

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Özlem TANSEL BOZKURT

**ÇOĞUL DİRENÇLİ ACİNETOBACTER BAUMANNİİ  
İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL PNÖMONİ  
MODELİNDE TİGESİKLİN VE KOLİSTİNİN TEDAVİ  
AKTİVİTELERİ VE YAN ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Murat YEŞİLYURT**

EDİRNE-2009

## **TEŐEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışma aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Filiz AKATA ve tez danıŐman hocam Doç. Dr. Özlem TANSEL BOZKURT olmak üzere hocalarım, Doç. Dr. H. Figen KULOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Aygöl DOĐAN ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Zerrin YULUĐKURAL, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı BaŐkanı Doç. Dr. Necdet Süt'e, tezime yönelik ayrıca özel katkıları bulunan Yrd. Doç. Dr. Burhan AKSU, Yrd. Doç. Dr. Hakan Erbaş, Ziya ÇUKUR ve Metin ALKAN'a, desteklerini benden esirgemeyen değerli eŐim, ailem ve tüm çalışma arkadaşlarıma teŐekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>HASTANE İNFEKSİYONLARI ve YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİ.....</b>	<b>3</b>
<b>ACİNETOBACTER CİNSİ.....</b>	<b>9</b>
<b>TİGESİKLİN.....</b>	<b>14</b>
<b>KOLİSTİN.....</b>	<b>18</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>21</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>59</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>61</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>63</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>CDC</b>	: “Centers for Disease Control and Prevention” Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>CFU</b>	: “Colony Forming Unit” Koloni Oluşturan Birim
<b>CLSI</b>	: “Clinical and Laboratory Standards Institute” Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
<b>EMB</b>	: Eozin Metilen Mavisı
<b>GSBL</b>	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz
<b>Hİ</b>	: Hastane İnfeksiyonları
<b>HKP</b>	: Hastane Kökenli Pnömoni
<b>MHA</b>	: Mueller-Hinton Agar
<b>MHB</b>	: Mueller-Hinton Broth
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>MRSA</b>	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>PBP</b>	: Penisilin Bağlayan Protein
<b>VİP</b>	: Ventilatörle İlişkili Pnömoni

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane infeksiyonları (Hİ), hem morbidite ve mortalitenin yüksek oluşu, hem tanı ve tedavi maliyeti, hem de beraberinde getirdiği sosyal sorunlar nedeniyle çağımızın en önemli hastalıkları arasındadır (1). Bu nedenle birçok sağlık merkezinde Hİ'na yönelik sürveyans ve önleyici çalışmalar yürütülmektedir (2).

Hastane kökenli pnömoni ise, en önemli hastane infeksiyonudur ve zaman içerisinde gelişen antibiyotik direnci nedeniyle en sık ölümlere neden olmaktadır (3). Birçok olguda pnömoni açısından, gelişim süresi, risk faktörleri ve hastalığın ciddiyetine göre ampirik tedavi yaklaşımı kuraldır, ancak akılcı olmayan antibiyotik kullanımlarının sonucunda, direncin dolayısıyla da mortalite ve morbidite oranlarının artmasına yol açmaktadır (3,4).

*Acinetobacter* cinsi bakteriler Hİ'na yol açan etkenler içinde önemli bir yer tutmaktadır (5). Bu etkenlerin Hİ'nda sık olarak saptanmalarının nedenleri, dış ortam koşullarında kolaylıkla yaşayabilmeleri ve antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanabilmeleridir. Hİ salgınlarında en sık gözlenen etken *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*)'dir (5,6). Sağlıklı bireylerde nadiren hastalık oluştururken, özellikle invaziv girişim ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yaygın olduğu yoğun bakım ünitelerinde, immün yanıt ve savunma sistemi bozuk hastalarda her türlü sistem ve organda hastalık oluşturabilirler. Bunlardan bazıları alt solunum yolu, üriner sistem, santral sinir sistemi infeksiyonları, sepsis, cerrahi yara ve yumuşak doku infeksiyonları şeklinde sıralanabilir (6,7).

Beta laktam antibiyotiklerle kombine edilmiş sulbaktam (sefaperazon-sulbaktam, ampisilin-sulbaktam), karbapenemler (imipenem, meropenem), üçüncü ve dördüncü kuşak

sefalosporinler (sefepim) ve piperasilin-tazobactam tedavide sıklıkla kullanılacak antibiyotiklerdendir (7).

Aminoglikozidler, üreidopenisilinler, florokinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı *Acinetobacter* türlerini antibiyotiklere dirençli hale getirmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımının karbapenemlere dirençli *Acinetobacter* türlerinin ortaya çıkması ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Son zamanlarda  $\beta$ -laktamaz ve metalo- $\beta$ -laktamaz yelpazesini genişleten gram negatif bakterilerinin ortaya çıkmasına karşın, bunlara yönelik yeni antimikrobiyal ajanlarda gelişme olmaması, özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastaların tedavilerini etkileyen başlıca sağlık sorununu oluşturmaktadır (9,10).

Polimiksinler (Kolistin) günümüzde bu tip infeksiyonlara yakalanan hastaların tedavisinde son tedavi seçeneği olarak göz önüne alınmaktadır. Ayrıca polimiksinlerin intratekal veya intraventriküler yoldan uygulanması günümüzde, çoğul dirençli gram negatif merkezi sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde potansiyel veya alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (11).

Minosiklin derivativesi (Tigesiklin) birçok ortak direnç mekanizmalarının üstesinden gelme yeteneği kazanmış yeni bir antimikrobiyal ajandır. Tigesiklin son derece dirençli bakterilerin neden olduğu ciddi ve ölümcül infeksiyonlar da dahil olmak üzere klinisyenlerin karşılaştığı en güçlü bakteriyel mücadeleleri karşılayabilecek gibi görünen yeni çıkmış geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Tigesiklin, bundan başka klinik önem arz eden infeksiyonların başlangıç tedavisinde tek ajan olarak bile ampirik tedavide seçilebilecek yeni ve çok yönlü bir antibiyotik olarak ümit vericidir (12).

Çalışmamızın amacı çoğul dirençli *A. baumannii* ile oluşturulan deneysel pnömoni modeli üzerinde, yeni birer umut ışığı olarak sunulan tigesiklin ve kolistin'in tedavi etkinliklerinin belirlenmesi ve ayrıca tedavi sırasında oluşabilecek karaciğer ve böbrekler üzerindeki olası etkilerin düzeylerinin araştırılmasıdır. Dolayısıyla çalışmamızın sonucundaki elde edilecek verilerle, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan ve tedavi süreleri içerisinde, yüksek mortaliteye sahip, çoğul dirençli *A. baumannii* ile enfekte hastalarda, en doğru antibiyotik seçimlerinin planlanabilmesi ve buna yönelik ayrıntılı yeni bilgilerin elde edilmesi hedeflenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### HASTANE İNFEKSİYONLARI ve YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİ

Hastane infeksiyonları, hastaneye yattıktan 48–72 saat sonra ya da hasta taburcu olduktan on gün sonraya kadar ortaya çıkabilen infeksiyonlardır. Hatta protez takılan hastalarda bu süre bir yıla kadar uzayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda Hİ dünya genelinde %3.1-%14.1 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (13). Yoğun Bakım hastalarında ise, hastanenin diğer bölümlerindeki Hİ oranının 5–10 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (14). Hİ oranı İtalya’da %4.9, Slovenya’da %4.6, Avrupa’da %3.5- 10, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde %5- 6 olarak bildirilmektedir (15). Ülkemizde ise çeşitli merkezlerden yapılan çalışmalarda bildirilen infeksiyon insidans hızları NosoLINE projesinde yer alan 15 merkezde %2.0–16.5 arasında değişmektedir (16). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Hİ hızı ise 1995 yılında %2.9, 2000 yılında %2.2, 2003 yılı Eylül-Aralık ayları arasında %5.7, 2004 yılında %4.9, 2005 yılında ise %3.7 olarak belirlenmiştir (2).

Hastane infeksiyonlarının ekonomik analizleriyle ilgili olarak ABD’den çok sayıda araştırma gerçekleştirilirken, son yıllarda diğer ülkelerde de üzerinde durulan konu haline gelmiştir. Hİ’nin oluşturduğu ek maliyet; yatak, yoğun bakım, hematolojik, biyokimyasal, mikrobiyolojik, radyolojik incelemelerle, antibiyotik ve diğer ilaçlar, sarf malzemesi, ek cerrahi girişim giderleri ile harcanan iş gücüdür. Türkiye’de görülen Hİ’lerinin getirdiği ek maliyet hasta başına yaklaşık 1500–2000 dolar arasında değişmektedir (17). Bir üçgen olarak nitelenebilecek olan Hİ, direnç ve antibiyotik kullanımı arasındaki ilişkiler açısından yoğun bakım ünitelerinin ayrı bir yeri vardır (18). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, hastalıklarının ağır olması ve hastanede yattıkları sürece invaziv girişimlere daha fazla

gereksinimleri nedeniyle bu tür infeksiyonlara özellikle duyarlıdırlar. Bu hastalardaki infeksiyon etkenleri de sıklıkla antibiyotiklere dirençlidirler (19). Avrupa genelinde yoğun bakım ünitelerinde Hİ oranı %21'dir (18). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise yoğun bakım ünitelerindeki Hİ oranı %48.7 olarak bulunmuş ve bu infeksiyonların %28'nin pnömoni ve diğer alt solunum yolu infeksiyonu, %23.3'nün kan dolaşımı infeksiyonu, %15.7'sinin üriner sistem infeksiyonu olduğu belirtilmiştir (20). Son günlerde aletlerle ilişkili infeksiyonları içeren ülkemizden de 10 hastanenin katıldığı bir başka çok merkezli uluslararası çalışmada ise, en yüksek risk ventilatör-ilişkili pnömoni (%47.4), daha sonra santral venöz katater-ilişkili kan dolaşım infeksiyonu (%30.4) ve sonda-ilişkili üriner sistem infeksiyonu (%22.1) olduğu belirtilmiştir (21).

Avrupa çapında 17 ülkeden 1417 yoğun bakım ünitelerinin katıldığı EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) çalışmasında, en sık etkenler *Enterobacteriaceae* (%34,4), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) %30.1 (%60 metisilin dirençli), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (%28,7), koagulaz-negatif stafilokok (KNS) (%19.1) ve funguslar (%17.1) tespit edilmiştir (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise yoğun bakım ünitesindeki Gram negatif basillerin %42'si *P. aeruginosa*, %20'si *Escherichia coli* (*E. coli*), %18'i *Acinetobacter* türleri, %9'u *Klebsiella* türleri, %4'ü *Enterobacter cloacea* (*E. cloacea*), %3'ü *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), %2'si *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), %1'i *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) ve %1'i *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) olarak saptanmıştır. (23).

Yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaşılan ventilatör-ilişkili pnömonilerde görülen etken mikroorganizmalar ise *Acinetobacter* türleri (%29.2), *Pseudomonas* türleri (%26.7), *S. aureus* (%24.2), *Enterobacteriaceae* (%2.0) ve diğerleri (%3.0) olarak saptanmıştır (21).

Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik kullanımı tıbbi tedavinin önemli bir bölümüdür. Bu ünitelerdeki yüksek antimikrobiyal ilaç direnci nedeniyle, özellikle Gram negatif basil infeksiyonlarında kullanılacak uygun ampirik antibiyotik tedavisinin uygulanmasına yönelik verilere özellikle gereksinim vardır (24). Antibiyotik direnç oranlarının hastaneden hastaneye veya bir şehirden diğerine farklılık gösterdiği düşünüldüğünde, ampirik tedavide uygun antibiyotik protokolünü belirlemek amacıyla her hastanede sorun olan bakterilerin direnç durumunun bilinmesi önemlidir. Non fermentatif bakteriler içinde yer alan *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri özellikle yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla hastane infeksiyonlarına neden olmaktadır. Bu etkenlerin tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı günümüzde sıklıkla direnç gelişmekte ve tedavide kullanılacak antibiyotik sayısı gittikçe sınırlı kalmaktadır (25).



### **Hastane Kökenli Pnömoni**

Hastane kökenli pnömoni (HKP); genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve pnömoni etkeni olabilecek herhangi bir mikroorganizma için inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içinde gelişen pnömoni olarak tanımlanır (26). HKP hastane infeksiyonları içinde ikinci, yoğun bakım infeksiyonları içinde ise birinci sıklıktadır (27). Hastaneye yatan hastalar içinde HKP görülme insidansı merkezlere göre değişmekle birlikte %0.5- 2 arasındadır. Dünyada hastane infeksiyonları içindeki HKP oranı %15 düzeyinde bildirilirken, ülkemizdeki veriler %11- 30 olduğunu göstermektedir. Ayrıca ülkemizdeki HKP'ye yönelik mortalite oranları %30-87 olarak bildirilmektedir (26).

**Ventilatörle ilişkili pnömoni:** Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48- 72 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır (28).

Amerikan Solunum Derneği (ATS) ve Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından kanıta dayandırılarak hazırlanmış rehberde, HKP, 1000 hastane yatışı başına 5- 10 olguda ortaya çıkmaktadır. Mekanik ventilatördeki hastalarda ise insidans 6–20 kat artmaktadır (28). Tüm yoğun bakım infeksiyonlarının %25'ini HKP oluştururken, entübe hastaların %9-27'sinde ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) gelişmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki kalış süresi ve mekanik ventilatör süresinin uzaması da VİP sıklığını arttırmaktadır. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri ile meydana gelen VİP'lerde mortalite %43'lere ulaşmaktadır (29).

**Erken başlangıçlı hastane kökenli pnömoni :** Hastaneye yatıştan sonraki ilk 4 gün içinde ortaya çıkan ve sıklıkla iyi prognozlu, antibiyotiklere duyarlı patojenlerle ortaya çıkan pnömonidir.

**Geç başlangıçlı hastane kökenli pnömoni :** Hastaneye yatıştan sonraki 5. veya daha sonraki günler içerisinde ve genellikle çoklu ilaca dirençli patojenlerle ortaya çıkan, mortalite-morbiditesi yüksek pnömonidir (30).

Hastane kökenli pnömoni'de kaba mortalite oranı %30–70 olmakla birlikte, bu kritik hastaların çoğu pnömoniden ziyade daha çok altta yatan hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. VİP'de atfedilen mortalite oranı ise %33–50 olarak bildirilmektedir. Artmış

mortalite oranları, bakteriyemi (özellikle *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri.), alta yatan hastalıklar ve uygunsuz antibiyotik kullanımlarıyla ilişkili bulunmuştur (31).

### **Etiyoloji**

Hastane kökenli pnömoni'de gram negatif basiller (%55–85) özellikle *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ve gram pozitif koklar (%20–30), özellikle metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) sıklıkla görülen patojenler olmasının yanında, anaeroplara sık görülen etkenler değildir. *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) için spesifik risk faktörleri gereklidir. Viral-fungal kökenli infeksiyonlar daha çok transplantasyon hastalarında ve nötropenik olgularda görülmektedir (28). Tablo 1'de hastane kökenli pnömonideki gruplara göre en sık görülen etken patojenler yer almaktadır (26).

**Tablo 1. Hastane kökenli pnömonide en sık etken patojenler (26)**

<b>Grup 1</b> (Erken başlangıçlı hastane kökenli pnömoni $\leq 4$ gün)	
Temel etkenler	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Metisilin duyarlı <i>S. aerus</i>
<b>Grup 2</b> (Geç başlangıçlı hastane kökenli pnömoni $\geq 5$ gün)	
Temel etkenler +	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> Diğer gram negatif çomaklar
<b>Grup 3</b> (Çoğul dirençli ve mortalitesi yüksek hastane kökenli pnömoni)	
Grup 2 etkenleri +	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter türleri</i> Metisilin dirençli <i>S. aerus</i> <i>S. maltophilia</i>

### **Patogenez**

Kolonize orofaringeal veya gastrik içeriğin aspirasyonu trakeobronşiyal alana bakterilerin ulaşmasındaki en önemli yoldur (28). Hastaneye yatıştan 72 saat sonra gram negatif kolonizasyon artmaktadır. Özellikle YBÜ'deki olguların %57'sinde gram negatif basil kolonizasyonu bildirilmektedir (32,33).

Bakterilerin kaynağı hem endojen hem ekzojendir. Endojen bakteriler (mide, bağırsaklar kaynaklı) orofarinkse cilt kolonizasyonu veya gastroözofajial reflü yoluyla

ulaşmaktadır (34). Ekzojen bakteriler ise kontamine cihazlar ve sağlık personelinin elleriyle olan kontaminasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Travma, azotemi, ağır hastalık, malnütrisyon ve daha önceden antibiyotik kullanımı da kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır.

Sıklıkla midedeki pH<3 olduğu için steril organ olarak kabul edilmekle birlikte; ileri yaş, aklorhidri, H<sub>2</sub> resptör blokörü, antiasit kullanımı ve enteral beslenme gibi durumlarda intragastrik pH artmakta ve bu durum gastrik kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Mekanik ventilatör hastalarında endotrakeal tüpün yaptığı lokal travma, inflamasyon ve endotrakeal balon basıncının 20–25 cm H<sub>2</sub>O altında olması durumlarında endotrakeal balon etrafındaki sekresyonlar kolaylıkla aspire edilmekte ve VIP gelişebilmektedir (35).

### **Tanı**

Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin HKP tanısı için önerdiği ölçütler şunlardır (26).

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 etken izolasyonu
- c- Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izolasyonu

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

- a- Yeni ortaya çıkan pürülan balgam veya balgamın karakterinde değişme olması
- b- Kan kültüründe etken izolasyonu
- c- Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen 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 ile HKP tanısı konulur (26).

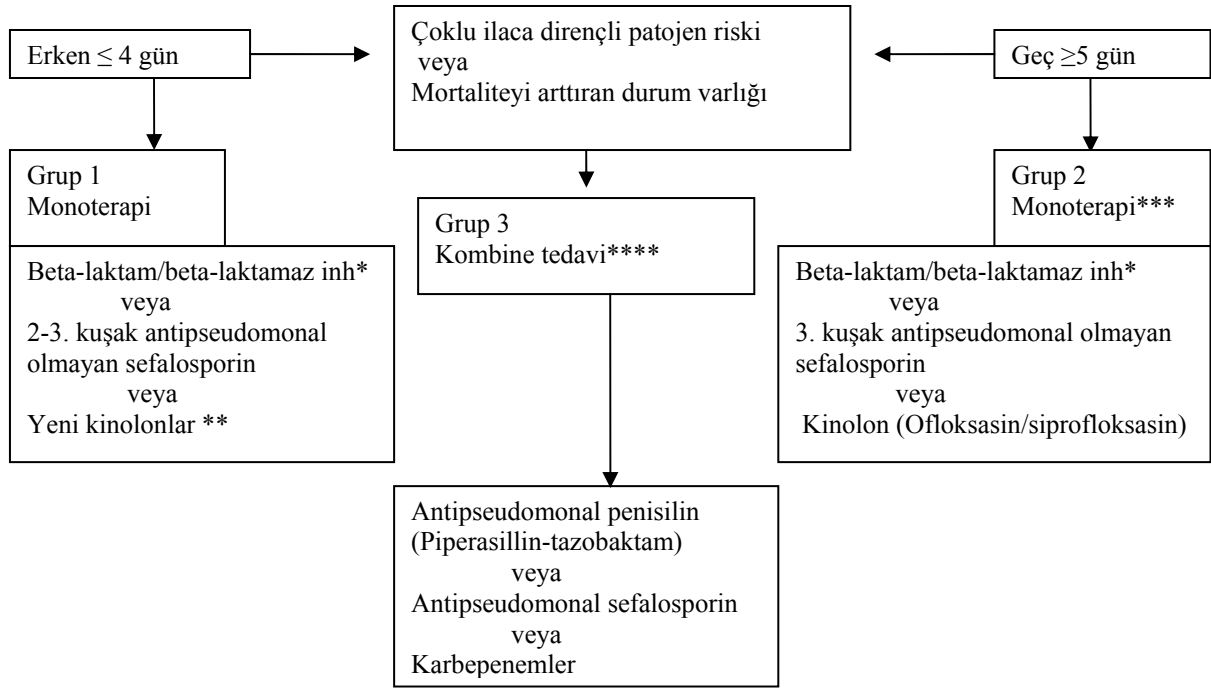
Kan kültürü tüm hastalardan gönderilmelidir ancak kan kültürünün duyarlılığı %25'ten azdır (36). Alt solunum yollarındaki örneklemeler (endotrakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj, korumalı fırça) ise antibiyotik değişikliğinden önce yapılmalıdır (37).

## Tedavi

Hastane kökenli infeksiyonlar önlenebilir mortalite ve morbiditenin önemli nedenleri arasında yer almakta ve önemli sosyal ve ekonomik kayba neden olmaktadır. HKP'ler hastane infeksiyonları arasında ikinci veya üçüncü sırada yer alır ancak mortalitesi en yüksek olan infeksiyonlardır. Ülkemizde son dönemde yapılan çalışmalarda, HKP ortalama hastaneye yatışın 18. gününde geliştiği ve mortalitesinin %45.2 gibi yüksek değerlerde saptandığı ve en sık görülen mikroorganizmaların ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *S. aureus* olduğu anlaşılmıştır (38).

Günümüzde Türk Toraks Derneği'nin hazırladığı rehberde hastane kökenli pnömonilerde uygulanabilecek ampirik tedavi yaklaşımları Tablo 2'de belirtilmektedir (26).

**Tablo 2. Hastane kökenli pnömonide ampirik tedavi yaklaşımı (26)**



- \* Farmokinetik özellikleri nedeniyle PE tedavide ampisillin-sulbaktam, ardışık tedavi protokolünde oral tedavide amoksisilin-klavulonik asit tercih edilmelidir.  
\*\* Yeni kinolonlar alternatif ajan olarak düşünülmelidir.  
\*\*\* Birimde/hastanede önerilen ajanlara direnç söz konusu ise piperasillin-tazobaktam ya da karbepenemler, duyarlılık oranları dikkate alınarak tercih edilmelidir.  
\*\*\*\* Glikopeptidlerin ampirik tedavide yeri yoktur.

## ACINETOBACTER CİNSİ

1939 yılında DeBord'un gram negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle tanımlanmıştır (39). Daha sonra oksidaz-negatif *Moraxella* grubunda yer almış ve 1954 yılında ise *Acinetobacter* cinsi olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda en az 17 genotip belirlenmiş ve bunlardan 7 tanesi farklı türler olarak tanımlanmıştır (*A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii*, *A. lwoffii*, *A. radiorezistens*). Tüm bu türler arasında en sık ve en ağır klinik tablolara yol açan etken *A. baumannii*'dir (40). Nemec ve ark. (41) 2001 yılında iki yeni tür daha tanımlamışlardır (*A. ursingii*, *A. shindleri*). Son zamanlarda yeni türlerde tanımlanmış ve genotip sayısı 20'yi aşmıştır (40).

*A. baumannii* kan, balgam, deri, idrar, mukoza ve sekresyonlardan izole edilmektedir. Gram negatif kokobasil ve diplokok görünümündedirler. Oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz mikroorganizmalardır. Gram boyamada dekolarizasyona gösterdiği direnç nedeniyle *Neisseria*, *Haemophilus* ve *S. maltophilia* ile karışabilir. %5'lik koyun kanlı agarda ve çikolatalı agarda üreyebilirler. Ayrıca kan kültürü sistemlerinde ve yaygın olarak kullanılan zengin besi yerlerinde 35–37°C'de, O<sub>2</sub>'li ortamda, minimum 24 saat içinde ürerler. *Neisseria* ve *Moraxella*'dan oksidaz negatif olmaları ile ayrılırlar (42).

Rutin laboratuvar koşullarında biyokimyasal reaksiyonlara ve üreme özelliklerine göre *Acinetobacter* tür ayrımı yapılmaktadır. Glukozu oksitleyen ve hemoliz yapmayan izolatlar genellikle *A. baumannii*'dir. *A. baumannii* 44°C'de üreyebilme yeteneğiyle diğerlerinden kolayca ayırt edilebilir. Glikoz negatif kökenlerden, hemoliz yapmayan *A. lwoffii*, hemoliz yapan *A. haemolyticus* olarak adlandırılır. (43).

*Acinetobacter* türleri, cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilmektedirler. Toprak, gıda, su, eşya, hava gibi çevreden izole edilen *Acinetobacter* kökenleri sağlıklı insanların ağız florasında, üst solunum yollarında, genitouriner sistem ve alt gastrointestinal sistemlerinde bulunduğu gösterilmiştir (44,45).

*Acinetobacter* cinsi bakteriler genel olarak düşük virulanslı olarak kabul edilirler, ancak virulanstan sorumlu bir takım faktörler de saptanmıştır:

1- Polisakkarit kapsül: L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukronik asitten oluşur. Bakteri yüzeyinin hidrofilik özelliğini sağlar, fagositozdan korur, intravenöz (İ.V) katater, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır.

2- Fimbria ve/veya kapsüler polisakkarit: İnsan epitel hücrelerine bağlanmayı sağlar.

3- Lipopolisakkarit ve Lipid A: Dokulardaki lipidleri yıkan enzimler üretirler, hücre duvarında bulunan lipid A potansiyel toksik etki göstererek patojeniteyi artırır.

4- Aerobaktin gibi siderofor ve demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin üretimi ile bakteri üremesi için gerekli demir temin edilmektedir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda antibiyotik direnci sağlayan PER-1 geninin virülansı arttırdığı ve klinik olarak daha ölümcül infeksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (44,46,47).

Hastane infeksiyonları salgınlarında en sık izole edilen ve antibiyotiklere en dirençli tür *A. baumannii*'dir. İnvazif girişimlere ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak en sık yoğun bakım birimlerinde infeksiyonlara neden olmakta ve alt solunum yolu ve üriner sistem infeksiyonları salgınlarına yol açmaktadır. Hastane infeksiyonlarından etken olarak izole edilen bakterilerin %8-17'sini oluşturmakta ve gram negatifler içinde 2. ya da 3. sırada yer almaktadır (48). Özellikle son yıllarda yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* cinsi bakterilerin antibiyotik direnç oranlarında belirgin artış gözlenmektedir (49). Çok ilaca dirençli *A.baumannii* ile oluşan infeksiyonların tedavilerinin düzenlenmesinde ilaç seçimi ciddi sorun oluşturmaktadır (48).

### ***Acinetobacter* Türlerinde Antibiyotik Direnç Mekanizmaları**

**1. Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları:** *A. baumannii* izolatlarında beta-laktam direnci diğer türlere göre daha sıktır. Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç; beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması, beta-laktam antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi ve penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) oluşan değişiklikler sonucunda üç farklı mekanizma ile gelişebilmektedir (44,49).

1.a. Beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması: *Acinetobacter* kökenlerinde beta-laktam direncinin en önemli sebebi beta-laktamaz üretimidir. Beta-laktamazlar plazmid, kromozom veya transpozon kontrolünde sentezlenirler (50).

*Acinetobacter* türlerinde bulunan kromozomal enzimlerin büyük çoğunluğu Ambler sınıf C (NCTC 7844, ML 4961) içerisinde yer almakta ve sefalosporinaz aktivitesi göstermektedir. Bu beta-laktamazlar penisilin ve sefalosporinlere direnç gelişiminden sorumludur. Yapılan çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarının %98'inde sefalosporinaz aktivitesi saptanmıştır (50,51).

Ambler sınıf C'de yer alan sefalosporinaz enzimleri (ACE) 1'den 4'e kadar numaralandırılmıştır. ACE-1 sefuroksime karşı zayıf etki gösterir ancak klavulonik aside dirençlidir ve en geniş spektrumlu enzimdir (44,50). İmpeneme dirençli *A. baumannii* kökenlerinde kromozomal oksasilinaz (OXA-24) enziminin varlığı gösterilmiştir. Bu enzim Ambler sınıf D'de yer almakta ve karbapenemleri hidrolize etmektedir (51,52). Yeni tanımlanan Ambler sınıf C enzimler günümüzde *Acinetobacter* kökenli sefalosporinazlar

olarak adlandırılırlar (Acinetobacter-Derived Cephalosporinases (ADCs)) ve yeni yapılan çalışmalarda yedi adet ADC Amp C geni tanımlanmıştır. Plazmidlerce kodlanan enzimler sınıf A, B ve D beta-laktamazlar içerisinde yer almaktadırlar (53). Bunlar içerisinde Ambler sınıf A'da yer alan TEM-1 ve TEM-2 beta- laktamazlarının varlığı *Acinetobacter* türlerindeki beta-laktam direncinden büyük ölçüde sorumlu tutulmaktadır. Yılmaz ve ark. (54) yaptıkları bir çalışmada Hİ etkeni olan *A. baumannii* izolatlarının tümünde beta-laktamaz varlığı saptanmış hatta çoğunda birden fazla beta-laktamaz bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda TEM-1, TEM-2 ve SHV dışı sınıf A'da yer alan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) tanımlanmıştır. Bu beta-laktamazlar PER-1 ve VEB-1 enzimleridir. VEB-1 enzimi ilk olarak 2001 yılında Fransa'dan yayınlanmıştır (55).

Ambler sınıf A'da yer alan PER-1 enzimi ilk kez 1996 yılında Türkiye'de saptanmış ve PER-1 enzimi taşıyan kökenlerle gelişen infeksiyonlarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bu enzim bir GSBL'dir. Geniş spektrumlu sefalosporin ve gentamisin direncinden yüksek düzeyde, amikasin direncinden düşük düzeyde sorumlu tutulmaktadır, karbapenemlere etkisiz veya orta derecede etki göstermektedir (47).

Vila ve ark. (56) plazmidlerce kodlanan sınıf D beta-laktamaz (oksasilinaz) tanımlamışlar ve OXA-21 olarak adlandırmışlardır. Bu enzim oksasilin, kloksasilin ve metisilini hidrolize etmektedir. İskoçya'da 1985 yılında plazmid kaynaklı karbapenemleri hidrolize eden ilk beta-laktamaz ARI-1 olarak tanımlanmıştır; imipenemi hidrolize etmekte ancak ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere etki etmemektedir (44). Bu enzime zaman içerisinde OXA-23 adı verilmiştir. Yeni çalışmalarla diğer OXA enzimleri (OXA-23-27, OXA-40, OXA-51, OXA-58) tanımlanmıştır (57,58). Tüm bu enzimler plazmidlerce kodlanan sınıf D karbapenemazlardır (59). *Acinetobacter* türlerinde karbapenem ve yeni kuşak sefalosporinleri hidrolize eden, aktif bölgelerinde metal iyonu bulunan metallo-beta-laktamazlar tanımlanmıştır (IMP, VIM). Tüm bu enzimler plazmidlerce kodlanan sınıf B beta-laktamazlardır (60,61). *Acinetobacter* türlerinde TEM-1 beta-laktamazlar klinik izolatların %16'sından, Ambler sınıf C sefalosporinaz şuşların %98'inden izole edilmiştir (62).

1.b. Beta-laktam antibiyotiğin hücreye girişinin engellenmesi: Hücre duvar geçirgenliğinde azalma direnç gelişimine önemli bir katkı sağlamaktadır (44,49).

Bakterinin dış membranı, antibiyotikler ve diğer moleküller için yarı geçirgen bir engel oluşturmaktadır. Beta-laktam gibi küçük hidrofilik moleküller, bakteri içine dış membran proteini (outer membrane protein-OMP) adı verilen porlar yolu ile girer. *Acinetobacter* kökenlerinde dış membran geçirgenliği *E.coli*'nin %1-3'ü kadardır. Protein 1 ve Protein 2, *A. baumannii*'nin dış membran porinlerini oluşturmaktadır (63).

Yapılan çalışmalarda carO tarafından kodlanan 29 kDa'luk dış membran proteininde azalma karbapenem direncinde önemli rol oynamaktadır. Porin protein sayısını değiştiren mutasyonlar sonucu direnç gelişebilir (64,65).

1.c. Penisilin bağlayan proteinler (PBP)'de değişikliklerin olması: Bu tip direnç esas olarak stafilokok ve enterokok gibi gram pozitif türlerde görülmekle beraber *Acinetobacter* türlerinde de tanımlanmıştır. Burada direnç PBP sayısında azalma, kromozomal mutasyonlar sonucu PBP'lerin antibiyotiklere afinitelerinin azalması ve beta-laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP sentezlenmesi şeklinde gelişebilir (50).

**2. Kinolonlara karşı direnç mekanizmaları:** Kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç hedef enzimlerdeki (DNA giraz ve topoizomeras IV) mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir. Bu mekanizmaların tümü kromozom kontrolündedir (66,67). *Acinetobacter* türlerine karşı kinolonlar 1988'li yıllara kadar oldukça etkili iken günümüzde dirençli kökenler ön plandadır (68). Bu kökenlerdeki kinolonlara karşı en önemli direnç mekanizmaları ise *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlardır. (69).

Diğer bir mekanizma ise kromozomlarca kodlanan ilaç dışı atım pompaları ile ilacın hücre içinde birikiminin engellenmesidir. *P. aeruginosa* kökenlerinde mex AB-opr M operonu aktif bir dışı atım (active efflux) sistemini kodlayarak tetrasiklin, kloramfenikol ve florokinolonlara karşı direnç gelişimine yol açmaktadır. (52,63). *Acinetobacter* türlerinde de aynı mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir.

Kinolonlar, gram negatif bakterilerde hücre içine dışı membrandaki porinlerden veya fosfolipitten difüzyonla girmektedir (64). *Acinetobacter* türlerinde porin sayısı az ve küçüktür, bu nedenle dışı membran geçirgenliği *E.coli*'dekinin %1-3'ü kadardır. Mutasyonlarla belirli porinlerin kaybı bu geçirgenliği daha da azaltmaktadır; ancak porin kaybı tek başına yeterli değildir. Son yıllarda direnç gelişiminde porinlerdeki azalma ile birlikte atım pompalarının da gerekli olduğu saptanmıştır (49,63).

**3. Aminoglikozidlere karşı direnç mekanizmaları:** üç mekanizma ile gerçekleşir:

1- Ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ribozomal hedeflerde değişiklik. Nadirdir ve streptomisine dirençli *Pseudomonas* izolatlarında bildirilmiştir (44, 52, 63).

2- İlacın hücreye girişi ve birikiminde azalma ve aktif atım pompaları yolu ile direnç gelişebilir. Bu mekanizma solunum zinciri ve lipopolisakarit değişiklikleriyle birlikte ve tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşturmaktadır (52,70).



3- En önemli direnç mekanizması ise, aminoglikozidleri değiştiren enzimlerle, bu antibiyotiklerin amino yada hidroksil gruplarının enzimatik olarak değiştirilmesidir. Toplam üç tip aminoglikozid değiştiren enzim saptanmıştır:

a. Aminoglikozid asetiltransferazlar (AAC): Aminoglikozidlerin amino grubunu asetile ederler.

b. Aminoglikozid fosfotransferazlar (APH): Aminoglikozidlerin hidroksil grubunu fosforile ederler.

c. Aminoglikozid nükleotidiltransferazlar (ANT): Aminoglikozidlerin hidroksil grubunu adenile ederler (44,71).

Aminoglikozidleri değiştiren enzimler sıklıkla plazmid kontrolünde sentezlenmekte ve bu enzimlerin sentezinden sorumlu olan genler transpozonlarla taşınabilmektedir.

Ayrıca *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 (71).

Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi sorunu, antibiyotiklerin tarihi kadar eski bir sorundur ve yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı daha sık gelişen bir durumdur. Son yıllarda ülkemizde yapılan *A. baumannii*'nin 1995 ile 2005 yılları arasında son direnç profiline yönelik değerlendirme Tablo 3'de özetlenmiştir. En yüksek direnç 1995–2001 yıllarında tobramisin ve gentamisine karşı saptanırken, 2002–2005 yılları arasında ise en yüksek netilmisin ve tobramisine karşı geliştiği görülmüştür (72).

**Tablo 3. Türkiye’de 1995–2001 ve 2002–2005 yılları arasında izole edilen *A. baumannii* kökenlerinde antibiyotiklere direnç oranının karşılaştırılması (72)**

ANTİBİYOTİK	1995–2001 (n) %	2002–2005 (n) %
Amikasin	(463) 65	38–72
Netilmisin	(165) 24	38–91
Gentamisin	(363) 79	-
Tobramisin	(225) 79	40–95
İsepamisin	(53) 28	-
İmipenem	(791) 9	38–72
Meropenem	-	40–72

*A. baumannii* direncin hızla geliştiği bir bakteridir ve çoklu ilaca dirençli şiddetli *A. baumannii* infeksiyonları için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son çalışmalarda tigesiklinin bazı karbapenemaz yapan dirençli suşlara etkili olabileceği gösterilmektedir ve bu nedenle yeni bir öneri olabilir. Ayrıca kolistin (polimiksin E) kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte klinik deneyimler ve buna yönelik çalışmalar henüz çok yetersizdir (62).

## **TİGESİKLİN**

Tetrasiklinler uzun süre tarla ve meyvecilikte zararlılardan korunmak, hayvancılıkta büyümeyi teşvik amacıyla yoğun olarak kullanılmış ve kısa sürede direnç gelişimi ile etkinliğinde azalma görülmüştür. 1988 yılında minosiklinin hidrofobik bölgesinde, tetrasikline dirençli mikroorganizmalara karşı oldukça etkin yeni bir tetrasiklin geliştirildi. Glisilsiklinler (GAR-936) olarak adlandırılan bu yeni ajanın, Tet(M)-koruyuculu ribozomların varlığında bile protein sentezini inhibe ettiği görüldü (73). Tigesiklin, glisilsiklinler adı verilen bu yeni antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Klasik tetrasiklinlerin temel çekirdeğindeki 9-t-butyglycyclamido modifikasyonu bu yeni moleküle çok geniş bir antibakteriyel spektrum ve tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık sağlamaktadır. Yapısal olarak tigesiklin, minosiklinin semisentetik bir derivesidir. Ancak, minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanır (74,75).

Bakterilerdeki tetrasiklin direncinden sorumlu ribozomal korunma ve eflüks mekanizmalarına karşı dirençli olması en önemli özelliğidir. Tigesiklinin, bu özelliği, 9 pozisyonundaki modifikasyonun sağladığı üç boyutlu inhibisyona bağlanmaktadır (74,76).

Tigesiklin, bakterilerde protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe eden tek antibiyotik grubudur. Tigesiklin, 30S ribozomal alt ünitesine bağlanır ve amino-acyl transfer RNA'nın hedefine girişini engelleyerek etkisini gösterir. Böylece protein sentezi engellenir ve bakteriyel üreme durur. Moleküler ağırlığı 585.65 DA, kimyasal formülü ise C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> olarak bulunmuştur (75,77).

### **Etki Spektrumu**

Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplardan dahil olmak üzere geniş bir etki alanına sahiptir. Penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üreten *E. coli*, *K. Pneumoniae* ve MRSA, gibi çoğul dirençli bakteriler de etki alanına girmektedir (75,78). İstisna olarak *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* ve indol-pozitif *Proteus*

türlerinde yeterli etkinlik sağlamamaktadır (79). Ayrıca tigesiklinin anaerob etkinliği de oldukça yüksektir. Bir çalışmada 396 anaerob bakteri test edilmiş olup, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) grubu, *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*) ve *Clostridium difficile* (*C. difficile*) grubu başta olmak üzere birçok Gram negatif ve Gram-pozitif anaerob bakteriye karşı etkili bulunmuş ve %99.7 oranında MİK<sub>90</sub> ≤ 4 µg/ml saptanmıştır (80).

Tigesiklinin in-vitro etkinliği 1997–2004 yılları arasında yapılan çok sayıda çalışmada test edilen tüm stafilokok kökenleri 2 mg/L ve altındaki tigesiklin konsantrasyonlarında inhibe olmuştur. MSSA ve MRSA kökenlerinde tigesiklinin MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0.12 ve 0.25 mg/L bulunmuştur. Metisiline duyarlı ve dirençli *S. epidermidis* kökenleri için MİK<sub>90</sub> değerleri iki grup için de 0.5 mg/L olarak saptanmıştır (81). Penisiline duyarlı, orta düzey dirençli ve yüksek düzey dirençli tüm *S.pneumoniae* kökenleri için tigesiklinin MİK<sub>90</sub> değerleri 0.06 mg/L olarak saptanmıştır. *S. pyogenes* ve *S. agalactiae* dahil tüm streptokoklar için tigesiklin MİK<sub>90</sub> değerleri 0.06 mg/L olarak bulunmuştur. Tigesiklin tüm enterokok türlerine karşı aktif olup, vankomisine duyarlı ve dirençli *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ve *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) türleri için MİK<sub>90</sub> değerleri 0.12 mg/L'dir (78).

Tigesiklin enterik Gram negatif bakteriler ve nonfermentatif bakteriler dahil bir çok Gram negatif bakteriye karşı çok iyi in-vitro etkinliğe sahiptir. GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* kökenleri için MİK<sub>90</sub> değerleri 0.5 mg/L olarak bulunmuştur. AmpC ve GSBL pozitif kökenler dahil olmak üzere *K.pneumoniae* kökenlerine karşı MİK<sub>90</sub> değerleri 2 mg/L olarak saptanmıştır. *E. aerogenes* ve *E. cloacae* için MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 1 ve 0.5 mg/L'dir. *A. baumannii* ve *S. maltophilia* için tigesiklinin MİK<sub>90</sub> değerleri 2 mg/L olarak saptanmıştır. Tigesiklinin *P. aeruginosa*'ya etkinliği ise daha düşüktür. Bu bakteri için MİK<sub>90</sub> değeri 16 mg/L olarak saptanmıştır. Solunum yolu patojenlerinden *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) ve *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) için MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0.5 ve 0.12 mg/L olarak belirlenmiştir (78,81).

Tigesiklin ayrıca, *peptostreptokoklar*, *Clostridium* türleri, *Prevotella* türleri ve bir çok *Bacteroides* türü dahil olmak üzere Gram pozitif ve negatif anaerob bakterilere karşı da invitro etkinliğe sahiptir. Bunların dışında *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*)'ye karşı in-vitro etkinliği gösterilmiştir. Hızlı üreyen mikobakterilere karşı etkili olduğu bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır (75, 77, 78).

The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) çalışması 2004 yılında ABD'de farklı coğrafi bölgelerden soyutlanmış 3989 Gram negatif ve Gram pozitif klinik kökenin incelendiği ve tigesiklinin 13 farklı antibiyotikle in-vitro etkinliğinin karşılaştırıldığı

yeni bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tigesiklin, *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı imipenem kadar etkili bulunmuştur. Aynı çalışmada tigesiklinin metisilin ve vankomisin duyarlılığına bakılmaksızın *S.aureus* kökenlerine ve enterokoklara, penisilin duyarlılığına bakılmaksızın pnömokoklara etkinliğinin çok iyi olduğu sonucuna varılmıştır (81).

Tigesiklinin aktivitesi oksijenden etkilendiğinden aerop bakteriler için duyarlılık testlerinin taze (12 saati geçmeyecek şekilde) Mueller-Hinton sıvı besiyerinde, anaerop bakteriler içinse Brucella agarda standart dilüsyon testleri kullanılarak yapılması gerekmektedir. Disk difüzyon testi için 15 mikrogramlık diskleri kullanılmaktadır. Bu testte 19 mm ve üzerindeki zon çapına sahip olan kökenler duyarlı, 14 mm ve altı ise dirençli olarak kabul edilir. Dilüsyon testlerinde ise MİK değeri 2 mg/L ve daha düşük olan kökenler duyarlı, 8 mg/L ve üstündeki değerler dirençli olarak kabul edilir (78). Yine 2002 ve 2005 yıllarında yapılan 148 *A. baumannii* izolatına yönelik çalışmada broth mikrodilüsyon yöntemine göre tigesiklinde MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri 0.5 ve 1 mg/L olarak saptanmış ve broth mikrodilüsyonda tigesiklin inhibisyon çapı  $\geq 13$  mm saptandığında MİK;  $\leq 2$  mg/L ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (82).

### **Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikler**

Tigesiklin; enterokoklar, stafilokoklar, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı bakteriyostatik etki gösterir. *S. pneumoniae*'ye karşı hem bakteriyostatik hemde bakterisidal etki gösterdiği bildirilmiştir (75,76).

İn-vitro çalışmalarda 3 mg/kg tigesiklin dozundan sonra *S. pneumoniae* için 8.8 saat, *E. coli* için 4.9 saat süren post-antibiyotik etkiye (PAE) sahip olduğu gösterilmiştir. Yarılanma ömrü 36 saat olup, proteinlere % 68 oranında bağlanır. Hemen tüm vücut sıvılarına iyi dağılım gösterir. Tigesiklin belirgin olarak vücutta metabolize olmaz. Çok yavaş olarak dışkı ile atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. İleri dönem hariç, karaciğer yetmezliğinde de doz ayarlaması gerekmez. Yaş ve cinsiyet tigesiklinin farmakokinetik özelliklerini etkilememektedir (74, 76, 78).

Klasik tetrasiklinlerden farklı olarak sadece intravenöz yoldan uygulanmaktadır. İnfüzyon süresi bir saattir. Günlük doz iki defada uygulanmakla beraber, uzun yarılanma ömrü nedeniyle günde tek doz kullanılabilmesinin olası olduğunu düşünenler vardır (74,76).

### **Klinik Kullanımı**

Tigesiklinin iki tane faz II, bir tane faz III çalışması gerçekleştirilmiştir. Biri komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, diğeri ise komplike intraabdominal infeksiyonları olmak

üzere iki faz II çalışması bulunmaktadır. Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları çalışmasında 25 ve 50 mg'lık iki farklı tigesiklin dozunun klinik ve mikrobiyolojik etkinlikleri, farmakokinetik özellikleri ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada 160 hastanede yatan hasta tigesiklinin her 12 saatte bir 25 mg ve 50 mg (başlangıçta sırasıyla 50 ve 100 mg yükleme dozunu takiben) dozları için randomize edilmişlerdir. 50 mg doz uygulanan hastalarda tedavi sonu klinik kür ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları, 25 mg doz uygulanan hastalara göre daha yüksek bulunmuş (sırasıyla klinik kür %85 - %78, mikrobiyolojik eradikasyon %74 - %62), bulantı ve kusma ise en sık saptanan yan etkiler olarak bildirilmiştir (77, 83).

Komplike intra abdominal infeksiyonları çalışmasında ise 111 hastaya 100 mg İ.V. yükleme dozunu takiben 50 mg/gün, 14 gün süre ile tigesiklin uygulanmıştır. Tedavi sonu gerek klinik kür, gerekse mikrobiyolojik eradikasyon oranları, %75.8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da bulantı ve kusma en sık görülen yan etkiler olmuştur (84).

Tigesiklinin, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisin ve aztroenam ile karşılaştırıldığı faz III çalışmasında klinik etkinlik yönünden vankomisin ve aztroenam'a eşdeğer bulunmuştur (85). Komplike intra abdominal infeksiyonlar ve komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayını almıştır (80).

### **Yan Etkileri**

Tigesiklin tedavilerinde gastrik mukoza irritasyonlarına bağlı olarak en sık karşılaşılan yan etkiler, bulantı (%29.5), kusma (%19.7), ishal (%12.7) olarak görülmektedir. Ayrıca yüksek dozda karaciğer toksisitesi, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi (%9.9), lokalize infüzyon reaksiyonu (%9), ateş yükselmesi (%7.1), karın ağrısı (%6.8), trombositemi (%6.1), hipertansiyon (%4.9), bilirubinemi (%2.3) ve uyuyamama (%2.3) görülebilen diğer yan etkilerdir (86). Bir tane tigesikline bağlı olması muhtemel *C. difficile* infeksiyonu bildirilmiştir. Gebelerde kullanımı kontrendikedir. Laktasyonda ve 18 yaş altında kullanımı hakkındaki bilgiler yetersizdir. Amfoterisin-B, klorpromazin metilprednizolon ve vorikonazol ile birlikte kullanılmamalıdır (87).

Tigesiklin'e yönelik Kuzey Amerika, Latin Amerika, Hindistan, Asya, Avrupa, Avustralya bölgelerinde yapılan çok merkezli çalışmalarda, %90 minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK<sub>90</sub>) ≤ 2 µg/ml olarak, duyarlı zonlarda bulunmuştur ve ayrıca çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalara yönelik raporlar alındıkça tigesiklin açısından daha detaylı bilgi ve kullanım alanları ortaya çıkacaktır (88).

## KOLİSTİN

Kolistin *P. aeruginosa*'ya karşı anlamlı in vitro aktivite gösteren ilk kullanılan antibiyotiklerdendi. İlk olarak 1959 yılında piyasaya sürüldü ancak kullanım zamanı içerisinde ciddi toksisitesinin görülmesi ve buna karşı daha az toksik yeni antipseudomonal etkili antibiyotiklerin elde edilmesi sonucunda güncelliğini kaybetti. Son zamanlarda çok ilaca dirençli *Pseudomonas türleri* ve *Acinetobacter türleri* ile oluşan ciddi infeksiyonların çoğalması ve bunlara yönelik tedavi başarısızlıkları, eskiden kullanılan, etkili ve yavaş direnç gelişimi özelliklerine sahip kolistini daha az toksik formu ile yeniden gündeme getirmiştir (89). Son 15 yılda *A. baumannii* önemli bir nosokomial patojen olarak ortaya çıktı. Bu mikroorganizmaların sebep olduğu hastane salgınları dünya çapında artış gösterdi ve hemen hemen bütün ticari antibiyotiklere direnç kazanmadaki üstün yeteneği büyük kaygı uyandırdı. Bu grup bakterilere karşı kolistinin etkili olabileceği bildirilmektedir ancak buna yönelik laboratuvar deneyleri, hayvan ve insanlar üzerindeki çalışmalar henüz yeterli değildir (90).

### Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikler

Polimiksinler kimyasal olarak 5 farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir ve bu grup 1947 yılında bulunmuştur. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve Polimiksin E (kolistin) kullanılmıştır (91). Polimiksin B'nin kolistinden bir amino asit farklılığı mevcuttur. Kolistimetat sodyum, aslında bir çok makale ve çalışmalarda kısaca kolistin olarak adlandırılmasına karşın aslında kolistinden hazırlanan bir üründür ve in-vitro ve in-vivo olarak stabil değildir ve kolistin, plazmada kolistimetat sodyuma (diğer isimleri; kolistin sodyum metansülfonat, pentasodyum kolistimetansülfat veya kolistin sülfonil metat) göre daha stabildir (92).

Kolistin klinik kullanım için iki formda piyasaya sürülmüştür:

- 1) Topikal veya oral kullanılan 'kolistin sülfat'.
- 2) Parenteral veya inhale olarak kullanılan 'kolistimetat sodyum'

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki üretici firma tarafından tavsiye edilen İ.V kolistimetat sodyum temel dozajı, iki ila dört eşit doza bölünen 2.5-5mg/kg/gün'dür. ABD'de Parkedale Pharmaceuticals Inc. (Rochester) tarafından üretilen ve Monarch Pharmaceuticals Inc. (Bristol) tarafından dağıtımı yapılan şişelerin içerisinde 150 mg baz kolistin bulunmaktadır ve bu yaklaşık 400 mg kolistimetat sodyum'a eşitir (91,92).

Kolistimetat sodyumun dokulara dağılımı hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Beyin omurilik sıvısına serum düzeylerinin %25'i oranında geçtiği gösterilmiştir. Kolistimetat sodyum'un dağılım hacmi değerleri plazma dışına yaygın olarak dağılmadığını desteklemektedir. Doku

dağılımının iyi olmaması moleküler ağırlığının büyüklüğüne ve polaritesine bağlı olabilir (93). Kolistimetat sodyum'un önemli bir kısmı böbrekler yolu ile atılır ve bir kısmı hidrolize uğrayarak kolistine dönüşür. Vücuda verildikten sonraki ilk 24 saat içinde %60 oranında idrar ile değişmeden atıldığı saptanmıştır. Kolistin klirensi böbrek dışı yollarla da olmakla birlikte tam olarak aydınlatılamamıştır (91,92).

Dozajın böbrek yetmezliklerine göre ayarlanması önerilmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olanlarda 2.5–5 mg/kg/gün dozunda verilebileceği belirtilmektedir. Fakat serum kreatinin seviyesi 1.3-1.5 mg/dl durumunda 12 saatte bir 2 milyon IU (2.5-3.8 mg/kg/gün), serum kreatinin seviyesi 1.6-2.5 mg/dl ise 24 saatte bir 2 mg/kg/gün, ya da serum kreatinin seviyesi  $\geq 2.6$  mg/dl olan ciddi infeksiyonlarda 36 saatte bir 1.5 mg/kg/gün dozunda önerilmektedir (94). İngiltere'de renal fonksiyonları normal 60 kilo ve altındaki çocuk ve yetişkinler için günlük toplam doz 4–6 mg/kg (50.000–75.000 IU/kg) ve 60 kilodan fazla olanlar için günlük toplam doz 240–480 mg (3-6 milyon IU), üçe bölünmüş olarak uygulanması tavsiye edilmektedir. Alpharma A/S (Copenhagen, Danimarka ) tarafından üretilen formül 80 mg (1000000 IU) kolistimetat sodyum içerir (1mg kolistimetat sodyum 12.500 IU denktir). Her iki rejimde karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması söz konusu değildir (91,92).

İngiltere'de önerilen aerosol kolistimetat sodyum dozu vücut ağırlığı 40 kg ve altındaki hastalarda 12 saatte bir 40 mg (500.000 IU) ve vücut ağırlığı 40 kg üstündeki hastalarda 12 saatte bir 80 mg (1 milyon IU)'dur. Nükseden akciğer infeksiyonlarında doz 8 saatte bir 160 mg (2 milyon IU)'a çıkarılabilir (91).

### **Klinik Kullanım**

Kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik bir peptid olan kolistin ile Gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki anyonik lipopolisakkarid molekülleri elektrostatik ilişkiye girerler ve hücre membranında düzensizliğe yol açarlar. Kolistin, lipopolisakkarid moleküllerini stabil halde tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirerek dış membranda bozulmaya ve oluşan permeabilite bozukluğu bakterinin ölümüne neden olur. Kolistinin antibakteriyel etkisine ek olarak anti-endotoksin aktivitesi de vardır ve lipopolisakkariti nötralize eder. Kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum konsantrasyona bağımlı olarak etki gösterirler (91,95). Bunların etki spektrumu *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* suşları, *Enterobacter* suşları, *Salmonella* suşları, *Shigella* suşları ve *E. coli*'yi içeren gram negatif basilleri kapsar. Ayrıca *S. maltophilia* türleri genelde kolistimetat sodyum

ve polimiksinlere duyarlı iken, *Proteus*, *Serratia*, *Brucella*, *Providencia* ve *Edwardsiella* suşları dirençlidir (95).

Kritik hastalardaki çoğul dirençli gram negatif bakterilerin sebep olduğu solunum yolu enfeksiyonlarına yönelik aerosol polimiksinlerin kullanımını içeren geniş çaplı deneysel çalışmalar henüz yeterli değildir, ayrıca kistik fibrozlu hastalardaki *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik yararları tam olarak kanıtlanmamıştır (96). Aerosol polimiksin deneylerinin çoğu kolistin ile yapılmıştır. Bunun muhtemel nedeni, nebülizasyon sırasındaki aşırı histamin salınışına bağlı bronkokonstriksiyonun kolistimetat sodyum (kolistin)'de, polimiksinlere göre daha az görülmesidir (97).

Son günlerdeki çalışmalarda aerosol kolistin, çoğul ilaç dirençli gram negatif mikroorganizmalara bağlı nosokomial pnömonilerin geleneksel İ.V antibiyotik tedavisini tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmış ve klinik tablonun düzelmesiyle ilişkili olduğu düşünülerek bu yaklaşımın daha fazla değerlendirmeye layık olduğu öne sürülmüştür (98).

Yakın zamanda sadece polimiksinlere karşı duyarlı olan *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* pnömonili 21 hastaya günlük 2–4 milyon IU aerosol kolistimetat sodyum (kolistin) verilmiş ve % 85.7'ye varan başarılı klinik cevap alınmıştır (99).

### **Toksosite**

Polimiksinlerin nefrotoksitesisi klinik kullanımı sınırlayan başlıca sorundur. Bununla beraber vaka serilerinden elde edilen son veriler tavsiye edilen dozlara uyulması, renal fonksiyonun yakından izlenmesi ve diğer potansiyel nefrotoksik ajanlardan kaçınılması şartıyla polimiksinlerin kullanılmasının nispeten güvenli olduğunu düşündürmektedir. Polimiksinlerin yapısındaki D-aminoasit ve yağ asiti molekülleriyle nefrotoksitesinin ortaya çıkması arasında ilişki vardır (100).

Bir deney modelinde kolistin, üreterin apikal membranına yalnızca membran potansiyeli hücre içi negatif olduğunda bağlanmış ve idrar yolu epitelinin geçirgenliğini artırmıştır. Bu da yüksek kolistin konsantrasyonuna uzun süreyle maruz kalma ile toksik renal etkiler arasında paralel ilişki olduğunu düşündürmüştür (101).

Ayrıca polimiksinlerin kullanılmasıyla baş dönmesi, fasiyal ve periferik parestezi, mide bulantısı, konfüzyon, ataksi ve solunum yetmezliği veya apneye kadar varan nöromusküler blokaj gibi birçok nörotoksik olay arasında ilişki vardır (102).



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Merkez Laboratuvarı İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Bölümü, Merkez Laboratuvarı Biyokimya Bölümü ve Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 29 Mart 2007 tarihli, 7 numaralı kararı ile çalışmamızın 15 Ekim 1978'de Paris UNESCO'da ilan edilen Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olduğuna onay verilmiştir (Ek-1).

### **Bakteriyel Kökenler ve Duyarlılık Testleri**

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahili Bilimler Yoğun Bakım Ünitesinde yatan ve CDC kriterlerine göre hastane infeksiyonu tanısı alan P.G. isimli hastanın transtrakeal aspirat kültüründen izole edilen ve günümüzde kullanılan mevcut antibiyotiklere duyarlı olmayan çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni kullanılmıştır

Daha önce transtrakeal aspirat kültür örneğinden izole edilmiş ve boncuklu saklama solusyonu (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd. Hindistan) içerisinde derin dondurucuda -80°C'de saklanmış bu çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni, piyasada hazır olarak satılan eozin metilen mavisi (EMB) agar (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd. Hindistan)'a iki kez pasajlanarak aktif çoğalma fazında genç kolonileri elde edilmiştir. Aktif çoğalma fazındaki kolonilerin, oksidaz negatif, DNase negatif, katalaz pozitif, üç şekerli besiyerini fermente edemeyen, indol negatif, sitrat negatif, hareketsiz, glukozu oksitleyen ve hemoliz yapmayan 44°C'de üreyebilme yeteneği sonucunda tanısal isimlendirmesi yapılarak *A. baumannii* kolonileri olduğu tesbit edilmiştir (42,43). Piyasada ticari olarak satılan toz besiyeri Mueller-Hinton Broth (MHB) (HiMedia

Laboratories Pvt. Ltd. Hindistan)'dan üretici firmanın önerileri doğrultusunda steril tüp içerisinde 2 ml'lik taze sıvı besi yeri hazırlanmıştır. Çalışmada kullanılacak çoğul dirençli *A. baumannii* kolonilerinden 3–4 adet alınarak steril halka öze ile MHB sıvı besiyerine inoküle edilmiş ve vorteks yardımıyla karıştırılarak 0.5 McFarland standardında bakteri süspansiyonu elde edilmiştir (103).

Piyasada ticari olarak satılan toz besiyeri, Mueller-Hinton Agar (MHA) (Micromedia Nebotrade Kft. Macaristan)'dan üretici firmanın önerileri doğrultusunda 90 mm'lik plastik petri kaplarına 25-30 ml dökülerek 4 mm'lik besiyeri kalınlığı elde edilecek şekilde steril biçimde daha önce taze olarak hazırlanmıştır. MHA plağı, oda ısısında bekletilerek katılaştırılmış ve daha sonra sterilite, nem, pH (oda sıcaklığında pH: 7.2–7.4) kontrolleri yapılmıştır (103).

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 MHA 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 (103).

Yüzey ekimi yapılmış agar plağı üzerine piyasalardan hazır satın alınmış ve 2–8 °C saklanmış olan antibiyotik içeren ilaç diskleri CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusundaki listeye göre alevde ucu steril edilerek soğutulan penset yardımı ile yerleştirilmiştir. Diskler yerleştirilirken, plak kenarlarına yakın olmamasına ve merkezleri arasında yaklaşık 24 mm'lik aralık olmasına dikkat edilmiştir. Diskler yerleştirildikten sonra 15 dakika içerisinde kapakları alta gelecek şekilde 35±2°C'ye ayarlı etüvde 20–24 saat bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda plaklar, düzgün siyah bir zemin üzerine konularak, gün ışığında çıplak gözle görülebilen üreminin bittiği çizgi inhibisyon zonu sınırı olarak kabul edilmiş ve çapları kumpas yardımı ile ölçülmüştür. Disk difüzyon testi uygulamalarının kesinlik (tekrar edilebilirlik) ve doğruluğunu kontrol etmek için kalite kontrol referans suşu olarak *E. coli* ATCC® 25922 suşu kullanılmıştır. Sonuçlar, CLSI' in vitro duyarlılık testleri ve kalite kontrol parametrelerinin geliştirilmesi dokümanında özetlendiği şekilde yorumlanmıştır (103).

Bu dökümanda yer alan verilere göre *Acinetobacter spp.* için standardize edilmiş olan duyarlılık zonları ve minimum inhibisyon konsantrasyonları Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4. *Acinetobacter spp.* için zon çapı yorumlama standartları ve eş değer minimal inhibitör konsantrasyon sınır değerleri (104)**

ANTİBİYOTİKLER	Zon Çapı (mm)			Eşdeğer MİK Sınır Değeri (µg/ml)		
	R	I	S	R	I	S
Ampisilin/ sulbaktam	≤ 11	12–14	≥15	≥32/16	16/8	≤8/4
Piperasilin/tazobaktam	≤17	18–20	≥21	≥128/4	64/4–32/4	≤16/4
Seftazidim	≤14	15–19	≥20	≥32	16	≤8
Sefepim	≤14	15–17	≥18	≥32	16	≤8
Seftriakson	≤13	14–20	≥21	≥64	32–16	≤16
İmipenem	≤13	14–15	≥16	≥16	8	≤4
Meropenem	≤13	14–15	≥16	≥16	8	≤4
Gentamisin	≤12	13–14	≥15	≥16	8	≤4
Amikasin	≤14	15–16	≥17	≥64	32	≤16
Netilmisin	≤12	13–14	≥15	≥32	16	≤8
Tobramisin	≤12	13–14	≥15	≥16	8	≤4
Doksisiklin	≤9	10–12	≥13	≥16	8	≤4
Minosiklin	≤12	13–15	≥16	≥16	8	≤4
Siprofloksasin	≤15	16–20	≥21	≥4	2	≤1
Levofloksasin	≤13	14–16	≥17	≥8	4	≤2
Trimetoprim/sülfometaksazol	≤10	11–15	≥16	≥4/76	-	≤2/38
Sefoperazon/sulbactam	≤15	16–20	≥21	≥64	32	≤16
Tigesiklin*				≥8	4	≤2
Kolistin				≥4	-	≤2

**MİK** : Minimal inhibitör konsantrasyon

\* : Tigesiklin MİK değeri üretici firmanın E- test verilerinden alınmıştır (Wyeth Pharma,ABD).

### Hayvan Deneyi ve Pnömoni Modeli

**Ekimin hazırlanması:** Pnömoni modeli için seçilen çoğul dirençli *A. baumannii* suşu önceden boncuklu saklama solusyonu içinde -80 °C’de dondurulmuştur. Ekimin hazırlanması

için dondurucudan çıkarılan suş oda ısısında EMB agara azaltma yöntemiyle ekilerek 37°C’de etüvde bir gece boyunca bekletilmiştir. Elde edilen taze *A. baumannii* kolonilerinden 3–4 tanesi alınarak içerisinde MHB sıvı besi yeri bulunan steril tüp içerisine eklenerek üslü çoğalma aşamasına ulaşmaya kadar 37 °C’lik etüvde yaklaşık 4 saat üremeye bırakılmıştır. Elde edilen bakteri çözeltilisi içerisine  $5 \times 10^8$  cfu/ml (colony forming unit/mililitre) konsantrasyonuna denk olan 1 McFarland bulanıklığına ulaşmaya kadar steril serum fizyolojik (%0.9 NaCl) karıştırılmıştır. (90,105).

Piyasada hazır olarak satılan 1 McFarland bulanıklığına göre ayarlı kırmızı vida kapaklı kontrol tüpü (MacFarland bulanıklık tüpleri, Gül Biyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye) ve 1 McFarland ( $5 \times 10^8$  cfu/ml) derecesine göre ayarlanmış *A. baumannii* bakteri çözeltilisi Şekil 1’de görülmektedir.



**Şekil 1. 1 McFarland bulanıklığında *Acinetobacter baumannii* bakteri çözeltilisi.**

**Rat çalışması:** Çalışmada ortalama ağırlıkları 200–250 gram arasında değişen, toplam 40 adet Wistar-Albino cinsi dişi rat kullanılmıştır. Ratlar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı’ndan temin edilmiştir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.D. önerileri doğrultusunda her bir rata 1–40 arasında numara verilmiş ve bu numaralar sabit boyalı kalem ile kuyruklarına yazılmıştır. Daha sonra kırk adet rat hazır bilgisayar programı yardımıyla, randomize yöntemle rastgele sekiz adetlik beş gruba ayrılmıştır. Çalışma sonuna kadar gruplar beş ayrı kafeste  $21 \pm 1$  °C sıcaklıkta, %50–60 nemli ortamda, 12 saatlik gece ve 12 saatlik gündüz ışık periyodu altında, havası HEPA filtreleri ile

temizlenen biyolojik depo odasında izole edilmiştir (90,105). Beslenmelerinde standart rat yemi ve musluk suyu kullanılmış, hepsinin günlük temizlikleri düzenli olarak yapılmış ve yedi günlük gözlem süresinde tutulmuşlardır. Bu sürenin sonunda grupların hiçbirinde ölüm gözlenmemiştir. Tüm ratların kılları parlak ve beyazımsı, kulakları hafif pembe, oldukça hareketli ve sağlıklı görünümde oldukları gözlenmiştir. İlgili birimde görevli ve sorumlu veteriner hekim tarafından da kontrolden geçirilerek sağlıklı oldukları onaylanan hayvanlar çalışmaya alınmıştır.

**Pnömoni modeli:** Deneyimizde Olivier Mimoz ve Sophie Leotard tarafından tanımlanan cerrahi pnömoni modeli kullanılmıştır (106). Kırk adet dişi Wistar-Albino cinsi rat, randomize yöntemle sekiz adetlik beş gruba ayrılmıştır. Beş grup rat, ayrı kafeslerde, altı günlük deney süresi içerisinde bulaş riskini önlemek için havası HEPA filtreleri ile temizlenen biyolojik depo odasında ayrı noktalarda izole edilerek tutulmuşlar, 12 saatlik gece ve 12 saatlik gündüz ışık periyodu altında düzenli olarak standart rat yemi ve musluk suyu ile beslenmişlerdir. Beş günlük deney süresinde ratların her gün saat 11<sup>00</sup>'de, antibiyotik tedavisi öncesinde vücut ağırlıkları (tartı) ve rektal ısı değerleri ölçülerek kaydedilmiştir. Ağırlık ölçümünde hassas elektronik tartı (CAS SW-1, Kore), rektal ısı ölçümünde dijital elektronik derece kullanılmıştır. Günlük sağlık ve fiziksel değişiklikleri takip edilip, kayıt edilmiştir. Tüm işlemler yapılırken ratlarda stres oluşmaması için azami özen gösterilmiştir.

Birinci grup: Bu grup, deney-kontrol grubu olarak kabul edilmiş ve kuyruk numaraları randomize yöntemle 7, 12, 13, 14, 17, 25, 33 ve 38 olarak belirlenmiştir. Deney bitimine kadar bu gruba cerrahi müdahale veya antibiyotik tedavisi uygulanmamıştır. Düzenli olarak bakımı ve beslenmesi yapılmıştır. Günlük tartısı ve rektal ısısı kayıt edilmiştir. Gözleme dayalı olarak solunum, kıl-deri rengi, canlılık, hareketlilik ve diğer sağlık özellikleri incelenerek kayıt edilmiştir. Beş gün süren deney süresi sonunda (diğer grupların saat 06<sup>00</sup>'daki son antibiyotik tedavilerinden sonra) altıncı gün saat 11<sup>00</sup>'de son ölçüm ve kayıt işlemleri yapılmıştır. İntraperitoneal yolla 100 mg/kg ketamin HCL (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazin (Rompun, Bayer, Almanya) anestezi maddeleri uygulanarak genel anestezi sağlanmıştır (90,105). Genel anestezi etkisi altındaki ratların batın boşluğu açılmış, steril şartlarda intra-kardiyak olarak 10 ml'lik steril tek kullanımlık enjektörle tüm kanı alınarak ratların ölümü sağlanmıştır (90,105) (Şekil 2).

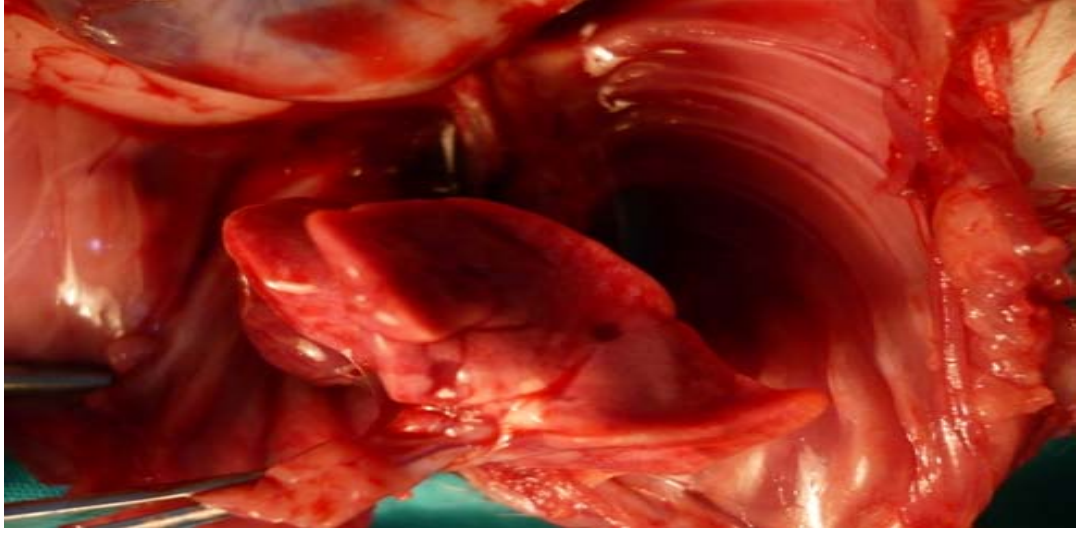


**Şekil 2. Genel anestezi uygulanan rattan, intrakardiyak yolla kan alımı.**

Her rattan alınan kardiyak kanın 3-5 ml'si otomatize sistemli pediatrik kan kültürü şişesi (BacT/ALERT PF, Biomerieux, Brezilya)'ne ekilmiş ve otomatize sistemli kan kültürü cihazı (BacT/ALERT 3D, Biomerieux, Brezilya)'nda yedi gün kadar bekletilmiştir. Geri kalan 1-2ml'lik kardiyak kan ise biyokimya tüpüne (Vacuette, Kremsmünster, Avusturya) konulmuştur. Merkez Laboratuvarı Biyokimya Bölümündeki otoanalizör (ABBOTT-Architect C8000, Chicopee, ABD)'e konulan rat serumlarında üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) testlerinin yapılmıştır. Bu testler için ABBOTT firmasına ait otoanalizör ile uyumlu kitler kullanılmıştır.

Ölen ratın göğüs boşluğu açılıp, steril olarak her iki akciğeri çıkartılmıştır. Alınan akciğer iki ayrı parçaya bölünmüştür. Bir parçası, daha önce boş ağırlığı elektronik hassas terazide (Mettler instrumente Ab CH 8606, Zürich, İsviçre) tartılarak üzerine yazılmış olan steril petri kabına (Lamtek A.Ş. İstanbul, Türkiye) konulmuştur. Toplam dolu petri ağırlığı tekrar ölçülerek, alınan akciğer parçasının gerçek ağırlığı, gram cinsinden kayıt edilmiştir. Daha sonra gram ağırlığı belirlenmiş akciğer dokusuna Merkez Laboratuvarı İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Bölümünde bakteriyolojik çalışmalar uygulanmıştır (90,105) (Şekil 3).

Deney sırasında klinik kötüleşme sonrası ölüm aşamasına girdiği gözlenen veya deney sonunda genel anestezi uygulanarak tarafımızca ölümü sağlanan gruptaki ratların tümüne aynı işlemler uygulanmıştır.



**Şekil 3. Steril şartlarda rat akciğerlerinin çıkartılması**

İkinci grup: Steril serum fizyolojik (%0.9 NaCl) kullanılarak pnömoni oluşturulmuş ve cerrahi modeli-kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Kuyruk numaraları 16, 18, 19, 20, 22, 28, 32 ve 35 olarak belirlenmiştir. Grubun vücut tartı, rektal ısı ve gözlem muayene bulguları kaydedildikten sonra ve intraperitoneal yolla 100 mg/kg ketamin HCL ve 10 mg/kg xylazin kullanılarak genel anestezi sağlanmıştır. Daha sonra ratların boyun ön-orta-alt kısmı, alkol, batikon ve tekrar alkol ile silinerek kuruması beklenmiştir. Antiseptiklerle temizlenen bölgeye steril bisturi ile yatay ekseninde 1 cm'lik deri ve deri altı dokusunu içeren kesi yapılmıştır. Cerrahi kesi sonrası, steril ince uçlu bir pens ile trakea dışındaki dokulara (ösefagus, damar, sinir, fasya, kas dokuları) zarar verilmeden her iki yana ayrılmış ve trakea ortaya çıkarılmıştır (106) (Şekil 4).



**Şekil 4. Cerrahi kesi sonrasında rat trakeasının ortaya çıkartılması.**

İçerisinde, 0.5 ml steril serum fizyolojik (%0.9 NaCl) bulunan tek kullanımlık insülin enjektör (Shandong Qiaopai Group Co. LTD, Zibo City, Shandong)'ü ile trakeası delinerek akciğer içerisine tamamı inoküle edilmiştir. Daha sonra cerrahi kesi alanı iki stür ipek ile kapatılmıştır. Serum fizyolojik (%0,9 NaCl) ile pnömoni oluşturulan ratların baş kısımları yukarıda olacak şekilde ayrı kafese konularak, anestezi maddenin etkisinin kaybolması için beklenilmiştir. Ayrıca cerrahi işlemlere bağlı komplikasyon ve ölüm riski açısından ilk 24 saat sürekli takip edilmiştir. Sağlıklı ve canlı oldukları kabul edilen ratlar, daha sonra izolasyon odasına alınarak standart rat yemi ve musluk suyu ile beslenilmiştir. Deney boyunca her gün saat 12<sup>00</sup> de yaklaşık 0.3 ml steril serum fizyolojik (%0.9 NaCl) ile tedavi edilmiş, günlük gerekli ölçüm ve gözlem takipleri yapılarak kayıt edilmiştir. Kötüleşenlere deney sırasında, sağlıklı olanlara ise deney bitiminde genel anestezi uygulanmış ve intrakardiyak kanları alınarak ratın ölümü sağlanmıştır. Birinci gruptaki organların alımına yönelik işlemler ve laboratuvar çalışmaları bu gruba da uygulanmıştır.

Üçüncü grup: Çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni kullanılarak cerrahi yöntemle pnömoni modeli oluşturulmuştur ve bakteriyel pnömoni- tedavisiz grup olarak kabul edilmiştir. Kuyruk numaraları 6, 9, 21, 26, 29, 31, 37 ve 39 olarak belirlenmiştir. Deney başlangıcında vücut tartısı, rektal ısı ve gözlem bulguları kaydedildikten sonra, aynı şekilde genel anestezi uygulanmıştır. Antiseptiklerle gerekli işlemler yapıldıktan sonra aynı biçimde boyunlarının ön-orta-alt kısmına 1 cm'lik deri ve deri altı dokusunu içeren cerrahi kesi yapılmış ve trakeası ortaya çıkarıldıktan sonra içerisinde  $5 \times 10^8$  cfu/ml çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni bulunan bakteri süspansiyonundan 0.5 ml inoküle edilmiştir (106). Kesi alanı iki stür ipek ile kapatıldı. *Acinetobacter* pnömoni modeli oluşturulan bu gruba sonrasında herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Tedavisiz gruptaki ratlar izolasyon odasında ayrı kafeste ve ayrı bölgede barındırılarak düzenli beslenme ve bakımları yapılmış, Deney boyunca ölçüm ve gözlemleri kayıt edilmiştir. Bu gruptaki son ratın doğal yollardan ölümüyle (5 tam gün) deneyin bütünü sonlandırılmıştır. İlk 48 saatlik gözlem sonrasında bazı ratların ağır ve kötü klinik tabloya girdiği gözlenmiştir. Ölüm öncesi dönem olarak kabul edilen bu dönemde, ratın dakikadaki solunum sayılarının kontrol grubuna göre çok daha yüksek (ortalama 80-90'dan 130-140'a çıktı), solunum şekillerinin ise hırıltılı ve yüzeysel olduğu, kıl renklerinin parlak beyaz-sarıdan, mat-griye, kulak derisi renginin ise açık pembeden, koyu grimsi mora dönüştüğü ve tamamıyla bitkin, hareketsiz, dış uyaranlara karşı tepkisiz olduğu saptanmıştır. Bu döneme girmiş olan ratların çok kısa sürede öldüklerinin görülmesi üzerine, deneyin uygulanabilmesi amacıyla, bu dönemdeki ratlara zaman kaybetmeden genel anestezi



uygulanarak kardiyak kanları alınmış ve ratın tarafımızca ölümü sağlanmıştır. Daha sonra ölen ratın organları belirtildiği şekilde alınarak aynı çalışmalara tabii tutulmuştur.

Dördüncü grup: Çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni modeli oluşturulduktan sonra tigesiklin tedavisinin uygulandığı, tigesiklin grubu olarak kabul edilmiştir. Kuyruk numaraları 2, 3, 8, 11, 27, 30, 34 ve 40 olarak belirlenmiştir. Deney başlangıcı ile birlikte gerekli ölçüm ve gözlem kayıtları yapılan ratlarda çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni kullanılarak cerrahi pnömoni modeli oluşturulmuştur. Antibiyotik tedavisi başlama uygunluğunu belirten çalışmalar kaynak alınarak pnömoni oluşumundan yaklaşık üç saat sonra tigesiklin tedavisi başlanmıştır (106). Tigesiklin (Tygacil 50 mg, Wyeth Europa Ltd, İngiltere)'e yönelik doz/etkinlik içerikli çok kısıtlı çalışmaların bulunması nedeniyle, Edelstein ve ark. (107)'nin belirttiği en etkili doz olan, 7.5 mg/kg/gün toplam dozu kullanılmıştır. İlaç, piyasada ticari olarak satışa sunulmuş intravenöz toz formunun, steril serum fizyolojik (%0.9 Na Cl) ile on kat sulandırılmasıyla hazırlanmış, toplam doz, günde bir kez, batin bölgesine subkutan yolla uygulanmıştır (107). Antibiyotik uygulaması beş tam gün olarak her gün saat 12<sup>oo</sup>'de gerçekleştirilmiştir. Beklemiş ilaç solüsyonlarında koyu yeşil-kahverengi görünüm saptanması üzerine taze ilaç solüsyonu uygulanmasına dikkat edilmiştir. Tedavi uygulanan ratlar diğer gruplar gibi izolasyon odasında ayrı kafeste ve ayrı bölgede barındırılmıştır. Her gün düzenli beslenme ve bakımları yapılmış, deney bitimine kadar ölçüm ve gerekli gözlemleri kayıt edilmiştir. Deney süresinde klinik olarak kötüleşerek ölüm öncesi aşamasına girenlere ve deney bitiminde sağlıklı görünümde olanlara genel anestezi uygulanmıştır. Batin boşlukları açılıp, steril şartlarda kardiyak kanları alınarak ratların ölümü sağlanmıştır. Daha sonra organları belirtildiği şekilde aynı çalışmalara tabii tutulmuştur.

Beşinci grup: Çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni modeli oluşturulduktan sonra kolistin tedavisinin uygulandığı, kolistin grubu olarak kabul edilmiştir. Kuyruk numaraları 1, 4, 5, 10, 15, 23, 24 ve 36 olarak belirlenmiştir. Deney başlangıcı ile birlikte gerekli ölçüm ve gözlem kayıtları yapıldıktan sonra çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni modeli oluşturulmuştur. Pnömoni modelinden yaklaşık üç saat sonra, colistin sodium methanesulfonate (Kolistin, C1511, Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Almanya) antibiyoterapisi 500 000 IU/kg/gün toplam dozunda, intraperitoneal olarak uygulanmıştır (90,106). Uygulanacak antibiyotik solüsyonu, etken toz madde olarak temin edilen ilacın, steril serum fizyolojik (%0.9 NaCl) ile yüz kat sulandırılmasından elde edilmiştir. Günlük toplam tedavi dozu, dört eşit parçaya (4 x 125 000 U/kg) bölünerek, saat 06<sup>oo</sup>, 12<sup>oo</sup>, 18<sup>oo</sup>, 24<sup>oo</sup>'de beş tam gün süresince uygulanmıştır. Kolistin tedavisi altındaki ratlarda izolasyon

odasında ayrı kafeste ve ayrı bölgede barındırılmıştır. Deneyin başlangıcından bitimine kadar dördüncü gruptaki aynı ölçüm ve işlemlere tabii tutulmuşlardır.

### **Bakteriyolojik Çalışmalar ve Koloni Sayımı**

Otomatize sistemli kan kültürü cihazında yedi gün kadar tutulan kan kültürü şişelerinden pozitif sinyal verenler cihazdan çıkarılarak, direk gram boyaması yapılmış ve kuyruk numaraları kayıt edilmiş, EMB ve kanlı agara azaltma yöntemiyle ekimleri yapılarak  $35\pm 2$  °C'ye ayarlı etüvde 20–24 saat bekletilmiştir. Direk bakıda gram-negatif kokobasil veya diplokok görünümünde olan ve EMB agarda üreyen kolonilerin bakteriyel identifikasyonu yapılmıştır. Oksidaz negatif, DNase negatif, katalaz pozitif, nonfermentatif, indol negatif, sitrat negatif, hareketsiz, glukozu oksitleyen, hemoliz yapmayan ve 44 °C'de üreyen bakteriler *A. baumannii* olarak adlandırılmıştır (42,43). Bakteriyel üremelerin olduğu kan kültürü şişeleri pozitif olarak kayıt edilirken, yedi gün sonunda her hangi bir üreme sinyali vermeyen kan kültürü şişeleri, negatif kabul edilmiştir. Ratların üzerindeki grup ve kuyruk numaraları yazılmıştır.

Ağırlığı gram cinsinden önceden belirlenmiş akciğer dokusu steril havan içerisine konulmuş ve içerisine 1 ml Müeller-Hinton Broth eklenerek iyice ezilmiş, homojen akciğer süspansiyonu elde edilmiştir. Her bir süspansiyona, içerdiği canlı bakteri sayısının tespit edilmesi amacıyla koloni sayım işlemi yapılmıştır (108).

Bunun için önce tüm rat gruplarından elde edilen akciğer süspansiyonları, steril uçlu otomatik pipet (Eppendorf, Hamburg, Almanya) yardımıyla sırasıyla 1/1, 1/10, 1/50, 1/100, 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/4000 oranlarında dilüsyonlar hazırlanarak seyreltilmiştir. Hiç seyreltilmemiş ve seri dilüsyonlar halinde seyreltilmiş akciğer süspansiyonlarından, otomatik pipet yardımıyla 10 µl (0.01 ml) alınarak EMB agar plak yüzeyine ekim yapılmıştır. Her bir plağa damlatılan akciğer süspansiyonu, besiyerinin tüm yüzeyine dağıtılmıştır.

Dilüsyonlardan ekim yapılan tüm EMB besiyeri plakları, 37 °C'lik etüvde 18–24 saat inkübe edilmiş, bu süre sonunda plaklarda oluşmuş koloniler sayılmıştır. Koloni sayımı yapılırken 50–300 arasında koloniye sahip plaklar dikkate alınmıştır. Bu sayıların üzerindeki ve altındaki koloni sayılarına sahip plaklar dikkate alınmamıştır.

Bir mililitrelik akciğer süspansiyonunda bulunan canlı bakteri sayısı ise, plakta bulunan koloni sayısının, o plağa ait dilüsyon oranı (1/100, 1/2000 vb) ve 100 (her bir plağa 10 mikrolitre, yani 0.01 ml süspansiyon damlatıldığı için) 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 (107,108).

### Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Deneydeki çoğul dirençli *A. Baumannii* anakökene ve antibiyotik tedavileri gören gruplardaki ratların akciğer kültürlerinde üreyen *A. baumannii* izolatlarına karşı sıvı mikrodilüsyon testi uygulanarak, MİK değerleri saptanmıştır. Testte *A. Baumannii* kökenlerine karşı tigesiklin, kolistin ve sefoperazon-sulbaktam (Sulperazon, Pfeizer A.Ş. ABD.) aktiviteleri çalışılmış ve kalite kontrol için referans suş olarak *E. coli* ATCC® 25922 kullanılmıştır. Sıvı mikrodilüsyon testi için önce antibiyotik stok çözeltileri hazırlanmıştır. Tigesiklin ve sefaperazon-sulbaktam piyasadaki ticari toz flakonlar olması ve kolistin etken toz maddesinde ayrıca potens değerinin belirtilmemesi nedeniyle her üç antibiyotiğe de yaklaşık potens testleri uygulanmış ve 600 µg/mg (mikrogram/miligram), 800 µg/mg, 1000 µg/mg potens değerleri standart suş *E. coli* ATCC® 25922 ile denenmiştir. CLSI'de belirtilen, tigesiklin için *E. coli* ATCC® 25922 MİK (0.03-0.25 µg/mL), kolistin için *E. coli* ATCC® 25922 MİK (0.25-1 µg/mL), sefoperazon için *E. coli* ATCC® 25922 MİK (0.12-0.5 µg/mL) değerlerine uyan, en uygun MİK aralıkları potensi 800 µg/mg olanda saptanmış, bu nedenle üç ilacın potensi 800 µg/mg olarak kullanılmıştır (104). Antibiyotik tozlarının gerekli miktarları CLSI'da belirtilen aşağıdaki formüllerden yararlanarak hesaplanmıştır (109).

$$\text{Ağırlık (mg)} : \frac{\text{Hacim (mL)} \times \text{Konsantrasyon (}\mu\text{g/mL)}}{\text{Potens (}\mu\text{g/mg)}}$$

$$\text{Hacim (mL)} : \frac{\text{Ağırlık (mg)} \times \text{Potens (}\mu\text{g/mg)}}{\text{Konsantrasyon (}\mu\text{g/mL)}}$$

Hassas elektronik terazi (Shimadzu Libror AEX-1206, Japonya)'deki tartı hatasını minimuma indirmek için antibiyotik ilaç stok çözelti, kullanılacak değer on katı konsantrasyonunda, yani 1280 µg/mL (mikrogram/mililitre) konsantrasyonunda hazırlanmıştır. Stok çözelti steril distile su ile tekrar on kat sulandırılarak 128 µg/mL konsantrasyonuna düşürülmüştür (109).

Bakteriyel inokulum amacıyla 18–24 saatlik agar plağında üretilen *A. baumannii* kolonilerinden alınmış ve steril on mililitrelik MHB sıvı besiyeri içeren tüp içerisine karıştırılarak ve 0.5 McFarland ( $1 \times 10^8$  cfu/mL) standardında bakteri inokulum çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti yüz kat sulandırılarak  $1 \times 10^6$  cfu/mL bakteri içermesi sağlanmıştır. Test amacıyla steril plastik yapıda, U tabanlı kuyucukları olan 96 (8x12)'lık mikropate (Bioster spa, Bastia, İtalya) kullanılmıştır. Yatay eksenindeki ilk sıraya ait on iki kuyucuktan birincisi boş bırakılarak, diğerlerinin her birine steril uçlu otomatik pipet yardımıyla, 50 µL (mikrolitre) Mueller-Hinton Broth besiyeri konulmuştur. Daha sonra ilk kuyucuğa 128 µg/mL konsantrasyonundaki antibiyotik stok çözeltisinden, 100 µL konulmuş ve bu çözeltiden 50 µL alınarak ikinci kuyucuğa aktarılmıştır. Otomatik pipet yardımıyla ikinci kuyucuktaki 50 µL antibiyotik ilaç stok çözeltisi ve 50 µL Mueller-Hinton Broth besiyeri karıştırıldıktan sonra bu kuyucuktan tekrar 50 µL alınarak üçüncü kuyucuğa aktarılmış ve bu şekilde antibiyotik stok çözeltisi seri dilüsyonlarla seyreltilmiş, en sondan bir önceki çukurcuktan alınan 50 µL'lik kısım dışarı atılarak son kuyucuğun antibiyotik madde içermemesi (pozitif kontrol) sağlanmıştır (109). Daha sonra, ilk sıradaki on iki kuyucuğun her birine,  $1 \times 10^6$  cfu/mL bakteri inokulum çözeltisinden 50 µL eklenmiştir. Bakteri inokulum çözeltisi 1:2 sulandırılmış olduğundan her kuyucukta  $5 \times 10^5$  cfu/mL yoğunluğunda olmuştur. Antibiyotik stok çözeltisi, ilk kuyucukta eşit miktardaki besi yeri karışımından sonra 64 µg/mL olmuş ve daha sonra seri dilüsyonlarla 32 µg/mL, 16 µg/mL, 8 µg/mL, 4 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL, 0.5 µg/mL, 0.25 µg/mL, 0.12 µg/mL, 0.06 µg/mL konsantrasyonlarına seyreltilmiştir.

Antibiyotik çözeltisi ve bakteri inokulum çözeltisi kanlı agara ve EMB agara ekilerek kültüre edilmiş ve böylelikle çözeltilerimizin saflık kontrolleri yapılmıştır. Pozitif ve negatif kontrol kuyucukları ayrı sırada oluşturulmuştur. Seri dilüsyon işlemleri tamamlanmış mikrodilüsyon plağının kültür sırasında kurumaması için steril plastik kapakla kapatılmıştır. Etüvde aerop koşullarda  $35 \pm 2$  °C'de 16- 20 saat süre ile bekletilen mikroorganizmaların mikrodilüsyon kuyucuklarındaki üremesini tamamen inhibe eden ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK olarak kabul edilmiştir (109).

### **İstatistiksel Yöntemler**

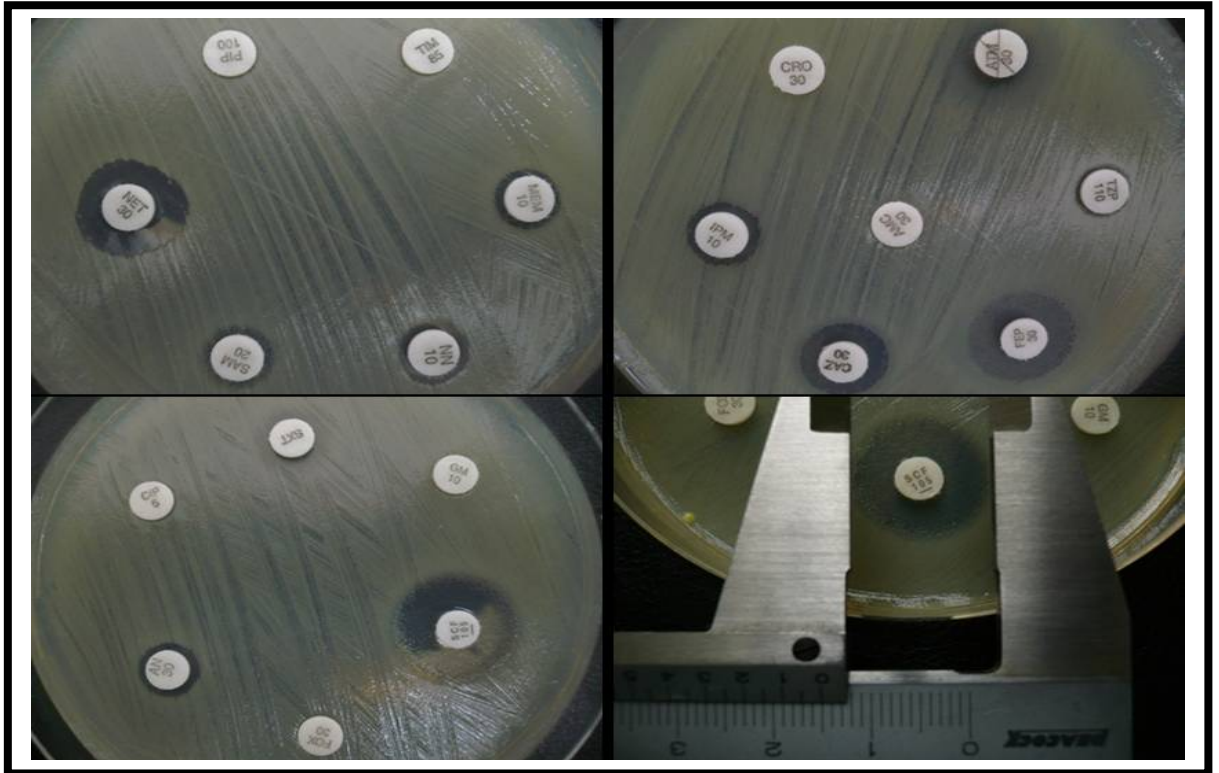
Oluşturulan pnömoni modellerinde, her iki antibiyotiğin etkinliğinin saptanması ve birbiri ile karşılaştırılması için gereken istatistiksel analizler, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Her bir rat grubunun vücut ağırlık tartısı, rektal ısı değeri, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz

değerleri ve her bir gram akciğer dokusu başına düşen koloni sayısı Logaritma 10 değerlerinin ortalama (ORT)  $\pm$  standart sapma (SD) hesaplandı ve sunuldu. Değişkenlerin (vücut ağırlık tartı farkları, rektal ısı değeri, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz) normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi, normal dağılıma uyum göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis test kullanıldı, farklılık bulunduğu gruplar arasında olduğunu saptamada Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyum gösteren değişkenlerin gruplar arasında farklılığını karşılaştırmada ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı, gruplar arasında önemli farklılık saptandığında farkın kaynağı Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Oluşturulan pnömoni modelindeki bakteri sayıları altı basamaktan fazla olduğu için, istatistiksel veriler hesaplanırken, bu sayıların logaritma 10 üzerinden değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin (kan kültürü, akciğer kültürü ve her bir grupta ratların ölme durumları) karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

$p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Statistica 7.0 (Lisans No: 31N6YUCV38) istatistiksel paket programı kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmada günümüzdeki mevcut antibiyotiklere çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni kullanılmıştır. Bu kökenin antimikrobiyal disk difüzyon testi sonuçları Şekil 5’de sunulmuştur.



**Şekil 5. Çalışmadaki çoğul dirençli *A. baumannii*'ye ait disk difüzyon testi.**

**NET:** Netilmisin, **PIP:** Piperasilin, **TİM:** Tikarsilin/klavulanik asit, **MEM:** Meropenem, **NN:** Tobramisin, **SAM:** Ampisilin/sulbaktam, **CRO:** Seftriakson, **ATM:** Aztreonam, **TZP:** Piperasilin/tazobaktam, **FEP:** Sefepim, **CAZ:** Seftazidim, **IPM:** İmipenem, **AMC:** Amoksisilin/klavulanik asit, **CİP:** Siprofloksasin, **SXT:** Trimetoprim/sulfometaksazol, **GM:** Gentamisin, **SCF:** Sefoperazon/sulbaktam, **FOX:** Sefoksitin, **AN:** Amikasin.

Antimikrobiyal disk difüzyon testinde yer alan antibiyotiklerin milimetre (mm) cinsinden zon çapları, kumpas yardımıyla ölçülerek, sonuçlar CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) verilerine göre yorumlanmıştır. Buna göre kullanılan *A. baumannii* kökeninin tüm antibiyotiklere karşı dirençli olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

**Tablo 5. Çoğul dirençli *A. baumannii* kökenine karşı antibiyotiklerin disk difüzyon testi ile saptanan zon çapları ve antibiyogram sonuçları**

<b>Antibiyotikler</b>	<b>Zon çapları / Duyarlılık sonuçları</b>
Ampisilin/sulbaktam	9 mm / Dirençli
Amikasin	9 mm / Dirençli
Tobramisin	9 mm / Dirençli
Netilmisin	12 mm / Dirençli
Gentamisin	0 mm / Dirençli
Aztreonam	8 mm / Dirençli
Tikarsilin/klavulanik asit	8 mm / Dirençli
Piperasilin	8 mm / Dirençli
Piperasilin/tazobaktam	8 mm / Dirençli
Sefoperazon/sulbaktam	15 mm / Dirençli
Seftriakson	0 mm / Dirençli
Seftazidim	10 mm / Dirençli
Sefepim	12 mm / Dirençli
Sefoksitin	0 mm / Dirençli
İmipenem	9 mm / Dirençli
Meropenem	9 mm / Dirençli
Amoksisilin/ klavulanik asit	0 mm / Dirençli
Trimetoprim/sulfometaksazol	0 mm / Dirençli
Siprofloksasin	0 mm / Dirençli

Ayrıca bu kökene ve antibiyotik alan grupların akciğer kültürlerinde üreyen çoğul dirençli *A. baumannii* kökenlerine karşı tigesiklin, kolistin ve sefoperazon/sulbaktam'ın etkinliklerini değerlendirmek için, referans suş *E. coli* ATCC® 25922 kullanılarak sıvı

mikrodilüsyon testi uygulanmıştır. Test sonucunda ana köken olan çoğul dirençli *A. baumannii*'nin MİK değerleri, sefoperazon/sulbaktam için >64 µg/ml, kolistin için 0.25 µg/ml, tigesiklin için 0.5 µg/ml olarak saptanmıştır. Dolayısıyla ana köken sefoperazon/sulbaktam için dirençli, kolistin ve tigesiklin için duyarlı olarak bulunmuş, ayrıca kolistin ve tigesiklin tedavileri sonucunda yeni direnç gelişmediği görülmüştür (Tablo 6).

**Tablo 6. Sıvı mikrodilüsyon test yöntemiyle saptanan minimum inhibitör konsantrasyon (µg/ml) değerleri**

Bakteri ismi	Grup/kuyruk no	Sefoperazon/sulbaktam (MİK)	Kolistin (MİK)	Tigesiklin (MİK)
<i>E. coli</i>	ATCC® 25922	0.5	0.5	0.25
<i>A. baumannii</i>	Ana köken	>64	0.25	0.5
<i>A. baumannii</i>	4/11	>64	0.25	0.5
<i>A. baumannii</i>	4/3	>64	0.12	0.5
<i>A. baumannii</i>	5/4	>64	0.12	0.5
<i>A. baumannii</i>	5/5	>64	0.25	0.5
<i>A. baumannii</i>	5/10	>64	0.12	0.5

**MİK:** Minimum İnhibitör Konsantrasyon

Antibiogram testleri sonrası deney aşamasında ratlar 1'den 40'a kadar numaralandırılmış ve hazır bilgisayar programı kullanılarak, randomize yöntemle her grupta 8 rat olacak şekilde toplam 5 grup oluşturulmuştur. Birinci grup, deney kontrol grubu olarak kabul edilirken, diğer dört grupta cerrahi yöntemle pnömoni modeli oluşturulmuştur. Cerrahi yöntemin kontrolü olarak kabul edilen ikinci grupta steril serum fizyolojik ile pnömoni modeli oluşturulurken, üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplarda çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni kullanılmıştır. Daha sonra bakteriyel pnömonili gruplardan, üçüncü grupta herhangi bir antibiyotik tedavisi uygulanmaz iken, dördüncü gruba tigesiklin, beşinci gruba ise kolistin tedavileri uygulanarak, ilaçların klinik etkinlikleri ve olası yan etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda yer alan ratların, günlük vücut tartıları (gr) ve rektal ısı (°C) değerleri Tablo 7'de, kan ve akciğer kültür sonuçları, her bir gram akciğer başına üreyen koloni sayıları ve koloni sayılarının logaritma 10 cinsinden değerleri, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) sonuçları ise Tablo 8' de sunulmuştur.



**Tablo 7. Ratların günlük vücut tartı (gr) ve rektal ısı (°C)değişimleri**

RAT No	19.03.2008		20.03.2008		21.03.2008		22.03.2008		23.03.2008		24.03.2008	
	TARTI (gr)	ISI (°C)	TARTI (gr)	ISI (°C)	TARTI (gr)	ISI (°C)	TARTI (gr)	ISI (°C)	TARTI (gr)	ISI (°C)	TARTI (gr)	ISI (°C)
<b>Grup 1</b>												
<b>33</b>	225.0	36.2	227.0	35.9	227.0	36.4	228.0	36.1	230.0	36.0	231.0	36.4
<b>14</b>	209.0	36.0	208.0	36.5	211.0	36.1	213.0	36.4	211.0	36.5	213.0	36.0
<b>12</b>	222.0	35.9	220.0	36.1	222.0	36.5	223.0	36.2	225.0	36.1	226.0	36.2
<b>13</b>	213.0	36.2	215.0	36.1	216.0	36.4	219.0	36.1	218.0	35.9	220.0	36.4
<b>17</b>	231.0	35.8	233.0	36.6	232.0	36.2	233.0	37.0	235.0	37.1	236.0	36.6
<b>38</b>	221.0	36.6	223.0	36.7	225.0	36.1	228.0	36.6	227.0	35.8	229.0	36.2
<b>7</b>	241.0	36.1	239.0	36.4	242.0	36.2	243.0	36.6	244.0	37.0	245.0	36.7
<b>25</b>	204.0	35.8	205.0	36.4	207.0	36.1	208.0	37.0	210.0	36.1	211.0	36.6
<b>Grup 2</b>												
<b>22</b>	209.0	36.1	205.0	36.6	204.0	35.9	206.0	36.2	208.0	36.0	211.0	36.5
<b>35</b>	219.0	36.2	217.0	36.2	218.0	36.0	222.0	36.2	218.0	36.4	225.0	36.2
<b>18</b>	238.0	35.8	233.0	36.2	227.0	36.7	233.0	37.1	232.0	36.4	239.0	36.6
<b>20</b>	222.0	35.9	220.0	36.0	216.0	36.4	219.0	36.7	220.0	36.2	224.0	36.4
<b>32</b>	205.0	36.1	205.0	35.9	203.0	36.1	205.0	35.8	206.0	36.0	208.0	36.1
<b>16</b>	209.0	36.7	207.0	36.8	204.0	37.8	202.0	37.5	205.0	36.8	208.0	36.9
<b>19</b>	207.0	36.2	209.0	36.4	209.0	36.2	208.0	36.3	212.0	35.9	214.0	36.6
<b>28</b>	214.0	36.1	215.0	36.1	220.0	36.4	221.0	36.4	218.0	36.0	219.0	36.6
<b>Grup 3</b>												
<b>39</b>	215.0	36.6	207.0	37.9	201.0	37.8	EX					
<b>29</b>	227.0	36.2	223.0	37.5	221.0	37.7	222.0	37.2	218.0	37.6	219.0	37.9 EX
<b>21</b>	209.0	36.3	211.0	37.1	212.0	37.6	209.0	37.9	210.0	37.7	EX	
<b>26</b>	221.0	35.9	223.0	35.7	206.0	37.7	EX					
<b>6</b>	215.0	36.1	211.0	37.8	223.0	37.9	EX					
<b>31</b>	239.0	35.9	236.0	36.2	229.0	37.5	231.0	37.3	230.0	37.7	232.0	38.0 EX
<b>9</b>	216.0	36.2	212.0	35.7	209.0	37.4	EX					
<b>37</b>	209.0	35.8	208.0	37.4	212.0	37.9	213.0	37.8	207.0	37.8	EX	
<b>Grup 4</b>												
<b>8</b>	225.0	35.7	228.0	35.6	230.0	36.1	235.0	35.9	240.0	36.2	242.0	35.7
<b>2</b>	203.0	36.0	206.0	35.9	206.0	35.7	211.0	36.4	209.0	35.7	213.0	35.9
<b>3</b>	207.0	36.2	209.0	35.4	206.0	35.8	211.0	36.4	209.0	35.7	213.0	35.9
<b>40</b>	236.0	35.9	239.0	36.1	237.0	36.0	241.0	35.9	243.0	36.1	244.0	36.4
<b>30</b>	218.0	36.1	216.0	36.2	215.0	35.9	217.0	36.2	218.0	35.7	219.0	36.1
<b>27</b>	240.0	35.9	236.0	35.6	237.0	36.4	239.0	36.6	243.0	36.7	244.0	35.9
<b>11</b>	201.0	36.4	200.0	36.2	205.0	35.7	206.0	35.8	208.0	36.2	207.0	35.7
<b>34</b>	226.0	35.8	227.0	36.2	229.0	35.8	233.0	36.6	236.0	37.0	234.0	36.4
<b>Grup 5</b>												
<b>36</b>	210.0	35.8	213.0	36.4	211.0	36.1	214.0	35.8	212.0	37.0	215.0	37.1
<b>23</b>	231.0	36.4	228.0	35.4	225.0	35.7	221.0	35.1	EX			
<b>5</b>	218.0	36.2	218.0	37.4	214.0	36.9	213.0	38.0	211.0	37.8	215.0	37.7
<b>10</b>	228.0	35.3	229.0	36.6	227.0	37.2	227.0	37.3	231.0	35.7	230.0	37.2
<b>24</b>	207.0	36.4	208.0	36.2	213.0	37.9	215.0	35.6	214.0	37.8	216.0	37.4
<b>1</b>	209.0	35.8	211.0	37.8	212.0	37.9	214.0	37.3	215.0	37.1	217.0	37.8
<b>15</b>	213.0	35.7	216.0	37.3	217.0	37.1	218.0	38.1	219.0	38.2	222.0	38.1
<b>4</b>	245.0	36.6	244.0	36.3	247.0	37.2	249.0	37.8	250.0	37.6	249.0	37.7

EX: Ölüm

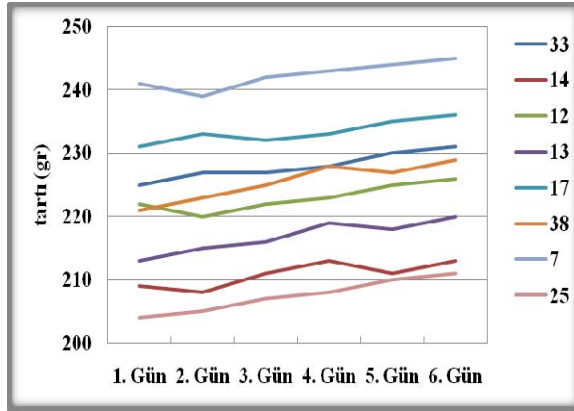
**Tablo 8. Rattların, kan kültürü, akciğer kültürü ve kan biyokimya sonuçları**

RAT No	KAN KÜLTÜRÜ	AKCIĞER KÜLTÜRÜ	CFU/gr	CFU/gr-Log <sub>10</sub>	TESTLER			
					ALT (UL)	AST (U/L)	ÜRE (mg/dL)	KREATİNİN (mg/dl)
<b>Grup 1</b>								
33	Negatif	Negatif	0.0	0	38	141	39	0.49
14	Negatif	Negatif	0.0	0	52	122	62	0.58
12	Negatif	Negatif	0.0	0	42	114	51	0.47
13	Negatif	Negatif	0.0	0	118	362	52	0.57
17	Negatif	Negatif	0.0	0	55	233	56	0.50
38	Negatif	Negatif	0.0	0	49	109	64	0.60
7	Negatif	Negatif	0.0	0	62	233	52	0.49
25	Negatif	Negatif	0.0	0	65	159	41	0.50
<b>Grup 2</b>								
22	Negatif	Negatif	0.0	0	57	150	33	0.49
35	Negatif	Negatif	0.0	0	47	147	35	0.52
18	Negatif	Negatif	0.0	0	60	151	41	0.52
20	Negatif	Negatif	0.0	0	48	130	50	0.49
32	Negatif	Negatif	0.0	0	37	130	36	0.45
16	Negatif	Negatif	0.0	0	33	286	33	0.49
19	Negatif	Negatif	0.0	0	42	205	35	0.46
28	Negatif	Negatif	0.0	0	43	133	39	0.53
<b>Grup 3</b>								
39	Pozitif	Pozitif	25057915.0	7.39	44	479	75	0.62
29	Pozitif	Pozitif	3921568.0	6.59	1066	3453	114	1.45
21	Pozitif	Pozitif	19221967.9	7.28	47	187	37	0.55
26	Pozitif	Pozitif	20760626.3	7.31	147	1453	165	1.23
6	Pozitif	Pozitif	24479638.0	7.38	124	884	209	2.24
31	Pozitif	Pozitif	25659574.4	7.40	271	844	46	0.65
9	Pozitif	Pozitif	27326732.6	7.43	67	479	137	1.13
37	Pozitif	Pozitif	17022222.2	7.23	43	347	125	0.67
<b>Grup 4</b>								
8	Negatif	Negatif	0.0	0.00	48	137	44	0.46
2	Negatif	Negatif	0.0	0.00	68	153	54	0.48
3	Negatif	Pozitif	46.4	2.66	60	151	39	0.49
40	Negatif	Negatif	0.0	0.00	53	224	49	0.47
30	Negatif	Negatif	0.0	0.00	40	154	49	0.45
27	Negatif	Negatif	0.0	0.00	62	200	51	0.47
11	Negatif	Pozitif	56.9	2.75	32	120	39	0.44
34	Negatif	Negatif	0.0	0.00	44	115	35	0.40
<b>Grup 5</b>								
36	Negatif	Negatif	0.0	0.00	30	157	44	0.55
23	Negatif	Negatif	0.0	0.00	53	260	369	5.58
5	Negatif	Pozitif	3056.7	3.48	36	187	49	0.52
10	Negatif	Pozitif	616033.7	5.78	38	142	43	0.51
24	Negatif	Negatif	0.0	0.00	47	181	49	0.52
1	Negatif	Negatif	0.0	0.00	25	120	47	0.55
15	Negatif	Negatif	0.0	0.00	41	161	34	0.47
4	Negatif	Pozitif	6896.5	3.83	21	162	73	0.70

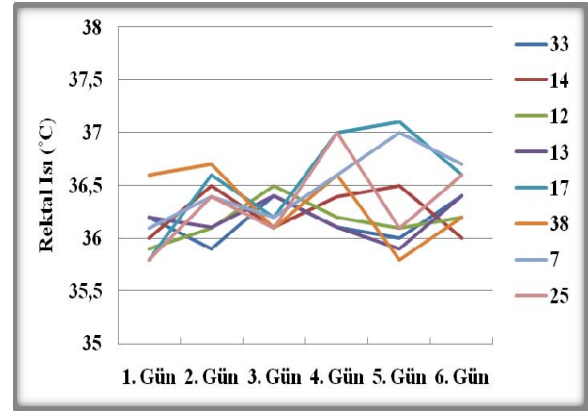
CFU/gr : Her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısı, CFU/gr-Log<sub>10</sub> : Her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değeri, ALT : Alanin aminotransferaz, AST : Aspartat aminotransferaz.

Çalışma gruplarındaki ratların gram cinsinden (gr) günlük tartıları ve rektal ısıları (°C) grafiksel olarak değerlendirilmiştir. Grafiklerin sağ tarafında ayrı renklerle belirtilen rakamlar randomize yöntemle rastgele olarak gruplara dağıtılan ratların kuyruk numaralarını göstermektedir.

Gruplara göre grafikler değerlendirildiğinde; hiç bir cerrahi işlem ve antibiyotik tedavisinin uygulanmadığı deney-kontrol grubu olarak adlandırılan Grup 1'deki ratların vücut tartılarının, günlük beslenmelerine bağlı olarak düzenli biçimde arttığı görülmüştür. Yine aynı gruba ait ratların günlük rektal ısı derecelerinin normal aralıklarda (35.5-37 °C) seyrettiği görülmüştür (Şekil 6 ve Şekil 7).

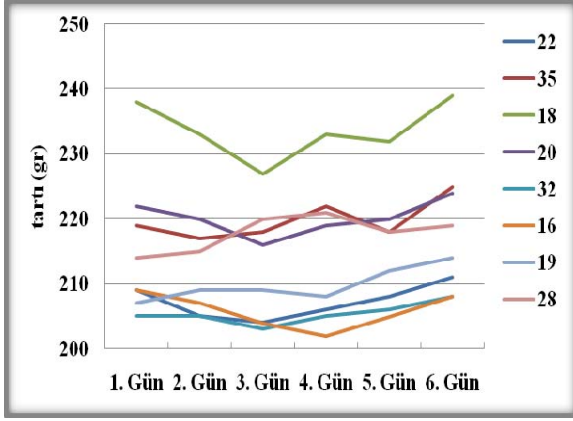


Şekil 6. Grup 1, vücut tartı (gr) değerleri

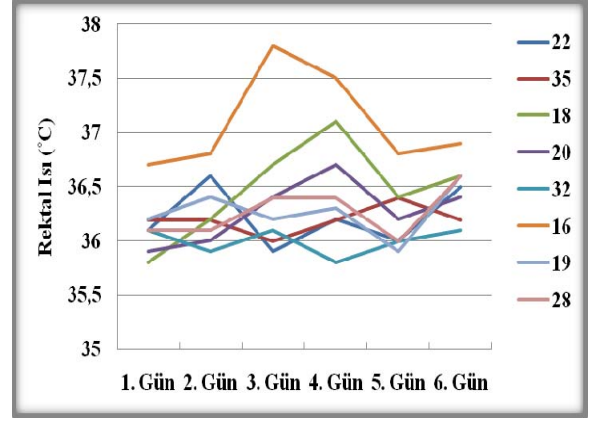


Şekil 7. Grup 1, rektal ısı (°C) değerleri

Steril serum fizyolojik ile pnömoni modeli oluşturulan ve cerrahi pnömoni modeli-kontrol grubu olarak adlandırılan Grup 2'deki ratların vücut tartılarının, cerrahi kesi ve strese bağlı olarak önce hafif azaldığı daha sonra iyileşmeyle birlikte düzenli biçimde yeniden arttığı görülmüştür. Yine aynı gruptaki ratların günlük rektal ısı dereceleri, cerrahi kesi ve inflamasyona bağlı olarak önce hafif yükseldiği daha sonra boyundaki yara dokusunun iyileşmesiyle birlikte tekrar normal aralıklara döndüğü (35.5-37 °C) görülmüştür. Grafikteki 16 numaralı ratta, cerrahi kesi, stres ve inflamasyona bağlı ateş yüksekliği daha fazla görülse de, başlangıçtaki vücut ateşine göre yükselme farkının grup içindeki diğer ratlarla benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca steril serum fizyolojik ile oluşturulan cerrahi pnömoni modelinde, cerrahi işlemlere bağlı ölümlerin görülmemesi ve kilo ve ısı kontrollerinin işlem sonrası kısa sürede yeniden kazanılması nedeniyle seçilen bu modelin deney mortalitesi açısından ciddi bir risk faktörü oluşturmadığı kabul edilmiştir (Şekil 8 ve Şekil 9).

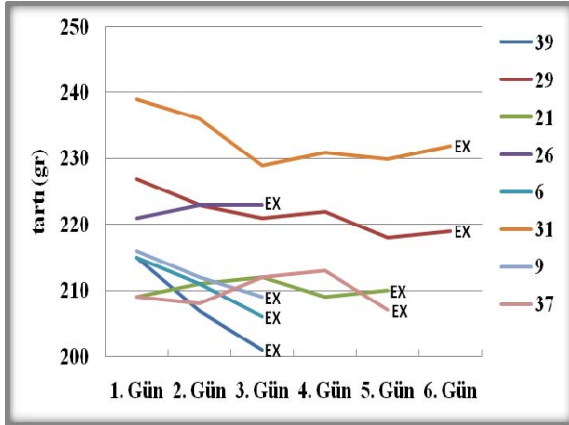


Şekil 8. Grup 2, vücut tartı (gr) değerleri

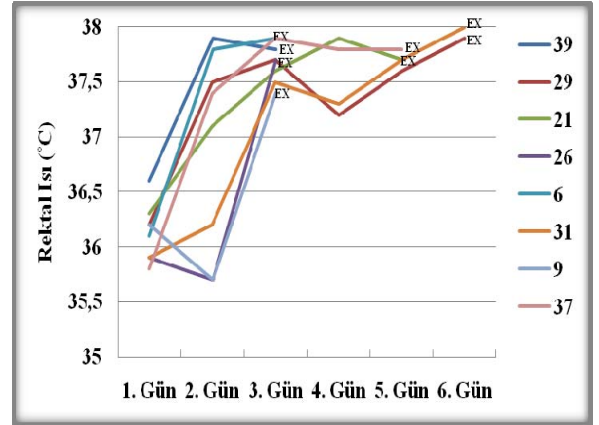


Şekil 9. Grup 2, rektal ısı (°C) değerleri

Çoğul dirençli *A. baumannii* ile pnömoni modeli oluşturulan ve bakteriyel pnömoni tedavisiz grup olarak adlandırılan, Grup 3'teki ratların tamamında vücut tartıları, cerrahi kesi, stres ve bakteriyel sepsise bağlı olarak azalmış ve daha sonra beşinci günün bitiminde tümü ölmüştür. Yine aynı gruptaki ratların günlük rektal ısı derecelerinin, belirtilen etkenlere bağlı olarak kontrolsüz biçimde yüksek (37.5-38 °C) değerlere ulaştığı görülmüştür. Dolayısıyla pnömoni sepsisine bağlı klinik ağırlaşma ve mortalite oranları en yüksek bu grupta saptanmıştır ( Şekil 10 ve Şekil 11).



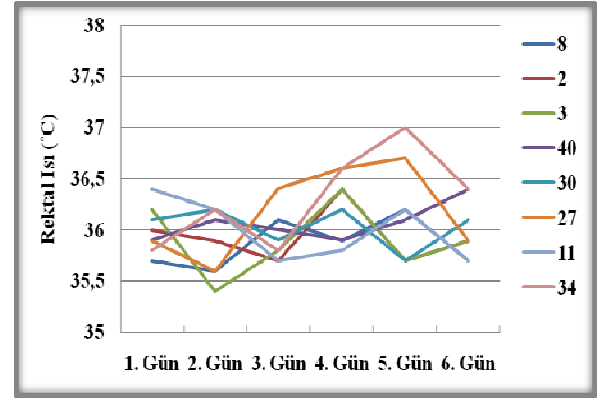
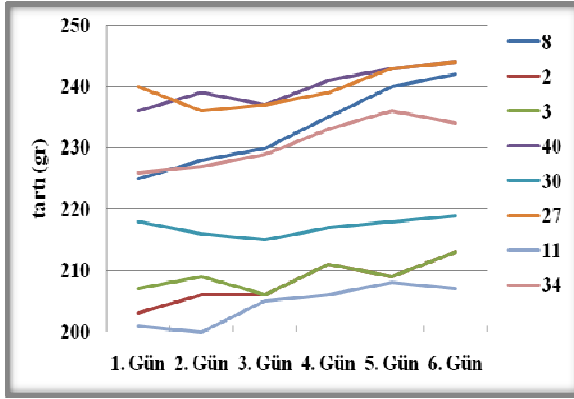
Şekil 10. Grup 3, vücut tartı (gr) değerleri



Şekil 11. Grup 3, rektal ısı (°C) değerleri

Çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonisi oluşturulduktan sonra tigesiklin tedavisinin uygulandığı, tigesiklin grubu olarak adlandırılan, Grup 4'deki ratların vücut tartılarının, cerrahi kesi, stres ve enfeksiyona rağmen arttığı görülmüştür. Yine aynı gruptaki ratların günlük rektal ısı derecelerinin, belirtilen risk faktörlerine rağmen normal sınırlarda olduğu (35.5-37 °C) görülmüştür. Dolayısıyla tigesiklin tedavisinin, çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonisine karşı etkin bir başarı elde ettiği düşüncesine varılmıştır. Ancak ratların günlük

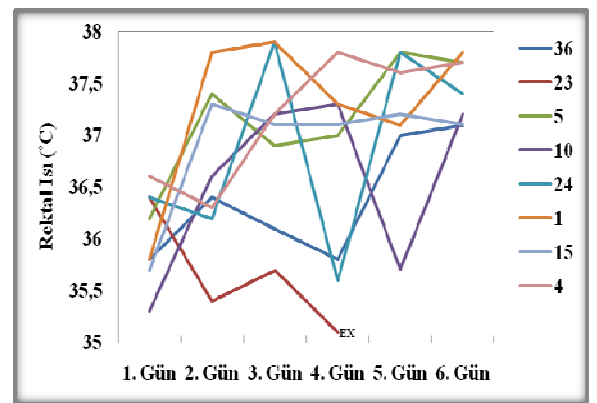
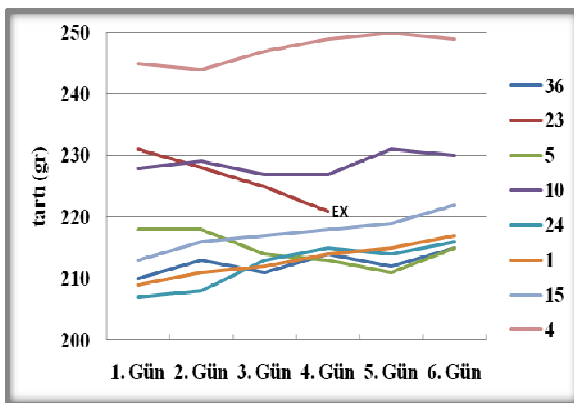
vücut tartılarının ölçümü sırasında yakın zamanda yedikleri gıda miktarının ve barsaklarında bulunan dışkı miktarının sonuçları azda olsa etkilediği her zaman akılda tutulmalıdır (Şekil 12 ve Şekil 13).



Şekil 12. Grup 4, vücut tartı (gr) değerleri

Şekil 13. Grup 4, rektal ısı (°C) değerleri

Çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonisine karşı kolistin tedavisinin uygulandığı, kolistin grubu olarak adlandırılan Grup 5'deki ratların vücut tartıları (23 numaralı rat dışında), belirtilen risk faktörlerine rağmen arttığı görülmüştür. Ancak aynı gruptaki ratların günlük rektal ısı dereceleri, bazılarında düzensiz biçimde yüksek sınırlarda (35-38 °C) seyretmiştir. Dolayısı ile tigesikline göre bu gruptaki ateş kontrolünün istenen biçimde sağlanamadığı görülmüştür (Şekil 14 ve Şekil 15).



Şekil 14. Grup 5, vücut tartı (gr) değerleri

Şekil 15. Grup 5, rektal ısı (°C) değerleri

Çalışmamızda yer alan ratların günlük vücut tartısı ve rektal ısı dereceleri grafiksel yöntem dışında, istatistiksel olarak da karşılaştırılmıştır. Fakat araştırmamızda kullanılan ratların başlangıç tartılarının eşit olmaması sebebiyle, istatistiksel karşılaştırma hesapları,

ratların deney başlangıcından deney bitişine kadar oluşan tartı farklarına yönelik yapılmıştır. Bu amaçla gruplara göre ratların gram cinsinden tartı farkları önce Kruskal Wallis test ile karşılaştırılmış, istatistiksel düzeyde fark bulunduğu ise farkın kaynağı Bonferroni düzeltilmiş Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Çalışmamıza yönelik yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplara göre ratların tartı farkları arasında anlamlı düzeyde farklılık vardır ( $p<0.001$ ). Bu farkın kaynağı, bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruptaki (Grup 3) ratların diğer gruplara göre önemli bir biçimde tartı kaybetmesidir.

Bunun dışında tartı artışının saptandığı tigesiklin (Grup 4) ve kolistin (Grup 5) grubu kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve tigesiklin grubundaki kilo artışı kolistin grubundan daha yüksek saptanmasına rağmen, her iki grubun kilo artışları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.005$ ). Araştırmada yer alan ratların gruplara göre gram cinsinden tartı farkları Tablo 9’ da sunulmuştur.

**Tablo 9. Gruplara göre ratların ortalama tartı farkları**

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5	p*
<b>Tartı farkı (gr)</b>	5.63±1.60	3.13±2.70	-5.50±5.42	7.50±4.72	3.00±6.63	$p<0.001$

\* Kruskal Wallis test.

Gruplarda yer alan ratların santigrat ( $^{\circ}\text{C}$ ) cinsinden rektal ısı değerleri önce tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmış, istatistiksel düzeyde fark bulunduğu farkın kaynağı Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile araştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda grupların rektal ısı değerleri arasında istatistiksel düzeyde önemli farklılık vardır ( $p<0.001$ ). Bu fark, bakteriyel pnömonili-tedavisiz grup (Grup 3) ve kolistin tedavili gruptaki (Grup 5) ratların rektal ısı değerlerinin, diğer gruplardan daha yüksek saptanmasından kaynaklanmıştır.

Ayrıca bakteriyel pnömonili tedavisiz grupta (Grup 3) rektal ısı değerleri en yüksek, tigesiklin grubunda ise en düşük bulunmuştur. Fakat saptanan bu düşüklük deney-kontrol grubu (Grup 1) ile benzer olması nedeniyle hipotermik olarak kabul edilmemiştir.

Çalışmamızı etkileyebilecek önemli bir risk faktörü olan ilaç ateşine karşı tigesiklin ve kolistin daha önce test ratları üzerinde denenmiş ve ilaç ateşi oluşturmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak tigesiklin grubunda infeksiyon ateşi daha güçlü kontrol altına alınırken kolistin grubunda bu başarı tam olarak sağlanamamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10. Gruplara göre ratların günlük ortalama rektal ısı değerleri (°C)**

	<b>GRUP 1</b>	<b>GRUP 2</b>	<b>GRUP 3</b>	<b>GRUP 4</b>	<b>GRUP 5</b>	<b>p*</b>
<b>Isı (°C)</b>	36.31±0.33	36.34±0.41	37.13±0.80	36.03±0.32	36.88±0.88	p<0.001

\* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA).

Çalışılan ilaçların mortalite üzerindeki etkilerini araştırmak için, gruplardaki ratların ölüm sayıları ve yüzde değerleri Ki-kare test ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruptaki (Grup 3) ratların tamamında ölüm görülmüş. Buna karşın kolistin grubunda (Grup 5) yalnızca bir ölüm (23 numaralı rat), tigesiklin grubunda (Grup 4) ise hiç ölüm görülmemiştir (p<0.001). Dolayısıyla tigesiklin ve kolistin tedavilerinin, çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonisine bağlı yüksek mortalite oranlarını etkin biçimde azalttıkları saptanmıştır (Tablo 11).

**Tablo 11. Gruplara göre ratlarda saptanan ölüm sayıları ve yüzde değerleri**

	<b>RAT SAYISI (n)</b>	<b>CANLI n (%)</b>	<b>ÖLEN n (%)</b>
<b>GRUP 1</b>	8	8 (%100)	0 (0)
<b>GRUP 2</b>	8	8 (%100)	0 (0)
<b>GRUP 3</b>	8	0 (% 0)	8 (%100)
<b>GRUP 4</b>	8	8 (%100)	0 (% 0)
<b>GRUP 5</b>	8	7 (%87.5)	1 (%12.5)
<b>TOPLAM</b>	40	31 (%77.5)	9 (%22.5)

Ki-kare test

Çalışılan antibiyotiklerin kandaki bakteri üzerine etkilerini araştırmak için gruplardaki ratların kan kültürü sonuçları Ki-kare test ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruba (Grup 3) ait sekiz kan kültürünün tamamında çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni üremiştir. Buna karşı tedavi etkinlikleri araştırılan tigesiklin grubu (Grup 4), kolistin grubu (Grup 5) ve diğer grupların hiçbirinde kan kültürü pozitiflikleri saptanmamıştır (p<0.001). Dolayısıyla tigesiklin ve kolistin tedavileri çoğul dirençli *A. baumannii* bakteremisine karşı etkin ve benzer başarı elde etmiştir (Tablo 12).

**Tablo 12. Gruplara göre ratlarda uygulanan kan kültürü sonuçları**

	<b>TOPLAM (n)</b>	<b>NEGATİF n (%)</b>	<b>POZİTİF n (%)</b>
<b>GRUP 1</b>	8	8 (%100)	0 (%0)
<b>GRUP 2</b>	8	8 (%100)	0 (% 0)
<b>GRUP 3</b>	8	0 (% 0)	8 (%100)
<b>GRUP 4</b>	8	8 (%100)	0 (% 0)
<b>GRUP 5</b>	8	8 (%100)	0 (% 0)
<b>TOPLAM</b>	40	31 (%80)	9 (%20)

Ki-kare test

Tigesiklin ve kolistin akciğer dokusundaki aktivitelerini araştırmak için gruplara ait akciğer kültürü sonuçları Ki-kare test ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda; bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruba (Grup 3) ait sekiz akciğer kültürünün tamamında çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni üremiş, buna karşın tigesiklin grubunda (Grup 4) sekiz akciğer kültürünün ikisinde, kolistin grubunda (Grup 5) ise sekiz akciğer kültürünün yalnızca üçünde üreme saptanmıştır ( $p<0.001$ ). *A. baumannii* üremesinin görüldüğü kültür sonuçları pozitif olarak yorumlanmıştır (Tablo 13).

**Tablo 13. Gruplara göre ratların akciğer doku kültürü sonuçları**

	<b>TOPLAM (n)</b>	<b>NEGATİF n (%)</b>	<b>POZİTİF n (%)</b>
<b>GRUP 1</b>	8	8 (%100)	0 (% 0)
<b>GRUP 2</b>	8	8 (%100)	0 (% 0)
<b>GRUP 3</b>	8	0 (% 0)	8 (%100)
<b>GRUP 4</b>	8	6 (%75)	2 (%25)
<b>GRUP 5</b>	8	5 (%62.5)	3 (%37.5)
<b>TOPLAM</b>	40	27 (%67.5)	9 (%20)

Ki-kare test



Akciğer dokusundaki çoğul dirençli *A. baumannii* kökenine karşı tigesiklin ve kolistin antibiyotiklerinin etkinlikleri karşılaştırıldığında, her bir gram akciğer kültürü başına düşen koloni sayısı en fazla bakteriyel pnömonili-tedavisiz grupta (Grup 3) saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Buna karşı tigesiklin (Grup 4) ve kolistin (Grup 5) gruplarında akciğer dokusundaki bakteriyel koloni sayıları etkin bir şekilde azalmıştır (Tablo 14).

**Tablo 14. Ratların her bir gram akciğer kültürü başına düşen ortalama koloni sayıları**

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5	p*
<b>Koloni Sayısı</b>	0.00±0.00	0.00±0.00	20431281±7544538.7	12.91±24.07	78248.36±217312.14	<0.001

\* Kruskal Wallis test

Koloni sayılarındaki rakamların fazlalığı nedeniyle istatistiksel hesaplamalar, her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısının logaritma-10 cinsinden (cfu/gr-log<sub>10</sub>) değerine göre yapılmıştır. Test edilen ilacın aktivite başarısı ise, bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruptaki (Grup 3) koloni sayısını, en az 1 cfu/gr-log<sub>10</sub> düzeyinde azaltması olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen, gruplara göre cfu/gr-log<sub>10</sub> değerlerin normal dağılıma uygunluğu, tek örneklem Kolmogorov-Simirnov test ile incelenmiş ve verilerin normal dağılıma uygun olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). Daha sonra gruplardaki farkı belirlemek için cfu/gr-log<sub>10</sub> değerleri Kruskal Wallis test ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerin sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Bu farkın kaynağı; bakteriyel pnömonili-tedavisiz grupta (Grup 3) üreyen cfu/gr-log<sub>10</sub> miktarı, diğer tüm gruplardan fazla olmasıdır (7.25±0.27 cfu/gr-log<sub>10</sub>).

Buna karşı kolistin (Grup 5) ve tigesiklin (Grup 4) gruplarına ait akciğer kültürlerinde üreyen koloni sayılarının, bakteriyel pnömonili-tedavisiz (Grup 3) gruba göre belirgin oranda azaldığı görülmüştür (1.64±2.35 cfu/gr-log<sub>10</sub> ve 0.68±1.25 cfu/gr-log<sub>10</sub>).

Her iki antibiyotiğin birbirine göre etkinlikleri karşılaştırıldığında, tigesiklin tedavisinin sonucundaki akciğer dokusuna ait koloni sayılarının azalmasına bağlı bakteriyel temizlenme, kolistin tedavisinden daha fazla bulunmuş, ancak sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15. Gruplara göre her bir gram akciğer kültürü başına düşen ortalama koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>GRUP 1</b>	<b>GRUP 2</b>	<b>GRUP 3</b>	<b>GRUP 4</b>	<b>GRUP 5</b>	<b>p*</b>
<b>cfu/gr-log<sub>10</sub></b>	0.00±0.00	0.00±0.00	7.25±0.27	0.68±1.25	1.64±2.35	<0.001

**cfu/gr-log<sub>10</sub>**: Her bir gram akciğer kültürü başına düşen koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değeri.

\* Kruskal Wallis test.

Tigesiklin ve kolistin tedavilerinin karaciğer ve böbrekler üzerinde olası yan etkilerini araştırmak için gruplardaki ratların biyokimyasal üre, kreatinin, ALT ve AST değerlerinin normal dağılıma uygunluğu, tek örneklem Kolmogorov-Smirnov test ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki fark ise Kruskal Wallis test ile karşılaştırılmıştır. Analizlerin sonucunda grupların üre, kreatinin, ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; p= 0.059, p= 0.262, p= 0.102). Ancak kolistin grubundaki 23 numaralı ratın ölüm nedeni, grup içerisindekilere göre çok daha yüksek üre ve kreatinin değerlerine sahip olması,, alttaki bir böbrek rahatsızlığının kolistin tarafından ağırlaştırılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Gruplara göre AST değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p= 0.003). Bu fark; bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruptaki (Grup 3) değerlerin diğer tüm gruplardan yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 16).

**Tablo 16. Gruplara göre ortalama alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, üre ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>GRUP 1</b>	<b>GRUP 2</b>	<b>GRUP 3</b>	<b>GRUP 4</b>	<b>GRUP 5</b>	<b>p*</b>
<b>ALT</b>	60.13±25.10	45.88±9.23	226.13±348.09	50.88±12.15	36.38±10.82	0.102
<b>AST</b>	184.13±87.28	166.50±54.04	1015.75±1061.56	156.75±37.66	171.25±41.56	0.003
<b>Üre</b>	52.13±8.87	37.75±5.67	113.50±58.97	45.00±6.78	88.50±113.88	0.059
<b>Kreatinin</b>	0.52±0.04	0.49±0.02	1.06±0.57	0.45±0.02	1.17±1.78	0.262

**ALT**: Alanin aminotransferaz, **AST**: Aspartat aminotransferaz.

\* Kruskal Wallis test.

## TARTIŞMA

Hastane kökenli pnömoni, Hİ içerisinde en fazla ölüme sebebiyet veren nedendir. Doğru tanı ve uygun antibiyotik tedavisi sonucunda hastalığın önlenmesi mümkündür. Bu nedenle Avrupa’da, ülkelere özel hastane kökenli pnömoni kılavuzlarında son yıllarda hızlı bir artış mevcuttur (110).

Hastane kökenli pnömoni, mekanik ventilatör desteğindeki hastalarda daha sık oluşur ve bu durumda ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) adını alır. VİP yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen Hİ’dir. Entübe edilen hastalarda pnömoni insidansı 4–21 kat artmaktadır (111).

*A. baumannii* Hİ’nda ve özellikle yoğun bakım ünitelerindeki VİP’de en sık karşılaşılan etkenlerden biridir (5). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnfeksiyon Kontrol komitesinin 2003 ve 2005 yıllarındaki verilerine göre tüm Hİ etkenleri arasında *Acinetobacter* türleri ilk sırada yer almaktadır (2).

Bodur ve ark. (112), Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Mart 2003-Ağustos 2003 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağlı 81 hastayı izlemişler ve 26’sında VİP saptamışlar. VİP hastalardan en sık izole edilen (%34.5) etkenin ise *Acinetobacter* türleri olduğunu bildirmişlerdir.

*A. baumannii* pnömonilerinde mortalite oranı oldukça yüksektir, tedavideki en önemli problem ise, çoğul dirençli kökenlerin sayısında artma ve bunun sonucunda kullanılacak antibiyotik seçeneklerinde azalmadır (5,7).

Falagas ve ark. (113), günümüze kadar yayınlanmış çalışmalarını inceleyerek, mortalitesi yüksek, kritik durumdaki hastalarda, *Acinetobacter* infeksiyonlarının ölüm oranlarını artırıcı etkisinin bulunup bulunmadığını araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmanın sonucunda *Acinetobacter* infeksiyonlu hastalarda mortalite oranlarını %7.8-%23 ve %10-%43

olarak bulunmuşlar ve *Acinetobacter* infeksiyonlarının mortalite artışında önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir.

1970'li yıllarda hastane kaynaklı *Acinetobacter* infeksiyonları, gentamisin, minosiklin, nalidiksik asit, ampisilin ve karbenisilin ile kolayca tedavi edilirken, yıllar içinde ilaçlara karşı direnç artışı görülmeye başlamıştır. Günümüzde artık *Acinetobacter* izolatları, aminopenisilinler, üreidopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler ve aminoglikozidlere yüksek oranda direnç göstermektedir (114). İmipenem bu tür *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde altın standart sayılırdı ancak günümüzde artık birçok ülkede karbepenemlere karşı da direnç artışı bildirilmektedir (90).

Ruiz ve ark. (115), *Acinetobacter* izolatlarının direnç profiline yönelik yaptıkları altı yıllık araştırmasında, bu izolatların artık bir çok antibiyotiğe en az iki kat dirençli olduklarını ve imipenem direncinin ise altı yılda %9.3'den %80'e ulaştığını bildirmişlerdir.

Arda ve ark. (116), yoğun bakım ünitelerinde gelişen Hİ etkeni olarak izole edilen *Acinetobacter* türlerinde dört yıllık bir süreçte imipenem direncinin 1995 yılında %6 iken, 1999 yılında ise %63'e ulaştığını açıklamışlardır.

Erben ve ark. (117), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Mart 2002-Kasım 2002 tarihleri arasında klinik örneklerden izole edilen 100 adet *Acinetobacter* suşunda, çift disk sinerji ve modifiye çift disk sinerji testleriyle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığını ve direk indüksiyon testiyle indüklenebilir beta-laktamaz sıklığını araştırmışlardır. Sonuç olarak *Acinetobacter* suşlarında, GSBL üreten ve indüklenebilir beta-laktamaz üreten suşun saptanmadığını ve antibiyotik duyarlılık oranlarının ise ampisiline %0, piperasiline %0, amikasine %14, piperasilin/tazobaktama %22, seftazidime %26, siprofloksasine %30, ampisilin/sulbaktama %32, sefepime %34, tobramisine %42, imipeneme %54 olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızın amacı, günümüzdeki antibiyotiklere karşı hızla direnç kazanan *Acinetobacter* suşları ile oluşabilecek infeksiyonların tedavisinde kullanılacak yeni antibiyotikleri incelemektir.

Hernandez ve ark. (118), kolistine duyarlı ve imipeneme orta duyarlı iki *A. baumannii* kökeniyle yaptıkları deneysel endokardit modelinde kolistinin etkinliğini araştırmışlardır. Tedavide, piyasadan flakon olarak aldıkları kolistini 5 mg/kg dozunda kas içi 12 saatte bir kullanmışlardır. Toplam sağ kalım ve tedavi etkinliğini ise 48. saat sonunda değerlendirmişlerdir. Deneyi son antibiyotik dozundan 12 saat sonra sonlandırmışlar ve vejetasyonları çıkartarak, gram vejetasyon dokusu başına düşen koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değerlerini karşılaştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda kolistinin, kandaki

bakteri yoğunluğunu azaltmada imipenem kadar etkili olduğunu, ancak vejetasyondaki bakteri sayısını azaltmada imipenem kadar etkili olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da kolistin kan kültürlerinin tamamında (%100, 8/8), akciğer doku kültürlerinin ise büyük kısmında (%62.5, 5/8) bakteri yoğunluğunu azaltmıştır. Kolistinin çalışmamızdaki yüksek başarı oranı; nefrotoksik yan etkileri daha az olan formunun ülkemizde son zamanlarda kullanılmaya başlanması ve *A. baumannii* kökenlerinin bu ilaca karşı henüz direnç geliştirmemelerine bağlanmıştır.

Cirioni ve ark. (119), İtalya’da çoğul dirençli *P. aeruginosa* ile oluşturdukları üç deneysel sepsis modelinde kolistin ve kolistin-rifampin kombinasyonlarının etkinliklerini araştırmışlardır. *P. aeruginosa* ATCC® 27853 ve klinikten elde edilen çoğul dirençli *P. aeruginosa* suşları intraperitoneal yolla verilmiş ve daha sonra, tedavi amacıyla 10 mg/kg rifampin, 1 mg/kg kolistin ve 10 mg/kg rifampin+1 mg/kg kolistin karışımı uygulanmıştır. Kan ve plazmadaki bakteriyel endotoksin ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) değerleri ölçülmüştür. Kolistinin, tek başına kullanılan rifampine ve kontrol grubuna göre daha güçlü bir antimikrobiyal aktivite ve plazma endotoksin ile TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarında daha belirgin azalma sağladığını, bu etkinin kolistin+rifampin kombinasyonunda, tek başına uygulanan kolistinden daha fazla olduğunu saptamışlardır. Fakat bunun dışında, kan kültürü ve ratların mortalitesi üzerinde kolistin, rifampin ve kolistin+ rifampin tedavileri arasında fark bulunmadığını bildirmeleriyle birlikte, kolistin ve rifampin kombinasyonunun çoğul dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonunda etkin role sahip olacağını sunmuşlardır.

Berlana ve ark. (120), İspanya, Bellvitge Üniversite Hastanesinde, Ocak 2001 ve Ekim 2001 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilen çoğul dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarına karşı kolistin aktivitesini araştırmışlardır. Çalışma 80 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş, kolistin tedavisi 71 doz inhale, 12 doz intravenöz veya intramusküler ve 2 dozda intratekal olarak uygulanmıştır. 80 hastanın, 69’u (%86) çoğul dirençli *A. baumannii*, 11’i (%14) ise çoğul dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonuna sahipti. Kolistin tedavisi alan hastaların %92’sinde sebep olan mikroorganizmalar temizlenmiş ve hastane içi mortalite oranı 14 (%18) olarak bulunmuştur. Tedavi alan hastaların serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarında ise önemli bir değişiklik saptanmamış ve çalışmanın sonucunda çoğul dirençli *A. baumannii* ve çoğul dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonları üzerinde kolistin tedavilerinin etkili ve yararlı olduğunu bildirmişlerdir.

Kasiakou ve ark. (122), Yunanistan, Atina’da 450 yataklı tedavi merkezinde 1 Ekim 2000–31 Ocak 2004 tarihleri arasında yatan ve kistik fibrozisi olmayan hastalarda, çoğul dirençli gram negatif bakteri infeksiyonlarına karşı intravenöz kolistin tedavisinin etkinliğini

içeren, geriye dönük bir kohort çalışması yapmışlardır. Çalışmalarında infeksiyonların dağılımını; sıklık sırasına göre, pnömoni (%33), bakteremi (%27.8), üriner sistem infeksiyonu (%11.1), batin içi infeksiyonu (%11.1) olarak bulmuşlardır. Bu infeksiyon gruplarındaki patojenlerin dağılımını ise % 51.9'unu *A. baumannii*, %42.6'sını *P. aeruginosa* ve %3.7'sini *K. pnömoniae* olarak bildirmişler. Yaptıkları çalışmanın sonucunda; hastane içi mortaliteyi %24 (12/50 hasta), tedaviye yanıt oranını %66.7 (36/54), serum kreatinin değişikliklerini, ortalama  $0.2 \pm 1.3$  mg/dL ve renal fonksiyon bozulmalarını ise %8 (4/50 hasta) olarak saptamışlar ve çoğul dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde intravenöz kolistin tedavisinin etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise ratlarda oluşturduğumuz çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonisine karşı kolistin ve tigesiklin aktiviteleri, karaciğer ve böbrekler üzerindeki olası etkileri araştırıldı. Berlana (120) ve Kasiakou ve ark. (122) yaptıkları çalışmalarla uyumlu olarak kolistin tedavisi uygulanan grup ile diğer gruplar arasında üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak kolistin tedavisi uygulanan 23 numaralı ratta ölüm görüldü. Yaptığımız analizlerin sonucunda; ölen ratın kan ve akciğer kültürlerinde bakteriyel üreme saptanmadığı ancak üre (369 mg/dL) ve kreatinin (5.58 mg/dL) değerlerinde aşırı yükselme olduğu görüldü. Sonuçları bir bütün olarak değerlendirdiğimizde ratın ölüm nedeninin; pnömoni sepsisinden değil, altta yatan bir böbrek rahatsızlığının kolistin tedavisi sonucunda ağırlaşmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla çalışmamızda kolistin ve tigesiklin tedavi gruplarında, böbrek toksisitesine yönelik kontrol ve diğer gruplara göre her ne kadar anlamlı fark saptanmasa da, ağır böbrek rahatsızlığı olan hastaların tedavisinde çok dikkatli olunması sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda belirtilen çalışmalardan farklı olarak her iki antibiyotiğin karaciğer üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Çalışma sonucumuzda, alanin aminotransferaz (ALT) enzim değerleri açısından kolistin ve tigesiklin tedavi grupları ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, ancak aspartat aminotransferaz (AST) enzim yükseklikleri açısından ise anlamlı fark saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analizlerin sonucundaysa, oluşan bu farkın, kolistin ve tigesiklin tedavisi uygulanan gruplardan kaynaklanmadığı, aksine bakteriyel pnömonili tedavisiz gruptaki (Grup 3) enzim yüksekliklerinden kaynaklandığı bulunmuştur. Dolayısıyla çalışmamızda, *Acinetobacter* pnömoni sepsisi rat karaciğer ve böbrekleri üzerinde ciddi bir enzim yükselmesine neden olurken, tigesiklin ve kolistin bu organlarda önemli bir enzim yüksekliği yaratmadığı ve kullanımlarının güvenilir olduğu görülmüştür.

Hachem ve ark. (121), Ocak 2001 ve Ocak 2004 yılları arasındaki kanser hastalarında saptanan çoğul dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonlarına karşı kolistin etkinliğini araştıran çalışma yapmışlardır. Tedavi olarak 95 kanser hastasının 64'ünde antipseudomonal ajan, 31'inde ise kolistin uygulanmıştır. Tedaviye olumlu yanıt verme oranını antipseudomonal grupta %32, kolistin grubunda ise %52 olarak saptamışlar ve çalışmalarının sonucunda, çoğul dirençli *P. aeruginosa* ile infekte olan kanser hastalarında kolistin, antipseudomonal ajanlar kadar etkili ve güvenilir alternatif ilaç olduğunu bildirmişlerdir.

Kiratisin ve ark. (123), Tayland'daki Siriraj Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan izole edilen GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* patojenlerine karşı kolistin ve tigesiklin aktivitelerini laboratuvar ortamında test etmişlerdir. Kolistin için toplam 100 bakterinin tamamı duyarlı zonda ( $\geq 11$  mm) bulunmuş ve 50 adet GSBL üreten *E. coli* MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri 0.5 mg/L ve 1 mg/L olarak ve 50 adet GSBL üreten *K. pneumoniae* MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri ise 0.5 mg/L ve 0.5 mg/L olarak saptanmıştır. Tigesiklin bakteriyel aktivite sonuçlarında ise 63 adet GSBL üreten *E. coli* için MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini 0.5 mg/L ve 1 mg/L, 42 adet GSBL üreten *K. pneumoniae* için MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini ise sırasıyla 1.5 mg/L ve 2 mg/L olarak saptamışlar ve çalışmalarının sonucunda GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* infeksiyonlarının, kolistin ve tigesiklin tedavilerine çok iyi yanıt verdiklerini bildirmişlerdir.

Cirioni ve ark. (124), İtalya'da *P. aeruginosa* ATCC® 27853 suşu ve klinikten izole ettikleri çoğul dirençli *P. aeruginosa* suşları ile farelerde deneysel sepsis modeli oluşturmuşlar ve antimikrobiyal etkili katyonik peptid olan takiplesin III, kolistin ve imipenem tekli tedavilerinin ve takiplesin III +imipenem, kolistin+imipenem kombinasyon tedavilerinin etkinliklerini araştırmışlardır. Çalışma yaptıkları *P. aeruginosa* ATCC® 27853 suşundaki ölüm oranlarını; tedavi olarak sodyum klorür kullanılan kontrol grubunda %100, takiplesin III grubunda %30, imipenem grubunda %30, kolistin grubunda %40, takiplesin III+imipenem kombinasyon grubunda %5 ve kolistin+imipenem kombinasyon grubunda %10 olarak saptamışlardır. Klinikten izole edilen çoğul dirençli *P. aeruginosa* suşundaki ölüm oranları; sodyum klorür grubunda %100, takiplesin III grubunda %30, imipenem grubunda %80, kolistin grubunda %30, takiplesin III+imipenem grubunda %10 ve kolistin+imipenem grubunda %15 olarak saptamışlardır. Yine *P. aeruginosa* ATCC® 27853 suşunda kan kültürü pozitifliği / toplam kan kültürü ve kan kültüründe üreyen bakteri koloni sayısı (cfu/mL) ortalamasının logaritma<sub>10</sub> cisinden değerini: sodyum klorür grubunda 20/20,  $5.8 \times 10^7$ , takiplesin III grubunda 7/20,  $3.6 \times 10^3$ , imipenem grubunda 6/20,  $2.8 \times 10^3$ , kolistin grubunda 8/20,  $6.0 \times 10^4$ , takiplesin III+imipenem grubunda 1/20,  $1.1 \times 10^1$ , kolistin+imipenem grubunda

2/20,  $4.6 \times 10^1$  olarak bulmuşlardır. Klinikten izole edilen çoğul dirençli *P. aeruginosa* suşunda ise; sodyum klorür grubunda 20/20,  $7.9 \times 10^7$ , takiplesin III grubunda 10/20,  $5.0 \times 10^3$ , imipenem grubunda 10/20,  $8.7 \times 10^6$ , kolistin grubunda 13/20,  $1.4 \times 10^4$ , takiplesin III+imipenem grubunda 3/20,  $1.6 \times 10$  ve kolistin+imipenem grubunda 3/20,  $5.2 \times 10$  olarak bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda kombinasyon tedavilerinin tekli tedavilere göre çok daha etkili olduğunu ve kombinasyonlar içindeki en yüksek başarı ise imipenem+takiplesin III ile elde edildiğini saptamışlardır.

Montero ve ark. (90), İspanya'da Bellvitge Hastanesi'nden izole edilen farklı duyarlılıklardaki A, D ve E kökenli *A. baumannii* ile oluşturdukları deneysel pnömoni modeli üzerinde beta-laktam, aminoglikozid ve rifampine karşı kolistinin etkinliğini araştırmışlardır. Deneyde cerrahi olmayan pnömoni modeli kullanılmış ve A, D ve E kökeninin imipenem MİK değerini sırasıyla 1, 8 ve 512  $\mu\text{g/mL}$ , her üç kökenin kolistin MİK değerini ise 0.5  $\mu\text{g/mL}$  olarak bildirmişler. Kontrol olarak *E. coli* ATCC® 25922 suşu kullanmışlardır. Çalışmalarındaki 24–48 saat içinde tedavi edilen farelerden 4'ü, kontrollerden 3'ü ölmüştür. Tüm deney 48 saat sonra kardiyak bölgeden deney hayvanlarının kanları alınarak sonlandırılmıştır. Alınan kardiyak kanlar ve çıkarılan akciğer dokusu kültüre edilmiş ve her bir gram akciğer dokusu başına düşen koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değeri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak imipenem ve sulbaktamin, duyarlı ve orta duyarlı suşlarda en yüksek bakterisidal etkinliği gösterdiğini, karbepenem dirençli *A. baumannii* pnömonilerinde ise kolistinin tekli tedavilerde iyi bir tedavi seçeneği olmadığını aksine rifampisinli kombinasyonların daha başarılı bir seçenek olabileceğini bildirmişlerdir.

Yine Montero ve ark (105), iki *A. baumannii* kökeni (D ve E kökeninin imipenem MİK'leri sırasıyla 8 mg/L ve 512 mg/L) ile oluşturdukları cerrahi olmayan pnömoni modelinde rifampisin, imipenem, tobramisin ve kolistin tekli ve kombinasyon aktivitelerini araştırmışlardır. 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 infeksiyonunda, her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısının logaritma 10 cinsinden değerinin, ortalama±standart sapmasını: kontrol grubunda ( $10.86 \pm 0.25$ ), imipenem grubunda ( $5.99 \pm 0.59$ ), kolistin grubunda ( $10.43 \pm 1.09$ ), imipenem+tobramisin grubunda ( $5.46 \pm 0.62$ ) olarak bulmuşlar ve D kökenine karşı en etkin tedavinin imipenem+tobramisin ile elde edildiğini bildirmişlerdir. E kökeninin çalışma sonuçlarını ise: kontrol grubunda ( $10.82 \pm 0.33$ ), imipenem grubunda ( $11.01 \pm 0.20$ ), kolistin grubunda ( $8.38 \pm 1.22$ ), rifampisin grubunda ( $5.62 \pm 0.26$ ), imipenem+tobramisin grubunda ( $3.96 \pm 0.30$ ), rifampisin+kolistin grubunda ( $5.59 \pm 1.17$ ) ve imipenem+rifampisin grubunda



(3.79±0.99) olarak bulmuşlar ve en etkili tedavinin imipenem+rifampisin kombinasyonu ile sağlandığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, Mimos ve ark. (106) kullandığı deneysel cerrahi pnömoni modeli kullanılmıştır. Bu modeli seçmemizdeki amaç inoküle edilecek çoğul dirençli *A. baumannii* süspansiyonunun tüm ratlarda eşit standartlarda kullanılabilmesi ve dolayısıyla bakteri yükü aynı olan pnömoni oluşumlarına olanak sağlayabilmesi, ayrıca cerrahi işleme bağlı kontrol grubunun bulunmasıydı. Bizim çalışmamızda Cirioni (124) ve Montero ve ark. (90,105) yaptıkları çalışmalarla uyumlu olarak, çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonili tedavisiz gruptaki kan ve akciğer kültürlerinin tamamında pozitif üreme saptanmıştır. Çalışmamızdaki gruplara göre kan kültürü pozitifliği / toplam kan kültürü ve her bir gram akciğer başına düşen koloni sayısının logaritma<sub>10</sub> cisinden değerinin, ortalama± standart sapması; çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonili-tedavisiz grupta 8/8, 7.25±0.27 cfu/gr-log<sub>10</sub>, kolistin tedavili grupta ise 0/8, 1.64±2.35 cfu/gr-log<sub>10</sub> olarak saptanmış ve bizim çalışmamızda belirtilen çalışmalardan farklı olarak, kolistin kan ve akciğer dokusundaki bakterileri yüksek oranda azaltmıştır.

Sader ve ark. (125)'nin yaptığı çalışma sonuçları bakımından oldukça önemlidir. Çalışmalarında 6 kitadan toplanan 26.474 adet kan enfeksiyonu etkenlerine karşı tigesiklin aktivitesini birçok antibiyotik ile karşılaştırmışlardır. Çalışmaya aldıkları etkenlerin dağılımını sırasıyla, *S. aureus* (%31.1), *E. coli* (%14.0), *Enterococcus* türleri (%12.3), *Klebsiella* türleri (%5.7), *P. aeruginosa* (%4.2), *Enterobacter* türleri (%3.0), *S. pneumoniae* (%2.3), *S. viridans* (%1.4) olarak bulmuşlar ve tigesiklin için MİK<sub>90</sub> değerlerini; *S. aureus* için (0.5 µg/mL), *E. coli* için (0.25 µg/mL), *Enterococcus* türleri için (0.25 µg/mL), *Klebsiella* türleri için (1 µg/mL), *P. aeruginosa* için (16 µg/mL), *Enterobacter* türleri için (1 µg/mL), *S. pneumoniae* için (≤0.12 µg/mL) olarak saptamışlardır. Çalışmalarının sonucu olarak siprofloksasin, tetrasiklin, aminoglikozidler ve birçok beta laktamlar (imipenem) ile kıyaslandığında, tigesiklinin bir çok gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı çok daha güçlü aktivite gösterdiğini fakat *P. aeruginosa* ve *Proteus* türlerine karşı etkisinin zayıf olduğunu bildirmişlerdir.

Milatoviç ve ark. (126), Avrupa'daki kliniklerden izole edilmiş 1924 adet bakteriyel patojene karşı tigesiklin (GAR-936) aktivitesini laboratuvar ortamında araştırmışlar ve gram pozitif bakterilere karşı mükemmel aktivite gösterdiğini (MİK<sub>90</sub>, ≤0.1 µg/mL), *Enterobacteriaceae* türlerinin büyük bir kısmında oldukça etkili olduğunu (MİK<sub>90</sub>, ≤ 2 µg/mL) ve etki spektrumu içerisinde nonfermantatiflerden *A. baumannii* ve *S. maltophilia*'nın da yer aldığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda referans suş olan *E. coli* ATCC® 25922'nin (MİK<sub>90</sub>) sınırları; sefoperazon/sulbaktam için (0.125 µg/mL), kolistin için (0.5 µg/mL) ve tigesiklin için (0.5 µg/mL) duyarlı sınırlarda saptanırken, pnömoni modelinde kullandığımız çoğul dirençli *A. baumannii* kökeninin (MİK<sub>90</sub>) sınırları ise belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak; sefoperazon/sulbaktam için dirençli (>64 µg/mL), fakat kolistin (0.25 µg/mL) ve tigesiklin için (0.5 µg/mL) duyarlı sınırlarda saptanmıştır.

Jones ve ark. (127), *Acinetobacter* türlerine karşı tigesiklin disk difüzyon testlerini içeren çok merkezli çalışma yapmışlardır. Çalışmada beş merkezde, 103 çok ilaca dirençli, toplam 800 *Acinetobacter* türüne karşı tigesiklin, sıvı mikrodilüsyon ve disk difüzyon testleri uygulanmıştır. Çalışmalarının sonucunda, Birleşmiş Milletler İlaç Örgütü'nün bildirdiği *Enterobacteriaceae* türleri için duyarlı sınır olarak kabul edilen MİK<sub>90</sub>, ≤2 µg/mL (Avrupa Komitesince MİK<sub>90</sub>, ≤1 µg/mL) değerinin, *Acinetobacter* türleri içinde geçerli olduğu, dirençli sınır olarak ise MİK<sub>90</sub>, >8 µg/mL değerlerinin kabul edilmesinin çok daha doğru olacağını savunmuşlardır. Ayrıca çalışmaya aldıkları, bakteremi kaynaklı *Acinetobacter* türlerinin %95'inde MİK<sub>90</sub>, ≤2 µg/mL, solunum kaynaklı *Acinetobacter* türlerinin %87'sinde MİK<sub>90</sub>, ≤2 µg/mL olarak duyarlı sınırdaki saptadıklarını bildirmişlerdir.

Pachon-Ibanez ve ark. (128), İspanya, Virgen del Rocio Üniversite Hastanesi'nde 49 imipeneme dirençli *A. baumannii* izolatına karşı tigesiklin (GAR-936) aktivitesini araştırmışlardır. İzolatların %50'sinde, tigesiklin MİK<sub>50</sub>, 2 mg/L ve imipenem MİK<sub>50</sub>, 2 mg/L, tigesiklin MİK<sub>90</sub>, 32 mg/L ve imipenem MİK<sub>90</sub>, 128 mg/L olarak bulmuşlardır. Tigesiklinin bakterisidal aktivitesini 9 izolatta olumsuz saptamışlardır. Bu 9 izolatın 7'sinde imipenemi bakterisidal etkili bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda imipenem dirençli *A. baumannii* izolatlarına karşı tigesiklinin iyi bir bakterisidal etkisi olmasa da, iyi bir bakteriyostatik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Betriu ve ark. (129), İspanya'da toplam 12 merkezden elde ettikleri 1087 adet bakteriyel patojene karşı tigesiklin aktivitesini araştırmışlardır. Tigesiklin için MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini, 102 penisilin orta-dirençli *S. pneumoniae* suşunda (≤0.06 µg/mL ve 0.125 µg/mL), 111 metisiline dirençli *S. aureus* suşunda (0.125 µg/mL ve 0.5 µg/mL), 100 koagülaz negatif *S. aureus* suşunda (0.125 µg/mL ve 0.5 µg/mL), 52 *E. faecalis* suşunda (0.25 µg/mL ve 0.25 µg/mL), 51 *E. faecium* suşunda (0.125 µg/mL ve 0.25 µg/mL), 58 siprofloksasin dirençli *E. coli* suşunda (1 µg/mL ve 1 µg/mL), 50 *Enterobacter* türlerinde (1 µg/mL ve 2 µg/mL), 50 *S. marcescens* suşunda (2 µg/mL ve 2 µg/mL), 52 *Citrobacter* türünde (0.25 µg/mL ve 0.5 µg/mL), 54 *Klebsiella* türünde (0.5 µg/mL ve 0.5 µg/mL), 52 *S. maltophilia* suşunda (1 µg/mL ve 4 µg/mL), 60 *P. aeruginosa* suşunda (8 µg/mL ve 16 µg/mL), 64 *A.*

*baumannii* suşunda (2 µg/mL ve 8 µg/mL) (bu 64 suşun %28.1'i imipenem'e dirençli), 120 *Bacteroides* türünde (1 µg/mL ve 8 µg/mL), 93 *B. fragilis* suşunda (1 µg/mL ve 8 µg/mL), 55 *C. difficile* suşunda ( $\leq 0.06$  µg/mL ve 0.125 µg/mL) olarak saptamışlardır.

Murphy ve ark. (130), MRSA ve vankomisine duyarlı (Van A) ve dirençli (Van B) *E. faecalis* suşlarıyla farelerde oluşturdukları deneysel endokardit modelinde tigesiklin (GAR-936) ve vankomisinin aktivitelerini araştırmışlardır. Farelerin aort kapağında endokardit modeli oluşturabilmek için damara taktıkları kateterden 48 saat boyunca  $10^6$  cfu bakteri infüzyonu uygulamışlardır. Tigesiklin ve vankomisin tedavilerini infeksiyondan 24 ila 36 saat sonra başlamışlar ve toplam 3 gün vermişlerdir. Çalışmalarının sonucunda tigesiklin, aort kapağındaki Van A ve Van B *E. faecalis* suşunu  $>2$  cfu- $\log_{10}$  kadar azaltmış, MRSA suşunu  $>4$  cfu- $\log_{10}$  kadar azaltmış ve test edilen bakterilere karşı tigesiklinin güçlü bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Yin ve ark. (131), tavşanların tibia kemiklerinde MRSA osteomyeliti oluşturduktan sonra tigesiklin, tigesiklin+rifampisin, vankomisin, vankomisin+rifampisin kombinasyon aktivitelerini araştırmışlardır. Osteomyelit modeli için tavşanların tibia kemiği medullasına  $10^6$  cfu metisiline dirençli *S. aureus* bakterisini enjekte etmişlerdir. Tedavileri infeksiyondan 2 hafta sonra başlatmışlar ve 4 haftalık tedaviden sonra 2 hafta tedavisiz bırakmışlardır. Daha sonra tibia kemiğini çıkararak kültüre göndermişlerdir. Çalışmalarının sonucunda; tedavisiz kontrol grubunda %26, vankomisin grubunda %81, vankomisin+rifampisin grubunda %90, tigesiklin grubunda %90, tigesiklin+rifampisin grubunda %100 bakteriyel temizlenme saptamışlar ve tigesiklinin metisiline dirençli *S. aureus* osteomyeliti için vankomisine verimli bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir.

Nannini ve ark. (73), vankomisin ve tetrasikline çeşitli duyarlılıklarda üç *E. faecalis* ve dört *E. faecium* suşuyla oluşturdukları farelerdeki peritonit modelinde tigesiklin aktivitesini araştırmışlar ve uygulanan 5.7mg/kg dozundaki tigesiklinin Van A ve Van B tipi *E. faecalis* suşlarına ve Tet M suşuna karşı yeterli etki sağladığını bildirmişlerdir.

Dizbay ve ark. (132)'nin 2006 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yaptıkları çalışmada, ventilatörle ilişkili pnömoni hastalarından izole ettikleri 82 çoğul dirençli *A. baumannii* etkenine karşı kolistin ve tigesiklinin de içinde olduğu 12 antibiyotigin aktivitesini test etmişlerdir. Çalışma sonuçlarında MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve dirençlilik yüzdesi değerlerini; siprofloksasin için %95.5 ( $>32$  µg/mL,  $>32$  µg/mL), imipenem için %80.3 ( $>32$  µg/mL,  $>32$  µg/mL), meropenem için %71.2 ( $>32$  µg/mL,  $>32$  µg/mL), seftazidim için %95.5 (96 µg/mL,  $>256$  µg/mL), sefoperazon/sulbaktam için %68.2 (128 µg/mL,  $>256$  µg/mL), sefepim için %72.7 (32 µg/mL,  $>256$  µg/mL), ampicilin/sulbaktam için %72.7 (64 µg/mL,

>256 µg/mL), piperasilin/tazobaktam için %95.5 (>256 µg/mL, >256 µg/mL) , amikasin için %63.6 (128 µg/mL, >256 µg/mL), netilmisin için %30.3 (12 µg/mL, >256 µg/mL), kolistin için %0 (0.19 µg/mL, 0.5 µg/mL), tigesiklin için %25.8 (2 µg/mL, 12 µg/mL) olarak bulmuşlar ve çoğul dirençli *A. baumannii* infeksiyonlarına karşı kolistin ve tigesiklin antibiyotiklerinin umut verici ve oldukça etkili olduklarını bildirmişlerdir.

Edelstein ve ark. (107), yaklaşık 300 gr ağırlığındaki kobaylarda, iki ayrı *Legionella* (F889 ve F2111) suşu ile oluşturdukları pnömoni modelinde tigesiklin aktivitesini araştırmışlar. Kobayları, serum fizyolojik tedavisinin uygulandığı kontrol grubuyla birlikte, eritromisin, azitromisin ve farklı tigesiklin tedavilerinin uygulandığı gruplara ayırmışlardır. Tigesiklin tedavi gruplarını, 3.75 mg/kg/gün dozunda 5 gün, 7.5 mg/kg/gün dozunda 5 gün, 7.5 mg/kg/gün dozunda günlük doz ikiye bölünerek 5 gün, 7.5 mg/kg/gün dozunda 9 gün, 15 mg/kg/gün dozunda ilk gün sonrasında 7.5 mg/kg/gün dozunda 5 gün olarak belirlemişlerdir. Günde bir kez antibiyotik tedavisi öncesi kobayların ısı ve ağırlıklarını ölçmüşlerdir. On iki gün sonra kobayların kardiyak kanlarını alarak deneyi sonlandırmışlar ve akciğerlerini çıkarıp kültüre gönderip ve gram akciğer başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 cinsinden değerlerini gruplar arasında karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında tigesiklin 7.5 mg/kg/gün dozunda günde bir kez uygulanan grupta, günde ikiye bölünerek uygulanan grup arasında ilacın serum ve akciğer konsantrasyonları ve yarılanma ömürleri açısından değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca tigesiklin tedavisi uygulanan gruplarda kilo kaybı (5. günde ortalama %5, 10. günde ortalama %10 kilo kaybı) ve vücut ısılarında düşüklük saptandığını bildirmişlerdir. *L. pneumophila* pnömonisine karşı steril serum fizyolojik tedavisi uyguladıkları hayvanların tamamı ölmüş ve gram akciğer başına düşen koloni sayısı 9.3 cfu/ml-log<sub>10</sub> olarak bulunmuştur. Tigesiklin tedavisi uyguladıkları 16 hayvanın 13'ü hayatta kalmış ve koloni sayısı 4.4–6.5 cfu/ml-log<sub>10</sub> olarak saptanmıştır. Beş günlük tedavilerle dokuz günlük tedaviler arasındaki akciğer bakteriyel klirensindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve 7.5 mg/kg/gün dozunda uygulanan tedavideki serum ve akciğer ilaç konsantrasyonunun tigesiklin için en etkili MIC<sub>50</sub> ve MIC<sub>90</sub> değerlerinin elde ettiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise kobayların yerine ratlarda çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni modeli oluşturulmuştur ve Edelstein ve ark. (107) belirttiği 7.5 mg/kg/gün dozunda tigesiklin tedavisi beş tam gün boyunca uygulanmıştır. Her sabah antibiyotik dozu verilmeden önce ratların ağırlık ve rektal vücut ısıları ölçülmüştür. Ancak bakteriyel pnömonili-tedavisiz grupta belirgin kilo kaybı (-5.50±5.42 gr) ve ateş yüksekliği (37.13±0.80 °C) saptanırken, tigesiklin için belirtilen kilo ve ısı kaybı yerine, bizde kilo artışı (7.50±4.72 gr) ve normal

rektal ısı dereceleri ( $36.03 \pm 0.32$  °C) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonisine karşı serum fizyolojik tedavisi uygulanan hayvanların tüm kan ve akciğer kültürlerinde etken patojen üremiş ve tamamı ölmüştür. Gram akciğer başına düşen koloni sayısı  $7.25 \pm 0.27$  cfu/gr- $\log_{10}$  olarak saptanmıştır. Buna karşın tigesiklin tedavisi uygulanan grupta ise kan kültürlerinin hiç birinde üreme olmazken, akciğer kültürlerinin sekizinden yalnızca ikisinde üreme olmuş ve gram akciğer başına düşen koloni sayısı  $0.68 \pm 1.25$  cfu/gr- $\log_{10}$  saptanmıştır. Çalışmamızın sonucunda çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonisine karşı kolistin ve tigesiklin tedavilerinin başarıları beklenenden çok daha yüksek olmuştur. Her iki antibiyotiği kendi arasında karşılaştırdığımızda ise, tigesiklinin ısı kontrolünü sağlaması istatistiksel olarak kolistinden daha başarılı bulunmuş, fakat bakteriyel koloni sayısını, kolistine göre daha belirgin azaltmasına rağmen sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer ülkelerde tigesiklin ve kolistin ile yapılan çalışmaların başarı düzeyi düşüken, bizim ülkemizden gönderilen çalışmaların başarı düzeyinin yüksek olmasının muhtemel nedeni; diğer ülkelerde yaklaşık 3–4 yıldan daha fazladır kullanılırken, ülkemizde yeni kullanıma girmesi ve henüz direnç gelişmemesidir. Bu konuyla ilgili son dönemlerde yapılmış iki güzel çalışmadan birinde Venezia ve ark. (133), İsrail’de hastalardan izole ettikleri 82 çoğul dirençli *A. baumannii* etkenine karşı tigesiklin aktivitesini ve PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) kullanarak alt tiplendirmesini araştırmışlardır. Çalışmalarında 82 çoğul dirençli *A. baumannii* izolatında 19 alt tip tespit etmişler ve 18 (%22)’ini tigesikline duyarlı (MİK, <2 mg/L), 10 (%12)’unu tigesikline orta duyarlı (MİK, 4-6 mg/L) ve 54 (%66)’ünü tigesikline dirençli (MİK, >8 mg/L) olarak bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda; bu kadar kısa zaman diliminde bildirdikleri en yüksek direnç oranları olduğunu, bu durumun yakın gelecek için kaygı verici olduğunu ve çok ciddi önlemlerin alınması gerektiğini belirtmişlerdir.

Bu nedenle günümüzde *A. baumannii* kökeninin yeni ilaçlara karşı direnç profillerini araştıran yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Peleg ve ark (135), dirençli *A. baumannii* izolatlarında tigesiklin efluks pompa sistemi mekanizmasına yönelik araştırma yapmışlardır. Bakteriyel genetik değişimlerin sonucunda adeABC, adeDE, adeIJK efluks pompa sisteminde ve bu sistemin iki bileşeni olan adeS ve adeR, ayrıca clasI integron’da nokta mutasyonlarının görülmesi, birçok antibiyotikle birlikte tigesikline karşı da direnç geliştiğini göstermektedir. Çalışmalarının sonucunda adeD54 mutasyonunda, birçok antibiyotikle birlikte tigesiklinin duyarlı (MİK, 0.125 µg/mL), adeB46 mutasyonunda tigesiklinin orta duyarlı (MİK, 4 µg/mL), adeC75 mutasyonunda ise tigesiklin dirençli (MİK, 16 µg/mL) olduğunu bildirmişlerdir.

Yine benzer şekilde Piolle ve ark (136)'nin yaptığı bir çalışmada, 60 dirençli *A. baumannii* izolatının efluks pompa sitemlerinde etkili olan adeIJK genlerini polimeraz zincir reaksiyonu ile membran komponentlerinde araştırmışlar ve 60 dirençli *A. baumannii* suşunun tamamında adeIJK genlerinin saptandığını bildirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda adeABC ve adeIJK gen mutasyonlarının birlikteliğinin, tigesiklin direncinde her iki genin ayrı ayrı toplamından çok daha fazla direnç potansiyeli yarattığını sunmuşlardır.

Bu güne kadar rahatlıkla kullanılan mevcut tedavi seçenekleri, son yıllarda çoğul ilaç dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* için artık iyice daralan konuma gelmiştir (134). Yapılan tüm çalışmalar gösteriyor ki çoğul dirençli *A. baumannii* infeksiyonlarına karşı yeni kullanıma girmiş olan tigesiklin ve kolistin isimli antibiyotiklerin yanlış ve kontrolsüz kullanımları sonucunda kısa zamanda direnç gelişebilmektedir. Bu nedenle tedavilerde mümkün olduğunca patojene etkili ama dar spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir. Ayrıca her hastanenin, hatta hastane içi her ünitenin kendi florasını ve antimikrobiyal duyarlılık oranlarını sürekli takip etmesi ve antibiyotik kullanım politikalarını buna yönelik belirlemesi gerekmektedir. Çünkü günümüzde yeni antibiyotiklerin bulunmasına yönelik yapılan uzun süreli araştırmalar, artık oluşturduğu yüksek maliyetleri karşılamaması nedeniyle çok kısıtlı hale gelmiştir.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında yaptığımız çalışmada Wistar-albino cinsi dişi ratlar kullanılarak, çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni ile deneysel cerrahi pnömoni modeli gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu model üzerinde tigesiklin ve kolistin sodyum metansulfonat (kolistin) isimli iki antibiyotiğin tedavi aktiviteleri, böbrek ve karaciğer üzerindeki olası yan etkileri araştırılmıştır. Her iki antibiyotiğin aktivitelerini karşılaştırmada; vücut tartı değişikliği, rektal ısı değişikliği, hayatta kalma, kan ve akciğer kültüründe bakteriyel üreme, gram akciğer başına düşen kolonilerin sayıları ve logaritma 10 cinsinden değerleri kullanılmıştır. Organlar üzerindeki olası yan etkilerini karşılaştırmada ise; üre, kreatinin, ALT, AST değerleri kullanılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- Antibiyotik tedavisi almamış çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni grubundaki (Grup 3) ratların tamamında istatistiksel olarak da anlamlı tartı kayıpları görülürken, tigesiklin ve kolistin tedavilerinin uyguladığı gruplarda (Grup 4 ve Grup 5) sağlıklı tartı artışları saptanmıştır.

2- Antibiyotik tedavisi almamış çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni grubunda en yüksek ateş değerleri saptanmakla birlikte, benzer şekilde kolistin tedavisi uygulanan grupta da oldukça yüksek ateş değerleri saptanmıştır. Fakat buna karşılık tigesiklin uygulanan gruptaki rektal ateş değerleri normal sınırlarda seyretmiştir. Bu nedenle tigesiklin tedavisi, enfeksiyona bağlı ateş kontrolünü kolistinden daha iyi sağlamıştır.

3- Antibiyotik tedavisi almamış çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni grubundaki ratların tamamında bakteriyel sepsise bağlı ölüm gerçekleşirken, kolistin tedavisi uygulanan grupta yalnızca bir ölüm, tigesiklin tedavisi uygulanan grupta ise ratların tümü hayatta

kalmıştır. Kolistin tedavisindeki ratın ölüm nedeninin sepsis kaynaklı değil, daha çok ilaç kaynaklı böbrek hasarına bağlı olabileceği kabul edilmiştir.

4- Antibiyotik tedavisi almamış çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni grubundaki ratların kan kültürlerinin tamamında, çoğul dirençli *A. baumannii* üremesi saptanırken, tigesiklin ve kolistin tedavisi uygulanan gruplarda bakteriyel üreme saptanmamıştır.

5- Antibiyotik tedavisi almamış çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni grubundaki ratların akciğer kültürlerinin tamamında, çoğul dirençli *A. baumannii* üremesi saptanırken, kolistin tedavisi uygulanan gruptaki sekiz ratın üç tanesinde, tigesiklin tedavisi uygulanan gruptaki sekiz ratın sadece iki tanesinde, çoğul dirençli *A. baumannii* üremesi saptanmıştır.

6- Antibiyotik tedavisi almamış çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni grubundaki ratların, her bir gram akciğer başına düşen koloni sayıları ve bu sayıların logaritma 10 cinsinden değerleri, kolistin ve tigesilin uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Her iki ilaç kendi arasında karşılaştırıldığında, azalma tigesiklin grubunda, daha fazla saptansa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

7- Deney-kontrol grubuna göre üre, kreatinin, ALT ve AST değerlerinde en fazla yükselme antibiyotik tedavisi almamış çoğul dirençli *A. baumannii* pnömoni grubunda saptanırken, tigesiklin ve kolistin tedavilerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler saptanmamıştır. Ancak altta bir böbrek rahatsızlığı olması durumunda özellikle kolistin tedavisinin sakıncalı olabileceği anlaşılmıştır.

8- Yaptığımız çalışmamızın sonucunda, gerek kan, gerekse akciğer dokusundaki dirençli bakterileri etkin biçimde azaltmaları, mortalite oranlarını belirgin şekilde düşürmeleri, böbrekler ve karaciğer üzerinde ağır toksisite oluşturmamaları nedeniyle, çoğul dirençli *A. baumannii* bakteremisi ve pnömonisine karşı kolistin ve tigesiklin tedavilerinin, ülkemizde şu an için etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilmesi anlaşılmıştır.

9- Birçok *Acinetobacter* türleri daha önceki antibiyotiklere direnç geliştirebildikleri gibi, şu an için etkili bulunan tigesiklin ve kolistine karşı da hızla direnç kazanabilirler. Bu nedenle ilaçların gereksiz ve kontrolsüz kullanımlarından kaçınılması, kritik durumdaki hastaların tedavisinde çok daha uzun süre kullanabilme olanağını yaratacaktır.



## ÖZET

Yoğun bakım ünitelerinde görülen hastane infeksiyonlarının önemli bir bölümünü ventilatörle ilişkili pnömoniler oluşturmaktadır. Özellikle çoğul dirençli *A. baumannii* kökenli ventilatörle ilişkili pnömonilerde, antibiyotiklerin yetersizliğine bağlı yüksek mortalite oranları görülmektedir.

Bu amaçla hastanemizden izole edilen çoğul dirençli *A. baumannii* kökeniyle oluşturulmuş deneysel pnömoni modeli üzerinde, tigesiklin ve kolistin tedavileri araştırılmıştır.

Çalışmada, deney-kontrol, serum fizyolojik pnömonili-kontrol, çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonili-tedavisiz, tigesiklin tedavili ve kolistin tedavili olmak üzere sekiz grup oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda kontrol gruplarında bakteriyel üreme ve ölüm saptanmazken, bakteriyel pnömonili-tedavisiz gruptaki kan ve akciğer kültürlerinin tamamında çoğul dirençli *A. baumannii* üremesi saptanmış ve ratların tümü ölmüştür. Kolistin grubundaki akciğer kültürlerinin yalnızca üçünde üreme saptanırken (%37.5), kan kültürlerinde üreme saptanmamış ve yalnızca bir ölüm görülmüştür. Tigesiklin grubunda ise akciğer kültürlerinin ikisinde üreme saptanmış (%25), kan kültürlerinde üreme saptanmamış ve hiç ölüm görülmemiştir. Ayrıca her bir gram akciğer başına düşen, koloni sayılarının logaritma 10 cinsinden değerleri, bakteriyel pnömonili-tedavisiz, kolistin ve tigesiklin gruplarında sırasıyla;  $7.25 \pm 0.27 \text{ cfu/gr-log}_{10}$ ,  $1.64 \pm 2.35 \text{ cfu/gr-log}_{10}$ , ve  $0.68 \pm 1.25 \text{ cfu/gr-log}_{10}$  olarak saptanmış ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Deney-kontrol grubuna göre, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz değerlerindeki değişimler en fazla bakteriyel pnömonili-tedavisiz

grupta saptanırken, kolistin ve tigesiklin gruplarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, çoğul dirençli *A. baumannii* pnömonilerine karşı kolistin ve tigesiklin tedavilerinin oldukça etkili ve altta bir böbrek hasarı olmadığı müddetçe güvenilir olduğu saptanmıştır. Ancak zamanla bunlara karşı da direnç gelişebileceği her zaman akılda bulundurulmalı ve gereksiz kullanımlarından kaçınılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** kolistin, tigesiklin, *Acinetobacter baumannii*, rat, pnömoni.

## **THERAPEUTIC ACTIVITIES AND SIDE EFFECTS OF TIGESIKLIN AND KOLISTIN IN THE EXPERIMENTAL MODEL ESTABLISHED WITH MULTI-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII**

### **SUMMARY**

A significant part of the hospital-origin infections that occur at intensive-care units are mostly the pneumonias related to ventilation. Especially in multi-resistant *A. baumannii* originated ventilation-related pneumonias, high mortality rates related to insufficiency of antibiotics are observed.

For this purpose, the therapeutic activities of tigecycline and colistin are studied on multi-resistant *A. baumannii* origin pneumonia model that was experimentally developed and insulated from our hospital.

At this study, five groups each containing eight rats are classified as experiment-control, saline solution pneumonia-control, multi-resistant *A. baumannii* pneumonia with no-therapy, tigecycline-treated, and colistin-treated. As a result of the study, although no bacterial proliferation and no mortality were observed at control groups, multi-resistant *A. baumannii* reproduction was found in blood and lung cultures taken from the entire group of bacterial pneumonia with no-therapy and all rats were dead. Within the colistin-treated group, while three of the lung cultures showed reproduction (37.5%), none was observed in blood cultures and only one mortality occurred. In the tigecycline-treated group, only two contained proliferation in lung cultures while none in blood cultures and no mortality were observed. Moreover, logarithmic 10 measurements for colony number per each gram of lung were taken as  $7.25 \pm 0.27$  cfu/gr- $\log_{10}$  for the group of bacterial pneumonia with no-therapy,  $1.64 \pm 2.35$

cfu/gr-log<sub>10</sub> for the colistin-treated group , and 0.68±1.25 cfu/gr-log<sub>10</sub> for the tigecycline-treated group. These results were found to be statistically relevant (p<0.001).

Comparing to the experiment-control group, the variations of urea, creatinine, alanine aminotransferase, and aspartat aminotransferase values were found at most in the group of bacterial pneumonia with no-threapy. However, the variations in the colistin-treated and the tigecycline-treated groups were not interpreted as relevant (p>0.05).

In conclusion, the therapy of colistin and tigecycline against multi-resistant *A. baumannii* pneumonia is attained as substantially effective and quite reliable unless there is an underlying renal damage. However, there is always a possibility of developing resistance against these in time; so inessential usage should be avoided.

**Keywords:** colistin, tigecycline, *Acinetobacter baumannii*, rat, pneumonia

## KAYNAKLAR

1. Çağatay A, Punar M, Çalangu S, Özsüt H, Eraksoy H. Hastane infeksiyonlarında Etest ile gram-negatif çomakların piperasilin-tazobaktam duyarlılığının saptanması. *Klinik Derg* 2002;15(2):52-3.
2. Akata F, Otkun M, Kuloğlu F, Erkan T, Keskin S, Tuğrul M. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde nozokomiyal infeksiyon oranlarının değerlendirilmesi. *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2006;10(1):38.
3. Çakır-Edis E, Çağlar T, Otkun M, Gürcan M, Hatipoğlu NO, Erkan T. Hastane kökenli pnömonilerde sorumlu etkenler ve antimikrobiyal direnç değişimi. *İnfeksiyon Derg* 2006;20(2):107-10.
4. Tarsia P, Aliberti S, Cosentini R, Blasi F. Hospital-acquired pneumonia. *Breathe* 2005;1:297-301.
5. Zarakolu P. Gram-negatif bakterilerin temel mikrobiyolojik özellikleri ve sınıflandırması. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (Editörler). Gram-negatif bakteri infeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.9-43.
6. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. *Flora Derg* 1999;4:170-6.
7. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 1997;46:721-46.
8. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000;3:101-6.

9. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005;5:24
10. Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005;31:1058-65.
11. Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. *Clin Infect Dis* 1999;28:916-7.
12. Rossi F, Andreazzi D. Overview of tigecycline and its role in the era of antibiotic resistance. *Braz J Infect Dis* 2006;10(3):203-16.
13. Peşken Y: Hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları Kongresi Özet Kitabı s.1-11, Samsun, 2002.
14. Çalangu S: Hastane infeksiyonlarının önemi. Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları Kongresi Özet Kitabı s.1-6, Samsun, 2002.
15. Lizioli A, Privitera G, Alliata E, Antonietta Banfi EM, Boselli L, Panceri ML et al. Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 2003;54(2):141-8.
16. Metintaş S, Akgün Y, Arslantaş D, Aydın D. Bir üniversite hastanesinde hastane infeksiyonlu hasta prevalansı: Tek gün prevalans çalışması. *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2002;6:32-40.
17. Yalçın AN. İnfeksiyon kontrolünde maliyet analizi. Doğanay M, Ünal S (Editörler). *Hastane İnfeksiyonları* 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.125-34.
18. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;361:2068-77.
19. Smith RL (Çeviri: D. Arman) Yoğun bakım birimlerinde infeksiyonların önlenmesi. *Curr Opin Infect Dis (Türkçe baskı)* 2006;1(3):146-51.
20. Esen S, Leblebicioğlu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multi centre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:144-8.
21. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan ÖA, Özgültekin A, Yalçın AN, Köksal İ ve ark. Device-associated nosocomial infections rates intensive care units of twelve Turkish hospitals. Findings of an international nosocomial infection control consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2006;1:1-13.

22. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. (abstract) JAMA 1995;274:639-44.
23. Eser KÖ, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Hasçelik G. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan Gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg 2005;19(1):75-80.
24. Flournoy DJ, Reinert RL, Bell-Dixon C, Gentry CA. Increasing antimicrobial resistance in gram-negatif bacilli isolated from patients in intensive care units. Am J Infect Control 2000;28:244-50.
25. Eggimann P, Pittet D. Infection Control in the ICU. Chest 2001;120(6):2059-93.
26. Ece T, Arman D, Akalın H, Alataş F, Biberoglu K, Çakar N ve ark. Toraks derneği erişkinlerde hastane kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. Toraks Derg 2002;3(4):1-13.
27. Ewing S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care: Nosocomial pneumonia. Thorax 2002;57:366-71.
28. ATS-IDSA Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
29. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000;117:186-7.
30. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1165-72.
31. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Kenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilatör associated pneumonia in the critically III patient. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1249-56.
32. Safdar N, Crinch CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilatory associated-pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. Respir Care 2005;50:725-41.
33. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilatör associated pneumonia. Clin Infect Dis 1997;24:309-19.
34. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, Smeets HG, van der Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. Chest 1994;105:878-84.

35. Crinch CJ, Safdar N, Maki DG. The role of the intensive care unit environment in the pathogenesis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:813-36.
36. Luna CM, Vidella A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator associated pneumonia. *Chest* 1999;116:1075-84.
37. Chastre J, Fagon JY. Ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
38. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınç O, Ellidokuz H, İtil O ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Derg* 2007;55(2):153-9.
39. Bahar Hİ, Esen N. *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Etkenlere göre enfeksiyonlar. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.s.2195-201.
40. Aygün G, Öztürk R. *Acinetobacter* cinsi bakteriler ve enfeksiyonları. Vahaboğlu H (Konuk Editör). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar: Çoklu dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.20-6.
41. Nemec A, De Baere T, Tjenberg I, Vaneechoutte M, van der Reijden TJ, Dijkshoorn L. *Acinetobacter ursingii* spp. nov. and *Acinetobacter schindleri* spp. nov., isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:1891-9.
42. Günaydın M. Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (Editörler). Gram-negatif bakteri enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.45-67.
43. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Holis GD. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 9<sup>th</sup> ed. Washington: DC: ASM press; 2007.p.770-802.
44. Berezin BE, Towner KJ. *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens. Microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
45. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. *J Hosp Infect* 2003;54:39-45.



46. Goel KV, Kapil A. Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. BMC Microbiol 2001;1:16.
47. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksall I et al. Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type) producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. J Med Microbiol 2001; 50:642-5.
48. Tatman-Otkun M, Gürçan Ş, Özer B, Türe M. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiotik direnç değişimi. Ankem Derg 2003; 17:1-6.
49. Rice LB, Bonomo RA. Mechanisms of resistance to antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RC (eds). Manual of Clinical Microbiology. 9<sup>th</sup> ed. ASM Press; 2007.p.1114-45.
50. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-84.
51. Thomson MJ, Bonomo AR. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria:  $\beta$ -lactams in peril. Curr Opin Microbiol 2005;8:518-24.
52. Bonomo AR, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2006;43:49-56.
53. Hujer KM, Hamza NS, Hujer AM, Perez F, Helfand MS, Bethel CR et al. Identification of a new variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7  $\beta$ -lactamase: characterizing a new family of Class C enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2941-8.
54. Yılmaz E, Akalın H, Özakın C, Kısa Ö, Kubar A, Gedikoğlu S ve ark. *Acinetobacter baumannii* kökenlerindeki beta-laktamaz enzimlerinin izoelektrik odaklama yöntemi ile tiplendirilmesi. Flora Derg 2002;7:233-40.
55. Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Yong D, Woo GJ et al. Investigation of a nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing PER-1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in an intensive care unit. J Hosp Infect 2005;59:242-8.
56. Vila J, Aivan M, Ruiz J, Casals C. Cloning and nucleotide sequence of a gene encoding an OXA-Derived B-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 1997;27:57-9.
57. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D b-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:583-8.

58. Lopez-Otsoa F, Gallego L, Towner KJ, Tysall L, Woodford N, Livermore DM. Endemic carbapenem resistance associated with OXA-40 carbapenemase among *Acinetobacter baumannii* isolates from a hospital in northern Spain. *J Clin Microbiol* 2002;40:4741-3.
59. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-31.
60. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y. VIM and IMP-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis* 2003;9:868-71.
61. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:826-36.
62. Saltoğlu N. *Acinetobacter* infeksiyonları ve tedavisi. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı s.204-7, Antalya 2007.
63. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998;1:38-45.
64. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *J Clin Microbiol* 2002;40:4776-8.
65. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of b-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1432-40.
66. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolones. *Drug Resistance Updates* 1999;2:38-55.
67. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: Target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1109-17.
68. Higgins PG, Coleman K, Amyes SG. Bactericidal and bacteriostatic activity of gemifloxacin against *Acinetobacter spp.* in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:71-7.
69. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane infeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.269-89.
70. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM 4454. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3375-80.

71. Looveren MV, Goossens H and the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Microbiol Infect 2004;10:684-904.
72. Topçu AW. Çoklu dirençli gram negatif basiller ve infeksiyonlar. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı s.201-3, Antalya, 2007.
73. Nannini EC, Pai SR, Singh KV, MurrayBE. Activity of Tigecycline (GAR-936), a Novel Glycycline against *Enterococci* in the Mouse peritonitis Model. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(2):529-32.
74. Garrison MW, Neumiller JJ, Seter SM: Tigecycline: An investigational glycycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. Clin Ther 2005;27(1):12-22.
75. Noskin GA. Tigecycline: A new glycycline for treatment of serous infections. Clin Infect Dis 2005;41(3):303-14.
76. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. Int J Antimicrob Agents 2005;25(3):185-92.
77. Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005;56(3):470-80.
78. Bradford PA. Tigecycline: A first in class tygecycline (abstract). Clinical Microbiology Newsletter 2004;26(21):163-8.
79. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, Antoniadou A, Giannitsioti E, Evangelopoulou P et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug resistant, including pan-resistant, Gram-negative and Gram-positive clinical isolates form Greek Hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2006:3166-9.
80. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. Comparative in vitro susceptibilities of 396 unusual anaerobic strain to tigecycline and eight other antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3507-13.
81. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM et al. Invitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Surveillance Trial (TEST Program;2004), Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):173-9.
82. Tiengrim S, Tribuddharat C, Thamlikitkul V. Invitro activity of tigecycline against clinical isolates multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Thailand. J Med Assoc Thai 2006;89:102-5.
83. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E. Tigecycline 200 study Group: Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. Clin Ther 2004;26(5):704-14.

84. Murray J, Wilson S, Klein S. The clinical response to tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized patients, a phase 2 clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;1:416-25.
85. Sacchidanand S, Penn LR, Embil MJ, Campos EM, Curcio D, Grosse-Ellis E. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005;9(5):251-61.
86. Geer ND. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylycylcline class of antibiotics. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006;19:155-61.
87. Ulusoy S, Tigesiklin. *Ankem Derg* 2006;20(2):117-9.
88. Bradford PA, Weaver-Sands T, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:315-32.
89. Li J, Milne WR, Nation LR, Turnidge DJ, Smeaton CT, Coulthard K. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:837-40.
90. Montero A, Ariza J, Corbella X, Domenech A, Cabellos C, Ayats J et al. Efficacy of colistin versus B-laktams, Aminoglycosides and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(6):1946-52.
91. Falagas EM, Kasiakou KS. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1333-41.
92. Li J, Nation LR, Turnidge DJ, Milne WM, Coulthard K, Rayner RC et al. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601.
93. Li J, Nation LR, Milne WR, Turnidge DJ, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multiresistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:11-25.
94. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1111-8.

95. Gales CA, Reis OA, Jones NR. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001;39:183-90.
96. Conway PS, Pond NM, Watson A, Etherington C, Robey LH, Goldman HM. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:987-93.
97. Ishiura Y, Fujimura M, Myou S, Nobata K, Liu Q, Yamamori C, Amemiya T. In vivo airway eosinophil accumulation induced by polymixin-B reduces bronchial responsiveness in guinea pigs. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:644-51.
98. Michalopoulos A, Kasiakou KS, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis MA, Falagas EM. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005;9: 53-9.
99. Kwa HLA, Loh C, Low HGJ, Krup A, Tam HV. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;41:754-7.
100. Berg RJ, Spilker MC, Lewis AS. Modulation of polymyxin B effects on mammalian urinary bladder. *Am J Physiol* 1998;275:204-15.
101. Lewis RJ, Lewis AS. Colistin interactions with the mammalian urothelium. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;286:913-22.
102. Michalopoulos SA, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas EM. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:115-21.
103. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (Çeviri: Başustaoğlu A, Gülay Z, Köksal İ, Özinel AM, Söyletir G, Sümerkan B). Antimikrobik disk duyarlılık testleri için uygulama standartları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2006.s.7-12.
104. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (Çeviri: Başustaoğlu A, Gülay Z, Köksal İ, Özinel AM, Söyletir G, Sümerkan B). Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları; Onyedinci bilgi eki. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2007.s.40-141.
105. 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;54:1085-91.

106. Mimos O, Leotard S, Jacolot A, Padoin C, Louchahi K, Petitjean O et al. Efficacies of imipenem, meropenem, cefepime, and ceftazidime in rats with experimental pneumonia due to a carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase-producing strain of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):885-90.
107. Edelstein HP, Weiss JW, Edelstein CAM. Activities of tigecycline (GAR-936) against *Legionella pneumophila* in vitro and in guinea pigs with *L.pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(2):533-40.
108. Bilgehan H. Bakteri sayma yöntemleri. Bilgehan H (Editör). *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 3. Baskı. İzmir: Barış Yayınları; 2002.s.131-44.
109. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (Çeviri: Başustaoğlu A, Gülay Z, Köksal İ, Özinel AM, Söyletir G, Sümerkan B). Aerop üreyen bakteriler için dilüsyon yöntemi ile antimikrobik duyarlılık testleri; Onaylanmış standart yedinci baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2006.s.1-18.
110. Masterton R, Craven D, Rello J, Struelens M, Moller FN, Chastre J et al. Hospital-acquired pneumonia guidelines in Europe: a review of their status and future development. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:206-13.
111. Akalın H. Hastane kökenli pnömoni. Köksal İ, Çakar N, Arman D (Editörler). Yoğun bakım infeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005.s.233-56.
112. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Balaban N, Çolpan A. Ventilatörle ilişkili pnömoni olgularının değerlendirilmesi. *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2005;9:212-7.
113. Falagas EM, Bliziotis AL, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care* 2006; 10:1-8.
114. Joly-Guillo ML, Vallee E, Bergogne-Berezin E, Philippon A. Distribution of beta-lactamases and phenotype analysis in clinical strains of *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:597-604.
115. Ruiz J, Nunez LM, Perez J, Simarro E, Campos-Martinez L, Gomez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Microbiol Infect Dis* 1999;18:295-95.
116. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim. *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2005:49-53.

117. Erben N, Kiremitçi A, Özgüneş İ. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ve indiklenebilir beta-laktamaz sıklığının ve antimikrobiyal duyarlılığın değerlendirilmesi. *Osmangazi Tıp Derg* 2006; 28(3):135-46.
118. Hernandez-Rodriguez JM, Mejias-Jimenez EM, Pichardo C, Cuberos L, Curiel-Garcia A, Pachon J. Colistin efficacy in an experimental model of *Acinetobacter baumannii* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:581-4.
119. Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Silvestri C, Mocchegiani F, Rocchi M et al. Efficacy of colistin/rifampin combination in experimental rat models of sepsis due to multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Crit Care Med* 2007;35(7):1789-91.
120. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(1):39-47.
121. Hachem YR, Chemaly FR, Ahmar AC, Jiang Y, Boktour RM, Rjaili AG et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):1905-11.
122. Kasiakou KS, Michalopoulos A, Soteriades SE, Samonis G, Sermaides JG, Falagas EM. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3136-46.
123. Kiratisin P, Tiengrim S, Yungyuen T, Thamlikitkul V. In vitro activity of colistin and tigecycline against extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients in Siriraj Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2006;23:21-4.
124. Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Kamysz W, Orlando F, Mocchegiani F et al. Efficacy of tachyplesin III, colistin and imipenem against a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):2005-10.
125. Sader SH, Jones NR, Stilwell GM, Dowzicky JM, Fritsche RT. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Microbiol Infect Dis* 2005;52:181-86.
126. Milatovic D, Schmitz JF, Verhoef J, Fluit CA. Activities of the glycylycylglycyl tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):400-4.
127. Jones NR, Ferraro JM, Reller BL, Schreckenberger CP, Swenson MJ, Sader SH. Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter spp.* *J Clin Microbiol* 2007;45(1):227-30.

128. Ibanez-Pachon EM, Mejias-Jimenez EM, Pichardo C, Llanos CA, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(11):4479-81.
129. Betriu C, Avial RI, Sanchez AB, Gomez M, Alvarez J, Picazo JJ. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):892-95.
130. Murphy MT, Deitz MJ, Petersen JP, Mikels MS, Weiss JW. Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylycycline, in a rat model of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11):3022-7.
131. Yin YL, Lazzarini L, Li F, Stevens M, Calhoun HJ. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:995-1002.
132. Dizbay M, Altunçekic A, Sezer EB, Özdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:29-32.
133. Venezia NS, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 12:1-3.
134. Linden KP, Paterson LD. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2:89-94.
135. Peleg YA, Adams J, Paterson LD. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6):2065-9.
136. Piolle DL, Magnet S, Bremont S, Lambert T, Courvalin P. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(2):557-62.



## **EKLER**



## Ek 1

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 07

Karar Tarihi: 29.03.2007

7-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 29.03.2007 tarihinde; “Çoğul Dirençli Acinetobacter baumannii ile Oluşturulan Ratlardaki Deneysel Pnömoni Modelinde Tigesiklin ve Colistin Sodium Methanesulfonate’in Tedavi Başarıları ve Yan Etkileri” adlı TÜTFEK 2007/55 protokol no.lu Dr. Murat YEŞİLYURT’un tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Yrd. Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN izinli olması nedeniyle katılmadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, Doç. Dr. Özlem TANSEL’in yürütücüsü olduğu ve araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın bütçesinin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılmasının UYGUN olduğuna mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Avukat Mustafa POLAT Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Araştırma ile İlişki

\*\* Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA

Dekan

Posta Adresi:  
T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel: (0284) 235 76 53 - 235 73 73  
Faks: (0284) 235 76 52  
E-posta: dekanlik@trakya.edu.tr  
Elektronik Ağ: http://tipfak.trakya.edu.tr