



# Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen Çok İlaça Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarına Karşı Çeşitli Antimikrobiyallerin İn Vitro Aktiviteleri

## In Vitro Activities of Various Antimicrobials Against Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Intensive Care Units

Arzu ŞENOL<sup>1</sup>([iD](#)), İlhami ÇELİK<sup>2</sup>([iD](#))

<sup>1</sup> Fethi Sekin Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup> Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

**Makale atfı:** Şenol A, Çelik İ. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı çeşitli antimikrobiyallerin in vitro aktiviteleri. FLORA 2021;26(1):96-103.

### ÖZ

**Giriş:** *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'nin çok ilaca dirençli suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar, tüm dünyada yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerindeki çeşitli klinik örneklerden izole edilen çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına karşı çeşitli antimikrobiyallerin in vitro aktivitelerinin araştırılması amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya 154 çok ilaca dirençli bakteri suşu (118 *P. aeruginosa* ve 36 *A. baumannii*) dahil edildi. Bu suşlara karşı meropenem, imipenem, kolistin, doksisisiklin ve rifampisin in vitro duyarlılıkları, minimum inhibitör konsantrasyonları broth mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. Ayrıca, bu suşlara karşı kolistin rifampisin, imipenem ve meropenem ile kombinasyonlarının sinerjistik aktivite düzeylerini belirlemede checkerboard metodu kullanıldı.

**Bulgular:** Olguların 86'sı erkek, 68'i kadın (ortalama yaş  $63.6 \pm 27.3$ ) idi. Kolistin *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye karşı sırasıyla %89.8, %94.5 duyarlılık oranlarıyla en yüksek duyarlılığa sahip antimikrobiyal ajanı. *P. aeruginosa*'ya meropenem daha etkili iken (%59.3), *A. baumannii*'ye imipenem daha etkili idi (%69.5). Her iki mikroorganizmaya karşı doksisisiklin, kolistin dışındaki diğer antimikrobiyallerden daha etkili idi (%51.7, %83.4 duyarlılık oranlarıyla). *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına en etkili kombinasyon, kolistin ile rifampisin kombinasyonu (%40, %85.8) idi.

**Sonuç:** Nozokomiyal çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye karşı sınırlı tedavi seçenekleri vardır. Bu suşlara karşı günümüzde kolistin yüksek duyarlılık oranını korumaktadır. Bu suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, kolistin yanı sıra, doksisisiklin ve kolistin ile rifampisin kombinasyonu iyi bir tercih olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*; Çok ilaca direnç; Kolistin

## ABSTRACT

**In Vitro Activities of Various Antimicrobials Against Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Intensive Care Units**

Arzu ŞENOL<sup>1</sup>, İlhami ÇELİK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Fethi Sekin City Hospital, Elazığ, Turkey

<sup>2</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri, Turkey

**Introduction:** Infections caused by multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pose a major problem in intensive care units worldwide. This study intended to investigate the in vitro activities of various antimicrobials against multidrug-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains isolated from several clinical samples of intensive care units.

**Materials and Methods:** In the present study, 154 multidrug-resistant bacteria strains (118 strains of *P. aeruginosa* and 36 strains of *A. baumannii*) were included. In vitro susceptibility and the minimum inhibitory concentration of meropenem, imipenem, colistin, doxycycline, and rifampicin against these strains were determined by broth microdilution method. In addition, the synergistic activity levels of colistin, rifampicin, imipenem, and meropenem and their combinations against these strains were determined by the checkerboard method.

**Results:** Among all the cases, 86 were males and 68 were females (mean age  $63.6 \pm 27.3$  years). Colistin was the antimicrobial agent with the highest susceptibility against *P. aeruginosa* and *A. baumannii* with rates of 89.8% and 94.5%, respectively. Meropenem had greater efficacy against *P. aeruginosa* (59.3%), whereas imipenem was more effective against *A. baumannii* (69.5%). Doxycycline was more effective against both microorganisms than other antimicrobials except colistin (with susceptibility rates of 51.7% and 83.4%). The most effective combination for *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains was the combination of colistin and rifampicin (40%, 85.8%).

**Conclusion:** There are limited number of treatment options against multidrug-resistant nosocomial *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Today, colistin maintains its high susceptibility rate against these strains. Along with colistin used to treat infections caused by these strains, the use of doxycycline and colistin in combination with rifampicin may also be a good choice in treating these infections.

**Key Words:** *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*; Multidrug-resistance; Colistin

## GİRİŞ

Tüm çabalara rağmen, hastane kaynaklı enfeksiyonlar, yatan hastaların yaklaşık %4'ünde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastanedeki toplam yatak sayısının %10'undan azını oluşturmasına rağmen, genel hastane popülasyonuna kıyasla yüksek antimikrobiyal direnç ve mortalite oranında tüm hastane enfeksiyonlarının %20-30'undan fazlası YBÜ'lerinde oluşmaktadır<sup>[1]</sup>.

*P. aeruginosa* ve *A. baumannii* özellikle YBÜ'lerinde sık görülen iki etkenidir<sup>[2]</sup>. *Acinetobacter* türleri arasında *A. baumannii*, hastane enfeksiyonlarının en önemli üyesidir. Genel olarak virulansı düşük patojenler olmaları nedeniyle; deri, kan dolaşımı, üriner sistem ve diğer yumuşak dokuların fırsatçı enfeksiyonuna neden olurlar<sup>[3]</sup>. *A. baumannii* enfeksiyonlarının çoğu, YBÜ'deki

kritik olgularda görülür ve enfeksiyonların %20'sini oluşturur. *A. baumannii* izolatlarında, antibiyotiklere direnç genlerini içeren plazmid, transpozon ve integronlar, düşük dış membran geçirgenliği, eflüks pompa sistemleri ve intrinsik beta-laktamaz üretimi gibi ilaç direncinden sorumlu olan çok sayıda mekanizma mevcuttur<sup>[3]</sup>.

*P. aeruginosa*, çeşitli antibiyotiklere çoklu direnç geliştirebilen hastane ortamında giderek artan bir şekilde ortaya çıkan fırsatçı bir patojendir. Bakterinin intrinsik çoklu ilaç direnci, düşük dış membran geçirgenliği, eflüks pompa sistemleri ve beta-laktamaz üretimini içeren kombinasyonun bir sonucudur ve non-fermentatif gram-negatif bu bakteriler dünyada hastane enfeksiyonlarının %10-15'inden sorumludur<sup>[4,5]</sup>.

Son yıllarda dirençli bakterilerle gelişen hastane enfeksiyonları, dünya çapında gözlenen bir

sorundur. Dirençli infeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotik seçeneklerinin oldukça kısıtlı olması, yeni tedavi protokollerine duyulan ihtiyacı ve bu yöndeki çalışmaların önemini arttırmıştır<sup>[6]</sup>.

Bu çalışmada, YBÜ'lerindeki çeşitli klinik örneklerden izole edilen çok ilaca dirençli (ÇİD) *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına karşı meropenem, imipenem, kolistin, doksisiklin ve rifampisin'in tek başlarına ve kolistin'in rifampisin, imipenem, meropenem ile kombinasyonlarının in vitro aktiviteleri belirlenerek, bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisindeki uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, direnc oranını azaltmak ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi için ileride yapılacak çalışmalara katkıda bulunmak amaçlandı.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya YBÜ'lerinden (anestezi ve reanimasyon, dahili, kalp damar cerrahi) izole edilen ÇİD 118'i *P. aeruginosa* ve 36'sı *A. baumannii* olan 154 bakteri dahil edildi. Her hastadan bir klinik izolat alındı. Laboratuvarında Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi yapılan suşlarda, en az üç antibiyotik grubuna (trimetoprim/sulfametoksazol, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, siprofloksasin, aminoglikozid, üçüncü kuşak sefalosporin ve karbapenem grubundan üçü) dirençli suşlar ÇİD kabul edildi. Bakteri tiplendirilmesi konvansiyonel yöntemlerle, API-20 NE ((bioMérieux SA, Fransa) ve VITEK 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı. Doksisiklin (Sigma, St Louis, MO), rifampisin (Sigma), meropenem (Astra-Zeneca, Zuben, Switzerland), imipenem (Merck Sharp & Dohme) ve kolistin (Sigma) tozları üretici firmalardan temin edildi. 154 bakterinin kolistin, meropenem, imipenem, doksisiklin ve rifampisine

olan duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre broth mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı<sup>[7]</sup>. İzolatlar 96 kuyucuklu steril polystren mikropoplaklarda çalışıldı, besiyeri olarak Mueller-Hinton Broth (Oxoid/Franca) besiyeri kullanılarak antibiyotiklerin iki kat seri dilüsyonları yapıldı. Sonuçta antibiyotik dilüsyonları imipenem ve meropenem için 128-0.0625 µg/ml, doksisiklin ve rifampisin için 64-0.03125 µg/mL, kolistin için 32-0.015 µg/ml olarak oluşturuldu. Kontrol suşları olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı. Suşların her bir antibiyotik için minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerleri saptandı ve test sonuçları duyarlı (S), orta (I) veya dirençli (R) olarak belirtildi. Kullanılan antibiyotikler için duyarlılık kriterleri Tablo 1'de verildi.

### Sinerji Testi

Hepsi kolistin için farklı MIK değerlerine sahip, her antibiyotik için MIK değeri yüksek, rastgele seçilen *P. aeruginosa*'nın 10, *A. baumannii*'nin 7 suşunun sinerjistik aktivite düzeyleri checkerboard mikrodilüsyon metodu kullanılarak değerlendirildi. Kolistin-rifampisin, kolistin-meropenem ve kolistin-imipenem kombinasyonları çalışıldı. Bu kombinasyonların her biri için katyonla düzeltilmiş Mueller-Hinton broth kolistine ek diğer antibiyotikleri kapsayan test tüpleri checkerboard konfigürasyonunda hazırlandı, final konsantrasyonu 10<sup>5</sup> colony-forming units/mL olacak şekilde bu tüplere her bir suş eklendi. Sinerji çalışmalarında kullanılan konsantrasyon aralığı, her spesifik izolat için her bir antibiyotik için daha önce belirlenen MIC değerine göre sinerji çalışmasında kullanıldı. Antibiyotik kombinasyonlarının bakteriler üzerine etkisinin değerlendirilmesi için fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FIK) indeksi kullanıldı. FIK indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı<sup>[8]</sup>.

Tablo 1. Kullanılan antibiyotikler için duyarlılık kriterleri (CLSI)

Antibiyotikler	MIC Değerleri (mg/L)		
	S	I	R
Meropenem	≤4	8	≥16
İmipenem	≤4	8	≥16
Kolistin	≤2	-	≥4
Doksisiklin	≤4	8	≥16
Rifampisin	≤4	-	≥4

**Tablo 2. Çok ilaca dirençli suşların izole edildikleri klinik örnekler göre sayı ve yüzdeleri**

Klinik Örnek	Sayı (n)	Yüzde (%)
ETA	115	74.7
İdrar	21	13.6
Kan	12	7.8
Yara materyali	6	3.9
<b>Toplam</b>	<b>154</b>	<b>100</b>

**Tablo 3. Çok ilaca dirençli suşların kolistin, meropenem, imipenem, doksisisiklin, rifampisin antibiyotiklerine karşı duyarlılıkları**

	COL	MEM	IPM	RFP	DOX
Bakteriler	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>P. aeruginosa</i>	106 (89.8)	70 (59.3)	5 (46.6)	13 (11)	61 (51.7)
<i>A. baumannii</i>	34 (94.5)	20 (55.5)	25 (69.5)	24 (66.7)	30 (83.4)
<b>Toplam</b>	<b>140 (90.9)</b>	<b>90 (58.3)</b>	<b>80 (51.9)</b>	<b>37 (24)</b>	<b>91 (59)</b>

COL: Kolistin, MEM: Meropenem, IPM: İmipenem, RFP: Rifampisin, DOX: Doksisisiklin.

FIKI (FIK İNDEKSİ)= Kombinasyonda A ilacının MIK değeri/Tek başına A ilacının MIK değeri + Kombinasyonda B ilacının MIK değeri/Tek başına B ilacının MIK değeri

FIK  $\leq 0.5$  Sinerjistik 0.5 < FIK < 1 Kısmen sinerjistik FIK= 1 Aditif

1 < FIK  $\leq 4$  indiferan FIK > 4 ise antogonizm olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 2009 tarih ve 10 no'lu kararla Etik Kurulu Kararı onayı alınmıştır. FÜBAP ve üretici firmalar tarafınca desteklenmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistik analizi için "SPSS for 22" (Statistical Package for Social Sciences; version 22.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin analizinde Student's t testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ise "ki-kare testi" kullanıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, kategorik veriler % olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Bu çalışmada, 154 olgunun 86'sı erkek, 68'i kadın (ortalama yaş  $63.6 \pm 27.3$ ) idi. Çok ilaca dirençli 154 suş YBÜ'de yatan olguların idrar, kan, endorakeal aspirat (ETA) ve yara materyali örneklerinden izole edildi. Bu ÇİD suşların izole edildikleri klinik örnekler göre sayı ve yüzdeleri Tablo 2'de verildi. Suşların kolistin, meropenem, imipenem, doksisisiklin ve rifampisin antibiyotiklerine karşı duyarlılıkları Tablo 3'te verildi. Bu çalışmada kolistin, gerek *P. aeruginosa* gerekse *A. baumannii*'ye karşı en yüksek duyarlılığa sahip antibiyotik olarak bulundu. Karbapenemlerden *P. aeruginosa*'ya meropenem, *A. baumannii*'ye imipenem daha etkili idi. Rifampisin ve doksisisiklin grubu antibiyotiklerden ise her iki mikroorganizmaya karşı doksisisiklin daha etkili idi.

Antibiyotik kombinasyonlarının sinerji çalışmasının sonuçları Tablo 4'te verildi. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için en etkili kombinasyon kolistin-rifampisin kombinasyonuydu. Kolistin-imipenem ve kolistin-meropenem kombinasyonu *A. baumannii*'ye karşı *P. aeruginosa*'dan daha etkili idi. Erkek ve kadın olgular arasında ve yaş grupları arasında antibiyotik direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4. Antibiyotik kombinasyonlarının sinerji çalışmasının sonuçları**

		Sinerjistik n (%)	Kısmen sinerjistik n (%)	Aditif n (%)	indifferan n (%)	Antagonizm n (%)
<i>P. aeruginosa</i>	COL-RFP	4 (40)	4 (40)	2 (20)	-	-
	COL-IMP	1 (10)	3 (30)	3 (30)	3 (30)	-
	COL-MEM	2 (20)	1 (10)	3 (30)	4 (40)	-
<i>A. baumannii</i>	COL-RFP	6 (85.8)	1 (14.3)	-	-	-
	COL-IMP	4 (57.2)	1 (14.3)	2 (28.6)	-	-
	COL-MEM	4 (57.2)	1 (14.3)	2 (28.6)	-	-

COL: Kolistin, MEM: Meropenem, IMP: İmipenem, RFP: Rifampisin, DOX: Doksisiklin.

**Tablo 5. Çalışılan antibiyotiklerin MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> değerleri ve MIC sınırları**

	COL		MEM		IPM		DOX		RFP	
	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A
MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	2	2	4	4	8	2	4	1	8	4
MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	4	4	32	64	32	8	8	8	16	32
MIC sınırları	0.5/8	0.5/8	0.5/128	1/128	0.25/128	0.25/64	2/32	0.25/64	4/32	1/64

P: *P. aeruginosa*, A: *A. baumannii*.

*P. aeruginosa*'ya karşı kolistin dışındaki diğer tüm antimikrobiklerin MIC<sub>50</sub> değerleri yüksekti. Çalışılan antibiyotiklerin MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> değerleri ve MIC sınırları Tablo 5'te verildi.

### TARTIŞMA

Yoğun bakımlar, dirençli infeksiyon etkenleri ve en ciddi hastaların takip ve tedavisinin yapıldığı ünitelerdir. Ayrıca, invaziv girişimlerin sık uygulandığı özel alanlardır. Gram-negatif bakterilerde (GNB) çoklu ilaç direnci dünya çapında gittikçe büyüyen ciddi bir sorundur. Bu nedenle YBÜ'den izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi dirençli bakterilerin belirlenip direnç profillerinin güncellenerek takip edilmesi hızlı, doğru ve başarılı bir ampirik tedavi için büyük bir önem taşır<sup>[9,10]</sup>.

Karbapenemler, *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde etkili antibiyotikler olmasına rağmen karbapenem dirençli izolatların oranı giderek artmaktadır<sup>[2]</sup>. Türk popülasyonunda *Acinetobacter* infeksiyonları için farklı duyarlılık oranları bildirilmekte olup, imipenem için bu oran %41-92 aralığında değişirken meropenem için %53-82 arasında değişmektedir<sup>[11]</sup>. Yapılan benzeri çalışmalarda yapılan merkeze, zamana ve antibiyotik duyarlılığı için kullanılan yöntemlere göre farklı sonuçlar elde

edilmiştir. Bilman ve arkadaşları<sup>[12]</sup>, 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada YBÜ'den izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında imipenem duyarlılığını %64, *Acinetobacter* spp. izolatlarında %13 olarak gözlemlemişlerdir.

Başka çalışmalara bakıldığında Chung ve arkadaşları<sup>[13]</sup>, 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada 10 farklı Asya ülkesinden 73 hastaneden ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olarak elde edilen 890 nonfermentatif GNB'yi incelemiş ve imipenem duyarlılığını *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında sırasıyla %69.9 ve %32.7 olarak gözlemlemişlerdir. Yine Moolchandani ve arkadaşları<sup>[14]</sup>, 2017'de Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada YBÜ'den izole edilen *Pseudomonas* spp. için meropenem duyarlılığını %44, *Acinetobacter* spp. için %16.5 olarak tespit etmişlerdir. SENTRY antimikrobiyal surveyans çalışmasında, çalışma süresince incelenen tüm coğrafi bölgelerde *A. baumannii* için imipenem duyarlılığında anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiş; 2006 yılında %65.8 olan duyarlılık oranı 2009 yılında %40.2'ye gerilemiştir. Karbapenemlere karşı artan bu direnç oranı beraberinde diğer antibiyotiklere de direnç sorununu getirdiği için elde bulunan tedavi seçenekleri azalmaktadır<sup>[15]</sup>. Bu çalışmada,



*P. aeruginosa* suşlarına karşı imipenem %46.6, meropenem %59.3 duyarlılığa sahipken; *A. baumannii* suşlarına karşı imipenem %69.5, meropenem %55.5 duyarlılığa sahipti. İmipenem *A. baumannii* izolatlarına *P. aeruginosa*'ya göre in vitro daha etkili idi.

Kolistin, katyonik bir antimikrobiyal peptittir. Nefrotoksites ve nörotoksites nedeniyle 1970'lerde terk edilmiş, ÇİD gram-negatif bakterilerin artmasıyla birlikte yeniden kullanıma girmiştir. Kolistin, polimiksin ailesinden olan eski bir antimikrobiyaldir, öncelikle GNB hücre duvarı üzerinde hareket eder, stoplazmik membranın geçirgenliğinde hızlı değişimlere ve sonuçta hücre ölümüne neden olur<sup>[2,16]</sup>. Kolistin, ÇİD *A. baumannii* infeksiyonlarında kullanılabilir ajanlar arasında önemlidir. Çeşitli çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarına karşı en etkili antimikrobiyal ajanın kolistin olduğu bildirilmiştir. Ancak son yıllarda kolistin direnci artmıştır<sup>[3]</sup>. *P. aeruginosa* suşlarına karşı kolistin duyarlılığının bakıldığı çeşitli çalışmalarda İnce ve arkadaşları<sup>[5]</sup> 3 yıllık süre içerisinde kolistine ortalama duyarlılık oranını %90 olarak bildirmişlerdir. 2012 yılında Öksüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 *A. baumannii* suşunun tamamı kolistine duyarlı bulunmuştur<sup>[17]</sup>. Bir çalışmada kolistin duyarlılık oranı (%89.6) ÇİD *A. baumannii* izolatlarında rifampisin (%52.2) veya tigesiklin (%54.5) duyarlılığından (%54.5) daha yüksek bulunmuştur<sup>[18]</sup>. SENTRY programı çerçevesinde Avrupa ülkelerinde yapılan *A. baumannii* suşlarında 2006-2009 yılları arasında tüm yıllarda kolistin duyarlılığı, %99.1 olarak bulunmuştur<sup>[15]</sup>. Lee ve arkadaşları, test edilen *P. aeruginosa* suşlarında %92.6 kolistin duyarlılığı bildirmişlerdir<sup>[19]</sup>. Bu çalışmada, test edilen diğer antimikrobiyallerle karşılaştırıldığında, *P. aeruginosa* için %89.8 ve *A. baumannii* için %94.5 duyarlılık oranıyla en etkili ajan kolistin idi.

Rifampisin'in hızlı direnç gelişimi nedeniyle genellikle tek başına kullanımı önerilmemektedir. *Acinetobacter* suşlarında rifampisin'in in vitro etkinliğini gösteren az sayıdaki çalışmada, Saballs ve arkadaşları<sup>[20]</sup> %30, Song ve arkadaşları<sup>[21]</sup> %5 oranında rifampisin duyarlılığı bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise %66.7 oranıyla *A. baumannii*'de çalışmalardan daha yüksek duyarlılığa sahipti. Ayrıca *A. baumannii*'de rifampisin için duyarlılık oranı *P. aeruginosa*'ya göre daha yüksekti.

Doksisisiklin, toksik olmayan, ucuz bir ajandır. Bir çalışmada, YBÜ'de ventile alt solunum yolu infeksiyonu olan hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı, en yüksek duyarlılık doksisisiklin (doksisisiklin duyarlılığı %97.4) ve meropenemde görülmüştür. Timurkaynak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *A. baumannii*'ye karşı doksisisiklin %92, kolistin %100 duyarlılığa sahip bulunmuştur<sup>[2,22]</sup>. Bu çalışmada doksisisiklin duyarlılığı bu iki çalışmadan daha düşük bulunmuş olup *P. aeruginosa* suşu için doksisisiklin duyarlılığı %51.7 iken *A. baumannii* için %83.4 idi.

Çoklu ilaç dirençli olan bu suşların tedavisinde tedavi başarısının artırılması, direnç gelişiminin önlenmesi veya azaltılması amacıyla kombine antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Özellikle kolistin dirençli vakalarda duyarlı antibiyotiklerin kolistin ile kombinasyonunun tedavide etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durumda in vitro sinerji testlerinin yol gösterici olabileceği birçok çalışmada vurgulanmıştır. Kombinasyonu oluşturan antibiyotikler arasındaki sinerjik etkileşim araştırılırken antibiyotiklerin MİK değerlerini tek tek değerlendirerek kombinasyondaki etkileşimi yorumlamak yanlış sonuçlar doğurabilir, bundan dolayı kombinasyonu oluşturan antibiyotikler birlikte yorumlamak önerilmiştir<sup>[23,24]</sup>.

Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* suşlarının oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılmak amacıyla yapılmış birçok kombinasyon çalışmaları bulunmaktadır. Kolistin, tek başına veya rifampisin, aminoglikozitler, kinolonlar, karbapenemler, minosiklin gibi diğer antibiyotik grupları ile kombine edilerek kullanılabilir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda rifampisin-kolistin, karbapenem-kolistin, tigesiklin-kolistin kombinasyonlarının sinerjik etkili olduğu gösterilmiştir<sup>[3]</sup>. Bir metanaliz çalışmasında ise ÇİD *A. baumannii* izolatına karşı kolistin-rifampisin'in in vitro sinerji oranı %63 olarak bulunmuştur<sup>[8]</sup>. Bu çalışmada ise *A. baumannii* için en etkili kombinasyon kolistin-rifampisin kombinasyonuydu.

Nozokomiyal *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* infeksiyonlarındaki artışa paralel olarak antibiyotik dirençliliği de artmakta ve klinisyenler için tedavi seçenekleri her geçen gün azalmaktadır. Son yıllarda pek çok yerde karbapenem direncinin artması, kolistin'in tedavide yaygın olarak kullanımına yol açmıştır. Ancak kolistine karşı da direnç olması yeni tedavi seçeneklerinin düşünülmesi ge-

rekliğini doğurmuştur. Türk popülasyonunda bu ilaca karşı direnç henüz yüksek seviyede görülmektedir. Bu nedenle kolistin ve kolistinle kombinasyonlar ÇİD suşların tedavisinde son seçenek olmayı sürdürmektedir.

Sonuç olarak YBÜ'lerindeki özellikle *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi ÇİD mikroorganizmalarının tedavisinde sınırlı tedavi seçenekleri vardır. Bu suşların tedavisi için günümüzde kolistin yüksek duyarlılık oranını korumaktadır. Tedavide kolistin yanı sıra, doksisisiklin ve kolistin-rifampisin kombinasyonu kullanımı iyi bir tercih olabilir. Ancak daha geniş ve kapsamlı in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Teşekkür

Bu çalışmada, istatistiksel analizde katkılarından dolayı Dr. Mehmet Özden'e teşekkür ederiz.

### ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 06/10 Tarih: 28.06.2009).

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: İÇ

Analiz/Yorum: AŞ

Veri Sağlama: AŞ

Yazım: AŞ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: İÇ

Onaylama: İÇ

### KAYNAKLAR

1. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2015;37:129-34.
2. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224-8.
3. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:55.
4. Negi N, Prakash P, Gupta ML, Mohapatra TM. Possible role of curcumin as an efflux pump inhibitor in multi drug resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Diagn Res* 2014;8:4-7.
5. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, Öksüz Ş, Daniş A. Hastanede edinilmiş enfeksiyonlara neden olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının yıllara göre karşılaştırılması. *Ankem* 2014;28(3):94-9.
6. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen E, Tambyah PA. Prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients prospective observational study, *BMC Infect Dis* 2014;25(14):615.
7. Wayne PA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twentieth Informational Supplement M100-S24. CLSI, USA, 2014.
8. Maryam M, Hatem K, Koroush S, Setareh S, Fatemeh S, Somayeh D, et al. Synergistic effect of colistin and rifampin against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *Open Microb J* 2017;11:63-71.
9. Erel M, Güzel A, Çelik F, Yıldırım Z, Kavak Ölmez G. Yoğun bakım ünitesinde yatan obstetrik ve obstetrik olmayan hastaların maliyet ve sağlıkım analizlerinin karşılaştırılması. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J* 2019;46(2):225-34.
10. Kollef MH, Victoria JF. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314.
11. Eroğlu C, Ünal N, Karadağ A, Yılmaz H, Acuner İÇ, Günaydın M. *Acinetobacter* species isolated from various clinical specimens between 2006-2011 years and their susceptibilities against antibiotics. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2016;73(1):25-32.
12. Bilman FB, Ayaydın Z, Turhanoğlu M, Onur A, Aktar GS. Nonfermentative gram-negative microorganisms isolated from intensive care units and their resistance profiles in a training and research hospital. *J Clin Exp Invest* 2014;5:3.
13. Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant non-fermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1409-17.
14. Moolchandani K, Sastry AS, Deepashree R, Sistla S, Harish BN, Mandal J. Antimicrobial resistance surveillance among intensive care units of a tertiary care hospital in Southern India. *J Clin Diagn Res* 2017;11:1-7.
15. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother* 2011;66(9):2070-4.
16. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(10):1351-70.
17. Öksüz L, Gürler N. In vitro activity of colistin, polymyxin B and tigecycline in multiple resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens. *J Turk Microbiol Society* 2012;42:32-8.

18. Chang KC, Lin MF, Lin NT, Wu WJ, Kuo HY, Lin TY, et al. Clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in eastern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45:37-42.
19. Lee JY, Song JH, Ko KS. Identification of nonclonal *Pseudomonas aeruginosa* isolates with reduced colistin susceptibility in Korea. *Microb Drug Resist* 2011;17(2):299-304.
20. Saballs M, Pujo MI, Tubau F, Peña C, Montero A, Domínguez MA, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):697-700.
21. Song JY, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, et al. In-vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(2):317-22.
22. Goel N, Chaudhary U, Bala K. Antibiotic sensitivity pattern of gram negative bacilli isolated from the lower respiratory tract of ventilated patients in the intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2009;13(3):148-51.
23. García-Quintanilla M, Pulido MR, López-Rojas R, Pachón J, McConnell MJ. Emerging therapies for multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Trends Microbiol* 2013;21(3):157-63.
24. Haddad FA, Horn KV, Carbonaro C, Rosenfeld MA, Wormser GP. Evaluation of antibiotic combinations against multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii* using the E-test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(8):577-9.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Arzu ŞENOL

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

Elazığ-Türkiye

E-posta: asenol2017@gmail.com