

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN ÇOKLU ANTİBİYOTİK  
DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARINDA KOLİSTİN,  
DORİPENEM, TİGESİKLİN, MİNOSİKLİN VE AMİKASİNİN  
SEFTOLOZAN/TAZOKTAM İLE KOMBİNASYONLARININ İN VİTRO  
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Sümeyye AKYÜZ  
Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mehmet PARLAK

VAN – 2018

**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN ÇOKLU ANTİBİYOTİK  
DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARINDA KOLİSTİN,  
DORİPENEM, TİGESİKLİN, MİNOSİKLİN VE AMİKASİNİN  
SEFTOLOZAN/TAZOKTAM İLE KOMBİNASYONLARININ İN VİTRO  
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Sümeyye AKYÜZ**  
**Uzmanlık Tezi**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Mehmet PARLAK**

**VAN – 2018**

---

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığı Araştırma Fonu tarafından TTU-2017-5704 nolu proje olarak desteklenmiştir. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunununun 30.11.2016 tarih ve 123 nolu kararı ile çalışmaya başlanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>IV</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>VIII</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>X</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Asinetobakter Cinsi Non Fermenter Bakteriler .....	4
2.1.1. Tarihçe ve Sınıflandırma.....	4
2.1.2. Mikrobiyolojik Özellikler .....	5
2.1.3. <i>A. baumannii</i> 'nin Tanımlanması.....	8
2.1.4. Patogenez ve Virulans.....	10
2.1.5. Epidemiyoloji.....	11
2.2. Asinetobakter Enfeksiyonları .....	12
2.2.1. Toplum Kaynaklı Enfeksiyonlar .....	12
2.2.2. Askeri Personeldeki Enfeksiyonlar .....	12
2.2.3. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar ve Klinik Yansımaları .....	13
2.3. Asinetobakter Enfeksiyonlarında Tedavi .....	16
2.3.1. Asinetobakter Enfeksiyonlarında Kombinasyon Tedavisi.....	18
2.3.2. Kombine Antibiyotik Etkinliğini Saptamada Kullanılan Yöntemler.....	19
2.4. Asinetobakterlerde Antibiyotik Direnç Mekanizmaları .....	20
2.4.1. $\beta$ -laktam Antibiyotiklere Direnç .....	20
2.4.2. Aminoglikozidlere Direnç.....	23
2.4.3. Kinolonlara Direnç.....	23
2.4.4. Polimiksinlere Direnç .....	24
2.4.5. Tetrasiklinlere Direnç .....	25
2.4.6. Diğer Antibiyotiklere Direnç .....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>27</b>

3.1. Örneklerin Toplanması .....	27
3.2. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	27
3.3. İzolatların Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları .....	28
3.3.1. Otomatize Sistemin Kullanıldığı Antibiyotik Duyarlılık Testleri .....	28
3.3.2. Gradyent Test (E-test) Yöntemiyle Yapılan Antibiyotik Duyarlılık Testleri .....	29
3.4. Antibiyotik Kombinasyonlarının Etkileşimlerinin Saptanması .....	31
3.4.1. B'nin Varlığında A'nın MİK Sayısal Değeri .....	31
3.4.2. A'nın Varlığında B'nin MİK Sayısal Değeri .....	32
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	33
3.6. Çalışma Onayı .....	34
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
4.1. İzolatların Genel Özellikleri .....	35
4.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları .....	36
4.3. İzolatlara Uygulanan Antibiyotik Kombinasyonları ve Sonuçları .....	36
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>48</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>56</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>68</b>

## TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hoşgörüsü, enerjisi ve güleryüzüyle bizleri motive eden, olmaz denileni yapıp çılgın ve yenilikçi fikirleriyle bizi şaşırtan, ufkumuzu açan, hem mesleki hem de sosyal hayatımızda bizlere yol gösteren ve destek olan, sevgili hocam Prof. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU'na,

Yine engin bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, hiç kaybetmediği sakinliği ve güler yüzüyle içimize huzur veren, en ince ayrıntıyı dahi tahlil edip bizleri titizliğiyle yetiştiren, her sorunun bir çözümü olduğunu bize göstererek hiç pes etmeyen, tezimin gerçekleşme sürecinde desteği ve yardımıyla çok emeği olan, değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Mehmet PARLAK'a,

Asistanlıktan öte bana kardeşleri gibi davranan, çalışmamda ve asistanlık hayatımda bana hep manevi destek olan asistan arkadaşlarım Suat ÖZLÜK, Cennet GÜLTEKİN RAĞBETLİ, Arzu UYANIK PARLAK ve Serpil ÖLMEZ'e,

Ayrıca asistanlık eğitimimin ilk bir buçuk yılını geçirdiğim ve mesleki bilgilerimin temellerini attığım Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı eğitim sorumlumuz sayın hocam Doç. Dr. Altan AKSOY'a,

İyi kötü günlerimizi birlikte geçirdiğimiz, kocaman bir aile olduğumuzu bana her zaman hissettiren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın tüm çalışanlarına,

Çalışmamın mali kısmında destek sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığı'na,

Beni bu günlere getiren, emek veren, düzgün bir insan olarak yetiştiren ve desteklerini hep arkamda hissettiğim sevgili anne ve babama, kendi kariyerini erteleyerek her zaman daha iyi yerlere gelmem için elinden geleni yapan, bana huzur ve güç veren sevgili eşim Dr. Emrullah AKYÜZ'e ve varlıklarıyla hayatımıza neşe ve anlam katan biricik kızım Elif Zelal AKYÜZ ile biricik oğlum Said Bilal AKYÜZ'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi
<b>HE</b>	: Hastane Enfeksiyonu
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>TSİ</b>	: Üç Şekerli Demirli Besiyeri
<b>EMB</b>	: Eozin Metilen Blue
<b>LAM</b>	: Leeds <i>Acinetobacter</i> Medium
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>PFGE</b>	: Pulsed Field Gel Electrophoresis
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RAPD</b>	: Rastgele Amplifiye Polimorfik DNA
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>İYE</b>	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
<b>ÇİD</b>	: Çok İlaça Dirençli
<b>MDR</b>	: Multi Drug Resistance
<b>XDR</b>	: Extreme Drug Resistance
<b>PDR</b>	: Pan Drug Resistance
<b>GSBL</b>	: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
<b>ADCs</b>	: <i>Acinetobacter</i> Derived Cephalosporinases
<b>OXA</b>	: Oxacillinase
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarid
<b>rRNA</b>	: Ribozomal Ribonükleik Asit
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik Asit
<b>C/T</b>	: Seftolozan/tazobaktam
<b>CS</b>	: Kolistin
<b>DOR</b>	: Doripenem
<b>TGC</b>	: Tigesiklin
<b>MIN</b>	: Minosiklin

<b>AK</b>	: Amikasin
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>EUCAST</b>	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>ATCC</b>	: American Type Culture Collection
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>MHA</b>	: Mueller Hinton Agar
<b>FİK</b>	: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon
<b>MRSA</b>	: Metisilin Rezistan <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>VİP</b>	: Ventilator İlişkili Pnömoni



## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> <i>A. baumannii</i> 'nin Gram boyama görüntüsü .....	6
<b>Resim 2.</b> <i>A. baumannii</i> 'nin kanlı ve EMB agardaki görüntüsü.....	8
<b>Resim 3.</b> <i>A. baumannii</i> için kolistin duyarlılığının E-test yöntemiyle belirlenmesi .....	31
<b>Resim 4.</b> Antibiyotik konsantrasyonları farklı olan striplerin yerleştirilmesi .....	32
<b>Resim 5.</b> C/T ve MIN arasında gözlenen sinerjik bir etkileşim .....	47





## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Asinetobakter türleri ve genomik karşılıkları .....	5
<b>Tablo 2.</b> <i>Acinetobacter</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Kingella</i> ve <i>Moraxella</i> ayrımı .....	7
<b>Tablo 3.</b> Bazı asinetobakter türlerinin temel özellikleri.....	9
<b>Tablo 4.</b> Asinetobakterlerin tedavisinde kullanılan ajanlar.....	17
<b>Tablo 5.</b> $\beta$ -laktamazların sınıflandırılması .....	22
<b>Tablo 6.</b> EUCAST 2017 kılavuzunun asinetobakterler için çalışılmasını önerdiği antibiyotikler ve MİK sınır değerleri .....	29
<b>Tablo 7.</b> İzolatların elde edildiği YBÜ'lerin dağılımı .....	35
<b>Tablo 8.</b> İzolatların elde edildiği klinik örnek türlerinin dağılımı .....	35
<b>Tablo 9.</b> <i>A. baumannii</i> izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları .....	36
<b>Tablo 10.</b> <i>A. baumannii</i> suşlarında C/T ve CS antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri ve ortaya çıkan etkileşim türleri.....	37
<b>Tablo 11.</b> <i>A. baumannii</i> suşlarında C/T ve DOR antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri ve ortaya çıkan etkileşim türleri.....	38
<b>Tablo 12.</b> <i>A. baumannii</i> suşlarında C/T ve TGC antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri ve ortaya çıkan etkileşim türleri.....	39
<b>Tablo 13.</b> <i>A. baumannii</i> suşlarında C/T ve MIN antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri ve ortaya çıkan etkileşim türleri.....	40
<b>Tablo 14.</b> <i>A. baumannii</i> suşlarında C/T ve AK antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri ve ortaya çıkan etkileşim türleri.....	41
<b>Tablo 15.</b> C/T'nin MİK <sub>50</sub> ve MİK <sub>90</sub> değerlerinin tek başına ve diğer antibiyotikler varlığındaki değişimi. ....	42
<b>Tablo 16.</b> C/T'nin tek başına ve diğer antibiyotikler varlığında bulunan MİK değerleri. 42	
<b>Tablo 17.</b> Kolistin, doripenem, tigesiklin, minosiklin ve amikasinin tek başlarına ve C/T varlığında bulunan MİK <sub>50</sub> ve MİK <sub>90</sub> değerleri .....	45
<b>Tablo 18.</b> Kolistin, doripenem, tigesiklin, minosiklin ve amikasinin tek başlarına ve C/T varlığında bulunan MİK değerleri .....	45
<b>Tablo 19.</b> Etkileşim sonuçlarının kombinasyonlara göre dağılımı .....	46

## ÖZET

Asinetobakter türleri yoğun bakım ünitelerinde veya servislerde yatan immun sistemi baskılanmış hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. *A. baumannii*, birçok antibiyotiğe intrinsek direçli olması yanında kullanılan antibiyotiklere karşı sonradan direnç geliştirebilmesi nedeniyle enfeksiyonlarının tedavisinde zorluk yaşanmaktadır. Bu durum mevcut antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamakta, klinisyeni yeni ajanlara, farklı tedavi seçeneklerine ve çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının kullanımına yönlendirmektedir. Çalışmamızda, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarında, yeni geliştirilen bir ajan olan seftolozan/tazobaktamın (C/T); kolistin (CS), doripenem (DOR), tigesiklin (TGC), minosiklin (MIN) ve amikasin (AK) ile yapılan ikili kombinasyonlarının in vitro etkileşimleri E-test yöntemiyle araştırılmıştır.

Prospektif olarak yapılan bu çalışma; Ocak 2017 - Temmuz 2017 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaların çeşitli klinik örneklerinden (kan, idrar, balgam, trakeal aspirat, yara, abse ve kateter) izole edilen ve en az üç antibiyotik sınıfına direnç gösteren toplam 35 adet *A. baumannii* suşu dâhil edilmiştir. *A. baumannii* izolatlarının identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesi için BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, Amerika) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik kombinasyonlarının etkileşimlerinin in vitro olarak belirlenmesinde fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi kullanılmıştır. Elde edilen  $\Sigma$  FİK indeksi verilerine göre;  $\leq 0.5$  ise sinerji,  $> 0.5$  ve  $\leq 1$  arası aditif,  $> 1$  ve  $< 2$  arası indiferan (tanımlanamayan etkileşim) ve  $\geq 2$  ise antagonist etkileşim olarak değerlendirilmiştir.

*A. baumannii* klinik izolatlarında EUCAST tarafından önerilen antimikrobik ilaç gruplarından siprofloksasin, gentamisin, imipenem ve meropenem % 100, netilmisine % 96.6, amikasine % 85.7, trimetoprim/sulfometoksazole % 48.5 ve kolistine % 2.8 oranında direnç saptanmıştır. Antibiyotik kombinasyonlarının FİK indeksi sonuçlarına göre en yüksek sinerjik etkileşim % 11.4 oranla C/T - TGC arasında gözlenmiştir. C/T - CS ve C/T - DOR antibiyotikleri arasında ise sinerjik etkileşim gözlenmemiştir. En yüksek aditif etkileşim oranları C/T - AK (% 60) ve C/T - MIN (% 45.7) arasında

görülürken C/T - DOR arasında aditif etkileşim gözlenmemiştir. Antagonist etkileşim C/T - DOR (% 71.4) ve C/T - CS (% 20) kombinasyonlarında gözlenmiştir. C/T - AK, C/T - MIN ve C/T - TGC kombinasyonlarında antagonist etkileşime rastlanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda; yeni bir  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü olan seftolozan/tazobaktamın, tek başına asinetobakterlere yeterli etki etmediği ancak amikasin, minosiklin ve tigesiklin ile kombine halde sinerjik etkileşim oluşturabildiği görülmüştür. Seftolozan/tazobaktamın doripenem ve kolistin ile saptanan antagonist etkileşimi nedeniyle klinik kullanımda dikkatle izlenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, Direnç, Seftolozan/tazobaktam, Antibiyotik Kombinasyonu

## SUMMARY

*Acinetobacter* species leads nosocomial infections in immunocompromised patients hospitalized in intensive care units (ICU) or services. Treatment of infections is difficult because *A. baumannii* is intrinsic resistant to many antibiotics and also it can develop resistance to the antibiotics used later. This limits the use of existing antibiotics, directs the clinician to new agents, different treatment options and the use of various antibiotic combinations. In our study, the in vitro interactions of bilateral combinations of colistin (CS), doripenem (DOR), tigecycline (TGC), minocycline (MIN) and amikacin (AK) with a newly developed agent ceftolozane/tazobactam; were investigated by E-test method in *A. baumannii* strains isolated from patients hospitalized in ICU patients.

This prospective study was conducted in the Microbiology Laboratory of Yüzüncü Yıl University between January 2017 and July 2017. A total of 35 *A. baumannii* strains isolated from various clinical specimens (blood, urine, sputum, tracheal aspirate, wound, abscess and catheter) of patients hospitalized in ICU and resistant to at least three antibiotic classes were included in the study. The BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) automated system was used to identify the *A. baumannii* isolates and determine the antibiotic susceptibility profile. The fractional inhibitor concentration (FIC) index was used to determine the interaction of antibiotic combinations as in vitro. According to the data obtained from  $\Sigma$  FIK index;  $\leq 0.5$  was considered as synergy,  $> 0.5$  and  $\leq 1$  additive,  $> 1$  and  $< 2$  indifferent (unidentified interaction) and  $\geq 2$  was considered as antagonistic interaction.

In *A. baumannii* clinical isolates, resistance to ciprofloxacin, gentamicin, imipenem and meropenem 100 %, netilmicin 96.6 %, amikacin 85.7 %, trimethoprim/sulfamethoxazole 48.5 % and colistin 2.8 % were found in antimicrobial drug groups recommended by EUCAST. The highest synergistic interaction was observed in C/T - TGC with 11.4 % according to the FIC index results of antibiotic combinations. There was no synergistic interaction between C/T - CS and C/T - DOR antibiotics. The highest additive interaction rates were found between C/T - AK (60 %) and C/T - MIN (45.7 %), but no additive interaction between C/T - DOR was observed. Antagonist interaction was observed in C/T - DOR (71.4 %) and C/T - CS (20 %)

combinations. Antagonist interaction was not observed in C/T - AK, C/T - MIN and C/T - TGC combinations.

In conclusion, our study showed that ceftolozane/tazobactam, a new  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor, did not have enough effect on *Acinetobacter* alone but could produce synergistic interaction in combination with amikacin, minocycline and tigecycline. Ceftolozane/tazobactam should be carefully monitored in clinical practice due to the antagonist interaction with doripenem and colistin.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, Resistance, Ceftolozane/tazobactam, Antibiotic Combination



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnvaziv girişimlerin sıklıkla uygulandığı yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastane enfeksiyonlarının (HE) daha yüksek oranda görüldüğü birimlerdir. Asinetobakter türleri son yıllarda YBÜ’de yatmakta olan hastalarda fırsatçı patojenler olarak karşımıza çıkmakta ve ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (1). Non fermentatif bakteri grubunda olan asinetobakter türleri; YBÜ’de yatan, immünsüprese, altta yatan hastalığı bulunan, invaziv girişim yapılan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda; ventilatör ilişkili pnömoni, genitoüriner sistem enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, menenjit, peritonit, sepsisemi ve endokardit gibi bir çok nazokomiyal enfeksiyon tablolarına neden olmaktadır (2, 3). Asinetobakter cinsi bakteriler içinde enfeksiyon etkeni olarak en sık saptanan tür *Acinetobacter baumannii*’dir (4).

*A. baumannii*, YBÜ’lerde enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen bakterilerden biridir (5). Bir çok ilaca intrinsek dirençli olan bu bakterilerin tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması mevcut tedavi seçeneklerine çoklu direnci de beraberinde getirmektedir. Günümüzde dirençli asinetobakter enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler, kolistin ve tigesiklin kullanılabilir. Ancak son yıllarda, bu antimikrobilyallere karşı da direnç oranlarında belirgin bir artış saptanmaktadır (6). Çok ilaca dirençli (ÇİD) suşların artışıyla gelen son durum yeni tedavi rejimlerine olan ihtiyacı belirgin olarak artırmakta ve bu konuda yapılacak çalışmaların ne kadar önemli olduğunu gözler önüne sermektedir. Yapılabilecekler arasında kombine antibiyotik tedavileri, kolistin gibi geçmişte kullanılmış ancak çeşitli sebeplerle terkedilmiş olan eski ajanların yeniden gündeme getirilmesi ve yeni antimikrobiyal ajanların üretimi sayılabilmektedir (7).

Bu çalışmada, hastanemizin çeşitli YBÜ’lerinde yatmakta olan hastalardan laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve en az üç antibiyotik grubuna direnç gösteren *A. baumannii* suşlarında, yeni geliştirilen bir ajan olan seftolozan/tazobaktamın; kolistin, doripenem, tigesiklin, minosiklin ve amikasin ile yapılan ikili kombinasyonlarının in vitro etkileşimleri E-test yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmamızda bu altı antibiyotiği seçme nedenlerimiz:

**1-** Kolistin, doripenem, tigesiklin, minosiklin ve amikasin asinetobakter enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ajanlardır,

2- Kolistin, doripenem ve amikasin; hem Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2014 hem de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2017 kılavuzlarında asinetobakterler için önerilmektedir (8),

3- Minosiklin, CLSI 2014 kılavuzunda asinetobakterler için önerilmektedir,

4- EUCAST ve CLSI kılavuzlarında *A. baumannii* için sınır değeri bulunmayan tigesiklin, *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde umut verici olup monoterapi ve kombine halde kullanıldığında başarılı sonuçlar bildirilmektedir (9, 10),

5- Üçüncü kuşak yeni bir sefalosporin olan seftolozanın tazobaktam ile kombinasyonu, erişkinlerde komplike karın içi ve üriner sistem enfeksiyonlarında Aralık 2014 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ve Zerbexa™ piyasa ismiyle klinik kullanıma girmiştir. GSBL ve karbapenemaz üreten enterobakterilere; ÇİD, TEM-1 ve SHV-1  $\beta$ -laktamaz üreten *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine ve metronidazol ile kombine edildiğinde bazı anaerob bakterilere etkili olduğu bilinmektedir. Seftolozan/tazobaktam ile yapılmış yeterli *A. baumannii* çalışması bulunmamaktadır (11).

Bu sebeplerle yapılacak olan bu çalışma ile çoğul ilaç direnci bulunan asinetobakter suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, alışılmışın dışında yeni ajanlara dikkat çekilmek istenmiş ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Non fermentatif Gram negatif bakteriler, aerob şartlarda anaerob şartlara göre daha iyi üreyen, hareketli veya hareketsiz olabilen, spor oluşturmeyen, karbonhidratları enerji kaynağı olarak kullanmayan veya fermentasyon dışı yollarla indirgeyen basil grubundan oluşmaktadır. Bu grup içerisinde *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Bordetella*, *Burkholderia*, *Chryseobacterium*, *Stenotrophomonas* ve *Eikenella* cinsi bakteriler yer almaktadır. *Kingella* cinsi bakteriler fermentasyon yaptıkları halde geç sonuç verdiklerinden dolayı bu gruba dâhil edilmişlerdir (12, 13). Klinikte karşımıza çıkan bakterilerin büyük çoğunluğu enerjilerini çeşitli metabolik yollardan birini kullanarak karbonhidratlardan elde ederler. Çeşitli metabolik ürünlerin belirlenmesi ve ölçümü, enfeksiyon hastalıklarına neden olabilen bakterilerin tanımlanması için gereklidir. Gram negatif olduğu bilinen bir bakteri; glikozu fermente etmeme, sitokrom oksidaz enzimi bulundurma ve Mac Conkey agarda laktoz negatif koloniler oluşturma veya yeterince üreyememe özelliklerinden bir veya birkaçını barındırıyorsa non fermenter basil grubunun bir üyesi olabilmektedir (12-14).

Tür düzeyinde tanımlanmaları; mikroskopik görünüm, karbonhidratlardan asit oluşturma, hareket, oksidaz ve indol testleri ile yapılabilmektedir. Son yıllarda yağ asitlerinin otomatize analizi ve 16S rRNA gen dizi analizi non fermentatiflerin tanımlanmasında denenmektedir. Ancak yağ asiti analizinin diğer konvansiyonel ve ticari yöntemlerle eş zamanlı uygulanması önerilmektedir (13-16).

Non fermenter bakteriler, doğada en çok toprak ve suda bulunmakta ve bu bakterilere hastane ortamı florasında da sıkça rastlanmaktadır. Sağlıklı kişilerin deri, ağız boşluğu ve solunum yollarında bulunabilmektedirler (17). Konak savunmasında sorun olmayan bireylerde enfeksiyon oluşturma ihtimalleri oldukça düşüktür. Oluşturdukları tablonun şiddeti kolonizasyondan, mortalite ve morbiditesi yüksek enfeksiyonlara kadar değişebilmektedir. Bu nedenle sıklıkla hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar (18, 19). Bu grupta yer alan mikroorganizmalar 1987 ile 1992 yılları arasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bildirilen hastane enfeksiyonlarının % 13'ünden sorumlu tutulmuştur.



YBÜ'lerde HE etkeni olarak en sık izole edilen non fermenter bakteriler *P. aeruginosa* ve asinetobakter türleri olmaktadır (20).

## 2.1. Asinetobakter Cinsi Non Fermenter Bakteriler

### 2.1.1. Tarihçe ve Sınıflandırma

Asinetobakterler geçmişten günümüze bir çok farklı şekilde isimlendirilmiş, yapısal ve biyokimyasal özellikleri ile taksonomik değişikliklere uğrayarak oldukça karmaşık süreçlerden geçmişlerdir (21). İlk kez 1800'lü yıllarda, bakterinin morfolojik özelliklerini ortaya koyan bilim adamlarının adlarına ithafen 'Morax-Axenfeld basilleri' olarak isimlendirilmişlerdir. Beijerinck adlı araştırmacı 1911 yılında topraktan izole ettiği bu bakteriyi *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirmiştir. İlerleyen yıllarda ise asinetobakterlere verilen isimler *Diplococcus mucosus*, *Neisseria winogradskyi*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Bacterium anitratum*, *Achromobacter anitratum* şeklinde değişiklik göstermiştir. 1954 yılında ise Brisou ve Pre'vot birbirine morfolojik olarak benzerlik gösteren bu mikroorganizmalardan bazılarının hareketsiz olduklarını farketmişler ve Yunan dilinde hareketsiz anlamına gelen 'Akinetos' sözcüğünden yola çıkarak bu bakterilere 'Acinetobacter' adını vermişlerdir (12, 22, 23).

Baumann ve ark.'nın 1968 yılında asinetobakterlerin morfolojik ve biyokimyasal ve özelliklerini ayrıntılı bir şekilde ortaya koymalarının ardından 1971'de asinetobakter cinsi bakteriler *Moraxellaceae* ailesi içindeki yerlerini almışlardır. Asinetobakter cinsi bakterilerin ilk tanımlanan türü ise *Acinetobacter calcoaceticus* olmuştur (22). Bouvet ve Grimont, 1986'da asinetobakter cinsi bakterileri DNA-DNA hibridizasyon yöntemini kullanarak ve beslenme özelliklerine bakarak 12 farklı genomik türe ayırmıştır (12, 22, 24). Daha sonra 1989 yılında Tjenberg ve Ursing ile Bouvet ve Jeanjean tarafından gösterilen yeni türler de diğerlerine eklenmiş ve asinetobakter cinsi bakteriler birbirinden farklı 25 genomik tür olarak sınıflandırılmıştır. Genomotür 1'den genomotür 12'ye kadar olanların adları bilinmesine rağmen geriye kalan türlerin adı bilinmemektedir. Asinetobakter türlerinin genomik karşılıkları Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Asinetobakter türleri ve genomik karşılıkları (23)

İsmlendirilen Türler	Genomik Tür
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	4
<i>Acinetobacter junii</i>	5
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	7
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	8/9
<i>Acinetobacter radioresistens</i>	12
<i>Acinetobacter baylyi</i>	
<i>Acinetobacter bouvetii</i>	
<i>Acinetobacter gernerii</i>	
<i>Acinetobacter grimontii</i>	
<i>Acinetobacter parvus</i>	
<i>Acinetobacter schindleri</i>	Belirlenmemiş
<i>Acinetobacter tandoii</i>	
<i>Acinetobacter tjernbergii</i>	
<i>Acinetobacter townsendii</i>	
<i>Acinetobacter ursingii</i>	
<i>Acinetobacter venetianus</i>	

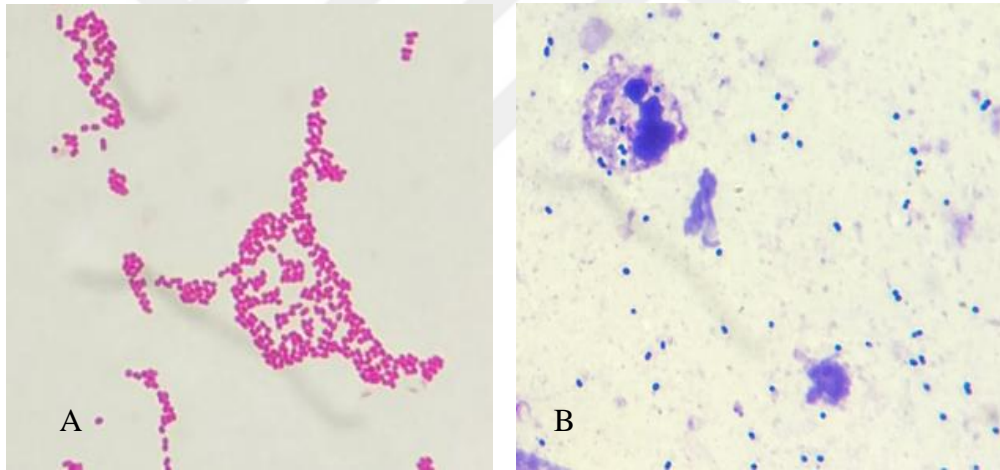
Genomik türlerin ilki *A. calcoaceticus*, ikincisi ise *A. baumannii*'dir. Asinetobakterlerin 1, 2, 3 ve 13. genomik türleri sakkarolitik özellikte olup oksidasyon fermentasyon besiyerlerinde karbohidratlardan asit oluşturmaktadırlar (12, 25). Fenotipik özellikleri birbirlerine benzer olduğundan bu dört tür daha sonra "*A. calcoaceticus* - *A. baumannii* kompleks" ya da diğer bir adıyla "Sakkarolitik Asinetobakterler" adı altında toplanmışlardır. Diğer türler ise "Non sakkarolitik Asinetobakterler" olarak tanımlanmıştır (12, 24).

### 2.1.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Non fermenter bir izolatanın asinetobakter cinsine ait olabileceği konusunda ilk ipucu Gram boyama morfolojisidir. Bir günlük taze kültürlerinde Gram negatif kokobasil formunda olan bakteriler sub kültürlerde veya penisilinli ortamda

üretildiklerinde Gram negatif basil şeklinde görünürken, vücut sıvılarında ve katı besiyerlerinde daha çok Gram negatif diplokok veya kokobasil şeklinde görülmektedirler (Resim 1/A). Bu özelliklerinden dolayı *Haemophilus*, *Neisseriaceae* ailesinde yer alan bakteriler (*Neisseria*, *Kingella*, *Eikenella*) ve *Moraxella* ile karışabilmektedirler (12).

Menenjit ve sepsisten izole edilen asinetobakterler *Neisseria meningitidis* ile karışabilirken, kadın genital sisteminden izole edilen asinetobakterler de *Neisseria gonorrhoeae* ile karışabilmektedir (17). Asinetobakterlerin, *Neisseria* cinsi bakterilerden ve *Moraxella*'lardan ayırımında kullanılan bazı özellikler Tablo 2'de verilmiştir. Özellikle klinik örneklerden doğrudan yapılan ve pozitif kan kültürü şişelerinden hazırlanan preparatlarda ise yanlışlıkla Gram pozitif olarak değerlendirilebilirler (Resim 1/B). Bu gibi durumlarda bu bakterilerin asinetobakter cinsine ait olabileceği akılda bulundurulmalıdır (14, 26).



**Resim 1.** *A. baumannii*'nin Gram boyama görüntüsü

**A.** Kültürden yapılan Gram boyama

**B.** Doğrudan balgam örneğinden yapılan Gram boyama

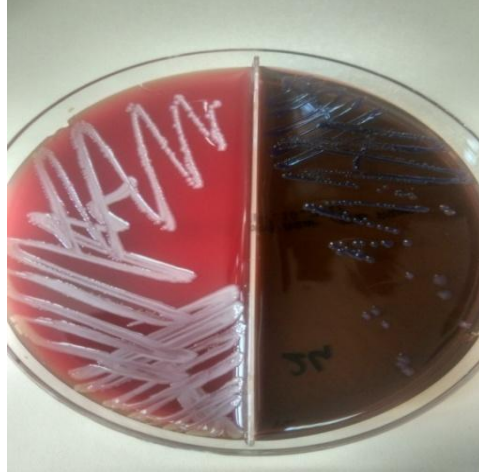
Yunanca'da hareketsiz basil anlamına gelen asinetobakterler isimlerinden de anlaşılacağı üzere hareketsizdirler. Flajellaları yoktur ancak fimbriaları vardır. Üç şekerli demirli (TSI) ve oksidatif fermentatif besiyerlerinin dip kısmında asit reaksiyon oluşturmazlar (4). Oksidaz negatif, katalaz pozitif ve indol negatiftirler (19). Enterobactericea ailesinden nitratları redükte etmemeleri ve üremek için zorunlu olarak aerob ortama ihtiyaç duyup, anaerob koşullarda üreyememeleri ile ayırt edilebilirler

(27). Boyutları logaritmik fazda yaklaşık 1-1.5 µm x 1.5-2.5 µm arasında değişen bu Gram negatif mikroorganizmalar bir çok besiyerinde kolaylıkla üreyebilirler. Kanlı agardaki kolonileri enterobakterilerden daha küçük olup gri, opak, pigmentsiz ve S tipindedir ve *Acinetobacter haemolyticus* haricindeki türler kanlı agarda hemoliz yapmazlar. Mac Conkey agarda renksiz veya hafif pembe renkli koloniler oluştururlarken Eozin Metilen Blue (EMB) agarda mavi kantaron çiçeği renginde koloniler oluşturmaktadırlar (14, 19, 26, 27). *A. baumannii* kolonilerinin % 5 koyun kanlı ve EMB agardaki görüntüsü Resim 2'de verilmiştir. Bazı asinetobakter türlerinin tirozinli kalp infüzyon agarda ve D-glikoz eklenmiş kanlı agar besiyerinde kahverengi renk değişimine neden olmaları tanımlama aşamasında faydalı olabilmektedir (28).

**Tablo 2.** *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Kingella* ve *Moraxella* ayrımı (27)

Özellik	<i>Acinetobacter</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Kingella</i>	<i>Moraxella</i>
Morfoloji	Kok/basil	Kok	Basil	Kok/basil
Sitokrom Oksidaz	-	+	+	+
Katalaz	+	+	-	+
Nitrat redüksiyonu	-	+	+	+/-
Glikoz asidifikasyonu	+/-	-	+	-

Asinetobakter türlerinin varsayımsal tanımlaması, sitokrom oksidaz aktivitesinin yokluğu, motilite eksikliği ve penisiline dirençli olmaları temelinde yapılabilmektedir (12). Bunun yanı sıra diğer bakterilerle kontamine örneklerden asinetobakterlerin izolasyonunu sağlayan ayırt edici ve seçici besiyerleri de tanımlanmıştır. Bu amaçla diğer mikroorganizmaların üremelerini inhibe eden ve içerisinde bromokrezol moru, safra tuzları, laktoz ve maltoz gibi şekerleri içeren Herellea agar klinik örneklerden; ampisilin, sefsulodin, vankomisin gibi antibiyotikleri içeren Leeds *Acinetobacter* Medium (LAM) ve Holton's agar ise hem çevre hem de klinik örneklerden asinetobakterlerin izolasyonunda kullanılmaktadır (29, 30). Yine üriner sistem patojenleri için geliştirilen CHROMagar besiyerinde üreyen kolonilerin renkleri ve morfolojilerine bakılarak asinetobakterler ayırt edilebilmektedir (31).



**Resim 2.** *A. baumannii*'nin kanlı ve EMB agardaki görüntüsü

Çevre ortamlarından alınan kültürlerde ise az sayıda bakteri bulunabileceğinden amonyum veya nitrat tuzları içeren ve pH 5.5-6.0 olan zenginleştirici sıvı mineral besiyerleri de kullanılabilir. Bazı asinetobakter genomik türlerinin 37°C ve üzerindeki sıcaklıklarda bazı türlerin ise 30°C'de üreyebilme özelliği göz önünde bulundurulmalıdır (29, 32).

### **2.1.3. *A. baumannii*'nin Tanımlanması**

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) Özel Bakterioloji Referans Laboratuvarları'nın yaptığı sınıflandırmaya göre non fermenter bakteriler öncelikle oksidaz pozitif ve oksidaz negatif grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre asinetobakter türleri CDC Grup EO - 5, CDC Grup NO - 1, *Bordetella* türleri ve *Kerstersia* cinsi ile birlikte oksidaz negatif grup içerisinde yer almaktadır (14).

Asinetobakter cinsi bakterilerin tür düzeyinde ayrımları rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında konvansiyonel yöntemlerle mümkün olabilmektedir. Türlerin glukoz oksidatif etkisi, hemoliz yapıp yapmadığı ve 44 °C'de üreyebilme özelliği gibi biyokimyasal ve üreme özellikleri ayrımlarında genellikle yeterli olmaktadır. Klinik örneklerden en sık izole edilen tür olan *A. baumannii* hemoliz yapmaması, glukozu oksitlemesi ve 44 °C'de üreyebilmesi ile kolayca diğer türlerden ayırt edilebilmektedir. Glukoz oksidatif etkisi olmayan kökenlerden hemoliz yapmayanlar *A. lwoffii* (genomik

tür 8), hemoliz yapanlar ise *A. haemolyticus* (genomik tür 4) olarak isimlendirilmektedir. *A. johnsonii* 37°C'de üreyememesi ile diğer türlerden ayırt edilebilmektedir (4, 32). Klinik örneklerden en sık izole edilen asinetobakter türlerinin özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Bazı asinetobakter türlerinin temel özellikleri (19)

Acinetobacter Türleri	Glukoz Oksidasyonu	LaktozaEtki	44°C'de Üreme	Hemoliz
<i>A. baumannii</i>	+	-	+	-
<i>A. calcoaceticus</i>	+	+	-	-
<i>A. lwoffii</i>	-	-	-	-
<i>A. haemolyticus</i>	Değişken	-	-	+

*A. baumannii*'nin tanımlanmasında yarı otomatize ve otomatize sistemler de kullanılabilir ve bunların çalışma prensibi karbon kaynaklarının asimilasyonu temeline dayanmaktadır. Asinetobakterlerin epidemiyolojik olarak tiplendirilmelerinde biyokimyasal ve serolojik özellikler, bakteriyofajlar, bakteriyosinler, plazmid ve protein profillerinden yararlanılmaktadır. Tiplendirmede kullanılan diğer yöntemler ise multilokus enzim elektroforezi, pulse-field jel elektroforezi (PFGE), polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve rastgele amplifiye polimorfik DNA (RAPD) analizi gibi yöntemlerdir (33).

Günümüzde bla Oxacillinase - 51 (OXA-51) tipi karbapenemaz geninin saptanması da *A. baumannii*'nin tanımlanmasında kullanılabilir. Ancak bu genin *A. baumannii* izolatlarının büyük çoğunluğunda mevcut olduğu açık olsa da, bu türün tüm izolatlarında bulunup bulunmadığı konusunda bazı tartışmalar mevcuttur. Bla OXA-51 geninin *A. baumannii* türüne özgü olduğu ve bu türün tüm üyelerinde sürekli olarak bulunduğu kanıtlanırsa, bu genin varlığı tür tayininde basit ve kullanışlı bir yöntem olabilir (34).

#### 2.1.4. Patogenez ve Virulans

Asinetobakterler patojenitesi düşük bakterilerdir. Bu nedenle konak savunması sağlam olan kişilerde enfeksiyon oluşturma potansiyelleri düşüktür. Hatta *A. johnsonii*, *A. lwoffii* ve *A. radioresistens* sağlıklı insanlarda cilt, orofarinks ve vajinada kommensal olarak bulunabilmektedir. Ancak antimikrobiyal çoğul direnç kazanma yetenekleri, dış ortamlarda bir çok yüzeyde canlı kalabilmeleri, asidik pH ve düşük ısıda üreyebilmeleri gibi nedenlerle toplum kaynaklı enfeksiyonlardan çok sıklıkla fırsatçı hastane enfeksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Hastane enfeksiyonları hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra veya taburculuktan sonraki 10 gün içinde gelişmektedir (12, 19, 35).

Asinetobakter enfeksiyonlarının gelişmesinde konağa ait predispozan faktörlerin varlığı önemli rol oynamaktadır. Kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı zor olsa da ikisi için de risk faktörleri aynıdır. Bu faktörler uzun süreli hospitalizasyon ve YBÜ’de yatış, geçirilmiş ağır cerrahi girişimler, yanıklar, enteral beslenme, dışkıda kolonizasyon, mekanik ventilasyon ile uzamış solunum tedavisi, idrar sondası, endotrakeal tüp veya trakeostomi varlığı, santral venöz kateter kullanımı, uzun süreli antibiyotik tedavisi almak, konakçı immün sisteminin baskılandığı malignite gibi altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı ve konağın yaşı olarak sayılabilmektedir (35, 36).

Her ne kadar sağlıklı insanlarda hastalık oluşturma potansiyelleri kısıtlı olsa da, virulanslarını artıran çeşitli özelliklere sahiptirler. Bu özellikler L-ramnoz, D-glikoz, D-glukuronik asit ve D-mannozdan oluşan polisakkarid kapsülün bakterinin yüzeyini daha hidrofilik yapması ve bakteriyi fagositozdan koruması, fimbrialarının epitel hücrelerine yapışma yeteneği, doku lipidlerini parçalayan enzimler üretmeleri, hücre duvarında bulunan lipid A ve lipopolisakkaritlerin potansiyel toksik etkileri olarak sıralanabilmektedir. İn vivo ortamda oluşturdukları endotoksinler büyük olasılıkla asinetobakter septisemisi sırasında oluşan semptomlardan sorumludur. Ancak bu bakteriler bilinen bir sitotoksin üretmemektedirler (19, 37).

Asinetobakterlerin yaklaşık % 14’ü slime faktör oluşturmaktadır. Nötrofillere karşı sitotoksik olan ve peritoneal eksüdaya nötrofil migrasyonunu inhibe eden slime faktör karışık enfeksiyonlarda virulansın artmasından da sorumludur. Bakteri bu faktör sayesinde biyolojik ve biyolojik olmayan yüzeylere nüfuz edebilmekte, özellikle hastane ortamında ve cihazların yüzeyinde uzun süre canlı kalmakta ve kateter kaynaklı

HE'lere neden olmaktadır (38). Ancak slime faktörün düzeyi ile virulansın derecesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Yine yapılan çalışmalara göre antibiyotik direncinden sorumlu bir enzim olan PER-1  $\beta$ -laktamaz'ın bakterinin virülansını ve mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir (39). Üremeleri için gerekli demiri insan vücudundan sağlayabilmeleri diğer bir virulans özelliklerindedir. Bazı asinetobakterlerin ise aerobaktin gibi sideroforlar ve demirle baskılanabilen dış membran reseptör proteinleri ürettikleri gösterilmiştir (4, 37).

### 2.1.5. Epidemiyoloji

Asinetobakter cinsi bakteriler, doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunmakla birlikte, insan örneklerinde *P. aureginosa*'dan sonra en sık izole edilen non fermenter bakteri grubunu oluşturmaktadır (14). *Neisseria* ve *Moraxella* cinslerinden farklı olarak cansız ortamlardan ve çevreden de izole edilebilmektedir. Bunun en büyük sebebi asinetobakterlerin yaşamlarını sürdürebilmek için gereksinimlerinin az olması, çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilmeleri ve kuru yüzeylerde günlerce canlı kalabilmeleridir. Doğada toprak, su, hava, pastörize sütler ve donmuş yiyecekler gibi gıdalarda saprofit olarak yaşayan asinetobakter türlerinin; sağlıklı insanların ağız, üst solunum yolu, genitoüriner sistem ve alt gastrointestinal sistem floralarından izole edilen türlerle benzeştiği görülmüştür (27, 40). İzole edildikleri diğer yerler ise hastane havası, camlar, musluklar, peritoneal diyaliz malzemeleri, anjiyografi kateterleri, ventilatörler, laringoskoplar, kontamine eldivenler, tansiyon aletleri, pamuklar, kullanılmış enjektörler, hasta yastıkları, yatak kenarları, lavabolar, kapı kolları ve kuru filtrelerdir (4, 41).

İnsanlarda en sık yerleştikleri yerler eller, koltuk altı, kasık, ayak parmak araları, alın ve dış kulak yolu gibi nemli bölgelerdir. Bu bölgelerde yerleşen asinetobakterler kişinin alkol ve sigara alışkanlıkları, kronik akciğer hastalığı ve diabetes mellitus (DM) hastalığına sahip olması gibi durumlarda toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilmektedirler (4, 19). Asinetobakterler insan derisinin doğal konakçısı olarak kabul görmekte, özellikle hastanede yatan hastalarda salgınlar sırasında yüksek oranda saptanmakta olup taşıyıcılık oranları % 25'lere varmaktadır (12). Bu hastalarda boğaz taşıyıcılığı ise % 7-18 oranında görülmektedir (4).



Asinetobakterler özellikle YBÜ'ye yatan hastalarda, yatışı takiben kısa sürede kolonize olmaktadır. Bu hastaların bazılarının dışkılarından ÇİD asinetobakterler izole edilmiş ve trakeostomili hastaların da % 45'inde kolonizasyon saptanmıştır (19, 42). Yine asinetobakterler ile cilt kolonizasyonu oranlarının araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı gönüllüler ile yatan hastalar karşılaştırılmış; hasta olan grupta kolonizasyon oranı % 75, kontrol grubunda ise % 42.5 olarak bulunmuştur (43). İki grup arasındaki bu anlamlı farkın, hasta bakımı esnasında kontamine olan sağlık personelinin, etkeni hastane içerisindeki hastalar arasında taşınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (44).

## **2.2. Asinetobakter Enfeksiyonları**

### **2.2.1. Toplum Kaynaklı Enfeksiyonlar**

Avustralya ve Asya'da rapor edilmiş olan toplum kaynaklı asinetobakter enfeksiyonları daha çok alkol bağımlılığı ve kanser ile ilişkilendirilmiş olup klinik yansımaları faringeal taşıyıcılıktan, hızlı ilerleyen pnömone hatta ölüme kadar değişebilmektedir. Sıklıkla hastane kaynaklı olarak görülen asinetobakter enfeksiyonları toplum kökenli alt solunum yolu enfeksiyonlarında da etken olabilmektedir (45).

Bazı coğrafik bölgelerde asinetobakter enfeksiyonlarının prevalansının yüksek olduğu bilinmesine rağmen bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu durum büyük ihtimalle coğrafi bölgeler arası nem ve sıcaklık farkının bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırmasına bağlıdır (21). Coğrafik bölgeler arası prevalans farklılığı bulunmasının yanı sıra belli bir bölgede de yılın belli zamanlarında enfeksiyon sıklığı değişebilmektedir. CDC'nin verilerine göre 1974 yılından beri asinetobakter enfeksiyonlarının görülme sıklığı yaz mevsiminde diğer mevsimlerle kıyaslandığında daha fazladır (21, 46).

### **2.2.2. Askeri Personeldeki Enfeksiyonlar**

Asinetobakterler askeri personelde travmatik yaralanmalara bağlı yumuşak doku ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. İlk olarak 1955 yılında Kore'li

bir askerde asinetobakter kaynaklı olduğu düşünölen bir kan dolaşımı enfeksiyonu saptanmıştır. Vietnam savaşına katılan 63 askere ise asinetobaktere bağlı yumuşak doku enfeksiyonu tanısı konmuştur. Ortadođu'da görev yapan ABD askerlerinde de asinetobakter enfeksiyonları raporlanmıştır (21). Yine 2002-2004 yılları arasında iki askeri hastanede toplam 85 askere kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konmuştur (47). Ayrıca hastanede yatan askerlerde nozokomiyal yara yeri enfeksiyonları da görölebilmektedir (48).

Askeri personelde asinetobakterlerin yeniden etken olarak ortaya çıkması, yerel yemeklere, savaş alanında yaraların kontaminasyonuna ve çevreye yayılmasına ve çapraz enfeksiyonlara bağlanmaktadır (12, 21).

### **2.2.3. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar ve Klinik Yansımaları**

Hastane enfeksiyonları; etkeni ne olursa olsun, yüksek morbidite ve mortalite ile seyredabilen, hastanede kalış süresini uzatan, maliyet artışına neden olan ve tüm dünya ölkeleri için sorun teşkil eden bir konudur (49). Dünya genelinde yapılan çalışmalarda HE oranları bölgesel olarak değişse de genellikle % 3-17 arasında bulunmuştur. Ancak yanık ve YBÜ'lerde bu oran % 20-40'ları bulmaktadır. Ayrıca gelişmekte olan ölkelerde HE gelişme riski gelişmiş ölkelerle kıyaslandığında 2-20 kat daha fazladır (50).

Tüm organlarda süpürasyonla seyreden enfeksiyonlara neden olabilen asinetobakterler içerisinde, HE etkeni olarak en sık izole edilen tür *A. baumannii*'dir (49, 51). *A. baumannii* nadir de olsa cilt florası elemanı olarak bulunabilmektedir ancak hastane ortamında izole edilmeleri, YBÜ'de yatan hastalar için önemli bir sorun teşkil etmektedir (52). Bu gruptaki hastaların daha önce patogenezi ve virulans kısmında anlatılan risk faktörlerine de sahip olma ihtimalleri yüksek olduğundan hastalar *A. baumannii* ile daha kolay enfekte olmaktadır (53).

Ölkemizde HE oranlarının % 5-15 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (54). Karahocagil ve ark., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde 2009-2010 yılları arasında HE oranını % 3.5 olarak saptamışlardır. HE'ye neden olan mikroorganizmalar arasında ise ilk sırayı % 23.2 oranla *A. baumannii* almıştır (55). Dizbay ve arkadaşlarının iki YBÜ'de yaptıkları bir çalışmada 2005-2006 yıllarında,

hastane kaynaklı enfeksiyonlardan en sık izole edilen mikroorganizma asinetobakterler olmuştur (56). Asinetobakterlerin olumsuz çevre şartlarına dayanıklı olması, mevcut antibiyotik gruplarına karşı direnç mekanizmalarının olması ve yeni direnç özellikleri kazanabilmeleri, bu mikroorganizmayı nozokomiyal bir patojen olarak başarılı kılmaktadır (57).

Asinetobakterler fırsatçı patojenler olup özellikle YBÜ'de yatmakta olan hastalarda solunum yolu, üriner sistem ve yaralarda enfeksiyona neden olmakta; ayrıca bakteriyemi, sepsis, endokardit ve menenjit etkeni de olabilmektedirler (19, 58). En sık karşılaşılan klinik görünümleri ise ventilatörle ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (21). Asinetobakterlerin etken olduğu hastalıklara aşağıda tek tek değinilmektedir.

### **2.2.3.1. Pnömoni**

Hastane kaynaklı solunum sistemi enfeksiyonları daha çok endotrakeal tüp takılı veya trakeostomili hastalarda görülmektedir (14). Nozokomiyal pnömoniyeye neden olan asinetobakterler oda nemlendiricileri ve buhar makinelerinden de kaynaklanabilmektedir (17). Akalın ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada çoğunluğunu ventilatörle ilişkili pnömoni vakalarının oluşturduğu hastane kaynaklı pnömoni etkenleri arasında *A. baumannii* % 24 oranıyla ilk sırada yer almıştır (59).

Asinetobakterlerin etken olduğu pnömoniler kavitasyon, plevral effüzyon ve bronkopulmoner fistül ile seyredebilirken genellikle multilober karakterdedir. Mortalite oranları üç gün içinde uygun tedavi başlanan hastalarda azalmakta iken ikincil bakteriyemi ve septik şok gibi durumlarda artmaktadır (60).

### **2.2.3.2. Bakteriyemi**

Asinetobakter bakteriyemisi olan hastalarda hemen her zaman enfeksiyonun kaynağı pnömoni ve intravenöz kateterlerdir. Daha az sıklıkta görülen diğer kaynaklar ise üriner sistem, cilt, yara ve abdominal enfeksiyonlardır (17). Asinetobakterler arasında bakteriyemiye en sık *A. baumannii* neden olmaktadır ve klinik tablo diğer asinetobakterlerin etken olduğu bakteriyemilere göre daha ağır seyretmektedir (19). *A.*

*ursungii*'nin de hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmiştir. *A. junii* pediatrik hastalarda bakteriyemi yapabilmektedir. Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif bir hastada toplum kaynaklı *A. radioresistens* bakteriyemi vakası bildirilmiştir (14).

Erişkin hastalarda bakteriyemiye en sık zemin hazırlayan faktörler; maligniteler, travma ve yanıktır. Travmalı hastalarda prognoz daha iyi seyretmekteyken yanıklı ve maligniteli hastalarda prognoz daha kötü olmaktadır. Yenidoğanlardaki risk faktörleri ise; düşük doğum ağırlığı, daha önce antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon ve yeni doğan konvülsiyonlarının varlığıdır. Bakteriyemi çoğunlukla hastaneye yattıktan sonraki ikinci haftada gelişmektedir (4, 27).

### **2.2.3.3. Menenjit**

Asinetobakterlere bağlı gelişen menenjit vakaları genellikle travma, lomber ponksiyon ve beyin cerrahisi operasyonlarından sonra ortaya çıkmaktadır. Sporadik olarak da görülebilen bu vakalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları pürülan niteliktedir. Mortalite oranları değişmekle birlikte %20-27 civarındadır (4).

### **2.2.3.4. İdrar Yolu Enfeksiyonları**

Hastaneye başvuran ayaktan hastalarda bu organizmanın komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) neden olması beklenen bir durum değildir. Bu bakterinin yol açtığı enfeksiyonlar tipik olarak kateter veya kolonizasyon ile ilişkilidir (24). Sıklıkla immünsupresyon, yaşlılık, YBÜ'de yatma, uzun süreli üriner kateter bulundurma, erkek cinsiyet gibi predispozan faktörlere sahip hastalarda etken olarak izole edilmektedir. Erkeklerde daha sık görülmesinin, prostat hiperplazisine bağlı üriner kateter bulundurma olasılığının daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (4).

### **2.2.3.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları**

Travma sonucu oluşan yaralar, yanık yaraları, cerrahi kesi bölgeleri, damar içi kateter takılması ve immüsupresyon asinetobakter enfeksiyonunu kolaylaştıran başlıca risk faktörleridir (4). Asinetobakterler yanık ünitelerinde iyi bilinen fırsatçı patojenlerdir ancak bu hastalardan soyutlanmaları zor olabilmektedir (61).

### **2.2.3.6. Diğer Enfeksiyonlar**

Bu enfeksiyonlar daha nadir olarak görülmektedir. Açık kalp ameliyatı ve dental girişimler sonucu gelişen enfektif endokardit vakaları bildirilmiştir (62). Sürekli periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonite neden olabilmektedir. Teknik hatalar ve DM, peritonit için risk faktörleridir. Bunun dışında osteomyelit, artrit, korneal perforasyon, konjonktivit, karaciğer ve pankreas apsesi asinetobakterlerin neden olduğu diğer enfeksiyonlardır (4, 27).

## **2.3. Asinetobakter Enfeksiyonlarında Tedavi**

Asinetobakter suşları sıklıkla antimikrobik ilaçlara çoklu dirençlidir ve enfeksiyonun tedavisi güç olabilmektedir. Penisilin, ampisilin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, gentamisin, kloramfenikol ve nalidiksik asite genellikle dirençlidirler. Trimetoprim/sulfometoksazol, imipenem, imipenem-silastatin, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulonik asit, piperasilin-tazobaktam, doksisisiklin ve kinolonlar birçok suşa etkin olsa da tedavide en iyi antimikrobik ilacın seçimine yardımcı olmak için duyarlılık testleri yapılmalıdır (17, 19). Asinetobakterlerin tedavisinde kullanılabilen tüm antibiyotik grupları Tablo 4’de verilmiştir.

Karbapenemler asinetobakter enfeksiyonlarının tedavisinde hala en etkili antibiyotikler olsa da HE’lerde karbapenem direnci artmaya devam etmektedir. Avrupa ülkelerinde yapılan ve ülkemizin de içinde bulunduğu 11 ülkeden 37 merkezin katıldığı bir çalışmada, 1997 -2000 yıllarında imipenem ve meropenem direnç oranları % 16 ve % 18 olarak bulunmuştur. 2006 yılında yapılan 12 ülkeden 40 merkezin katıldığı bir çalışmada ise direnç oranları % 42,5 ve % 43,4 olarak bulunmuş olup, geçmiş yıllara

kıyasla direnç oranlarında belirgin artış saptanmıştır. Türkiye’den 13 merkezin katıldığı ve 2007 yılı izolatlarının değerlendirildiği HİTİT-2 surveyans çalışmasında ise, imipenem direnci % 55 olarak saptanmıştır (6). Karbapenemlere ve diğer antibiyotik gruplarına çoklu direnç gösteren kökenlerin tedavisinde kolistin ve sulbaktamdan yararlanılabilmektedir. Tedavi süresini belirleyen faktör enfeksiyonun yeri olmaktadır (17, 19, 63).

**Tablo 4.** Asinetobakterlerin tedavisinde kullanılan ajanlar (4, 64)

<b>Antibiyotik Grubu</b>	<b>Kullanılan Türler</b>
$\beta$ laktamaz inhibitörleri	Sulbaktam
$\beta$ laktam + $\beta$ laktamaz inhibitörleri	Ampisilin-sulbaktam Sefoperazon-sulbaktam Tikarsilin-klavulonik asit Piperasilin-tazobaktam,
3. ve 4. Kuşak Sefalosporinler	Seftazidim, Sefepim
Aminoglikozidler	Amikasin, Tobramisin, Netilmisin
Tetrasiklinler	Doksisiklin, Minosiklin, Tigesiklin
Karbapenemler	İmipenem, Meropenem, Doripenem
Kinolonlar	Ofloksasin, Siprofloksasin, Levofloksasin
Polimiksinler	Polimiksin B, PolimiksinE/Kolistin
Folat Sentez İnhibitörleri	Trimetoprim/sulfometoksazol
Kloramfenikol	

1960 ve 1970’li yıllarda nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı bırakılan polimiksinler, son yıllarda ÇİD Gram negatif basillerin çoğalmasıyla tekrar gündeme gelmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Polimiksinler (Polimiksin B ve Polimiksin E/Kolistin) in vitro koşullarda asinetobakterlere en etkili antibiyotiklerdir. Şaşırtıcı bir şekilde günümüzde polimiksin kullanımına bağlı yan etkiler daha az sıklıkta görülmektedir. Yapılan yeni araştırmalara göre bunun sebebi büyük ihtimalle polimiksinlerin daha düşük dozda ve farklı formülasyonlarda kullanılmaları ve YBÜ’lerin daha yakından ve dikkatli takip edilmeleridir (65, 66). Son zamanlarda kolistine dirençli suşların da bildirilmesi üzerine polimiksin B ve netilmisin üzerinde durulmaktadır ve bu ilaçların asinetobakterlere yüksek oranda etkili olduğu

raporlanmaktadır. Bir diğerk etkili antibiyotik olan tobramisin ise ÷lkemizde bulunmadığından dolayı tedavide kullanılamamaktadır (67).

En yeni tetrasiklin türevi olan tigesiklin, semisentetik bir glisilsiklidir. Etkisini bakterileri ribozomlarının 30 S alt ünitesine bağlanıp protein sentezini bloke ederek göstermektedir. Yeni kullanıma girmiş olan bu ajan geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz salgılayan Gram negatiflere ve ÇİD asinetobakterlere etkili bulunmuştur (68). Ancak tigesikline karşı da direnç geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9).

Yapılan son araştırmalarda, bazı doğal ürünler ve kimyasal yoldan sentezlenmiş bazı yeni moleküllerin asinetobakterler üzerine etkili olduğu yönünde ümit verici sonuçlar alınmıştır. Bu maddelerden en önemlileri Alyteserin-1c, Buforin II ve Human Beta Defensin 2 peptidleridir (69).

### **2.3.1. Asinetobakter Enfeksiyonlarında Kombinasyon Tedavisi**

Çok ilaca dirençli hatta pan-drug rezistan asinetobakter enfeksiyonlarının gün geçtikçe artması ve tedavide yeni antibakteriyel ajanların keşfedilememesi nedeniyle klinisyenler tedavide ikili veya üçlü antibiyotik kombinasyonlarına yönelmektedirler. Ciddi *A. baumannii* enfeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır ve ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi ön plana çıkmaktadır. Ancak mevcut kombine tedavi rejimleri çoğunlukla klinik çalışmalara değil in vitro çalışmalar veya hayvan deneylerine dayanmaktadır (70).

Düşük direnç oranları ve in vitro sinerjik etkisinden dolayı en sık kullanılan kombinasyon imipenem ile amikasindir. Sefaperazon/sulbaktam ve seftazidim + aminoglikozid/florokinolon kombinasyonları da *A. baumannii* tedavisinde etkin seçeneklerdendir. İmipenem + siprofloksasin kombinasyonunun da in vitro etkinliği gösterilmiştir. Etki spektrumunu genişletmek, polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisi, mikroorganizmalarda direnç gelişimini azaltmak ve monoterapiye kıyasla daha güçlü bir bakterisidal veya bakteriyostatik etki elde etmek amacıyla antibiyotikler kombine halde kullanılabilmekte ve bu sayede tedavi prognozu olumlu yönde etkilenebilmektedir (71).

### 2.3.2. Kombine Antibiyotik Etkinliğini Saptamada Kullanılan Yöntemler

İki veya daha fazla sayıda antibiyotik kombine edildiğinde ortaya çıkan etkileşimler çeşitli yöntemlerle belirlenebilmektedir. Bu amaçla kullanılan yöntemler E-test gradyent strip, zamana bağlı öldürme (time-kill) ve dama tahtası (checkerboard) yöntemidir. E-test ve dama tahtası yöntemleri arasında % 90 oranında korelasyon olduğu belirtilmektedir. Bu yöntemlerden en kolay uygulananı, daha az zaman ve iş gücü kaybına neden olanı ise E-test gradyent strip metodudur. Sonuçta antibiyotiklerin kombine haldeki etkileşimleri sinerjik, aditif, indiferan ve antagonist şeklinde kategorize edilmektedir (72).

Sinerjik etki;  $1 + 1 = 3$  formülünde olduğu gibi antibiyotiklerin tek başına kullanıldıklarında yaptıkları etkilerin toplamından daha fazla etki elde edilmesidir. Başka bir tanım da bir antibiyotiğin tek başına kullanıldığındaki MİK değerine oranla, aynı antibiyotiğin kombine edildiğindeki MİK değerinde en az dört kat düşüş olmasıdır (72, 73).

Aditif etki (sumasyon);  $1 + 1 = 2$  formülünde olduğu gibi antibiyotiklerin tek başına kullanıldıklarında yaptıkları etkilerin toplamına eşit etki elde edilmesidir (72).

Antagonist etki;  $1 + 1 = 1/0$  formülünde olduğu gibi antibiyotiklerin tek başına kullanıldıklarında yaptıkları etkilerin toplamından daha az etki elde edilmesidir (72).

İndiferan etki (tanımlanamayan etkileşim);  $1 + 1 = ?$  formülünde olduğu gibi kombinasyondaki antibiyotiklerin sinerjistik ve antagonistik etkileşimler gibi net sınırlarda etkileşimler içermemesi ve etkileşimlerinin tam olarak ne türde olduğunun tarif edilememesidir (72).

Hem direnç oranlarının düşük olması ve hem de in vitro koşullarda da sinerjik etkileşim gösterdiği için asinetobakter enfeksiyonlarında imipenem + amikasin kombinasyonu en çok kullanılan kombinasyon olmaktadır. Seftazidim + aminoglikozid, imipenem + siprofloksasin, sefoperazon + sulbaktam, pefloksasin + amikasin/tobramisin, seftazidim + aminoglikozid ve seftazidim + kinolon kombinasyonları kombine tedavide kullanılacak seçenekler arasındadır. Yapılan çalışmalarda nozokomiyal asinetobakter pnömonilerinde, meropenem veya imipenem monoterapisi ile tedavi başarı oranlarının oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (4, 74).



Çok ilaç direnci bulunan *A. baumannii* suşlarında yapılan in vitro çalışmalarda kolistin + imipenem/rifampisin, kolistin + imipenem + rifampisin; sulbaktam + rifampisin/kinolon kombinasyonlarının etkinliğinin armış aktivite gösterdiği saptanmıştır. Yapılan klinik çalışmalarda ise kolistin karbapenem, aminoglikozid ve/veya florokinolon grubu antibiyotiklerden biri veya bir kaçının kombinasyonu ile tedavi edilen olgular bildirilmiştir (75).

#### **2.4. Asinetobakterlerde Antibiyotik Direnç Mekanizmaları**

YBÜ'lerde HE etkeni olan çoğul ilaç dirençli asinetobakterlerin tedavisinde büyük sorunlarla karşılaşmaktadır. Aminoglikozidler, florokinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler ve üreidopenisilinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanılması, çoğul ilaç dirençli suşların ortaya çıkmasında ve yaygınlaşmasında önemli rol oynamaktadır (74).

Dirençli asinetobakter enfeksiyonlarında antimikrobik direnci tanımlamak için multi drug resistance (MDR), extreme drug resistance (XDR) ve pan drug resistance (PDR) gibi terimler kullanılmaktadır. Ancak, bu terimler ile ilgili ulusal standartlarda kabul görmüş bir tanımlama yoktur ve literatürlerde farklı tanımlamalar kullanılmaktadır (6). MDR terimi mevcut antibiyotik gruplarının üç tanesinden fazlasına direnç, XDR terimi bir ya da iki antibiyotik dışında (kolistin ve tigesiklin) tüm antibiyotiklere direnç ve PDR terimi ise mevcut tüm antibiyotiklere direnç şeklinde tanımlanmıştır (76).

Asinetobakterler; ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulonik asit, birinci kuşak sefalosporinler, sefazolin, sefotaksim, seftriakson, ertapenem ve fosfomisine doğal dirençlidir (77, 78).

##### **2.4.1. $\beta$ -laktam Antibiyotiklere Direnç**

$\beta$ -laktam antibiyotik grubunda penisilinler,  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri, sefalosporinler, karbapenemler ve aztreonam bulunmaktadır. Bu antibiyotiklere direnç aşağıda saydığımız dört direnç mekanizmasının tek başına veya sıklıkla birkaç tanesinin aynı anda aktive olmasıyla gelişebilmektedir.

- 1) Antibiyotiğin hücre içine girmesinin engellenmesi
- 2) Penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) değişiklikler
- 3)  $\beta$ -laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin yıkılması
- 4) Eflux pompa direncinde aktivasyon

Tüm asinetobakterler içinde  $\beta$ -laktam direnci en sık *A. baumannii* türünde görülmektedir (79). Bu dört mekanizmadan en sık görüleni ise  $\beta$ -laktamaz üretimidir. Enzimin üretimi plazmid, kromozom veya transpozon kontrolünde olabilmektedir (80). Bu enzimlerin sınıflandırılmasında Ambler ve Bush-Medeiros-Jacoby sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Ambler, 1980 yılında  $\beta$ -laktamazları aminoasit dizi benzerliğine göre (moleküler) A, B, C ve D şeklinde dört grupta sınıflandırmış; Bush-Medeiros-Jacoby ise 1995 ve 2009 yıllarında işlevsel benzerliklerine göre (substrat ve inhibitör profil) 1, 2, 3 ve 4 şeklinde sınıflandırmıştır (81). Bu iki farklı sınıflandırma sisteminin ayrıntıları Tablo 5'te verilmiştir.

*A. baumannii*'nin ürettiği  $\beta$ -laktamazlar arasında Ambler sınıf A'da yer alan TEM-1, PER-1, VEB-1, SHV-12, TEM-116, TEM-92, CTX-M-2, CTX-M-43 gibi geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (GSBL) önemli yer tutmaktadır. PER-1 enzimi bir GSBL olup 1996 yılında ilk kez Türkiye'deki bir asinetobakter türünde izole edilmiş, daha sonra da Kore'deki suşlarda tespit edilmiştir (83).

Bunlardan başka asinetobakterlerde, Ambler sınıf C'de bulunan ve "Acinetobacter Derived Cephalosporinases" (ADCs) olarak da bilinen AmpC enzimleri de bulunmaktadır. Bu enzimlerin aşırı üretiminin geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı dirençte rol oynadığı bilinmektedir (84). Asinetobakter türleri özellikle sefalosporinleri etkileyip bir miktar da penisilinaz aktivitesine sahip olan ACE-1, ACE-2, ACE-3 ve ACE-4 gibi  $\beta$ -laktamazlara da sahiptirler. ACE grubu  $\beta$ -laktamazlar aztreonam, seftazidim ve sefotaksimi hidrolize edememekte, en güçlü aktiviteleri ise sefaloridin ve ACE-4 hariç sefradine karşı görülmektedir (74).

**Tablo 5.**  $\beta$ -laktamazların sınıflandırılması (82)

Bush-Jacoby-Medeiros Grubu (1995)	Bush-Jacoby (2009)	Moleküler Sınıflama Ambler (1980)	Tercih edilen substrat	İnhibitörleri		Örnek enzim
				KA veya TZB	EDTA	
1	1	C	Sefalosporinler	Hayır	Hayır	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
Dâhil değil	1e	C	Sefalosporinler	Hayır	Hayır	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penisilinler	Evet	Hayır	PC1
2b	2b	A	Penisilinler, erken sefalosporinler	Evet	Hayır	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş Spektrumlu sefalosporinler, monobaktamları	Evet	Hayır	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	Hayır	Hayır	TEM-30, SHV-10
Dâhil değil	2ber	A	Geniş Spektrumlu sefalosporinler, monobaktamları	Hayır	Hayır	TEM-50
2c	2c	A	Karbesilinler	Evet	Hayır	PSE-1, CARB-3
Dâhil değil	2ce	A	Karbesilinler, sefepim	Evet	Hayır	RTG-4
2d	2d	D	kloksasin	Değişken	Hayır	OXA-1, OXA-10
Dâhil değil	2de	D	Genişletilmiş Spektrumlu sefalosporinler	Değişken	Hayır	OXA-11, OXA-15
Dâhil değil	2df	D	Karbapenemler	Değişken	Hayır	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Genişletilmiş Spektrumlu sefalosporinler	Evet	Hayır	CepA
2f	2f	A	Karbapenemler	Değişken	Hayır	KPC-2, IMI-1, SME-1
3	3a	B (B1)	Karbapenemler	Hayır	Evet	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
		B (B3)				L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3	3b	B (B2)	Karbapenemler	Hayır	Evet	CphA, Sfh-1
4	Dâhil değil	Bilinmeyen				

KA, Klavulanik asit; TZB, Tazobaktam.

Asinetobakterler karbapenemaz enzimleri de üretmekte olup bunlar Ambler sınıf D'de yer alan OXA'ları ve Ambler sınıf B'de bulunan metallo  $\beta$ -laktamazları kapsamaktadır. OXA tipi  $\beta$ -laktamazlar içerisinde OXA-23, OXA-40, OXA-58, OXA-5, OXA-69 ve benzerleri ile OXA-24 tipi  $\beta$ -laktamazlar bulunmaktadır. Ambler sınıf B'de ise penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize eden IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, , IMP-9, IMP-11, IMP-12, VIM-1, VIM-2 ve SIM-1 tipi metallo  $\beta$ -laktamazlar yer almaktadır (57).

#### **2.4.2. Aminoglikozidlere Direnç**

Asinetobakterlerde aminoglikozid antibiyotiklere direnç üç farklı yolla ortaya çıkabilmektedir (85).

- 1) Ribozomdaki mutasyonlara bağlı ilacın hedefinde değişiklik olması,
- 2) İlacın hücre içine girişinin engellenmesi veya aktif atım sistemleriyle hücre içindeki miktarının azaltılması,
- 3) Bakteride, ilacın amino veya hidroksil grubunu değişikliğe uğratabilecek enzimlerin mevcut olması.

Bu üç mekanizmadan en sık görüleni ise enzimlere bağlı olan dirençtir. Bu enzimler aminoglikozid asetiltransferaz, aminoglikozid fosfotransferaz, aminoglikozid nükleotidil transferazdır. Bu enzimler genellikle plazmid tarafından kodlanmaktadır. Amikasin ve netilmisin sadece asetilazlar tarafından inaktive edildiğinden bir çoğuna dirençlidirler. Bu sayede grup içindeki en geniş spektrumlu antibiyotikler olmayı başarmışlardır (86).

#### **2.4.3. Kinolonlara Direnç**

Kinolonlar bakterilerde DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimini inhibe etmektedirler. Her iki enzim de bakteri hücresinde hücre bölünmesi ve başarılı bir DNA replikasyonunda önemli rol oynamaktadır. Kinolonların hedef aldıkları enzimler bakterilerin türüne göre değişmekte olup genel olarak kinolonların Gram negatif etkinlikleri DNA giraz, Gram pozitif etkinliği ise topoizomeraz IV

inhibisyonuna bağlanmaktadır (87). Bu gruptaki antibiyotiklere karşı gelişen direnç, tamamı kromozom kontrolünde olan iki farklı mekanizma ile olmaktadır (88).

1) Kinolonların hedefindeki enzimler olan DNA giraz ve Topoizomeraz IV'de meydana gelen mutasyonlar,

2) İlacın hücre içine geçişinin azalması veya hücre içine girmiş olan ilacın aktif olarak dışarı atılması.

Gram negatif bakterilerde DNA giraz enziminde meydana gelen bir değişiklik ilacın hedefine ulaşmasını engellemekte ve etkisini azaltmaktadır. Bu kromozomal değişiklikler genellikle *gyrA* ve *parC* genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Yalnız *gyrA* genindeki bir mutasyon orta düzey bir dirence sebep olurken, her iki gendeki mutasyonlar yüksek düzey dirence sebep olmaktadır (89).

#### **2.4.4. Polimiksinlere Direnç**

Bu grupta Polimiksin B ve Polimiksin E/Kolistin bulunmaktadır. Kolistinkatyonik bir peptid olup etkisini hücre zarı üzerinde göstermektedir. Gram negatif bakterilerin hücre zarında bulunan, magnezyum ve kalsiyum iyonları ile stabil halde tutulan anyonik lipopolisakkarid (LPS) moleküllerini etkilemektedir. Magnezyum ve kalsiyum iyonlarının yerini değiştiren kolistin sonuç olarak hücre zarında düzensizliğe ve permabilite artışınaneden olmaktadır. Konsantrasyona bağımlı etki gösteren kolistin bu şekilde bakteri hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır (90).

Gram negatif bakterilerde mutasyon veya adaptasyon yoluyla kolistine karşı direnç gelişebilmektedir. Asinetobakterlerde kolistine üç farklı mekanizma ile direnç gelişebilmektedir (7).

1) Hücre zarındaki LPS tabakanın lipit A yapısının değiştirilmesi sonucunda  $Mg^{+2}$  ve  $Ca^{+2}$  iyonlarına bağlı net dış zar negatif yükünün azaltılması,

2) Antibiyotiğin proteolitik mekanizmalarla yıkılması,

3) Geniş spektrumlu atım pompaları ile antibiyotiğin dış ortama atılmasıdır.

Kolistine karşı diğer antibiyotiklere kıyasla daha yavaş direnç gelişmesi, hem ilacın etkisini hücrenin metabolik aktivitesinden bağımsız olarak gerçekleştirmesine hem de bakterisidal etkisinin hızlı bir şekilde gelişmesine bağlanabilmektedir. Kolistin direncinin ortaya çıkmasında en önemli risk faktörü ise daha önceden kolistin kullanmış

olmaktır. Ayrıca polimiksin B'ye dirençli olan suşlarda çapraz olarak kolistine karşı da direnç geliştirebilmektedir (7).

#### **2.4.5. Tetrasiklinlere Direnç**

Tetrasiklinler bakterilerde ribozomların 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eden antibiyotiklerdir. Tetrasiklinlere dirençte dört farklı mekanizma rol oynamaktadır.

- 1) İlacın enerjiye bağımlı bir yolla hücre dışına pompalanması,
- 2) Enzimatik olarak tetrasiklinlerin inaktive edilmesi,
- 3) Ribozomal ribonükleik asit (rRNA)'da meydana gelen mutasyonlar
- 4) Ribozomun sitoplazmik proteinler aracılığıyla korunması rol oynamaktadır.

Bunlardan en sık görülenler birinci ve dördüncü maddelerdeki mekanizmalardır. TetA ve TetB spesifik tetrasiklin eflüks pompaları iken, tetrasiklinlerin etkisinden ribozomları koruyan proteinler ise TetM olarak adlandırılmıştır (4, 57).

Yeni bir tetrasiklin türevidir olan tigesikline direnç mekanizmaları da yukarıda sayılanlarla aynıdır. Ancak ribozomlardaki bağlanma noktasına diğer tetrasiklinlerden beş kat daha kuvvetli bağlanması sebebiyle ribozomal koruyucu proteinlerin etkisinden korunmaktadır. Ayrıca tigesiklinin diğer tetrasiklinlerden daha büyük bir molekül olmasından dolayı eflüks pompa sistemleriyle hücre dışına atılamamaktadır. Komplike yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike karın içi enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına etkili bulunan bu antibiyotik kullanımının artması direnç gelişimini de beraberinde getirmektedir (91).

#### **2.4.6. Diğer Antibiyotiklere Direnç**

Sülfonamidler folik asit sentezinde görev alan dihidropteroat sentetaz enzimini inhibe ederken, trimetoprim aynı yolda görev alan dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe etmektedir. İkisi birlikte kullanıldığında her ikisi de bakteriyostatik olan bu antibiyotikler deoksiribo nükleik asit (DNA) ve ribo nükleik asit (RNA) sentezini engelleyerek bakterisidal etki yapmaktadırlar.

Sulfonamidlere karşı direnç, sıklıkla kromozomal mutasyonlar sonucu oluşmakta ve sulfonamidlere düşük bağlanma gösteren farklı bir dihidropteroat sentetaz enziminin sentezlenmesi ile gelişebilmektedir. Bakteriler tarafından fazla miktarda dihidrofolat redüktaz enzimi sentezlenmesi, trimetoprim geçirgenliğinin kaybı ve trimetoprime dirençli yeni bir dihidrofolat redüktaz enziminin sentezlenmesi trimetoprim direncine neden olabilecek mekanizmalar arasındadır (92).

*A. baumannii* suşları genel olarak kloramfenikol ve trimetoprim/sulfametoksazole karşı yüksek düzeyde direnç göstermektedir fakat bu direncin genetik olarak neden kaynaklandığı pek fazla bilinmemektedir (93).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Örneklerin Toplanması

Prospektif olarak yaptığımız bu çalışma Ocak 2017 - Temmuz 2017 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, YBÜ'lerde yatmakta olan hastalardan gelen çeşitli klinik örneklerden (kan, idrar, balgam, solunum sekresyonu, yara, abse ve kateter) izole edilen ve en az üç antibiyotik sınıfına direnç gösteren *A. baumannii* izolatları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen izolatların tümü birbirinden farklı tarihlerde ve farklı servislerde yatan hastalardan izole edilmiş olup her hastadan yalnız bir klinik izolat kabul edilmiştir. Böylece antibiyotik profilleri farklılık gösteren toplam 35 adet ÇİD *A. baumannii* suşu çalışmaya dâhil edilmiştir.

#### 3.2. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Etüv (Nüve EN 120)

Derin dondurucu (Sanyo, Japan)

Phoneix 100 BD otomatize sistemi (Becton Dickinson Microbiology Systems)

Vorteks cihazı (Nüve Nm110)

McFarland cihazı (BD, PhoenixSpec, Nephelometer, USA)

Eosin Methylene Blue agar (EMB, RTA)

Mueller Hinton agar (MHA, RTA 90 cm'lik)

% 5 Koyun kanlı agar (RTA)

Steril cam tüp

Serum fizyolojik

Steril pamuklu eküvyon çubuğu (Citoswab, China)

Boncuklu saklama besiyeri (Cryoinstant, Deltalab, Spain)

Seftolozan/Tazobaktam (C/T) E Test (Liofilchem MIC Test Strip®, Italy)

Tigesiklin (TGC) E test (Liofilchem MIC Test Strip®, Italy)

Minosiklin (MIN) E test (Liofilchem MIC Test Strip®, Italy)

Kolistin (CS) E test (Liofilchem MIC Test Strip®, Italy)



Amikasin (AK) E test (Liofilchem MIC Test Strip®, Italy)

Doripenen (DOR) E test (Liofilchem MIC Test Strip®, Italy)

### **3.3. İzolatların Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları**

Rutin olarak laboratuvara gönderilen hasta örnekleri, örneklerin türüne bağlı olarak ya direkt ya da pozitiflik veren kan kültür şişesinden alınarak % 5 koyun kanlı agar besiyeri ve EMB agar besiyerine ekilmiş ve 37°C’de aerop ortamda 24-48 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda anlamlı düzeyde bakteri üremesi saptanan besiyerleri değerlendirmeye alınmış; aerop, Gram negatif kokobasil veya diplokok görünümünde, hareketsiz, glikoz ve laktozu fermente etmeyen, katalaz enzimi bulunduran ancak sitokrom oksidaza sahip olmayan koloniler asinetobakter cinsine ait olabileceği düşünülerek ileri identifikasyona tabi tutulmuştur. Tüm koloniler Phoenix 100 BD otomatize sistemi ile tür düzeyinde tanımlanmış olup *A. baumannii* olanlar tespit edilmiştir.

#### **3.3.1. Otomatize Sistemin Kullanıldığı Antibiyotik Duyarlılık Testleri**

Otomatize sistemde kullanılan paneller BD Phoenix™ - Gram Negative Combo Panel (UNMIC/ID ve NMIC/ID) olduğundan identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testi eş zamanlı yapılmıştır. Panellerin cihaza hazırlık aşamasında, klinik örneklerden izole edilen bakterilerin saf kültürlerinden eküvyon çubuk ile alınan koloniler hazır olarak bulunan ID Broth solüsyonu içerisinde ezilerek bir süspansiyon elde edilmiştir. Süspansiyon daha homojen hale gelmesi amacıyla Nüve Nm110 cihazında vortekslenmiştir. Daha sonra McFarland cihazı ile 0.5 McFarland standart bulanıklığa ayarlanan ID Broth solüsyonundan 25 µl alınarak, yine hazır halde bulunan ve içerisine bir damla AST indikatörü damlattığımız AST Broth solüsyon tüpe aktarılmıştır. Hazırlanan ID broth solüsyonu ve AST broth solüsyonu, paneller üzerinde kendileri için ayrılan kuyucuklara boşaltılmış ve kapakları kapatıldıktan sonra Phoenix 100 BD cihazına okutulup cihaza yüklenmiştir. İnkübasyon süresinin dolmasıyla izolatların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri BD Epicenter™ yazılımı kullanılarak tamamlanmıştır. Değerlendirilmeleri ise EUCAST 2017 kriterlerine göre duyarlı (D),

orta duyarlı (OD) veya dirençli (R) olarak yapılmıştır. EUCAST 2017 kılavuzunun asinetobakterler için çalışılmasını önerdiği antibiyotikler ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK; mikroorganizma üremesini engelleyen minimum ilaç konsantrasyonu) sınır değerleri Tablo 6’da verilmiştir.

**Tablo 6.** EUCAST 2017 kılavuzunun asinetobakterler için çalışılmasını önerdiği antibiyotikler ve MİK sınır değerleri (8)

Antimikrobik ajan	MİK Sınır Değerleri (mg/L)	
	S≤	>R
Amikasin	8	16
Gentamisin	4	4
Netilmisin	4	4
Tobramisin	4	4
Siprofloksasin	1	1
Levofloksasin	0.5	1
Doripenem	1	2
İmipenem	2	8
Meropenem	2	8
Kolistin	2	2
Trimetoprim/sulfometoksazol	2	4

S: Sensitif, duyarlı ;R: Rezistan,dirençli

Hasta sonuçlarına bakıldığında yukarıdaki antibiyotik gruplarından (aminoglikozidler, karbapenemler, kinolonlar, kolistin ve/veya folat sentaz inhibitörleri) en az üçüne direnç tespit edilen *A. baumannii* suşları ÇİD olarak tanımlanmış ve çalışma tarihine kadar boncuklu saklama besiyerine alınarak -80°C’de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

### 3.3.2. Gradyent Test (E-test) Yöntemiyle Yapılan Antibiyotik Duyarlılık Testleri

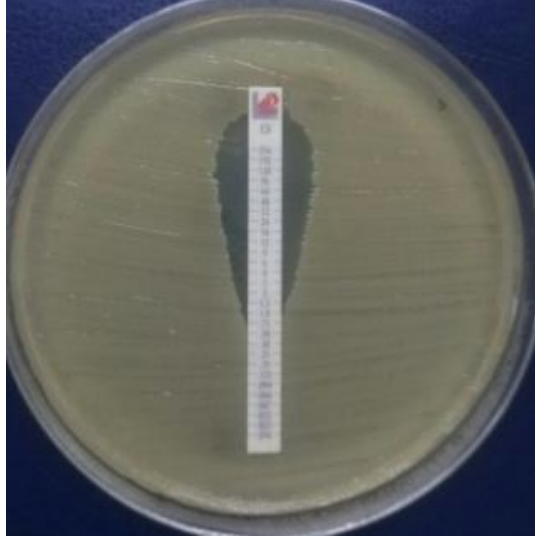
E-test yöntemi mikroorganizmaların antibiyotik veya antifungal ilaçlara duyarlılığını kantitatif olarak saptayabilen manuel bir yöntemdir. E-test şeritleri

5x57mm ebatında olup şeritlerin bir yüzüne kullanılacak ilacın µg/mL olarak düzenlenmiş, 15 ve katları şeklinde giderek artan dilüsyonları emdirilmiştir. Bu yöntemde bir taraftan şeritteki antibiyotik katı besiyerine difüze olmakta bir taraftan da besiyerine sürülen bakteri üremeye başlamaktadır. Antibiyotiğin yayıldığı ve bakterinin üreyemediği bölge elips şeklinde bir inhibisyon alanı oluşturmaktadır. Bu alanın strip ile kestiği en alt noktaya tekabül eden antibiyotik konsantrasyonu, bu ilacın bu bakteri için MİK değerini vermektedir. Otomatize sitemlere kıyasla aynı anda daha az sayıda antibiyotiği test etme imkanı sağlasa da kolay uygulanabilen ve güvenilir sonuçlar veren bir yöntem olması kullanılabilirlik açısından avantaj sağlamaktadır.

Çalışma günü geldiğinde izolatlar derin dondurucudan çıkarılmış, oda ısısına geldikten sonra taze % 5 koyun kanlı ve EMB besiyerlerine pasajlanmıştır. Yapılan pasajlar 37°C'deki aerob ortam şartlarında 18-20 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda elde edilen kolonilerden tekrar % 5 koyun kanlı ve EMB besiyerlerine pasaj yapılmış ve yine 18-20 saat inkübasyondan sonra bakterilerin taze ve saf kültürleri elde edilmiştir. Kontrol suşları olarak *P. aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

Besiyerlerinde üremiş olan bu *A. baumannii* izolatlarına karşı seftolozan/tazobaktam, kolistin, doripenem, tigesiklin, minosiklin ve amikasinin hem tek başına hem de seftolozan/tazobaktam'ın diğer beş antibiyotikle ikili kombinasyonlarının MİK değerleri E-test gradyent strip yöntemiyle belirlenmiştir.

E-test yönteminin uygulanmasında firma önerilerine uyularak öncelikle izolatların saf kültürlerinden steril pamuklu swap yardımıyla alınan beş veya altı koloni, içerisinde 5 ml steril serum fizyolojik bulunan tüpler içinde ezilerek süspansiyon edilmiştir. Bulanıklıkları McFarland cihazı ile 0.5 McFarland standart bulanıklığına eş değer olacak şekilde ayarlanan süspansiyonlar pamuklu steril swab yardımıyla 4 mm kalınlığındaki MHA besiyerlerine farklı düzlemlerde sürülmüştür. E-test stripleri besiyerine yerleştirilmeden önce 10-15 dk besiyerlerinin yüzeyindeki ıslaklığın gitmesi beklenmiş ve daha sonra alevde steril edilmiş pens yardımıyla stripler yerleştirilmiştir (Resim 3). Besiyerleri aerobik koşullarda ve 35°C'de 16-20 saat inkübasyona bırakılmış, bu süre sonunda yukarıda belirtildiği gibi her antibiyotiğin test edilen bakteri için MİK değerleri ölçülmüş ve not edilmiştir.



**Resim 3.** *A. baumannii* için kolistin duyarlılığının E-test yöntemiyle belirlenmesi

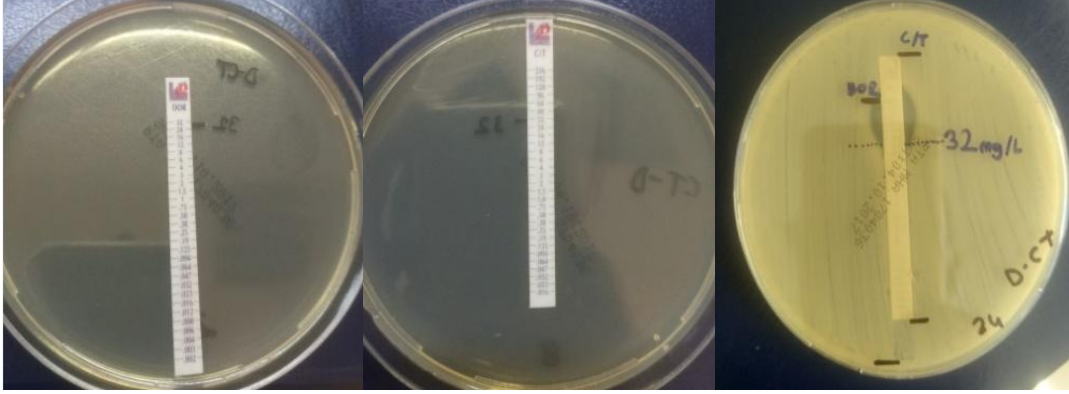
### **3.4. Antibiyotik Kombinasyonlarının Etkileşimlerinin Saptanması**

Antibiyotik kombinasyonlarının etkileşimlerinin in vitro olarak belirlenmesinde fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi denilen bir hesaplama kullanılmaktadır. E-test yöntemiyle FİK indeksinin belirlenmesi amacıyla öncelikle kombinasyonda yer alan iki farklı antibiyotığın (A ve B antibiyotikleri) ayrı ayrı MİK değerleri not edilmiştir. Daha sonra ise iki ilacın birlikte kullanıldığı durumlardaki MİK değerleri hesaplanmıştır. İki ilacın birlikte kullanımını in vitro şartlarda iki farklı şekilde olabilmektedir:

#### **3.4.1. B'nin Varlığında A'nın MİK Sayısal Değeri**

Bakteri süspansiyonun inoküle edildiği besiyeri yüzeyine, öncelikle B antibiyotiği içeren strip yerleştirilmiş ve 37°C'de, aerop ortamda 1 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra besiyeri etüvden çıkarılmış ve B şeridi steril bir pens yardımıyla kaldırılmıştır. B şeridinin kaldırıldığı bölüme, konsantrasyon çizgileri tam üst üste gelecek şekilde A şeridi yerleştirilmiştir. Antibiyotik konsantrasyonları farklı değerlerden başlayan stripler, aynı değerler üst üste gelecek biçimde yerleştirilmiştir. Örneğin doripenem E-testinde maksimum konsantrasyon 32 µg/ml iken

seftolozan/tazobaktam E-testinde maksimum konsantrasyon 256 µg/ml idi. Bu nedenle her iki stripde de 32 µg/ml değeri çıkışacak şekilde yerleştirilmiştir (Resim 4).



**Resim 4.** Antibiyotik konsantrasyonları farklı olan striplerin yerleştirilmesi

Besiyerlerinin 35°C'de 16-20 saat inkübe edilmesinin ardından inhibisyon zonunun E-test strip kenarını kestiği seviyede B antibiyotiği varlığında A antibiyotiğinin MİK sayısal değeri kaydedilmiştir.

#### 3.4.2. A'nın Varlığında B'nin MİK Sayısal Değeri

Yukarıda anlatılan işlemlerin aynısı bu sefer besiyerine önce A antibiyotiği konulup 1 saat inkübe edildikten sonra kaldırılıp yerine B antibiyotiği yerleştirilecek şekilde tekrarlanmıştır ve sonuçlar kaydedilmiştir.

Elde edilen veriler ışığında ve kombine edilen antibiyotiklerin etkinliğini saptamak amacıyla FİK indeksinin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanılmıştır.

$$FİK A = \frac{B'nin varlığında A'nın MİK değeri}{Tek başına A'nın MİK değeri}$$

$$FİK B = \frac{A'nın varlığında B'nin MİK değeri}{Tek başına B'nin MİK değeri}$$

$\Sigma$ FİK indeksi	= FİK A + FİK B
$\Sigma$ FİK indeksi $\leq 0.5$	= Sinerji
$0.5 < \Sigma$ FİK indeksi $\leq 1$	= Aditif
$1 > \Sigma$ FİK indeksi $< 2$	= İndiferan (tanımlanamayan etkileşim)
$\Sigma$ FİK indeksi $\geq 2$	= Antagonist etkileşim olarak değerlendirilmiştir.

Sinerjinin burada kullanılan formülden başka bir tanımı da, bir antibiyotiğin tek başına kullanıldığındaki MİK değerine oranla, aynı antibiyotiğin kombine edildiğindeki MİK değerinde en az dört kat düşüş olmasıdır (73).

Çalışmamızda 35 adet ÇİD *A. baumannii* suşu kullanılmış olup bu suşların her birine beş adet antibiyotik kombinasyonu denenmiştir. Toplamda 175 adet FİK indeksi değeri hesaplanmış ve tüm FİK indeks değerlerinin hangi etkileşim kategorisine girdiği belirlenmiştir.

FİK indeksinin hesaplanmasında doripenem ve seftolozan/tazobaktam için bir istisna söz konusu idi. Doripenem E-testinin başlangıç konsantrasyonu 0.002  $\mu\text{g/ml}$ , bitiş konsantrasyonu 32  $\mu\text{g/ml}$  iken, seftolozan/tazobaktam E-testinin başlangıç konsantrasyonu 0.016  $\mu\text{g/ml}$ , bitiş konsantrasyonu 256  $\mu\text{g/ml}$  idi. A varlığında B ve B varlığında A MİK değerleri hesaplanırken her iki stripte de 32  $\mu\text{g/ml}$  değeri çakışacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu antibiyotiklerin bire bir oranında kombine edilmesi adına FİK seftolozan/tazobaktam formülünde; pay kısmındaki doripenem varlığında seftolozan/tazobaktam ve payda kısmındaki tek başına seftolozan/tazobaktam MİK değerleri 32  $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde olanlar için 32  $\mu\text{g/ml}$  olarak kabul edilmiştir. Yani doripenem ve seftolozan/tazobaktam antibiyotiklerinin toplam FİK indeksi hesaplanırken seftolozan/tazobaktam E-testinin maksimum konsantrasyonu 32  $\mu\text{g/ml}$  gibi düşünülmüş ve E-testin bu konsantrasyondan sonraki kısmı görmezden gelinmiştir.

### 3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Seftolozan/tazobaktam'ın kolistin, doripenem, tigesiklin, minosiklin ve amikasin antibiyotikleri ile yapılan beş adet ikili kombinasyonunun in vitro etkileşimleriyle elde edilen verilerin istatistiksel analizi Minitab v14 programında Z testi kullanılarak yapılmış ve  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.6. Çalışma Onayı**

Bu çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.11.2016 tarih B.30.2.YYU.0.01.00.00/123 nolu kararı ile başlanmıştır. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TTU-2017-5704 nolu proje olarak desteklenmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. İzolatların Genel Özellikleri

Çalışma süresince yoğun bakım hastalarından izole edilen ÇİD 35 adet *A. baumannii* suşunun 22 tanesi (% 62.9) erkek, 13 tanesi (% 37.1) kadın hastalardan izole edilmiştir. İzolatların YBÜ'lere göre dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7.** İzolatların elde edildiği YBÜ'lerin dağılımı

Bölüm	İzolat Sayısı (%)
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	19 (54.2)
Nöroloji	10 (28.5)
Genel Cerrahi	4 (11.4)
Dahiliye	1 (2.8)
Yenidoğan	1 (2.8)
<b>Toplam</b>	<b>35 (100)</b>

Klinik materyallerin türüne bakıldığında ise örneklerin çoğunluğunu solunum yolu örnekleri (derin trakeal aspirat; 10, % 29), balgam (8, % 23) ve kan (7, % 20) örnekleri oluşturmaktadır. Elde edildikleri örnek türlerinin dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 8.** İzolatların elde edildiği klinik örnek türlerinin dağılımı

Örnek Türü	İzolat Sayısı (%)
Trakeal aspirat	10 (28.5)
Balgam	8 (22.8)
Kan	7 (20)
İdrar	5 (14.2)
Yara	3 (8.5)
Kateter	2 (5.7)
<b>Toplam</b>	<b>35 (100)</b>



## 4.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları

*A. baumannii* klinik izolatlarında EUCAST tarafından önerilen antimikrobik ilaç gruplarından (Tablo 6) siprofloksasin, gentamisin, imipenem ve meropenem % 100, netilmisine % 96.6, amikasin % 85.7, trimetoprim/sulfometoksazole % 48.5, kolistine % 2.8 oranında direnç saptanmıştır. Çalışmamızda Phoenix otomatize sistemi ile saptanan antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 9’da verilmiştir.

**Tablo 9.** *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	Phoenix (MİK)			
	n	S	I	R (%)
Siprofloksasin	35	0	0	35 (100)
Gentamisin	35	0	0	35 (100)
İmipenem	35	0	0	35 (100)
Meropenem	35	0	0	35 (100)
Netilmisin	30	1	0	29 (96.6)
Amikasin	35	5	0	30 (85.7)
TMP-SMX	35	11	7	17 (48.5)
Kolistin	35	34	0	1 (2.8)

TMP-SMX: trimetoprim/sulfometoksazol; n: test edilen suş sayısı;  
S: duyarlı; I:orta duyarlı; R:dirençli.

## 4.3. İzolatlara Uygulanan Antibiyotik Kombinasyonları ve Sonuçları

Çalışmaya dâhil edilen 35 adet *A. baumannii* suşuna karşı, seftolozan/tazobaktam - kolistin (C/T-CS), seftolozan/tazobaktam - doripenem (C/T-DOR), seftolozan/tazobaktam - tigesiklin (C/T-TGC), seftolozan/tazobaktam - minosiklin (C/T-MIN) ve seftolozan/tazobaktam - amikasin (C/T-AK) kombinasyonlarında kullanılan antibiyotiklerin tek başına MİK değerleri ile kombine haldeki FİK değerleri, toplam FİK indeksleri ve ortaya çıkan etkileşim türleri Tablo 10, Tablo 11, Tablo 12, Tablo 13 ve Tablo 14’te verilmiştir.

**Tablo 10.** *A. baumannii* suşlarında C/T ve CS antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri ( $\mu\text{g/mL}$ ) ve ortaya çıkan etkileşim türleri

Suş No	C/T MİK	CS MİK	C/T varlığında CS MİK Değeri	CS varlığında C/T MİK Değeri	$\Sigma$ FİK indeksi	Etkileşim Türü
1	256	1	1.5	1.5	1.51	İndiferan
2	64	1	1	1.5	1.02	İndiferan
3	64	1	1	1.5	1.02	İndiferan
4	96	1	1	1	1.01	İndiferan
5	48	1	1	1	1.02	İndiferan
6	64	1.5	1	2	0.70	Aditif
7	256	0.5	1	0.75	2.00	Antagonist
8	256	0.75	1	1	1.34	İndiferan
9	96	0.5	1	0.75	2.01	Antagonist
10	16	1	1	1	1.06	İndiferan
11	6	0.75	1	0.75	1.46	İndiferan
12	16	1	1.5	0.75	1.55	İndiferan
13	12	1	1	0.75	1.06	İndiferan
14	64	0.75	1	0.75	1.35	İndiferan
15	24	1	1	1.5	1.06	İndiferan
16	64	0.5	1	1	2.02	Antagonist
17	32	0.75	0.75	1	1.03	İndiferan
18	256	1	0.75	0.75	0.75	Aditif
19	64	0.75	1	0.75	1.35	İndiferan
20	256	0.75	0.75	0.75	1.00	Aditif
21	16	0.5	1	1	2.06	Antagonist
22	24	0.75	1	0.75	1.36	İndiferan
23	256	0.75	1	0.75	1.34	İndiferan
24	24	1	1	1	1.04	İndiferan
25	16	0.75	1	0.75	1.38	İndiferan
26	256	0.75	1	0.75	1.34	İndiferan
27	64	0.5	1	0.5	2.01	Antagonist
28	64	0.75	1	0.5	1.34	İndiferan
29	96	0.5	1	0.5	2.01	Antagonist
30	32	4	3	4	0.88	Aditif
31	12	1	0.75	1	0.83	Aditif
32	256	0.75	1	0.75	1.34	İndiferan
33	64	0.75	0.75	0.75	1.01	İndiferan
34	32	0.75	1	0.75	1.36	İndiferan
35	64	0.5	1	0.75	2.01	Antagonist

C/T: Seftolozan/tazobaktam, CS: Kolistin, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, FİK: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon.

**Tablo 11.** *A. baumannii* suşlarında C/T ve DOR antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri (µg/mL) ve ortaya çıkan etkileşim türleri

Suş No	C/T MİK	DOR MİK	C/T varlığında DOR MİK Değeri	DOR varlığında C/T MİK Değeri	Σ FİK indeksi	Etkileşim Türü
1	32	32	32	32	2.00	Antagonist
2	32	32	32	32	2.00	Antagonist
3	32	32	32	32	2.00	Antagonist
4	32	32	32	32	2.00	Antagonist
5	32	32	32	32	2.00	Antagonist
6	32	32	32	12	1.38	İndiferan
7	32	32	32	32	2.00	Antagonist
8	32	32	32	32	2.00	Antagonist
9	32	32	32	32	2.00	Antagonist
10	16	32	24	12	1.50	İndiferan
11	6	32	8	12	2.25	Antagonist
12	16	32	16	12	1.25	İndiferan
13	12	32	16	24	2.50	Antagonist
14	32	32	32	12	1.38	İndiferan
15	24	32	16	16	1.17	İndiferan
16	32	32	32	16	1.50	İndiferan
17	32	32	16	24	1.25	İndiferan
18	32	32	32	32	2.00	Antagonist
19	32	32	32	32	2.00	Antagonist
20	32	32	32	32	2.00	Antagonist
21	16	32	24	24	2.25	Antagonist
22	24	32	24	24	1.75	İndiferan
23	32	32	32	32	2.00	Antagonist
24	24	32	32	24	2.00	Antagonist
25	16	32	32	24	2.50	Antagonist
26	32	32	32	32	2.00	Antagonist
27	32	32	32	32	2.00	Antagonist
28	32	32	32	32	2.00	Antagonist
29	32	32	32	16	1.50	İndiferan
30	32	32	32	32	2.00	Antagonist
31	12	32	16	16	1.83	İndiferan
32	32	32	32	32	2.00	Antagonist
33	32	32	32	32	2.00	Antagonist
34	32	32	32	32	2.00	Antagonist
35	32	32	32	32	2.00	Antagonist

C/T: Seftolozan/tazobaktam, DOR: Doripenem, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, FİK: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon.

**Tablo 12.** *A. baumannii* suşlarında C/T ve TGC antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri (µg/mL) ve ortaya çıkan etkileşim türleri

Suş No	C/T MİK	TGC MİK	C/T varlığında TGC MİK Değeri	TGC varlığında C/T MİK Değeri	Σ FİK indeksi	Etkileşim Türü
1	256	1.5	1	2	0.67	Aditif
2	64	2	2	3	1.05	İndiferan
3	64	1.5	1.5	3	1.05	İndiferan
4	96	3	1.5	3	0.53	Aditif
5	48	1.5	1.5	2	1.04	İndiferan
6	64	2	2	3	1.05	İndiferan
7	256	1.5	0.75	1	0.50	Sinerjik
8	256	1	1	1.5	1.01	İndiferan
9	96	2	2	1.5	1.02	İndiferan
10	16	1.5	1.5	3	1.19	İndiferan
11	6	1	0.5	0.75	0.63	Aditif
12	16	2	3	2	1.63	İndiferan
13	12	1.5	2	1.5	1.46	İndiferan
14	64	1.5	1.5	1.5	1.02	İndiferan
15	24	1.5	2	2	1.42	İndiferan
16	64	1.5	2	2	1.36	İndiferan
17	32	1.5	2	2	1.40	İndiferan
18	256	3	1	2	0.34	Sinerjik
19	64	3	1.5	2	0.53	Aditif
20	256	2	0.38	3	0.20	Sinerjik
21	16	1.5	1	2	0.79	Aditif
22	24	1.5	0.75	2	0.58	Aditif
23	256	2	2	2	1.01	İndiferan
24	24	3	2	3	0.79	Aditif
25	16	1	1.5	2	1.63	İndiferan
26	256	1.5	1.5	3	1.01	İndiferan
27	64	1	1.5	2	1.53	İndiferan
28	64	2	1.5	2	0.78	Aditif
29	96	1.5	2	2	1.35	İndiferan
30	32	0.75	1	1.5	1.38	İndiferan
31	12	1.5	1.5	3	1.25	İndiferan
32	256	0.75	0.25	1	0.34	Sinerjik
33	64	1	1	2	1.03	İndiferan
34	32	1.5	1	1	0.70	Aditif
35	64	1.5	2	0.5	1.34	İndiferan

C/T: Seftolozan/tazobaktam, TGC: Tigesiklin, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, FİK: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon.

**Tablo 13.** *A. baumannii* suşlarında C/T ve MIN antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri (µg/mL) ve ortaya çıkan etkileşim türleri

Suş No	C/T MİK	MIN MİK	C/T varlığında MIN MİK Değeri	MIN varlığında C/T MİK Değeri	Σ FİK indeksi	Etkileşim Türü
1	256	1.5	1	8	0.70	Aditif
2	64	8	12	12	1.69	İndiferan
3	64	6	8	12	1.52	İndiferan
4	96	6	8	12	1.46	İndiferan
5	48	6	6	8	1.17	İndiferan
6	64	12	8	12	0.85	Aditif
7	256	0.5	0.5	0.75	1.00	Aditif
8	256	0.5	0.75	1	1.50	İndiferan
9	96	8	8	8	1.08	İndiferan
10	16	2	2	3	1.19	İndiferan
11	6	1.5	1	1	0.83	Aditif
12	16	0.75	1	1.5	1.43	İndiferan
13	12	1.5	1.5	3	1.25	İndiferan
14	64	3	3	4	1.06	İndiferan
15	24	1.5	2	3	1.46	İndiferan
16	64	8	8	12	1.19	İndiferan
17	32	1.5	1	1.5	0.71	Aditif
18	256	12	6	12	0.55	Aditif
19	64	12	3	12	0.44	Sinerjik
20	256	1.5	0.75	1.5	0.51	Aditif
21	16	2	2	2	1.13	İndiferan
22	24	8	2	8	0.58	Aditif
23	256	1	0.75	3	0.76	Aditif
24	24	3	2	4	0.83	Aditif
25	16	3	1.5	4	0.75	Aditif
26	256	12	6	12	0.55	Aditif
27	64	8	6	8	0.88	Aditif
28	64	6	6	12	1.19	İndiferan
29	96	16	8	12	0.63	Aditif
30	32	2	3	4	1.63	İndiferan
31	12	3	3	4	1.33	İndiferan
32	256	0.38	0.5	0.75	1.32	İndiferan
33	64	8	6	3	0.80	Aditif
34	32	8	4	3	0.59	Aditif
35	64	8	2	6	0.34	Sinerjik

C/T: Seftolozan/tazobaktam, MIN: Minosiklin, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, FİK: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon.

**Tablo 14.** *A. baumannii* suşlarında C/T ve AK antibiyotiklerinin tek başına ve kombine haldeki MİK değerleri (µg/mL) ve ortaya çıkan etkileşim türleri

Suş No	C/T MİK	AK MİK	C/T varlığında AK MİK Değeri	AK varlığında C/T MİK Değeri	Σ FİK indeksi	Etkileşim Türü
1	256	64	64	64	1.25	İndiferan
2	64	256	48	32	0.69	Aditif
3	64	256	24	32	0.59	Aditif
4	96	256	32	32	0.46	Aditif
5	48	2	1.5	1.5	0.78	Aditif
6	64	1	1.5	3	1.55	İndiferan
7	256	128	64	48	0.69	Aditif
8	256	128	48	64	0.63	Aditif
9	96	256	64	48	0.75	Aditif
10	16	96	12	12	0.88	Aditif
11	6	16	6	4	1.04	İndiferan
12	16	128	8	8	0.56	Aditif
13	12	96	16	12	1.17	İndiferan
14	64	256	48	48	0.94	Aditif
15	24	96	16	12	0.67	Aditif
16	64	256	32	64	1.13	İndiferan
17	32	96	16	16	0.67	Aditif
18	256	256	96	64	0.63	Aditif
19	64	256	48	32	0.69	Aditif
20	256	256	128	256	1.50	İndiferan
21	16	96	8	12	0.83	Aditif
22	24	64	16	16	0.92	Aditif
23	256	256	12	256	1.05	İndiferan
24	24	256	8	16	0.70	Aditif
25	16	128	16	16	1.13	İndiferan
26	256	256	64	32	0.38	Sinerjik
27	64	256	32	32	0.63	Aditif
28	64	2	2	1.5	1.02	İndiferan
29	96	256	64	32	0.58	Aditif
30	32	256	32	32	1.13	İndiferan
31	12	96	12	16	1.46	İndiferan
32	256	128	48	24	0.47	Sinerjik
33	64	2	1.5	1.5	0.77	Aditif
34	32	2	1	1.5	0.55	Aditif
35	64	2	2	1.5	1.02	İndiferan

C/T: Seftolozan/tazobaktam, AK: Amikasin, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon  
FİK: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon

Elde edilen sonuçlara göre C/T için MİK değerlerinin 6 µg/ml ile 256 µg/ml arasında değiştiği ve MİK<sub>50</sub> (tüm bakteri popülasyonunun % 50'sinin üremesini inhibe eden ilaç konsantrasyonu)/MİK<sub>90</sub> (tüm bakteri popülasyonunun % 90'ının üremesini inhibe eden ilaç konsantrasyonu) değerinin 64/>64 µg/ml olduğu belirlenmiştir. Kombine edilen diğer tüm antibiyotiklerin varlığında C/T için MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerinin düştüğü görülmüştür. Seftolozan/tazobaktamın tek başına MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri, tüm suşlara ait tek başına C/T MİK değerleri ve bu değerlerin diğer antibiyotikler varlığındaki değişimi Tablo 15 ve Tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo 15.** C/T'nin MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerinin tek başına ve diğer antibiyotikler varlığındaki değişimi (µg/ml) (n:35).

Antibiyotikler	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
CT	64	256
CS-CT	0,75	1,5
DOR-CT	32	32
TGC-CT	2	3
MIN-CT	4	12
AK-CT	24	64

Doripenem ve CT MİK değerlerinin çakışması için CT MİK değeri 32 µg/ml üzeri olan tüm değerler 32 µg/ml olarak alınmıştır.

**Tablo 16.** C/T'nin tek başına ve diğer antibiyotikler varlığında bulunan MİK değerleri (µg/ml) (n:35).

Ab'ler	MIC sonuçları (µg/ml)																				
	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	12	16	24	32	48	64	96	128	192	256
CT										1		2	4	3	3	1	10	3			8
AK-CT						5		1	1		1	4	5	1	8	3	4				2
CS-CT			3	17	9	4	1		1												
MIN-CT				2	2	3	1	6	5	1	5	10									
TGC-CT			1	1	3	5	16	9													
DOR-CT												5	4	6	20						

Doripenem ve CT MİK değerlerinin çakışması için CT MİK değeri 32 µg/ml üzeri olan tüm değerler 32 µg/ml olarak alınmıştır.

Çalışmamızda kolistin için tek başına MİK değerlerinin 0.5 µg/ml ile 4 µg/ml arasında değiştiği, MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerinin ise 0.75/1 µg/ml olduğu saptanmıştır. E-test ile yapılan duyarlılık sonuçları Phoenix otomatize sistemi ile uyumlu bulunmuş olup 35 adet *A. baumannii* suşunun 1 tanesi kolistine dirençli olarak bulunmuştur. C/T varlığında kolistin uygulamasında; 20 izolatın kolistin MİK değerleri artmış, 11 izolatın MİK değerleri aynı kalmış ve 4 adet izolatın ise MİK değerleri düşmüştür. Kolistin varlığında C/T uygulamasında tüm suşların C/T için MİK değerleri düşmüştür. Σ FİK indeksi değerlerine bakıldığında ise suşların % 65.7'sinde (n=23) indiferan, % 20'sinde (n=7) antagonistik ve % 14.2'sinde aditif etkileşim saptanmış olup hiçbir suшта sinerjik etkileşime rastlanmamıştır. Tek başına kolistin MİK değeri 4 µg/ml olan ve EUCAST kriterlerine göre kolistine dirençli bulunan tek suşun MİK değeri C/T varlığında 3 µg/ml'ye, tek başına C/T değeri ise kolistin varlığında 32 µg/ml'den 4 µg/ml'ye düşmüştür. Ancak kolistine dirençli bulunan bu tek suшта aditif etkileşim saptanmıştır.

İzolatlara uyguladığımız C/T + doripenem kombinasyonunda doripenemin tek başına MİK değerleri tüm suşlarda 32 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu kombinasyonda istisna olarak tek başına C/T için MİK değeri 32 µg/ml ve üzerinde olan suşlar için 32 µg/ml olarak kabul edilmiştir. Buradaki amaç, gereç yöntem bölümünde de bahsedildiği gibi C/T stribindeki en yüksek konsantrasyonu doripenem stribindeki en yüksek konsantrasyon olan 32 µg/ml'ye denk hale getirerek antibiyotikleri bire bir oranında kombine etmektir. C/T varlığında doripenem uygulamasında; 9 izolatın doripenem MİK değerleri düşmüş ve 26 izolatın ise MİK değerleri aynı kalmıştır. Doripenem varlığında C/T uygulamasında ise 15 suşun MİK değerleri düşmüş ve 20 suşun ise MİK değerleri aynı kalmıştır. Toplam FİK indekslerine bakıldığında suşların % 71.4'ünde (n=25) antagonistik, % 28.5'inde (n=10) indiferan etkileşim saptanmıştır. Tüm kombinasyonlara bakıldığında en yüksek antagonizma oranı C/T ile doripenem arasında gözlenmiştir. Hiçbir izolatta sinerjik ve aditif etkileşime rastlanmamıştır.

Tek başına tigesiklinin MİK değerlerinin çalışmamızda 0.75 µg/ml ile 3 µg/ml arasında değiştiği, MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerinin ise 1.5/3 µg/ml olduğu saptanmıştır görülmüştür. C/T varlığında tigesiklin uygulamasında; 13 izolatın tigesiklin MİK değerleri düşmüş, 12 izolatın MİK değerleri aynı kalmış ve 10 adet izolatın ise MİK değerleri artmıştır. Tigesiklin varlığında C/T uygulamasında tüm suşların C/T için MİK değerleri düşmüştür. Toplam FİK indekslerine bakıldığında suşların % 62.8'inde (n=22)



indiferan, % 25.7'sinde (n=9) aditif ve % 11.4'ünde (n=4) sinerjik etkileşim saptanmıştır. Tüm kombinasyonlara bakıldığında en yüksek sinerjik etkileşim oranı C/T ile tigesiklin arasında gözlenmiştir. C/T - TGC kombinasyonunda hiç bir izolatta antagonizmaya rastlanmamıştır.

C/T ile minosiklin uygulamasına baktığımızda çalışmamızda minosiklin için tek başına MİK değerlerinin 0.38 µg/ml ile 16 µg/ml arasında değiştiği ve MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerinin 3/12 µg/ml olduğu saptanmıştır. C/T varlığında minosiklin uygulamasında; 17 izolatin minosiklin MİK değerleri düşmüş, 10 izolatin MİK değerleri aynı kalmış ve 8 adet izolatin ise MİK değerleri artmıştır. Minosiklin varlığında C/T uygulamasında tüm suşların C/T için MİK değerleri düşmüştür. Toplam FİK indeksi değerlerine bakıldığında ise suşların % 48.5'inde (n=17) indiferan, % 45.7'sinde (n=16) aditif ve % 5.7'sinde (n=2) sinerjik etkileşim elde edilmiş olup hiçbir suşta antagonistik etkileşime rastlanmamıştır. Sinerji saptanan iki suşun C/T ve tigesiklin için tek başına MİK değerlerinin sırasıyla 64/12 µg/ml ve 64/8 µg/ml olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda amikasin için tek başına MİK değerlerinin 0.38 µg/ml ile 256 µg/ml arasında değiştiği saptanmıştır. Ancak otomatize sistem ile yapılan antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre 35 adet *A. baumannii* suşunun 5 tanesi amikasine duyarlı bulunurken (Tablo 9); E-test sonuçlarına göre 6 suş duyarlı, 1 suş ise orta duyarlı olarak bulunmuştur (Tablo 14). C/T varlığında amikasin uygulamasında; 31 adet izolatin amikasin MİK değerleri düşmüş, 3 izolatin MİK değerleri aynı kalmış ve 1 izolatin MİK değeri ise artmıştır. Amikasin varlığında C/T uygulamasında ise 28 suşun C/T için MİK değerleri düşmüş, 6 suşun MİK değerleri aynı kalmış, 1 suşun MİK değeri ise artmıştır. Sonuç olarak Σ FİK indekslerine bakıldığında ise suşların% 60'ında (n=21) aditif, % 34.2'sinde (n=12) indiferan ve % 5.7'sinde (n=2) sinerjik etkileşim saptanmış olup hiçbir suşta antagonizma saptanmamıştır. Sinerji saptanan iki suşun C/T ve amikasin için tek başına MİK değerlerinin sırasıyla 256/256 µg/ml ve 256/128 µg/ml olduğu görülmüştür.

Seftolozan/tazobaktam ile kombine edilen tüm antibiyotiklerin tek başına MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerleri, bu antibiyotiklerin tüm suşlara ait MİK değerleri ve bu değerlerin C/T varlığındaki değişimleri Tablo 17 ve Tablo 18'de verilmiştir.

**Tablo 17.** Kolistin, doripenem, tigesiklin, minosiklin ve amikasinin tek başlarına ve C/T varlığında bulunan MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri (µg/ml) (n:35).

Antibiyotikler	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
CS	0,75	1
CT-CS	1	1
DOR	32	32
CT-DOR	32	32
TGC	1,5	3
CT-TGC	1,5	2
MIN	3	12
CT-MIN	3	8
AK	128	256
CT-AK	16	64

**Tablo 18.** Kolistin, doripenem, tigesiklin, minosiklin ve amikasinin tek başlarına ve C/T varlığında bulunan MİK değerleri (µg/ml) (n:35).

Ab'ler	MİK sonuçları (µg/ml)																					
	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	12	16	24	32	48	64	96	128	192	256	
CS			7	14	12	1			1													
CT-CS				5	27	2		1														
DOR																						35
CT-DOR											1		5	3	26							
TGC				2	5	17	7	4														
CT-TGC	1	1	1	2	7	11	11	1														
MIN		1	2	1	1	6	3	4		4	8	4	1									
CT-MIN			2	3	4	2	6	4	1	6	6	1										
AK					1		5						1				2	6	5			15
CT-AK					1	3	2			1	3	3	5	1	4	5	5	1	1			

Çalışmaya dâhil edilen 35 adet *A. baumannii* izolatına beş adet ikili antibiyotik kombinasyonu uygulanmış ve elde edilen  $\Sigma$  FİK indeksi değerleri sinerjik, aditif, indiferan ve antagonist şeklinde sınıflandırılmıştır. Antibiyotik kombinasyonlarına göre ortaya çıkan tüm etkileşim sonuçları ve oranları Tablo 19'da verilmiştir.

**Tablo 19.** Etkileşim sonuçlarının kombinasyonlara göre dağılımı

Antibiyotik Kombinasyonu	n (%)				
	Sinerjik	Aditif	İndiferan	Antagonist	Toplam
C/T - CS	0 (0)	5 (14.2)	23 (65.7)	7 (20)	35 (100)
C/T - DOR	0 (0)	0 (0)	10 (28.5)	25 (71.4)	35 (100)
C/T - TGC	4 (11.4)	9 (25.7)	22 (62.8)	0 (0)	35 (100)
C/T - MIN	2 (5.7)	16 (45.7)	17 (48.5)	0 (0)	35 (100)
C/T - AK	2 (5.7)	21 (60)	12 (34.2)	0 (0)	35 (100)

n: Suş sayısı, C/T: Seftolozan/tazobaktam, CS: Kolistin, DOR: Doripenem, TGC: Tigesiklin, MIN: Minosiklin, AK: Amikasin

Antibiyotik kombinasyonlarına tek tek bakıldığında en yüksek sinerjik etkileşim % 11.4 oranla C/T - TGC arasında gözlenmiştir. C/T - CS ve C/T - DOR antibiyotikleri arasında ise sinerjik etkileşim gözlenmemiştir. C/T ile MIN kombinasyonunda görülen bir sinerjik etkileşim Resim 5'te verilmiştir.

En yüksek aditif etkileşim oranları C/T - AK (% 60) ve C/T - MIN (% 45.7) arasında görülürken C/T - DOR arasında aditif etkileşim gözlenmemiştir.

En yüksek antagonist etkileşim C/T - DOR kombinasyonunda (% 71.4), ikinci en sık etkileşim ise C/T - CS (% 20) kombinasyonunda gözlenmiştir. C/T - AK, C/T - MIN ve C/T - TGC kombinasyonlarında antagonist etkileşime rastlanmamıştır.

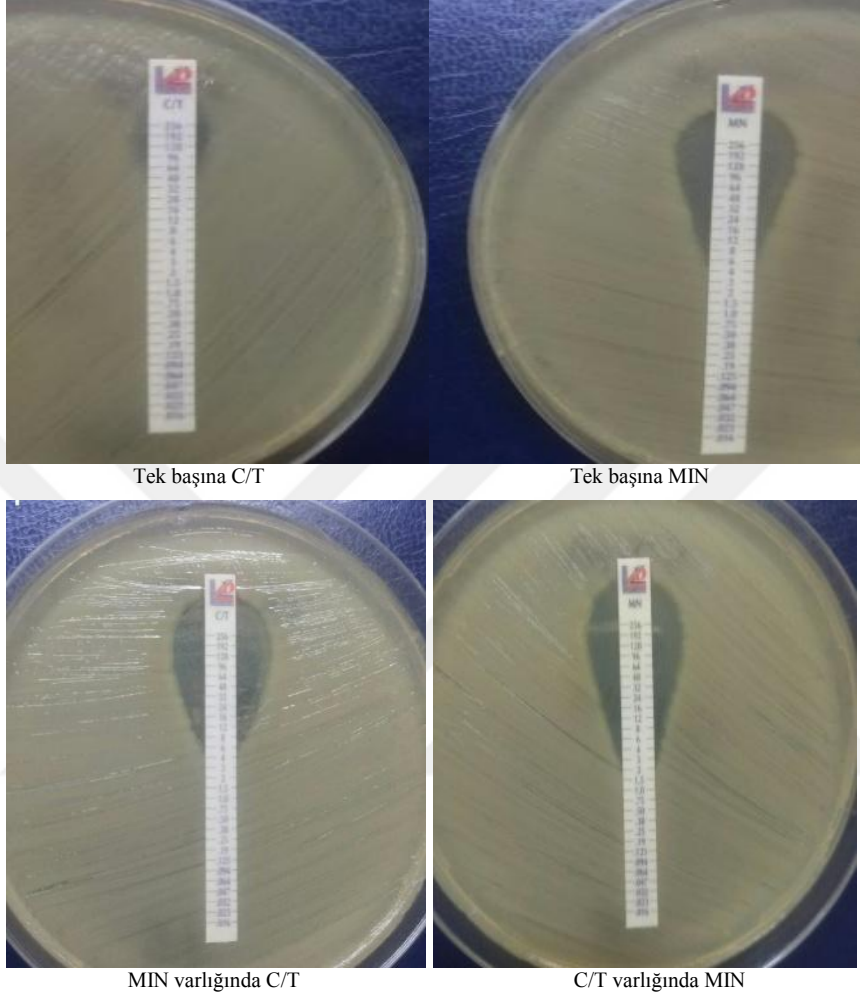
İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde,

Sinerjik etki için; TGC ile yapılan kombinasyonda CS ve DOR ile yapılan kombinasyonlara göre anlamlı fark tespit edilmiş olup, diğer antibiyotikler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Aditif etki için; CS ile yapılan kombinasyonda DOR, MIN ve AK ile yapılan kombinasyonlara göre, DOR ile yapılan kombinasyonda TGC, MIN ve AK ile yapılan kombinasyonlara göre, TGC ile yapılan kombinasyonda ise DOR ve AK ile yapılan kombinasyonlara göre anlamlı fark tespit edilmiş olup diğer antibiyotikler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Antagonist etki için; CS ve DOR ile yapılan kombinasyonlar diğer antibiyotiklerle yapılan kombinasyonlara göre anlamlı bulunmuştur. Yine CS ve DOR

arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur. İstatistiksel verilerin hesaplanmasında Z testi kullanılmış ve  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.



**Resim 5.** C/T ile MIN kombinasyonunda gözlenen bir sinerjik etkileşim

## 5. TARTIŞMA

Hastane ortamı ve özellikle YBÜ'ler antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması için en uygun ortamlardır. Bu ortamlarda hastanede kalış sürelerinin uzun olması, hastaların bakım veren sağlık personeli ile, dolayısıyla diğer hastalarla indirekt teması ve geniş spektrumlu antibiyotiklere gereksiz veya gereğinden fazla maruz kalınması bu sonuca yol açmaktadır. Antibiyotik tedavisi sırasında dirençli mutantların seçilmesi veya plazmid veya transpozonlarla direnç genlerinin bakteriden bakteriye aktarılması, dirençli bakterilerin etken olduğu hastane enfeksiyonlarında artışın ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu aşamadan sonra ortaya ortaya çıkan dirençli suşlar hastalar arasında yayılabilmektedir (1, 94).

Asinetobakter cinsi bakteriler hastane enfeksiyonlarının % 3-20'sinden sorumlu tutulmaktadır (95). Bu grup içinde yer alan ve insanlarda en sık enfeksiyona yol açan genomik tür 2, diğer adıyla *A. baumannii* özellikle YBÜ'lerde görülen nozokomiyal enfeksiyonlardan en sık izole edilen Gram negatif bakterilerden biridir. Çetin ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada bir yıl boyunca YBÜ'lerden izole edilen etkenler arasında tüm etkenler içinde ikinci en sık ve Gram negatif bakteriler içinde en sık izole edilen bakterinin *A. baumannii* olduğunu belirlemişlerdir (96). Uzun süre YBÜ'de yatma, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immüsupresyon, mekanik ventilatöre bağlı kalma, damar içi kateterizasyon, idrar yolu kateterizasyonu, endotrakeal tüp, trakeostomi, enteral beslenme ve enfekte veya kolonize hasta yoğunluğunun fazla olduğu ortamlarda kalma enfeksiyon için risk faktörlerini oluşturmaktadır (27, 97). Yol açtıkları enfeksiyonlar arasında en sık görüleni ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olmakla birlikte bakteriyemi, sepsis, üriner sistem enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit, peritonit, konjunktivit, osteomyelit ve sinovit de yer almaktadır (27, 98).

Asinetobakterlerin etken olarak izole edildikleri klinik birimler ve örnekler çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Gözütok ve ark. 2011-2012 yıllarında yaptıkları bir çalışmada 161 *A. baumannii* izolatının 136 tanesini (% 84.4) YBÜ'lerde, 10 tanesini (% 6.2) ortopedi servisinde, 4 tanesini (% 2.4) dahiliye servisinde, 11 tanesini (% 7) ise diğer servislerde yatmakta olan hastalardan izole etmişlerdir. Yine aynı çalışmada *A. baumannii* izolatlarını sıklık sırasına göre % 39 kan, % 30 trakeal

aspirat, % 17 idrar, % 13 yara ve % 1'ini balgam örneklerinden izole etmişlerdir (98).Aygün ve ark. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yaptıkları bir çalışmada *A.baumannii* izolatlarınının % 76'sını solunum yolu örnekleri, % 20'sini kan ve % 4'ünü yara örneklerinden izole etmişlerdir (99). Çalışmamızda tamamı YBÜ'lerde yatmakta olan hastalardan izole edilen 35 suşun % 28.5'ini solunum sistemi, % 22.8'ini balgam, % 20'sini kan, % 14.2'sini idrar, % 8.5'ini yara ve % 5.7'sini kateter örnekleri oluşturmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçların, literatürle uyumlu şekilde benzer klinik örneklerden izole edilmiştir.

*A. baumannii* türleri antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç geliştirebilmektedir. Çoklu ilaç direnci gösteren izolatların gün geçtikçe artması, kullanılacak tedavi seçeneklerini kısıtlamakta ve bu bakterileri bir problem haline getirmektedir. Son yıllarda tüm tedavi seçeneklerine direnç gösteren PDR şuşlarla oluşan enfeksiyonlar dahi bildirilmiştir (76, 98). *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde, yüksek direnç oranlarına rağmen halen karbapenemler, 3. kuşak sefalosporinler ve geniş spektrumlu penisilinler ya tek başlarına ya da aminoglikozid veya kinolon grubu antibiyotiklerle kombine halde kullanılmaktadır (100). Karbapenemler  $\beta$ -laktam antibiyotikler içinde en geniş spektruma sahip olan grup olsa da karbapenem dirençli ilk *A. baumannii* izolatı 1991 yılında raporlanmıştır ve asinetobakter türlerinde karbapenem direnci giderek artmaktadır (101). Ülkemizde imipenem direnç oranları coğrafik bölgelere göre % 8 ila % 70 arasında değişmektedir (102).

Türkiye'de yapılan ve 1995-2001 yılları ile 2002-2005 yıllarına ait iki dönemi karşılaştıran bir meta analiz çalışmasında *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin yıllara göre değişimleri takip edilmiştir. Bu verilere göre antibiyotik direnç oranlarının amikasin için % 65'ten % 72'ye, netilmisin için % 24'ten % 91'e, tobramisin için % 79'dan % 92'ye ve imipenem için % 9'dan % 72'ye yükseldiği belirlenmiştir (103).

Kurtoğlu ve ark. 2008-2010 yıllarını kapsayan çalışmalarında 322 adet *A. baumannii* izolatının antibiyotik direnç profillerini araştırmışlar ve 2010 yılında izole edilen suşlarda 2008 ve 2009 yıllarında izole edilen suşlara göre sefoperazon-sulbaktam, tetrasiklin ve trimetoprim-sulfometoksazol, piperasilin-tazobaktam, meropenem ve imipenem direnç oranlarında anlamlı bir artış olduğunu saptamışlardır.

Bayram ve ark.'nın hastanemizde yaptıkları ve 2007-2011 yıllarını kapsayan çalışmada 377 *A. baumannii* izolatının direnç oranları siprofloksasine %93, gentamisine % 90, meropeneme % 72, imipeneme % 71, trimetoprim-sülfametoksazole % 62, amikasine % 64 olarak tespit edilmiştir. Bu beş yıllık süre zarfında antibiyotik direnç oranlarının değişimi incelendiğinde ise siprofloksasin, imipenem, meropenem, trimetoprim-sülfametoksazol ve amikasin için saptanan farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (104). Çalışmamızda ise siprofloksasin, gentamisin, imipenem ve meropeneme % 100, netilmisine % 96.6, amikasine % 85.7, trimetoprim/sulfometoksazole % 48.5, kolistine % 2.8 oranında direnç saptanmıştır. Ancak yukarıda sözü edilen çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda çoğul dirençli suşların seçilmiş olması direnç oranlarının yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan mevcut ajanlara artan direnç oranları klinisyenleri yeni antimikrobiyal arayışına yöneltmiştir. Kolistin, bu enfeksiyonların tedavisinde tekrar gündeme gelmiş bir ajan olarak, sadece kolistine duyarlı bulunan suşlarda yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (105). Ancak yeterli klinik deneyim olmaması ve ciddi yan etkilerinden dolayı rahatlıkla kullanılamamaktadır. Kullanımlarını kısıtlayan bir diğer unsur ise kolistine heterorezistan suşların ortaya çıkması ve bu suşların kolaylıkla tespit edilememesidir (106).

Son yıllarda karbapenemaz üreten *A. baumannii* izolatlarının tedavisinde kolistine alternatif olarak tigesikline vurgu yapılmaktadır. Tigesiklinin, özellikle ÇİD asinetobakter pnömonilerinin tedavisinde hem in vitro hem de in vivo koşullarda başarılı sonuçlar verdiğini gösteren makaleler ve olgu sunumları mevcuttur (107, 108). Hakyemez ve ark. çalışmalarında *A. baumannii*'ye karşı en etkili antibiyotikleri kolistin ve tigesiklin olarak bulmuşlar ve bu antibiyotiklere karşı dirence rastlamamışlardır (109). Kolistin ve tigesiklin tedavide kullanılan alternatif ajanlar olsa da bu antibiyotiklere karşı da direnç gelişimi bildirilmektedir. Almanya'da yakın zamanda yapılan bir sörveyans çalışmasında kolistine direnç oranı çalışmamızla uyumlu şekilde % 2,8 tigesikline direnç oranı ise % 6 olarak bulunmuştur (110). Hastanemizde *A. baumannii* suşları için yapılan rutin antibiyogram sonucunda, EUCAST kılavuzunda tigesikline ait disk difüzyon ve MİK sınır değerleri bulunmadığından tigesiklin yer almamaktadır. Ancak tigesiklin duyarlılığını FDA'nın Enterobacteriaceae için önerdiği

( $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı ve  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$  dirençli) kriterlere göre değerlendiren makaleler mevcuttur (111, 112). Çalışmamızda her suş için tek başına tigesiklin MİK değerleri E-test yöntemiyle saptanmış olup MİK aralıklarının 0,75  $\mu\text{g/ml}$  ilâ 3  $\mu\text{g/ml}$  arasında değiştiği ve yukarıda sözü edilen kriterlere göre tigesiklin direncine rastlanmadığı gözlenmiştir.

Mortalitesi yüksek olan ÇİD bakteri enfeksiyonlarında hastanede yatış süresi uzamakta ve tedavi maliyeti artmaktadır. Bu sebeple bu tür hastalarda sağ kalımı artırmak adına etkenlerin erken ve doğru tespiti, ampirik ve spesifik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin etki spektrumu ve gücü ile var olan direnç mekanizmaları önem kazanmaktadır (113). Ciddi *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde monoterapiyi destekleyen randomize çalışmalar bulunmamakta ve kombine antibiyotik tedavileri önerilmektedir (114). Kombinasyon tedavileri özellikle hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonların tedavisinde, ilaçların doza bağlı toksisitesinin azaltılmasında, dirençli suşlara karşısinerjik etki sağlanmasında ve polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde prognozu olumlu yönde etkileyen bir faktör olarak değerlendirilmektedir(6). Bu sebeple in vitro koşullarda yapılan ve etkileşim varlığını saptamaya yarayan sinerji testlerinin, bu konuya ışık tutabileceği bir çok çalışmada vurgulanmıştır (115).

Sinerjik etkileşim varlığının in vitro olarak saptanmasında farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar dama tahtası, time-kill öldürme, disk difüzyon ve E-test yöntemleridir. Bu yöntemlerin birbirleriyle karşılaştırıldıkları çalışmalarda sonuçlar uyumluluk göstermektedir (73). Çalışmamızda kolay uygulanabilir olması sebebiyle E-test yöntemi tercih edilmiştir. E-test yönteminin en önemli dezavantajı diğer yöntemlere göre maliyetinin yüksek olmasıdır (116). Çalışmamızda 35 adet ÇİD *A. baumannii* izolatına C/T-AK, C/T-CS, C/T-MIN, C/T-TGC ve C/T-DOR olmak üzere beş adet ikili antibiyotik kombinasyonu in vitro olarak uygulanmıştır.

Seftolozan, mevcut bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörü olan tazobaktam ile kombine edilen ve *P. aeruginosa* da dâhil olmak üzere MDR organizmalara karşı aktivite gösteren yeni bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Tazobaktam, GSBL dâhil  $\beta$ -laktamaz üreten Gram negatif basillere karşı seftolozan spektrumunun genişlemesine izin verir. C/T ayrıca *Streptococcus pneumoniae* ile *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus agalactia* gibi  $\beta$ -hemolitik bakterilere karşı da etkilidir. C/T komplike intra-abdominal enfeksiyon (metronidazol ile kombinasyon halinde) ve komplike idrar yolu enfeksiyonu



endikasyonları (piyelonefrit dâhil) için 2014 yılında onaylanmıştır. Ventilatörle ilişkili nazokomiyal pnömoni tedavisi için faz 3 çalışmaları halen devam etmektedir (117, 118).

Farrell ve ark. 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada pnömonili hastalardan izole ettikleri *P. aeruginosa*, bazı Enterobacteriaceae üyeleri ve *A. baumannii* izolatları üzerinde, seftolozan/tazobaktamın etkisini diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırarak araştırmışlardır. Test ettikleri 233 *A. baumannii* izolatında seftolozan/tazobaktamın MİK değerlerinin  $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$  ile  $>32 \mu\text{g/ml}$  arasında değiştiğini, 126 suşun (%54) MİK değerinin  $32 \mu\text{g/ml}$  ve üzerinde olduğunu saptamışlar ve C/T'nin *A. baumannii* suşları için MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerlerini  $32 \mu\text{g/ml}/>32 \mu\text{g/ml}$  olarak bulmuşlardır. Çalışmada genel olarak tüm  $\beta$ -laktamlar asinetobakterlere sınırlı aktivite sergilemiştir. Sonuç olarak seftolozan/tazobaktamın MDR ve XDR *P. aeruginosa* ve Enterobacteriaceae de dâhil olmak üzere aerobik Gram negatif bakterilerin neden olduğu nazokomiyal pnömoni için değerli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmüşlerdir (119).

Sader ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada, ABD ve Avrupa ülkelerinde intra-abdominal ve üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak izole ettikleri Gram negatif aerobik bakterilere karşı seftolozan/tazobaktamı test etmişlerdir. İntra-abdominal enfeksiyon etkeni olarak izole ettikleri 11 adet *A. baumannii* izolatının MİK değerlerinin  $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$  ile  $> 32 \mu\text{g/ml}$  arasında değiştiğini ve üç izolatın (% 27.2) MİK değerinin  $32 \mu\text{g/ml}$  ve üzerinde olduğunu saptamışlardır. İdrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 25 *A. baumannii* izolatının ise aynı şekilde MİK değerlerinin  $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$  ile  $> 32 \mu\text{g/ml}$  arasında ve 7 suşun (% 28) MİK değerinin  $32 \mu\text{g/ml}$  ve üzerinde olduğunu bulmuşlardır. C/T'nin MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerini intra-abdominal enfeksiyon etkeni olan *A. baumannii* suşlarında  $8/>32 \mu\text{g/ml}$ , üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *A. baumannii* suşlarında ise  $16/>32 \mu\text{g/ml}$  olarak saptamışlar ve seftolozan/tazobaktamın sınırlı sayıdaki *A. baumannii*'ye karşı değişken etki gösterdiği kanısına varmışlardır (120).

Dobias ve ark. 2012-2016 yıllarını kapsayan çalışmalarında OXA tipi karbapenemaz üreten ÇİD 87 adet *A. baumannii* üzerinde amikasin, seftolozan/tazobaktam, siprofloksasin, meropenem, kolistin ve tigesiklinin etkinliğini araştırmışlar ve C/T'nin MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerini  $16/>64 \mu\text{g/ml}$  olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değeri amikasin için  $64/>64 \mu\text{g/ml}$ , kolistin için  $\leq 0.5/1 \mu\text{g/ml}$

ve tigesiklin için 1/2 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tüm suşlara C/T'ın 0.016 µg/ml'den 256 µg/ml'ye kadar farklı konsantrasyonlarını içeren E-test uygulanmış olup C/T için MİK değerlerinin 6 µg/ml ile 256 µg/ml arasında değiştiği ve 35 suşun 25 tanesinde (% 71.4) C/T MİK değerlerinin 32 µg/ml ve üzerinde olduğu saptanmıştır (121).

Asinetobakterler üzerinde C/T'ın diğer antibakteriyel ajanlarla kombinasyonları denenmemiş olsa da farklı bakteriler üzerinde bu ajanla yapılmış kombinasyon çalışmaları mevcuttur. FDA tarafından onaylanarak Zerbexa™ piyasa ismiyle 2014 yılında klinik kullanıma giren C/T, metronidazol ile kombine halde; *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* ve *Streptococcus salivarius* gibi Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu komplike intra-abdominal enfeksiyonların tedavisinde endikedir (122). Solomkin ve ark. 2014 yılında yaptıkları randomize çift kör bir çalışmada komplike intra-abdominal enfeksiyonu bulunan bir grup yetişkin hastaya 4-14 gün süreyle C/T + metronidazol, yine aynı özellikleri taşıyan diğer gruba da meropenem tedavisi uygulamışlardır. Bu çalışma sonucunda C/T + metronidazol tedavisinin meropenem tedavisinden daha etkisiz olmadığını hatta ÇİD patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da dahil olmak üzere komplike intra-abdominal enfeksiyonu bulunan yetişkin hastalarda, yüksek klinik iyileşme oranları ortaya koyduğunu saptamışlardır (123).

Jackualine ve ark 2017 yılında yaptıkları çalışmada *P. aeruginosa*, *GSBL* üreten *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ve izolatlarında C/T ile aztreonam, amikasin, tigesiklin ve meropenemi kombine etmişler ve tüm suşlar için tek başına C/T MİK değerlerinin 0.25 µg/ml ilâ 2 µg/ml arasını değiştirdiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmada elde edilen etkileşimlerin çoğu indiferan olarak bulunmuş ve antagonist etkileşime rastlanmamıştır. C/T aktivitesi, *GSBL* pozitif *K. pneumoniae*'ye karşı meropenem ile, *P. aeruginosa*'ya ve iki *GSBL* pozitif *E. coli* ve *GSBL* pozitif *K. pneumoniae* izolatından birine karşı amikasin ile sinerjik olarak tespit edilmiştir. Ancak bu sonuçların doğruluğunu sağlamak ve klinik önemini belirlemek için in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (118).

Smith ve ark. ise 2016 yılında Metisilin Rezistan *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatlarında C/T ile daptomisini kombine etmişlerdir. Bu çalışmada sinerjik

etkileşime rastlanmamış fakat C/T'ın daptomisin ile birlikte verildiğinde daptomisinin MRSA'ya karşı aktivitesini arttırdığı sonucuna varılmıştır (124).

Literatürde asinetobakterler üzerinde C/T ile kolistinini kombine eden çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda kolistin ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına etkili bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür. Ancak C/T ile kombine halde yüksek oranda antagonistik etkileşim saptanması nedeniyle bu kombinasyonun kullanılmaması gerektiği düşünülmüştür.

Literatürde asinetobakterler üzerinde C/T ile doripenemi kombine eden bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tek başına doripenem MİK değerlerinin tüm suşlar için 32 µg/ml'nin üzerinde olması, ÇİD asinetobakterlerde doripenemin tek başına iyi bir seçenek olmadığını göstermiştir. Ayrıca doripenemin C/T ile kombinasyonunda yüksek oranda antagonistik etkileşim saptanması asinetobakter enfeksiyonlarının tedavisinde bu kombinasyondan uzaklaştırmıştır.

Literatürde asinetobakterler üzerinde C/T ile tigesiklini kombine eden bir çalışma bulunmamış ancak Jacqueline ve ark. yaptıkları çalışmada *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterileri üzerinde bu kombinasyonu denemişlerdir. Sonuçta birkaç *P. aeruginosa* ve GSBL negatif *K. pneumoniae* izolatında sinerjik etkileşimler saptanmış ancak çalışmamızda olduğu gibi antagonist etkileşime rastlamamışlardır (118). Çalışmamızda TGC'nin ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına etkili bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür. Ayrıca istatistiksel değerlendirme sonucuna göre C/T + TGC kombinasyonunda sinerjik açıdan diğer kombinasyonlara göre anlamlı bir fark bulunmuş ve bu enfeksiyonların tedavisinde bu kombinasyonun kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

Literatürde asinetobakterlerde C/T ile minosiklini kombine eden bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda minosiklinin MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değeri 3/12 µg/ml olarak saptanmış ve ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına etkili bir tedavi seçeneği olmadığı kanısına varılmıştır.

Literatürde asinetobakterlerde C/T ile amikasinini kombine eden bir çalışma bulunmamaktadır ancak Dassner ve ark. 2014-2016 yıllarını kapsayan çalışmalarında kistik fibrozisli pediatrik hastalardan izole ettikleri MDR *P. aeruginosa* izolatları üzerinde C/T ile amikasin ve tobramisini tek başlarına ve kombine halde denemiş ve hem C/T + amikasin hem de C/T + tobramisini kombinasyonlarında sinerjik etkileşim

saptamış ancak C/T + amikasin kombinasyonunun belirgin olarak tobramisin ilavesinden daha faydalı olduğu sonucuna varmışlardır (125).

Sonuç olarak çalışmamızda; yeni bir  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü olan seftolozan/tazobaktamın, tek başına asinetobakterlere yeterli etki etmediği ancak amikasin, minosiklin ve tigesiklin ile kombine halde sinerjik etkileşim oluşturabildiği görülmüştür. Sinerjik etkileşim gözlenen kombinasyonların ÇİD asinetobakter enfeksiyonlarında bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür. Çok ilaca dirençli asinetobakter enfeksiyonları, tedavilerinde yaşanan zorluklardan dolayı hastanelerde önemli bir sorun teşkil etmektedir. YBÜ'lerde sıkça karşılan ve önemli bir HE etkeni olan *A. baumannii* izolatlarında mevcut antibiyotiklere artan direnç oranları ve azalan tedavi seçenekleri bizleri yeni ajanlarla farklı kombinasyonlara yönlendirmiştir. Asinetobakterler veya ÇİD diğer bakteriler üzerinde seftolozan/tazobaktam ile yapılmış çok az sayıda kombinasyon çalışması mevcuttur. Bu tür çalışmaların artırılması klinisyenlere farklı tedavi seçenekleri sunacak, sağ kalımın artırılması ve ölüm oranlarının azaltılması açısından yüz güldürücü sonuçlara vesile olacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Eraksoy H. Antibiyotik Direnci ve Direnç Mekanizmaları. Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics; 4(1): 1-14, 2011.
2. Altunok ES ve Koç MM. Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen Acinetobacter Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnç Oranlarının Karşılaştırılması. ANKEM Dergisi; 28(1): 1-7, 2014.
3. Beşirbellioğlu B. Dirençli Gram Negatif Bakteri Sorunu. Yoğun Bakım Dergisi; 9(4): 173-81, 2010.
4. Bergogne-Berezin E ve Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, Clinical and Epidemiological Features. Clinical microbiology reviews; 9(2): 148, 1996.
5. Arman D. Yoğun Bakımda Gram Negatif Bakteri Sorunu. Ankem Derg; 23: 148-156, 2009.
6. Tünay H, Demirdal T ve Demirtürk N. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Dirençle İlgili Değişen Tanımlamalar ve Dirençte Güncel Durum. Türk Mikrobiyol Cem Derg; 42: 123-126, 2012.
7. Alada DM. Çeşitli antibiyotik Kombinasyonlarının Acinetobacter Suşları Üzerine İn Vitro Etkinliğinin Araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi: Erzurum; 2013.
8. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) (Erişim tarihi: 02.08.2017).
9. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J ve ark. Acinetobacter baumannii Bloodstream Infection While Receiving Tigecycline: A Cautionary Report. Journal of antimicrobial chemotherapy; 59(1): 128-131, 2006.
10. Schafer J, Goff DA, Stevenson KB ve Mangino JE. Early Experience with Tigecycline for Ventilator-Associated Pneumonia and Bacteremia Caused by Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy; 27(7): 980-987, 2007.
11. Elaldı N. Ufuktaki Yeni Antibiyotikler. Flora Derg; 20(1): 1-9, 2015.
12. Winn JW, Janda W, Koneman E, Procop G, ve ark. The Nonfermentative Gram-Negative Bacilli. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, Philadelphia; 303-391, 2006.

13. Bilgehan H. Fermantasyon Yapmayan Gram Olumsuz Bakteriler. Barış Yayınları: İzmir; 28, 2009.
14. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Hollis DG ve P Zarakođlu (çeviren). Acinetobacter, Achromobacter, Cryseobacterium, Moraxella ve Diğer Nonfermentatif Gram-Negatif Basiller. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH ve Landry ML (Editörler). Klinik Mikrobiyoloji. Atlas Kitapçılık: Ankara; 770-802, 2009.
15. Grundmann H, Towner K, Dijkshoorn L ve Gerner-Smidt P. Multicenter Study Using Standardized Protocols and Reagents for Evaluation of Reproducibility of PCR-based Fingerprinting of Acinetobacter spp. Journal of clinical microbiology; 3071-3077, 1997.
16. Osterhout GJ, Shull VH ve Dick JD. Identification of Clinical Isolates of Gram-negative Nonfermentative Bacteria by An Automated Cellular Fatty Acid Identification system. Journal of Clinical Microbiology; 1822-1830, 1991.
17. D Gür (çeviren). Pseudomonas'lar, Acinetobacter'ler ve Ender Gram Negatif Bakteriler. Brooks GF, Carroll CK, Butel JS ve Morse SA (Editörler). Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul; 245-253, 2015.
18. Aktaş AE, Yiđit N, Kayserili F ve Ayyıldız A. Pseudomonas ve Acinetobacter Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları ve Metallo-beta-laktamaz Üretimini Araştırılması. İnfeksiyon Derg; 23(2): 57-62, 2009.
19. Bahar İH ve Esen N. Acinetobacter Türleri ve Diğer Gram Negatif Nonfermentatif Basiller. Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul; 2195-2201, 2008.
20. Gür D. Hastane İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Nonfermentatif Basiller ve Antibiyotiklere Direnç Sorunu. Hastane İnfeksiyonları Dergisi; 3: 33-39, 1999.
21. Munoz-Price LS ve Weinstein RA. Acinetobacter İnfeksiyon. New England Journal of Medicine; 358(12): 1271-1281, 2008.
22. Seifert H ve Dijkshoorn L. Overview of the Microbial Characteristics Taxonomy, and Epidemiology of Acinetobacter. Bergogne-Berezin E, Friedman H ve Bendinelli M (Editörler). Acinetobacter: Biology and Pathogenesis. Springer Science & Business Media: USA; 19-46, 2008.

23. Dal T, Dal MS ve Ağır İ. *Acinetobacter Baumannii*'de Antibiyotik Direnci ve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi*; 19(3): 137-48, 2012.
24. Peleg AY, Seifert H ve Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of A Successful Pathogen. *Clinical microbiology reviews*; 21(3): 538-582, 2008.
25. Baumann P, Doudoroff M ve Stanier RY. A study of the *Moraxella* group II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). *Journal of bacteriology*; 95(5): 1520-1541, 1968.
26. Vaneechoutte M, Dijkshoorn L, Nemec A, Kampf P ve ark. *Acinetobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Non fermentative Gram-Negative Rods. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH ve ark. (Editörler). *Manual of Clinical Microbiology*. American Society of Microbiology; 714-738, 2011.
27. Allen DM ve Hartman BJ. *Acinetobacter* species. Mandell GL, Bennet JE ve Dolin R (Editörler). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone: Philadelphia; 2632-2636, 2005.
28. Siau H, Yuen KY, Ho PL, Luk WK, ve ark. Identification of *Acinetobacter* on Blood Agar in Presence of D-Glucose by Unique Browning Effect. *Journal of clinical microbiology*; 36(5): 1404-1407, 1998.
29. Jawad A, Hawkey PM, Heritage L ve Snelling AM. Description of Leeds *Acinetobacter* Medium, A New Selective and Differential Medium for Isolation of Clinically Important *Acinetobacter* spp. and comparison with Herellea agar and Holton's agar. *Journal of clinical microbiology*; 32(10): 2353-2358, 1994.
30. Holton J. A Note on the Preparation and Use of A Selective Differential Medium for the Isolation of *Acinetobacter* spp. From Clinical Sources. *Journal of Applied Bacteriology*; 54(1): 141-142, 1983.
31. Samra Z, Heifetz M, Talmor J, Bain E ve ark. Evaluation of Use of A New Chromogenic Agar in Detection of Urinary Tract Pathogens. *Journal of clinical microbiology*; 36(4): 990-994, 1998.
32. Weaver RE ve Actis LA. Identification of *Acinetobacter* species. *Journal of clinical microbiology*; 32(7): 1833, 1994.

33. Seifert H, Baginski R, Schulze A ve Pulverer G. The Distribution of Acinetobacter species in Clinical Culture Materials. *Zentralblatt für Bakteriologie*; 279(4): 544-552, 1993.
34. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S ve ark. Identification of Acinetobacter baumannii by Detection of the BlaOXA-51-like Carbapenemase Gene Intrinsic to This Species. *Journal of clinical microbiology*; 44(8): 2974-2976, 2006.
35. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M ve ark. Hastane İnfeksiyonu Etkeni Acinetobacter Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. *Ankem Derg*; 23(3): 127-132, 2009.
36. Fishbain J ve Peleg AY. Treatment of Acinetobacter Infections. *Clinical Infectious Diseases*; 51(1): 79-84, 2010.
37. Başustaoğlu A ve Özyurt M. Nozokomiyal Patojen Olarak Acinetobacter'lerin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*; 2: 88-93, 1998.
38. Obana Y. Pathogenic Significance of Acinetobacter calcoaceticus: Analysis of Experimental Infection in Mice. *Microbiology and immunology*; 30(7): 645-657, 1986.
39. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel Ö, Ozturk R ve ark. Clinical Importance of Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (PER-1-type)-producing Acinetobacter spp. and Pseudomonas aeruginosa strains. *Journal of medical microbiology*; 50(7): 642-645, 2001.
40. Wendt C, Dietze B, Dietz E ve Rüdén H. Survival of Acinetobacter baumannii on Dry Surfaces. *Journal of clinical microbiology*; 35(6): 1394-1397, 1997.
41. Ayan M, Durmaz R, Aktas E ve Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired Acinetobacter baumannii infection in a teaching hospital. *Journal of Hospital Infection*; 54(1): 39-45, 2003.
42. Dy ME, Nord JA, LaBombardi VJ ve Kislak JW. The Emergence of Resistant Strains of Acinetobacter baumannii: Clinical and Infection Control Implications. *Infection Control & Hospital Epidemiology*; 20(08): 565-567, 1999.
43. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N ve ark. Distribution of Acinetobacter species on Human Skin: Comparison of Phenotypic and Genotypic Identification Methods. *Journal of clinical microbiology*; 35(11): 2819-2825, 1997.



44. Kaul R, Burt JA, Cork L, Dedier H ve ark. Investigation of a Multiyear Multiple Critical Care Unit Outbreak Due to Relatively Drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors and Attributable Mortality. *Journal of Infectious Diseases*; 174(6): 1279-1287, 1996.
45. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, Yu CJ ve ark. Severe Community-Acquired Pneumonia Due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest*; 120(4): 1072-1077, 2001.
46. McDonald LC, Banerjee SN ve Jarvis WR. Seasonal Variation of *Acinetobacter* Infections: 1987–1996. *Clinical Infectious Diseases*; 29(5): 1133-1137, 1999.
47. CDC. *Acinetobacter baumannii* Infections Among Patients At Military Medical Facilities Treating Injured US Service Members, 2002-2004. Morbidity and mortality weekly report; 53(45): 1063, 2004.
48. P Çıragil (çeviren). *Pseudomonas ve İlişkili Bakteriler*. Murray PR, Rosenthal KS ve Pfaller MA (Editörler). *Tıbbi Mikrobiyoloji Atlas Kitapçılık*: Ankara; 333-341, 2010.
49. Villegas MV ve Hartstein AI. *Acinetobacter* Outbreaks, 1977–2000. *Infection Control & Hospital Epidemiology*; 24(4): 284-295, 2003.
50. Ertek M. Hastane Enfeksiyonları: Türkiye Verileri. *Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi*; (60): 9-14, 2008.
51. Dijkshoorn L, Nemec A ve Seifert H. An Increasing Threat In Hospitals: Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*; 5(12): 939-951, 2007.
52. Howard A, Donoghue M, Feeney A ve Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Opportunistic Pathogen. *Virulence*; 3(3): 243-250, 2012.
53. García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ ve ark. Risk Factors For *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia In Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Clinical infectious diseases*; 33(7): 939-946, 2001.
54. Öztürk R. Türkiye’de Enfeksiyon Kontrolü ile İlgili Son Gelişmeler. *ANKEM Derg*; 25: 9-16, 2011.
55. Karahocagil MK, Yaman G, Gökteş U, Sünnetçioğlu M ve ark. Hastane Enfeksiyon Etkenlerinin ve Direnç Profillerinin Belirlenmesi. *Van Tıp Dergisi*; 18(1): 27-32, 2011.
56. Dizbay M, Altunçekiç A ve Kanat DÖ. Anestezi-Reanimasyon ve Nöroloji Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nozokomiyal İnfeksiyonlar: İki Yılın Değerlendirmesi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*; 4(3): 252-7, 2007.

57. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK ve ark. Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 51(10): 3471-3484, 2007.
58. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA ve Ö Eser (çeviren). *Pseudomonas ve İlişkili Bakteriler*. Us AD ve Başustaoğlu A (Editörler). Murray Rosenthal Pfaller Tıbbi Mikrobiyoloji. Elsevier: Ankara; 288-295, 2016.
59. Akalın H, Özakın C, Kahveci F, Sütçü Ş ve ark. Hastane Kökenli Pnömoniler. *Flora*; 4(4): 253-257, 1999.
60. Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, Bajaksouzian S ve ark. Analysis of Antibiotic Resistance Genes in Multidrug-Resistant *Acinetobacter* sp. Isolates From Military and Civilian Patients Treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 50(12): 4114-4123, 2006.
61. Trottier V, Segura PG, Namias N, King D ve ark. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* Infection In Critically Ill Burned Patients. *Journal of burn care & research*; 28(2): 248-254, 2007.
62. Gradon JD, Chapnick EK ve Lutwick LI. Infective Endocarditis of a Native Valve Due to *Acinetobacter*: Case Report And Review. *Clinical Infectious Diseases*; 14(5): 1145-1148, 1992.
63. Liu SY, Lin JY, Chu C, Su LH ve ark. Integron-Associated Imipenem Resistance In *Acinetobacter baumannii* Isolated From a Regional Hospital in Taiwan. *International journal of antimicrobial agents*; 27(1): 81-84, 2006.
64. Ersavaş H. Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonlarının Çoğul İlaç Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Suşlarına İn-vitro Etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi: Isparta; 2009.
65. Falagas ME ve Kasiakou SK. Toxicity of Polymyxins: A Systematic Review of the Evidence From Old and Recent Studies. *Critical care*; 10(1): R27, 2006.
66. Urban C, Segal-Maurer S ve Rahal JJ. Considerations In Control and Treatment of Nosocomial Infections Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Infectious Diseases*; 36(10): 1268-1274, 2003.

67. Iraz M, Ceylan A ve Akkoyunlu Y. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Acinetobacter Türlerinde Antibiyotik Direnç Oranlarının İncelenmesi. *Ankem Derg*; 26(2): 80-85, 2012.
68. Peleg AY, Adams J ve Paterson DL. Tigecycline Efflux As a Mechanism For Nonsusceptibility In *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 51(6): 2065-2069, 2007.
69. Neonakis IK, Spandidos DA ve Petinaki E. Confronting Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Review. *International journal of antimicrobial agents*; 37(2): 102-109, 2011.
70. Yıldız O. Çoğul Dirençli Gram-Negatiflerde Tedavi Yaklaşımı *Acinetobacter* Türleri. *Yoğun Bakım Derg*; 7(1): 144-150, 2007.
71. Yıldız O. Antibiyotiklerin Kombine Kullanımı. Leblebicioğlu H, Usluer G ve Ulusoy S (Editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara; 127-137, 2008.
72. [http://www.tmc-online.org/userfiles/file/konya\\_2011\\_adts\\_sunumlar/1.pdf](http://www.tmc-online.org/userfiles/file/konya_2011_adts_sunumlar/1.pdf).
73. Köksal İ. Sinerji Sonuçlarının Klinikteki Yeri. 34. Türk Mikrobiyoloji Kongresi: İstanbul 2010.
74. Karagöl Ç. Hastane Kökenli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları ve İmipenem Dirençli İzolatların Genotiplemesi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi: Edirne; 2008.
75. Arroyo LA, Mateos I, González V ve Aznar J. In Vitro Activities of Tigecycline, Minocycline, and Colistin-Tigecycline Combination Against Multi-and Pandrug-Resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* Group. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 53(3): 1295-1296, 2009.
76. Souli M, Galani I ve Giamarellou H. Emergence of Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Gram-negative Bacilli in Europe. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*; 13(47): 5437-5453, 2008.
77. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/uamdss/03-AMD-TB-03-AMDT-yorum-ve-kisitli-bildirim.pdf> (Erişim tarihi: 16.08.2017).

78. Deniz G. Gram Negatif Bakterilerde Antibiyogram Yorumu. ANKEM Derg; 16(3): 174-177, 2002.
79. Giamarellou H, Antoniadou A ve Kanellakopoulou K. Acinetobacter baumannii: A Universal Threat To Public Health? International journal of antimicrobial agents; 32(2): 106-119, 2008.
80. Livermore DM. Beta-Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. Clinical microbiology reviews; 8(4): 557-584, 1995.
81. Rice LB, Bonomo RA ve D Gür (çeviren). Antibakteriyel İlaçlara Direnç Mekanizmaları. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML ve ark. (Editörler). Klinik Mikrobiyoloji. Atlas Kitapçılık: Ankara; 1114-1145, 2009.
82. Bush K ve Jacoby GA. Updated Functional Classification of  $\beta$ -lactamases. Antimicrobial agents and chemotherapy; 54(3): 969-976, 2010.
83. Erben N, Kiremitçi A ve Özgüneş İ. Klinik Örneklerden İzole Edilen Acinetobacter Türlerinde Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ve İndüklenebilir Beta-Laktamaz Sıklığının ve Antimikrobiyal Duyarlılığın Değerlendirmesi. Osmangazi Tıp Derg; 28(3): 135-46, 2006.
84. Arda B. Çok İlaça Dirençli Acinetobacter baumannii Olgusu. Ankem Dergisi; 24(2): 78-81, 2010.
85. Topçu AW. Aminoglikozidler. Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri: Ankara; 294-303, 2008.
86. Gür D. Gram Negatif Bakterilerde Aminoglikozid Antibiyotiklere Direnç ve Aminoglikozidleri Değiştirici Enzimler. Ankem Dergisi; 10: 247-251, 1996.
87. Günel E ve Erdem H. Kinolonlar. İç Hast Derg; 21: 69-85, 2014.
88. Ruiz J. Mechanisms of Resistance to Quinolones: Target Alterations, Decreased Accumulation and DNA gyrase Protection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy; 51(5): 1109-1117, 2003.
89. Özgür FE. Çoğul Dirençli Acinetobacter baumannii İzolatlarında Tigesiklin Kolistin ve Polimiksin Direncinin Saptanmasında Disk Difüzyon, E test ve Broth Mikrodilasyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi: Gaziantep; 2007.

90. Falagas ME, Kasiakou SK ve Saravolatz LD. Colistin: The Revival of Polymyxins For the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clinical infectious diseases*; 40(9): 1333-1341, 2005.
91. Livermore DM. Tigecycline: What Is It, And Where Should It Be Used? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 56(4): 611-614, 2005.
92. Akbulut A. Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol. Leblebicioğlu H, Usluer G ve Ulusoy S (Editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Bilimsel Tıp Yayınevi: Ankara; 461-477, 2008.
93. Looveren MV ve Goossens H. Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clinical microbiology and infection*; 10(8): 684-704, 2004.
94. Akalın H. Dirençli Bakterilerin Neden Olduğu Nozokomiyal İnfeksiyonlar ve İnfeksiyon Kontrolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Microbiology Infection*; 2(2): 104-107, 2003.
95. Karşılığil T ve Balcı İ. Nozokomiyal *Acinetobacter* İzolatlarında Antibiyotik Direnci. *İnfeksiyon Derg*; 14(4): 511-514, 2000.
96. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ ve Demirci M. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*; 14(2)2007.
97. Eliopoulos GM, Maragakis LL ve Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clinical infectious diseases*; 46(8): 1254-1263, 2008.
98. Gözütok F, Sarıgüzel FM, Çelik İ, Berk E ve ark. Hastane İnfeksiyonu Etken *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Araştırılması. *Ankem Derg*; 27(1): 7-12, 2013.
99. Aygün G, Dikmen Y, Mete B, Utku T ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olarak Belirlenen *Acinetobacter baumannii* Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılığı. *Ankem derg*; 16(1): 85-88, 2002.
100. Rahal JJ. Novel Antibiotic Combinations Against Infections with Almost Completely Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clinical infectious diseases*; 43(Supplement\_2): 95-99, 2006.

101. Yu YS, Yang Q, Xu XW, Kong HS ve ark. Typing and Characterization of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter calcoaceticus*–*baumannii* complex in a Chinese Hospital. *Journal of medical microbiology*; 53(7): 653-656, 2004.
102. Gülay Z. Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası. *Ankem Derg*; 19(2): 66-77, 2005.
103. Topçu AW. Çoklu Dirençli Gram negatif Basiller ve İnfeksiyonlar: Ülkemizde Direnç Durumu. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. *Klimik Derg*; 69: 201-203, 2007.
104. Bayram Y, Gültepe B, Bektaş A, Parlak M ve ark. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. *Klimik Derg*; 26(2): 49-53, 2013.
105. Vahapoğlu H. *Acinetobacter* infeksiyonları. *Ankem Derg*; 22: 44-45, 2008.
106. Hawley JS, Murray CK ve Jorgensen JH. Colistin Heteroresistance in *Acinetobacter* and Its Association with Previous Colistin Therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 52(1): 351-352, 2008.
107. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 56(3): 470-480, 2005.
108. Saltoğlu N. *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonları ve Tedavisi. Türk Klimik Kongresi Kongre Kitabı; 202007.
109. Hakyemez İN, Kucukbayrak A, Tas T, Yikilgan AB, ve ark. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Infections and Changing Antibiotic Resistance. *Pakistan journal of medical sciences*; 29(5): 1245, 2013.
110. Liang W, Liu X, Huang J, Zhu D ve ark. Activities of Colistin-and Minocycline-Based Combinations Against Extensive Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates from Intensive Care Unit Patients. *BMC infectious diseases*; 11(1): 109, 2011.
111. Çıkman A, Parlak M, Gültepe B, Güdücüoğlu H ve ark. Hastane Kökenli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılığının E-test yöntemiyle Araştırılması. *ANKEM Derg*; 25(2): 79-83, 2011.
112. Navon-Venezia S, Leavitt A ve Carmeli Y. High Tigecycline Resistance in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 59(4): 772-774, 2007.

113. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B ve ark. Excess Risk of Death from Intensive Care Unit—Acquired Nosocomial Bloodstream Infections: A Reappraisal. *Clinical infectious diseases*; 42(8): 1118-1126, 2006.
114. Murray CK ve Hospenthal DR. Treatment of Multidrug Resistant *Acinetobacter*. *Current opinion in infectious diseases*; 18(6): 502-506, 2005.
115. Haddad FA, Horn KV, Carbonaro C, Agüero-Rosenfeld M ve ark. Evaluation of Antibiotic Combinations Against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Using the E-test. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 24(8): 577-579, 2005.
116. Bal Ç. Antibiyotik Kombinasyonlarının İn-Vitro Etkinliğinin Saptanması. *Flora Derg*; 4: 219-229, 1999.
117. Liscio JL, Mahoney MV ve Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam: Two Novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase Inhibitor Combination Agents for the Treatment of Resistant Gram-negative Bacterial Infections. *International journal of antimicrobial agents*; 46(3): 266-271, 2015.
118. Jacqueline C, Howland K ve Chesnel L. In vitro Activity of Ceftolozane/tazobactam in Combination with Other Classes of Antibacterial Agents. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*; 10: 326-329, 2017.
119. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK ve Jones RN. Ceftolozane/tazobactam Activity Tested Against Gram-negative Bacterial Isolates From Hospitalised Patients with Pneumonia in US and European Medical Centres (2012). *International journal of antimicrobial agents*; 43(6): 533-539, 2014.
120. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK ve Jones RN. Ceftolozane/tazobactam Activity Tested Against Aerobic Gram-negative Organisms Isolated from Intra-abdominal and Urinary Tract Infections in European and United States Hospitals (2012). *Journal of Infection*; 69(3): 266-277, 2014.
121. Dobias J, Déneraud-Tendon V, Poirel L ve Nordmann P. Activity of the Novel Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Against Multidrug-Resistant Gram-negative Pathogens. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*: 1-9, 2017.
122. Cubist Pharmaceuticals. 2014. Zerbaxa package insert. Cubist Pharmaceuticals L, MA

123. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M ve ark. Ceftolozane/tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in An Era of Multidrug Resistance: Results from A Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clinical Infectious Diseases*; 60(10): 1462-1471, 2015.
124. Smith JR, Arya A, Yim J, Barber KE ve ark. Daptomycin in Combination with Ceftolozane-tazobactam or Cefazolin Against Daptomycin-Susceptible and-Nonsusceptible *Staphylococcus aureus* in an In vitro, Hollow-Fiber Model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 60(7): 3970-3975, 2016.
125. Dassner AM, Sutherland C, Giroto J ve Nicolau DP. In vitro Activity of Ceftolozane/tazobactam Alone or with An Aminoglycoside Against Multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *Infectious diseases and therapy*; 6(1): 129-136, 2017.



## 7. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Tokat'ta doğdu. İlk, orta okul ve lise eğitimini Sivas'ta tamamladı. 2006 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandı. 2012 yılında tıp fakültesinden mezun oldu. 2012-2013 yılları arasında Mardin'de pratisyen hekim olarak görev yaptı. 2013 yılı Nisan ayında yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji bölümünü kazandı ve araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladı. Eğitimini mazaretsiz geçiş yaparak Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda devam ettirdi. 2015 yılının Ekim ayında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na mazeretli geçiş yaptı ve halen bu bölümde uzmanlık eğitimine devam etmektedir. Evli ve iki çocuk annesidir.