göre her bir gram akciğer doku kültürü başına düşen ortalama koloni sayıları (CFU/gr)

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	P*
Koloni sayısı	441713±65348	1125±686	0.00±0.00	0.00±0.00	282±214	0.00

* Kruskal Wallis test

CFU/gr: Her bir gram akciğer doku kültürü başına düşen koloni sayısı

Tablo 11. Gruplara göre her bir gram akciğer doku kültürü başına düşen ortalama koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	P*
cfu/gr-log ₁₀	5.606±0.071	1.243±0.615	0.00±0.000	0.00±0.000	0.675±0.448	0.00

cfu/gr-log₁₀: Her bir gram akciğer doku kültürü başına düşen koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değeri.

* Kruskal Wallis test.

Tablo 12. Kolistin, kolistin+sulbaktam, kolistin+imipenem ve kolistin+tigesiklin tedavisi alan grupların akciğer dokusunda üreyen koloni sayısı yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Akciğer örneğinde koloni sayısı karşılaştırması *					
Gruplar	Kolistin	Kolistin+Sulbaktam	Kolistin+İmpenem	Kolistin+Tigesiklin	Kontrol
Kolistin		P:0.051	P:0.051	P:0.438	P:0.001
Kolistin+Sulbaktam			P:1.000	P:0.146	P:0.000
Kolistin+İmpenem				P:0.146	P:0.000
Kolistin+Tigesiklin					P:0.000

*Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi, P<0.01 anlamlı

5. TARTIŞMA

Acinetobacter özellikle yoğun bakım ünitelerinde başta pnömoni (özellikle ventilatör ilişkili pnömoni) ve bakteriyemi olmak üzere çok sayıda klinik tabloya neden olabilen yaygın bir nozokomiyal patojendir (70). *Acinetobacter* tarafından kullanılan çoklu direnç mekanizmaları ve bu mekanizmaların birliktelikleri ile direnç gelişimi güçlü ve hızlı bir şekilde olmaktadır. Son yıllarda karbapenem direncini de içeren çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* suşlarının sık görüldüğü, hatta kolistin dirençli suşlarla salgınların geliştiği belirtilmektedir (68). *Acinetobacter* enfeksiyonları tedavisinde kullanılan karbapenem grubu antibiyotiklere direnç gelişmesi ve sıklığının artması, bu enfeksiyonların tedavisinde seçeneklerin azalmasına ve tedavinin zorlaşmasına neden olmaktadır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* suşlarının artmasıyla yeni ajanların geliştirilmesi için çalışmalar yapılmakla birlikte, bu ajanların klinikte kullanımı uzun yıllar alacaktır. Bu nedenle klinisyenler mevcut lisanslı antibiyotiklerin sinerjistik etki edeceğini umarak antibiyotiklerin kombinasyonlarını kullanmaktadırlar (71). Günümüzde kombinasyon tedavilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmakta ve sonuçlar farklılık göstermektedir. Biz de bu nedenle morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu, tanı ve tedavi maliyeti, beraberinde getirdiği sosyal sorunlar nedeniyle çağımızın en önemli sorunlardan olan, hastane enfeksiyonlarında sıklıkla etken olarak izole edilen dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik ve kombinasyonlarının etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Pnömoni oluşturulabilmesi için literatürde değişik metodlar tanımlanmıştır. Bunlar enfekte hayvanla temas yöntemi, aerosol yöntemi, intranasal yöntem, entübasyon yöntemi ve transtrakeal yöntemdir. Bizim çalışmamızda Esposito ve Pennigton' un transtrakeal yöntemle oluşturulan modifiye edilmiş deneysel pnömoni modeli kullanılmıştır. Transtrakeal enjeksiyon; biyokontaminasyon oluşturma bakımından güvenli, organizmanın alt solunum yollarına ulaştığından kesin olarak emin olunabilen yöntemdir (72). Pnömoni gelişimi için immunsupresyon gerektirmemesi ve yoğun bakım ünitesindeki *A.baumannii* pnömonisi gelişen hastaların durumuna daha çok benzemesi (67) bu modeli kullanmamızda etkili olmuştur. Daha önce yapılan deneysel fare pnömoni modellerinde inokulumun

patojenitesini arttırmak amacıyla uygulanan porcine mucin çalışmamızda da kullanılmıştır. Bu modelin kullanıldığı *A.baumannii* suşu ile oluşturulan çok sayıda çalışmada pnömoniye bağlı histolojik değişikliklerin olduğu kanıtlanmış ve sonrasında bazı araştırmacılar (67, 69, 73) pnömoni oluşumunda etkisi kanıtlanmış bu modeli kullanarak histolojik inceleme yapmaksızın çalışmalarını tamamlamışlardır.

Montero ve arkadaşları (74), Barselona'da Bellvitge Hastanesi'nde izole edilen kolistin duyarlı fakat karbapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları farklı olan A, D ve E kökenli (A kökeni imipenem duyarlı, D kökeni imipenem orta duyarlı, E kökeni imipenem dirençli) *A. baumannii* ile oluşturdukları deneysel pnömoni modeli üzerinde beta laktam, aminoglikozid ve rifampine karşı kolistinin etkinliğini araştırmışlardır. A kökeniyle enfekte farelerde tüm tedavi gruplarında ve D kökeniyle enfekte farelerde kolistin monoterapisi alan grup hariç diğer tedavi gruplarında bakteriyemi ve akciğerdeki bakteri sayısı açısından kontrol grubuyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir. E kökeni ile enfekte farelerde ise imipenem ve sulbaktamın akciğerdeki bakteri sayısını azaltmadığı ve mortaliteyi etkilemediği, sulbaktamın bakteriyemiyi azaltmada düşük etkili olduğu, tobramisin ve rifampisin bakteriyemi ve akciğer dokusundaki bakteri sayısı üzerine en etkili antibiyotikler olduğu belirtilmiştir. İmipenem dirençli E kökeni için kolistinin, tobramisin ve rifampisine göre daha az etkili olmakla birlikte kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak bakteriyemiyi, mortaliteyi ve akciğerdeki bakteri sayısını azalttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak imipenem ve sulbaktamın, duyarlı ve orta duyarlı suşlarda yüksek bakterisidal etkinlik gösterdiği, sonuçların eğer beta laktam, aminoglikozid, rifampisin gibi duyarlı veya orta duyarlı kullanılacak seçenekler varsa kolistin kullanımını desteklemediğini ve rifampisinin direnç gelişimi nedeniyle monoterapide kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. E kökeni gibi karbapenem dirençli suşlar için ise yeni antibiyotik kombinasyon çalışmaları gerektiği ifade edilmiştir.

Montero ve arkadaşları imipenem dirençli E kökeni ile oluşturdukları deneysel pnömoni modelinde kontrol grubunda deney sonu akciğer dokusundaki bakteri sayısını 10.78 ± 0.30 cfu/gr- \log_{10} , kolistin tedavi grubunda ise 8.39 ± 1.22 cfu/gr- \log_{10} olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise deney sonu akciğer dokusundaki

bakteri sayısı kontrol grubunda 5.60 ± 0.07 cfu/gr- \log_{10} iken kolistin tedavi grubunda 1.24 ± 0.61 cfu/gr- \log_{10} olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak kolistin tedavisinin Montero ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi deney sonu akciğer dokusundaki bakteri sayısını istatistiksel olarak anlamlı azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak elde edilen diğer bir sonuç ise kolistinin bakteriyemiği azaltmasına karşın kontrol grubuna göre farkın istatistiksel anlamlı olmadığıdır.

Yine Montero ve arkadaşları (67), imipenem orta duyarlı D kökenli ve imipenem dirençli E kökenli *A. baumannii* ile önceki çalışmalarında kullandıkları deneysel pnömoni modelinde rifampisin, imipenem, tobramisin, kolistin tedavilerinin tekli ve kombinasyon aktivitelerini araştırmışlardır. İmipenem ve sulbaktam kombinasyonunun, E kökeni ile yapılmış önceki monoterapi çalışmalarında etkin bulunmadığı için çalışmadıklarını belirtmişlerdir. Hem D, hem de E kökeni ile oluşturulan pnömoni modellerindeki, antibiyotik tedavisi almamış grupların kan kültürlerinin tamamında *A. baumannii* üremesini pozitif saptamışlardır. D kökeniyle oluşturulan pnömoni enfeksiyonunda, her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısının logaritma $_{10}$ cinsinden değerinin, ortalama \pm standart sapmasını: kontrol grubunda (10.86 ± 0.25), imipenem monoterapi grubunda (5.99 ± 0.59), kolistin monoterapi grubunda (10.43 ± 1.09), imipenem+tobramisin grubunda (5.46 ± 0.62) olarak bulmuşlar ve D kökenine karşı en etkin tedavinin imipenem+tobramisin ile elde edildiğini bildirmişlerdir. E kökeninin çalışma sonuçlarını ise: kontrol grubunda (10.82 ± 0.33), imipenem monoterapi grubunda (11.01 ± 0.20), kolistin monoterapi grubunda (8.38 ± 1.22), rifampisin monoterapi grubunda (5.62 ± 0.26), imipenem+tobramisin grubunda (3.96 ± 0.30), rifampisin+kolistin grubunda (5.59 ± 1.17) ve imipenem+rifampisin grubunda (3.79 ± 0.99) olarak bulmuşlardır. Kolistin monoterapisinin akciğerdeki bakteri yükünü kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaltmasına rağmen en etkili tedavinin imipenem+rifampisin kombinasyonu ile sağlandığını bildirmişlerdir. Yine E kökeni ile enfekte farelerde kolistine rifampisin eklenmesinin, yalnızca rifampisin tedavisi alan grupla akciğerdeki bakteri yükünü ve bakteriyemiği azaltma açısından karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak karbapenem dirençli suşların oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin monoterapisinin en iyi seçenek olmadığı, özellikle rifampisinli kombinasyonların

kullanılabileceği ve klinik pratikte kullanımında etkinliğiyle ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Hernandez ve arkadaşları (75), kolistin duyarlı ve imipenem orta duyarlı *A. baumannii* ile oluşturulan tavşan endokardit modelinde kolistinin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada kontrol ve kolistin monoterapi grubu oluşturulmuş. Tedavi etkinliği 48. saat sonunda değerlendirilmiş. İnokülasyondan 48 saat sonra kontrol grubunda kan kültürlerinin tümünde (%100) *A. baumannii* izole edildiği belirtilmiştir. Kolistin tedavi grubunda kan kültürü pozitifliği ise %20 olarak belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda kolistinin kandaki bakteri yoğunluğunu azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir. Hernandez ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubunda %100 ve kolistin grubunda %20 olan kan kültürü pozitiflik oranı çalışmamızda kontrol grubunda %50 ve kolistin tedavisi kullanan grupta %12,5 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak Hernandez ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi kolistin monoterapisinin kontrol grubuna göre bakteriyemiye azalttığı tespit edilmesine karşın bu çalışmadan farklı olarak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

FDA tarafından komplike deri yumuşak doku, komplike intraabdominal enfeksiyon ve toplum kaynaklı pnömoni için onayı bulunan tigesiklinin *A. baumannii* enfeksiyonları ile klinik deneyimler sınırlıdır (76).

Karaoğlan ve arkadaşları (77) 50 karbapenem dirençli *A. baumannii* suşunu kullanarak yaptıkları kolistin ve tigesiklinin sinerjistik etkisini değerlendiren çalışmalarında kolistin ve tigesiklin kombinasyonunun, suşların %12'sinde sinerjistik etki gösterdiğini, antagonistik etki görülmediğini belirtmişlerdir.

Pichardo ve arkadaşları (68) imipenem duyarlı ve orta duyarlı iki *A. baumannii* suşunu kullanarak oluşturdukları deneysel cerrahi pnömoni modelinde imipenem ve tigesiklin monoterapilerinin etkinliklerini araştırmışlardır. İmipenem 120 mg/kg/gün üçe bölünerek, tigesiklin 10 mg/kg/gün ikiye bölünerek uygulanmıştır. İmipenem orta duyarlı suş ile oluşturulan pnömoni modelinde, imipenem tedavisi ile tigesiklin tedavisi alan grupların akciğerlerindeki bakteri yükünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır (sırasıyla p:0.002, p:0.035). İmipenem duyarlı suşla oluşturdukları pnömoni

modelinde ise akciğerdeki bakteri yükündeki azalmanın, imipenem tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözlerlerken (p:0.006) tigesiklin tedavi grubundaki azalmayı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bulmamışlardır (p:0.053). Sonuç olarak imipenem duyarlı ve orta duyarlı *A. baumannii* suşuyla oluşturulan deneysel pnömoni modelinde tigesiklin tedavisinin imipenem tedavisine göre etkinliğinin daha az olduğunu belirtmişlerdir.

Yılmaz ve arkadaşları extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ile oluşturdukları deneysel pnömoni modelinde kolistin ve tigesiklin monoterapileriyle, tigesiklin+kolistin kombinasyon tedavilerinin etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Tedavi sonu akciğerdeki bakteri yükü tigesiklin+kolistin kombinasyon tedavi grubunda daha az olmasına rağmen tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Tedavi gruplarıyla kontrol grubu arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunduğunu belirtmişlerdir (78).

Schafer ve arkadaşları (76), retrospektif olarak 25 *A. baumannii* suşuyla gelişen ventilatör ilişkili pnömoni ve bakteriyemi vakasını incelediği çalışmalarında tigesiklin monoterapisiyle, tigesiklin + imipenem ve tigesiklin + kolistin kombinasyonlarının etkinliklerini değerlendirilmişlerdir. Sonuç olarak tigesiklin monoterapi ve kombinasyon tedavilerini kullanan 25 hastanın 21'inde (%80) klinik yanıt alındığını belirtmişlerdir. Tigesiklinin *A. baumannii* gibi çoğul ilaca dirençli enfeksiyonların tedavisinde son seçenek ilaç olarak kullanılabileceğini belirterek, etkinliğinin VİP ve bakteriyemiye içeren çalışmalarla değerlendirilmesini önermişlerdir.

Freire ve arkadaşları (79) nozokomial pnömonide tigesiklin ile imipenemin etkinliğini randomize kontrollü faz 3 çalışmasında değerlendirmişlerdir. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu hasta grubunda klinik iyileşmenin değerlendirildiğinde tigesiklin tedavisi grubunda kür oranını %67.7 (21/31) olarak saptamışlardır. Çalışma sonucunda tigesiklinin özellikle VİP olan hastaların tedavisinde imipenem kadar etkili olmadığını belirtilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki tüm farelerin akciğer dokularında üreme saptanırken kolistin tedavi grubundaki 8 farenin 3'ünde, kolistin+tigesiklin tedavi grubundaki 9 farenin 2'sinde üreme gözlenmiştir. Akciğerdeki bakteri yükü ise

kontrol grubunda 5.60 ± 0.07 cfu/gr- \log_{10} , kolistin tedavi grubunda 1.24 ± 0.61 cfu/gr- \log_{10} iken kolistin+tigesiklin grubunda 0.67 ± 0.448 cfu/gr- \log_{10} şeklinde bulunmuştur. Kolistin ve kolistin+tigesiklin alan grupların akciğerlerindeki bakteri yükünün kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla p:0.001, p:0.000), kolistin+tigesiklin tedavi grubunun akciğerdeki bakteri yükünde azalmanın kolistin tedavi grubuna göre daha fazla olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı (p:0.438) saptanmıştır. Ancak bu sonuç tigesiklin MİK değerinin 4 olması ya da denek sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir. Kolistin+tigesiklin tedavisi alan 9 fareden birinde 8. Saatte mortalite gözlenirken kontrol grubu da dahil diğer gruplarda mortalite gözlenmemiş olup ölümün cerrahi komplikasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kolistin+tigesiklin tedavisinin kontrol grubuna göre bakteriyemiye istatistiksel anlamlı azalttığı gözlenmiştir.

Hernandez ve arkadaşları (36), imipenem ve sulbaktam duyarlı *A. baumannii* suşunu kullanarak oluşturdukları deneysel fare pnömoni modelinde sulbaktam etkinliğini değerlendirmişlerdir. Akciğerdeki bakteri yükü kontrol grubunda 10.35 ± 0.4 cfu/gr- \log_{10} , imipenem tedavi grubunda 1.23 ± 1.02 cfu/gr- \log_{10} iken sulbaktam grubunda 1.95 ± 1.23 cfu/gr- \log_{10} şeklinde bulunmuştur. Sonuç olarak sulbaktam tedavisi alan gruplarda akciğerdeki bakteri yükü, bakteriyemi ve mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu ve imipenem kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Dinç ve arkadaşları (80) karbapenem dirençli *A.baumannii* suşu ile Balb/c farelerde deneysel sepsis modeli oluşturmuşlardır. Çalışma her grupta 15 fare olacak şekilde planlanarak, imipenem, sulbaktam, kolistin, tigesiklin monoterapileriyle, imipenem+sulbaktam, kolistin+sulbaktam ve tigesiklin+sulbaktam kombinasyon tedavilerinin etkinlikleri araştırılmıştır. *A.baumannii* 'nin MİK değerleri kolistin için 1 µg/ml, tigesiklin için 1 µg/ml, imipenem için 256 µg/ml, sulbaktam için 16 µg/ml olarak belirtilmiştir. 72 saatlik tedavi sonunda farelerin akciğerlerindeki bakteri yükleri kontrol grubunda 4.90 ± 0.31 , kolistin grubunda 0 ± 0 , sulbaktam grubunda 0 ± 0 , imipenem grubunda 3.56 ± 0.98 , tigesiklin grubunda 1.24 ± 0.76 , imipenem+sulbaktam grubunda 1.31 ± 0.80 , kolistin+sulbaktam 1.16 ± 0.71 , tigesiklin+sulbaktam grubunda 0.54 ± 0.54 \log_{10} cfu/gr olarak bulunmuştur. Kolistine sulbaktam eklendiğinde akciğerdeki bakteri yükünün yalnız kolistin veya yalnız

sulbaktam tedavisi alan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğu belirtilmiştir. Genel olarak kolistin monoterapisinin karbapenem dirençli *A.baumannii* sepsisinde en etkili tedavi rejimi olduğu belirtilmiştir.

Dinç ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmanın sonucunun aksine bir sonucu Kalin ve arkadaşları (81) klinik çalışmalarında elde etmişlerdir. Erciyes Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde 2011 yılında *A. baumannii* suşuyla gelişen ventilatör ilişkili pnömoni nedeniyle kolistin monoterapisi ile kolistin ve sulbaktam kombinasyon tedavisi alan toplam 89 hastayı incelemişlerdir. Kolistin monoterapi grubunda klinik yanıt oranının %29,8, bakteriyolojik yanıt oranının %72,3 olduğu, kombinasyon tedavi grubunda ise klinik yanıt oranının %40 iken bakteriyolojik yanıt oranının %85,7 olduğu belirtilmiştir. Klinik yanıt ve bakteriyolojik yanıt açısından kombinasyon tedavisiyle daha başarılı sonuçlar alınmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak kolistin ve sulbaktam kombinasyon tedavisinin ventilatör ilişkili *A. baumannii* pnömonilerinde umut verici olduğunu belirtmişlerdir ve etkinliğin değerlendirilmesinde randomize kontrollü prospektif çalışmaların yapılmasını önermişlerdir.

Çalışmamızda kolistin+sulbaktam tedavi grubundaki 9 farenin akciğer doku kültürlerinin hiçbirinde üreme olmamıştır. Dinç ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kolistin+sulbaktam tedavisi alan grupta akciğerdeki bakteri yükünün kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Kolistine sulbaktam tedavisi eklenmesinin kolistin monoterapisi alan gruba göre bakteri yükünü Dinç ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak daha fazla azalttığı tespit edilmesine rağmen, farkın istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır. Kontrol grubunda deney sonu bakteriyemi oranı %50 iken, kolistin grubunda %12,5, kolistin+sulbaktam grubunda %0 olarak tespit edilmiştir. Kolistin+sulbaktam tedavisinin kontrol grubuna göre bakteriyemiyi istatistiksel anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir. Kolistin ile kolistin+sulbaktam tedavi grubu arasında deney sonu bakteriyemi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Sulbaktamın kolistin, tigesiklin veya karbapenemlerle kombine edildiği in vitro çalışmalarda sinerjistik aktivitelerinin olduğundan bahsedilmektedir. Ayrıca bazı klinik çalışmalarda karbapenem dirençli *A. baumannii*'ye karşı tigesiklin ve

sulbaktam kullanımıyla sonuçların ümit verici olduğu belirtilmektedir (80). Fakat bu antibiyotiklerin ciddi *A. baumannii* enfeksiyonlarında monoterapi veya kombinasyon tedavisinde kullanımıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Song ve arkadaşları (69), karbapenem dirençli üç farklı (OXA-51, IMP-1, VIM-2) *A. baumannii* suşu ile nötrojenik fare kullanarak oluşturdukları deneysel pnömoni modelinde 6 monoterapi rejimiyle, 7 kombinasyon tedavi rejimini karşılaştırmışlardır. Akciğerdeki bakteri yükleri; kontrol gruplarında OXA-51 suşu için 9.06 ± 0.93 , IMP-1 suşu için 9.59 ± 0.37 ve VIM-2 suşu için 8.86 ± 0.23 \log_{10} cfu/gr olarak tespit edilmiştir. Kolistin monoterapisi ile kolistin+imipenem kombinasyon tedavisi sadece OXA-51 suşu ile enfekte farelere verilmiştir. Bu suşla enfekte farelerin akciğerindeki bakteri yükleri kolistin monoterapisi alan grupta 6.35 ± 0.98 , kolistin+imipenem tedavisi alan grupta 7.1 ± 3.56 , imipenem monoterapi grubunda 6.47 ± 1.40 , rifampisin monoterapi grubunda 3.93 ± 0.53 , düşük doz tigesiklin tedavisi alan grupta 9.85 ± 0.37 , yüksek doz tigesiklin tedavisi alan grupta 10.08 ± 0.39 \log_{10} cfu/gr olarak belirtilmiştir. Tigesiklin alan gruplar hariç yukarıda belirtilen diğer grupların kontrol grubuyla akciğerdeki bakteri yükünü azaltma açısından karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. OXA-51 suşu için rifampisin ve kolistinin bakterisidal, imipenemin bakteristatik olduğu; kombinasyon tedavilerinden ise imipenem+rifampisin ile kolistin+rifampisinin bakterisidal ve sinerjistik, imipenem+sulbaktam tedavisinin bakteriyostatik olduğunu belirtmişlerdir. OXA-51 suşu için tigesiklin veya amikasinin kombinasyon tedavilerinde sinerjistik veya bakteriyostatik olmadığını belirtmişlerdir. IMP-1 üreten suş için rifampisinin bakterisidal olduğu, kolistin eklenmesinin bakteri yükünde istatistiksel anlamlı azalma sağlamadığı ve tigesiklin tedavisinin bu suş üzerine etkisiz olduğunu belirtmişlerdir. VIM-2 suşu için ise tigesiklin ve rifampisinin bakteri yükünü azaltmada etkisiz olduğu belirtilmiştir. Tedavi almamış kontrol gruplarında mortalite oranının VIM-2 üreten suşta daha düşük tespit edildiği (%33), bunun suşun özelliği olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak rifampisinin imipenem veya kolistinle kombine olarak kullanılmasını ve kombinasyon tedavilerini karşılaştıran klinik çalışmaların yapılmasını önermişlerdir.

Pachon Ibanez ve arkadaşları (82) imipenem ve sulbaktam dirençli, kolistin ve rifampisin duyarlı *A. baumannii* suşu kullanarak deneysel fare pnömoni modeli

oluşturmuşlardır. Çalışmalarında imipenem, sulbaktam ve kolistin monoterapileri ile rifampisinli kombinasyonlarının etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Akciğerdeki bakteri yüklerinin kontrol grubunda $10.6 \pm 0.27 \log_{10}$ cfu/gr, imipenem monoterapi grubunda $7.87 \pm 3.43 \log_{10}$ cfu/gr, sulbaktam monoterapi grubunda $7.23 \pm 4.41 \log_{10}$ cfu/gr, kolistin monoterapi grubunda $6.82 \pm 3.4 \log_{10}$ cfu/gr, rifampisin monoterapi grubunda $3.05 \pm 1.91 \log_{10}$ cfu/gr tespit edilmiştir. Akciğerdeki bakteri yükündeki azalma kolistin tedavisi alan grupta, kontrol grubuna göre çalışmamızda da olduğu gibi istatistiksel anlamlı saptanırken, imipenem ve sulbaktam gruplarında anlamlı bulunmamıştır. Rifampisinin imipenem, kolistin ve sulbaktamla kombinasyonlarının da kontrol grubuna göre akciğerdeki bakteri yükünü istatistiksel anlamlı azalttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak rifampisinin imipenem dirençli, rifampisin duyarlı *A.baumannii* enfeksiyonlarında etkili tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir. Rifampisin tüberküloz tedavisinde kullanılan primer seçenek ilaçlardan olup aşırı kullanımı sonucunda kolaylıkla direnç gelişebildiği için *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımının sınırlı tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Batirel ve arkadaşları (83) 2009-2012 yılları arasında kolistin ve tigesiklin hariç diğer antimikrobiyal ajanlara dirençli *A.baumannii* suşu ile bakteriyemisi olan, kolistin monoterapisiyle, kolistin bazlı kombinasyon tedavisi alan hastaları retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Gruplar kolistin monoterapi grubu, kolistin+karbapenem kombinasyon tedavi grubu, kolistin ve sulbaktam kombinasyon tedavi grubu ile kolistin ve diğer antimikrobiyal ajanların kombine kullanıldığı tedavi grubu şeklinde belirlenmiştir. Kombinasyon tedavilerinde mikrobiyolojik eradikasyon oranının, klinik yanıt oranının monoterapiye göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, mortalite oranının ise daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Kombinasyon tedavi grupları arasında mikrobiyolojik eradikasyon, klinik yanıt, 14 günlük sağ kalım ve mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir.

Khawcharoenporn ve arkadaşları 2009 ile 2012 yılları arasında extensively drug-resistant (XDR) *A.baumannii* suşuyla gelişen pnömoni nedeniyle kolistin temelli ikili kombinasyon tedavisi alan hastaları retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak kolistin+sulbaktam, kolistin+tigesiklin ve

kolistin+karbapenem tedavisi alan gruplar arasında 28 günlük sağ kalım, mikrobiyolojik kür ve hastanede yatış süresi açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (84).

Çalışmamızda kolistin+imipenem tedavi grubunda 9 farenin hiçbirinin akciğer dokusunda üreme olmamıştır. Song ve arkadaşlarının çalışmasında kolistin+imipenem tedavisinin kolistin monoterapisine göre akciğerdeki bakteri yükünü daha az azalttığı belirtilmesine rağmen çalışmamızda kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre bakteri yükünü daha çok azalttığı gözlenmiştir. Song ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kolistin ve kolistin+imipenem alan grupların akciğerindeki bakteri yükünün kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Kolistin+imipenem tedavisi alan grupta, kolistin+tigesiklin tedavisi alan ve kolistin monoterapisine alan gruplara göre bakteri yükü daha az olmasına rağmen farkın istatistiksel anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Kolistin+imipenem grubunda bakteriyemi oranı %0 olarak bulunmuştur. Song ve arkadaşlarının sadece OXA-51 suşu için kullandığı kolistin ve imipenem tedavisi alan 3 farenin kontrol grubuyla bakteriyemi açısından karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmezken, çalışmamızda kolistin+imipenem tedavisinin kontrol grubuna göre bakteriyemi istatistiksel anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen verilerle, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan ve tedavi süreleri içerisinde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte hastalarda etkin kombinasyon tedavisinin bulunmasına katkı sağlamak hedeflenmiştir. Ancak çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bu kısıtlılıklar; akciğer dokusunda histolojik değerlendirme yapılmamış olması, deney hayvanı sayısının cerrahi ve anestezi komplikasyonları ile azalmış olması, tigesiklin MİK değerinin diğer çalışmalara göre yüksek olması (68, 80) olarak sayılabilir.

Çalışmamız sonucunda kolistin monoterapisinin, kombinasyon tedavilerine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bakteriyemi üzerine etkisinin daha az olduğu bulunmuştur. Kolistin monoterapi ve kolistin+tigesiklin kombinasyon tedavilerinin akciğerdeki bakteri yükünü azaltmada etkisinin diğer kombinasyon

tedavilerine göre daha az olduğu saptanmasına rağmen tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm tedavi gruplarının akciğerdeki bakteri yükünü azaltmada etkili olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, kolistin+sulbaktam ve kolistin+imipenem kombinasyon tedavisi alan grupların hem akciğer doku kültürlerinde hem de kan kültürlerinde üreme saptanmamış olup diğer tedavi gruplarına göre istatistiksel anlamlı fark olmamasına rağmen karbapenem dirençli *A.baumannii* pnömonisi tedavisinde daha etkili tedavi seçenekleri olarak saptanmıştır. Karbapenem dirençli *A.baumannii* pnömonisi tedavisinde kombinasyon rejimlerinin etkinliklerinin değerlendirilebileceği klinik ve deneysel (denek sayısının ve denek gruplarının daha fazla olabileceği) çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşu ile Oluşturulan Deneysel Fare Pnömoni Modelinde Kolistin ile Yapılan Kombinasyon Tedavilerinin Değerlendirilmesi

Dünya çapında karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarıyla gelişen enfeksiyonların artması ve yeni tedavi seçenekleri bulunmaması nedeniyle mevcut antibiyotiklerin kombinasyonlarıyla tedaviler yönetilmeye çalışılmaktadır. Herhangi bir kombinasyon tedavisi için güçlü öneri bulunmamaktadır. Çalışmamızda etkin kombinasyon tedavisinin bulunmasına katkı sağlamak amaçlanmış olup karbapenem dirençli *A. baumannii* suşuyla oluşturulan deneysel pnömoni modelinde kolistin monoterapisiyle, kolistin+imipenem, kolistin+sulbaktam ve kolistin+tigesiklin tedavilerinin etkinlikleri değerlendirilmiştir. Etkinliğin değerlendirilmesinde tedaviyle akciğerdeki bakteri miktarında ve bakteriyemideki azalma kullanılmıştır. Tüm tedavi gruplarında akciğerde üreyen mikroorganizma miktarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Kolistin+sulbaktam ile kolistin+imipenem tedavi gruplarında akciğer dokularında üreme olmadığından bakteri yükünü azaltmada daha etkin tedaviler olduğu tespit edilmiştir. Akciğerde bakteriyel temizlenme sağlayan bu iki tedavi grubunun, kolistin ve kolistin+tigesiklin tedavisi alan grupların akciğer dokularında üreyen mikroorganizma miktarının ikili karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubuna ait dört farenin ve kolistin monoterapisi alan gruba ait bir farenin kan kültüründe karbapenem dirençli *A. baumannii* üremiş, diğer tedavi gruplarındaki farelerin hiçbirinde kan kültürü pozitifliği saptanmamıştır. Kontrol grubu ile kolistin tedavisi alan grup arasında ve kolistin tedavisi alan grupla diğer tedavi grupları arasında bakteriyemi gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken, kontrol ile bakteriyemi gelişmemiş olan diğer tedavi grupları tek tek karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda karbapenem dirençli *A.baumannii* pnömonisi tedavisinde kolistin+sulbaktam ve kolistin+imipenem kombinasyon rejimleri diğer tedavi gruplarına göre daha etkili olarak saptanmıştır. Ancak bu kombinasyon rejimlerinin etkinliği başka deneysel ve klinik çalışmalarla da değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: *A.bauamannii*, deneysel, karbapenem dirençli, kolistin, pnömoni

SUMMARY

Evaluation of Combination Treatments with Colistin in Experimental Models of Mouse Pneumonia Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Strain

Management of treatments with current antibiotic combinations is required due to worldwide increase in infections of carbapenem resistant *A. baumannii* strains and absence of new treatment choices. There is no strong recommendation for any combination treatment. In our study, we aimed to contribute to effective combination treatment and assessed effectiveness of colistin monotherapy, colistin+imipenem, colistin+sulbactam and colistin+tigecycline treatments in experimental pneumonia model induced by carbapenem resistant *A. baumannii* strain. Decrease in amount of bacteria in lungs and bacteremia are used for the evaluation of treatment effectiveness. We observed statistically significant decrease of microorganism growth in lungs in all treatment groups comparing to control group. Colistin+sulbactam and colistin+imipenem treatment groups were found as more effective in decrease of bacteria in lungs because there was no growth of bacteria in lung tissues with these therapies. Of these treatment groups that provided bacterial clearance in lungs, there was no statistically significant difference in dual comparison of microorganism growth amount in colistin and colistin+tigecycline. We found carbapenem resistant *A. baumannii* in blood culture of four mice in control group and one mouse in colistin monotherapy group and any of mice in other treatment groups had positive blood culture. While there was no statistically significant difference in terms of development of bacteremia between control group and colistin treatment group and colistin treatment group and other treatment groups; we found a statistically significant difference when we compared control group and other treatment groups without bacteremia development individually.

In conclusion, colistin+sulbactam and colistin+imipenem combination therapies are identified as more effective for carbapenem resistant *A. baumannii* pneumonia treatment in our study. However effectiveness of these treatment modalities should be evaluated in other experimental and clinical studies.

Keywords: *A. bauamannii*, carbapenem resistant, colistin, experimental, pneumonia,

KAYNAKLAR

1. Öncül O. Hastane Kökenli Pnömoni. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:575-85.
2. Akata F, Otkun M, Kuloğlu F, Erkan T, Keskin S, Tuğrul M. Hastane enfeksiyonlarında E test ile gram-negatif çomakların piperasilin-tazobaktam duyarlılığının saptanması. Klimik Dergisi. 2002;15(2):52-3.
3. Biberoglu K. Nozokomiyal Pnömoni. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, eds. Gram - Negatif Bakteri İnfeksiyonları. 2 ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayın Evi; 2012:604.
4. Bahar İH, Esen N. *Acinetobacter* Türleri ve Diğer Gram Negatif Nonfermantatif Basiller. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:2195-201.
5. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N. Nozokomial *Acinetobacter* enfeksiyonları. Flora Dergisi. 1999;4(3):170-6.
6. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis. 2008;8(12):751-62.
7. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. Epidemiol Infect. 2013;141(6):1214-22.
8. Allen DM. *Acinetobacter* Species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:2881-4.
9. Saballs M, Pujol M, Tubau F, Pena C, Montero A, Dominguez MA, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. J Antimicrob Chemother. 2006;58(3):697-700.
10. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. J Antimicrob Chemother. 2008;61(6):1369-75.
11. Rodriguez-Hernandez MJ, Pachon J, Pichardo C, Cuberos L, Ibanez-Martinez J, Garcia-Curiel A, et al. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2000;45(4):493-501.
12. Çetinkaya Y. Hastane İnfeksiyonları: Tanımlar, Sürveyans, Epidemilere Yaklaşım. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:545 - 50.
13. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. New England Journal of Medicine. 2014;370(13):1198-208.
14. Yüce A. Hastane İnfeksiyonlarının Genel Özellikleri. In: Yüce A, Çakır N, eds. Hastane İnfeksiyonları. 2 ed. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2009:3-6.
15. Ağırbaş İ. Hastane Enfeksiyonları Maliyet Analizi. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri; 2013.

16. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003;361:2068-77.
17. Öztürk R, Şardan Y.Ç, Kurtoğlu D. Hastane İnfeksiyonlarının Önlenmesi Türkiye deneyimi. Ankara; 2011.
18. Yalçın AN. İnfeksiyon Kontrol Önlemlerinin Maliyet. In: Yüce A, Çakır N, eds. Hastane İnfeksiyonları. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2009:82-7.
19. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995;274(8):639-44.
20. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK, Bilici A. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane Enfeksiyonu Etkenleri ve Direnç Profili Değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*. 2010;8(1):13-7.
21. Akcam FZ, Karaaslan D, Dogan M, Yayli G. Microbiological surveillance in the intensive care unit: a tertiary hospital experience. *Med Sci Monit*. 2006;12(2):81-5.
22. Çetin E S, S. K, İ. P, M. D. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;14(2):69-73.
23. Aktaş F. Gram-Negatif Bakterilerin Hastane İnfeksiyonlarındaki Rolü ve Epidemiyolojisi. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, eds. Gram - Negatif Bakteri İnfeksiyonları. 2 ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayın Evi; 2012.
24. Flournoy DJ, Reinert RL, Bell-Dixon C, Gentry CA. Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2000;28(3):244-50.
25. Yüce A, Sezak N. Hastane kökenli Pnömoniler, Sağaltım ve Korunma. In: Yüce A, Çakır N, eds. Hastane İnfeksiyonları. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2009:287-306.
26. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903.
27. Ak O, Batirel A, Ozer S, Colakoglu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: a prospective cohort study. *Med Sci Monit*. 2011;17(5):PH29-34.
28. Türk Toraks Derneği. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 2009;10(6):8.
29. Altunçekiç A, Arman D. *Acinetobacter* Cinsi Bakterilerin Mikrobiyolojisi, Direnç Mekanizmaları ve Çoklu Dirençli Suşlarda Tedavi. In: Arman D, Ünal S, eds. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayın Evi; 2009:123-36.
30. Park SY, Choo JW, Kwon SH, Yu SN, Lee EJ, Kim TH, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Infect Chemother*. 2013;45(3):325-30.
31. Sünnetçioğlu A, Karadaş S, Çeğin M.B, Sünnetçioğlu M, Kanter A. Analyze of Ventilator Associated Pneumonia. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2013;Published Online 2.

32. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis.* 1996;23(3):538-42.
33. Dal T, Dal M.S, Ağır İ. *Acinetobacter baumannii*'de Antibiyotik Direnci ve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi*;19(3):137-48.
34. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):79-84.
35. Vahaboğlu H. Beta-Laktamaz İnhibitörlü Beta-Laktamlar. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008:281-4.
36. Rodriguez-Hernandez MJ, Cuberos L, Pichardo C, Caballero FJ, Moreno I, Jimenez-Mejias ME, et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(4):479-82.
37. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Drugs.* 2014;74(12):1315-33.
38. Esen Ş. Tigesiklin. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008:449-60.
39. Çokça F. Tetrasiklinler. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
40. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylyccline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 5:S303-14.
41. Parlak M. Tetrasiklinler. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008:441-8.
42. Ulusoy S. Tigesiklin ve Toplumda Gelişen Pnömoni. *Flora.* 2013;18(4):155-60.
43. Köksal İ, Öncül O, Korten V, Ulusoy S, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında Kolistin. *Flora Dergisi.* 2012;17(4):156-60.
44. Kaye K. S KD. Polymyxins. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:469-70.
45. Turgut H. Polimiksinler. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:355-8.
46. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25(1):11-25.
47. Çakır N. Karbapenemler. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008:307-29.
48. Mülazımoğlu L. 1986'dan Günümüze Karbapenemler. *Ankem Dergisi.* 2010;24(2):33-5.
49. Şenol E. Karbapenemler ve Monobaktamlar. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:289-302.

50. Schurek KN, Wiebe R, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ, Zhanel GG. Faropenem: review of a new oral penem. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(2):185-98.
51. Sümer Ş, Dikici N. Yeni Bir Karbapenem; Doripenem Monohidrat Tıp Araştırmaları Dergisi. 2013;11(3):135-9.
52. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance S. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005;41(6):848-54.
53. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Turkish MSG. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59(4):453-7.
54. Spiliopoulou A, Jelastopulu E, Vamvakopoulou S, Bartzavali C, Kolonitsiou F, Anastassiou ED, et al. In vitro activity of tigecycline and colistin against *A. baumannii* clinical bloodstream isolates during an 8-year period. *J Chemother.* 2014:197.
55. Alp E, Kalin G, Coskun R, Sungur M, Guven M, Doganay M. Economic burden of ventilator-associated pneumonia in a developing country. *J Hosp Infect.* 2012;81(2):128-30.
56. Dağı H.T, Kuş h, Arslan U, Tuncer İ. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarına Karşı Sulbaktam ile İmipenem, Meropenem ve Sefoperazon Kombinasyonlarının İn Vitro Sinerjistik Aktivitesi. *Mikrobiyoloji Bülteni.* 2014;48(2):311-5.
57. Leclercq R, Canton R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(2):141-60.
58. Gür D. Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojis. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:243.
59. Torres JA, Villegas MV, Quinn JP. Current concepts in antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(5):833-43.
60. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
61. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3471-84.
62. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl 2:S49-56.
63. Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J.* 2011;52(6):879-91.
64. Van Looveren M, Goossens H, Group AS. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(8):684-704.
65. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty Second Informational Supplement, M100-S23, 2013.

66. Esposito AL, Pennington JE. Effects of aging on antibacterial mechanisms in experimental pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(4):662-7.
67. Montero A, Ariza J, Corbella X, Domenech A, Cabellos C, Ayats J, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(6):1085-91.
68. Pichardo C, Pachon-Ibanez ME, Docobo-Perez F, Lopez-Rojas R, Jimenez-Mejias ME, Garcia-Curiel A, et al. Efficacy of tigecycline vs. imipenem in the treatment of experimental *Acinetobacter baumannii* murine pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(5):527-31.
69. Song JY, Cheong HJ, Lee J, Sung AK, Kim WJ. Efficacy of monotherapy and combined antibiotic therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in an immunosuppressed mouse model. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(1):33-9.
70. Brooks SE, Walczak MA, Rizwanullah H. Are we doing enough to contain *Acinetobacter* infections? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(5):304.
71. Hornsey M, Wareham DW. In vivo efficacy of glycopeptide-colistin combination therapies in a *Galleria mellonella* model of *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3534-7.
72. Mizgerd JP, Skerrett SJ. Animal models of human pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(3):L387-98.
73. Pachon-Ibanez ME, Fernandez-Cuenca F, Docobo-Perez F, Pachon J, Pascual A. Prevention of rifampicin resistance in *Acinetobacter baumannii* in an experimental pneumonia murine model, using rifampicin associated with imipenem or sulbactam. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(3):689-92.
74. Montero A, Ariza J, Corbella X, Domenech A, Cabellos C, Ayats J, et al. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1946-52.
75. Rodriguez-Hernandez MJ, Jimenez-Mejias ME, Pichardo C, Cuberos L, Garcia-Curiel A, Pachon J. Colistin efficacy in an experimental model of *Acinetobacter baumannii* endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(6):581-4.
76. Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, Mangino JE. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy.* 2007;27(7):980-7.
77. Karaoglan I, Zer Y, Bosnak VK, Mete AO, Namiduru M. In vitro synergistic activity of colistin with tigecycline or beta-lactam antibiotic/beta-lactamase inhibitor combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Int Med Res.* 2013;41(6):1830-7.
78. Mutlu Yilmaz E, Sunbul M, Aksoy A, Yilmaz H, Guney AK, Guvenc T. Efficacy of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(4):332-6.
79. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68(2):140-51.

80. Dinc G, Demiraslan H, Elmali F, Ahmed SS, Metan G, Alp E, et al. Efficacy of Sulbactam and Its Combination with Imipenem, Colistin and Tigecycline in an Experimental Model of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Sepsis. *Chemotherapy*. 2013;59(5):325-9.
81. Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection*. 2014;42(1):37-42.
82. Pachon-Ibanez ME, Docobo-Perez F, Lopez-Rojas R, Dominguez-Herrera J, Jimenez-Mejias ME, Garcia-Curiel A, et al. Efficacy of rifampin and its combinations with imipenem, sulbactam, and colistin in experimental models of infection caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):1165-72.
83. Batirel A, Balkan I, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014.
84. Khawcharoenporn T, Pruetpongpun N, Tiamsak P, Rutchanawech S, Mundy LM, Apisarnthanarak A. Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(4):378-82.