AYLIN ŞENTURK

← Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

↓

YÜKSEK LİSANS TEZİ

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

İSTANBUL-2011

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

TİGESİKLİNİN TEK BAŞINA VE KOLİSTİN SÜLFAT, SULBAKTAM VE LEVOFLOKSASİN İLE KOMBİNASYON HALİNDE *ACİNETOBACTER BAUMANNİİ* SUŞLARI ÜZERİNE ANTİBİYOTİK SONRASI ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

AYLİN ŞENTÜRK

DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. BERNA ÖZBEK ÇELİK

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı Programında Aylin ŞENTÜRK tarafından hazırlanan "Tigesiklinin tek başına ve kolistin sülfat sulbaktam ve levofloksasin ile kombinasyon halinde acinetobacter baumannii suşları üzerine antibiyotik sonrası etgisinin araştırılması" başlıklı Yülsek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

04 / 08 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)		İmzası
1.Prof.Dr.Gülten ÖTÜK	İsatnbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.	
2..Prof.Dr.Hakan BERKAN	Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi	
3.Yrd.Doç.Dr.Berna ÖZBEK ÇELİK (Danışman)	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.	
4.Yrd.Doç.Dr.Seher BİRTEKSÖZ TAN	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.	
5.Yrd.Doç.Dr.Sibel DÖŞLER	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Aylin ŞENTÜRK



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimi hazırlamamda, bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan ve çalışmamın her aşamasında büyük bir titizlikle yardımcı ve destek olan danışman hocam Yrd.Doç.Dr.Berna ÖZBEK ÇELİK'e,

Hem yüksek lisans eğitimim hemde tezimin hazırlanması boyunca katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Gülten ÖTÜK'e ve Prof.Dr.Alev GERÇEKER'e,

Tez çalışmamın her safhasında, her konudaki yardım ve desteklerini içtenlikle benimle paylaşan ve tezimi hazırlayabilmemde önemli katkıları bulunan Yard.Doç.Dr.Seher BİRTEKSÖZ TAN'a, Yard.Doç.Dr.Sibel DÖŞLER'e ve tüm Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Bülent GÜRLER'e, Prof.Dr. Çiğdem KAYACAN'a ve Doç.Dr. Zerrin AKTAŞA suşların teminindeki yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca beni her konuda her zaman destekleyen canım aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4703

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ ..... İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİ
ABSTRACT ..... Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Antibiyotik Sonrası Etki 4
2.2. Tigesiklin 8
2.2.1. Yapı-Aktivite İlişkisi 8
2.2.2. Etki Mekanizması 10
2.2.3. Direnç Mekanizması 10
2.2.4. İn-Vitro Etki Spektrumu 11
2.3. Sulbaktam 12
2.3.1. Yapı-Aktivite İlişkisi 12
2.3.2. Etki Mekanizması 13
2.3.3. Direnç Mekanizması 14
2.3.4. İn-vitro Etki Spektrumu 14
2.4. Levofloksasin 14
2.4.1. Yapı-aktivite ilişkisi 14
2.4.2. Etki Mekanizması 17
2.4.3. Direnç Gelişmesi 18
2.4.4. İn-vitro Etki Spektrumu 19
2.4.5. Yapı-aktivite ilişkisi 20
2.4.6. Etki Mekanizması 21

2.4.7. Direnç Mekanizması 22
2.4.8. İn-vitro Etki Spektrumu 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. Bakteri Suşları 23
3.2. Besiyerleri 23
3.2.1. Triptik Soya Agar (Difco) 23
3.2.2. Mueller Hinton Buyyonu (Difco) 23
3.3. Antibiyotikler ve Çözeltiler 24
3.4. İnokulumun hazırlanması 24
3.5. Diğer malzemeler 25
3.6. Minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) saptanması 26
3.6.1. Deney koşullarının standardizasyonu 26
3.6.2. Çalışmada kullanılan antibiyotiklere ait MİK değerlerinin saptanması 26
3.7. ASE'nin saptanması 27
3.8. İstatiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
4.1. Minimum inhibitör konsantrasyonunun saptanmasına ait bulgular 29
4.1.1. Standart suşa ait bulgular 29
4.1.2. Klinik örneklerden izole edilmiş *A. baumannii* suşlarına ait bulgular ... 29
4.2. ASE'nin saptanmasına ait bulgular 30
4.3. İstatistiksel Analize Ait Bulgular 38
5. TARTIŞMA 57
KAYNAKLAR 67
ETİK KURUL KARARI 80
ÖZGEÇMİŞ 81

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Antibiyotiklerin *A. baumannii* ATCC suşuna karşı saptanan MİK değerleri 29
Tablo 4-2: Antibiyotiklerin klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan MİK değerleri 30
Tablo 4-3: Antibiyotiklerin *A. baumannii* ATCC 19606 suşuna karşı saptanan ASE değerleri 31
Tablo 4-4: Antibiyotiklerin kombinasyon halinde *A. baumannii* ATCC 19606 suşuna karşı saptanan ASE değerleri 31
Tablo 4-5: Tigesiklinin klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri..... 32
Tablo 4-6: Sulbaktamın klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri..... 33
Tablo 4-7: Levofloksasinin klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri..... 34
Tablo 4-8: Kolistinin klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri 35
Tablo 4-9: Tigesiklin ve Sulbaktamın kombinasyon halinde klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri 36
Tablo 4-10:Tigesiklin ve Levofloksasinin kombinasyon halinde klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri 37
Tablo 4-11:Tigesiklin ve Kolistinin kombinasyon halinde klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri..... 38
Tablo 4-12: Çalışmada tek başına kullanılan antibiyotiklere ait istatistiksel değerlendirme 42
Tablo 4-13:Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin kombinasyonlarına ait istatistiksel değerlendirme..... 43
Tablo 4-14: Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin tek başlarına ve kombinasyon halinde göstermiş oldukları ASE'lere ait istatistiksel değerlendirme..... 44

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 2-1: A. Minosiklinin kimyasal yapısı 9
Şekil 2-1: B. Tigesiklinin kimyasal yapısı..... 9
Şekil 2-2: Sulbaktamın kimyasal yapısı 13
Şekil 2-3: A. Kinolonun çekirdek yapısı 16
Şekil 2-3: B. Levofloksasinin kimyasal yapısı 16
Şekil 2-4: Kolistinin kimyasal yapısı 21
Grafik 4-1: Tigesiklinin tek başına ve kolistin ile kombinasyon halinde çalışmada kullanılan beş *A. baumannii* suşuna karşı saptanan ASE değerleri 39
Grafik 4-2: Tigesiklinin tek başına ve sulbaktam ile kombinasyon halinde çalışmada kullanılan beş *A. baumannii* suşuna karşı saptanan ASE değerleri. 40
Grafik 4-3: Tigesiklinin tek başına ve levofloksasin ile kombinasyon halinde çalışmada kullanılan beş *A. baumannii* suşuna karşı saptanan ASE değerleri 41
Şekil 4-1: Antibiyotiklerin tek başlarına *A. baumannii* ATCC 19606 suşuna karşı göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 45
Şekil 4-2: Antibiyotiklerin kombinasyon halinde *A. baumannii* ATCC 19606 suşuna karşı göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 46
Şekil 4-3: Antibiyotiklerin tek başlarına AB-1 suşuna karşı göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 47
Şekil 4-4: Antibiyotiklerin kombinasyon halinde AB-1 suşuna göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 48
Şekil 4-5: Antibiyotiklerin tek başlarına AB-2 suşuna karşı göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 49
Şekil 4-6: Antibiyotiklerin kombinasyon halinde AB-2 suşuna göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 50
Şekil 4-7: Antibiyotiklerin tek başlarına AB-3 suşuna karşı göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 51
Şekil 4-8: Antibiyotiklerin kombinasyon halinde AB-3 suşuna göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 52
Şekil 4-9: Antibiyotiklerin tek başlarına AB-4 suşuna karşı göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 53

Şekil 4-10: Antibiyotiklerin kombinasyon halinde AB-4 suşuna göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 54
Şekil 4-11: Antibiyotiklerin tek başlarına AB-5 suşuna karşı göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 55
Şekil 4-12: Antibiyotiklerin kombinasyon halinde AB-5 suşuna göstermiş oldukları üreme eğrileri ve ASE değerleri 56

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ASE: Antibiyotik Sonrası Etki

Kob: Koloni Oluşturan Birim

MİK: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

FDA: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi

RND: Resistance-Nodulation-Cell Division

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

NNIS: National Nosocomial Infection Study

ÇİD: Çoklu İlaç Direnci

IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

PBP: Penisilin Bağlayan Proteinler

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

PFGE:.Pulsed-Field Gel Elektrophoresis

ÖZET

Şentürk, A. (2011). Tigesiklinin Tek Başına ve Kolistin sülfat, Sulbaktam ve Levofloksasin ile Kombinasyon Halinde *Acinetobacter baumannii* Suşları Üzerine Antibiyotik Sonrası Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Çalışmamızda kolistin, sulbaktam ve levofloksasin, tek başına ve tigesiklin ile kombinasyon halinde, klinik örneklerden izole edilmiş beş *A. baumannii* ve bir kontrol suşuna karşı oluşturdukları antibiyotik sonrası etki (ASE) süresi araştırılmıştır. Bir farmakodinamik parametre olan ASE'nin önemi; uzun ASE gösteren antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonlarının, etkilerini kaybetmeden daha uzun doz aralıkları ile kullanılmasına ve buna bağlı olarak hastanın antibiyotiğin olası yan etkilerine daha düşük oranda maruz kalmasına olanak sağlamasıdır. Bu amaçla, logaritmik üreme fazındaki bakteri ile 1 saat temasta bırakılan antibiyotiğin santrifüjle yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldığı, canlı bakteri sayımına dayanan yöntemle ASE süreleri belirlenmiştir. Tigesiklinin MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyonları ile elde edilen ortalama ASE değerleri sırasıyla 0,18±0,3 ve 1,23±0,1 saat, kolistin için bu değerler sırasıyla 2,06±0,4 ve 7,49±1,1 saat, sulbaktam için bu değerler sırasıyla (-0,12)±0.1 ve (-0,11)±0.2 saat, levofloksasin için bu değerler sırasıyla 0,38±0,1 ve 1,46±0,2 saat olarak saptanmıştır. Antibiyotiklerin MİK değerlerinin 4 katı konsantrasyonları kombinasyon halinde kullanıldığında ise ortalama ASE sürelerinin tigesiklin levofloksasin kombinasyonunda 1,50±0.1 saate ve tigesiklin kolistin kombinasyonunda ise 7,64±1,0 saate kadar uzayabildiği gözlenmiştir.
Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular bu antibiyotiklerin tek başlarına ve kombinasyon halinde kullanıldığı tedavilerde optimal doz aralıklarının tayin edilmesinde önemli veriler içermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, tigesiklin, sulbaktam, levofloksasin, kolistin sülfat.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4703

ABSTRACT

Şentürk, A. (2011). Postantibiotic Effects of Tigecycline alone and combination with Colistin sulphate, Sulbactam and Levofloxacin against Acinetobacter baumannii. İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Microbiology. Master Thesis. İstanbul

In this study, colistin, sulbactam and levofloxacin, alone and in combination with tigecycline, were investigated for their postantibiotic effect (PAE) on five clinical isolated *A. baumannii* strains and one control strain. As a pharmacodynamic parameter the importance of postantibiotic effect (PAE) is that antibiotics or antibiotic combinations those inducing a long PAE may be administered with longer dosing intervals without loss of efficacy, thus letting the patients suffer the possible side effects of the antibiotics less. With this purpose, PAE values were determined using viable counting method, where bacteria in the logarithmic phase of growth were exposed for 1 hour to the antibiotic were removed by centrifugation and repeated washing. While the mean values of PAEs for tigecycline at a concentration equal to and 4 times of MIC values were found 0.18±0.3 and 1.23±0.1 h, respectively, the values for colistin were determined as 2,06±0,4 and 7,49±1,1 h, respectively, the values for sulbactam were determined as (-0,12)±0.1 and (-0,11)±0.2 h, respectively, the values for levofloxacin were determined as 0,38±0,1 and 1,46±0,2 h, respectively. When the antibiotics were used in combination at a concentration of 4 times of the MIC values the PAEs were prolonged to mean value of tigecycline levofloxacin combination to 1,50±0.1 h and tigecycline colistin combination to 7,64±1,0 h.

Consequently, the findings of our study have important informations for the optimal timing of the doses during therapy with these antibiotics alone or in combination.

Key Words: Acinetobacter baumannii, tigecycline, sulbactam, levofloxacin, colistin sulphate

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 4703

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acinetobacter baumannii doğada, toprak ve sularda yaygın olarak bulunabilen gram negatif kokobasil şeklinde, hareketsiz, pigmentsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, fermantasyon yapmayan, aerob bir bakteridir. Yoğun Bakım (YB) üniteleri başta olmak üzere, hastanelerin çeşitli birimlerinde hastane infeksiyonlarına neden olabilir (1, 2). Hem nemli hem kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilir, besin maddeleri ve sağlıklı insan derisinde bulunabilir. Sindirim sisteminde kolonize olabildiği gösterilmiş olan *Acinetobacter* türleri genellikle sağlıklı kişilerde saprofit halde bulunmakla birlikte immün sistemi zayıflamış kişilerde infeksiyon etkeni olabilmektedir (3). Bununla birlikte *A. baumannii* birçok antimikrobiyal ilaca ve kuruluğa dirençli olması, hastadan hastaya çok kolay yayılabilmesi ve çevrede günlerce canlı kalabilme yeteneği ile salgınlara da neden olabilmektedir (4). Bu bakteri son yıllarda, başta mekanik ventilasyona bağlı pnömoniler olmak üzere hastane kaynaklı infeksiyonların en önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir (5). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında *A. baumannii*'nin etken olduğu hastane infeksiyonlarına bağlı mortalite %10-%43 arasında, YB ünitesinde görülen mortalite oranın ise %7,8-%23 arasında değişmekte olduğu saptanmıştır (6-11). Bu bakteri sıklıkla endotrakeal tüp ya da trakeostomi ile ilişkili pnömoniye, ayrıca endokardit, menenjit, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, peritonit ve üriner sistem infeksiyonları, daha nadir olarak konjuktivit, osteomiyelit gibi infeksiyonlara neden olmaktadır. Travma, mekanik ventilasyon ve cerrahi işlemler bu mikroorganizma ile oluşabilecek nozokomiyal infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (1). Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) *A. baumannii'*nin de aralarında bulunduğu antimikrobiyal ilaçlara çoklu direnç nedeniyle tedavisinde güçlük çekilen bakterileri (*Enterococcus faecalis, Staphylacoccus aureus, Klebsiella pneumoniae, A. baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* türlerinin) baş harflerinden oluşan "ESKAPE" sözcüğü ile özetlemiştir (12). Yakın zamanda bildirilen sürveyans çalışmaları, *Acinetobacter*'in klinik izolatlarının %50'sinden fazlasında aminoglikozitlere, sefalosporinlere, kinolonlara, penisilinlere, monobaktamlara ve imipeneme karşı yüksek direnç oranları göstermektedir (13).

Düşük virulans yeteneğine rağmen değişik antibiyotiklere direnç genlerini içeren plazmid, transpozon ve integronlara sahip olmaları; bazı antibiyotiklere karşı düşük dış zar geçirgenliği ve geri atım (efflux) pompa sistemlerinin bulunması; AmpC tipi sefalosporinaz, OXA-51/69 varyantı karbapenemazlar gibi doğal (intrinsik) beta-laktamazlara sahip olmaları, bu bakterilerin neden olduğu ciddi infeksiyonlarının insidansının tüm dünyada artış göstermesinin en önemli nedenidir (1). *A. baumannii* klinik izolatlarında en sık tespit edilen iki tip doğal beta-laktamaz türü olan AmpC tipi sefalosporinazlar ve OXA tipi beta-laktamazlardır. AmpC tipi sefalosporinidazlar bazal seviyede eksprese edildiklerinde geniş spektrumlu sefalosporinlerin etkinliğini azaltmazlar (4), ancak insersiyon elementi ISaba'nın bla_{AmpC} genine entegre olması sonucunda promoter dizisi üzerindeki gen ekspresyonunu baskılayıcı etkinin ortadan kalkması ile oluşan aşırı beta-laktamaz üretimi seftazidim ve diğer geniş spektrumlu sefalosporinlerin hidrolizine neden olur (9,10,14). *A. baumannii* sahip olduğu ikinci doğal direnç oksasilinaz aktivitesine sahip beta-laktamaz enzimi OXA-51/69 varyantlarıdır. bla_{OXA-51} benzeri enzimleri kodlayan genler kromozomal olarak lokalize olmakta diğer OXA'lar ise genellikle plazmid ile taşınmaktadır. Bunlar kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden beta-laktamazlardır. Klavulanik asit ve sulbaktam gibi beta-laktamazlara dirençlidirler, karbapenemleri, geniş spektrum sefalosporinleri hidroliz etme yeteneğindedirler. Plazmidler, integronlar ve son zamanlarda *A. baumannii*'nin kromozomal beta-laktamazının üretimini arttırdığı saptanan IS elementleri (15) çoklu antibiyotik direnç gen kodlarını taşıyan mobil genetik elementlerdir.

A. baumannii infeksiyonlarının tedavisinde en önemli son birkaç antibiyotikten biri olan karbapenemlere karşı dirençli klinik izolatlar da dünya çapında giderek artmakta ve bu izolatlardan bazıları geleneksel olarak kullanılan tüm antimikrobiyal ajanlara karşı dirençli olarak bildirilebilmektedirler (7,8,15,16). Günümüzde karbapenem dirençli suşlara karşı tigesiklin, levofloksasin, sulbaktam, kolistin sülfat gibi sınırlı sayıda antibiyotik etkinliğini korumaktadır. *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde uygun olmayan antibiyotik kullanımına bağlı mortalite %17 ile %52 arasında değişiklik göstermekte (12), bu nedenle tedavide etkili antibiyotiklerin kullanımı kritik önem taşımaktadır. Tedavide bakterisidal etkiyi hızlıca oluşturacak, direnç gelişimini

engelleyecek ya da geciktirecek etkili kombinasyon tedavisinin geliştirilmesi ciddi *A. baumannii* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde başta gelen tedavi rejimidir. Klinik ve in-vitro çalışmalar tigesiklinin, sulbaktam, levofloksasin ya da kolistin ile kombinasyon halinde kullanımının sinerjist etki oluşturduğunu ortaya koymaktadır. (9). Öte yandan bu kombinasyonların antibiyotik sonrası etki (ASE) gösterip göstermediği nadiren araştırılmıştır. Bir farmakodinamik parametre olan ASE, bir antimikrobiyal ajan ile kısa süre temas ettikten sonra bakteriyel üremede meydana gelen geçici baskılayıcı etki olarak tanımlanmaktadır (10,11,17). Önceden belirlenen farmakodinamik parametreler ile antibiyotik tedavi dozlarının düzenlemesinin *A. baumannii* infeksiyonlarında klinik başarıyı arttırmakta olduğu klinik çalışmalar ile ortaya koyulmuştur (18,19). Ayrıca ASE gösteren antibiyotikler ile sağlanan uzamış doz aralıklarına bağlı olarak ilacın yan etkisinin azaltılması, düşük tedavi maliyeti gibi önemli avantajlar sağlamaktadır (20). Bu nedenlerle, çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın laboratuarlarında hastalardan izole edilen beş adet klinik ve bir adet standart *A. baumannii* suşu kullanılmış. Bu suşların 1xMİK ve 4xMİK tigesiklin, sulbaktam, levofloksasin ve kolistin ile temastan sonra ASE gösterip göstermedikleri in-vitro olarak araştırılmıştır. Ayrıca tigesiklin-sulbaktam, tigesiklin-levofloksasin ve tigesiklin-kolistin kombinasyonlarına karşı çalışmada kullanılan suşlarda oluşturulacak muhtemel ASE'nin her bir antibiyotiğin tek başına oluşturduğu ASE'den farklı olup olmadığı da araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antibiyotik Sonrası Etki

Antibiyotik ile infeksiyon etkeni mikroorganizma arasındaki etkileşimler söz konusu olduğunda, genellikle etkenin duyarlı veya dirençli olması ilk düşünülen konu olmasına rağmen, tedavideki başarıyı etkileyen antibiyotik ile etken mikroorganizma arasında birçok farklı etkileşim şekilleri bulunmaktadır. Bunlar arasında yer alan ASE mikroorganizmanın antibiyotikle kısa bir süre karşılaştıktan sonra oluşan üremede ki kalıcı baskılayıcı etkidir (21). İlk olarak Bigger tarafından 1940 yılında daha önce penisilin G ile temas ettirilen stafilokok ve streptokok kültürlerinin bulanıklılığının arttığı gözlenmiştir. Daha sonra Parker ve Marsh ayrıca Parker ve Luse, yapmış oldukları çalışmalarda, penisilin G ile 5-30 dakika temas ettirilen stafilokok kültürünün antibiyotiksiz bir ortama alındıktan sonra bakterilerin ancak birkaç saat sonra normal üremelerine başlayabildiklerini göstermişlerdir. Penisilinle görülen bu kalıcı baskılayıcı etki in-vitro ve in-vivo deneylerle Eagle ve arkadaşları tarafından da saptanmış ve diğer gram pozitif koklarla da gösterilmiştir. Ancak bu etkinin gram negatif bakterileri, hatta penisilinden sonra keşfedilen antibiyotikleri de içine alabileceği 1970'li yılların sonunda fark edilmiştir. Spesifik mikroorganizma ve antibiyotik ile temas süresi, antibiyotik konsantrasyonu, inokulum, antibiyotiğin uzaklaştırılma yöntemi ASE süresini ve mevcudiyetini etkileyen en önemli faktörlerdir (22,23). ASE'nin önemi, uzun süreli ASE gösteren antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonlarının, etkisini kaybetmeden daha uzun doz aralıklarıyla kullanılmasına olanak sağlamasıdır.

ASE'nin in-vitro olarak tayin edilmesi amacıyla kullanılan deneyler, antibiyotiğin ortamdan çeşitli yollarla uzaklaştırılmasından sonra deney tüpünde antibiyotiğe maruz kalan ile kontrolde antibiyotiğe maruz kalmayan mikroorganizmaların üreme kinetikleri arasında görülen farkın karşılaştırılması esasına dayanır. Antimikrobiyalin hızlı uzaklaştırılması amacıyla en sık kullanılan yöntemler; tekrarlanan yıkama, dilüsyon ve ilaç inaktivasyonudur.

Diğer yöntemler ise in-vivo ilaç kinetiklerini in-vitro da taklit eden modellerin kullanılmasıdır (21).

Mikroorganizmaların tekrarlanan yıkaması ile ilacın uzaklaştırılması sık kullanılan hızlı bir yöntemdir. Yıkama işlemi bakterinin büyümesinde geçici bir azalma yaratır. Bu etki santrifüj işleminde mekanik etkilerden dolayı sıcaklığın düşmüş olmasından veya besiyerinde bulunan besinlerin bakteriler için azalmış olmasından kaynaklanabilir. Bu yüzden bu yöntemi uygularken yıkama prosedürünün 30 dakikayı geçmemesi ve ilaçsız kontrol kültürünün yapılması önemlidir.

Hızlı ve kolay bir antimikrobiyal uzaklaştırma yöntemi ise ilaç inaktivasyonudur. Ancak bu yöntem genellikle beta-laktam antibiyotikler ile sınırlanmıştır. Bu kolay uzaklaştırma yönteminde penisilin ve sefalosporinler beta-laktamazlar ile inaktive edilebilmelerine rağmen diğer sınıf antimikrobiyaller kolayca inaktive edilemezler (21).

Bir diğer ilaç uzaklaştırma yöntemi ise kültürün yüz veya bin kez sulandırılarak antibiyotiğin aynı oranda dilüe edilmesi yöntemidir. Bu yöntem kolay uygulanabilir bir yöntem olmasına rağmen bakterisidal aktivitesi yüksek olan antibiyotiklerle çalışıldığında dilüsyon sonrasında mikroorganizmaların sayısı ölçülebilir sınırın altına inebilmektedir (24).

Diğer bir yöntem ise membran agar tekniğidir. Bu yöntem agar yüzeyinde ilacın uzaklaştırılması için membran filtredeki organizmanın tatbik edilmesini gerektirir. Bu yötemin potansiyel avantajı organizmanın bu yöntemde ozmotik basınçtan ve sıvı besiyerinde ki diğer mekanik etkilerden az etkilenmesidir (21).

İn-vitro koşullarda ASE'nin tayin edilmesinde antimikrobiyal ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra mikrobiyal üreme kinetiğini izlemek için en sık kullanılan yöntem ml'de koloni oluşturan birim (kob)'in hesabına dayanan canlı mikroorganizma sayımıdır (21). Bu yöntemin dışında bakteri hücresindeki ATP düzeyi ölçümü, optik dansite, BACTEC NR 730 kan kültürü cihazında otomatik üreme değeri ölçümü gibi yöntemlerden yararlanılabilmektedir.

ASE'nin saptanabilmesi için mikroorganizmanın antibiyotiğin MİK değerine eşit veya daha yüksek konsantrasyonlarına maruz bırakılması

gerekmektedir (25). Bu etkinin süresi ise, konsantrasyonun arttırıldığı ve temas süresinin uzatıldığı oranda uzamaktadır. Ancak yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli temaslarda bakterisidal etkili antibiyotikler bakterilerin tamamının ölümüne yol açabildiğinden in-vitro şartlarda deneyler genellikle MİK ve MİK'in katları konsantrasyonlarındaki antibiyotiğe mikroorganizmanın 1-2 saat süreyle maruz bırakılması şeklinde uygulanır (21,24). Daha sonra antibiyotik ortamdan uzaklaştırılır ve 1'er saat ara ile alınan örneklerde bakteri sayısı saptanır. Elde edilen veriler,

$$ASE=T-K$$

formülüne uygulanarak ASE süresi belirlenir. T değeri, antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı andaki canlı bakteri sayısının 10 katına çıkması (1 $\log_{10}$ artması) için geçen süreyi; K değeri ise antibiyotikle temas etmemiş ancak aynı işlemlerden geçmiş kontrol kültüründeki bakteri sayısının 10 kat artması (1 $\log_{10}$ artması) için geçen süreyi vermektedir (21).

Bu şartlarda yapılan deneylerde genellikle aminoglikozitler, makrolidler, tetrasiklinler, kloramfenikol, rifampin, klindamisin, kinolonlar gibi protein ve nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler, hem gram negatif çomaklar hem de gram pozitif koklara karşı uzun süreli (2-6 saat) ASE gösterirler. Buna karşılık beta-laktam grubu antibiyotikler ve vankomisin gibi hücre duvarı sentezi üzerine etkili olan antibiyotikler ve trimetoprim, gram pozitif koklara karşı yaklaşık 2 saat süreyle ASE oluştururken, gram negatif çomaklara karşı çok kısa veya hiç etki göstermezler (21,24).

ASE'nin antibiyotik tedavisi üzerindeki önemi in-vivo koşullarda da bu etkinin gözlenmiş olmasıdır (26). ASE'yi belirlemek için; tavşan menenjit modeli ve fare budu infeksiyon modeli en çok kullanılan yöntemlerdir (21). Fare budu infeksiyon modeli ilk olarak Eagle ve arkadaşları tarafından 1940'lı yıllarda tek dozluk penisilin G'nin streptokok kültürü üzerinde ki etkisini araştırmak için kullanılmıştır. Bu yöntemde siklofosfamid ile nötropenik hale getirilmiş bir seri farenin budunda deneysel infeksiyon oluşturulur. Birkaç saat sonra serumda ya

da infeksiyon yerinde 1-2xMİK elde edilecek miktarda tek doz antibiyotik enjekte edilir ve antibiyotiğin uygulandığı an 0. saat olarak kabul edilir. Bu işlemin ardından belirli aralarla birkaç fare öldürülür, budları homojenize edilerek canlı bakteri sayımı yapılır. Bunun dışında, ayrıca serumda ve homojenizatta antibiyotik konsantrasyonu saptanır. Deneyde antibiyotik enjekte edilmeyen fareler kontrol için kullanılır. Elde edilen veriler,

$$ASE = T - K - M$$

formülüne uygulanarak antibiyotik sonrası etki süresi in-vivo olarak belirlenir. Bu formülde M değeri, antibiyotik konsantrasyonunun MİK'in altına düşmesi için geçen süreyi; T değeri, deney farelerinin budunda M zamanında saptanan canlı bakteri sayısının 10 kat (1 $\log_{10}$) artması için geçen süreyi ve K değeri, kontrol farelerde bakteri sayısının 10 kat (1 $\log_{10}$) artması için geçen süreyi verir. Penisilin G dışındaki antibiyotiklerin streptokoklar üzerindeki nötropenik fare modelindeki in-vivo ASE etkisi in-vitro da elde edilen verilerle uygunluk gösterir (21).

Bazı antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerine oluşturdukları ASE'nin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte öne sürülen teorilerin bazıları antibiyotiğin bakteri hücresinde hedef aldığı bölgede sınırlı süre kalması, mikroorganizmanın antibiyotiğin öldürücü olmayan hasarın iyileşmesi ve mikroorganizmanın üremeden önce yeni proteinler veya enzimleri sentezleyebilmesi için ihtiyaç duyduğu süre olarak açıklanmaktadır (21). Mekanizması tam olarak açıklanamayan ASE'nin mekanizmasını açıklamak için kullanılan bir görüş bakterinin, antibiyotiğin MİK ve MİK'in üzerindeki konsantrasyonlarda temas ettiği süre içerisinde, antibiyotiğin bakterideki reseptörlerine bağlanması sonucunda üremeyi durduran ancak öldürücü olmayan bir etki gösterdiği, ortamdan uzaklaştırıldığında ise reseptörlerden ayrılana kadar üremenin baskılanmış olduğu sürenin ASE'yi belirlemesi şeklindedir. Beta-laktam grubu antibiyotikler, etkilerini hücre duvarı sentezinde rol oynayan penisilin bağlayan proteinlere (PBP) kovalan bağlarla bağlanarak göstermekte ve bu grup antibiyotiklerle oluşan ASE'nin büyük bir olasılıkla

mikroorganizmalarda yeni enzimlerin sentez edilmesi için gereken süre şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Bir farmakodinamik parametre olan ASE'nin önemi, uzun ASE gösteren antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonunun, tedavi edici etkisinden kaybetmeden daha uzun doz aralıklarıyla kullanılmasına olanak sağlamasıdır. Eğer kullanılan antibiyotik etken bakteriye ASE göstermiyorsa başarılı bir tedavi için infeksiyon odağında antibiyotik konsantrasyonunun devamlı MİK üstünde olması gerekir. İnfeksiyona neden olan mikroorganizmaya karşı ASE'si saptanan antibiyotiğin normalden daha uzun doz aralıklarıyla kullanılabilinmesi, hastaların antibiyotiğin olası toksik etkilerine daha az oranda maruz kalmasına olanak sağlamaktadır (27).

Antibiyotiklere ait farmakokinetik parametrelerin ve antibiyotik sonrası etkiyi de kapsayan farmakodinamik parametrelerin belirlenmesi, antibiyotiklerin etkinliklerinin yanı sıra maliyet, toksisite ve tedavi sırasında gelişen dirençle ilgili sorunların çözümünü sağlayabilen en ideal doz rejiminin saptanmasına, dolayısıyla bu antibiyotiklerden en iyi şekilde yararlanılmasına olanak sağlamaktadır (24).

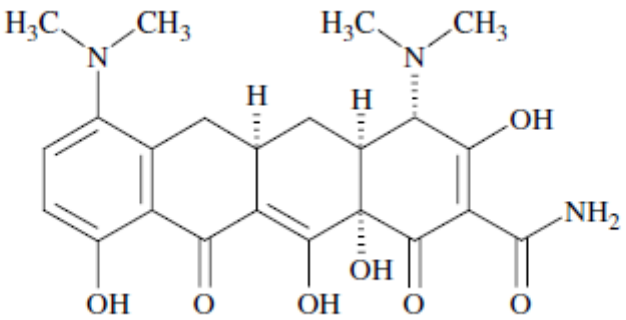
2.2. Tigesiklin

2.2.1. Yapı-Aktivite İlişkisi

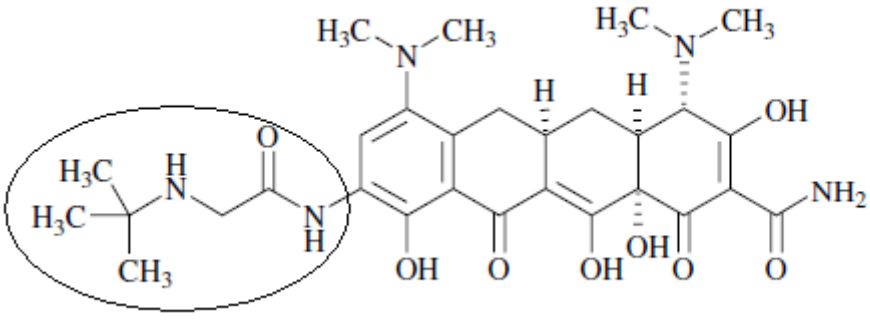
Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin ilk üyesi olan klortetrasiklin Duggar tarafından 1948 yılında bir toprak bakterisi olan *Streptomyces aureofaciens*'den izole edilmiştir. Yaklaşık iki yıl sonra Finley ve arkadaşları benzer bir toprak bakterisi olan *S. rimosus*'dan 5-hidroksitetrasiklini izole etmişlerdir. Daha sonra Woodward oksitetrasiklin'i ardından Conover ise sentetik bir ürün olan tetrasiklini sentezlemişlerdir. Çoğu 1950'lilerde bulunan tetrasiklinler olan; oksitetrasiklin, tetrasiklin, demeklosiklin, doksisiklin ve minosiklin'den sonra son üye olan tigesiklin, yaklaşık 20 yıl aradan sonra kullanıma girmiştir. Tigesiklin klasik tetrasiklinlerin semi-sentetik analogları olan glisilsiklinlerin ilk üyesidir (28). Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 15 Haziran 2005 tarihinde FDA'den onay almış (29) ve 2008 yılında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır

(30). Tigesiklin, klasik tetrasiklinlere benzemek ile birlikte bu tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalara etkili olması, etki spektrumunun daha geniş olması gibi bazı avantajlara sahiptir (29,31).

Tetrasiklinlere benzer şekilde, glisilsiklinin merkezi dört karbosiklik iskelet içermekte ve glisil ünitesindeki basit nitrojen tigesiklinin aktivitesinin temelini oluşturmaktadır. Tetrasiklinlerin temel çekirdeğinin D-9 pozisyonunda yapılan N-alkil-glukolamid modifikasyonu bu yeni moleküle çok geniş bir antibakteriyel spektrum ve bakteriyel direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık sağlamaktadır (32,33). Yapısal olarak tigesiklin minosiklinin semi-sentetik bir derivesidir (28). (Şekil 2.1. A, Şekil 2.1. B).



Şekil 2-1: **A. Minosiklinin kimyasal yapısı**



Şekil 2-1: B. Tigesiklinin kimyasal yapısı

2.2.2. Etki Mekanizması

Bakterilerde protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe eden tek antibiyotik grubu olan tigesiklin bakteriyel hücreye enerjiye bağlı olarak veya pasif difüzyon ile girer ve ribozomun 30S alt ünitesine geri dönüşümsüz olarak bağlanır (34). Tigesiklinin bağlanma noktası tetrasiklinlerden farklı olduğu için Tet(M) proteininden etkilenmez ve yüksek bağlanma afinitesine sahip olması nedeniyle ribozomal alt birimlere yaklaşık 5 kat kuvvetli olarak bağlanır. Bu bağlanma sonucunda amino-açil transfer RNA'nın (t-RNA) hedefi olan ribozomun A kısmına bağlanması engellenerek tetrasiklin sınıfına benzer şekilde protein sentezi engellenir, üreme durur ve bir çok mikroorganizmaya karşı bakteriyostatik etki görülür (28,32,35). Genel olarak bakteriostatiktir ancak bazı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivitesi olduğu bildirilmiştir (22,25).

2.2.3. Direnç Mekanizması

Tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı direnç ribozomlara bağlanmayı engelleyen ribozomal koruyucu proteinlerin üretimi ve geri atım pompaları ile hücre içindeki antibiyotiğin miktarının azaltılmasını sağlayan sistemler ile gelişir. Plazmid veya transpozon gibi transfer edilebilen elementler ile taşınan mobil *tet* direnç genlerine sahip bakteriler *tet* M, *tet* O gibi ribozom koruyucu sitoplazmik proteinleri üretirler. Bu proteinler ribozomlar ile ilişki kurarak ilacın intrasellüler yüksek seviyelerine rağmen protein sentezinin devam etmesini sağlarlar (36).

Ancak tetrasiklinin dört halkalı karbosilik iskeletinin D halkasına büyük modifiye glisilamid parçasının eklenmesi ile geliştirilmiş olan tigesiklinin 30S ribozomal subunitine bağlanması Tet (M) ribozomal korunma mekanizmalarının varlığında da gerçekleşmektedir. Tet (M) bağlı dirençten kaçış tigesiklinin ribozoma klasik tetrasiklinlere göre farklı bir orientasyonla bağlanmasından kaynaklanmaktadır (37). Tigesiklin *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobacter* türlerinde tetrasiklin ve minosikline karşı kazanılmış direncinden sorumlu başlıca mekanizma olan Tet (A-E) geri atım pompaları için substrat olmamasına rağmen *P. aeruginosa*'da bulunan MexXY-Opr, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve *K. pneumonia'*da bulunan AcrAB gibi çoklu ilaç direnci (ÇİD) oluşturan RND (resistance-nodulation-cell division) ailesinden geri atım pompalarına

duyarlıdır. Günümüze değin, acinetobakterlerde üç RND geri atım pompası bildirilmiştir (38-40). Bu aileden bir pompa olan AdeABC yakın zamanda acinetobakterlerde saptanmış ve aminoglikozitlere, florokinolonlara, eritromisine, kloramfenikole ve tetrasiklinlere karşı duyarlılığın azalmasına neden olduğu görülmüştür (41). Bir diğeri olan AdeDE geri atım pompası amikasin, seftazidim, kloramfenikol, siprofloksasin, eritromisin, meropenem, rifampisin, ve tetrasiklin direncine neden olurken AdeIJK geri atım pompası beta-laktamlar, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, linkozamid, florokinolonlar, fusidik asit, novobiosin, rifampin ve trimetoprim gibi birçok antibiyotiğe karşı dirence neden olmaktadır. Ayrıca, AdeIJK pompası akridin, pironin, safranin, ve sodyum dodosil sülfata karşı da dirence neden olur. Bunlar arasında AdeABC ve AdeIJK pompalarının aşırı çalışması tigesiklin duyarlılığında azalmaya yol açan temel faktörler olarak bildirilmiştir (40).

Tetrasiklin grubu bir antibiyotiğe direnç gelişir gelişmez tipik olarak tüm tetrasiklinlere karşı çapraz direnç görülür. Ancak yapılan çalışmalar tigesiklinin çapraz direnç gelişiminden etkilenmediğini ortaya koymaktadır (42,43).

2.2.4. İn-Vitro Etki Spektrumu

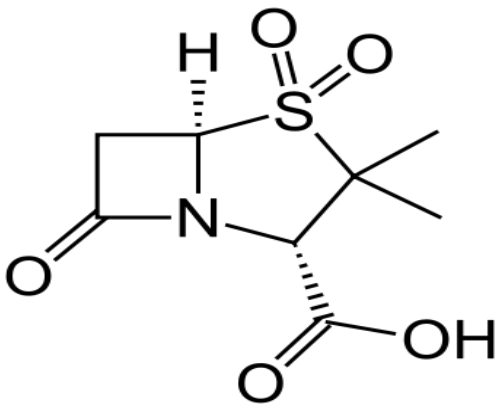
Tigesiklin gram pozitif ve gram negatif bakteriler, fermentative olmayan atipik bakteriler ve anaeroplar dahil olmak üzere geniş bir etki spektrumuna sahiptir. İn-vitro olarak tigesiklin *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, grup A, B ve *viridans* streptokoklar dahil olmak üzere pek çok gram pozitif mikroorganizmaya, *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca, Morganella morganii, P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Enterobacter, Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia, P. aeruginosa, Acinetobacter, Burkholderia cepacia, Haemophilus influenzae, Moraxella, Neisseria gonorrhoeae* ve *Eikenella corrodens* gibi gram negatif mikroorganizmalara, *Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, C. difficile, Propionibacterium acnes, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Prevotella* ve *Porphyromonas* gibi anaeroblara, *Mycobacterium abscessus, M. chelonae, M. fortuitum, M. marinum, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, M. pneumoniae* ve

Ureaplasma urealyticum gibi atipik mikroorganizmalara etkilidir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), penisilin dirençli *S. pneumoniae*, vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi çoğul dirençli bakterilere karşı etkilidir (28,32,43). Ayrıca GSBL üreten gram negatif bakterilere ve *A. baumannii*'ye karşı etkilidir (32).

2.3. Sulbaktam

2.3.1. Yapı-Aktivite İlişkisi

Sulbaktam farmasötik endüstrisi tarafından 1978 yılında sentetik olarak üretilmiş penisilinat sulfon yapısında bir beta-laktamaz inhibitörüdür (44,45). İntihar molekülleri olarak da bilinen beta-laktamaz inhibitörleri, moleküler olarak beta-laktam antibiyotiklere benzerliklerinden dolayı beta-laktamaz enzimleri ile geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar (Şekil 2.2). Beta-laktamazın aktif bölgesi ile kimyasal reaksiyon sonucu enzimi inaktive edip, antibiyotik molekülüne ait beta-laktam halkasının hidrolizine engel olurlar. Klinik kullanımda mevcut olan beta-laktamaz inhibitörleri klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak moleküler C-1 pozisyonunda beşli bir halka taşırlar, bu halka sulbaktam ve tazobaktamda sulfon, klavulanatta ise enoldür. Sulbaktam yalnızca Ambler sınıf-A beta-laktamazlardan olan penisilinaz, TEM-1, TEM-2 ve SHV-1'e karşı etkili olmasına rağmen sınıf-C beta-laktamazlara (ampC sefalosporinazlar), sınıf-D beta-laktamazlara (OXA beta-laktamazlar) ve sınıf-B metallo beta-laktamazlara (VIM, IMP beta-laktamazlar) karşı etkisizdir. Bu nedenle sınıf-A beta-laktamazların hidrolize ettiği antibiyotiklerle kombine edilerek, bu antibiyotiklerin bakteriyel beta-laktamazlarca hidrolize edilmesini önler.



Şekil 2-2: Sulbaktamın kimyasal yapısı

2.3.2. Etki Mekanizması

Beta-laktamaz aktivitesi güçlü, antibakteriyel etkisi zayıf olmasına karşın, *Bacteroides, Acinetobacter ve Neisseria* türlerine karşı antimikrobiyal etkinliğe sahiptir (46). Ayrıca sulbaktam doğal olarak *E. coli, P. mirabilis*, ve *Klebsiella aerogenes*'de başlıca PBP-1'e, *Citrobacter freundii* ve *Eenterobacter cloacae*'da PBP-2'ye bağlanarak zayıf etkinlik gösterdiği in-vitro deneylerle ortaya koyulmuştur (47). PBP'lere bağlanmaya bağlı olarak sulbaktam bakteride filament formunun oluşmasına neden olurken temas sonrası hücrelerin uzunlukları kendi orijinal yapılarına göre 3-6 kez artmaktadır.

Bir beta-laktamaz inhibitörünün aktivitesi turnover sayısı ile ölçülebilir. Bu değer bir enzim molekülünün geri dönüşümsüz olarak inaktive olmasından önce birim zamanda hidrolize olan inhibitör molekül sayısı olarak belirlenebilir. Örneğin, *S. aureus* PC-1 enziminin inhibe olması için bir klavulanat molekülü gerekliyken TEM-1 enzimi için 160 klavulanat molekülü, SHV-1 için 60 klavulanat mokekülü gereklidir (48-52). TEM-1 ve SHV-1'in sulbaktam ile inaktive edilebilmesi için sırasıyla 10,000 ve 13,000 inhibitör molekül gereklidir (53,54). Beta-laktamaz inhibitörlerinin etkinliği beta-laktamazın çeşitine göre de değişebilir. Örneğin, sınıf-A enzimlerinden SHV-1, TEM-1'e göre sulbaktam ile inaktive olmaya daha dayanıklıdır. Karşılaştırmalı çalışmalarda, GSBL'lerinde dahil olduğu TEM ve SHV türevi enzimlerden TEM-1 ve SHV-1 için yarılanma

inhibisyon konsantrasyonu (IC50) klavulanat için sulbaktama göre 60 ve 580 kez daha düşük olarak saptanmıştır (55).

2.3.3. Direnç Mekanizması

Sulbaktam *A. bauamannii*'ye karşı hem in-vitro hem de klinik etkinliği olan bir beta-laktam inhibitörüdür. Ancak hafif *A. bauamannii* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceğini savunan in-vitro ve klinik çalışmalar (64) bulunsa da tek başına klinik kulanımı tedavi protokollerinde yer almamaktadır. Bu nedenle sulbaktama karşı direnç gelişimi konusunda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

2.3.4. İn-vitro Etki Spektrumu

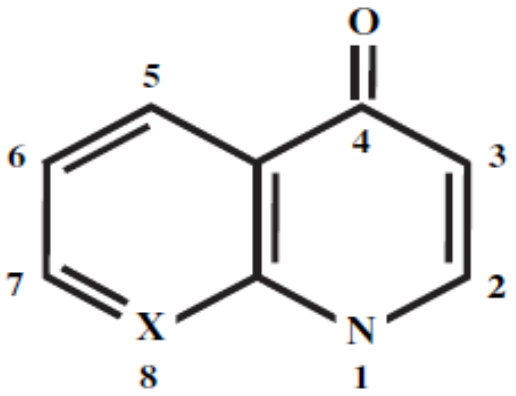
Genellikle beta-laktam inhibitörleri bakteriyal PBP'leri inaktive edemese de sulbaktamın *Bacteroides* türleri, *Acinetobacter* türleri, ve *N. gonorrhoeae* ye, klavulanatın *H. influenzae ve N. gonorrhoeae*; ve tazobaktamın *Borrelia burgdorferi* ye karşı doğal antimikrobiyal aktiviteleri vardır (13,48,56-61). Sulbaktam acinetobacter türlerinin nötropenik farelerde sebep olduğu sistemik infeksiyonların ve pnömoninin tedavisinde in-vivo aktivite gösterir (62). Yapılan bir in-vivo çalışmada, deneysel olarak oluşturulmuş *A. baumanii*'nin etken olduğu bir pnömoni infeksiyonunun sulbaktam ile tedavisinde olumlu cevap alınmıştır (63). Bu konuda Corbella ve arkadaşları (64) tarafından yapılan ve 42 hastayı kapsayan klinik bir çalışmada sulbaktamın çoklu dirençli olmayan *A. baumanii*'ye bağlı gelişen ve hayati tehlike oluşturmayan infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olduğunu ortaya koymuştur.

2.4. Levofloksasin

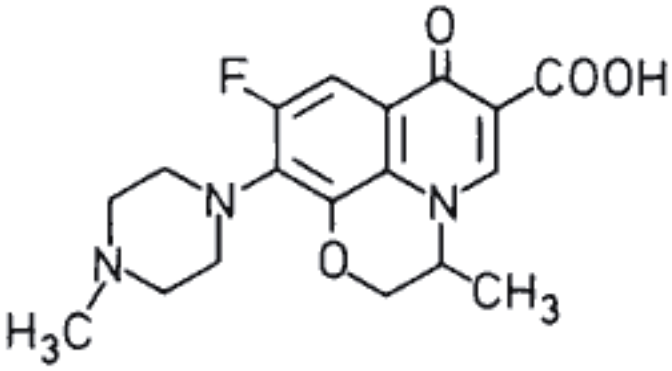
2.4.1. Yapı-aktivite ilişkisi

1960'lı yıllardan beri klinik kullanımda olan kinolonlar diğer antimikrobiyallerden farklı olarak canlı bir mikroorganizmadan elde edilmeyip kimyasal sentez yoluyla elde edilen kemoterapötik maddelerdir. Bu grubun ilk

üyesi olan nalidiksik asit malaria tedavisinde kullanılan bir ajan olan klorokinin saflaştırılması sırasında elde edilen bir ara üründür. Nalidiksik asit sadece gram negatif aerobik basillere etkili bir bileşik olup idrarda yüksek yoğunluklara ulaşabilir. Klinik kullanımı sadece üriner sistem infeksiyonları ile kısıtlı olan nalidiksik asitin kimyasal yapısında yapılan bazı modifikasyonlar sonucu yeni kinolonlar elde edilmiştir. Kinolonların temel yapısı, 1. pozisyondaki nitrojen, 3. pozisyondaki karboksil grubu ve 4. pozisyondaki karbona çift bağla bağlanmış oksijenin bulunduğu ikili halkadan oluşmaktadır (Şekil 2.3. A, 2.3. B). 1. pozisyon molekülün aktivitesini, farmakokinetiğin ve teofilin ile etkileşimini, 2., 3., ve 4. pozisyonlar ise bakteriyal enzimlere karşı ilgisini belirler. Ayrıca 3. ve 4. pozisyonlar metal kelatlarla ilişkili olarak ikili ve üçlü katyon etkileşimleri yaparlar. 5. pozisyonda metoksi yan zincirinin varlığı gram pozitif etkiyi ve fototoksisiteyi arttırmaktadır. 1970'lerde kinolon molekülünün C-6 pozisyonuna bir flor atomunun eklenmesiyle ilacın hücre içine girişi sağlanarak gram negatif bakterilere karşı aktivitesi arttırılmış ve ilk florokinolon olan norfloksasin elde edilmiştir. Norfloksasin 1986 yılında klinik kullanıma girmiştir. 7. pozisyon 1. gibi molekülün aktivitesini, farmakokinetiğin ve teofilin ile etkileşimini etkilerken gama amino bütirik asit (GABA)'e bağlanma merkezi sinir sistemi toksisitesine neden olmaktadır. Daha sonraları kinolonların yapısına piperazinil, metil piperazinil, dimetil piperazinil, pirolidinil, metoksi grubu gibi çeşitli eklemeler yapılarak yeni florokinolonlar türetilmiş ve etki spektrumu genişletilmiştir (65,66). Örneğin 7. pozisyona bir piperazinin eklenmesi *P. aeruginosa*'ya karşı aktiviteyi arttırırken bir pirolidon halkası ise gram pozitif aktiviteyi arttırmaktadır. 8. pozisyonda bir halojen varlığı ilaç yarı ömrünü ve absorbsiyonunu, anaerobik etkiyi ve fototoksisiteyi arttırmaktadır. Ayrıca 8. pozisyondaki metoksi grubu pnömokokkal aktivitenin artışına en fazla neden olan yapı olmakla birlikte fototoksisitede artışa neden olmamaktadır (67).



Şekil 2-3: A. Kinolon çekirdek yapısı



Şekil 2-3: B. Levofloksasinin kimyasal yapısı

Geliştirilen bu florokinolonlar nalidiksik asite göre daha geniş etki alanı, daha iyi in-vitro etkinlik ve daha iyi farmakokinetik özellikleri ile çok değişik infeksiyonların tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılmaya başlanmışlardır (68). Kinolonların geliştirilmesi sürecinde her kuşağın ortak özelliklerine göre yapılan sınıflandırmaya göre; birinci kuşak florokinolonlar aerobik gram negatif bakterilere karşı aktiviteye sahipken gram pozitif bakterilere ve anaeroplara karşı zayıf bir aktiviteye sahiplerdir. İkinci kuşak florokinolonlar gram pozitif bakterilere karşı artmış etkinliğe sahiptirler. Levofloksasinin de dahil olduğu üçüncü kuşak gram pozitif bakterilere özellikle pnömokoklara ve kombinasyon halinde anaeroplara karşı kuvvetli etkinlik göstermektedirler.

2.4.2. Etki Mekanizması

Florokinolonlar antimikrobiyal etkilerini bakteriyal hücre replikasyonu, transkripsiyonu ve DNA onarımınında görev yapan iki enzim olan DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV'a etki ederek gösterirler. Bu enzimler bakteri hücresinin boyundan daha büyük olan kromozomal DNA'nın hücre içine paketlenmesini sağlamaktadır. Her ikisi de tip II topoizomerazların üyesi olan bu enzimler yapısal olarak birbirine benzeyen, iki alt birimin tekrarından oluşan tetramerik proteinlerdir. DNA giraz enzimi *gyrA* ve *gyrB* genleri tarafından kodlanan iki A ve iki B alt birimlerden oluşurken topoizomeraz IV ise bunların homologu olan *Par* C ve *Par* E alt ünitelerinden oluşmuştur. Kinolonlar her iki proteine de bağlanmalarına rağmen gram pozitif ve gram negatif bakterilerde öncelikli hedefleri birbirinden farklıdır. *E. coli*'de DNA giraz, *S. aureus*'da ise topoizomeraz IV birincil hedeftir (66). Tip II topoizomerazlar bir DNA segmentinin her iki ipliğini keserek aradan bir başka DNA segmentini geçiren ve daha sonra kesiği onaran enzimlerdir. Kinolonlar DNA girazın A alt birimine bağlanarak enzime ait olan kesme ve tekrar bağlanma reaksiyonunu seçici bir şekilde inhibe etmektedirler. DNA giraz enzimi intraselüler DNA'da bulunan negatif süpersarmal kıvrımların oluşumundan sorumlu olduğu gibi DNA replikasyon çatalının başlaması ve ilerlemesi için de gereklidir. Kinolonlar replikatif DNA sentezini hızla durdurarak replikasyon çatalının ilerlemesini engellemektedirler. DNA giraz enzimi ayrıca belirli operonların transkripsiyonunda, DNA'nın tamirinde ve rekombinasyonda rol oynamaktadır. Tüm bu aktiviteler kinolonlarca antagonize edilmektedir (66,69,78). Topoizomeraz IV ise replikasyon esnasında iki yüzük gibi birbirine geçmiş yeni DNA ipliklerinin birbirinden ayrılmasını ve hücre bölünmesi sırasında yavru hücrelere eşit olarak dağılmasını sağlar (66).

Kinolonlar enzim-DNA kompleksine bağlanarak topoizomerizasyonu engeller ve replikasyon çatalı RNA polimeraz ve DNA helikazın önünde fiziksel bir bariyer oluşmasına neden olurlar. Replikasyon çatalının enzim-DNA-kinolon kompleksi ile bloke olması hücre ölümüne neden olur. Kinolonların DNA girazın kendisinden ziyade DNA üzerinde oluşturduğu özgül bölgelere bağlandıkları ileri sürülmektedir. Kinolonlar DNA veya saflaştırılmış DNA giraza çok düşük oranda bağlanırken, ATP varlığında oluşturulan DNA-DNA giraz komplekslerine yüksek

oranda bağlanmakta ve ATP varlığında DNA'nın DNA giraz üzerinde yoğun bir şekilde katlanarak göstermiş olduğu yapısal değişimi bloke etmektedirler (69).

Kinolonlar düşük konsantrasyonda DNA giraz sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirken, yüksek konsantrasyonda protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki göstermektedirler (66). Rifampin ve kloramfenikolün kinolonların DNA sentezini inhibe edici etkilerini değiştirmeden bakterisidal aktivitelerini azaltmaları, kinolonların bakterileri öldürebilmek için DNA sentezi inhibisyonunun yanı sıra yeni RNA ve protein sentezine gereksinim duyduklarını göstermektedir. Kinolonların bakterisidal aktivitelerine katkıda bulunan bir diğer özellikleri, bakteriyel SOS (*RecA*) DNA tamir sisteminin potansiyel uyarıcıları olmalarıdır. Bunun sonucunda bakteri hücresinde filamantasyon, vakuol oluşumu ve hücre lizisinde artış görülmektedir (69).

2.4.3. Direnç Gelişmesi

Kinolon grubu antibiyotiklere direnç diğer antibiyotiklerde olduğu gibi doğal ya da sonradan kazanılmış olabilmektedir. Gram negatif bakterilerde doğal olarak bulunan ve enerjiye bağımlı olarak çalışan geri atım pompaları kinolonlar, beta-laktamlar, aminoglikozitler, deterjanlar, boyalar gibi birbirinden yapısal olarak çok farklı antimikrobiyalleri hücre dışına atabilmektedir. Ayrıca porinlerin sayısı düşürülerek hücre içine alımın azaltılması da kinolon direncine katkıda bulunmaktadır. (66,70-72).

Plazmit aracılı kinolon direncinin varlığı ilk kez 1998 yılında Martinez-Martinez ve ark. (73) tarafından 1994 yılında izole edilen siprofloksasine dirençli *K. pneumoniae* suşunda gösterilmiştir. Kinololara dirençte yeni bir dönem açan bu çalışmada söz konusu suşta saptanan pMG252 plazmidinin kinolonlara, beta-laktamlara, aminoglikozitlere, sülfonamidlere, trimetoprim ve kloramfenikole direnç genlerini taşıdığı görülmüştür. Benzer plazmit aynı zamanda ve aynı kurumda izole edilen başka bir *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşunda da saptanmıştır. Yapılan araştırmalarla bu plazmitlerin konjugasyon yolu ile *E. coli, C. freundii, Salmonella enterica* serovar Typhimurium ve *P. aeruginosa* gibi farklı cins ve türden suşlara aktarılabildiği gösterilmiştir. Transkonjugatlarda nalidiksik asit, norfloksasin, siprofloksasin, klinafloksasin, levofloksasin,

pefloksasin, trovafloksasin için MİK'lerin 4-16 kat arttığı saptanmıştır. pMG252 plazmidinin klonlanması sonucu, 218 aminoasitten oluşan tekrarlayan pentapeptit ailesine ait bir proteini kodlayan ve *qnr (qnrA1)* ismi verilen gen bölgesinin plazmit aracılı kinolon direncine neden olduğu belirlenmiştir. İn-vitro çalışmalarla saflaştırılmış qnr proteininin *E. coli* DNA girazını siprofloksasinin inhibisyonundan koruduğu gösterilmiştir. Qnr proteini tek başına düşük düzey kinolon direncine neden olmasına rağmen, kromozomal farklı mekanizmaların birlikteliği ile yüksek düzey kinolon direncine yol açabilmektedir (65,73,74). Daha sonraki yıllarda *qnr* geni, yeni varyantlarının bulunması ile (*qnr, qnrA, qnrA1* gibi) tekrar isimlendirilmiştir. *qnr* genleri, SHV, CTX-M, FOX, KPC, VEB, OXA, DHA gibi birçok farklı tipte beta-laktamazla birlikte bulunmaları yanında, *aadA1, aadA2, dfrA1, dfrA12, cmlA1, catB2, aac(6')-Ib-cr, sulI* gibi birçok farklı antimikrobiyal direnç geni ile de ilişkilendirilmiştir (75).

2006 yılında farklı bir direnç geni olan *aac(6')-Ib-cr* geni keşfedilmiştir. *aac(6')-Ib* geni kanamisin, tobramisin ve amikasin direncine neden olan bir aminoglikozit asetiltransferazı kodlar. Bu genin bir varyantı olan *aac(6')-Ib-cr* geni ise norfloksasin ve siprofloksasin gibi bazı kinolonların enzimatik inaktivasyonuna ve sonuçta duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır (76).

Diğer plazmit aracılı kinolon direncine neden olan *qepA* (quinolon efflux pump) geni ise 2007 yılında Japonya ve Belçika'da *E. coli* suşlarında gösterilmiştir. *qepA* geni 14 transmembran geri atım pompalarının MF (major facilitator) ailesiyle ilişkili olan 511 aminoasitlik bir proteini kodlayarak norfloksasin ve siprofloksasin gibi hidrofilik kinolonların hücre dışına pompalanmasına neden olmakta, böylece bu antibiyotiklerin MİK'lerini arttırmaktadır (75, 77). Bundan bir yıl kadar sonra Fransa'dan *qepA*'nın bir varyantı olan *qepA2*'nin varlığı bildirilmiştir (78).

2.4.4. İn-vitro Etki Spektrumu

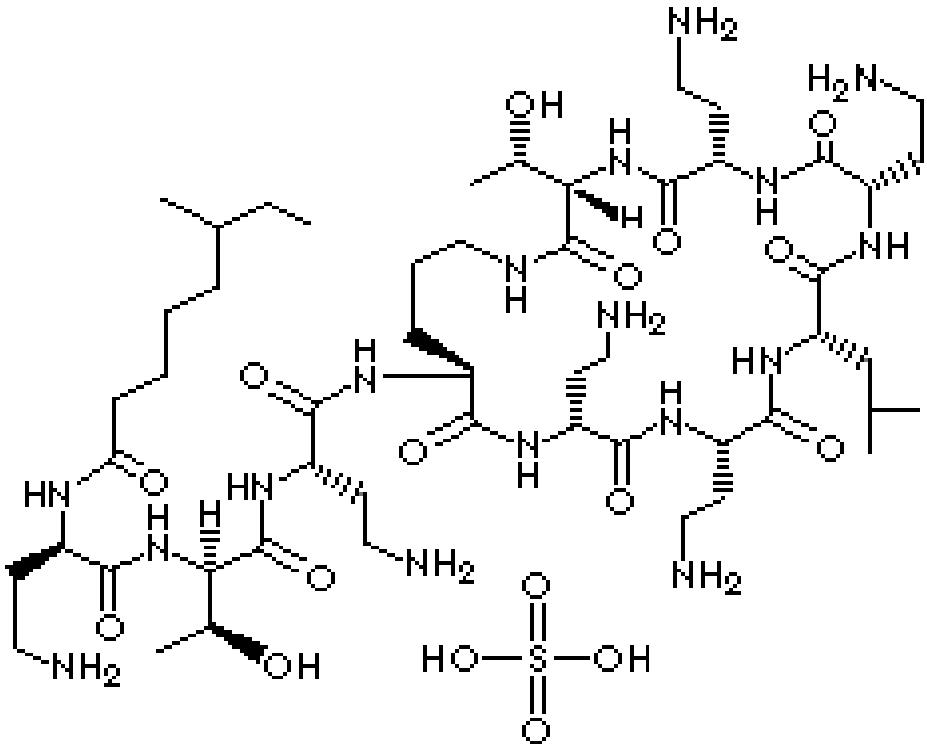
Levofloksasin, *S. aureus (metisiline duyarlı), S. epidermidis S. saprophyticus, Streptococcus agalactiae, S. pneumoniae, S. pyogenes*, Viridans streptokoklar, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis, Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococus faecalis, Listeria monocytogenes* dahil olmak üzere

pek çok gram pozitif bakteriye güçlü aktivite göstermektedir. Gram negatif bakterilerden *E coli, Salmonella spp, K. oxytoca, K. pneumoniae, Moraxella catarrhalis*, *M. morganii, P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, S. marcescens, C. freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *Gardnerella vaginalis, A. baumannii Haemophilus ducreyi, H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Helicobacter pylori, P. aeruginosa*'ya kuvvetli antimikrobik etki göstermektedir, Anaerob bakterilerden *B. fragilis, Bifidobacterium spp, C. perfringens, Fusobacterium spp, Peptostreptococcus, Propionibacterium spp, Veillonella spp* karşı iyi aktivite göstermektedir. Atipik bakterilerden *C. pneumoniae, Chlamida psittaci, Chlamida trachomatis, Legionella pneumophila, M. hominis, M. pneumoniae, Rickettsia spp, U. urealyticum*'da levofloksasinin etki spektrumda yer almaktadır (79). Bunlarla birlikte *Mycobacterium tuberculosis, M. Leprae*'ya karşı da etkili olduğu ortaya koyulmuştur.

2.4.Kolistin

2.4.5. Yapı-Aktivite İlişkisi

Siklik katyonik peptidler olan polimiksinler, ilk kez 1947 yılında, sporlu bir toprak bakterisi olan *Bacillus polymyxa*'dan izole edilmiştir. *Bacillus polymyxa* var *colistinus*'dan elde edilen bir polimiksin E türevi olan kolistin ise Koyama (80) tarafından 1949 yılında Japonya'da elde edilmiştir. Ancak sahip olduğu toksisite ve dar etki spektrumu kullanımının sınırlı kalmasına neden olmuştur. Günümüzde kolistinin yan etkisi daha az olan 2 ticari formu mevcuttur. Bu formlardan kolistin metan sulfonat, kolistin sülfata göre daha az toksik (81,82) olmasına rağmen biyolojik sıvılar gibi sulu çözeltilerde hidrolize olarak kolistin sülfata dönüşen, kolistinin ön ilacıdır. Aynı zamanda antibakteriyal aktivitesinin kolistin sülfata göre 3-4 kat daha düşük olması (83-85) çalışmamızda kolistinin sülfat tuzunun kullanılmasına neden olmuştur (Şekil 2.4).



Şekil 2-4: Kolistinin kimyasal yapısı

2.4.6. Etki Mekanizması

Polimiksinler katyonik deterjanlara benzer şekilde, hücre membranının lipid içeren kısımlarını etkileyen hızlı bakterisidal antibiyotiklerdir. Katyonik bir peptid olan kolistin ile gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki anyonik lipopolisakkarid molekülleri elekrostatik ilişkiye girerler ve hücre membranında düzensizliğe yol açarlar (81,82,86). Polimiksinler hücre zarındaki geçirgenliği arttırır, hücre içeriğinin sızmasına sebep olur ve daha sonra hücrenin ölümüne neden olurlar (82). Kolistin lipopolisakkarid (LPS) moleküllerini stabil halde tutan magnezyum ve kalsiyumun iyonlarının yerini değiştirerek dış membranda bozulmaya neden olarak permeabilitenin bozulmasına ve bakterinin ölümüne neden olur. Kolistinin antibakteriyel etkisine ek olarak LPS'yi nötralize ederek antiendotoksin aktivitesi de göstermektedir (81). Endotoksinlere tutunmaları sonucu, gram negatif bakterilerde bulunan LPS molekülünün bir bölümü olan lipid A ve LPS nötralize olur. Bununla beraber, septik şokun önlenmesindeki asıl mekanizma henüz anlaşılamamıştır. Plazma endotoksinlerinin hızla LPS-

tutunma proteinleri ile kuşatıldığı ve kompleksin çabucak hücre yüzeyi CD14'ü kuşattığı düşünülmektedir (82).

2.4.7. Direnç Mekanizması

Gram negatif bakterilerde mutasyon ya da adaptasyon yolu ile bu antibiyotiğe karşı direnç gelişebilmektedir (81). Bu mekanizmalar; *A. baumannii*'de ortam şartlarına duyarlı iki kompartımanlı bir sinyal sistemi olan PmrAB sistemi ile LPS tabakasının Lipit A yapısının değiştirilmesi ile hücre zarının Mg^{+2} ve Ca^{+2} içeriklerine bağlı dış zar net negatif yükünün azalması (i), antibiyotiğin proteolitik olarak yıkımı (ii) ve geniş spektrumlu dışa atım pompalarının varlığı (iii) olarak sıralanabilir (87). Ayrıca kolistine heteroresistans gösteren Acinetobakter izolatlarıda rapor edilmiştir (82). Bakteriler polimiksin B ye geliştirdikleri direnç mekanizması vasıtasıyla kolistine çapraz direnç de geliştirebilirler.

Kolistinin öldürme sürecinin bakterinin metabolik aktivitesinden bağımsız olması belki de bu antibiyotiğe karşı diğerlerine oranla direncin daha yavaş gelişmesine neden olmaktadır. Örneğin, kolistin direnci tobramisin direncine göre daha yavaş gelişmektedir. Bir diğer önemli etken polimiksinlerin bakterisidal etkilerini çok hızlı oluşturmalarıdır. Yine kolistin dirençli *A. baumannii* suşlarının ortaya çıkışında en önemli risk faktörü olarak önceden kolistin kullanımı tanımlanmıştır (88).

2.4.8. İn-vitro Etki Spektrumu

Gram negatif bakteriler, özellikle *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* üzerine etkili bir polimiksin antibiyotik (89) olan kolistin parenteral bakterisidal aktiviteye sahiptir. Özellikle *E. aerogenes, E. coli, K. pneumoniae ve P. aeruginosa*, *Aerobacter, Salmonella, Heamophilus, ve Shigella, Acinetobacter* türleri, *Citrobacter* türleri, *Yersinia pseudotuberculosis, M. morganii* türleri üzerine etkilidir, fakat gram pozitif organizmalara veya *Proteus* türleri üzerine etkili değildir (81,90,91). *Stenotrophomonas maltophila* polimiksinlere duyarlı ise de bazı suşlar dirençli olabilir. Tüm gram pozitif bakteriler polimiksinlere dirençlidir (81,86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bakteri Suşları

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi'nin çeşitli kliniklerinden bakteriyolojik inceleme için Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın rutin laboratuarlarına kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* suşları kullanılmıştır. Bu suşların tanıları biyokimyasal yöntemler ve API 20 E (BioMerieux) kullanılarak yapılmıştır. Deney koşullarının standardizasyonu için *A. baumannii* ATCC 19606 standart suşu kullanılmıştır.

3.2. Besiyerleri

3.2.1. Triptik Soya Agar (Difco)

Toz haldeki triptik soya agardan (Difco) 40 g tartılıp, 1000 ml damıtık suda çözündürüldükten sonra tüplere 15 ml olacak şekilde dağıtılmış, ardından otoklavda 121^0C'de 15 dakika steril edilmiştir. Otoklavdan çıkartıldıktan sonra, 15 ml triptik soya agar besiyeri içeren tüpler kullanılacağı zaman eritilerek Petri kutularına dökülmüştür.

3.2.2. Mueller Hinton Buyyonu (Difco)

Toz haldeki Mueller Hinton buyyonundan 21 gr tartılıp, 1000 ml damıtık suda çözündürüldükten sonra, Erlen Meyer şişelerine 200 ml olacak şekilde dağıtılmış ve otoklavda 121˚C'de 15 dakika steril edilmiştir.

Hazırlanan bu besiyerine iki değerli katyonlar olan kalsiyum ve magnezyum tuzlarının damıtık sudaki çözeltileri ilave edilmiştir. Bunun için $MgCl_2.6H_2O$ ve $CaCl_2.2H_2O$'nun 10 mg/ml'lik çözeltileri hazırlanmış ve membran filtreden (Sartorius 0.2 µm) geçirilerek steril edilmiştir. Mueller Hinton buyyonuna magnezyum iyonu içeren çözeltiden 25 mg/L, kalsiyum iyonu içeren çözeltilerden ise 50 mg/L olacak şekilde ilave edilerek katyon ilaveli Mueller Hinton buyyonu hazılanmıştır.

3.3. Antibiyotikler ve Çözeltiler

Deneyde kullanılan antibiyotikler tigesiklin Wyeth İlaç A.Ş. (aktivitesi 986 µg/mg), sulbaktam Mustafa Nevzat İlaç A.Ş. (aktivitesi 989 µg/mg), levofloksasin Fako İlaç A.Ş. (aktvitesi 99.90 µg/mg) ve kolistin Sanofi Dif İlaç A.Ş. (aktivitesi 1108 µg/mg), tarafından temin edilmiştir.

Antibiyotiklerin stok çözeltilerini hazırlamak için aşağıdaki formülden yararlanılmıştır.

$$\text{Tartılan antibiyotik miktarı (mg)} = \frac{\text{Çözücünün hacmi (ml)} \times \text{İstenen konsantrasyon (µg/ml)}}{\text{Antibiyotiğin aktivitesi (µg/ml)}}$$

Antibiyotiklerin her birinden uygun miktarlarda hassas terazide (Sartorious, CP224S) tartılmış, yeterli miktarda uygun çözücüde çözündürüldükten sonra, steril seyrelticisi ile stok çözeltileri hazırlanmıştır. Levofloksasinin ½'si steril damıtık su ile karıştırıldıktan sonra 7 damla NaOH damlatılarak çözünmesi sağlanmıştır ve geri kalan kısmı tekrardan steril damıtık su ile tamamlanmıştır. Levofloksasinin 512 mg/L'lik stok çözeltisi daha sonra deneylerde kullanılmak üzere -70˚C'de saklanmıştır. Antibiyotiklerin hazırlanan 256 mg/L'lik ve 128 mg/L'lik stok çözeltilerinden sulbaktam ve kolistin içerenler deneylerde kullanılmak üzere -70˚C'de saklanmıştır. Tigesiklinin her deney öncesinde 128 mg/L'lik stok çözeltisi taze olarak hazırlanmıştır.

3.4. İnokulumun Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak *A. baumannii* suşlarının -70˚C'de saklanan kültürlerinden Petri kutusundaki triptik soya agar besiyerine azaltma yöntemi ile ekimleri yapılmış; 37˚C'lik etüvde bir gece inkübe edildikten sonra oluşan birbirine benzeyen 3 - 4 koloniden içinde 5 ml Mueller Hinton buyyonu bulunan tüplerde bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır. Ekim yapılan bu tüplerdeki

bakteri süspansiyonlarının spektrofotometrede (Hitachi, U-1800) 600 nm'de 0.170 absorbsiyon veren, 10^8 kob/ml'lik süspansiyonları elde edilmiştir. Daha sonra hazırlanan bu bakteri süspansiyonları mikrodilüsyon deneylerinde kullanılmak üzere hazırlanışı 3.2.2.'de bildirilen Mueller Hinton buyyonunda seyreltilerek inokulumlar hazırlanmıştır. Bunun için 10^8 kob/ml'lik bakteri süspansiyonundan 3.6.2. kısmında bildirilen 10^6 kob/ml'lik inokulumunun hazırlanabilmesi için 1/100 oranında seyreltmeler hazırlanmıştır. Uygulanışı 3.7. kısmında bildirilen ASE'nin saptanmasında kullanılan 10^7 kob/ml'lik inokulumlar ise, 10^8 kob/ml'lik bakteri süspansiyonlarının 1/10 oranında seyreltilmesiyle elde edilmiştir.

Hazırlanan inokulumlardaki bakteri sayısını saptamak amacıyla steril fizyolojik tuzlu suda 10^{-3} ve 10^{-4} oranında seyreltmeler hazırlanmış ve hazırlanan her seyreltmeden 100'er μl alınarak Petri kutusundaki triptik soya agar besiyerinin tüm yüzeyine yayarak tatbik edilmiştir. Yüzeyi kuruyan Petri kutuları 37˚C'lik etüvde bir gece bekletildikten sonra, ertesi gün oluşan koloniler sayılmış, seyreltme faktörü dikkate alınarak inokulumun mililitresinde bulunan bakteri sayısı (kob/ml) saptanmıştır.

3.5. Diğer Malzemeler

Çalışmada MİK değerlerinin tayin edilmesinde, kolistin için polipropilenden yapılmış U tabanlı 96 kuyulu steril mikroplaklar ve polipropilen tüpler kullanılmıştır, diğer antibiyotikler için ise polistrenden yapılmış U tabanlı 96 kuyulu steril mikroplaklar kullanılmıştır. Besiyerlerinin, antibiyotik çözeltilerinin ve bakteri süspansiyonlarının mikroplağa tatbik edilmesinde 8 kanallı otomatik pipetör (Gilson, Pipetman), tek kanallı otomatik pipetör (Gilson, Pipetman) ve otoklavda 121˚C'de 15 dakika steril edilmiş pipetöre ait polipropilen uçlar kullanılmıştır. ASE süresinin tayini sırasında 37˚C'lik su banyosu kullanılmıştır.

3.6. Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun (MİK) Saptanması

3.6.1. Deney Koşullarının Standardizasyonu

Uygulanan yöntemin uluslararası standartlara uygunluğunun saptanması amacıyla *A. baumannii* ATCC 19606 suşu kullanılmıştır. Hazırlanışı 3.2.2 kısmında belirtilen katyon ilaveli Mueller Hinton buyyonunda, antibiyotiklerin 3.6.2 kısmında bildirildiği şekilde mikroplaklarda seri dilüsyonları yapılarak sulbaktam, levofloksasin ve kolistin için 64-0.06 mg/L arasındaki, tigesiklin için 16-0.015 mg/L arasındaki konsantrasyonları hazırlanmıştır. Daha sonra kuyulara hazırlanışı 3.4 kısmında belirtildiği şekilde hazırlanan *A. baumannii* suşlarının süspansiyonu ilave edilmiştir. Mikroplakların üzeri steril plastik kapak ile kapatılarak, 37˚C'de 18-20 saat inkübasyona bırakılmış, üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon (MİK) saptanmıştır. (92)

3.6.2. Çalışmada Kullanılan Antibiyotiklere Ait MİK Değerlerinin Saptanması

Çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi'nde hastalardan izole edilen 5 adet *A. baumannii* suşuna karşı tigesiklin, sulbaktam, levofloksasin ve kolistinin MİK değerleri araştırılmıştır.

Mikrodilüsyon yöntemi ile antibiyotiklerin MİK değerlerini saptamak için, mikroplağın 1 numaralı kolonu dışında kalan her kuyusuna hazırlanışı 3.2.2 kısmında belirtilen katyon ilaveli Mueller hinton buyyonundan 50'şer µl dağıtılmış, sonra 1 ve 2 numaralı kolonlara antibiyotiklerin katyon ilaveli Mueller hinton buyyonundaki son konsantrasyonunun 2 katı konsantrasyondaki çözeltilerinden 50'şer µl ilave edilerek 2-11 numaralı kuyular arasında bir seri dilüsyon yapılmıştır. Bundan sonra mikroplağın A sırasındaki 12 numaralı kuyusu dışında kalan tüm kuyularına, hazırlanışı 3.4 kısmında belirtilen bakteri süspansiyonundan 50'şer µl konularak, 1-11 numaralı kuyularda gereken antibiyotik konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. Bu konsantrasyonlar, tigesiklin için 16-0.015 mg/L, sulbaktam, levofloksasin ve kolistin için 64-0.06 mg/L arasında olacak şekilde hazırlanmıştır. A sırasının 12 numaralı kuyusu besiyerinin sterilite; mikroplaktaki diğer 12 numaralı kuyular ise denenen suşların üreme kontrolü için kullanılmıştır. Ekim yapılan mikroplağın üzeri steril bir kapakla kapatılıp, buharlaşmayı önlemek için bir naylon kılıf içine yerleştirildikten sonra

37˚C'de 18-20 saat inkübe edilmiştir. Ertesi gün üremenin görülmediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak kabul edilmiştir. Her suş için deneyler iki kez tekrarlanmıştır.

3.7. ASE'nin Saptanması

ASE'ye ait değerler canlı mikroorganizmaların sayımına dayanan standart yöntemle saptanmıştır. Bu amaçla "0" zamanda, önceden 37˚C'ye getirilmiş, içerisinde toplam 29 ml olmak üzere, hazırlanışı 3.2.2 kısmında bildirilen Mueller Hinton buyyonu ile antibiyotik içeren test tüplerine ve kontrol amacıyla sadece Mueller Hinton buyyonu içeren tüpe, hazırlanışı 3.4 kısmında belirtilen bakteri süspansiyonundan 1'er ml ilave edilmiştir. Bu şekilde her tüpte bakterinin 10^6 kob/ml'lik süspansiyonları elde edilmiştir.

Antibiyotik içeren tüplerdeki tigesiklinin, sulbaktamın, levofloksasinin ve kolistinin konsantrasyonları MİK'e eşit veya MİK'in 4 katı olacak şekilde hazırlanmıştır. Antibiyotiklerin kombinasyon halindeki etkilerini incelemek için ise tigesiklinin, sulbaktamın, levofloksasinin ve kolistinin MİK'e eşit ve MİK'in 4 katı olacak şekildeki farklı konsantrasyondaki kombinasyonları hazırlanmıştır. Bu süre sonunda antibiyotiği ortamdan hızla uzaklaştırmak amacıyla bakteri üç kez 5000 devirde yapılan santrifüj işlemi (Hettich, U16R) ile çöktürülüp fizyolojik tuzlu su ile yıkanmış, sonra antibiyotiksiz Mueller Hinton buyyonunda tekrar süspande edilmiştir. Aynı işlemler antibiyotik içermeyen kontrol tüpüne de uygulanmıştır.

Deney tüplerindeki bakteri sayısını tespit etmek amacıyla, "0" zamanda, santrifüj işleminin hemen öncesinde ve sonrasında, 1., 2., 3., 4., 5., 6. ve 24. saatlerde kontrol ve deney tüplerinden yeterli miktarlarda örnekler alınmış, alınan örneklerden steril fizyolojik tuzlu suda yeterli seyreltmeler yapıldıktan sonra Petri kutusundaki triptik soya agar besiyeri yüzeyine yayılmıştır. Besiyerinin yüzeyi kuruduktan sonra 37˚C'de 18-20 saat inkübe edilmiş ve ertesi gün üreyen koloniler sayılmıştır. Seyreltme oranları göz önünde bulundurularak alınan örneklerdeki bakteri miktarı kob/ml olarak tespit edilmiş ve bu değerlerin logaritmaları zamana (saat) karşı aritmetik kağıtta işaretlenmiştir. Elde edilen veriler,

$$ASE = T - K$$

formülüne uygulanarak ASE'nin süresi belirlenmiştir. Burada T değeri, antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı andaki canlı mikroorganizma sayısının 1 $\log_{10}$ artması (10 kat) için geçen süreyi verirken; K değeri, antibiyotikle temas etmemiş ancak aynı işlemlerden geçmiş kontrol kültüründeki mikroorganizma sayısının 1 $\log_{10}$ artması (10 kat) için geçen süreyi vermektedir. Her suş için deneyler iki kez tekrarlanmıştır.

3.8. İstatiksel Analiz

Çalışmada kullanılan 5 adet *A. baumannii* suşuna karşı tigesiklin, sulbaktam, levofloksasin ve kolistinin MİK'e eşit veya MİK'in 4 katı konsantrasyonlarda tek başlarına veya farklı kombinasyonlarda uygulanmaları sonucunda elde edilen ASE sürelerinin istatistiksel analizi ve elde edilen değerlerin karşılaştırılması için tek yönlü varyans analiz testi olan ANOVA ile birlikte Bonferroni'nin çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun Saptanmasına Ait Bulgular

4.1.1. Standart Suşa Ait Bulgular

Deney koşullarının standardizasyonu için *A. baumannii* ATCC 19606 suşuna karşı mikrodilüsyon yöntemiyle denenen antibiyotiklerin MİK değerlerinin Clinical and Laboratory Standards Institution (CLSI) tarafından önerilen sınırlar içerisinde kalması kriter olarak alınmıştır (92). Çalışma süresince yapılan deneylerde antibiyotiklerin standart suşa karşı saptanan MİK değerleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: **Antibiyotiklerin *A. baumannii* ATCC 19606 suşuna karşı saptanan MİK değerleri**

Antibiyotik	MİK (mg/L)
Tigesiklin	1
Kolistin	2
Sulbaktam	2
Levofloksasin	0,06

4.1.2. Klinik Örneklerden İzole Edilmiş *A. baumannii* Suşlarına Ait Bulgular

Deneyde kullanılan suşlar AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 suşlarına karşı tigesiklinin mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan MİK değerleri sırasıyla 0,12 mg/L, 0,25 mg/L, 0,12 mg/L, 0,25 mg/L, 0,06 mg/L olarak belirlenmiş ve bunlara ait sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Deneyde kullanılan suşlar AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 suşlarına karşı sulbaktamın mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan MİK değerleri sırasıyla 32 mg/L, 32 mg/L, 8 mg/L, 32 mg/L, 32 mg/L olarak belirlenmiş ve bunlara ait sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Deneyde kullanılan suşlar AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 suşlarına karşı levofloksasinin mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan MİK değerleri sırasıyla 0,25

mg/L, 2 mg/L, 0,12 mg/L, 4 mg/L, 0,50 mg/L olarak belirlenmiş ve bunlara ait sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Deneyde kullanılan suşlar AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 suşlarına karşı kolistinin mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan MİK değerleri sırasıyla 1 mg/L, 1 mg/L, 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1 mg/L olarak belirlenmiş ve bunlara ait sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2: Antibiyotiklerin klinik örneklerden izole edilmiş *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan MİK değerleri

Suşlar	Tigesiklin	Kolistin	Sulbaktam	Levofloksasin
AB-1	0,12	1	32	0,25
AB-2	0,25	1	32	2
AB-3	0,12	0,25	8	0,12
AB-4	0,25	0,50	32	4
AB-5	0,06	1	32	0,50

4.2. ASE'nin Saptanmasına Ait Bulgular

4.2.1. Standart Suşa Ait Bulgular

A. baumannii ATCC 19606 suşuna karşı MİK değerine eşit konsantrasyonda tigesiklin, sulbaktam, levofloksasin ve kolistin için sırasıyla 1,71 saat, -0,20 saat, 0,58 saat ve 1,78 saat, MİK değerinin 4 katı konsantrasyonda sırasıyla 1,54 saat, -0,15 saat, 0,83 saat ve 6,25 saat süreyle ASE saptanmıştır. Bunlara ait bulgular Tablo 4.3 'te gösterilmiştir.

MİK değerine eşit tigesiklin-sulbaktam, tigesiklin- levofloksasin ve tigesiklin-kolistin kombinasyonları için elde edilen değerler sırasıyla 1,33 saat, 1,53 saat ve 3,10 saat, MİK değerinin 4 katı konsantrasyondaki tigesiklin-sulbaktam, tigesiklin-levofloksasin ve tigesiklin-kolistin kombinasyonları için elde edilen değerler sırasıyla 1,59 saat, 1,28 saat ve 8,45 saat olarak ASE süreleri saptanmış olup, bu değerlere ait bulgular Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

A. baumannii ATCC 19606 suşuyla karşı elde edilen üreme eğrileri Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Antibiyotiklerin *A. baumannii* ATCC 19606 suşuna karşı saptanan ASE değerleri

	ASE (saat)	
	1 x MİK	**4 x MİK**
Tigesiklin	1,71	1,54
Kolistin	1,78	6,25
Sulbaktam	-0,20	-0,15
Levofloksasin	0,58	0,83

Tablo 4-4: Antibiyotiklerin kombinasyon halinde *A. baumannii* ATCC 19606 suşuna karşı saptanan ASE değerleri

	ASE (saat)	
Antibiyotikler	**1 x MİK**	**4 x MİK**
Tig+Kol	3,10	8,45
Tig+Sulb	1,33	1,59
Tig+Lev	1,53	1,28

4.2.2. Klinik Örneklerden İzole Edilmiş *A. baumannii* Suşlarına Ait Bulgular

4.2.2.1. Tigesiklinin ASE Süresine Ait Bulgular

Kan kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun tigesiklinin MİK değerine eşit ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonları ile 1 saat temas edilip, antibiyotik ortamdan santrifüj yöntemi ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ASE değerleri AB-1 no.'lu suş için sırasıyla 0,38 ve 0,25 saat, AB-2 no.'lu suş için sırasıyla 0,11 ve 0,46 saat, AB-3 no.'lu suş için sırasıyla 0,20 ve 1,20 saat, AB-4 no.'lu suş için sırasıyla 0,25 ve 1,16 saat, AB-5 no.'lu suş için sırasıyla 0,56 ve 1,40 saat olarak saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 no.'lu *A. baumannii* suşlarının tigesiklin ile 1 saat temas ettirildikten sonra oluşturdukları üreme eğrileri sırasıyla Şekil 4.3, 4.5, 4.7, 4.9 ve 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Tigesiklinin klinik örneklerden izole edilen *A. baumanni* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri

	ASE (saat)	
Suşlar	**1 x MİK**	**4 x MİK**
AB-1	0,38	0,25
AB-2	0,11	0,46
AB-3	0,20	1,20
AB-4	0,25	1,16
AB-5	0,56	1,40

4.2.2.2. Sulbaktamın ASE Süresine Ait Bulgular

Kan kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun sulbaktamın MİK değerine eşit ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonları ile 1 saat temas edilip, antibiyotik ortamdan santrifüj yöntemi ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ASE değerleri AB-1 no.'lu suş için sırasıyla 0,25 ve 0,45 saat, AB-2 no.'lu suş için sırasıyla -0,50 ve -0,05 saat, AB-3 no.'lu suş için sırasıyla -0,25 ve 0,51 saat, AB-4 no.'lu suş için sırasıyla 0,16 ve 0,63 saat, AB-5 no.'lu suş için sırasıyla 0,63 ve 1,03 saat olarak saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular Tablo 4.6'de gösterilmiştir.

AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 no.'lu *A. baumannii* suşlarının sulbaktam ile 1 saat temas ettirildikten sonra oluşturdukları üreme eğrileri sırasıyla Şekil 4.3, 4.5, 4.7, 4.9 ve 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4-6: Sulbaktamın klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri

	ASE (saat)	
Suşlar	**1 x MİK**	**4 x MİK**
AB-1	0,25	0,45
AB-2	-0,50	-0,05
AB-3	-0,25	0,51
AB-4	0,16	0,63
AB-5	0,63	1,03

4.2.2.3. Levofloksasinin ASE Süresine Ait Bulgular

Kan kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun levofloksasinin MİK değerine eşit ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonları ile 1 saat temas edilip, antibiyotik ortamdan santrifüj yöntemi ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ASE değerleri AB-1 no.'lu suş için sırasıyla 0,78 ve 1,93 saat, AB-2 no.'lu suş için sırasıyla 0,93 ve 1,63 saat, AB-3 no.'lu suş için sırasıyla 1,20 ve 0,58 saat, AB-4 no.'lu suş için sırasıyla 0,15 ve 1,53 saat, AB-5 no.'lu suş için sırasıyla 0,33 ve 1,20 saat olarak saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 no.'lu *A. baumannii* suşlarının levofloksasin ile 1 saat temas ettirildikten sonra oluşturdukları üreme eğrileri sırasıyla Şekil 4.3, 4.5, 4.7, 4.9 ve 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4-7: Levofloksasinin klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri

Suşlar	ASE (saat)	
	1 x MİK	4 x MİK
AB-1	0,78	1,93
AB-2	0,93	1,63
AB-3	1,20	0,58
AB-4	0,15	1,53
AB-5	0,33	1,20

4.2.2.4. Kolistinin ASE Süresine Ait Bulgular

Kan kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun kolistinin MİK değerine eşit ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonları ile 1 saat temas edilip, antibiyotik ortamdan santrifüj yöntemi ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ASE değerleri AB-1 no.'lu suş için sırasıyla 2,58 ve 7,70 saat, AB-2 no.'lu suş için sırasıyla 4,02 ve 5,38 saat, AB-3 no.'lu suş için sırasıyla 1,85 ve 2,93 saat, AB-4 no.'lu suş için sırasıyla 3,58 ve 7,60 saat, AB-5 no.'lu suş için sırasıyla 3,60 ve 7,80 saat olarak saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 no.'lu *A. baumannii* suşlarının kolistin ile 1 saat temas ettirildikten sonra oluşturdukları üreme eğrileri sırasıyla Şekil 4.3, 4.5, 4.7, 4.9 ve 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4-8: Kolistinin klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri

Suşlar	ASE (saat)	
	1 x MİK	4 x MİK
AB-1	2,58	7,70
AB-2	4,02	5,38
AB-3	1,85	2,93
AB-4	3,58	7,60
AB-5	3,60	7,80

4.2.2.5. Tigesiklin ve Sulbaktamın Kombinasyon Halinde Klinik Örneklerden İzole Edilmiş *A. baumannii* Suşlarına Karşı Saptanan ASE Değerleri

Kan kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun tigesiklinin MİK değerine eşit konsantrasyondaki çözeltilerinin sulbaktamın MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyondaki çözeltileriyle kombinasyon halinde 1 saat temas edilip, antibiyotiklerin santrifüj yöntemi ile ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ASE değerleri AB-1 no.'lu suş için sırasıyla 0,55 ve 0,35 saat, AB-2 no.'lu suş için sırasıyla -0,30 ve 0,08 saat, AB-3 no.'lu suş için sırasıyla 0,00 ve 1,10 saat, AB-4 no.'lu suş için sırasıyla -0,03 ve 0,55 saat, AB-5 no.'lu suş için sırasıyla 1,23 ve 1,88 saat olarak saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular Tablo 4.9'de gösterilmiştir.

AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 no.'lu *A. baumannii* suşlarının tigesiklinin ve sulbaktamın MİK değerine eşit ve tigesiklinin ve sulbaktamın MİK değerinin 4 katına eşit konsantrasyonları ile 1 saat temas ettirildikten sonra oluşturdukları üreme eğrileri sırasıyla Şekil 4.4, 4.6, 4.8, 4.10 ve 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4-9: Tigesiklin ve sulbaktamın kombinasyon halinde klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri

Suşlar	ASE (saat)	
	1 x MİK	4 x MİK
AB-1	0,55	0,35
AB-2	-0,30	0,08
AB-3	0,00	1,10
AB-4	0,03	0,55
AB-5	1,23	1,88

4.2.2.6. Tigesiklin ve Levofloksasinin Kombinasyon Kalinde Klinik Örneklerden İzole Edilmiş *A. baumannii* Suşlarına Karşı Saptanan ASE Değerleri

Kan kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun tigesiklinin MİK değerine eşit konsantrasyondaki çözeltilerinin levofloksasinin MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyondaki çözeltileriyle kombinasyon halinde 1 saat temas edilip, antibiyotiklerin santrifüj yöntemi ile ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ASE değerleri AB-1 no.'lu suş için sırasıyla -0,25 ve 0,93 saat, AB-2 no.'lu suş için sırasıyla -0,08 ve 1,55 saat, AB-3 no.'lu suş için sırasıyla 0,25 ve 1,18 saat, AB-4 no.'lu suş için sırasıyla 0,28 ve 1,55 saat, AB-5 no.'lu suş için sırasıyla 1,18 ve 1,35 saat olarak saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular Tablo 4.10'de gösterilmiştir.

AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5 no.'lu *A. baumannii* suşlarının tigesiklinin ve levofloksasinin MİK değerine eşit ve tigesiklinin ve levofloksasinin MİK değerinin 4 katına eşit konsantrasyonları ile 1 saat temas ettirildikten sonra oluşturdukları üreme eğrileri sırasıyla Şekil 4.4, 4.6, 4.8, 4.10 ve 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4-10: Tigesiklin ve levofloksasinin kombinasyon halinde klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri

Suşlar	ASE (saat)	
	1 x MİK	4 x MİK
AB-1	-0,25	0,93
AB-2	-0,08	1,55
AB-3	0,25	1,18
AB-4	0,28	1,55
AB-5	1,18	1,35

4.2.2.7. Tigesiklin ve Kolistinin Kombinasyon Halinde Klinik Örneklerden İzole Edilmiş *A. baumannii* Suşlarına Karşı Saptanan ASE Değerleri

Kan kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun tigesiklinin MİK değerine eşit konsantrasyondaki çözeltilerinin kolistinin MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyondaki çözeltileriyle kombinasyon halinde 1 saat temas edilip, antibiyotiklerin santrifüj yöntemi ile ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ASE değerleri AB-1 no.'lu suş için sırasıyla 2,25 ve 7,05 saat, AB-2 no.'lu suş için sırasıyla 4,03 ve 10,75 saat, AB-3 no.'lu suş için sırasıyla 2,48 ve 3,38 saat, AB-4 no.'lu suş için sırasıyla 7,40 ve 10 saat, AB-5 no.'lu suş için sırasıyla 3,50 ve 2,85 saat olarak saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

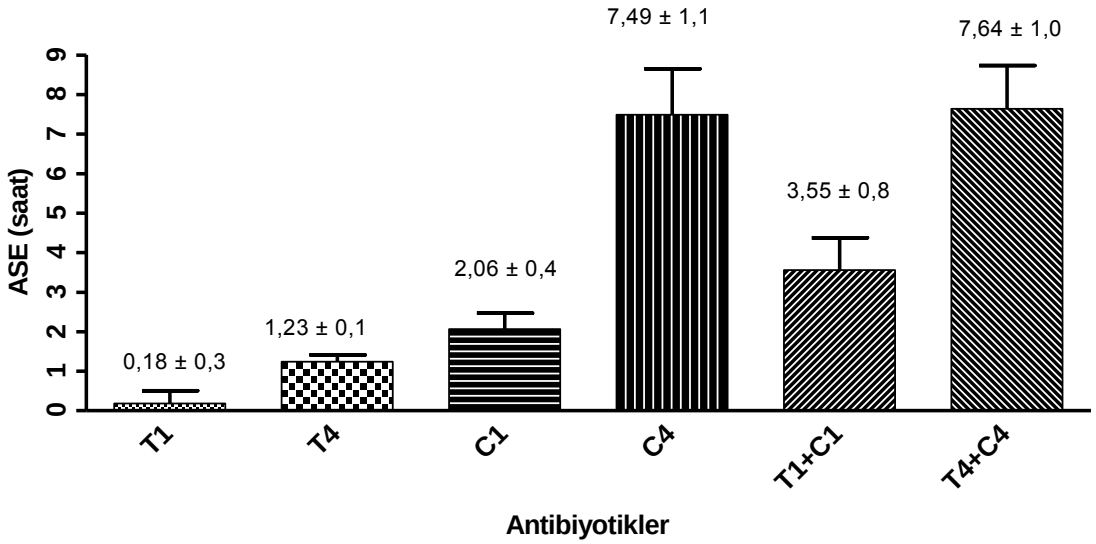
AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, Ab-5 no.'lu *A. baumannii* suşlarının tigesiklinin ve kolistinin MİK değerine eşit ve tigesiklinin ve kolistinin MİK değerinin 4 katına eşit konsantrasyonları ile 1 saat temas ettirildikten sonra oluşturdukları üreme eğrileri sırasıyla Şekil 4.4, 4.6, 4.8, 4.10 ve 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4-11: Tigesiklin ve kolistinin kombinasyon halinde klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı saptanan ASE değerleri

Suşlar	ASE (saat)	
	1 x MİK	4 x MİK
AB-1	2,25	7,05
AB-2	4,03	10,75
AB-3	2,48	3,38
AB-4	7,40	10
AB-5	3,50	2,85

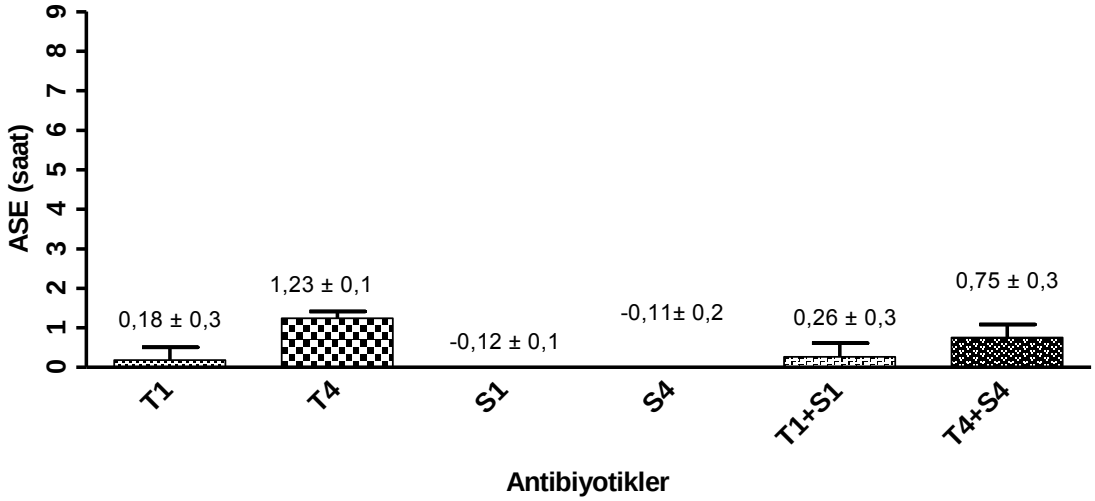
4.3. İstatistiksel Analize Ait Bulgular

ASE sürelerinin ortalama±standart hata değerleri tek yönlü varyans analiz testi olan ANOVA kullanılarak hesaplanmıştır ve sonuçlar Grafik 4.1, 4.2 ve 4.3'de gösterilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, istatistiksel açıdan anlamlı farkların tespit edildiği karşılaştırmalar Tablo 4.12, tablo 4.13 ve tablo 4.14'de gösterilmiştir.



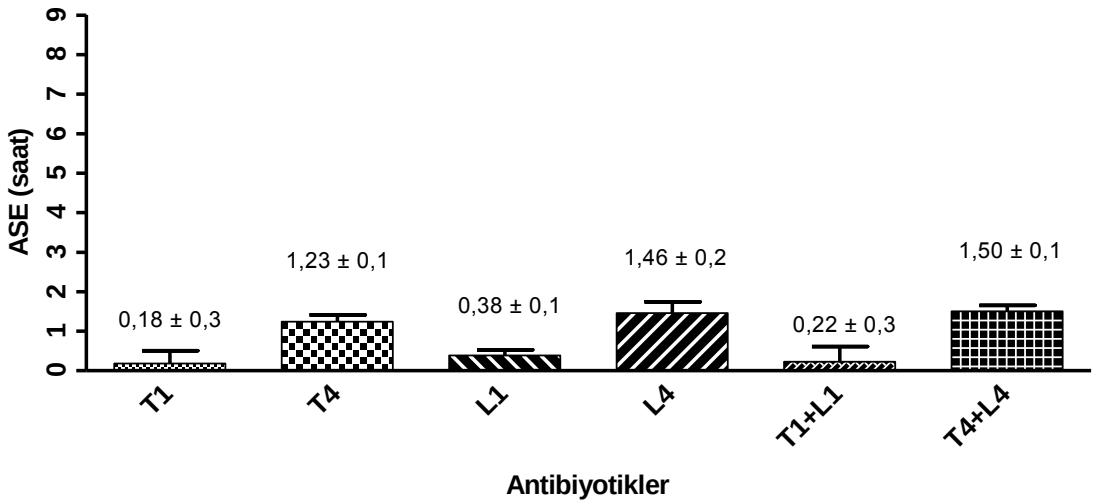
T1 : MİK'e eşit konsantrasyonda tigesiklin
T4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda tigesiklin
C1 : MİK'e eşit konsantrasyonda kolistin
C4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda kolistin

Grafik 4-1: Tigesiklinin tek başına ve kolistin ile kombinasyon halinde çalışmada kullanılan beş *A. baumannii* suşuna karşı saptanan ASE değerleri (ortalama ± standart hata).



T1 : MİK'e eşit konsantrasyonda tigesiklin
T4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda tigesiklin
S1 : MİK'e eşit konsantrasyonda sulbaktam
S4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda sulbaktam

Grafik 4-2: Tigesiklinin tek başına ve sulbaktam ile kombinasyon halinde çalışmada kullanılan beş *A. baumannii* suşuna karşı saptanan ASE değerleri (ortalama ± standart hata).



T1 : MİK'e eşit konsantrasyonda tigesiklin
T4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda tigesiklin
L1 : MİK'e eşit konsantrasyonda levofloksasin
L4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda levofloksasin

Grafik 4-3: Tigesiklinin tek başına ve levofloksasin ile kombinasyon halinde çalışmada kullanılan beş *A. baumannii* suşuna karşı saptanan ASE değerleri (ortalama ± standart hata).

Tablo 4-12: Çalışmada tek başına kullanılan antibiyotiklere ait istatistiksel değerlendirme

	T1	T4	C1	C4	S1	S4	L1	L4
T1				***				
T4				***				
C1				***				
C4	***	***	***		***	***	***	***
S1				***				
S4				***				
L1				***				
L4				***				

* : P< 0.05
** : P< 0.01
*** : P< 0.001
T1 : MİK konsantrasyonda tigesiklin
T4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda tigesiklin
C1 : MİK konsantrasyonda kolistin
C4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda kolistin
S1 : MİK konsantrasyonda sulbaktam
S4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda sulbaktam
L1 : MİK konsantrasyonda levofloksasin
L4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda levofloksasin

Tablo 4-13: Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin kombinasyonlarına ait istatistiksel değerlendirme

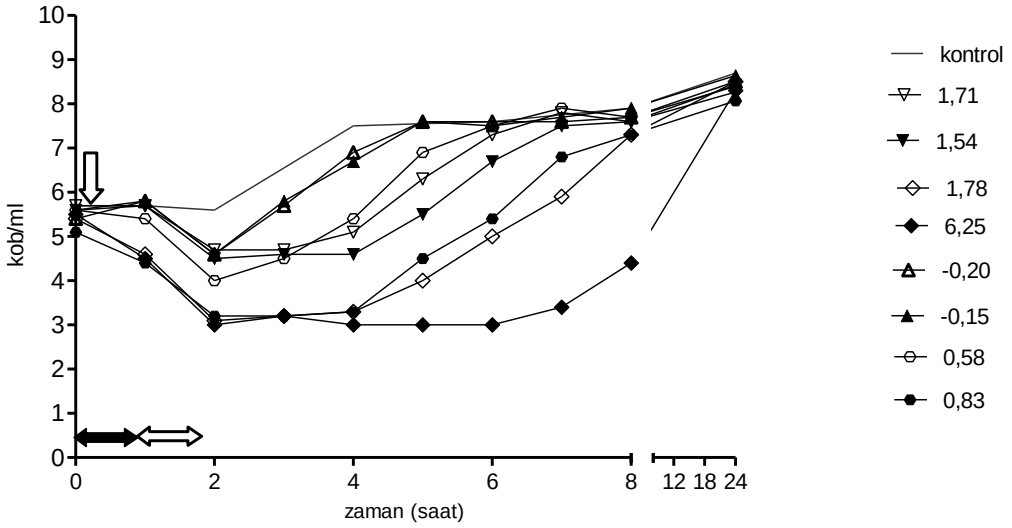
	T1+C1	T4+C4	T1+S1	T4+S4	T1+L1	T4+L4
T1+C1		***	**	*	**	
T4+C4	***		***	***	***	***
T1+S1	**	***				
T4+S4	*	***				
T1+L1	**	***				
T4+L4		***				

* : P< 0.05
** : P< 0.01
*** : P< 0.001
T1 : MİK konsantrasyonda tigesiklin
T4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda tigesiklin
C1 : MİK konsantrasyonda kolistin
C4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda kolistin
S1 : MİK konsantrasyonda sulbaktam
S4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda sulbaktam
L1 : MİK konsantrasyonda levofloksasin
L4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda levofloksasin

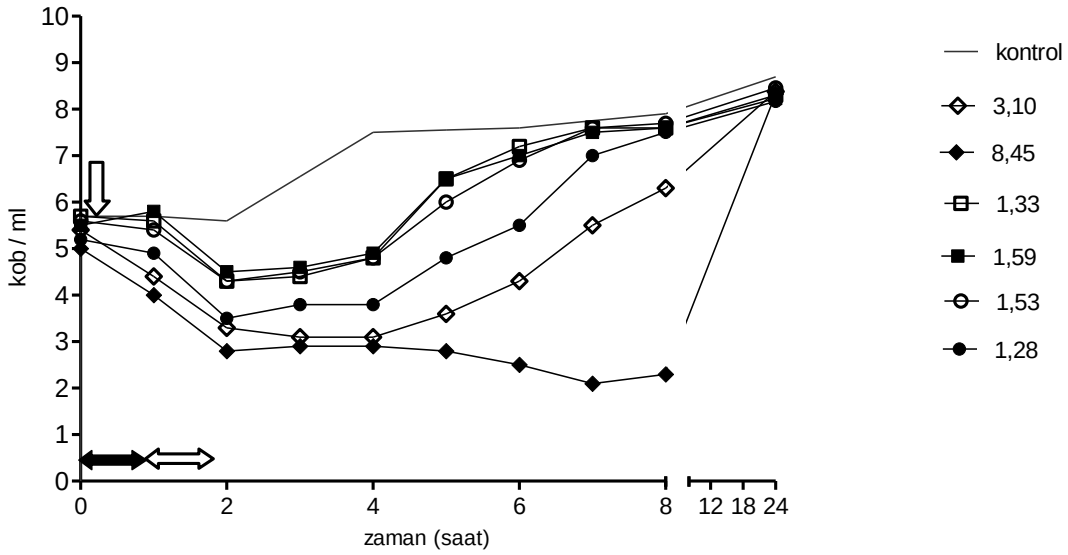
Tablo 4-14: Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin tek başlarına ve kombinasyon halinde göstermiş oldukları ASE'lere ait istatistiksel değerlendirme

	T1+C1	T4+C4	T1+S1	T4+S4	T1+L1	T4+L4
T1	**	****				
T4		****				
C1		****				
C4	***		****	****	****	****
S1	***	****				
S4	***	****				
L1	**	****				
L4		****				

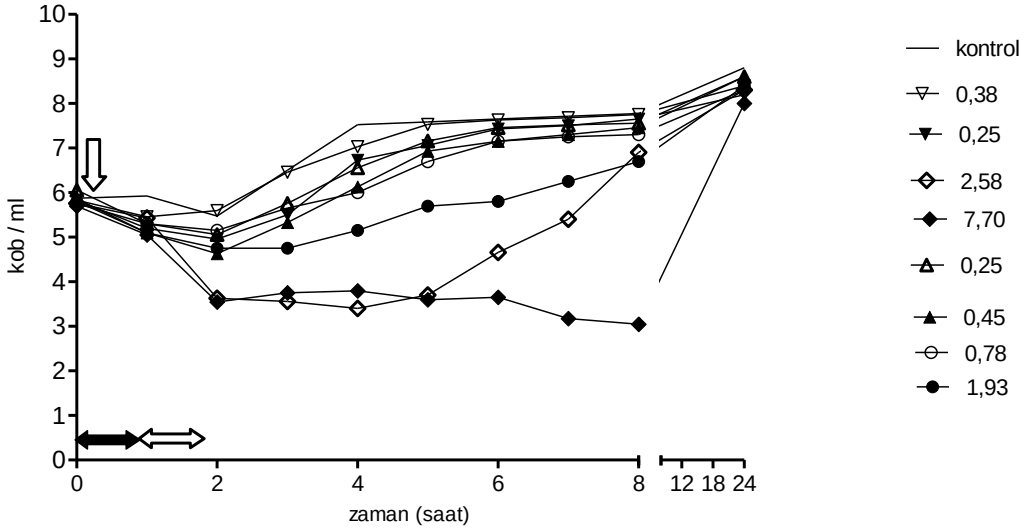
* : P< 0.05
** : P< 0.01
*** : P< 0.001
**** : P<0.0001
T1 : MİK konsantrasyonda tigesiklin
T4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda tigesiklin
C1 : MİK konsantrasyonda kolistin
C4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda kolistin
S1 : MİK konsantrasyonda sulbaktam
S4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda sulbaktam
L1 : MİK konsantrasyonda levofloksasin
L4 : MİK'in 4 katı konsantrasyonda levofloksasin



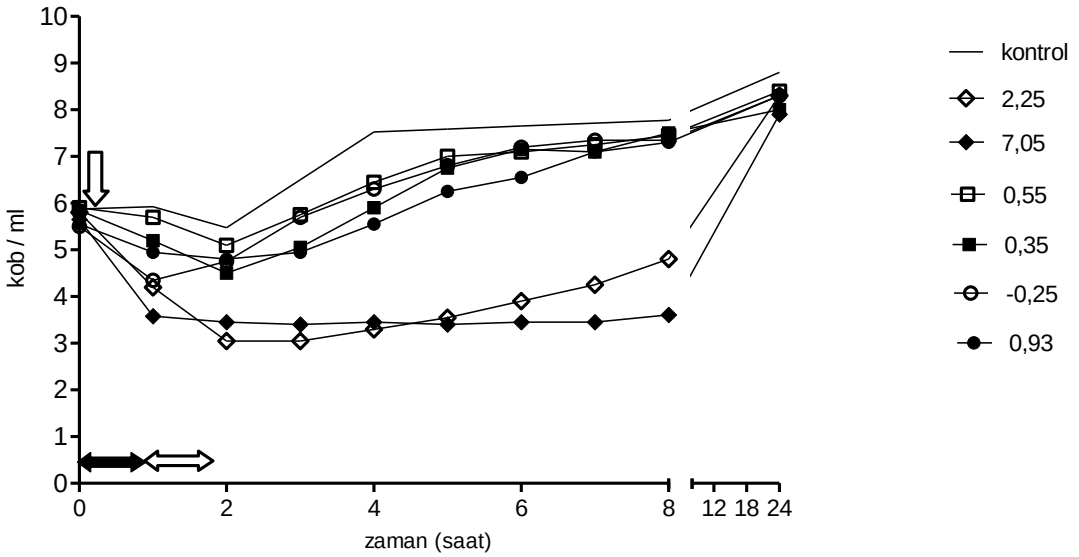
Şekil 4-1 : Tigesiklin 1xMİK (▽), tigesiklin 4xMİK (▼), kolistin 1xMİK (◇), kolistin 4xMİK (◆), sulbaktam 1xMİK (△), sulbaktam 4xMİK (▲), levofloksasin 1xMİK (○) ve levofloksasin 4xMİK (●) konsantrasyonları ile tek başına 1 saat muamele edilen *A. baumannii* ATCC 19606 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



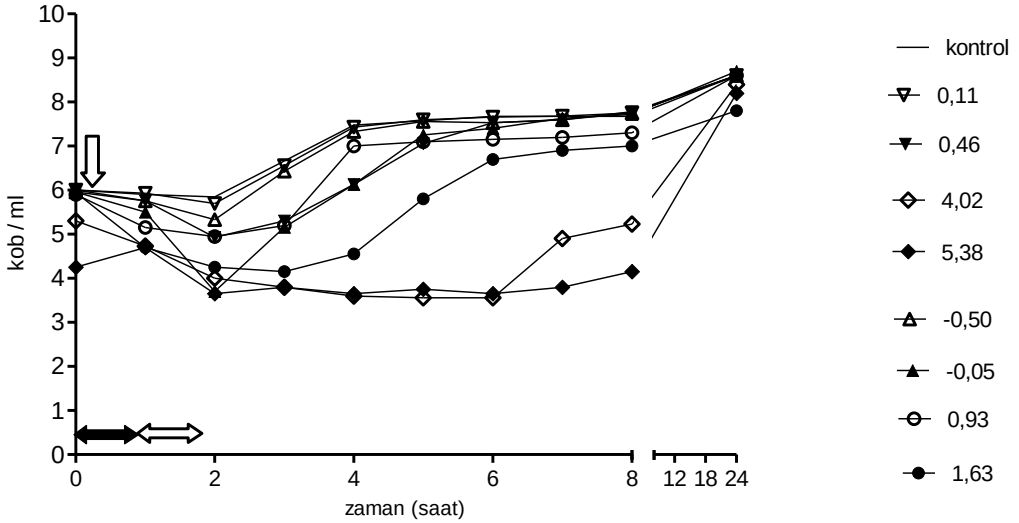
Şekil 4-2 : 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK kolistin (◇), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK kolistin (◆), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK sulbaktam (□), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK sulbaktam (■), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK levofloksasin (◯) ve 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK levofloksasin (●) konsantrasyonlarının kombinasyon halinde 1 saat muamele edilen *A. baumannii* ATCC 19606 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



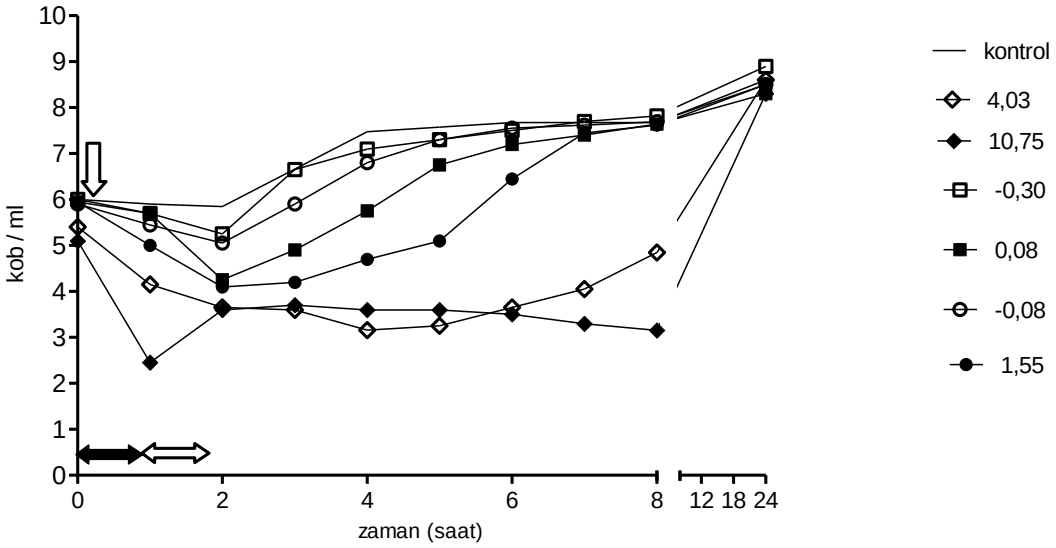
Şekil 4-3: Tigesiklin 1xMİK (▽), tigesiklin 4xMİK (▼), kolistin 1xMİK (◇), kolistin 4xMİK (◆), sulbaktam 1xMİK (△), sulbaktam 4xMİK (▲), levofloksasin 1xMİK (○) ve levofloksasin 4xMİK (●) konsantrasyonları ile tek başına 1 saat muamele edilen AB-1 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



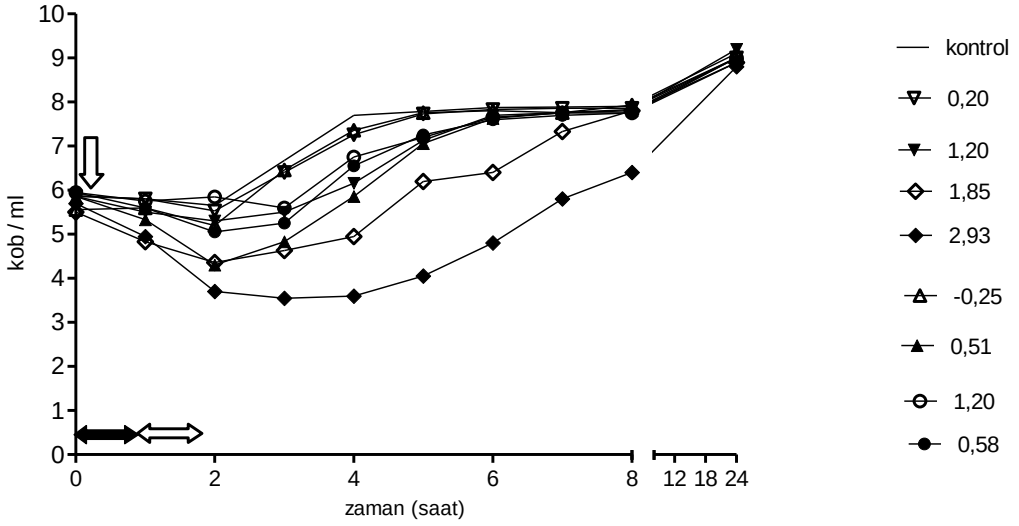
Şekil 4-4 : 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK kolistin (◇), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK kolistin (◆), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK sulbaktam (□), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK sulbaktam (■), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK levofloksasin (○) ve 4xMİK sigesiklin ve 4xMİK levofloksasin (●) konsantrasyonlarının kombinasyon halinde 1 saat muamele edilen AB-1 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



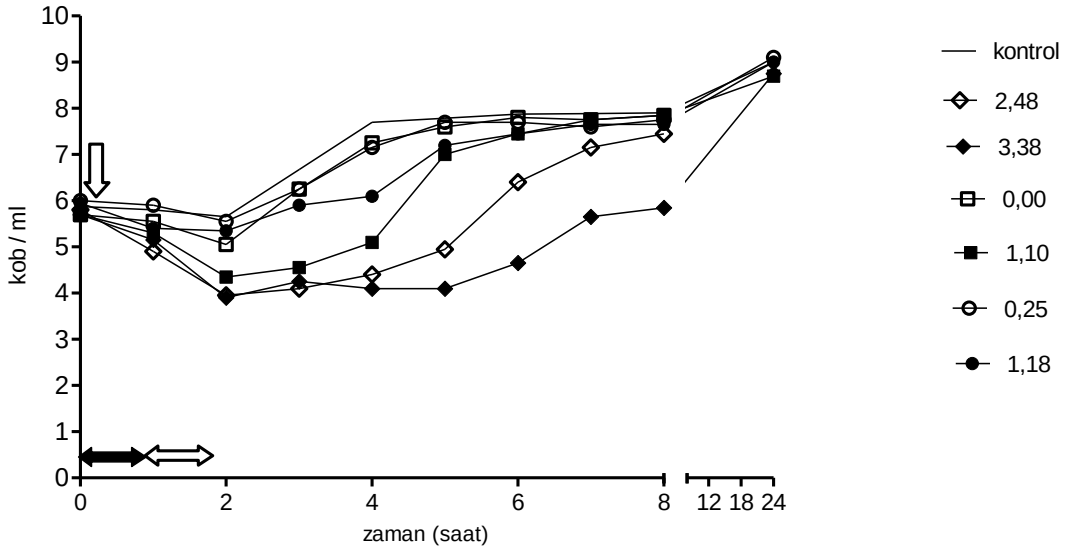
Şekil 4-5: Tigesiklin 1xMİK (▽), tigesiklin 4xMİK (▼), kolistin 1xMİK (◇), kolistin 4xMİK (◆), sulbaktam 1xMİK (△), sulbaktam 4xMİK (▲), levofloksasin 1xMİK (○) ve evofloksasin 4xMİK (●) konsantrasyonları ile tek başına 1 saat muamele edilen AB-2 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



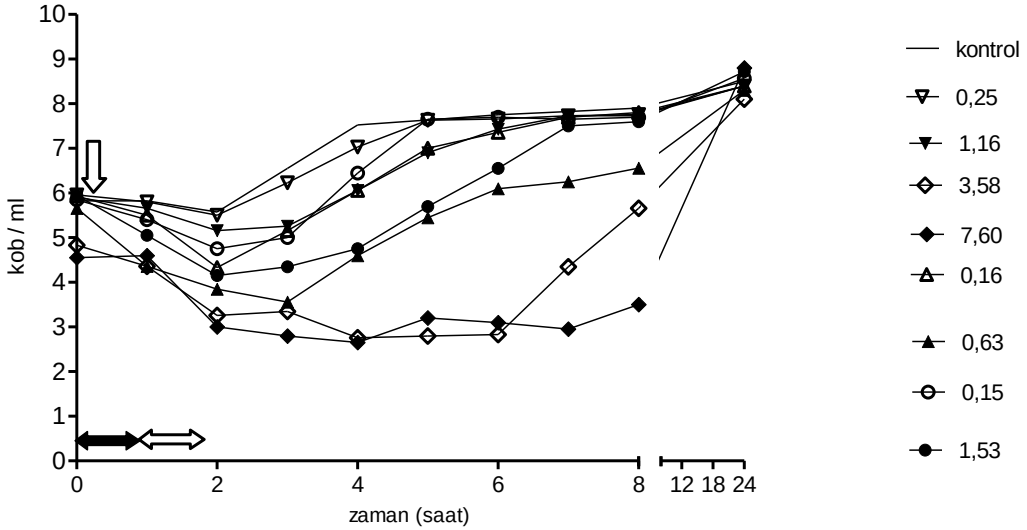
Şekil 4-6 : 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK kolistin (◇), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK kolistin (◆), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK sulbaktam (□), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK sulbaktam (■), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK levofloksasin (◯) ve 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK levofloksasin (●) konsantrasyonlarının kombinasyon halinde 1 saat muamele edilen AB-2 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



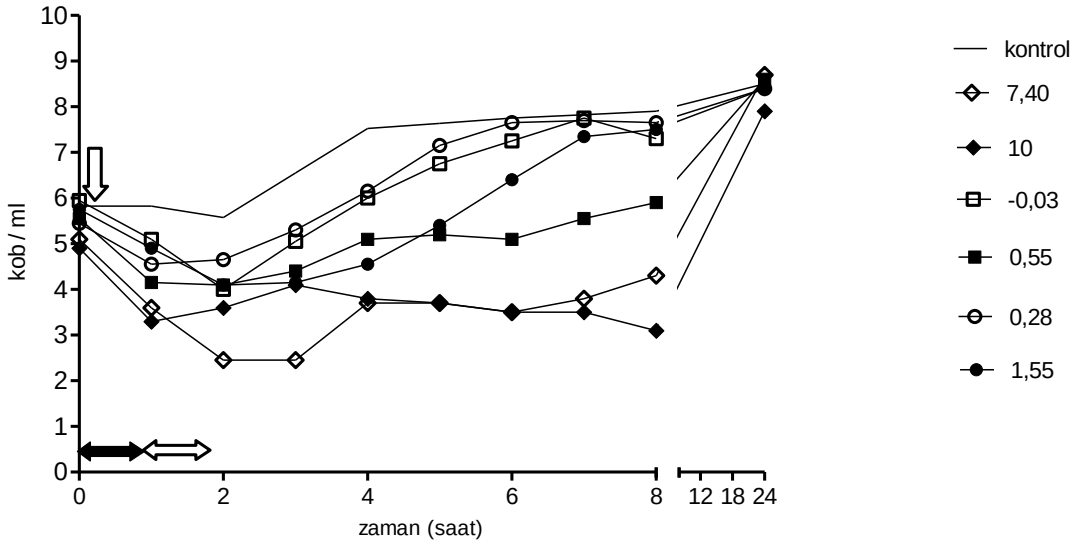
Şekil 4-7: Tigesiklin 1xMİK (▽), tigesiklin 4xMİK (▼), kolistin 1xMİK (◇), kolistin 4xMİK (◆), sulbaktam 1xMİK (△), sulbaktam 4xMİK (▲), levofloksasin 1xMİK (○) ve levofloksasin 4xMİK (●) konsantrasyonları ile tek başına 1 saat muamele edilen AB-3 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



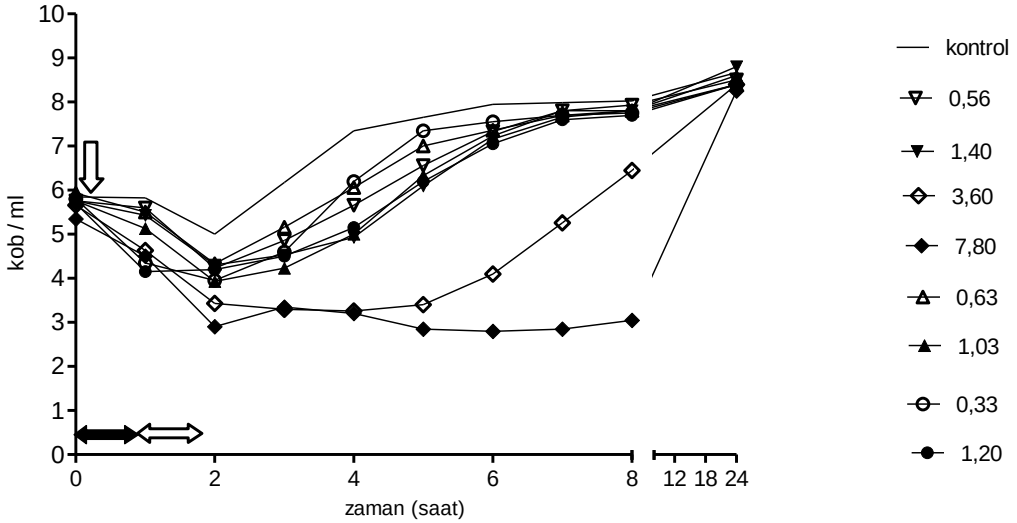
Şekil 4-8 : 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK kolistin(◇), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK kolistin (◆), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK sulbaktam (□), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK sulbaktam (■), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK levofloksasin (○) ve 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK levofloksasin (●) konsantrasyonlarının kombinasyon halinde 1 saat muamele edilen AB-3 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



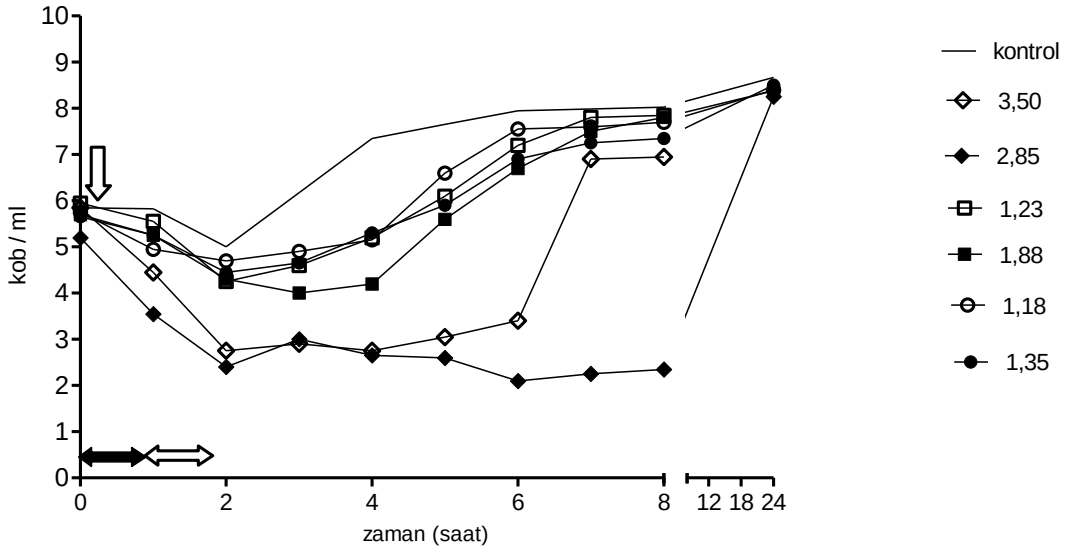
Şekil 4-9 : Tigesiklin 1xMİK (▽, tigesiklin 4xMİK (▼), kolistin 1xMİK (◇), kolistin 4xMİK (◆), sulbaktam 1xMİK (△), sulbaktam 4xMİK (▲), levofloksasin 1xMİK (○) ve levofloksasin 4xMİK (●) konsantrasyonları ile tek başına 1 saat muamele edilen AB-4 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



Şekil 4-10 : 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK kolistin (◇), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK kolistin (◆), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK sulbaktam (□), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK sulbaktam (■), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK levofloksasin (○) ve 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK levofloksasin (●) konsantrasyonlarının kombinasyon halinde 1 saat muamele edilen AB-4 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



Şekil 4-11: Tigesiklin 1xMİK (▽), tigesiklin 4xMİK (▼), kolistin 1xMİK (◇), kolistin 4xMİK (◆), sulbaktam 1xMİK (△), sulbaktam 4xMİK (▲), levofloksasin 1xMİK (○) ve levofloksasin 4xMİK (●) konsantrasyonları ile tek başına 1 saat muamele edilen AB-5 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).



Şekil 4-12 : 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK kolistin (◇), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK kolistin (◆), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK sulbaktam (□), 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK sulbaktam (■), 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK levofloksasin (○) ve 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK levofloksasin (●) konsantrasyonlarının kombinasyon halinde 1 saat muamele edilen AB-5 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).

5. TARTIŞMA

Hastane infeksiyonu etkenlerinin en önemli nedenlerinden biri olan *A. baumannii* YB ünitelerinde sıklıkla kullanılan mekanik aletlerin yüzeylerinde, yatan hastalarda ve hatta personelde sıklıkla kolonize olabilmektedirler. Özellikle bu hastaların geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almış olmaları söz konusu bakterilerin bu birimlerden sık izole edilmelerine neden olmaktadır (93,1). A.B.D.'de hastane infeksiyonu etkenlerinin epidemiyolojisini araştırmak amacıyla kurulan National Nosocomial Infection Study (NNIS) komitesinin 1986-2003 yılları arasında gram negatif çomakların YB ünitelerindeki dağılımının araştırdığı çalışmanın verilerine göre hastane infeksiyonları arasında *A. baumannii* 1986'da %4, 2003'de ise %7 sıklıkla pnömoni etkeni olarak saptanmıştır (7). Roumbelaki ve ark. (94) tarafından NNIS protokolüne göre yapılan bir başka çalışmada, YB ünitelerindeki *A. baumannii* %5,6'lık benzer bir oranda saptanmasına rağmen izole edilen tüm suşların ÇİD *A. baumannii* olması ve imipeneme duyarlılığının %25'lere kadar düşmüş olması durumun ciddiyetini ortaya koymaktadır. Ülkemizde NNIS protokolüne göre yapılan bir araştırmada ise Doğru ve ark. (95) cerrahi YB ünitesi kaynaklı hastane infeksiyonlarının sürveyansını araştırdıkları çalışmalarında *A. baumannii*'yi %15,6'lık bir oranla *P. aeruginosa*'dan (%18,5) sonra ikinci sıklıkla saptamış, Namıduru ve ark. ise Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterine göre yaptıkları araştırmalarında *A. baumannii*'yi %22,2'lik bir oranla *P. aeruginosa* (%34,5) ve *S. aureus*'dan (%31,5) sonra üçüncü sırada izole etmişlerdir (96).

Yaklaşık on yıldan fazla bir zamandır *A. baumannii* infeksiyonu tedavisi birkaç antibiyotik ile sınırlı kalmış ve tedavisi en zor mikroorganizmalardan biri haline gelmiştir. Dış membran geçirgenliğinin az olması ve geri atım pompalarına bağlı olarak sahip olduğu doğal direncin yanında plazmid, transpozon ve integron gibi genetik elementleri de kolayca alıp bünyesinde birleştirebilme yeteneğinden (1,2) dolayı çok geniş bir direnç spektrumuna sahip olan bu mikroorganizmanın ÇİD suşlarına bağlı morbidite ve mortalite de dünya çapında artmaya devam etmektedir (97,98). İspanya'da 1991-1996 yılları

arasında 1532 klinik izolatla yapılan bir çalışmada direnç oranlarında imipenem için %1,3'den %80'e, seftazidim için %54,7'den %86,8'e, siprofloksasin için %54,4'den %90,4'e, amikasin için %21'den %83,7'ye, tobramisin için %33'den %71,8'e, trimetoprim/sulfametoksazol için %41,1'den %88,9'a, ampisilin/sulbaktam için %65,7'den %84,1'e varan artışlar bildirilmiştir (99). Bu konuda yapılan bir başka çalışmada suşların %72'sinin ÇİD *A. baumannii* olduğu ve %58'inin imipenem, amikasin ve ampisilin-sulbaktam gibi tedavide sık kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençli olduğu görülmektedir (100). Ülkemizde 2004 ve 2006 yıllarında Dicle Tıp Fakültesinde infeksiyon etkeni olarak izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada MİK değerlerine göre direnç oranları sırasıyla meropenem için %7 ve %25; amikasin için %59 ve %59; seftazidim için %80 ve %88; siprofloksasin için %54 ve %82; sefepim için %83 ve %87; gentamisin için %78 ve %87; ko-trimoksazol için %73 ve %78 olarak tespit edilmiştir (101). Bu veriler *A. baumanii*'nin özellikle YB hastalarında tedavisi güç infeksiyonlara neden olabilecek bir ajan olarak önemini vurgulamakta ve ileriki yıllarda bu mikroorganizma ile mücadelede yeni arayışlar içerisine girilme ihtiyacımızın artacağını vurgulamaktadır (93).

1940'li yılların başında penisilinin keşfinden itibaren daha etkili antibiyotiklerin geliştirilmesine yönelik başlayan süreç içinde yeni birçok antibiyotiğin keşfine rağmen, tedavi sırasında bunlara karşı direnç gelişiminin sıkça gözlenmesi, günümüzde araştırmacıları alternatif tedavi rejimlerinin arayışına ve elimizdeki antibiyotikleri en akılcı şekilde kullanmaya yöneltmiştir. Tedavide antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanılması araştırılan alternatif tedavi rejimlerinin başında yer alırken ASE gibi farmakolojik parametreler ile doz ayarlanması hastada klinik başarıyı arttırmaktadır (102,103). Ayrıca ASE gösteren antibiyotikler ile sağlanan uzamış doz aralıkları ile ilacın yan etkisinin azaltılması, düşük tedavi maliyeti gibi önemli avantajlar sağlanmaktadır (104).

Karbapenem direncini de kapsayan ÇİD nedeniyle *A. baumannii*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde yeni alternatiflerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alternatiflerden biri olan tigesiklin minosiklin derivesi olan yeni yarı-sentetik bir glisilsiklindir (3). Tigesiklin, karbapenem ve

polimiksine dirençli kökenlerin de dahil olduğu *Acinetobacter* türlerine karşı in-vitro etkilidir. Bu konuda yapılan bir klinik çalışmada karbapenem dirençli *Acinetobacter* türleri ile meydana gelen salgınların kontrolünde tigesiklin kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre daha hızlı bakteriyal eradikasyon sağlandığı gösterilmiştir (105). Toplam 2384 *Acinetobacter* izolatının tigesikline duyarlılıklarının incelendiği 22 ayrı çalışmayı kapsayan bir araştırmada ise izolatların tigesiklin duyarlılıkları ≥%90 olarak bildirilmiştir (34). Ancak klinik kullanıma yeni girmiş olan bu antibiyotik ile *A. baumannii* suşlarına karşı saptana MİK değerlerinde artış gözlenmekte ve direnç rapor edilmektedir (106, 107). Diğer yandan tedavi sırasında gelişen direnç raporları da bu konuya dikkatleri çekmektedir (82). Bir başka çalışmada 82 klinik izolattan PFGE (Pulsed-Field Gel Elektrophoresis) ile elde edilen 19 farklı klonda saptanan ÇİD *A. baumannii* suşlarının %66'sının tigesikline dirençli (MİK > 8 mg/L) ve %12'sinin orta dirençli (MİK 4-6 mg/L) olduğu gösterilmiştir (106). Tigesikline karşı oluşan bu direncin mekanizmasının incelenmesi amacıyla MexAB-OprM ve/yada MexXY (OprM) geri-atım pompaları çalışmayan *P. aeruginosa* PAO1 suşu kullanılarak yapılan çalışmada MexXY kaybına bağlı olarak tigesiklin MİK değerlerinde yükseliş (MİK, 0.5 ile 1 mg/L) saptanmıştır. Yine bu çalışmada glisilsiklinlerin *P. aeruginosa* geri atım pompaları için substrat olduklarını ancak dar spektrumlu tetrasiklinlere göre bu pompalar için daha az duyarlı oldukları ortaya koyulmuştur (108).

A. baumannii'nin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde etkili antibiyotiklerin seçimi önemlidir. Antibiyotiğin gram negatif bakterilere karşı oluşturduğu bakterisidal etkisi, bakterideki hedefine ulaşabilmek için geçirgenlik bariyerini aşabilme yeteneği, inaktive edici enzimlere karşı direnç gösterebilmesi antibiyotikte aranan özelliklerdir. Eski bir antimikrobiyal olan kolistin, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi ÇİD gram negatif çomakların tedavisinde geride kalan son birkaç ilaçtan biri olması nedeniyle tekrar gündeme gelmiştir (109,110). Ancak Gales ve ark. 2001-2004 yılları arasındaki sürveyans çalışmasında, polimiksinlere karşı 2621 *Acinetobacter* suşunda direnç oranını %2,1 olarak bildirmişlerdir (111). Seifert ve ark. ise 215 ÇİD *A. baumannii* suşu ile yaptıkları çalışmalarında tigesiklin direncini %6, kolistin direncini ise %2.8 olarak saptamışlardır (90). Ülkemizde Aygencel ve ark. (112)

ventilatör pnömonili bir hastada ÇİD *A. baumannii* infeksiyonu gelişmesi nedeniyle kolistin tedavisine başlamış; fakat tedavi sırasında kolistine direnç geliştiğini gözlemişlerdir. Özbek ve Ötük (113) karbapenem duyarlı ve dirençli 50 *A. baumannii* suşu ile yaptıkları çalışmalarında $MİK_{90}$ ve $MİK_{50}$ değerlerini sırasıyla 2 mg/L ve 4 mg/L, direnç oranını %2 olarak saptamışlardır.

A. baumannii birçok antibiyotiğe dirençli olması ve salgınlar yapabilmesi nedeniyle hastane infeksiyon etkeni olarak özel bir yere sahiptir (22,23). Bu infeksiyonların tedavisinde karbapenemler, kinolonlar ve aminoglikozidler ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Artan kinolon direnci bu bakteri için de sorun olmaya başlamıştır (114). Yapılan çalışmalarda siprofloksasin, levofloksasin ve ofloksasin için %50'nin altında duyarlılık oranları ve yüksek MİK düzeyleri saptanmaktadır (115,116). 2000-2001 yıllarında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde gelişen hastane infeksiyonlarının CDC kriterlerine göre değerlendirildiği çalışmada *A. baumannii* levofloksasin duyarlılığı %68,5 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz değerlere göre; kullandığımız beş suş tigesiklin ve kolistine duyarlı olarak bulunmuştur. Kullandığımız bu suşlardan 2 tanesi ise levofloksasine dirençli bulunmuşlardır. Sulbaktamın tek başına kullanımı olmadığı için uluslararası bir değer aralığı bulunmadığından bir değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmada suşların sulbaktam MİK değerleri ise 8-32 mg/L arasında saptanmıştır.

Antibiyotik tedavisinde; infeksiyon bölgesinde antibiyotiğin MİK değerinin üzerindeki konsantrasyonlarda kalması tedavinin amacını oluşturmakta ve bir sonraki dozun antibiyotiğin MİK değerinin altına düşmeyecek şekilde verilmesini gerektirmektedir. Ancak bir farmakodinamik parametre olan, mikroorganizmanın antibiyotikle kısa bir süre temasından sonra devam eden antibiyotiğin üremeyi baskılayıcı etkisinin, yani ASE'nin fark edilmesiyle, uzun ASE gösteren antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonlarının etkilerinden kaybetmeden daha uzun doz aralıklarıyla uygulanabilir olduğu ve buna bağlı olarak hastanın antibiyotiğin olası yan etkilerine daha düşük oranda maruz kalmasını gündeme getirmiştir. ASE süresini belirlemek için yapılan çalışmalar, konsantrasyon-zaman ilişkisinde antibiyotik konsantrasyonu ile temas süresinin eşit önemde

olduğunu ortaya koymuştur. Antibiyotik konsantrasyonu veya temas süresindeki artışların ASE süresini kademeli olarak arttırdığı bildirilmiştir (21). Temas süresinin 1 saat olarak tutulduğu çalışmamızda antibiyotiğin artan konsantrasyonlarına bağlı olarak uzama gösteren ASE değerleri elde edilmiştir.

Çalışmamızın ilk aşamasında; tigesiklin, sulbaktam, levofloksasin ve kolistinin *A. baumannii* suşları üzerinde oluşturdukları ASE değerleri araştırılmıştır. Bu amaçla *A. baumannii* ATCC 19606 standart suşu ve kan kültürlerinden izole edilmiş beş suşun çalışmada kullanılan antibiyotiklerin 1xMİK, 4xMİK konsantrasyonları ile bir saat temasta bırakılmasının ardından, antibiyotik santrifüj yöntemi ile ortamdan uzaklaştırıldığında artan antibiyotik konsantrasyonuna bağlı olarak ASE değerlerinde artışın olup olmadığı "canlı bakteri sayımı" yöntemi ile araştırılmıştır.

Literatürde tigesiklin ile ilgili yapılmış MİK çalışmaları olmasına rağmen, özellikle klinik *A. baumannii* suşları ile yapılmış sınırlı sayıda ASE gibi farmakodinamik parametrelerin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Pankuch ve Appelbaum (117) yapmış oldukları çalışmalarında klinik kaynaklı iki *A. baumannii* suşunu kolistin MİK değerinin 2 katı ve 20 katı ile 1 saat temasta bırakıp, antibiyotiğin dilüsyon yöntemi ile ortamdan uzaklaştırılmasından sonra sırasıyla 0,7-1,0 saat ile 1,3-1,4 saat arasında değişen ASE değerleri elde etmişlerdir. Naviello ve arkadaşları (118) ise tigesiklinin farmakodinamik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında enterokok ve dört stafilokok suşuna karşı antibiyotiğin 1xMİK ve 20xMİK'lik çözeltileri ile sırasıyla 1,5-3,2 saat ve 1,6-3 saatlik ASE saptamışlardır.

Kan kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun tigesiklin MİK değerine eşit ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonları ile 1 saat temas edilip, santrifüj yöntemi ile antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmamızda ASE değerleri sırasıyla 0,11-0,56 ve 0,25-1,40 saat arasında, ortalama değerleri ise sırasıyla 0,18±0,3 ve 1,23±0,1 saat olarak belirlenmiştir.

Literatürde sulbaktamın tek başına ASE'sinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bizim çalışmamızda sulbaktamın 1xMİK ve 4xMİK konsantrasyonları ile 1 saat temasta bırakılan *A. baumannii* suşlarının bazılarında negatif ASE değerlerinin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Kan

kültürlerinden izole edilen beş *A. baumannii* suşunun sulbaktam MİK değerine eşit ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonları ile 1 saat temas edilip, santrifüj yöntemi ile antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmamızda ASE değerleri sırasıyla (-0,50)-0,63 ve (-0,05)-1,03 saat arasında, ortalama değerleri ise sırasıyla (-0,12)±0,1 ve (-0,11)±0,2 saat olarak belirlenmiştir. Beta-laktam grubu antibiyotikler gibi bir beta-laktam halkası taşıyan sulbaktam için elde ettiğimiz bu bulguların gram negatif bakteriler için diğer beta-laktam grubu antibiyotikler ile elde edilmiş ASE değerleri ile uygunluk içinde olduğu saptanmıştır (113,119).

Çalışmamızda kullanılan beş *A. baumannii* suşunun levofloksasinin MİK değerine eşit ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonları ile 1 saat temas edilip, santrifüj yöntemi ile antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmamızda ASE değerleri sırasıyla 0,15-1,20 ve 0,58-1,93 saat arasında, ortalama değerleri ise sırasıyla 0,38±0,1 ve 1,46±0,2 saat olarak belirlenmiştir. *A. baumannii* infeksiyonları tedavisinde sıklıkla kullanılan levofloksasinin ASE değerlerinin araştırıldığı çalışmalarında Houtson ve Jones (120) *E. coli* ve *S. aureus* suşlarına karşı etkili ASE değerleri saptamışlardır. Özbek ve Ötük (121) yedi klinik *P. aeruginosa* suşuna karşı yapmış oldukları farmakodinamik çalışmalarında ise 1xMİK levofloksasinin 1,10 saat ASE oluşturduğunu, levofloksasinin 10xMİK'e yükseltilmesi ile ASE'nin 2,95 saate yükseldiğini ortaya koymuşlardır (120, 122). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların gram negatif bakterilere karşı levofloksasin için saptanan diğer ASE değerleri ile benzer olduğu saptanmıştır.

Denylerimizde kullanılan beş *A. baumannii* suşunun kolistinin MİK değerine eşit ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonları ile 1 saat temas edilip, santrifüj yöntemi ile antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmamızda ASE değerleri sırasıyla 1,85-4,02 ve 2,93-7,80 saat arasında, ortalama değerleri ise sırasıyla 2,06±0,4 ve 7,49±1,1 saat olarak belirlenmiştir. Kolistine ait ASE sürelerinin araştırıldığı çalışmalarda ise Li ve arkadaşlarının (123), dirençli *P. aeruginosa* suşlarıyla yapmış oldukları bir çalışmada kolistinin MİK'e eşit konsantrasyonlarda 0,64±0,33 saat ASE gösterdiği; Owen ve arkadaşlarının (124), yapmış olduğu çalışmada, *A. baumannii* ATCC 19606 suşunun kolistin ile 20 dakika temasından sonra ise 16xMİK'e eşit konsantrasyonda, 0,65-1,3 saat

arasında elde edilen ASE değerlerinin konsantrasyon 32xMİK ve 64xMİK'e arttırılmasıyla 2,3 ve 3,5 saate kadar ulaşabildiği bildirilmiştir. Yunanistan'da 2006 yılında, çeşitli klinik materyalden izole edilen 19 ÇİD *A. baumannii* suşuna karşı kolistinin MİK değerinde ve MİK değerinin 4 katı konsantrasyonda oluşturduğu ortalama ASE süreleri 3,90 ve 4,48 saat olarak saptanmıştır (24). Çalışmamızın bu bulgular ile uygunluk içinde olduğu görülmüştür.

Tigesiklin ve sulbaktamın kombinasyon halinde *A. baumannii* suşlarına karşı ASE varlığının araştırıldığı çalışmamızda; 1xMİK tigesiklin ile 1xMİK sulbaktam, 4xMİK tigesiklin ile 4xMİK sulbaktamdan oluşan kombinasyonlarının 1 saat antibiyotikle temas edilip, santrifüj yöntemi ile antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmamızda ASE değerleri sırasıyla (-0,30)-1,23 ve 0,08-1,88 saat arasında, ortalama değerleri ise sırasıyla 0,26±0,3 ve 0,75±0,3 saat olarak belirlenmiştir.

Tigesiklin ve levofloksasinin kombinasyon halinde çalışmada kullanılan *A. baumannii* suşlarına karşı ASE varlığının araştırılmasında; ASE değerleri sırasıyla (-0,25)-1,18 ve 0,93-1,55 saat arasında, ortalama değerleri ise sırasıyla 0,22±0,3 ve 1,50±0,1 saat olarak belirlenmiştir.

Tigesiklin ve kolistinin kombinasyon halinde *A. baumannii* suşlarına karşı ASE varlığının araştırıldığı çalışmamızda; ASE değerleri sırasıyla 2,25-7,40 ve 2,85-10,75 saat arasında, ortalama değerleri ise sırasıyla 3,55±0,80 ve 7,64±1,00 saat olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda kullanılan beş *A. baumannii* suşu üzerinde tigesiklin, sulbaktam, levofloksasin ve kolistinin MİK değerine eşit veya MİK değerinin 4 katı konsantrasyonlarda tek başına veya farklı kombinasyonlarda uygulanması sonucunda elde edilen ASE süreleri arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunun saptanabilmesi için tek yönlü varyans analiz testi olan ANOVA ile birlikte Bonferroni'nin çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $P<0,05$ olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Buna göre kolistinin tek başına kullanıldığında konsantrasyonlarının arttırıldığı ölçüde ASE sürelerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde artış gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,001$). Konsantrasyonun 4 kat arttırılmasıyla ASE sürelerinde görülen bu artışlar kolistin için yaklaşık 3 kat iken; tigesiklin, sulbaktam ve levofloksasin için

daha az olup, MİK'e eşit konsantrasyonda uygulandığında elde edilen sürenin yaklaşık 1 katı olduğu gözlenmiştir.

ASE'nin araştırıldığı kombinasyon çalışmaları genellikle tigesiklinle kombinasyonda bulunan sulbaktam ve kolistinin ASE süresini arttırdığını, levofloksasinin ASE süresini azalttığı gözlenmiştir. Örneğin *A. baumannii* suşları üzerine sulbaktam tek başına negatif bir ASE gösterirken, tigesiklin ile kombine edildiğinde, artan konsantrasyonlarına bağlı olarak ASE'nin 0,75 saate kadar uzadığı, gözlenmiştir. *A. baumannii* suşları üzerine kolistin tek başına anlamlı bir ASE gösterirken, tigesiklin ile kombine edildiğinde artan konsantrasyonlarına bağlı olarak ASE'nin 7,64 saate kadar uzadığı gözlenmiştir. *A. baumannii* suşları üzerine levofloksasin tek başına düşük bir ASE etkisi gösterirken, tigesiklin ile kombine edildiğinde, artan konsantrasyonlarına bağlı olarak ASE'nin 1,50 saate kadar uzadığı gözlenmiştir.

Klinik hastalardan izole edilen beş *A. baumannii* suşunun kolistinin MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyondaki çözeltilerinin tigesiklinin MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyonlardaki çözeltileri ile kombinasyon halinde 1 saat temas edilip, antibiyotiklerin santrifüj yöntemiyle ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmamızda ASE değerleri sırasıyla ortalama 3,55±0,4 ve 7,64±1,09 saat olarak saptanmıştır. Klinik hastalardan izole edilen beş *A. baumannii* suşunun sulbaktamın MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyondaki çözeltilerinin tigesiklinin MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyonlardaki çözeltileri ile kombinasyon halinde 1 saat temas edilip, antibiyotiklerin santrifüj yöntemiyle ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmamızda ASE değerleri sırasıyla ortalama 0,26±0,3 ve 0,75±0,3 saat olarak saptanmıştır. Klinik hastalardan izole edilen beş *A. baumannii* suşunun levofloksasinin MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyondaki çözeltilerinin tigesiklinin MİK değerine eşit ve 4 katı konsantrasyonlardaki çözeltileri ile kombinasyon halinde 1 saat muamele edilip, antibiyotiklerin santrifüj yöntemiyle ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmamızda ASE değerleri sırasıyla ortalama 0,22±0,4 ve 1,50±0,1 saat olarak saptanmıştır.

Buna göre antibiyotiklerin MİK değerine eşit konsantrasyonlarda kombinasyon halinde kullanılmaları tek başına oluşturdukları ASE'nin süresini arttırsa dahi, bu artışların bazıları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur, p

değerleri 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK kolistinin, 1xMİK tigesikline karşı p<0,01 olarak, 4xMİK kolistine karşı p<0,01 olarak bulunmuştur. 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK kolistinin, 1xMİK tigesikline karşı p<0,001 olarak ve 4xMİK tigesikline karşı p<0,001 olarak, 1xMİK kolistine karşı p<0,001 olarak bulunmuştur. P değerleri 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK sulbaktam, 1xMİK tigesikline ve 1xMİK sulbaktamın tek başına kullanımlarına karşı anlamlı bir fark bulunmamıştır, 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK sulbaktamın, 4xMİK tigesikline ve 4xMİK sulbaktamın tek başına kullanılmalarına karşı anlamlı bir fark bulunmamıştır. 1xMİK tigesiklin ve 1xMİK levofloksasinin, 1xMİK tigesikline ve 1xMİK levofloksasinin tek başına kullanımlarına karşı anlamlı bir fark bulunmamıştır, 4xMİK tigesiklin ve 4xMİK levofloksasin, 4xMİK tigesikline ve 4xMİK levofloksasinin tek başına kullanımlarına karşı anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuçlardan da anlaşılacağı üzere bu tür bulguların antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanıldıkları tedavilerde doz aralıklarının belirlenmesinde önemli katkıları olabildiği gibi, geniş doz aralıklarıyla uygulanmaları sonucunda antibiyotiklerin beklenen yan etkilerinde azalmanın görülmesine de neden olabilmektedir.

Araştırmamız sonucunda levofloksasinin ve kolistinin denenen *A. baumannii* suşları üzerinde belirgin bir ASE gösterdiği saptanmıştır. Oluşan ASE süresi uygulanan levofloksasin ve kolistin konsantrasyonları arttığı ölçüde artış göstermektedir. Bilindiği gibi levofloksasin ve kolistin diğer bakterisidal etkili antibiyotikler gibi mikroorganizmalara karşı etkilerini konsantrasyona bağımlı olarak göstermektedir. Dolayısıyla oluşturdukları bu öldürücü etki, konsantrasyonlarının arttırıldığı ölçüde daha fazla ve daha uzun süreli olmaktadır. Ayrıca konsantrasyonları arttırıldığı ölçüde artarak oluşturdukları uzun süreli ASE, antibiyotiğin serum düzeyi MİK'in altına düşse dahi bakterinin tekrar üremesini bir süre için engellediğinden yüksek dozlarda daha da uzun aralıklarla uygulanmasını mümkün kılmaktadır (113). Bu durumda tüm bu antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonlarının optimal doz aralığını belirlerken C_{max}:MİK (veya AUC:MİK)+ASE formülü uygulanan başlıca parametre olmalıdır. Burada ilk akla gelen uygulanan yüksek konsantrasyonlara bağlı olarak kolistinin neden olduğu toksik yan etkilerde artma olasılığının ortaya çıkmasıdır.

Ancak yapılan çalışmalar, yüksek dozda ve uzun aralıklarla yapılan uygulamaların geleneksel dozlarda ve sık aralıklarla uygulanan rejimlere oranla deney hayvanlarında ve insanda daha düşük düzeyde nefrotoksisiteye neden olduklarını göstermiştir (113,125). Elde ettiğimiz sonuçlar, *A. baumannii*'nin infeksiyonlarının tedavisinde oluşturduğu sinerjist ve/veya additif etkiden yararlanmak üzere seçilen tigesiklin-levofloksasin ve tigesiklin-kolistin kombinasyonlarının özellikle yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında uzun ASE'ye sahip olması bu kombinasyonun etkisini kaybetmeden daha uzun doz aralıklarıyla uygulanabileceğini göstermektedir. Ancak in-vitro koşullarda elde edilen bulgularımızın in-vivo koşullarda yapılan deneylerle ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 Yılında Yatan Hastalardan İzole Edilen *Acinetobacter* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2009; **23(4):** 177-181.

2. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumanii* : a universal threat to public health. *Rev Int J Antimicrobial Agents* 2008; **32:** 106-119.

3. Gülhan B, Nergiz Ş, Meşe S, Özekinci T, Atmaca S. *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Tigesiklin İçin Disk Difüzyon Yöntemiyle Elde Edilen Zon Çaplarının İki Farklı Kritere Göre Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2009; **23(2):** 78-81.

4. Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumanii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; **20(2):** 107-110.

5. Dizbay M, Çağlar Ö, Arman D. Ventilatör İlişkili Pnömoni Etkeni Çok İlaca Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Sefoperazon-Sulbaktam ile Netilmisin Kombinasyonunun İn-vitro Sinerjistik Etkisi. *ANKEM Derg* 2008; **22(1) :** 28-31.

6. Liassine N. Problems of antibiotic-resistance Gram negative pathogens in the hospital environment. *Schtweiz Med Wochenschr* 2000; **130:** 1930-1936.

7. Gaynes R and Edwards JT. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; **41:** 848-856.

8. Kanafani ZA, Kara L, Hayek S and Kanj SS. Ventilator-associated pneumonia at a tertiary-care center in a developing country: incidence, microbiology, and susceptibility patterns of isolated microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; **24:** 864-869.

9. Boots RJ, Lipman J ve ark. Disease risk and mortality prediction in intensive care patients with pneumonia. Australian and New Zealand practice in intensive care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care* 2005; **33:** 101-111.

10. Cisneros JM, Reyes MJ ve ark. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996; **22:** 1026-1032.

11. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical out-comes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001; **29:** N114-N120.

12. Boucher HW, Talbot GH, Bradley SJ, Edwards JE, Jr, Gilbert D, Rice LB, ve ark. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; **48:** (1 January) (IDSA Report on Development Pipeline).

13. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* Infections : a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Rev Clin Microbiol Infect* 2002; **8 :** 144-153.

14. Wisplinghoff H, Bichoff T ve ark. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect dis* 2004; **39:** 309-317.

15. Towner KJ. Acinetobacter : an old friend, but a new enemy. *Rev Journal of Hospital Infections* 2009; **73 :** 355-363.

16. Paul M, Weinberger M ve ark. *Acinetobacter baumannii*: emergence and spread in Israeli hospitals 1197-2002. *J Hosp Infect* 2005; **60:** 256-260.

17. Fagon JY, Chastre J ve ark. Nosocomial Pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; **94:** 281-288.

18. Tilley PA and Roberts FJ. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis* 1994; **18:** 896-900.

19. Vidal F, Mensa J ve ark. Bacteremia in adults due to glucose non-fermantative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa. QJM* 2003; **96:** 227-234.

20. Blot S, Vandewoude K and Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med* 2003; **29:** 471-475.

21. Craig WA, Gudmundsson S. Postantibiotic effect. İçinde Lorian V, editor. *Antibiotics in the Laboratory Medicine*. Baltimore: Williams&Wilkins Co; 4th ed. 1996. pp. 515-535.

22. Spivey JM. The postantibiotic effect. *Clin Pharm*. 1992; **11:** 865-875.

23. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi ; 2005.

24. Gerçeker AA. Bir farmakodinamik parametre olarak postantibiyotik etkinin klinik kullanımdaki yeri. *ANKEM Derg* 2003; **17:** 75-81.

25. Vogelman BS, Craig WA. Postantibiotic effects. *J Antimicrob Chemother* 1985; **15 (Suppl A):** 37-46.

26. Saade MA, Korzeniowski OM, Allegro GM, Brennan RO, Zak O, Scheld WM. Intermittent or continuous therapy of experimental meningitis due to Streptococcus pneumoniae in rabbits: preliminary observations on the postantibiotic effect in-vivo. *Rev Infect Dis* 1981; **98**.

27. Hanberger H, Nilsson LE, Svensson E, Maller R. Synergic post-antibiotic effect of mecillinam, in combination with other β-lactam antibiotics in relation to morphology and initial killing. *J Antimicrob Chemother* 1991; **28 :** 523.

28. Ulusoy S. Tigesiklin. *ANKEM Derg* 2006; **20 (Ek 2) :** 117-119.

29. Kaya I, Göker G, Bal Kayacan Ç, Gürler N. Yoğun Bakım İzolatı Gram Negatif Bakterilerde Tigesiklinin Duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2007; **21 (3) :** 142-145.

30. Öksüz L ve Gürler N. Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Son Yıllarda Kullanıma Giren Antibiyotiklere İn-Vitro Duyarlılık Sonuçları. *ANKEM Derg* 2009; **23 (2) :** 71-77.

31. Lavigne JP, Bonnet R, Michaux-Charachon S, Jourdan J, Caillon J, Sotto A. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53 :** 616-619.

32. Bhattacharya M, Parakh A, Narang M. Tigecycline. *J Postgrad Med* 2009; **55 :** 65-68.

33. Gupta K, Kaushal S, Chopra SC. Tigecycline: A novel glycylcycline antibiotic. *Indian J Pharmacol* 2006; **38 (3) :** 217-219.

34. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the Treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant)

Acinetobacter infections : a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62 :** 45-55.

35. Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline: a new glycylcycline antimicrobial. *Int J Clin Pract* 2006; **60 :** 1662-1672.

36. Taşova Y. Tetrasiklinden Tigesikline. *ANKEM Derg* 2010; **24(Ek 2):** 36-44.

37. Bauer G, Berens C ve ark. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe^{2+} cleavage of 16S rRNA. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53:** 592-599.

38. Chau SL, Chu YW, Houang ET. Novel resistance-nodulation-cell division efflux system AdeDE in *Acinetobacter* genomic DNA group 3. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48:** 4054-4055.

39. Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, Lambert T. Expression of the RND-Type Efflux Pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* Is Regulated by the AdeRS Two-Component System. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48(9):** 3298-3304.

40. Damier-Piolle L, Magnet S ve ark. AdeIJK, a Resistance-Nodulation-Cell Division Pump Effluxing Multiple Antibiotics in *Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52(2):** 557-562.

41. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-Nodulation-Cell Division-Type Efflux Pump Involved in Aminoglycoside Resistance in *Acinetobacter baumannii* Strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45(12):** 3375-3380.

42. Morosini MI, García-Castillo M ve ark. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in-vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50(8):** 2695-9.

43. Ünal S. MRSA PROBLEMİ. *ANKEM Derg* 2009; **23(Ek 2):** 1-12.

44. Bush K. β-Lactamase Inhibitors from Laboratory to Clinic. *Clinical Microbology Reiews* 1988; **1(1):** 109-123.

45. English AR, Retsema JA ve ark. CP-45,899, a Beta-Lactamase Inhibitor That Extends the Antibacterial Spectrum of Beta-Lactams: Initial

Bacteriological Characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; **14(3):** 414-419.

46. Fisher J, Belasco JG ve ark. Beta-Lactamase inactivation by mechanism-based reagents. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; **289:** 309-319.

47. Garcia I, Fainstein V, Leblanc B, Bodey GP. In vitro Activities of New β-Lactam Antibiotics Against *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; **24(2):** 297-299.

48. Moosdeen F, Williams JD, Yamabe S. Antibacterial Characteristics of YTR 830, a Sulfone β-Lactamase Inhibitor, Compared with Those of Clavulanic Acid and Sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; **32(6):** 925-927.

49. Cartwright SJ, Coulson AF. A semi-synthetic penicillinase inactivator. *Nature* 1979; **278:** 360-361.

50. Durkin JP, Viswanatha T. Clavulanic acid inhibiton of β-lactamase I from *Bacillus cereus* 569/H*. J Antibiot* 1978; **31:**1162-1169.

51. Fisher J, Charnas RL, Knowles JR. Kinetic studies on the inactivation of *Escherchia coli* RTEM β-lactamase by clavulanic acid. *Bio-chemistry* 1978; **17:** 2180-2184.

52. Thomson JM, Distler AM, Prati F, Bonomo RA. Probing active site chemistry in SHV β-lactamase variants at Ambler position 244. Understanding unique properties of inhibitor resistance. *J Biol Chem* 2006; **281:** 26734-26744.

53. Imtiaz U, Billings EM, Know JR, Mobashery S. A structure-based analysis of the inhibiton of class A β-lactamases by sulbactam. *Biochemistry* 1994; **33:** 5728-5738.

54. Thomson JM, Distler AM, Bonomo RA. Overcoming resistance to β-lactamase inhibitors: comparing sulbactam to novel inhibitors against clavulanate resistant SHV enzymes with substitutions at Ambler position 244. *Biochemistry* 2007; **46:** 11361-11368.

55. Payne DJ, Cramp R ve ark. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; **38:** 767-772.

56. Higgins PG, Wisplinghoff D ve ark. İn-vitro activities of the β-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with β-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48:** 1586-1592.

57. Miller JM, Baker CN, Thronsberry C. Inhibiton of β-lactamase in *Neisseria gonorhoeae* by sodium clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; **14:** 794-796.

58. Neu HC, Fu KP. Clavulanic acid, a novel inhibitor of β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; **14:** 650-655.

59. Urban C, Go E ve ark. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis* 1993; **167:** 448-451.

60. Urban C, Rahal JJ, Luft B. Effect of β-lactamase inhibitor, tazobactam, on growth and penicilin-binding proteins of *Borrelia burgdorferi*. *FEMS Microbiol* 1991; **66:** 113-116.

61. Williams JD. β-lactamase inhibiton and *in-vitro* activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997; **24:** 494-497.

62. Buynak Jd, Doppalapudi VR, Adam G. The synthesis and evaluation of 3-substitued-7-(alkylidene)cephalosporin sulfones as β-lactamase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2000; **10:** 853-857.

63. Budzikiewicz H. Siderophore-antibiotic conjugates used as Trojan horses against *Pseudomonas aeruginosa. Curr Top Med Chem* 2001; **1:** 73-82.

64. Corbella X, Ariza J, Ardanury C ve ark. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter bauamnnii. Journal Antimicrob Chemother* 1998; **42:** 793-802.

65. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worl-wide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* 2006; **6(10):** 629-40.

66. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother* 2003; **51(5):** 1109-17.

67. Bolon MK. The Newer Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin N Am* 2009; **23:** 1027-1051.

68. Razavi B, Apisarnthanarak A, Mundy LM. *Clostridium difficile:* emergence of hypervirulence and fluoroquinolone resistance. *Infection* 2007; **35(5):** 300-7.

69. Loo VG, Poirier L, Miller MA ve ark. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; **353(23):** 2442-9.

70. Andiole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis* 2005; **41 (Supp 2):** 113-9.

71. Bradbury BJ, Pucci MJ. Recent advances in bacterial topoisomerase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2008; **8(5):** 574-81.

72. Nordmann P, Poirel L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2005; **56(3):** 463-9.

73. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; **351(9105):** 797-9.

74. Martinez-Martinez L, Eliecer CM ve ark. Plasmid-mediaeted quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; **6(5):** 685-711.

75. Öngen B, Nazik H. Türkiye'de Plazmit Aracılı Kinolon Direnci. *ANKEM Derg* 2010; **24(1): 46-54.**

76. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 2006; **12(1):** 83-8.

77. Yamane K, Wachino J, Suzuki S ve ark. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an Escherichia coli clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51(9):** 3354-60.

78. Cattoir V, Poirel L, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance pump QepA2 in an Escherichia coli isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52(10):** 3801-4.

79. Fu KP, Lafredo CS, Foleno B ve ark. In Vitro andI n Vivo Antibacterial Activities of Levofloxacin (*l*-Ofloxacin), an Optically Active Ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; **36(4):** 860-866.

80. Koyama Y, Kurosasa A, Tsuchiya A, Takakuta K. A new antibiotic "colistin" produced by spore-forming soil bacteria. *J Antibiot* 1950; **3:** 457-458.

81. Akalın H. Kolistin. *ANKEM Derg* 2007; **21 (Ek 2) :**26-28.

82. Kwa AL, Tam VH, Falagas ME. Polymyxins: A Review of The Current Including Recent Developments. *Rev Ann Acad Med* 2008; **37 (10) :** 870-883.

83. Bonomo RA, Szabe D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis* 2006; **43(suppl 2)**; 49-56.

84. Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in-vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009 ; **34 :** 8.e1-8.e9.

85. Colistin. İçinde O' Neil MJ, Smith A, Haeckelman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR, D'Arecca MA editörler. *An Encylopedia of Chemical, Drugs and Biologicals*. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co Inc. ; 13th ed. 2001. pp. 433-4.

86. Kucers A, Bennett NM. *The Use of Antibiotics*. 3rd ed. William, London: Heinemann Medical Books Ltd; 1979. pp. 531-46.

87. Adams MD, Nickel GC ve ark. Resistance to Colistin in *Acinetobacter baumannii* Associated Mutations in the PmrAB Two-Component System. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53(9):** 3628-3634.

88. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005; **25:** 11-25.

89. Colistin içinde Parfitt K, Parsons AV, Sweetmen SC editörler. *Martindale The Extra Pharmacopoeia.* London: James EF Reynolds. 31st ed. 1996. 216-217.

90. Colistin içinde Martin EC, Chase GD, Lox HR, Deno RD, Gennaro AR, Harkey SC, King RE, Levallen EE, Osol A, Swinyard EA, Van Meter CT editörler. *Remington's Pharmaceutical Sciences.* Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co. 13th ed. 1965. pp.1271-1272.

91. Parke-Davis. *Physiciian's Desk Reference Medical.* 52nd ed. 1998.

92. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 7. ed. Approved Standard M7-A7. CLSI, Wayne, PA, USA, 2006.

93. Çetin Sesli E, Kaya S, Tetik T, Arıdoğan Cicioğlu B. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Örneklere Göre Dağılımı Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; **20(4):** 202-205.

94. Roumbelaki RN, Kritsotakis EI ve ark. Surveillance of surgical site infections at a tertiary care hospital in Greece: Incidence, risk factors, microbiology and impact. *Am J Infect* 2008; **36:** 732-8.

95. Doğru A, Sargın F ve ark. The Rate of Device-Associated Nosocomial Infections in a Medical Surgical Intensive Care Unit of a Training and Research Hospital in Turkey: One-Year Outcomes. *Jpn J Infect Dis* 2010; **63:** 95-98.

96. Namıduru M, Karaoğlan İ ve ark. Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olan Bakteriler ve Antibiyotiklere Direnç Durumları. *İnf Derg* 2003; **17(1):** 39-44.

97. Fournier PE, Richet H. Tje epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; **42:** 692-93.

98. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; **43(Suppl 2):** 43-8.

99. Ruiz J, Núñez ML, Pérez J, Simarro E, Martínez-Campos L, Gómez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; **18(4):** 292-5

100. Gounden R, Bamford C, Zyl-Smit RV, Cohen K, Maartens G. Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *BMC Infect Dis* 2009; **9:** 9-26.

101. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-2006 yıllarında izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM* 2007; **21(1):** 32-36.

102. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Polemis M. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from hospitalised patients in Greece and treatment implications. *Clin Microbiol Infect* 2007; **13:** 816-819.

103. Falagas ME, Rafailidis PI ve ark. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *International Journal of Antimicrob Agents* 2010; **35:** 194-199.

104. Kallel H, Hergafi L ve ark. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007; **33:** 1162-1167.

105. Bouchillon SK, Hoban JD ve ark. İn-vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Micro and Infect Disease* 2005; **52:** 173-179.

106. Venezia SN, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii. Journal of Antimicrob Chemother* 2007; **59:** 772-774.

107. Reid GE, Grim SA ve ark. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy* 2007; **27(8):** 1198-201.

108. Dean RC, Visalli MA ve ark. Efflux-Mediated Resistance to Tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47(3):** 972-978.

109. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV ve ark. Intravenous Colistin as Therapy for Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii. Clin Infect Dis* 1999; **28:** 1008-11.

110. Aygencel G, Dizbay M ve ark. Cases of Opsi Syndrome Still Candidate for Medical ICU. *The Brazilian Journal of Infect Dis* 2008; **12(6):** 549-551.

111. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; **12(4):** 315-21.

112. Aygencel G, Dizbay M, Çiftçi A, Melda Türkoğlu. Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated from Ventilator-Associated Pneumonia: A Case Report from Turkey. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010; **9(3):** 164-167.

113. Ozbek B, Otuk G. İn-vitro activities of tigecycline alone and in combination with colistin sulfate or sulbactam against carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from Intensive Care Units. *Antimicrob Agents* 2010; **36:** 187-194.

114. Karlowsky JA, Draghi DC ve ark. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47:** 1681-8.

115. Gonullu N, Aktas Z, Salcioglu M ve ark. Comparative in-vitro activities of five quinolone antibiotics, including gemifloxacin, against clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 2001;**7:** 499-503

116. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9.682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. The SENTRY participants group *Int J Antimicrob Agents* 1999 ;**12:** 311-7

117. Pankuch GA, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of doripenem with and without levofloxacin, amikacin, and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii. Microbiol Infect Dis* 2010; **67:** 191-197.

118. Noviello S, Ianniello F, Leone S, Fiore M, Esposito S. İn-vitro activity of tigecycline: MICs, MBCs, time-kill curves and post-antibiotic effect. *J Chemother* 2008; **20(5):** 577-80.

119. Houston AK, Jones RN. Postantibiotic effect of DU-6859a and levofloxacin as compared with ofloxacin. *Diagnos Microbiol Infect Dis* 1994; **18(1):** 57-59.

120. Pendland SL, Diaz-Linares M, Garey KW ve ark. Bactericidal Activity and Postantibiotic Effect of Levofloxacin against Anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43(10):** 2547-2549.

121. Ozbek B, Otuk G. Post-Antibiotic Effect of Levofloxacin and Tobramycin Alone or in Combination with Cefepime against *Pseudomonas aeruginos. Chemotherapy* 2009; **55:** 446-450.

122. Mckeage K, Gillian MK. In Community-Acquired Pneumonia. *Adis Drug Profile* 2008; **68(18) :** 2633-2644.

123. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the Treatment of Multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a Systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62 :** 895-904.

124. Plachouras D, Giamarellos-Bourboulis EJ ve ark. İn-vitro postantibiotic effect of colistin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; **57(4):** 419-22.

125. Töreci K. Postantibiyotik etki ve bakterilerde antibiyotiklere karşı tolerans. *ANKEM Derg* 1993; **7(3):** 196-204.

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Sayı : 91
Konu :

15.02.2010

İ.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Enstitünüz Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında görevli Yard. Doç.Dr. Berna Özbek'in danışmanlığı altında Yüksek Lisans eğitimine devam eden 5013 no'lu Aylin Şentürk'ün "Tigesiklinin Tek Başına ve Kolitsin Metansülfonat ve Sulbaktam ile Kombinasyon Halinde Acinetobacter Baumanii Suşları Üzerine Antibiyotik Sonrası Etkinin Araştırılması" başlıklı tez çalışmasında Anabilim Dalımızdan aldığı suşları kullanmasında bir sakınca yoktur.

Bilgilerinize saygılarımla arz ederim.

Prof Dr Bülent Gürler

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Aylin	**Soyadı**	Şentürk
Doğ.Yeri	Razgrad	**Doğ.Tar.**	05.05.1985
Uyruğu	T.C., Bulgaristan	**TC Kim No**	10808520914
Email	albena_6@hotmail.com	**Tel**	05052852881

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi	2011
Lisans	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	2008
Lise	Beylikdüzü 75. Yıl Cumhuriyet Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	İyi		

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	68	65	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Office Word	İyi
Office Excel	İyi
Office Power Point	İyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

“Postantibiotic effects of colistin sulphate and levofloxacin, and post beta-lactamase inhibitor effect of sulbactam, alone or in combination with tigecycline, against *Acinetobacter baumannii*” (Chemotherapy. 2010;56(6):466-71. Epub 2010 Nov 18.).

Bilgisayar Operatörlüğü-İşletmenliği Sertifikası (Milli Eğitim Bakanlığı, Halk Eğitim Merkezi, 01/2007)

Office Word 2007, Excell 2007, Power Point 2007 Sertifikası (Bilge Adam, 06/2010)

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Dans Etmek, Kitap Okumak, Müzik Dinlemek