

**ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII*  
SUŞUNUN NEDEN OLDUĞU İNFEKSİYONUN TEDAVİSİNDE  
KOLİSTİN MONOTERAPİSİ VE KOLİSTİNİN RİFAMPİSİN,  
TRİMETOPRİM SULFAMETOKSAZOL, TEİKOPLANİN İLE  
BİRLİKTE KULLANIMININ ETKİNLİĞİ**

Dr. Cihan Yeşil

Osmaniye Devlet Hastanesi



# GİRİŞ VE AMAÇ



- Son yıllarda çoklu ilaca dirençli gram-negatif patojenlerin neden olduğu hastane kaynaklı infeksiyonların sıklığındaki artış dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiştir.
- *Acinetobacter baumannii* ise pek çok ilaca direnç geliştirmesi, olumsuz çevre koşullarına dayanıklı olması, tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı ve neden olduğu infeksiyonların mortalitesinin yüksek olması bakımından klinikte en çok sorun yaşanan bakteri türlerinden birisidir.

# GİRİŞ VE AMAÇ

- Ventilatörle ilişkili pnömoni
- Üriner infeksiyonlar
- Kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları
- Yumuşak doku infeksiyonları

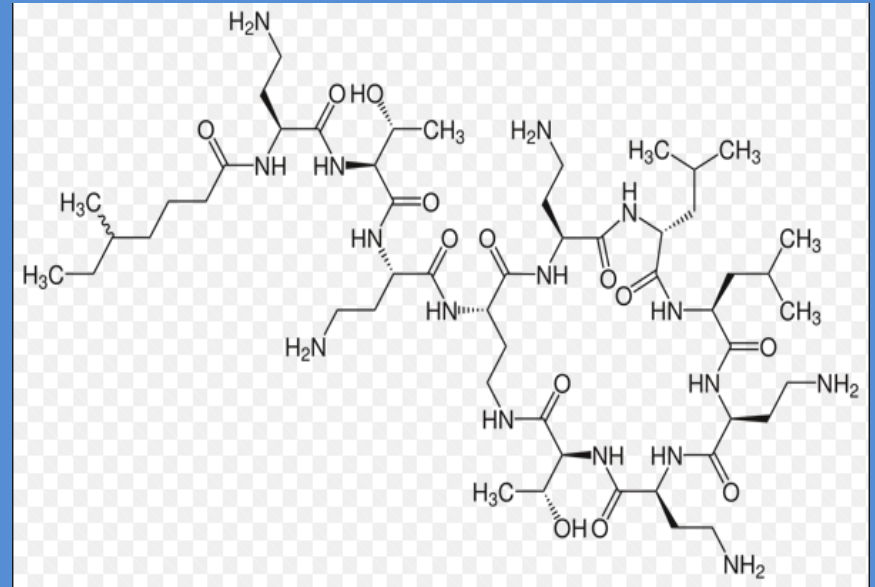


- Bu patojen ile infekte olmuş hastalarda mortalite oranı %46 düzeylerine ulaşabilmektedir.
- Tedavide kısa süre içerisinde en doğru antibiyotik tedavisinin başlanması gerekmektedir.

# GENEL BİLGİLER

## Kolistin (Polimiksin E)

- Suboptimal farmakokinetik etkinlik
- Direnç gelişimi endişesi
- Tedavide , kolistinin alternatif ilaçlarla kombinasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır.



# GENEL BİLGİLER

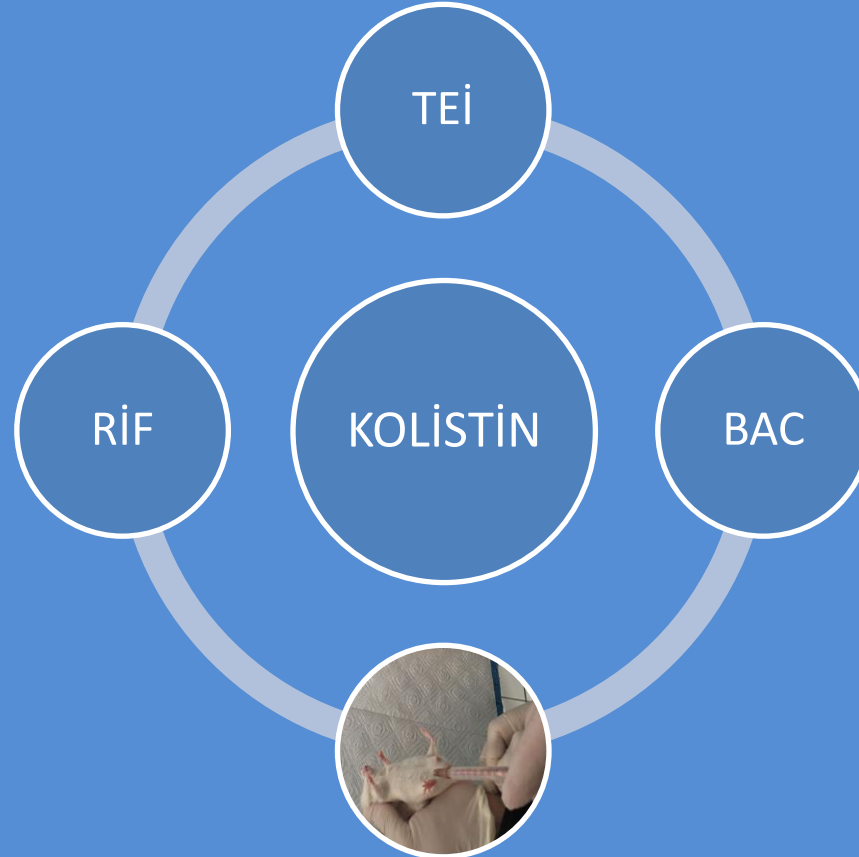
- *A. baumannii* izolatları için fareler üzerinde yapılan bazı çalışmalar, kolistinin tek başına kullanımına kıyasla, diğer ajanlar ile kombine kullanımlarının, kolistinin in vitro aktivitesinde artış sağladığını göstermiştir.



**Kombinasyon Tedavisi**

# GİRİŞ VE AMAÇ

- Çalışmamızın amacı çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* suşunun neden olduğu infeksiyon tablolarında, etkin bir tedavi planının oluşturulmasına yönelik katkı sağlamaktır.



# GEREÇ VE YÖNTEMLER

- Çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilmiş olan 150 adet, 14 haftalık, 25 - 30 gram ağırlığında erkek Balb-C cinsi fare kullanılmıştır.



- Fareler, 24°C oda sıcaklığında, her kafeste 10 fare olacak şekilde 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusunda tutulmuşlardır. Ticari fare yemiyle *Ad libitum* beslenme uygulanmış ve kısıtlama yapılmaksızın musluk suyu verilmiştir.

# GEREÇ VE YÖNTEMLER

- Çalışmamızda OXA-23 karbapenemaz ürettiği tespit edilmiş olan *A.baumannii* suşu kullanılmıştır.
- Uygun şartlar sağlanılarak üretilen kolonilerden 3-4 adet alınıp süspanse edilmiş ve vortekslenerek 0.5 McFarland olacak şekilde inokülüm hazırlanıp her bir fareye 0,2 mL intraperitoneal olarak inoküle edilmiştir.

İlaçlar	MİK	SİR
Amikasin	>16	R
Siprofloksasin	>2	R
Kolistin	2	S
Gentamisin	>4	R
İmipenem	>8	R
Meropenem	>8	R
Netilmisin	>4	R
Trimetoprim sulfametoksazol	>4/76	R

S: Duyarlı, R: Dirençli



# GEREÇ VE YÖNTEMLER



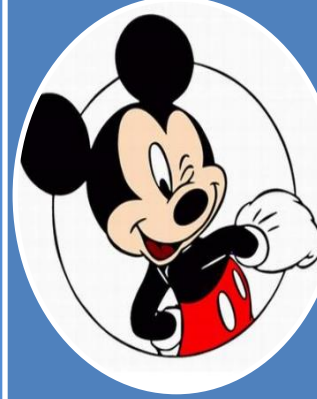
KONTROL  
30fare  
24-48-72.  
saatlerde  
sacrifikasyon



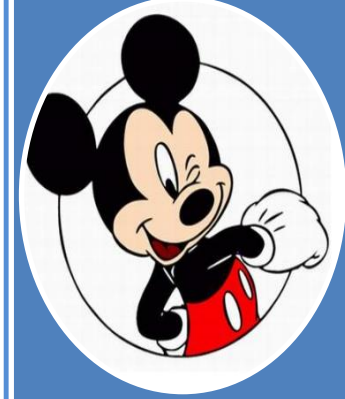
KOLİSTİN  
30fare  
24-48-72.  
saatlerde  
sacrifikasyon



KOLİSTİN+TEİ  
30fare  
24-48-72.  
saatlerde  
sacrifikasyon



KOLİSTİN+BAC  
30fare  
24-48-72.  
saatlerde  
sacrifikasyon



KOLİSTİN+RİF  
30fare  
24-48-72.  
saatlerde  
sacrifikasyon



# GEREÇ VE YÖNTEMLER

- Steril şartlarda batin boşlukları açılan deney hayvanlarının akciğer ve karaciğerleri yine steril olarak çıkarılmıştır. Hassas terazide tartılıp ağırlıkları kayıt altına alınan dokular 10ml steril SF içine konulmuştur.



- Sırasıyla 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10000 oranlarında dilüsyon serisi hazırlanmıştır. Seri dilüsyonlardaki süspansiyonlardan 100 µl (0.1 ml) alınarak agar plak yüzeyine ekim yapılmıştır.

# GEREÇ VE YÖNTEMLER

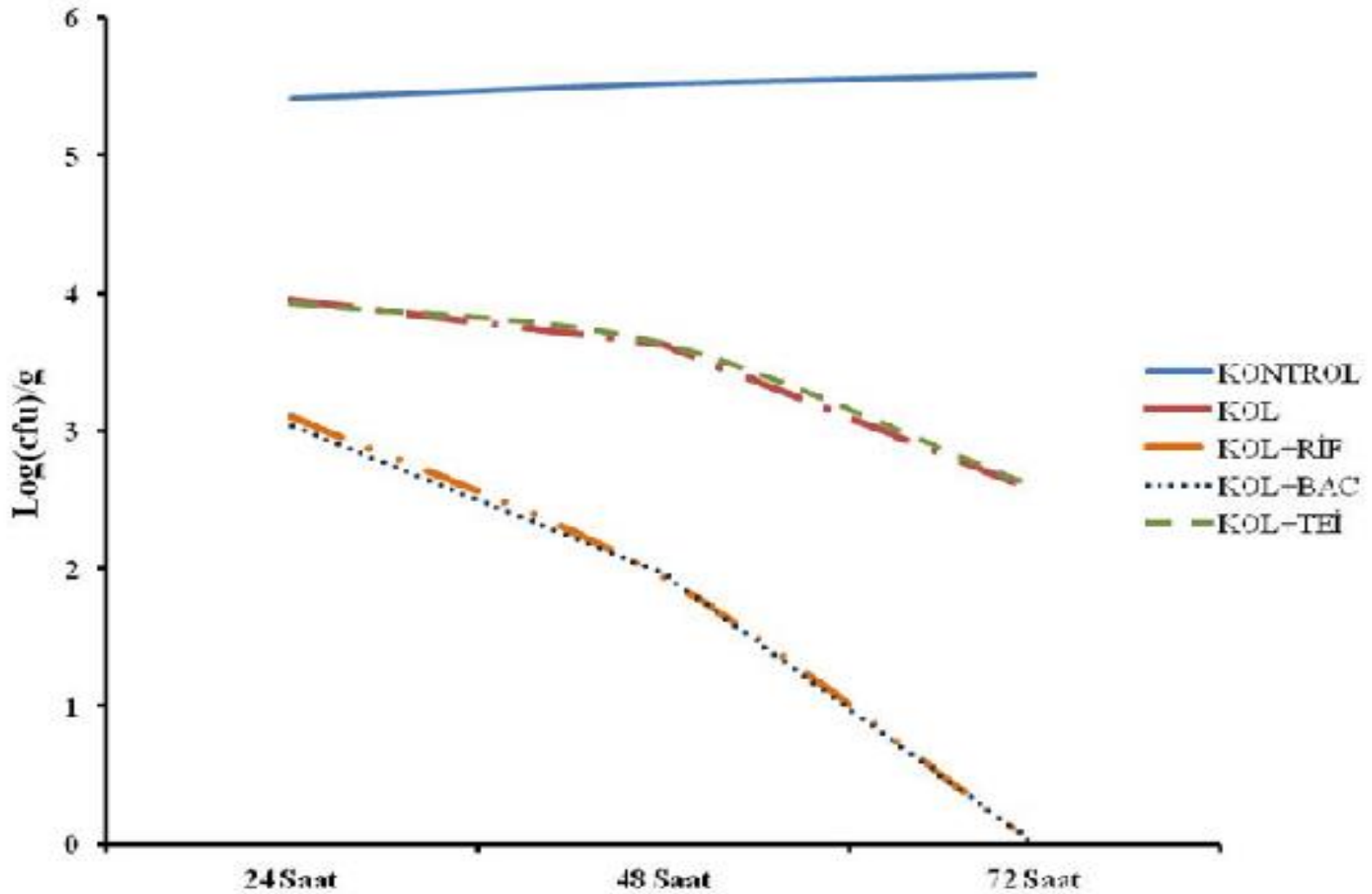
- Koloni sayımı yapılırken 30–300 arasında koloniye sahip *A. baumannii* üremesi olan plaklar çalışmada kullanılmış olup bu değerlerin dışında koloni sayılarına sahip plaklar dikkate alınmamıştır.



$$N_n \times D_n \times 10/W \text{ (cfu/g)}$$

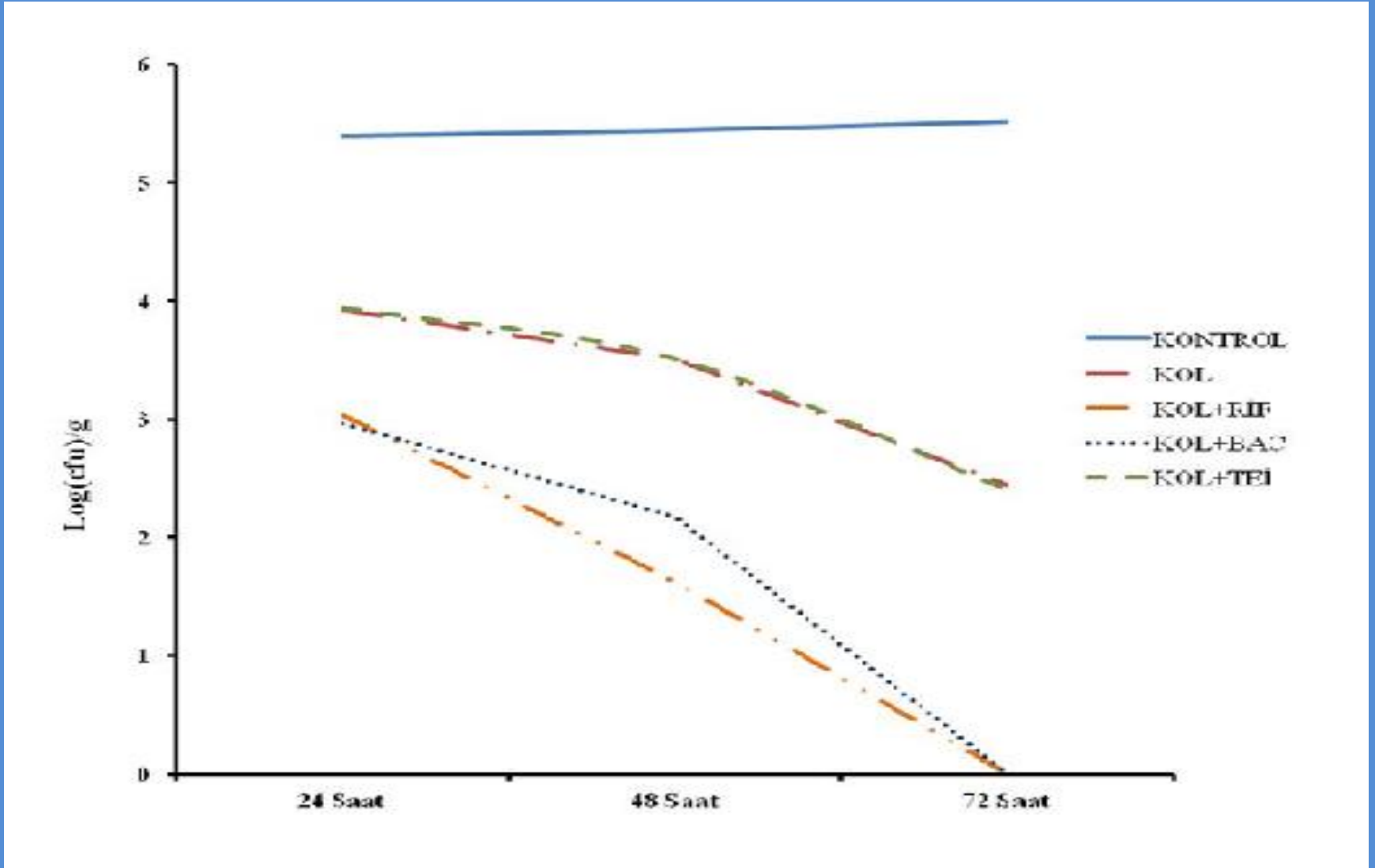
N: plaktaki koloni sayısı, D: dilüsyon katsayısı:  $10^{-n}$ , W: doku ağırlığı (g), 10: sabit katsayı (0.1 ml plak ekimi), n: plak numarası

# BULGULAR



Karaciğer kültürü logaritmik sonuçları

# BULGULAR



Akciğer kültürü logaritmik sonuçları

# TARTIŞMA

- Çalışmamızda hem kolistin monoterapisinin hem de kombine terapilerin karaciğer ve akciğerde *A.baumannii* yükünü azalttığı tespit edilmiştir.( $p<0.05$ )
  - Ancak tek başına kolistin tedavisinin bakteri eradikasyonu için yeterli olmadığı gözlenmiştir.

# TARTIŞMA

- Çalışmamızda kolistin monoterapisiyle kolistin-teikoplanin kombine terapisinin etkinlikleri karşılaştırıldı. İki tedavi kolunda da iyi bir antimikrobiyal etkinlik gözlemlendi.
  - Ek olarak karaciğer ve akciğerde *A.baumannii* bakterisi yükünü azaltma açısından birbirleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p<0.05$ )

# TARTIŞMA

- Kombine tedaviler kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise kolistin-rifampisin ve kolistin-trimetoprim sulfametoksazol kombine terapilerinin kolistin-teikoplanin koluna göre çok daha hızlı ve güçlü bir bakterisidal etki gösterdiği görülmüŐtür.
  - Üstelik bu iki tedavi kolunda hem karaciğer hem de akciğer doku kültürlerinde bakteri yükünün 72. saatte tamamen ortadan kaldırıldığı göze çarpmıŐtır.



# TARTIŞMA

- Fan ve arkadaşları'nın *A.baumannii* infeksiyon tedavisinde kolistin çeşitli ajanlarla kombinasyonunun sinerjistik etkilerini incelediği çalışmalarında, suşların %100'ü üzerinde kolistin rifampisinle sinerjistik aktivite gösterdiği,
- Çoklu ilaç dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında en etkili kombinasyonun kolistin-rifampisin olduğu vurgulanmıştır.

# TARTIŞMA

- Çalışmamızda izolatin antibiyotik direnç paterni 2017 EUCAST version 7.1 sistemi kullanılarak dökümante edildi ve bu suŐ için duyarlılık çalıŐılabilecek antibiyotikler arasında rifampisin yok idi.
- Ancak kombinasyonda rifampisin kullanımından fayda görülebileceği dŐnld. Mikrobiyoloji laboratuvarında kolistin ile rifampisin arasında yapılan sinerji testi olumlu olarak sonuçlandı.

# TARTIŞMA

- Moon ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalıŐmada ise trimetoprim-sulfametoksazolün dűŐk konsantrasyonlarda dahi pilus ekspresyonunu inhibe ettiĐi ve *A. baumannii*'nin biyofilm oluŐturmasını önlediĐi grlműŐtr.
- ÇalıŐmamızda kolistin-trimetoprim sulfametoksazol kombine terapisinin gösterdiĐi hızlı ve gcl etkinliĐinin bu sebeple olabileceĐi dűŐnlműŐtr.

# SONUÇLAR

- Direnç gelişimini önleme ve tedavi etkinliğini arttırma açısından kombine antibiyotik tedavilerinin öneminin bir kez daha vurgulanması gerektiği kanısındayız.
- *A. baumannii* suşlarından kaynaklanan infeksiyonların tedavisinde kolistinin rifampisin ve trimetoprim-sülfametoksazol ile kombinasyonlarının etkinlik düzeyini gösteren daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğine inanmaktayız.

ARDENIZ UNIVERSITESI  
HASTANESI

