

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hamdi Murat TUĞRUL

**SEFAPERAZON-SULBAKTAM, İMİPENEM VE
SEFEPİMİN ANTİBİYOTERAPİ ETKİNLİKLERİNİN
ÇOĞUL DİRENÇLİ VE DUYARLI *ACINETOBACTER
BAUMANNII* İLE OLUŞTURULAN DENEYSSEL İKİLİ
APSE MODELİNDE KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mustafa İshak YILDIRIM

EDİRNE-2006

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışma aŐamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta tez danıŐman hocam Prof. Dr. Hamdi Murat TUĞRUL olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Filiz AKATA, Doç. Dr. Figen KULOĞLU ve Doç. Dr. Özlem TANSEL'e, Deneş Hayvanları Araştırma Labaratuvarı'ndaki yardımları nedeniyle Yrd. Doç. Dr. Burhan AKSU'ya ve Veteriner Hekim Ziya ÇUKUR'a, Mikrobiyoloji Labaratuvarı'ndaki yardımlarından dolayı Tekn. Metin ALKAN'a, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na ve desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen değerli eŐim ve biricik oğluma teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HASTANE İNFEKSİYONLARI	3
ACİNETOBACTER CİNSİ	4
BAKTERİ SAYIM YÖNTEMLERİ	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	28
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	48
TÜRKÇE ÖZET	50
İNGİLİZCE ÖZET	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFU	: Colony Forming Unit
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz
Hİ	: Hastane İnfeksiyonları
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MRSA	: Methicilline Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	: Penicillin Binding Protein (Penisilin bağlayan protein)

GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane infeksiyonları (Hİ), hasta morbidite ve mortalitesini arttırmakta, hastanede kalış süresini uzatarak tedavi maliyetini yükseltmekte ve önemli bir ekonomik kayba yol açmaktadır (1). Bu nedenlerle günümüzün önemli sağlık sorunlarından biridir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonu hızı 1995 yılında %2.9, 2000 yılında ise %2.2 olarak, 2004 yılında %4.9, 2005 yılında ise %3.7 olarak belirlenmiştir (2).

Acinetobacter cinsi bakteriler hastane infeksiyonlarına yol açan etkenler içinde önemli bir yer tutmaktadır (3). Bu etkenlerin hastane infeksiyonlarında sık olarak saptanmalarının nedenleri, dış ortam koşullarında kolaylıkla yaşayabilmeleri ve antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanabilmeleridir (3,4). Hİ salgınlarında en sık gözlenen etken *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*)'dir (3,4). Sağlıklı bireylerde nadiren hastalık oluştururken özellikle invazif girişim ve geniş spekturumlu antibiyotik kullanımının yaygın olduğu yoğun bakım ünitelerinde, bağışık yanıt ve savunma sistemi bozuk hastalarda her 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 (4,5).

A. baumannii tarafından meydana getirilen deri ve yumuşak doku infeksiyonları genellikle travma, dekübit ülserleri, yanık ve postoperatif insizyon bölgelerinin etrafındaki kolonizasyon sonrası gelişir. Selüitten sinerjistik nekrotizan fasiite kadar uzanan farklı klinik tablolara yol açabilir. Beta laktam antibiyotiklerle kombine edilmiş sulbaktam (sefaperazon-sulbaktam, ampisilin-sulbaktam) karbapenemler (imipenem, meropenem) ve üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler (sefaperazon-sulbaktam, sefepim) tedavide sıklıkla kullanılanlabilecek antibiyotiklerdir (5).

Aminoglikozidler, üreidopenisilinler, florokinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı *Acinetobacter* türlerini antibiyotiklere dirençli hale getirmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımının karbapenem dirençli suşların ortaya çıkması ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

A. baumannii kökenlerine etkili antibiyotikler arasında yeralan imipenem karbapenem grubu bir antibiyotiktir. Karbapenemler sentetik veya yarı sentetik beta-laktam grubu antibiyotiklerdendir. İmipenem tek başına tübüler toksisiteye sahiptir, bu nedenle silasitatin ile 1/1 oranında kombine kullanılır. Çinko metallo-betalaktamazlar hariç diğer tüm betalaktamazlara dirençlidir (7).

Sefepim, dördüncü kuşak yarı sentetik bir sefalosporindir. Parantral kullanıma uygun çift iyonik karakterde aminotiazolil sefalosporindir. Aminotiazolil grubunun varlığı gram negatiflere etkinliği ve beta-laktamazlara direnci sağlayan bir özelliktir. Ayrıca üçüncü karbon atomunda N-metilpirolidin bulunması da gram negatif hücre duvarından geçebilme ve beta-laktamaz direnci özelliği kazandırır (8).

Sefaperazon-sulbaktam, diğer sefalosporinlerden farklı olarak piperazin yan zinciri içeren yarı sentetik bir sefalosporindir ve bu nedenle antipsödomonal aktiviteye sahiptir. Sulbaktam 1-1 didioksi penisilanik asit sülfondur. Penisilin bağlayıcı proteinlerle birleşmeden beta-laktamazları bloke eder, ayrıca sefalosporinazlar üzerine de etkilidir. Sulbaktam sefaperazonla 1/1 oranında kombine edilerek kullanılır (8).

Bu çalışmada çoğul dirençli ve duyarlı *A. baumannii*'nin neden olduğu yumuşak doku infeksiyonu tedavisinde kullanılabilecek imipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepimin *in vivo* ve *in vitro* etkinlikleri araştırılmıştır. Duyarlı *A. baumannii* kökenleri ile oluşturulan apse modelinde tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca bu çalışma ile *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde uygun antibiyotik seçimi ve tedavi etkinliği için daha ayrıntılı bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HASTANE İNFEKSİYONLARI

Hastaneye yatış sırasında kuluçka döneminde olmayan, klinik bulguları saptanmayan, kuluçka süresi hastanede yattığı dönemi içeren, klinik bulguları hastanede yatış süresi içerisinde veya taburcu olduktan sonra ortaya çıkan infeksiyonlar hastane infeksiyonları (Hİ) veya nozokomiyal infeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (9). Amerika Birleşik Devletlerinde hastaneye yatırılan hastaların %5-6'sında Hİ gelişmektedir (10). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonu hızı 1995 yılında %2.9, 2000 yılında %2.2, 2004 yılında %4.9, 2005 yılında ise %3.7 olarak belirlenmiştir (2).

Tıp alanındaki teknolojik gelişimlere bağlı olarak tanı ve tedavi amaçlı invazif işlemlerdeki artış, kateter ve sonda uygulamaları, uygunsuz antibiyotik kullanımı, bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlar Hİ riskini arttırmaktadırlar (4,10). Hİ yüksek mortalite ve morbidite oranlarının yanı sıra hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetini önemli düzeyde arttırmaktadır. Hİ oranları günümüzde verilen hizmet kalitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (1,10)

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), yılda iki milyon Hİ geliştiği ve yaklaşık 2-4 milyar dolar ek maliyet getirdiği bilinmektedir (1,10). Türkiye'de ise Hİ'lerinin getirdiği ek maliyet hasta başına 1500-2000 dolar arasında değişmektedir (1).

Hastane infeksiyonlarında sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar, antibiyotik kullanımındaki ve tıbbi uygulamalardaki yeniliklere bağlı olarak yıllar içerisinde farklılıklar göstermektedirler. Antibiyotik çağı öncesinde *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae* en önemli hastane infeksiyonu etkenleri iken günümüzde uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, damar içi kateterizasyon gibi invazif girişimlerin artması sebebi ile *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), koagülaz negatif stafilkoklar, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* türleri, enterokoklar ve *Candida* türlerinde anlamlı artış görülmektedir (11,12).

Hastane infeksiyonları etkenleri, görülme sıklıkları, antibiyotik duyarlılıkları, hastaneler arasında, aynı hastanede bölümler arasında ve hatta aynı bölümde zaman içerisinde değişiklikler göstermektedir (13,14).

ACİNETOBACTER CİNSİ

Tarihçe

Acinetobacter cinsi bakteriler, gram-negatif, non-fermantatif, zorunlu aerob, oksidaz negatif ve hareketsiz bakterilerdir. Üreme fazında çomak morfolojisinde iken , stabil dönemde diplokok morfolojisinde görünürler. Bu yapısal ve biyokimyasal özellikleri ile tanımlanmaları ve sınıflandırılmaları oldukça karmaşık süreçlerden geçmiştir. İlk kez Beijerinck tarafından 1911 yılında topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiş, 1939 yılında DeBord'un gram negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle tanımlanmıştır (15). Günümüze kadar 15'in üzerinde farklı jenerik isimle adlandırılmışlardır.

Genetik transformasyon, DNA hibridizasyon ve DNA dizi analizi karşılaştırılması kullanılarak 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*). Bu yedi türden dördü birbirlerine çok yakın olduklarından *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksi olarak kabul edilmektedirler. 2001 yılında iki yeni tür daha tanımlanmıştır (*A. ursingii*, *A. shindleri*). Son zamanlarda tanımlanan yeni türlerle genotip sayısı 20'nin üzerindedir (3,16,17). Tüm bu türler arasında en sık ve en önemli klinik tablolara yol açan etken *A. baumannii*'dir (3).

Mikrobiyolojik Özellikler

Acinetobacter cinsi; 35-37°C'de üremeyi seven, zorunlu aerob, nonfermentatif, gram negatif bakterilerdir. Oksidaz, DNase ve indol negatif, katalaz pozitifler. Flajellaları yoktur, fimbriaları vardır ve hareketsizdirler. Üç şekerli demirli besiyeri ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar, nitratları redükte etmezler. Gram boyamada gram negatif kokobasil, dipkok, gram labil-kokobasiller şeklinde görülebilirler. Üremenin logaritmik fazında 1-1.5 x 1.5-2.5 µm boyutlarında basil, duraklama fazında ise kokobasiller şeklinde görülürler. Bu nedenle gram boyalı preparatlarda *Haemophilus* ve *Neisseria* türleri ile karıştırılabilirler (3,18).

MacConkey agar besiyerinde enterobakterilerden daha küçük, opak, pigmentsiz, S tipi koloniler oluştururlar. Klinik örneklerden üretilebilmeleri için seçici-ayırıcı besiyerleri geliştirilmiş olup bu amaçla en sık Herellea agar (Difco) ve Leeds *Acinetobacter* Medium kullanılmaktadır. Kontamine örneklerden (dışkı, toprak..) izole etmek amaçlı içinde asetat ve amonyum tuzu bulunan sıvı mineral besiyeri kullanılabilir (19).

Rutin laboratuvar koşullarında biyokimyasal reaksiyonlara ve üreme özelliklerine göre *Acinetobacter* tür ayrımı yapılmaktadır. *Acinetobacter* cinsinin 16 genotipinin tür ayrımı bu şekilde yapılabilmektedir. Bu ayırımı glikoza oksidatif etki, hemoliz ve 44°C'de üreyebilme genellikle yeterli olmaktadır. Glukozu oksitleyen ve hemoliz yapmayan izolatlar genellikle *A. baumannii*'dir. *A. baumannii* 44°C'de üreyebilme yeteneğiyle diğerlerinden kolayca ayırt edilebilir. Glukoz negatif kökenlerden hemoliz yapmayan *A. lwoffii*, hemoliz yapan *A. haemolyticus* olarak adlandırılır. *A. johnsonii* diğer türlerden 37°C'de üreyememesi nedeni ile ayırt edilebilir (20).

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention –CDC-) sınıflandırmasına göre *Acinetobacter* türleri nonfermentatif gram negatif basiller içerisinde CDC Grup EO-5, CDC Grup NO-1 ve *Bordetella* türleri ile birlikte oksidaz negatif grup içerisinde yer alırlar (20).

Epidemiyoloji

Acinetobacter türleri diğer mikroorganizmalarla karşılaştırıldığında, 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 (3,21).

Acinetobacter cinsi bakterilerin dış ortamda uzun süre kalabilmelerinin sebebi kuruluğa dayanıklı olmaları, farklı ısı ve pH derecelerinde canlı kalabilmeleridir (3,22).

Acinetobacter türleri ile %25'e varan oranlarda taşıyıcılık gözlenebilir, ancak hastaneye yatırılmamış bireylerde bu durum oldukça nadirdir (5). Bu oran özellikle salgınlar sırasında hastanede yatan bireylerde yüksek düzeylerde saptanmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların dışkılarında çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türleri izole edilmiş ve trakeostomili hastaların %45'inde kolonizasyon saptanmıştır (16,20). Yoğun bakım ünitelerinde özellikle ventilasyon uygulanan hastalarda, solunum sisteminde taşıyıcılığın yüksek oranda arttığı ve salgınlara yol açtığı gösterilmiştir. Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada *Acinetobacter* cinsi bakteriler gram negatif çomaklar arasında üçüncü sırada (%18.2) saptanmış ve yüksek antibiyotik direnç oranları vurgulanmıştır (23). Özellikle son yıllarda yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* cinsi bakterilerin antibiyotik direnç oranlarında belirgin artış gözlenmektedir (14).

Patogenez ve Virulans

Acinetobacter cinsi bakteriler genel olarak virulansı düşük kabul edilen patojenlerdir. Konak savunma mekanizmaları normal olan bireylerde infeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı infeksiyonlara neden olmaktadır. Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı infeksiyon gelişimini kolaylaştıran bazı faktörlerdir. Ağır cerrahi girişim, uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalma, uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalma, uzun süreli antibiyotik kullanımı, damar içi kateterizasyon, enteral beslenme, idrar sondası, endotrakeal tüp ve trakeostomi varlığı başlıca risk faktörleridir (4,14).

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 ve fagositozdan korur, İ.V. katater, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır.

2- Fimbria ve/veya kapsüller 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 (3,24,25)

Acinetobacter İnfeksiyonları

Acinetobacter türleri hastane kökenli fırsatçı infeksiyonlara neden olurlar, toplum kökenli infeksiyonlar oldukça nadirdir. Tüm organlarda süperatif infeksiyonlara neden olabilirler. Tüm *Acinetobacter* türleri arasında en sık ve en ciddi klinik tablolara yol açan etken *A. baumannii*'dir. Klinikte en sık hastane kaynaklı pnömoneye neden olurlar. Klinik özellikleri ile diğer etkenlerden ayrımı mümkün değildir, tanı etkenin kültürde izole edilmesiyle konur (3).

Solunum sistemi infeksiyonları: Taşova ve ark. (4) *Acinetobacter* cinsi bakterilerin neden olduğu nozokomiyal infeksiyonların hastaneye yatıştan 14.0 ± 8.8 gün sonra ortaya çıktığını ve en sık pnömonilere yol açtığını bildirmektedirler ve bu çalışmada *A. baumannii* (%66.3) en sık izole edilen türdür. Mekanik ventilasyon, endotrakeal ve gastrik tüp, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, bağışıklık sisteminin baskılanması, cerrahi girişim ve geniş spekturumlu antibiyotik kullanımı en önemli risk faktörleridir. Nozokomiyal bulaşmadan kolonize sağlık çalışanları, ventilatör cihazları, eldivenler, kontamine parenteral beslenme sıvıları sorumlu tutulmuştur (26).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada *A. baumannii* hastane kökenli pnömone etkenleri arasında (%24) ilk sırada yer almıştır, bu olguların önemli bir kısmının ventilatörle ilişkili pnömone olduğu dikkati çekmektedir (26).

Acinetobacter pnömonileri genellikle multiloberdir. Kavitasyon, plevral effüzyon ve bronkopulmoner fistül gelişebilir. Üç gün içerisinde uygun antibiyotik tedavisi başlanan hastalarda mortalite azalmakta, sekonder bakteriyemi ve septik şok gelişenlerde mortalite artmaktadır. Prognoz altta yatan hastalık ve risk faktörleriyle yakından ilişkilidir. Mortalite oranları %20-60 arasında değişmektedir (26). *Acinetobacter* infeksiyonları sıklıkla hastane kaynaklı olmasına rağmen toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarında da izole edilmiştir (16).

Bakteriyemi: En sık pnömonilere sekonder ve hastaneye yatışın ikinci haftasında gelişir. İntravenöz kateterler, üriner sistem, yara-deri infeksiyonları, batın içi infeksiyonlar

bakteriyeminin diğerk kaynaklarını oluşturmaktadır. *Acinetobacter* bakteriyemi insidansı %8.4'ün üzerinde bildirilmiştir (3,4).

Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler ve yeni doğanlar iki önemli risk grubunu oluşturmaktadır. Malign hastalıklar, travma ve yanıklar, düşük doğum ağırlığı, konvülzyon, mekanik ventilasyon ve antibiyotik kullanımı bu hastalarda başlıca risk faktörleridir (3,4).

Acinetobacter bakteriyemisi tek patojenli veya polimikrobiyal bakteriyemi şeklinde görülebilir. Polimikrobiyal bakteriyemilerde mortalite artmaktadır, *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı bakteriyemilerde diğerk türlere göre klinik tablo daha ağır seyreder. Mortalite oranı % 17-46 olarak bildirilmiştir (3,16,27).

Merkezi sinir sistemi infeksiyonları: *Acinetobacter* cinsi bakteriler travma, beyin cerrahisi girişimi, lomber ponksiyon, ventrikülografi, myelografi sonucu gelişen menenjitlere yol açmaktadır. Ventrikülostomi, serebrospinal sıvı kaçağı, uygunsuz antibiyotik kullanımı, beş günden uzun süreli ventrikül kateteri bulunması başlıca risk faktörleridir (3,28).

Ülkemizden Saba ve ark. (29) yaptığı bir çalışmada *Acinetobacter* türleri 55 nozokomiyal menenjit olgusunun 13'de izole edilerek, izole edilen tüm etkenler arasında ikinci sırada yer aldığı bildirilmiştir. Mortalite oranı %20-27 arasında bildirilmektedir (3).

Üriner sistem infeksiyonları: Genellikle yaşlı, yoğun bakım ünitesinde kalan, uzun süredir sondalı ve böbrek taşı olan erkek hastalarda görülmektedir. Yurt dışında 228 hastanenin katıldığı bir nokta prevalans çalışmasında *Acinetobacter* cinsi bakterilerle gelişen üriner sistem infeksiyonları % 1.8 oranında bildirilmiştir (30).

Yumuşak doku infeksiyonları: Travmatik yaralar, cerrahi insizyon bölgeleri, yanık, venöz kateter uygulaması, bağışıklık sisteminin baskılanması başlıca risk faktörleridir. Venöz kateterle ilişkili selülit bildirilmiştir ve genellikle kateterin çıkarılmasıyla iyileşir. Riskli hastalarda polimikrobiyal infeksiyonlara ve sinerjistik nekrotizan fasiite neden oldukları bildirilmiştir (3,16).

Diğerk infeksiyonlar: Endoftalmit, protez kalp kapağı endokarditi, periton diyalizi ile ilişkili peritonit, perkütan transhepatik kolanjiografi ve perkütan safra drenajıyla ilişkili kolanjit, pankreas ve karaciğer apseleri, otolog kemik iliği transplantasyonundan sonra gelişen tiflit, osteomyelit, septik artrit bildirilen diğerk nadir olgulardır (3,16).

Acinetobacter Türlerinde Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Acinetobacter cinsi bakterilerde antibiyotik direnci giderek artmakta ve tedavide zorluklarla karşılaşmaktadır. Aminoglikozidler, üreidopenisilinler, florokinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı *Acinetobacter* türlerini antibiyotiklere dirençli hale getirmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımının, karbapenem dirençli suşların ortaya çıkmasıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Özellikle *A. baumannii* diğer türlere göre daha dirençlidir ve yoğun bakım ünitelerindeki mortalitenin %19-25'inden sorumludur (14).

Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: *Acinetobacter baumannii* izolatlarında beta-laktam direnci diğer türlere göre daha sıktır (3,31,32). Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan 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. Genellikle bu mekanizmaların bir arada işlemesi sonucu direnç gelişimi gözlenmektedir.

1-Beta-laktamazlar: *Acinetobacter* kökenlerinde beta-laktam direncinin en önemli sebebi beta-laktamaz üretimidir. Beta-laktamazlar plazmid, kromozom veya transpozon kontrolünde sentezlenirler.

Gram negatif bakterilerdeki kromozomal beta-laktamazların miktarları, sentez yolu ve dirençteki rolleri farklılık göstermektedir (32). *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 (32,33).

ACE-1'den ACE-4'e kadar numaralandırılmış enzimler Ambler sınıf C'de yer alan sefalosporinazlardır. ACE-1 sefuroksime karşı zayıf etki gösterir ancak klavulonik aside dirençlidir ve en geniş spektrumlu enzimdir (3,32). İmipenem dirençli *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde kromozomal OXA-24 enziminin varlığı gösterilmiştir. Bu enzim Ambler sınıf D'de yer almakta ve karbapenemleri hidrolize etmektedir (33-35). Yeni tanımlanan sınıf C enzimler günümüzde *Acinetobacter* kökenli sefalosporinazlar olarak adlandırılırlar (Acinetobacter-Derived Cephalosporinases (ADCs)) ve yeni yapılan çalışmalarda yedi adet ADC Amp C geni tanımlanmıştır (36).

Plazmidlerce kodlanan enzimler sınıf A, B ve D beta-laktamazlar içerisinde yer almaktadırlar (36). 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. (37) yaptıkları bir çalışmada hastane infeksiyonu etkeni olan 60 *A. baumannii* izolatının tümünde beta-laktamaz varlığı saptanmış ve çoğunda birden fazla beta-laktamazın varlığı tespit edilmiştir. 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 (38-40).

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 (25,38).

Vila ve ark. (41) 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 (3). Bu enzime zaman içerisinde OXA-23 adı verilmiştir. Yeni çalışmalarla diğer OXA enzimleri (OXA-23-27, OXA-40, OXA-51,OXA-58) tanımlanmıştır (42,43). Tüm bu enzimler plazmidlerce kodlanan sınıf D karbapenemazlardır.

Karbapenemler çoğu beta-laktamazlar tarafından hidrolize edilmezler. *Acinetobacter* türlerinde karbapenem ve yeni kuşak sefalosporinleri hidrolize eden metallo-beta-laktamazlar tanımlanmıştır (IMP, VIM). Bu enzimler plazmidlerce kodlanan sınıf B beta-laktamazlardır (44-46).

2-Beta-laktam antibiyotiğin hücreye girişinin engellenmesi: Enzimlerle beta-laktam antibiyotiklerin inhibisyonu direnç gelişiminde tek unsur değildir. Hücre duvar geçirgenliğinde azalma direnç gelişimine önemli bir katkı sağlamaktadır (3,31).

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 2 *A. baumannii*'nin dış membran porinlerini oluşturmaktadır (47).

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 (34,48,49).

3-PBP'de oluşan değişiklikler: 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 antibiotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP sentezlenmesi şeklinde gelişebilir (32).

Kinolonlara karşı direnç mekanizmaları: Kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç hedef enzimlerdeki (DNA giraz ve topoizomeraz IV) mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir. Bu mekanizmaların tümü kromozom kontrolündedir (50,51). *Acinetobacter* türlerine karşı kinolonlar 1988'li yıllara kadar oldukça etkili iken günümüzde dirençli kökenler ön plandadır (52). DNA giraz ve topoizomeraz IV'teki yapısal değişiklikler kinolon direncine yol açmaktadır, buda *gyrA* ve *parC* genlerinde mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyonlar sıklıkla enzimin amino ucundaki bir bölgede oluşmaktadır; bu bölgeye 'kinolon direncini belirleyen bölge' denilmektedir. Böylece kinolonların enzim-DNA kompleksine affiniteleri azalır (31,53,54).

Diğer bir mekanizma ise kromozomlarca kodlanan ilaç dışı atım pompaları ile ilacın hücre içinde birikiminin engellenmesidir. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde mex AB-opr M operonu aktif bir dışı atım (active efflux) sistemini kodlayarak tetrasiklin, kloramfenikol ve florokinolonlara karşı direnç gelişimine yol açmaktadır (34,47). *Acinetobacter* türlerinde de aynı mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir.

Kinolonlar, gram-negatif bakterilerde hücre içine dışı membrandaki porinlerden veya fosfolipitten difüzyonla girmektedir (48). *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 (31,47).

Aminoglikozidlere karşı direnç mekanizmaları: *Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direnci 3 mekanizma ile gerçekleşir:

1- Ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ribozomal hedeflerde değişiklik gelişebilir. Bu mekanizma oldukça nadirdir, streptomisine dirençli klinik *Pseudomonas* izolatlarında bildirilmiştir (3,34,47).

2- İlacın hücreye girişi ve birikiminde azalma ve aktif atım pompaları yolu ile direnç gelişebilir. Bu mekanizma solunum zinciri ve lipopolisakarit değişiklikleriyle birliktedir ve tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşturmaktadır (34,55).

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 (3,56).

Aminoglikozidleri değiştiren enzimler sıklıkla plazmid kontrolünde sentezlenmekte ve bu enzimlerin sentezinden sorumlu olan genler transpozonlarla taşınabilmektedir. Bir aminoglikozid molekülü birden fazla bölgede değişikliğe uğrayabilir ve bir enzim bir çok aminoglikozid molekülünü değiştirebilir. Yapılan çalışmalarda bu enzimlerin farklı coğrafyalarda farklı tiplerinin yaygın olduğu tespit edilmiştir. Belçika'da 54 *Acinetobacter spp.* izolatının 36'sında AAC(3)-Ia enzimini kodlayan gen saptanırken, İspanya'da 54 izolatın sadece ikisinde saptanmıştır. İspanya'da bu 54 izolatın %15'inde streptomisin ve spektinomisin değiştiren ANT(3'')9 saptanmıştır (56,57). Bu durum aminoglikozidlere karşı gelişen direncin, kullanımı yaygın olan antibiyotiklerin seçici baskısı sonucu yayılmakta olduğunu göstermektedir. Vila ve ark. (57) *A. baumannii* izolatlarında en sık amikasin değiştiren APH(3')-VI ve gentamisin değiştiren AAC(3)-I enzimlerini saptamışlardır.

Diğer antibiotiklere karşı direnç mekanizmaları: *A. baumannii* izolatları 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 (56).

Devaud ve ark. (58) *Acinetobacter* izolatlarında kloramfenikol asetil transferaz I (CAT1) enziminin varlığını saptamışlardır; bu enzim transpozon ve plazmidlerce

kodlanmaktadır. Yapılan diğerk bir çalışmada CAT1 aktivitesi saptanmamış ve direnç geçirgenlikte azalma ve hedef proteinde mutasyonlara bağlanmıştır (57).

Acinetobacter İnfeksiyonlarında Tedavi

Acinetobacter cinsi bakteriler genel olarak hastane kaynaklı fırsatçı infeksiyonlara neden olmaktadır. Malignite, yanık, konağın savunma sisitemini baskılayan durumlar, ileri yaş, ağır cerrahi girişim, uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalma, uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalma, uzun süreli antibiotik kullanımı, damar içi kateterizasyon, enteral beslenme, idrar sondası, endotrakeal tüp ve trakeostomi varlığı infeksiyon gelişimi için başlıca risk faktörleridir (3,23). *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarının tedavisi bu mikroorganizmanın bir çok antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilmesi nedeniyle oldukça güçtür. Sulbaktam ve kombinasyonları, karbapenemler, nc kuşak sefalosporinler ve kolistin tedavide kullanılabilecek en etkili antibiyotiklerdir (5,59).

Acinetobacter İnfeksiyonlarında Etkili Antibiyotikler

1- Beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine antibiyotikler: Beta-laktamazlar birkaç nadir tür dışında hemen her bakteride bulunmuştur. Yapısal olarak PBP'lere benzerler ve beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz kılarlar. Bu nedenle  tane beta-laktamaz inhibitörü üretilmiştir. Bu üç bileşik (sulbaktam, tazobaktam ve klavulonat) antibakteriyel etkileri zayıf beta-laktam molekülleridir (60). Diğerlerinden farklı olarak sulbaktam *Acinetobacter* türlerine antibakteriyel etkilidir (60,61). Sulbaktam, 1-1 didioksi penisilanik asit-slfondur. Yapısal ve farmakokinetik özellikleriyle ampisiline benzer; serum yarı ömrü 1.1-1.3 saattir. İnflamasyon olsa bile beyin omurilik sıvısına geçişi yetersizdir (60,61). Yaklaşık %38 oranında proteinlere bağlanır ve bakterilerde kromozomal beta-laktamaz indüksiyonuna neden olmamaktadır. Sulbaktam, gram negatif bakterilerde PBP2'ye bağlanarak inhibisyona yol açar. Bu zellik tek başına antibakteriyel etkinliğe yol amamakla birlikte penisilin veya sefalosporinlerle kombine edildiğinde antibakteriyel etkinliğin güçlenmesine neden olmaktadır (61).

a) Ampisilin-sulbaktam: Ampisilin aminopenisilinler grubunda yer alan beta-laktam bir antibiyotiktir. Yapısal olarak bakterilerin hücre duvar sentezinde rol alan disakkarid peptidlerin karboksi terminali ile benzerlik gösterir. Bu benzerlik nedeniyle PBP'lere bağlanarak hücre duvar sentezini durdurur. Oral kullanımda biyoyararlanımı düşüktür, oral alımı takiben %30-55'i emilir. Ampisilin vücut sıvılarında dağılımı oldukça iyidir. Terapötik konsantrasyona asit sıvısında, plevral, sinoviyal ve oküler sıvılarda erişilirken;

beyin omurilik sıvısında inflamasyon yoksa konsantrasyonu düşüktür. Yarılanma ömrü 1-2 saat, plazma proteinlerine bağlanma oranı %20'dir. İntravenöz uygulamadan 1 saat sonra serum konsantrasyonu 12-29 mg/l'te ulaşır; erişkin dozu 6 saatte bir uygulanır (62).

Beta-laktamaz salgılayan gram negatif bakterilere karşı etkinliği yoktur. Bu nedenle bir beta-laktamaz inhibitörüyle kombine edilmiş ticari formu bu tip infeksiyonlarda kullanılır.

b) Sefaperazon-sulbaktam: Sefaperazon yarı sentetik bir sefalosporindir. Diğer sefalosporinlerden farklı olarak piperazin yan zinciri içerir, bu nedenle antipsödomonal aktiviteye sahiptir. Vücut sıvılarında dağılımı oldukça iyidir ancak sağlam meninkslerden geçişi oldukça kötüdür. Serum yarılanma ömrü yaklaşık iki saattir; bu nedenle 12 saat ara ile uygulanabilir. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır; %70 oranında safra, %30 oranında idrar yolu ile atılır (8). Beta-laktamaz sentezlemeyen enterik gram negatif bakterilere ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı yüksek aktivite gösterir. *Acinetobacter* türlerine karşı etkinliği azdır ancak sulbaktamla 1:1 oranında kombine formu *Acinetobacter* türlerine oldukça etkilidir (61). Türk Antibiyotik Direnç Grubu tarafından 9 merkezin katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada 716 bakteri kullanılmış ve E-test yöntemi ile in vitro sefaperazon – sulbaktam duyarlılıkları tespit edilmiştir. Bu çalışmada *Acinetobacter* suşlarına en etkili antibiyotiklerin sefaperazon-sulbaktam ve imipenem olduğu saptanmıştır (63). Aygün ve ark. (64) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitesinden Hİ etkeni olarak izole edilen 50 *A. baumannii* izolatının disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıklarını saptamışlardır. Sefaperazon-sulbaktam (%80) netilmisinden sonra ikinci en etkili antibiyotik olarak saptanmıştır.

2- Antipsödomonal penisilinler: İki alt gruba ayrılırlar;

a. Karboksi penisilinler (karbenisilin ve tikarsilin).

b. Üreidopenisilinler (azlosilin,mezlosilin ve piperasilin).

Bakteri hücre duvar sentezinin son basamağını inhibe ederek etki ederler. Bunlar içerisinde piperasilin ve tikarsilinin betalaktam inhibitörlü kombinasyonları *Acinetobacter* kökenlerine karşı etkinlik göstermektedir. Piperasilin, üreidopenisilin grubunda yer alan bir antibiyotiktir. Tazobaktam ise piperasilinin etki spektrumunu arttıran bir beta-laktamaz inhibitörüdür. Tazobaktam özellikle Richman ve Sykes tip beta-laktamazlara, stafilokokal penisilinaza, GSBL'lara ve sınıf 1c kromozomal beta-laktamazlara karşı inhibitör etkiye sahiptir. Diğer sınıf 1 enzimlere etkisi zayıftır. Piperasilin/tazobaktam 8/1 oranında kombine edilerek kullanılır. Tikarsilin karboksipenisilin grubunda yer alır ve etkinliği klavulonik asitle

artar. Klavulonik asit Richman ve Sykes tip beta-laktamazlara etkili, sınıf I beta-laktamazlara etkisizdir. Tikarsilin/klavulonik asit 15/1 oranında kombine edilerek kullanılır (65).

3- Sefalosporinler: Bu gruptaki antibiyotikler hücre duvarı sentezinde rol oynayan PBP'lere bağlanarak sentezi bozarlar ve dozdan bağımsız olarak bakterisidal etki gösterirler, 4 kuşak altında sınıflandırılırlar. Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa gidildikçe gram negatif etkinlikte artış görülmektedir. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefaperazonun sulbaktamli kombinasyonu, seftazidim ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim *Acinetobacter* infeksiyonlarında etkilidirler (8,66).

Seftazidim, aminotiazolil grubu yarı sentetik bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Tüm vücut sıvılarında dağılımı oldukça iyidir. Antipsödomonal etkinliği ön plandadır. Duyarlı *Acinetobacter* infeksiyonlarında kullanılabilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek direnç oranları bildirilmiştir (8,64).

Sefepim, dördüncü kuşak yarı sentetik bir sefalosporindir. Parantral kullanıma uygun çift iyonik karakterde aminotiazolil sefalosporindir. Aminotiazolil grubunun varlığı gram negatif etkinliği ve beta-laktamazlara direnci sağlayan bir özelliktir. Diğer aminotiazolil sefalosporinlerden farklı olarak metoksimino grubu yerine alkoksिमino grubu içerir, bu özellik stafilokoklara karşı etkinlik sağlar. Üçüncü karbon atomunda N-metilpirolidin bulunması da gram negatif hücre duvarından geçebilme ve beta-laktamaz direnci özelliği sağlar. *Pseudomonas*lar kökenleri de dahil tüm gram negatif çomaklara, gram pozitif koklara ve anaeroplara karşı etkilidir. Gram pozitif koklara karşı etkisi üçüncü kuşak sefalosporinlerden fazla, ikinci kuşak sefalosporinlerden azdır. Tip 1 kromozomal beta-laktamazlardan daha az etkilenmesi nedeni ile gram negatif enterik basillere üçüncü kuşak sefalosporinlerden daha etkilidir. Diğer sefalosporinlere benzer şekilde enterokoklar ve MRSA kökenlerine karşı etkisizdir. Bu nedenle özellikle gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu polimikrobiyal nozokomiyal infeksiyonlarda kullanılır. Febril nötropenili hastaların empirik tedavisinde de kullanılabilir. Oral yoldan etkisizdir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil tüm vücut sıvı ve dokularına geçişi iyidir. Plazma yarı ömrü 2-2.3 saattir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez, böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir ve hemodiyaliz hastalarında diyaliz sonrası doz tekrarı gerekmektedir (8).

4- Karbapenemler: İmipenem ve meropenem günümüzde kullanımda olan iki karbapenem derivativesidir. Karbapenemler kimyasal olarak sentetik yada yarı sentetik beta-laktam türevi antibiyotiklerdir. Penisilinlerden farklı olarak C1 atomuna bir kükürt atomu

buna da bir tiazolidin halkası bağlanmıştır. C2 ve C3 atomlarında doymamış bağlar vardır. 6-transhidroksimetil grubunun varlığı birçok beta-laktamaz türüne karşı molekülün direncini sağlar. Karbapenemler başta PBP2 olmak üzere , PBP1A, PBP1B, PBP3, PBP4 ve PBP5'e bağlanarak hücre duvar sentezini engellerler (7,67).

Karbapenemler tüm antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu gruptur. Gram negatif çomaklar ve koklar, gram pozitif koklar ve anaeroplara üzerine etkilidirler. PBP'lere afinite azalması önemli bir direnç gelişme mekanizmasıdır. Özelliklere MRSA ve metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) kökenleri bu yolla direnç gösterirler. *P. aeruginosa* kökenlerinin direncinde de PBP'lerin yapısının değiştirilmesine bağlı azalmış aktivite rol oynamaktadır. Karbapenem direncinin en önemli nedeni beta-laktamaz aktivitesidir. Karbapenemazlar kromozomal ve plazmid kontrolünde üretilebilirler. Karbapenemler metallo-beta-laktamazlara duyarlıdır ve bu enzimler tarafından hidrolize edilirler (7,67).

Karbapenemler, TEM ve Richmond Sykes Tip 3 ve Richmond Sykes Tip 1 enzimlerden klinik düzeyde etkilenmezler. Karbapenemler pek çok beta-laktamazlardan etkilenmemelerine rağmen kromozomal beta-laktamazların kuvvetli indükleyicisidirler. Özellikle imipenem iyi bir enzim indükleyicisidir (7).

İmipenem, bir beta-laktam halkası içermekle birlikte, penisilin ve sefalosporinlerden farklı olarak α -halkasındaki sülfür atomunda metilen yapısı içerir, bu yapı bakteri hücreindeki hedef proteinlere bağlanmasını artırır. Bu da etki spektrumunu genişletir ve antibakteriyel gücünü artırır. Molekül ağırlığının düşük olması bakteri hücre membranından girişini kolaylaştırır. Beta-laktam halkasında bulunan hidroksimetil yan zinciri beta-laktamazlara dayanıklılığı sağlar. Penem halkasında bulunan alkil tiyo yan zinciri ise molekülün *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkinliğini sağlamaktadır. İmipenem böbreklerden dihidropeptidaz-1 (DHP-1) enzimi tarafından metabolize edilir. Metaboliti nefrotoksik bir ajandır, bu nedenle silastatin ile 1:1 oranında kombine edilerek kullanılır. Silastatin sodyum, DHP-1'in kompetitif, reversible ve özgül inhibitörüdür. Silastatinin antibakteriyel etkinliği ve beta-laktamazlar üzerine etkisi yoktur, imipenemin etkisini antogonize etmez (67,68).

İmipenem bakteri hücre duvar sentezini inhibe eden bakterisidal bir antibiyotiktir. PBP'lere etkisi hem gram pozitif hemde gram negatif bakteriler için diğer beta-laktamlardan daha fazladır. Gram negatif bakterilerde PBP2'ye bağlanır ve bakterilerin sferoblastlara dönüşmesine neden olur. PBP1'e bağlanması hücre lizisinin daha hızlı olmasını sağlar. Gram negatif bakterilerde dış membrana penetrasyonu da daha fazladır. Düşük molekül ağırlığı ve

nötröl yüklü yapısı nedeni ile bakterilerin hücre duvarına penisilinler ve sefalosporinlerden daha hızlı penetre olur (67,68).

Diğer beta-laktam antibiyotiklerde postantibiyotik etki sadece gram pozitif bakterilerde görülürken, imipenemin hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler için postantibiyotik etkisi saptanmıştır. Bu farkın nedeni imipenemin PBP2'ye de bağlanarak bakterilerde sferoblast formasyonu oluşturmasıdır (67,68).

MRSA ve *Enterococcus faecium*'a etkili değildir. Karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda *E. faecalis* dışındaki gram pozitif mikroorganizmalara meropenemden bir ile altı kat daha etkilidir. Hemen hemen tüm gram negatif aerob bakterilere etkilidir. Anaerob bakterilerin çoğunluğuna etkili olup son yıllarda *Bacteroides fragilis* türlerinde direnç artışı bildirilmektedir (68). İmipenemin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Serum proteinlerine bağlanma oranı %10-20 arasındadır, vücut sıvılarında dağılımı iyidir. Proteinlere bağlanma oranının düşük olması sonucunda uygulamada antibiyotik doz aralıkları kısadır. Klinik kullanımda imipenem/silastatin İ.V. infüzyon şeklinde 6 saatte bir 500 mg olarak uygulanır. Plazmada dolaşan imipenemin %50-70'i vücutta moleküler değişikliğe uğramadan böbrek yolu ile atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmektedir (7,67,68).

Ardıç ve ark. (69) Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen 34 *Acinetobacter* cinsi bakteriyi tiplendirerek disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıklarını araştırmışlar; imipenem duyarlılığı %77 olarak tespit edilmiş ve en etkili antibiyotik olarak saptanmıştır.

5- Kinolonlar: Kinolonlar konsantrasyona bağımlı bakterisidal etkiye sahip antibiyotiklerdir. Bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan iki topoizomeraz (DNA giraz ve topoizomeraz IV) ile etkileşime girerek DNA sentezini durdurmaktadırlar. DNA giraz, iki GyrA ve iki GyrB alt birimlerinden oluşan tetramerik bir enzimdir, *gyrA* ve *gyrB* genlerinden kodlanır. Topoizomeraz IV'de ParC ve ParE alt birimlerinden oluşmaktadır (67,68). Florokinolonların gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerdeki enzim hedefleri farklıdır. Gram negatif bakterilerde birincil hedef DNA giraz, gram pozitif bakterilerde ise topoizomeraz IV'tür (51).

Kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç hedef enzimlerdeki mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir. Bu mekanizmaların tümü kromozom kontrolündedir (50,51).

Kinolonlar tamamen sentetik olarak üretilen antibakteriyel etkili kemoterapötiklerdir. Kinolonlar sentez edildikleri sıraya göre 4 gruba ayrılırlar:

1. kuşak kinolonlar: Nalidiksik asit
2. kuşak kinolonlar: Siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, enoksasin, fleroksasin.
3. kuşak kinolonlar: Levofloksasin, grepafloksasin, sparfloksasin, travofloksasin.
4. kuşak kinolonlar: Moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin.

Ofloksasin ve siprofloksasin, enterik bakterilerin yanı sıra *Acinetobacter* spp. ve *P. aeruginosa* türlerine de etkilidir. Her iki ilaç *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Ureoplasma* gibi atipik bakteri infeksiyonlarında da etkilidir. Levofloksasin, sparfloksasin ve grepafloksasin, ofloksasin ve siprofloksasine benzer şekilde enterik bakterilere, *P. aeruginosa*'ya, *Mycobacterium tuberculosis*'e, MSSA ve atipik bakterilere etkilidirler; ofloksasin ve siprofloksasinden farklı olarak pnömokoklar dahil tüm streptokoklara etkilidirler. Moksifloksasin tüm bu etkenlere ek olarak anaeroplara karşı yüksek etkinlik gösterir (70).

Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında kombine tedavide siprofloksasin sıklıkla kullanılan bir ajandır.

6- Aminoglikozidler: Aminoglikozidler, *Streptomyces* ve *Micromonospora* cinsi mantarlardan elde edilen doğal yada yarı sentetik bakterisidal etkili antibiyotiklerdir.

Etkilerini mRNA'daki kodonların okunuşunu azaltarak ve tRNA antikodonlarındaki bilginin ribozomlarda yanlış okunması ile proteinlerin yanlış kodlanmasına yol açarak gösterirler. Bunun sonucunda bakteri protein sentezi sonlanır. Bu etkinin gerçekleşebilmesi için streptomisin ribozomal 30S alt birimine bağlanırken diğer aminoglikozidler hem 30S hem de 50S alt birimlerine bağlanırlar (71). Aminoglikozidler bakterilerin dış membranlarındaki porin kanallarından periplazmik aralığa difüzyonla girer, ancak bakteri sitoplazmik membranını geçebilmeleri enerji ve oksijene bağımlı aktif transport mekanizması ile olmaktadır. Bu işlem EDP 1 (Energy-Depent Phase) ve EDP 2 olmak üzere iki fazda gerçekleşir. Diğer protein sentezini inhibe eden antibiyotikler bakteriyostatik etki gösterirken aminoglikozidlerin bakterisid etki göstermesinin transport esnasında hücre membranında delikler oluşmasına ve sonuçta hücre duvar geçirgenliğinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (71).

Aminoglikozidler *P. aeruginosa* başta olmak üzere gram negatif aerop bakterilere etkilidir. Gram pozitif bakterilere etkinlikleri ise kısıtlıdır. Metisiline duyarlı stafilokoklara

etki ederken; piyogen streptokoklar aminoglikozidlere nadiren duyarlıdır. *Listeria* türlerine ve diğer gram pozitif basillere ise etkisizdirler. Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında kombine tedavide etkilidirler (71).

BAKTERİ SAYIM YÖNTEMLERİ

Bir sıvı içerisinde homojen bir süspansiyon şeklinde bulunan bakterilerin sayısı bir ml'deki bakteri sayısı olarak belirlenir. Bu sayım yöntemleri dört grupta toplanabilir (72):

- 1-Doğrudan bakteri sayım yöntemleri,
- 2-Dolaylı sayım yöntemleri,
- 3-Canlı bakteri sayım yöntemleri,
- 4-Koloni sayımına dayalı yöntemler.

Doğrudan Bakteri Sayım Yöntemleri

Bu grup yöntemler içinde, sayma kamarası ile sayım, kan alyuvarları ile karşılaştırmalı sayım ve elektronik sayıcı ile bakteri sayımı yer almaktadır.

Kamara ile sayım yönteminde bakteri süspansiyonu kamara içine damlatılarak mikroskopta x400 büyütmede sayılır. Bulunan bakteri sayısı yüz bin ile çarpıldığında bir ml'deki bakteri sayısı bulunmuş olur. Ancak bakteri sayılamayacak kadar çok ise süspansiyon 10 veya 100 kez sulandırılarak hazırlanır. Bu kez hesaplamada sulandırım oranları da dikkate alınır (72).

Kan alyuvarları ile karşılaştırmalı sayımda ise parmak ucundan alınmış bir damla kan ile bir öze dolusu alınan bakteri süspansiyonu lam üzerinde karıştırılarak yayma hazırlanır. Giemsa boyası ile boyanan yayma mikroskopta incelenerek, kaç eritrosit karşılığında kaç bakteri bulunduğu saptanır. Amaç 1000 eritrosite denk gelen bakteri sayısını bulmaktır. Aynı anda parmak ucundan alınan bir damla kan da kamarada sayılarak 1 mm³ kandaki eritrosit sayısı tespit edilir. Yayımda 1000 eritrosite denk gelen bakteri sayısı ile 1 mm³ kandaki eritrosit sayısının çarpımı bir ml bakteri süspansiyonundaki bakteri sayısını verir.

Elektronik sayıcı ile bakteri sayımında özel cihazlar kullanılır. Sayılacak bakteri süspansiyonu cihaz içinde elektrik akımı verilen bir açıklıktan geçer. Bakteriler elektrik akımını geçirmediği için bu açıklıktan geçerken voltaj değişikliklerine yol açarlar. Bu değişiklikler amplifiye edilerek süspansiyondaki bakteriler sayılmış olur (72).

Dolaylı Sayım Yöntemleri

Süspansiyon halindeki bakterilerin bulanıklığının, standart bulanıklık tüpleri olan McFarland tüpleri ile karşılaştırılmasına dayalı yöntemlerdir.

Bulanıklık, bir sıvıdan ışığın geçmesi sırasında, o sıvının içindeki parçacıkların ışığı dağıtması ile oluşur. Bu nedenle bulanıklık, sıvı içindeki parçacıkların sayısı ve onların büyüklüğüne bağlıdır. Dolaylı olarak McFarland tüplerindeki bulanıklık her bir bakteri için farklıdır ve aynı sayıya denk gelmez. Aynı bulanıklıktaki biri büyük, diğeri küçük iki bakteriden küçük olanında, büyük olana göre ml'de daha çok sayıda bakteri olacağı doğaldır. Bu nedenle değişik bakteriler için bulanıklık tüplerinin karşılığı olan bir ml'deki bakteri sayılarını gösteren çizelgelerden yararlanılmalıdır.

Bulanıklık ölçme temeline dayalı dolaylı sayım yöntemlerinde, canlı ve ölü bakterilerin bir arada sayılması ve bulanıklığa tüp ve sulandırıcılardaki diğerk partiküllerin de neden olması söz konusudur (72).

Canlı Bakteri Sayım Yöntemleri

Bu yöntemler sıvı bir ortamda bulunan yalnız canlı bakterilerin sayımının araştırılmasına dayalı yöntemlerdir. Özellikle su ve süt gibi sıvıların içerdikleri bakteri sayılarının araştırılmasında halen kullanılmaktadır.

Genel ilke olarak bu yöntemlerde, sayım yapılacak sıvıdan on katlı ardışık sulandırmalar ve her sulandırmadan beş tüp hazırlanır. Sulandırım tüpleri de sıvı besiyeri içerir. Her sulandırmadan kaç tüpte üreme olduğu saptanır. Buna göre daha önce hazırlanmış standart çizelgelere bakılarak, sonucun karşılığı olan en olası sayı bulunur. Ayrıca besiyerlerine çeşitli ayraçlar konularak ya da özel besiyerleri kullanılarak yalnız belirli karakterdeki bakterilerin sayıları ortaya konulabilir (72).

Koloni Sayımına Dayalı Yöntemler

Bu yöntemlerin dayandığı temel, yeteri kadar sulandırılmış ve seyreltilmiş olan süspansiyondaki bakterilerin, katı besiyerlerine ekildiklerinde oluşturdukları kolonilerin sayılması ve bu sayıdan incelenen süspansiyondaki bakteri sayılarının hesaplanmasıdır. Doğal olarak burada da yalnız canlı bakteriler sayılmış olur.

En yaygın kullanılan ve bilinen şekli plak yüzeyine damlatma ve yayma yöntemi ile bakteri sayımıdır. Bu yöntemde, incelenen örnek, belirli sulandırmalardan sonra, her bir sulandırmadan 0.01 veya 0.001 mlt sıvı almaya ölçülü özelerle ya da pipetlerle plak besiyerine damlatılarak yayılır. Plak besiyerleri 33-37 C°'de 24-48 saat inkübe edilir. İnkübasyon süresi

sonunda bu plak besiyerlerinde 50-300 arası koloni oluşmuş olanlar sayılır. Bu sayının üzerindeki ve altındaki koloni sayılarına sahip plaklar, bakteri sayımı için uygun değildir. İncelenen örneğin 1 ml'sindeki bakteri sayısını bulmak için, plaktaki koloni sayısı, sulandırım oranı ve öze ya da pipetin aldığı hacim birbiri ile çarpılır (72).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D Laboratuvarı ve Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmamızın Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olduğuna, Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurulu'nun 5.5.2005 tarihli oturumun 10 numaralı kararı ile onay verilmiştir (Ek-1).

Bakteriyel Kökenler ve Duyarlılık Testleri

Çalışmada biri tüm antibiyotiklere dirençli, diğeri tüm antibiyotiklere duyarlı olmak üzere iki farklı *A. baumannii* kökeni kullanıldı. Her iki köken de 2006 Mart ayında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yoğun bakım ünitesi ve nöroloji servisinde yatan, CDC kriterlerine göre hastane enfeksiyonu tanısı alan iki farklı hastanın kan kültürlerinden izole edilmişti.

Her iki kökenin antibiyotik duyarlılık sonuçları, otomatize sistem VITEK 2 (BİOMEREUX,USA)'den alındı.

Her iki *Acinetobacter* kökenine karşı imipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktam'ların Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri E-test (AB Biodisk, İsveç) yöntemi ile araştırıldı. E-test için üretici firmanın önerileri doğrultusunda 0.5 McFarland standardına göre hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller Hinton agar içeren plaklara ekildi, plak yüzeyinin kuruması beklenildikten sonra üç antibiyotiğin E-test şeritleri plaklara yerleştirildi; 35°C de 18-20 saat inkübasyon sonucunda elips şeklindeki inhibisyon zonunun şeritle kesiştiği nokta MİK değeri olarak kabul edildi. Sonuçlar CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)'nin sınır değerleri baz alınarak değerlendirildi (73).

MİK değerlerinin yorumlanmasında kullanılan sınır değerler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. MİK testinin yorumlanmasında sınır değerler ($\mu\text{g/ml}$) (73)

ANTİBİYOTİK	DİRENÇLİ	ORTA DUYARLI	DUYARLI
İmipenem	≥ 16	8	≤ 4
Sefepim	≥ 32	16	≤ 8
Sefaperazon-sulbaktam	≥ 64	32	≤ 16

Kökenler çalışmaya alıncaya kadar yağsız süt tozu (Pınar) içinde, derin dondurucuda (-70°C 'de) saklandı. Derin dondurucudan çıkarılan kökenler çalışılmadan önce hazır dökülmüş kanlı agar besiyerine iki kez pasajlandı. Bir gece boyunca inkübe edilen kökenlerden, MHB (Mueller Hinton Broth) besiyerinde 0.5 McFarland (8 Log₁₀ CFU/ml) (Colony forming unit) bulanıklığında olmak üzere 1 ml'lik iki süspansiyon elde edildi.

Apse modeli için, sıçan uyluğuna implante edilmek üzere standart kurutma kağıtlarından diskler hazırlandı. Bu diskler her birinin çapı 6 mm olacak şekilde düzenlendi. Verilen mikroorganizma miktarını tamamen emmesi ve buldukları petriye sızdırmaması için tek bir diskin dört kat kurutma kağıdından (Macherey-Nagel, Almanya) oluşmasına dikkat edildi.

Süspansiyonlardan otomatik pipet yardımıyla 10 μl alınarak özel hazırlanan disklere emdirildi. Böylece her bir diskin 6 Log₁₀ CFU mikroorganizma içermesi sağlandı. Hazırlanan mikroorganizma süspansiyonunun disklere damlatılması işlemi, Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndaki cerrahi işlem sırasında gerçekleştirildi.

Hayvan Deneyi ve Apse Modeli

Çalışmada ortalama ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, toplam 32 adet *Wistar-Albino* cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi ve randomize olarak sekiz adetlik dört gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu olarak kabul edildi ve herhangi bir antibiyotik verilmedi. Diğer üç grup ise apseyi tedavi etmek üzere üç farklı antibiyotik tedavisi aldı. Çalışma sonuna kadar gruplar halinde ayrı kafeslerde, $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, % 50-60 nemli ortamda, 12 saatlik gece ve

12 saatlik gündüz ışık periyodu altında barındırılarak standart rat yemi ile beslendiler. Hepsinin günlük temizlikleri düzenli olarak yapıldı.

Apse modeli oluşturmak üzere cerrahi insizyon öncesi her bir ratın anestezisi, ketamin HCL 5-10 mg/kg (Ketalar, Eczacıbaşı) ve xylazin 50-70 mg/kg (Rompun, Bayer) dozundaki genel anestezikler ile sağlandı. Genel anestezikler kas içine uygulandı.

Xylazin ve ketamin ile anesteziyi takiben her bir ratın uyluk medial kısmına yaklaşık bir cm'lik insizyon açıldı (74,75) (Şekil 1).



Şekil 1:Uyluk medial kısmına açılmış bir cm boyutunda insizyon.

Cilt altı dokular ve fasya ayrılarak kas tabakası içine önceden hazırlanan ve insizyondan hemen sonra mikroorganizma süspansiyonu emdirilen özel diskler yerleştirildi (74,75) (Şekil 2).

Dirençli *A.baumannii* içeren disklerin her bir ratta sağ uyluğa, duyarlı *A. baumannii* içeren disklerin her bir ratta sol uyluğa yerleştirilmesine dikkat edildi. Bu düzen tüm rat gruplarında aynı şekilde uygulandı. Disklerin yerleştirilmesinden sonra kas ve cilt altı dokular cerrahi olarak dikildi (74,75). Apsse modeli oluşturmak için ratların uyluk kasları içine disklerin yerleştirilmesi sırasında, yerleştirilmesinden hemen sonra veya antibiyotik tedavisi sırasında deney hayvanlarında ölüm gözlenmedi.



Şekil 2: Bakteri süspansiyonu içeren diskin yerleştirilmesi.

Antibiyotik Tedavisi ve Koloni Sayımı

Ratlar randomize olarak her bir grupta sekiz adet olacak şekilde dört gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu olarak seçildi ve herhangi bir antibiyotik verilmedi. Diğer üç grupta ise apseyi tedavi etmek üzere üç farklı antibiyotik verildi. Antibiyotiklerin piyasada bulunan hazır ticari şekilleri kullanıldı.

Apse modeli üzerindeki etkinliğini ölçmek amacı ile ikinci gruba *İmipenem* (Tienam Merck Sharp&Dohme, USA) 120 mg/kg sekiz saatte bir, üçüncü gruba *Sefepim* (Maxipime Bristol-Myers Squibb, UK) 60mg/kg oniki saatte bir ve dördüncü gruba *Sefaperazon-sulbaktam* (Pfizer, USA) 400 mg/kg/gün tek doz olarak verildi. Antibiyotiklerin ilk dozlarının verilmesine, mikroorganizma süspansiyonu emdirilmiş disklerin rat uyluğuna yerleştirilmesinden iki saat sonra başlandı ve belirtilen doz aralıklarıyla antibiyoterapi uygulandı. Antibiyotikler her üç grupta da uygulama kolaylığı nedeniyle intraperitoneal olarak verildi (74).

Tedavinin dördüncü gününde ve son antibiyotik dozunun verilmesinden yarım saat sonra ratlar kesildi ve kardiyak bölgeden kanları alınarak ötenaziyle işlem sonlandırıldı. Kardiyak bölgeden alınan kanlar ‘‘antibiotic bioassay’’ de kullanılmak üzere serumları ayrılarak -80 °C’ye kaldırıldı. Her bir grupta oluşturulan sağ ve sol uyluktaki apselerin, kapsülleri ve pürülan içerikleri aseptik koşullarda cerrahi olarak çıkarıldı. Apsenin çıkarılması sırasında, yerleştirilen disklerin ve diğer cilt, cilt altı doku ve çevre kasların alınmamasına

dikkat edildi. Çıkarılan tüm kapsül ve pürülan içerik, içine bir ml'lik MHB sıvı besiyeri konularak ağırlıkları önceden ölçülmüş steril U tüplere konularak tartıldı.

Tartım işleminden hemen sonra, çıkarılan apse kapsülleri U tüpler içinde cam baget yardımı ile iyice ezildi ve homojen süspansiyonlar elde edildi. Her bir süspansiyon, içerdiği canlı bakteri sayısı tespit edilmek üzere koloni sayım işlemine tabi tutuldu (75).

Tüm gruplardan elde edilen apse süspansiyonları, antibiyotik almamış kontrol grubunda sırasıyla 1/100, 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/4000 oranlarındaki dilüsyonlar hazırlanarak seyreltildi. Antibiyotik alan diğer üç grupta ise, verilen antibiyotiklerin apse bulunan mikroorganizma sayısını azaltacağı düşünülerek dilüsyon oranları 1/10, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400 ve 1/800 olmak üzere daha az oranda tutuldu. Seri olarak seyreltilen tüm apse süspansiyonlarından ve apsenin hiç seyreltilmemiş süspansiyonundan, otomatik pipet yardımıyla 10 µl (0.01ml) alınarak EMB (Eozine Methillen Blue) plak besiyerlerine ekim yapıldı. Her bir plağa damlatılan apse süspansiyonu, steril yavru tüp yardımıyla besiyerinin tüm yüzeyine dağıtıldı.

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

Bir ml'lik apse süspansiyonunda bulunan canlı bakteri sayısı ise, plakta bulunan koloni sayısının, o plağa ait dilüsyon oranı (1/100, 1/2000 vs) ve 100 (her bir plağa 10 µl, yani 0.01 ml süspansiyon damlatıldığı için) ile çarpımı sonucunda hesaplandı. Böylece apse kapsülü içindeki bakteri sayısı CFU/ml cinsinden tespit edildi. Daha sonra her bir grup için gram başına düşen mikroorganizma sayısı yine CFU cinsinden hesaplandı.

İmipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepimle tedavi edilen gruplardaki duyarlı kökenle oluşturulan sol bacak apseleri homojenize edildikten sonra, daha önceden hazırlanmış litresinde 4 mg imipenem, 16 mg sefaperazon-sulbaktam ve 8 mg sefepim içeren Mueller-Hinton agar besiyerlerine 100 µl ekildi. Değerlendirme öncesi petriyerler 37 °C'de bir gece inkübe edildi. Antibiyotik eklenmiş besiyerinde üreyen koloniler tedavi esnasında direnç gelişiminin değerlendirilmesi amacıyla agar disk difüzyon yöntemiyle yeniden test edildi (74).

'Antibiotic bioassay', Mueller-Hinton agar besiyerlerinde çalışıldı. Mueller-Hinton agarlara *E. coli* ATCC 25922 suşundan 6-7 log 10 cfu oranında ekildi. Daha sonra steril koşullarda petrilere çapları 2-3 mm olan 5 delik açıldı ve bu deliklerin her birine daha önce - 80 °C'e kaldırdığımız rat serumlarından eklendi. Bu besiyerleri 37 °'de bir gece inkübe edildi

ve oluşan ürememe zonları kumpas yardımıyla mm cinsinden belirlendi (74). Elde edilen tüm verilerle istatistik hesaplamalar yapıldı.

İstatistik Yöntemleri

Oluşturulan apse modellerinde, her üç antibiyotiğin etkinliğinin saptanması ve birbiri ile karşılaştırılması için gereken istatistiksel çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Her bir rat grubunun sağ ve sol uyluk apselerinin ayrı olarak ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısı Logaritma 10 değerlerinin ve bioassay sonuçlarının ortalama (ORT), standart sapma (SD), ortanca (ORC) ve aralık (min. ve maks.) değerleri bulundu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Üç grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığının araştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı ve $p < 0.05$ olması durumunda karşılaştırma anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık çıktığı için, bu farklılığın hangi grup ve gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliğine göre Tukey HSD ve Tamhane çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Oluşturulan apse kapsüllerindeki bakteri sayıları altı basamaktan fazla olduğu için, istatistiksel veriler hesaplanırken, bu sayıların logaritma 10 üzerinden değerleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada biri tüm antibiyotiklere dirençli ve diğeri tüm antibiyotiklere duyarlı olmak üzere iki farklı *A. baumannii* kökeni kullanıldı. Çalışmaya alınan kökenlerin VITEK 2 (BİOMEREUX, USA) otomatize sistemiyle yapılan antibiyogram sonuçları ve antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Ayrıca her iki *Acinetobacter* kökenine karşı in vivo etkinliği değerlendirmek için imipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktam’ların E-test (AB Biodisk, İsveç) yöntemiyle saptanan MİK ($\mu\text{g/ml}$) değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Daha sonra çoğul dirençli ve duyarlı *A. baumannii* ile ikili sıçan uyluk apse modeli oluşturulmuştur. Antibiyotik verilmeyen kontrol grubu ile imipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepim ile tedavi edilen gruplarda saptanan apse ağırlıkları ve her bir gram apse başına düşen koloni sayıları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çoğul dirençli ve duyarlı *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin VITEK 2 ile saptanan antibiyogram sonuçları

Antibiyotikler	Çoğul dirençli <i>A. baumannii</i>	Duyarlı <i>A. baumannii</i>
Seftazidim	R	S
Sefoperazon/sulbaktam	R	S
Gentamisin	R	S
Amikasin	R	S
Tobramisin	R	S
Piperasilin	R	S
Piperasilin/tazobaktam	R	S
Mezlosilin	R	S
Meropenem	R	S
İmipenem	R	S
Siprofloksasin	R	S
Aztreonam	R	S
Sefepim	R	S

R: dirençli S: duyarlı

Tablo 3. E test yöntemi ile saptanan MİK (µg/ml) değerleri

Antibiyotikler	Çoğul dirençli <i>A. baumannii</i>	Duyarlı <i>A. baumannii</i>
İmipenem	32	0,125
Sefaperazon-sulbaktam	128	1
Sefepim	96	0,38

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

Çoğul dirençli *A. baumannii* kökenin MİK değerleri imipenem için 32 µg/ml, sefaperazon-sulbaktam için 128 µg/ml, sefepim için 96 µg/ml; duyarlı *A. baumannii* kökenin MİK değerleri imipenem için 0,125 µg/ml, sefaperazon-sulbaktam için 1 µg/ml ve sefepim için 0,38 µg/ml saptanmıştır.

Tablo 4. Gruplara göre apselerin ağırlıkları, her bir gram apse başına düşen koloni sayıları ve gram başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 değerleri

GRUP	L-GR	R-GR	L-CFU/GR	R-CFU/GR	L-LOG CFU/GR	R-LOG CFU/GR	BIOASSAY
kontrol	0,17	0,17	2191764,7	2260235,2	6,34	6,35	
kontrol	0,18	0,18	2333333,3	2390777,7	6,36	6,37	
kontrol	0,20	0,17	2324550	2353647	6,36	6,37	
kontrol	0,18	0,20	2424000	2327640	6,38	6,36	
kontrol	0,19	0,19	2404347,3	2425368,4	6,38	6,38	
kontrol	0,17	0,17	2294705,8	2330964,7	6,36	6,36	
kontrol	0,18	0,19	2362466,4	2315789,4	6,37	6,36	
kontrol	0,19	0,19	2296315,7	2343842	6,36	6,36	
imipenem	0,07	0,10	465714,2	484000	5,66	5,68	17
imipenem	0,08	0,11	413750	466545,4	5,61	5,66	17,2
imipenem	0,09	0,12	437377,7	455000	5,64	5,65	17,6
imipenem	0,08	0,11	454750	448909	5,65	5,65	18
imipenem	0,10	0,13	434270	460169,2	5,63	5,66	18,6
imipenem	0,11	0,12	410790	468183,3	5,61	5,67	19
imipenem	0,08	0,13	471662,5	472515,3	5,67	5,67	19,2
imipenem	0,10	0,11	425260	476363,3	5,62	5,67	20

Tablo 4 devamı. Gruplara göre apselerin ağırlıkları, her bir gram apse başına düşen koloni sayıları ve gram başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 değerleri

Sefaperazon-sulbaktam	0,08	0,11	408000	478181,8	5,61	5,67	17
Sefaperazon-sulbaktam	0,10	0,13	423230	460384,6	5,62	5,66	17,6
Sefaperazon-sulbaktam	0,09	0,11	431400	493800	5,63	5,69	18
Sefaperazon-sulbaktam	0,08	0,12	431750	484400,6	5,63	5,68	18,2
Sefaperazon-sulbaktam	0,09	0,13	463477	479323	5,66	5,68	19
Sefaperazon-sulbaktam	0,10	0,12	445000	473050	5,64	5,67	19,2
Sefaperazon-sulbaktam	0,11	0,13	421090	496815,3	5,62	5,69	19,6
Sefaperazon-sulbaktam	0,09	0,14	453555,5	475100	5,65	5,67	20,2
sefepim	0,08	0,11	415500	482936,3	5,61	5,68	17,2
sefepim	0,10	0,13	438160	471669,2	5,64	5,67	17,6
sefepim	0,09	0,12	472400	488050	5,67	5,68	18,2
sefepim	0,08	0,11	426250	493090,9	5,62	5,69	18,6
sefepim	0,09	0,12	464611	492733,3	5,66	5,69	19
sefepim	0,11	0,13	431609	473669,2	5,63	5,67	19,2
sefepim	0,08	0,12	428537,5	479766,6	5,63	5,68	19,6
sefepim	0,11	0,14	441500	470392,8	5,64	5,67	20

***L-GR**: Sol uyluk apse ağırlığı (gr), **R-GR**: Sağ uyluk apse ağırlığı (gr), **L-CFU/GR**: Sol uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısı (CFU), **R-CFU/GR**: Sağ uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısı (CFU), **L-LOG-CFU/GR**: Sol uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısının Logaritma 10 değeri, **R-LOG-CFU/GR**: Sağ uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısının Logaritma 10 değeri, **BIOASSAY**: Seruma geçen antibiyotiğin mm cinsinden zonu.

Kontrol grubundaki sağ ve sol uyluk apselerinin ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısı Logaritma 10 değerlerinin ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kontrol grubunun apse ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 değerlerinin ortalama \pm standart sapma, ortanca minimum ve maksimum değerleri

	ORT \pm SD	ORTANCA	MİNİMUM	MAKSİMUM
L-GR	0,18 \pm 0,010	0,18	0,17	0,20
R-GR	0,18 \pm 0,011	0,18	0,17	0,20
L-CFU/GR	6,36 \pm 0,013	6,36	6,34	6,38
R-CFU/GR	6,36 \pm 0,009	6,36	6,35	6,38

İmipenem grubundaki apselerin ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısı logaritma 10 ve bioassay değerlerinin ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. İmipenem grubunun apse ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 ve bioassay değerlerinin ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum

	ORT \pm SD	ORTANCA	MİNİMUM	MAKSİMUM
L-GR	0,08 \pm 0,013	0,08	0,07	0,11
R-GR	0,11 \pm 0,010	0,11	0,10	0,13
L-LOG CFU/GR	5,63 \pm 0,022	5,63	5,61	5,67
R-LOG CFU/GR	5,66 \pm 0,010	5,66	5,65	5,68
BIOASSAY	18,3 \pm 1,052	18,3	17	20

Sefaperazon-sulbaktam grubundaki apselerin ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısı logaritma 10 ve bioassay değerlerinin ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 7’da gösterilmiştir.

Tablo 7. Sefaperazon-sulbaktam grubunun apse ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 ve bioassay değerlerinin ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

	ORT ± SD	ORTANCA	MİNİMUM	MAKSİMUM
L-GR	0,09 ± 0,010	0,09	0,08	0,11
R-GR	0,12 ± 0,010	0,12	0,11	0,14
L-LOG CFU/GR	5,63 ± 0,016	5,63	5,61	5,66
R-LOG CFU/GR	5,67 ± 0,010	5,67	5,66	5,69
BIOASSAY	18,6 ± 1,079	18,6	17	20,20

Sefepim grubundaki apselerin ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısı logaritma 10 ve bioassay değerlerinin ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sefepim grubunun apse ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 ve bioassay değerlerinin ortalama ± standart sapma ortanca,minimum ve maksimum değerleri

	ORT ± SD	ORTANCA	MİNİMUM	MAKSİMUM
L-GR	0,09 ± 0,012	0,09	0,08	0,11
R-GR	0,12 ± 0,010	0,12	0,11	0,14
L-LOG CFU/GR	5,63 ± 0,019	5,63	5,61	5,67
R-LOG CFU/GR	5,68 ± 0,008	5,67	5,67	5,69
BIOASSAY	18,8 ± 0,967	18,6	17,20	20

Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. L-GR, R-GR, L-CFU/GR, R-CFU/GR, L-LOG CFU/GR, R-LOG CFU/GR değerlerinin normal dağılıma uygun olduğu tespit edildi. Antibiyotik verilmeyen kontrol grubu, imipenem, sefaperazon/sulbaktam ve sefepim tedavisi alan grupları arasında, her bir gruba ait sol ve sağ uyluk apse ağırlıkları ve her bir gram apse başına düşen koloni sayıları parametreleri için tek yönlü ANOVA testi kullanılarak dört grup için L-GR, R-GR, L-

CFU/GR, R-CFU/GR, L-LOG CFU/GR, R-LOG CFU/GR değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p < 0,001$). İmipenem, sefepim, sefaperazon/sulbaktam grupları arasında ‘antibiotic bioassay’ değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,778$).

Dörtlü karşılaştırmada anlamlı olan parametrelerin hangi gruplar arasında anlamlı olduğunun tespiti için varyansların homojenliğine göre Tukey HSD ve Tamhane çoklu karşılaştırma testleri uygulanmıştır.

Buna göre kontrol ve imipenem grupları arasında duyarlı kökenle oluşturulan sol uyluk absesi ağırlıkları anlamlı fark göstermiştir ($p < 0,001$). Yine her iki grup arasında dirençli kökenle oluşturulan sağ uyluk absesi ağırlıkları için de anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Hiçbir antibiyotik verilmeyen kontrol grubundaki sağ uyluk absesi ve sol uyluk absesi ağırlıkları, imipenem verilen gruptaki sağ ve sol uyluk apse ağırlıklarından yüksektir (Şekil 3).



Şekil 3: Kontrol grubuna ait büyük boyutlu apse örneği.

İmipenem grubundaki dirençli ve duyarlı kökenlerle oluşturulan apselerin ağırlık ve makroskobik görünümünün kontrol grubuna göre daha az ve küçük oldukları gözlemlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: İmipenem grubuna ait küçük boyutlu apse örneği.

Kontrol grubundaki duyarlı kökenle oluşturulan sol uyluk her bir gram apse başına düşen koloni sayısı ile imipenem grubundaki duyarlı kökenle oluşturulan sol uyluk her bir gram apse başına düşen koloni sayıları arasında da anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Hiçbir antibiyotik almayan kontrol grubunda koloni sayıları, imipenem grubundakine göre oldukça yüksek izlenmiştir (ortalama 6,36 Log 10). Ayrıca kontrol grubundaki dirençli kökenle oluşturulan sağ uyluk her bir gram apse başına düşen koloni sayısı ile imipenem grubundaki dirençli kökenle oluşturulan sağ uyluk her bir gram apse başına düşen koloni sayısı arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). İmipenem grubunda, hiçbir antibiyotiğin verilmediği kontrol grubuna göre, gerek duyarlı, gerek dirençli kökenle oluşturulan apselerde gram başına düşen koloni sayılarının belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla ortalama 5,63 Log 10 ve 5,66 Log 10).

Tukey HSD ve Tamhane testleri ile kontrol ve sefaperazon-sulbaktam grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır. Buna göre kontrol ve sefaperazon-sulbaktam grupları arasında duyarlı kökenle oluşturulan sol uyluk absesi ağırlıkları anlamlı fark göstermiştir ($p<0,001$). Yine her iki grup arasında dirençli kökenle oluşturulan sağ uyluk absesi ağırlıkları için de anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Kontrol grubu ile sefaperazon-sulbaktam grupları arasında duyarlı ve dirençli kökenle oluşturulan sol ve sağ uyluk her bir gram apse başına düşen koloni sayıları anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Sefaperazon-sulbaktam grubunda, hiçbir antibiyotiğin verilmediği kontrol grubuna göre, gerek duyarlı, gerek dirençli kökenle oluşturulan apselerde gram başına düşen koloni sayılarının belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla ortalama 5,63 Log 10 ve 5,67 Log 10).

Sefaperazon-sulbaktam grubundaki duyarlı ve dirençli kökenlerle oluşturulan apselerin ağırlık ve makroskopik görünümlerinin kontrol grubuna göre daha az ve küçük oldukları gözlemlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 5: Sefaperazon/sulbaktam grubuna ait küçük boyutlu apse örneği.

Tukey HSD ve Tamhane testleri ile kontrol ve sefepim grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır. Buna göre kontrol ve sefepim grupları arasında duyarlı kökenle oluşturulan sol uyluk apseleri ağırlıkları anlamlı fark göstermiştir ($p<0,001$). Yine her iki grup arasında dirençli kökenle oluşturulan sağ uyluk apseleri ağırlıkları içinde anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Kontrol grubu ile sefepim grupları arasında duyarlı ve dirençli kökenle oluşturulan sol ve sağ uyluk her bir gram apse başına düşen koloni sayıları anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Sefepim grubunda, hiçbir antibiyotiğin verilmediği kontrol grubuna göre, gerek duyarlı, gerek dirençli kökenle oluşturulan apselerde gram başına düşen koloni sayılarının belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla ortalama 5,63 Log 10 ve 5,68 Log 10).

Sefepim grubundaki duyarlı ve dirençli kökenlerle oluşturulan apselerin ağırlık ve makroskopik görünümlerinin kontrol grubuna göre daha az ve küçük oldukları gözlemlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 6: Sefepim grubuna ait küçük boyutlu apse örneği.

Tukey HSD ve Tamhane testleri ile imipenem, sefaperazon-sulbaktam, sefepim grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır. Her üç grupta duyarlı kökenle oluşturulan sol uyluk apse ağırlıkları ve gram apse başına düşen koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her üç grupta dirençli kökenle oluşturulan sağ uyluk apse ağırlıkları ve gram başına düşen koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak imipenem kullanılan grubun diğer iki gruba göre dirençli kökenle oluşturulan modelde apse boyutlarını daha çok küçülttüğü ve koloni sayılarının daha az olduğu görülmüştür. Bu durum özellikle imipenem ve sefepim kullanılan gruplar arasında daha belirgin olup her üç grup arasında istatistiksel bir fark göstermemektedir.

Her üç antibiyotik grubu için yapılan ‘antibiotic bioassay’ testinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum her üç antibiyotikte serumda yeterli miktarlarda dağıldığını göstermektedir. Antibiyotik katkılı Mueller-Hinton agar besi yerleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucu tedavi esnasında direnç gelişimi saptanmamıştır.

Sonuç olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç antibiyotikte hem duyarlı hem de dirençli kökene karşı etkili bulunmuştur. İmipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepim grupları arasında yapılan karşılaştırmada duyarlı ve dirençli kökenle oluşturulan apse modelinde L-GR, R-GR, L-CFU/GR, R-CFU/GR, L-LOG CFU/GR, R-LOG CFU/GR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak dirençli kökenle oluşturulan apse modelinde imipenem kullanılan grubun apse boyutlarının daha küçük ve koloni sayılarının daha az olduğu görülmüştür. Bu durum özellikle imipenem ve sefepim

kullanılan gruplar arasında daha belirgin olup, her üç tedavi grubu arasında istatistiksel bir anlam taşımamaktadır. Her üç grubun 'antibiotic bioassay'leri arasında istatistiksel bir fark yoktur ve tedavi esnasında direnç gelişimi saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Hastane infeksiyonları yüksek morbidite, mortalite oranları ve ek tedavi maliyeti nedeni ile günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde Hİ sıklığı %5-10 arasında görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %25'e kadar yükselmektedir (76).

Son yıllarda özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere Hİ'lerinde en sık izole edilen etkenlerin başında *Acinetobacter* cinsi bakteriler gelmektedir. Bunlar içerisinde Hİ'da en sık izole edilen köken *A. baumannii*'dir (3,5). *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde en önemli problem çoğul dirençli kökenlerin sayısında artma ve bunun sonucunda tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinde azalmadır (3,5).

1970'li yıllarda nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları gentamisin, minosiklin, nalidiksik asit, ampicilin ve karbenisilin ile tek başına veya kombine kullanılarak kolayca tedavi edilebilmekteyken, 1971-1974 yıllarında gittikçe direnç artışı görülmeye başlamıştır. Bugün *Acinetobacter* izolatları sıklıkla, kullanılan aminopenisilinler, üreidopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler, aminoglikozidler gibi antibiyotiklerin büyük kısmına yüksek oranda direnç göstermektedirler. Sefepim, sefaperazon-sulbaktam gibi geniş spektrumlu sefalosporinler, imipenem, tobramisin, amikasin ve florokinolonlara karşı duyarlılık halen değişik oranlarda devam etmekle birlikte son on yılda bu antibiyotiklerin *Acinetobacter* türleri için saptanan MİK değerlerinde artış saptanmaktadır (3). Bir çok çalışmada karbapenemlerde dahil bir çok antibiyotiğe direnç gösteren *Acinetobacter* kökenleri ile oluşan salgınlar bildirilmiştir (6).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi 2003 verilerine göre tüm Hİ etkenleri arasında *Acinetobacter* türleri ilk sırada yer almaktadır ve sefaperazon-sulbaktam duyarlılığı %64, imipenem duyarlılığı %27 olarak tespit edilmiştir. Trakya Üniversitesi Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi 2005 verilerine göre tüm Hİ etkenleri arasında *Acinetobacter* türleri ilk sırada yer almaktadır ve sefaperazon-sulbaktam duyarlılığı %19, imipenem duyarlılığı %44 olarak tespit edilmiştir. 2003-2005 döneminde tedavi protokollerinde sulbaktamlı kombinasyonların yoğun olarak kullanıldığı belirtilmiştir (2).

Bodur ve ark. (77) 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 ventilatörle ilişkili pnömoni saptamışlardır. Pnömonili hastalardan en sık izole edilen (%34,5) etkenin *Acinetobacter* türleri olduğu saptanmıştır. Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerika Toraks Derneği tarafından yayınlanan ventilatörle ilişkili pnömoni tedavi kılavuzunda karşılaşılan en sık etkenlerin *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri olduğu bildirilmiştir. Özellikle bu hastalarda tüm antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* türlerinin sıklıkla izole edildiği bildirilmektedir (78).

Tatman-Otkun ve ark. (14) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ekim 1994-Haziran 2000 döneminde Hİ etkeni olarak izole edilen 150 *A. baumannii* kökeninin yıllık antibiyotik direnç değişimini incelemişlerdir. Etkenlerin en sık izole edildikleri örnekler yara, alt solunum yolu, kan ve idrar olarak tespit edilmiştir. Yine etkenlerin en sık izole edildiği servisler ortopedi, yoğun bakım ve beyin cerrahisi üniteleri olarak saptanmıştır. Denenen antibiyotikler içerisinde imipenem ve bir köken hariç netilmisine direnç saptanmazken seftazidime %71, ampisilin/sulbaktama %63, sefepime %62, amikaside %45, siprofloksasine %36 oranında direnç saptanmıştır. 1997'den itibaren izole edilen 94 kökende çalışılan tikarsilin/klavulonik aside %68 ve tobramisine %23 oranında direnç bulunmuştur. Yıllara göre direnç değişimi incelendiğinde sefepim, seftazidim, ampisilin/sulbaktam, amikasin ve siprofloksasinde 1996 yılından itibaren artan bir direnç gözlenmiştir. 1996 öncesi ve 1996 sonrası ortalama direnç oranları sefepime %30-73, seftazidime %38-81, ampisilin/sulbaktama %35-73, amikaside %8-57, siprofloksasine %5-46 olarak bulunmuştur. 1997 yılından sonra izole edilen kökenlerde denenen tikarsilin/klavulonik asit ve tobramisinde yıllar içerisinde anlamlı bir direnç değişimi saptanmamıştır. Yoğun bakım ünitesinde izole edilen kökenlerin direnç oranları sefepim ve amikasin için diğer kliniklerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. 1996 yılında itibaren dirençli suşların artışı, 1995 yılında yoğun bakım ünitesinin kurulmasına ve kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere bağlanmıştır. Sonuç

olarak her geçen gün *A. baumannii* türlerinde direnç gelişiminin arttığı ve elimizdeki tedavi seçeneklerinin azaldığına dikkat çekilmiştir. Her hastanenin, hatta aynı hastanede farklı ünitelerin antibiyotik duyarlılıklarının farklı olabileceği belirtilmiştir (6,14).

Karlowsky ve ark. (79) ABD’de 1998-2001 yılları arasında izole edilen hastane infeksiyonu etkeni *P.aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının antibiotik duyarlılıklarını incelemiştir. Çalışmaya alınan kökenler 65 farklı laboratuvardan izole edilmiştir. Kökenler yoğun bakım ünitesi kaynaklı (intensive-care-unit (ICU)) ve yoğun bakım ünitesi kaynaklı olmayan (non-intensive-care-unit (non-ICU)) olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Çoğul dirençli *A. baumannii* oranı 1998 ve 2001 yıllarında sırasıyla non-ICU için %27,6 ve %32,5 olarak saptanmış ICU için ise %11,6 ve %24,2 olarak tespit edilmiştir. Çoğul dirençli *P. aeruginosa* oranı 1998 ve 2001 yıllarında sırasıyla non-ICU için %5,5 ve %7, ICU için ise %7,4 ve %9,1 olarak tespit edilmiştir. Çoğul dirençli *A. baumannii* kökenlerindeki artışın, *P. aeruginosa* kökenlerine göre daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Manikal ve ark. (6) Brooklyn ve New York’taki endemik karbapenem dirençli *Acinetobacter* türlerinin yayılım ve antibiyotik kullanımı ile ilişkisini araştırmışlardır. Kasım 1997’de Brooklyn ve New York’taki 15 hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarından izole edilen ve Hİ etkeni olarak kabul edilen *Acinetobacter* türleri çalışmaya dahil edilmiştir. Elde edilen izolatların %90 dan fazlası *A. baumannii* olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter* türleri bu hastanelerdeki Hİ etkeni gram negatif izolatların %10’nunu oluşturmaktadır. Toplam 233 izolat toplanmış ve bunların sadece %50’si karbapenemlere, %99’u kolistine, %47’si ampisilin-sulbaktama, %21’i sefepime ve %23’ü siprofloksasine duyarlı olarak tespit edilmiştir. 15 hastanenin üçünde karbapenem dirençli *Acinetobacter* oranı %66 oranında bildirilmiştir. Yine 15 hastanenin 11’inde en az bir adet karbapenem dirençli *Acinetobacter* bildirilmiştir. 24 çoğul dirençli *A. baumannii* kökeni antibiyotik kombinasyonları için seçilmiş ve bu kökenler üzerinde fosfomisin-amikasin, fosfomisin-sulbaktam, polimiksin-meropenem, polimiksin-azitromisin, polimiksin-rifampisin ve polimiksin-kotrimaksazol kombinasyonları denenmiştir. 15 hastanenin 11’inden son altı aylık antibiyotik kullanım verileri elde edilmiş ve antibiyotik kullanımının *Acinetobacter* türlerindeki karbapenem direncine katkısı araştırılmıştır. Genetik analiz “pulsed-field gel electrophoresis” (PFGE) kullanılarak yapılmıştır. Sonuç olarak polimiksin-azitromisin kombinasyonunun 24 izolatın 20’sinde sinerjistik ve kalan 4 izolatta ise aditif etki gösterdiği saptanmıştır. Rifampisin-polimiksin kombinasyonu ise izolatların yarısına sinerjistik diğer yarısına aditif etki göstermiştir. Diğer 4 kombinasyon tüm izolatlara aditif etki göstermiştir. Antagonist etki hiç bir kombinasyonda görülmemiştir. PFGE sekiz hastaneden elde edilen 12 izolata uygulanmış ve dört tür izole

edilmiştir. Bu türlerin aynı hastanede farklı hastalardan ve aralarında en az 1-3 mil uzaklık bulunan farklı hastanelerden izole edildikleri saptanmıştır. Böylece aynı hastaneler de bölümler arasında ve farklı hastanelerde hastaneler arası yayılımın olduğu gösterilmiştir. Onbir hastaneden elde edilen antibiyotik kullanım verileri değerlendirilmiş ve üçüncü kuşak sefalosporinlerle aztreonamın kombine kullanımı ile karbapenem dirençli *Acinetobacter* oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. *A. baumannii* türlerinde direnç gelişiminin önemine dikkat çekilmiş, hastane içi ve hastaneler arası yayılımın sıklıkla olabileceği bildirilmiştir. Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinin zorluğu nedeniyle özellikle infeksiyonun yayılımının engellenmesi gerektiği ve doğru antibiyotik kullanım politikalarının önemi belirtilmiştir.

Çalışmamızda bir karbapenem olan imipenem, üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefaperazon-sulbaktam ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim kullanılarak hem çoğul dirençli, hem duyarlı *Acinetobacter* kökeni ile oluşturulan deneysel apse modelinde tedavi başarıları değerlendirilmiştir. Böylece her üç antibiyotiğin in vitro ve in vivo etkinlikleri karşılaştırılmıştır, tedavi esnasında direnç gelişip gelişmediği araştırılmıştır.

İmipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepimin *A. baumannii*'ye karşı etkinliğinin birebir araştırıldığı ve karşılaştırıldığı deneysel apse çalışması bulunmamaktadır. Ancak *A. baumannii* kökenleri üzerinde imipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktam antibiyotiklerinin veya diğer antibiyotiklerle kombinasyonlarının etkinliklerinin değerlendirildiği in vitro, in vivo veya hem in vitro, hem in vivo çalışmalar bulunmaktadır.

Kolaylı ve ark. (74) Hİ etkeni olan duyarlı *A. baumannii* kökeni kullanarak yapmış oldukları deneysel uyluk apse modelinde imipenem, meropenem ve sefaperazon-sulbaktamın etkinliklerini karşılaştırmışlar ve tedavi esnasında kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Tedavide İmipenem 120 mg/kg sekiz saatte bir, meropenem 120 mg/kg sekiz saatte bir ve sefaperazon-sulbaktam 400 mg/kg/gün (1:1 oranında) dozlarında intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Tedavinin dördüncü gününde son antibiyotik dozundan yarım saat sonra kardiyak bölgeden kan alınarak deney sonlandırılmıştır. Kardiyak bölgeden alınan kanlar 'antibiotic bioassay'de kullanılmak üzere -80°C'ye kaldırılmıştır. Apseler kapsülleriyle birlikte çıkarılarak ağırlık ve koloni sayıları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak her üç antibiyotiğin kontrol grubuna göre apse ağırlıklarını ve gram apse başına düşen koloni sayılarını anlamlı düzeyde azalttığı saptanmıştır. Ancak imipenem, meropenem ve sefaperazon-sulbaktam gruplarında apse ağırlıkları ve gram apse başına düşen koloni sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine her üç antibiyotiğin 'antibiotic bioassay' değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavi

esnasında direnç gelişiminin görülmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu literatürle uyumlu olarak sefaperazon-sulbaktam ve sefepim tedavileri imipenem kadar etkili bulunmuş ve tedavi esnasında direnç gelişimi saptanmamıştır.

Wolff ve ark. (80) yapmış oldukları deneysel pnömoni çalışmasında betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri ve rifampisin tek başına ve kombinasyonlarının iki farklı *A. baumannii* kökeni üzerine etkinliklerini araştırmışlardır. Çalışmada kullanılan SAN-94040 kökeni aminoglikozid ve florokinolonlara dirençli, rifampisine orta duyarlı saptanmış; imipenem, tikarsilin ve sulbaktama duyarlı bulunmuş ve sefalosporinaz üretimi tespit edilmiştir. Diğer köken ise RCH-69 olarak adlandırılmış ve çoklu ilaç direnci tespit edilmiştir. Sadece imipenem orta düzeyde dirençli ve rifampisin duyarlı olarak saptanmıştır. Tedavide betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri her üç saatte bir beş doz, rifampisin tek doz olarak intraperitoneal olarak uygulanmıştır. İlk antibiyotik dozundan üç saat ve 12 saat sonra deney hayvanlarının akciğerleri çıkarılarak gram akciğer dokusu başına düşen bakteri sayısı log 10 cinsinden hesaplanmıştır. Sonuç olarak SAN-94040 kökeni ile oluşan pnömonide en iyi yaşam oranı tikarsilin-klavulonat (25/1 oranında)-sulbaktam kombinasyonu ile elde edilmiştir. RCH-69 kökeni ile oluşan pnömonide ise en iyi yaşam oranları imipenem-sulbaktam-rifampisin ve tikarsilin-klavulonat (25/1 oranında)-sulbaktam-rifampisin ile elde edilmiştir ve *in vivo* bakterisidal etki sadece imipenem-sulbaktam-rifampisin rejimi ile elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda monoterapi uygulanmış kombinasyon tedavisi yapılmamıştır. Ancak bu çalışmada sulbaktam ve rifampisin içeren rejimlerdeki tedavi başarısı göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda da sulbaktam içeren bir ajan olan sefaperazon-sulbaktam her iki *A. baumannii* kökeni üzerine etkili bulunmuştur.

Montero ve ark. (81) karbapenem dirençli *A. baumannii* kökeni ile oluşturdukları pnömoni modelinde antibiyotik kombinasyonlarının etkinliklerini araştırmışlardır. Çalışmada karbapenem dirençli iki *A. baumannii* kökeni kullanılmıştır (D ve E). D kökeni orta düzeyde, E kökeni ise OXA-24 aracılığı ile yüksek düzeyde karbapenem direnci göstermektedir. D kökeni ile infekte grupta iki betalaktam (imipenem ve sulbaktam), tek betalaktam ve aminoglikozid (imipenem veya sulbaktam-tobramisin), rifampisin ile betalaktam veya tobramisin kombinasyonları kullanılmıştır. E kökeni infekte grupta ise bu tedavi rejimlerine ek olarak rifampisin ve kolistin kombinasyonu kullanılmıştır. Tedavi başlangıcından sonraki 24 ve 48. saatlerde akciğer dokuları çıkartılarak gram akciğer dokusu başına düşen koloni sayıları log 10 cinsinden hesaplanmış ve kardiyak bölgeden kan kültürleri alınarak deney sonlandırılmıştır. Sonuç olarak imipeneme orta düzeyde dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında en iyi seçenek imipenem olarak saptanmış ve özellikle bir aminoglikozidle

kombinasyonu tercih edilen tedavi yaklaşımı olarak saptanmıştır. Yine imipeneme yüksek düzeyde dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında imipenem-rifampisin kombinasyonu etkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kombinasyon tedavisi kullanılmayıp monoterapi yapılmış ve imipenem her iki köken üzerinde de etkili bulunmuştur.

Mimoz ve ark. (82) yapmış olduğu diğer bir deneysel pnömoni modelinde, karbapenemleri hidrolize eden metallo-beta-laktamaz içeren *Enterobacter cloacea* kökenine karşı meropenem, imipenem, sefepim ve seftazidim antibiyotiklerinin in vivo etkinliği araştırılmıştır. Deneysel model öncesi yapılan in vitro çalışmalarda MİK değerleri, meropenem, imipenem, sefepim ve seftazidim için sırasıyla 4, 16, <0.03 ve 1 µg/ml olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarla CLSI'ya göre sefepim ve seftazidim duyarlılık, meropenem orta duyarlı ve imipenem direnç sınırları içerisinde yer almaktadır. Tedavi için meropenem 30 mg/kg/gün sekiz saatte bir, imipenem-silastatin 30 mg/kg/gün sekiz saatte bir, sefepim 60 mg/kg/gün on iki saatte bir ve seftazidim 60 mg/kg/gün sekiz saatte bir olacak şekilde verilmiştir. Tedavi sonrası gram akciğer dokusu başına düşen bakteri sayıları hesaplanmış ve sefepimin en etkili ajan olduğu gösterilmiştir. Sonuçta bu çalışma *Acinetobacter* türlerinde de sıklıkla rastladığımız metallo-beta-laktamaz içeren kökenlere karşı sefepimin invivo etkinliğini ortaya koymuştur.

Hernandez ve ark. (83) *A. baumannii* kökeni ile oluşturdukları pnömoni modelinde imipenem, doksisisiklin ve amikasinin tek başlarına ve kombinasyonlarının invivo etkinliklerini araştırmışlardır. İnvaziv infeksiyonlara yatkınlığı ve çalışmada kullanılacak antibiyotiklere duyarlılığı nedeniyle *A. baumannii*'nin 731015 kökeni bu çalışmada kullanılmıştır. Deneysel model öncesi MİK değerleri imipenem için 0,12 µg/ml, amikasin için 2 µg/ml ve doksisisiklin için 0,25 µg/ml olarak saptanmıştır. Hayvanlar 72 saat gözlenmiş, her 12 saatte bir hayatta kalma verileri kaydedilmiş ve toplam sağ kalım 72. saat sonunda değerlendirilmiştir. Son antibiyotik dozundan dört saat sonra kardiyak bölgeden kanlar alınarak deney sonlandırılmış ve akciğerleri çıkarılarak gram akciğer dokusu başına düşen bakteri sayıları hesaplanmıştır. Sonuçta doksisisiklin-amikasin kombinasyonu sinerjik etkili olarak saptanmış ve imipenem-amikasin kombinasyonunda sinerjik etki saptanmamıştır. Tedavi de en etkili ajan imipenem olarak saptanmış, imipenem-amikasin ve doksisisiklin-amikasin kombinasyonları imipenem monoterapisine göre daha etkili bulunmamıştır. Doksisisiklin-amikasin tedavisinin *A. baumannii*'ye bağlı pnömoni tedavisinde imipenem monoterapisine alternatif olabileceği belirtilmiştir. Yine bizim çalışmamızda kombine tedavi kullanılmayıp monoterapi yapılmıştır ve imipenem monoterapisi her iki *A. baumannii* kökenine karşı etkili bulunmuştur.

Hernandez ve ark. (84) duyarlı ve orta duyarlı *A. baumannii* kökenleri kullanarak yaptıkları deneysel modellerinde sulbaktamın etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada pnömoni ve endokardit modelleri uygulanmıştır. Pnömoni modelinde sulbaktam ve imipenem duyarlı *A. baumannii*'nin 731015 kökeni kullanılmıştır. Tedaviye 72 saat boyunca devam edilmiş ve sulbaktam 140 mg/kg/gün dozunda kas içi ve 240 mg/kg/gün dozunda kas içi olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmıştır. İmipenem ise 120 mg/kg/gün dozunda kas içi olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak 240 mg/kg/gün dozunda uygulanan sulbaktam tedavisi imipenem kadar etkili bulunmuştur. Endokardit modelinde ise sulbaktam ve imipenem orta derecede duyarlı *A. baumannii*'nin 333538 kökeni kullanılmıştır. Tedavide imipenem 180 mg/kg/gün dozunda kas içi ve sulbaktam 90 mg/kg/gün dozunda kas içi olarak kullanılmıştır. Sonuç olarak imipenem endokardit modelinde sulbaktamdan daha etkili olarak saptanmıştır. Bu modelde de bizim modelimizde olduğu gibi monoterapi uygulanmıştır. Duyarlı *A.baumannii* ile oluşturulan modelde sulbaktam imipenem kadar etkili bulunmuştur. Orta duyarlı *A. baumannii* ile oluşturulan modelde ise imipenem sulbaktamdan daha etkili bulunmuştur. Bizim modelimizde tek sulbaktam kullanılmayıp sefaperazon-sulbaktam kullanılmış ve hem duyarlı hemde dirençli *A. baumannii* kökenine karşı imipenem kadar etkili bulunmuştur. Bu çalışmada endokardit modelinde imipenemin daha etkin olarak bulunması, pnömoni modeline göre imipenemin daha yüksek dozda, sulbaktamın ise daha düşük dozda kullanılmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Hernandez ve ark. (85) kolistine duyarlı, imipenem orta duyarlı *A. baumannii* kökeni ile yaptıkları deneysel modelde kolistinin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada endokardit modeli uygulanmıştır ve tedavi de kolistin 5 mg/kg dozunda kas içi 12 saatte bir uygulanmıştır. Toplam sağ kalım ve tedavi etkinliği 48. saat sonunda değerlendirilmiştir. Son antibiyotik dozundan 12 saat sonra deney sonlandırılmış ve vejetasyonlar çıkartılarak gram vejetasyon dokusu başına düşen bakteri sayısı log 10 cinsinden hesaplanmıştır. Bir önceki çalışma ile karşılaştırıldığında kandaki bakteri yoğunluğunu azaltmada kolistinin imipenem kadar etkili olduğu saptanmıştır. Ancak vejetasyondaki bakteri sayısını azaltmada imipenem kadar etkili bulunmamıştır. Bu çalışma impenemin *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde etkinliğini göstermektedir.

Choi ve ark. (86) yaptıkları çalışmada *Acinetobacter* bakteriyemili hastaların tedavisinde sefaperazon-sulbaktam ve imipenem tedavilerinin etkinliklerini araştırmışlardır. 1998-2002 yılları arasında *Acinetobacter* bakteriyemisi saptanan 47 hasta çalışmaya alınmış, kayıtlar geriye dönük olarak elde edilmiştir. 35 hasta sefaperazon-sulbaktam ile ve 12 hasta imipenem ile tedavi edilmiştir. Sefaperazon-sulbaktam tedavisi alan hastaların 15'inde

pnömoni, dördünde safra yolları infeksiyonu, dokuzunda intravenöz kateter infeksiyonu, dördünde kaynağı belli olmayan sepsis ve birinde yara yeri infeksiyonu saptanmıştır. İmipenem tedavisi alan 12 hastanın onunda pnömoni, ikisinde ise safra yolları infeksiyonu saptanmıştır. Yetmiş ikinci saat sonunda tedaviye yanıt, yedinci gün ve 30. gündeki sağ kalım yüzdeleri tespit edilmiş ve karşılaştırılmıştır. Sefaperazon-sulbaktam ile tedavi edilen hastalarda 72. saat sonunda tedaviye yanıt %77, imipenem ile tedavi edilen hastalarda ise %75 olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sefaperazon-sulbaktam ile tedavi edilen hastalarda yedinci günde ve 30. günde sağ kalım oranları sırasıyla %82,9 ve %80, imipenem ile tedavi edilen hastalarda ise sırasıyla %66,7 ve %50 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. *Acinetobacter* bakteriyemili hastalarda sefaperazon-sulbaktam tedavisi imipenem kadar etkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da sefaperazon-sulbaktam her iki *A. baumannii* kökeni üzerinde imipenem kadar etkili bulunmuştur.

Vahaboğlu ve ark. (87) sefepim ve beş farklı antibiyotiğin PER-1 ve OXA-10 beta-laktamaz üreten *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* türleri üzerindeki etkinliğini araştırmışlardır. Üç farklı üniversite hastanesinden son üç ayda Hİ etkeni olarak izole edilen 134 köken çalışmaya alınmıştır. Kökenlerin 58'i *A. baumannii* ve 76'sı *P. aeruginosa* olarak saptanmıştır. 58 *Acinetobacter* izolatınının 36'sında PER-1 beta-laktamaz üretimi saptanmış ve kökenlerin hiç birinde OXA-10 beta-laktamaz üretimi saptanmamıştır. Tüm antibiyotikler için MİK değerleri agar dilüsyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Sefepimin PER-1 beta-laktamaz üreten *P. aeruginosa* kökenlerinde seftazidime göre MİK değerinin sekiz kat düşük, *Acinetobacter* izolatlarında ise sefaperazon-sulbaktama göre sekiz kat yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak PER-1 beta-laktamaz üreten *Acinetobacter* kökenlerinde sefaperazon-sulbaktamın yüksek etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır.

Tüm bu deneysel ve klinik çalışmalarda imipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktam antibiyotiklerinin *Acinetobacter* türleri üzerine etkinlikleri araştırılmış ve karşılaştırılmıştır. *Acinetobacter* türleri tüm kliniklerde ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde fırsatçı ve dirençli infeksiyonlara neden olmaktadır. Solunum sistemi, üriner sistem ve yara yeri infeksiyonları başta olmak üzere tüm organlarda süperatif infeksiyonlara neden olabilirler. Çoğul dirençli kökenlerle gelişen Hİ sıklığı ve ciddiyeti her geçen gün anlamlı düzeyde artmaktadır ve bunun sonucunda bu infeksiyonların tedavisinde ciddi güçlüklerle karşılaşmaktadır. Günümüzde *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler, sulbaktamla kombine ajanlar (ampisilin-sulbaktam, sefaperazon-sulbaktam), geniş spektrumlu sefalosporinler (sefepim) sıklıkla kullanılan ajanlardır. *Acinetobacter* türlerinde birden fazla direnç mekanizmasının

birlikteliği nedeni ile karbapenemler başta olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotiklerin etkinliğinin azalması kombinasyon tedavilerini gündeme getirmiştir. Bizim çalışmamızda imipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepim ile monoterapi uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda farklı kombinasyonların sinerjistik etkileri saptanmış ancak genellikle klinikte erişilebilen antibiyotik konsantrasyonlarında sinerji oluşmamaktadır. Bu nedenle asıl sorunun dirençli kökenlerin gelişiminin ve yayılımının engellenmesinde olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle geniş spektrumlu sefalosporinlerin uygunsuz ve yaygın kullanımının karbapenem dirençli *Acinetobacter* kökenlerinin ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (6). Bu nedenle karbapenemler ve geniş spektrumlu sefalosporinler başta olmak üzere antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanımları engellenmeli, empirik antibiyotik seçimlerinde mümkün olduğunca dar spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır. Her hastanenin hatta hastane içi her ünitenin kendi florasını ve antimikrobiyal duyarlılık oranlarını bilmesi ve antibiyotik kullanım politikalarını buna göre gözden geçirmesi gerekmektedir. Özellikle dirençli kökenlerin hastane içi ve hastaneler arası yayılımı önlemek amaçlı el yıkama, izolasyon, hastane personelinin, hasta ve hasta yakınlarının eğitilmesi ve diğer infeksiyon kontrol önlemlerinin büyük bir ciddiyetle uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle infeksiyon kontrol programları ve sürveyans çalışmaları sürekli olarak güncellenmelidir.

Bu çalışmada sefepim ve sefaperazon-sulbaktam her iki *A. baumannii* kökeni üzerine imipenem kadar etkili bulunmuş ve tedavi esnasında her üç antibiyotiğe karşı direnç gelişimi gözlenmemiştir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda çoğul dirençli ve duyarlı *A. baumannii* kökenleri kullanılarak deneysel ikili uyluk apse modeli gerçekleştirilmiş; imipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepimin tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Her üç antibiyotığın *in vivo* etkinliklerini karşılaştırmada, apselerin gram cinsinden ağırlıkları, gram apse başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 üzerinden değerleri ve *in vitro* etkinliklerini karşılaştırmada ise MİK değerleri kullanılmış olup aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- Antibiyotik almayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, imipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktamın, duyarlı ve dirençli kökenle oluşturulan uyluk abselerinde etkili olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, imipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktam tedavilerinin oluşturulan apselerin ağırlıklarını ve gram başına düşen koloni sayılarını azalttığı gözlenmiştir.

2- İmipenem grubunda dirençli kökenle oluşturulan uyluk apselerinin makroskobik görünümlerinin daha küçük, apse ağırlık ve gram apse başına düşen koloni sayılarının daha az olduğu saptanmıştır. Ancak bu farkın imipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktam grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Sefaperazon-sulbaktam ve sefepim tedavileri her iki *A. baumannii* kökeni üzerine imipenem tedavisi kadar etkili bulunmuştur.

3- *Acinetobacter* türlerinde tedavi esnasında direnç gelişimi sıklıkla bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tedavi esnasında imipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktama karşı direnç gelişimi saptanmamıştır. İmipenem, sefepim ve sefaperazon-sulbaktamın ‘antibiotic bioassay’ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4- oğul dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının yaygınlığı ve tedavisindeki güçlükler, bu infeksiyonların yayılımının önlenmesini kaçınılmaz bir hale getirmiştir. El yıkama, hasta izolasyonu, personel, hasta ve hasta yakınlarının eğitimi, antibiyotiklerin uygun kullanımı ve sürveyans çalışmaları gibi temel prensipler tüm hastanelerin kontrol programlarında olmalıdır.

5- İnfeksiyon kontrol programlarının en önemli komponentlerinden biri antibiyotik kullanımının kontrol altına alınmasıdır. Geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın kullanımının karbapenem dirençli *Acinetobacter* kökenlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle karbapenemlerin ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin profilakside kullanılmasının özel durumlar dışında sınırlandırılması gerektiği söylenebilir.

ÖZET

Hastane infeksiyonları morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, hastanede kalış süresini uzatması ve yüksek tedavi maliyeti nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastane infeksiyonlarında en sık izole edilen etkenlerin başında *Acinetobacter* cinsi bakteriler gelmektedir. Bunlar içerisinde hastane infeksiyonlarında en sık izole edilen köken *A. baumannii*'dir.

Acinetobacter infeksiyonlarının tedavisinde en önemli problem çoğul dirençli kökenlerin sayısında artma ve bunun sonucunda tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinde azalmadır.

Bu çalışmada, 2006 mart ayında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan ve hastane infeksiyonu tanısı alan iki farklı hastanın kan kültürlerinden izole edilen çoğul dirençli ve duyarlı *A. baumannii* kökenleri kullanılarak ikili uyluk abse modeli oluşturulmuş ve imipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepimin bu kökenlere karşı etkinliği araştırılmıştır.

Ratlar antibiyotik almayan, imipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepim tedavisi alan olmak üzere dört gruba ayrılmışlardır. Her bir grupta sekiz rat olmak üzere toplam 32 rat üzerinde uyluk apse modeli çalışılmış, çoğul dirençli köken sağ uyluğa ve duyalı köken sol uyluğa yerleştirilmiştir. Buna göre her bir gram apse başına düşen koloni sayıları Log 10 CFU cinsinden, çoğul dirençli ve duyarlı köken için sırasıyla kontrol grubunda $6,36 \pm 0,009$ ve $6,36 \pm 0,013$, imipenem grubunda $5,66 \pm 0,010$ ve $5,63 \pm 0,022$, sefaperazon-sulbaktam grubunda $5,67 \pm 0,010$ ve $5,63 \pm 0,016$, sefepim grubunda ise $5,68 \pm 0,008$ ve $5,63 \pm 0,019$ olarak saptanmıştır. Yine abse ağırlıkları gram cinsinden, çoğul dirençli ve duyarlı köken için sırasıyla kontrol grubunda $0,18 \pm 0,011$ ve $0,18 \pm 0,010$, imipenem grubunda $0,11 \pm 0,010$ ve

0,08±0,013, sefaperazon-sulbaktam grubunda 0,12±0,010 ve 0,09±0,010, sefepim grubunda ise 0.12±0.010 ve 0.09±0.012 olarak saptanmıştır.

Bu veriler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında imipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepimin duyarlı ve çoğul dirençli kökene etkili olduğunu göstermektedir (p<0.001) ve sefaperazon-sulbaktam ve sefepim antibiyotikleri çoğul dirençli ve duyarlı *A. baumannii* kökenleri üzerine imipenem kadar etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak; *Acinetobacter* kökenleri karbapenemler dahil pek çok antibiyotiğe hızla direnç geliştirmektedir ve bu kökenler klinikler arasında hızla yayılmaktadır. Artan direnç oranları ve antibiyotik seçeneklerinin kısıtlılığı göz önüne alındığında, karbapenemlerin ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin gereksiz ve uygunsuz kullanımının kısıtlanması, sürveyans programlarının ve hastane infeksiyon kontrol programlarının hazırlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: imipenem, sefaperazon-sulbaktam, sefepim, *Acinetobacter baumannii*, deneysel apse.

ASSESSMENT OF EFFICACIES OF IMPENEM, CEFOPERAZONE-SULBAKTAM AND CEFEPIM IN RATS WITH EXPERIMENTAL THIGH ABSCESS MODEL DUE TO MULTIDRUG RESISTANT AND SENSITIVE ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS

SUMMARY

Nosocomial infections are important health problems since they cause high morbidity, mortality, increasing of hospitalization duration, and high cost. *Acinetobacter spp* has been the first isolated pathogen in nosocomial infections particularly acquired in intensive care units in recent years. *A. baumannii* is the most frequent strain among them.

The major problem in treatment of *Acinetobacter* infections is the increase of multidrug resistant strains and decrease of the antibiotic choice in the management of therapy. In this study, we formed thigh abscess model by one multidrug resistant, and one susceptible *A. baumannii* strains isolated from blood cultures of two patients hospitalized in Trakya University Medical Faculty Hospital and followed with the diagnosis of nosocomial infection. Efficacies of imipenem, cefepime-sulbactam, and cefepim were investigated in these models.

We formed abscess model in four groups of eight rats. Abscess of multidrug resistant strain was formed in right thigh and susceptible one was formed on left thigh. We did not give any antibiotic in the first group as control group, and we gave imipenem, cefepime-sulbactam, and cefepim in other three groups respectively. The mean Log₁₀ CFU per gram (mean \pm standard deviation) of the abscess for multidrug resistant, and susceptible strain were

detected as $6,36\pm 0,009$ and $6,36\pm 0,013$ in control group, $5,66\pm 0,010$ and $5,63\pm 0,022$ in imipenem group, $5,67\pm 0,010$ and $5,63\pm 0,016$ in cefaperozon-sulbactam group, $5,68\pm 0,008$ and $5,63\pm 0,019$ in cefepim group respectively. The weight of abscesses in gram were detected as $0,18\pm 0,011$ and $0,18\pm 0,010$ in control group, $0,11\pm 0,010$ and $0,08\pm 0,013$ in imipenem group, $0,12\pm 0,010$ and $0,09\pm 0,010$ in cefaperozon-sulbactam group, $0,12\pm 0,010$ and $0,09\pm 0,012$ in cefepim group respectively.

Efficacies of imipenem, cefaperozon-sulbactam, and cefepim for susceptible, and multidrug resistant *A. baumannii* strains were statistically significant when compared with control group ($p < 0.001$). Efficacies of cefaperozon-sulbactam, and cefepim were detected as same as imipenem.

As a result strains of *Acinetobacter* develop resistance rapidly against antibiotics, and these strains spread among units. Unnecessary, an inappropriate uses of broad spectrum cephalosporins and carbapenems have to be prevented. Surveillance and control of nosocomial infections programmes should be arranged.

Key Words: imipenem, cefaperozon-sulbactam, cefepim, *Acinetobacter baumannii*, experimental abscess.

KAYNAKLAR

1. Yalçın AN. İnfeksiyon kontrolünde maliyet analizi. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane infeksiyonları. 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.125-34.
2. Akata F, Otkun M, Kuloğlu F, Erkan T, Keskin S, Tuğrul M. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Nozokomiyal İnfeksiyon Oranlarının Değerlendirilmesi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2006;10 ek 1:38.
3. Berezin BE, Towner KJ. Acinetobacter spp as nosocomial pathogens. Microbiological, clinical and epidemiological features. Clinical Microbiology Reviews 1996;9:148-65.
4. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dünder İH. Nazokomiyal Acinetobacter infeksiyonları. Flora 1999;4:170-6.
5. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of Acinetobacter spp. J Med Microbiology 1997;46:721-46.
6. 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;31:101-6.
7. Çakır N. Karbapenemler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Editörler). Güncel bilgiler ışığında antibiotikler. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.275-86.
8. Çakır N. Gram negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları (sefalosporinler). Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Usluer G (Editörler). Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri infeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.410-28.

9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:28-140.
10. Weinstein RA: Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998;4:416-20.
11. Vahaboğlu H. oğul dirençli nonfermentatif gram negatif basiller. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:222-5.
12. Speller DCE, Humphreys H. Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M, (Eds). *Topley&Wilson's Microbiology and microbial infections*. 9 th ed. London: Arnold; 1998.p.187-229.
13. Taşyaran MA, Ertek M, Çelebi S, Harbigil A, Kızıloğlu G. Atatürk Üniversitesi hastanelerinde hastane infeksiyonları: 1999 yılı sonuçları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001;5:38-42.
14. Tatman-Otkun M, Gürcan Ş, Özer B, Türe M. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiotik direnç değişimi. *Ankem* 2003;17:1-6.
15. Nerad JL, Snyderman DR. Miscellaneous gram negative bacilli: *Acinetobacter*, *Cardiobacterium*, *Actinobacillus*, *Chromobacterium*, *Capnocytophaga* and others In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992:1543-55.
16. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5 th ed. Philadelphia: A Harcourt Health Sciences Company; 2000.p.2339-44.
17. Nemec A, De Baere T, Tjenberg I, Vanechoutte 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.
18. Towner KJ. *Acinetobacter*. In: Collier L, Balows A, Susman M (Eds.). *Topley&Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9 th ed. London: Arnold; 1998.p.1229-39.
19. Jawad A, Hawkey PM, Heritage J, Snelling AM. Description of Leeds *Acinetobacter* Medium , a new selective and differantial medium for isolation of clinically important *Acinetobacter* spp. and comporison with Herrellea agar and Holton's agar. *J Clin Microbiol* 1994;13:2353-8.
20. Schreckenberger PC, Graevenitz A. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella* , *Methylobacterium*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (Eds.). *Manuel of Clinical Microbiology*. 7 th ed. Washington DC: ASM pres; 1999.p.539-60.

21. 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.
22. Karlıgil T, Balcı İ. Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiotik direnci. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14:511-4.
23. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalungu S and Study Group. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey. Comparison to previous three years. *J Chemotherapy* 2000;12:294-8.
24. Goel KV, Kapil A. Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. *BMC Microbiology* 2001;1:16-23.
25. 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.
26. Akalın H, Özakın C, Kahveci F, Sütçü Ş, Helvacı S, Gedikoğlu S ve ark. Hastane kökenli pnömoniler. *Flora* 1999;4(4): 253-7.
27. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:687-93.
28. Gantz NM, Tkatch LS. Nosocomial central nervous system infections. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2 th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999.p.301-22.
29. Saba R, İnan D, Günseren F, Özçelik FT, Mamıkoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde nozokomiyal menenjitler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:47-50.
30. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A and European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *Clin Microbiol Infect* 2001;7:523-31.
31. Rice LB, Sahm D, Bonomo RA. Mechanisms of resistance to antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. ASM Press; 2003.p.1074-101.
32. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev* 1995;8:557-84.

33. Thomson MJ, Bonomo AR. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: b-lactams in peril!. *Current Opinion in Microbiology* 2005;8:518–24.
34. Bonomo AR, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006;43:p.49-56.
35. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: High-Level carbapenem resistance in *A.baumannii* is not due solely to the presence of β -lactamases. *J Clin Microbiol* 2000;38:3299-305.
36. 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 b-lactamase: characterizing a new family of Class C enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2941-8.
37. 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* 2002;7:233-40.
38. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, Coskuncan F, Yaman A, Kaygusuz A et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum b-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265–9.
39. Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum β -lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol* 2003;41:3542–7.
40. 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 β -lactamase in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005;59:242–8.
41. Vila J, Navia M, Ruiz J, Casals C. Cloning and nucleotide sequence analysis of a gene encoding an OXA-derived β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2757-9.
42. 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.

43. 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.
44. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y. VIM and IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis* 2003;9:868-71.
45. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
46. Poriel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:826-36.
47. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998;1:38-45.
48. 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.
49. 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 β -barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1432-40.
50. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolones. *Drug Resistance Updates* 1999;2:38-55.
51. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1109-17.
52. Higgins PG, Coleman K, Amyes SG. Bactericidal and bacteriostatic activity of gemifloxacin against *Acinetobacter* spp. in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:71–7.
53. Vila J, Ruiz J, Goni P, Jimenez De Anta MT. Quinolone resistance mutations in the topoisomerase IV *parC* gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:757–62.
54. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997;61:377–92.
55. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3375–80.

56. Looveren MV, Goossens H and the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:684–704.
57. Vila J, Marcos A, Marco F, Abdalla S, Vergara Y, Reig R et al. In vitro antimicrobial production of β -lactamases, aminoglycoside-modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:138–41.
58. Devaud M, Kayser FH, Bachi B. Transposon-mediated multiple antibiotic resistance in *Acinetobacter* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:323–9.
59. Marques BM, Brooking SE, Moser AS, Sonke BP, Waites BK. Comparative invitro antimicrobial susceptibilities of nasocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:881-5.
60. Vahaboğlu H. Beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Editörlere). Güncel bilgiler ışığında antibiotikler. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2003.s.249-52.
61. Williams JD. Beta-lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefaperazone. *Clin Infect Dis* 1997;24:494-7.
62. Dökmetaş İ. Aminopenisililer. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Editörlere). Güncel bilgiler ışığında antibiotikler. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.239-48.
63. The Turkish Antimicrobial Resistance Study Group, Pfaller MA, Korten V, Jones RN, Doern GV. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for seven broad spectrum beta-lactams in Turkey using E-test method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:65-73.
64. Aygün G, Dikmen Y, Mete B, Utku T, Murtezaoğlu A, Demirkıran O ve ark. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olarak belirlenen *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin antibiotik duyarlılığı. *Aknem Derg* 2002;16:85-8.
65. Çakır N. Gram negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları (antipsödomonal penisilinler). Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Usluer G (Editörlere). Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri infeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.399-408.
66. Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5 th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.p.224-91.

67. Chambers HF. Other beta-lactam antibiotics. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds.). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.p.291-9.
68. Usluer G, Ünal S. İmipenem. Flora 2004;9 (ek 7):3-16.
69. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 2004;18(3):145-8.
70. Ulusoy S. Kinolonlar. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Editörler). Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.407-16.
71. Willke A. Aminoglikozidler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Editörler). Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.313-24.
72. Bilgehan H. Bakteri sayma yöntemleri. Bilgehan H (Editör). Klinik mikrobiyolojik tanı. 2. Baskı. İzmir: Barış Yayınları; 1995.s.133-46.
73. Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI). (çeviri: G. Söyletir, B. Sümerkan, A. Başustaoğlu, İ. Köksal, M.A. Özinel) Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onbeşinci Bilgi Eki. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005.s.44-52.
74. Kolaylı F, Karadenizli A, Mutlu B, Okay E, Oz S, Budak F et al. Comparison in a rat thigh abscess model of imipenem, meropenem and cefoperazone-sulbactam against *Acinetobacter baumannii* strains in terms of bactericidal efficacy and resistance selection. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004;3:1-5.
75. Karadenizli A, Mutlu B, Okay E, Kolaylı F, Vahaboğlu H. Piperacillin with and without tazobactam against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a rat thigh abscess model. Chemother 2001;47:292-6.
76. Yüce A. Hastane infeksiyonlarının önemi. Yüce A, Çakır N (Editörler). Hastane infeksiyonları. 1. Baskı. İzmir: Güven Kitabevi; 2003.s.3-6.
77. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Balaban N, Çolpan A. Ventilatörle ilişkili pnömoni olgularının değerlendirilmesi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2005;9:212-7.
78. Paterson LD. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006;43:43-8.
79. Karlowsky AJ, Draghi CD, Jones EM, Tornsberry C, Friedland RI, Sahm FD. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1681-8.

80. Wolff M, Guillou LM, Farinotti R, Carbon C. In vivo efficacies of combinations of β -lactams, β -lactamase inhibitors, and Rifampin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1406-11.
81. 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.
82. Mimos O, Leotard S, Jacolot A, Padoin C, Louchahi K, Petitjean O et al. Efficacies of imipenem, meropenem, cefepim and ceftazidime in rats with experimental pneumonia due to a carbapenem-hydrolyzing β -lactamase-producing strain of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:885-90.
83. Hernandez JM, Pachon J, Pichardo C, Cuberos L, Martinez J, Caballero JF et al. Imipenem, doksisiklin and amikasin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:493-501.
84. Hernandez JM, Cuberos L, Pichardo C, Caballero JF, Moreno I, Mejias EM et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:479-82.
85. Hernandez JM, Mejias EM, Pichardo C, Cuberos L, Curiel A, Pachon J. Colistin efficacy in an experimental model of *Acinetobacter baumannii* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:581-4.
86. Choi YJ, Kim OC, Park SY, Yoon JH, Shin YS, Kim KY et al. Comparison of efficacy of cefoperazone/sulbaktam and imipenem/cilastatin for treatment of *Acinetobacter* bacteremia. *Yonsei Medical Journal* 2006;47:63-9.
87. Vahaboğlu H, Sarıbaş S, Akbal H, Ozturk R, Yucel A. Activities of cefepime and five other antibiotics against nosocomial PER-1-type and/or OXA-10-type β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:269-70.

EKLER

EK I



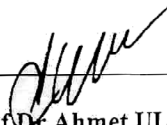
T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

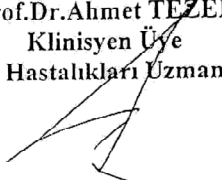
Oturum Sayısı : 06

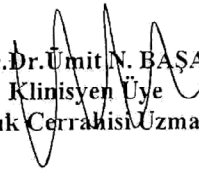
Karar Tarihi : 05.05.2005

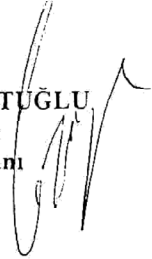
10- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 05.05.2005 tarihinde "İmipenem. Sefaperazon – Sulbaktam ve Sefepim'in pandirençli ve duyarlı *Acinetobacter baumannii* kökeni ile oluşturulan deneysel uyluk abse modelinde invivo etkinliklerinin karşılaştırılması" adlı TÜTFEK-2005/58 prokol no.lu Araş.Gör.Dr.İshak YILDIRIM'ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı.

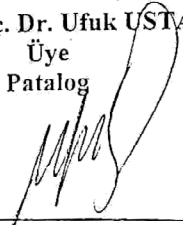
Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ve Bioistatistik Anabilim Dallarında yapılacağı ve sorumlusunun Prof.Dr.H.Murat TUĞRUL olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına TÜBAP tarafından desteklenmesi koşuluyla; yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.



Prof.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

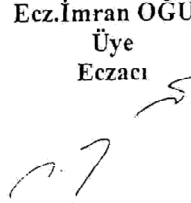

Prof.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı


Yrd.Doç.Dr.Ümit N. BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı


Doç. Dr. Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı


Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA
Üye
Patalog


Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK
Biyokimya Uzmanı


Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652