

Sefoperazon-Sulbaktam, İmipenem ve Sefepimin Antibiyoterapi Etkinliklerinin Çoğul Dirençli ve Duyarlı *Acinetobacter baumannii* ile Oluşturulan DeneySEL İkili Apse Modelinde Karşılaştırılması*

Assessment of Efficacies of Imipenem, Cefoperazone-Sulbactam and Cefepime in Rats with Experimental Thigh Abscess Model with Multidrug Resistant and Susceptible *Acinetobacter baumannii* Strains

M. İshak YILDIRIM¹, H. Murat TUĞRUL²

¹ Silivri Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Silivri, İstanbul.

¹ Silivri State Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Silivri, Istanbul, Turkey.

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne.

² Trakya University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Edirne, Turkey.

* 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 27.12.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 21.03.2011

ÖZET

Bu çalışmada, çoğul dirençli ve duyarlı *Acinetobacter baumannii* suşlarının neden olduğu yumuşak doku enfeksiyonu tedavisinde kullanılabilecek imipenem, sefoperazon-sulbaktam ve sefepimin in vivo ve in vitro etkinliklerinin araştırılması ve oluşturulan deneySEL apse modelinde tedavide kullanılan bu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır. Apse modeli için Wistar-Albino cinsi dişi sıçanlar kullanılmış ve biri imipenem, sefepim ve sefoperazon-sulbaktama dirençli, diğeri duyarlı iki *Acinetobacter* suşu ile enfeksiyon oluşturulmuştur. Duyarlılık testleri E-test yöntemiyle yapılmıştır. Hayvanlar randomize olarak sekizer adetlik dört gruba ayrılmış ve apse modeli için, sıçan uyluğuna 6 log₁₀ CFU mikroorganizma içeren standart kurutma kağıdı diskleri implante edilmiştir. İlk grup kontrol grubu olarak kabul edilmiş ve antibiyotik tedavisi verilmemiştir. Diğer üç grubun her birisine ise tedavi için sırasıyla imipenem, sefoperazon-sulbaktam ve sefepim monoterapisi uygulanmıştır. Tedavinin dördüncü gününde ve son antibiyotik dozunun verilmesinden yarım saat sonra kar-

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. H. Murat Tuğrul, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balkan Yerleşkesi, 22030 Edirne, Türkiye. Tel (Phone): +90 284 235 3933, E-posta (E-mail): mtugrul@trakya.edu.tr

diyak bölgeden kan örnekleri alınmış ve serumları ayrılarak "serum antibiyotik etkinlik" deneyinde kullanılmıştır. Çıkarılan apse kapsülleri içeriğinden canlı bakteri sayısı tespit edilmek üzere koloni sayımı yapılmıştır. Çalışmamızda, antibiyotiklerin her üçünün de serumda yeterli konsantrasyona ulaştığı görülmüş; imipenem, sefepim ve sefoperazon-sulbaktam grupları arasında serum antibiyotik etkinlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.778$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her üç antibiyotiğin verildiği grupta da, duyarlı ve dirençli suşlarla oluşturulan apselerin ağırlıklarının daha düşük, makroskopik görünümünün ise daha küçük olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Ayrıca in vitro olarak da her üç antibiyotik, hem duyarlı hem de dirençli suşlara karşı etkili bulunmuştur. Tedavi esnasında, kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi izlenmemiştir. Çalışmamızda, sefoperazon-sulbaktam ve sefepim, in vitro ve in vivo deneylerde çoğul dirençli ve duyarlı *A.baumannii* suşları üzerine imipenem kadar etkili bulunmuştur. Sonuç olarak, geniş spektrumlu sefalosporinlerin uygunsuz ve yaygın kullanımının, karbapenem dirençli suşların ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu dikkate alınarak, *A.baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde mümkün olduğunca dar spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*; imipenem; sefaperazon-sulbaktam; sefepim, deneysel model; apse.

ABSTRACT

Imipenem, cefaperazon-sulbactam and cefepime are the antibiotics of choice for the treatment of soft tissue infections due to *Acinetobacter baumannii*. In this study, it was aimed to determine the in vivo and in vitro efficacy of, these antibiotics against drug susceptible and multidrug resistant *A.baumannii* in an experimental abscess model. Abscess models were established in Wistar-Albino type female rats. Susceptibility tests were performed by E-test. Rats were divided randomly into four groups with eight rats in one group. Standard absorbent paper discs containing $6 \log_{10}$ CFU microorganisms were used to form an abscess model. The first group was regarded as the control group and the other three groups were the study group each treated with one of the test antibiotics. Cardiac blood samples for serum antibiotic efficacy test, were obtained on the fourth day of treatment and 30 minutes after the last dose. The number of live bacteria at the area of infection was determined by colony count method. All of the three antibiotics reached sufficient concentration in sera of rats and there were no statistically important difference between the efficacies of these antibiotics ($p=0.778$). In all of the antibiotic-treated groups, the weight of the abscess material were less, macroscopic views were smaller and the colony counts per gram of abscess tissue were less than the control group ($p<0.001$). All antibiotics were effective against susceptible and resistant strains in vitro. No resistance was detected against imipenem, cefaperazon-sulbactam and cefepime in the course of therapy. Cefaperazone-sulbactam and cefepime were as effective as imipenem against susceptible and multi-drug resistant *A.baumannii* both in vivo and in vitro. Since irrational use of extended spectrum cephalosporins are frequently associated with the emergence of carbapenem resistant strains, the use of relatively narrow spectrum antibiotics should better be considered in the empirical treatment of *A.baumannii* infections.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; imipenem; cefaperazone-sulbactam; cefepime; experimental model; abscess.

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonu salgınlarında en sık gözlenen etken *Acinetobacter baumannii*'dir^{1,2}. Beta-laktam antibiyotiklerle kombine edilmiş sulbaktam (sefoperazon-sulbaktam, ampisilin-sulbaktam), karbapenemler (imipenem, meropenem) ve üçüncü ve dör-

düncü kuşak sefalosporinler (sefoperazon-sulbaktam, sefepim) tedavide sıklıkla kullanılacak antibiyotiklerdir³. Aminoglikozidler, üreidopenisilinler, florokinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, *Acinetobacter* türlerini antibiyotiklere dirençli hale getirmiştir^{4,5}. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımının karbapeneme dirençli suşların ortaya çıkması ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴.

Bu çalışmada çoğul dirençli ve duyarlı *A.baumannii*'nin neden olduğu yumuşak doku enfeksiyonu tedavisinde kullanılabilecek imipenem, sefoperazon-sulbaktam ve sefepimin in vivo ve in vitro etkinlikleri araştırılmış; duyarlı *A.baumannii* suşları ile oluşturulan apse modelinde tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Etik Kurulunun 05.05.2005/6 sayılı kararı ile alınan etik onay çerçevesinde, TÜTF Tıbbi Mikrobiyoloji AD Laboratuvarı ve Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada biri tüm antibiyotiklere dirençli, diğeri tüm antibiyotiklere duyarlı olmak üzere iki farklı *A.baumannii* suşu kullanıldı. Her iki *Acinetobacter* suşuna karşı imipenem, sefepim ve sefoperazon-sulbaktamların minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri E-test (AB Biodisk, İsveç) yöntemi ile araştırıldı.

Apse modeli için, sıçan uyluğuna implante edilmek üzere standart kurutma kağıtlarından diskler hazırlandı. Süspansiyonlardan 10 µl alınarak özel hazırlanan disklerle emdirildi; böylece her bir diskin 6 log₁₀ koloni oluşturan ünite (CFU) mikroorganizma içermesi sağlandı. Çalışmada ortalama ağırlıkları 200-250 g arasında değişen, toplam 32 adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar randomize olarak sekiz adetlik dört gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu olarak kabul edildi ve herhangi bir antibiyotik verilmedi. Diğer üç grup ise apseyi tedavi etmek üzere üç farklı antibiyotik tedavisi aldı. Dirençli *A.baumannii* içeren disklerin her bir sıçanda sağ uyluğa, duyarlı *A.baumannii* içeren disklerin ise her bir sıçanda sol uyluğa yerleştirilmesine dikkat edildi. Apsesi modelindeki etkinliğini ölçmek amacıyla ikinci gruba imipenem (Tienam; Merck Sharp & Dohme, ABD) 120 mg/kg sekiz saatte bir, üçüncü gruba sefepim (Maxipime; Bristol-Myers Squibb, İngiltere) 60 mg/kg 12 saatte bir ve dördüncü gruba sefoperazon-sulbaktam (Pfizer, ABD) 400 mg/kg/gün tek doz olarak verildi. Antibiyotiklerin ilk dozlarının verilmesine, mikroorganizma süspansiyonu emdirilmiş disklerin sıçan uyluğuna yerleştirilmesinden iki saat sonra başlandı ve belirtilen doz aralıklarıyla tedavi uygulandı. Antibiyotikler her üç grupta da uygulama kolaylığı nedeniyle intraperitoneal olarak verildi⁶. Tedavinin dördüncü gününde ve son antibiyotik dozunun verilmesinden yarım saat sonra sıçanlar kesildi ve kardiyak bölgeden kanları alınarak ötenaziyle işlem sonlandırıldı. Kardiyak bölgeden alınan kanlar serum antibiyotik etkinlik (antibiotic bioassay) testlerinde kullanılmak üzere serumları ayrılarak -80°C'ye kaldırıldı.

Her bir grupta oluşturulan sağ ve sol uyluktaki apselerin, kapsülleri ve pürülan içerikleri aseptik koşullarda cerrahi olarak çıkarıldı. Çıkarılan tüm kapsül ve pürülan içerik, içine 1 ml'lik Mueller-Hinton (MH) sıvı besiyeri konularak ağırlıkları önceden ölçülmüş steril U tüplere konularak tartıldı. Tartım işleminden hemen sonra, çıkarılan apse kapsülleri U tüpler içinde cam baget yardımı ile iyice ezildi ve homojen süspansiyonlar elde edildi. Her bir süspansiyon, içerdiği canlı bakteri sayısı tespit edilmek üzere koloni sayım işlemine tabi tutuldu⁷. Seri sulandırılmaları yapılan tüm apse süspansiyonlarından ve seyreltilmemiş apse süspansiyonundan otomatik pipet ile 10 µl (0.01 ml) alınarak EMB (Eosin Methylene Blue) besiyerlerine ekim yapıldı. Her bir besiyerine damlatılan apse süspansiyonu, steril yavru tüp yardımıyla besiyerinin tüm yüzeyine dağıtıldı. Dilüsyonlardan ekim yapılan tüm EMB besiyeri plakları, 37°C'lik etüvde 18-24 saat inkübe edildi ve bu süre sonunda plaklarda oluşmuş koloniler sayıldı. Böylece apse kapsülü içindeki bakteri sayısı CFU/ml cinsinden tespit edildi. Daha sonra her bir grup için gram başına düşen mikroorganizma sayısı yine CFU cinsinden hesaplandı. İmipenem, sefaperazon-sulbaktam ve sefepimle tedavi edilen gruplardaki duyarlı suş ile oluşturulan sol bacak apseleri homojenize edildikten sonra, daha önceden hazırlanmış litresinde 4 mg imipenem, 16 mg sefaperazon-sulbaktam ve 8 mg sefepim içeren MH agar besiyerlerine 100 µl ekildi. Değerlendirme öncesi petrilere 37°C'de bir gece inkübe edildi.

Antibiyotik eklenmiş besiyerinde üreyen koloniler, tedavi esnasında direnç gelişiminin değerlendirilmesi amacıyla agar disk difüzyon yöntemiyle yeniden test edildi⁶.

Serum antibiyotik etkinlik deneyi, MH agar besiyerlerinde yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede; dörtlü karşılaştırmada anlamlı olan parametrelerin hangi gruplar arasında anlamlı olduğunun tespiti için varyansların homojenliğine göre Tukey HSD ve Tamhane çoklu karşılaştırma testleri uygulandı; $p < 0.001$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çoğul dirençli *A.baumannii* suşunun MİK değerleri imipenem için 32 µg/ml, sefoperazon-sulbaktam için 128 µg/ml, sefepim için 96 µg/ml olarak saptanırken; duyarlı *A.baumannii* suşunun MİK değerleri bu antibiyotikler için sırasıyla 0.125 µg/ml, 1 µg/ml ve 0.38 µg/ml olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, imipenem, sefepim ve sefoperazon-sulbaktam grupları arasında serum antibiyotik etkinlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.778$). Bu durum, her üç antibiyotiğin de uygulandığı gruplarda sağ ve sol uyluk apse serumda yeterli miktarlarda dağıldığını göstermektedir.

Antibiyotik verilmeyen kontrol grubu ile imipenem, sefoperazon-sulbaktam ve sefepim ile tedavi edilen gruplarda saptanan apse ağırlıkları ve her bir gram apse başına düşen koloni sayıları Tablo I'de verilmiştir. Kontrol grubundaki sağ ve sol uyluk apseleri ağırlıkları, imipenem grubunun apse ağırlıklarından yüksek bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmede, kontrol ve imipenem grupları arasında, duyarlı suş ile oluşturulan sol uyluk apseleri ağırlıkları ($p < 0.001$) ve dirençli suş ile oluşturulan sağ uyluk apseleri ağırlıkları ($p < 0.001$) için anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 1. Gruplara Göre Apselerin Ağırlıkları, Her Bir Gram Apse Başına Düşen Koloni Sayıları ve Gram Başına Düşen Koloni Sayılarının log10 Değerleri

Grup	L-GR	R-GR	L-CFU/GR	R-CFU/GR	L-LOG CFU/GR	R-LOG CFU/GR	Serum Ab. Etkinliği*
Kontrol	0.17	0.17	2191764.7	2260235.2	6.34	6.35	
Kontrol	0.18	0.18	2333333.3	2390777.7	6.36	6.37	
Kontrol	0.20	0.17	2324550	2353647	6.36	6.37	
Kontrol	0.18	0.20	2424000	2327640	6.38	6.36	
Kontrol	0.19	0.19	2404347.3	2425368.4	6.38	6.38	
Kontrol	0.17	0.17	2294705.3	2330964.7	6.36	6.36	
Kontrol	0.18	0.19	2362466.4	2315789.4	6.37	6.36	
Kontrol	0.19	0.19	2296315.7	2343842	6.36	6.36	
İmipenem	0.07	0.10	465714.2	484000	5.66	5.68	17
İmipenem	0.08	0.11	413750	466545.4	5.61	5.66	17.2
İmipenem	0.09	0.12	437377.7	455000	5.64	5.65	17.6
İmipenem	0.08	0.11	454750	448909	5.65	5.65	18
İmipenem	0.10	0.13	434270	460169.2	5.63	5.66	18.6
İmipenem	0.11	0.12	410790	468183.3	5.61	5.67	19
İmipenem	0.08	0.13	471662.5	472515.3	5.67	5.67	19.2
İmipenem	0.10	0.11	425260	476363.3	5.62	5.67	20
Sef/Sul	0.08	0.11	408000	478181.8	5.61	5.67	17
Sef/Sul	0.10	0.13	423230	460384.6	5.62	5.66	17.6
Sef/Sul	0.09	0.11	431400	493800	5.63	5.69	18
Sef/Sul	0.08	0.12	431750	484400.6	5.63	5.68	18.2
Sef/Sul	0.09	0.13	463477	479323	5.66	5.68	19
Sef/Sul	0.10	0.12	445000	473050	5.64	5.67	19.2
Sef/Sul	0.11	0.13	421090	496815.3	5.62	5.69	19.6
Sef/Sul	0.09	0.14	453555.5	475100	5.65	5.67	20.2
Sefepim	0.08	0.11	415500	482936.3	5.61	5.68	17.2
Sefepim	0.10	0.13	438160	471669.2	5.64	5.67	17.6
Sefepim	0.09	0.12	472400	488050	5.67	5.68	18.2
Sefepim	0.08	0.11	426250	493090.9	5.62	5.69	18.6
Sefepim	0.09	0.12	464611	492733.3	5.66	5.69	19
Sefepim	0.11	0.13	431609	473669.2	5.63	5.67	19.2
Sefepim	0.08	0.12	428537.5	479766.6	5.63	5.68	19.6
Sefepim	0.11	0.14	441500	470392.8	5.64	5.67	20

* Serum Ab. Etkinliği: Seruma geçen antibiyotiğin mm cinsinden zonu.

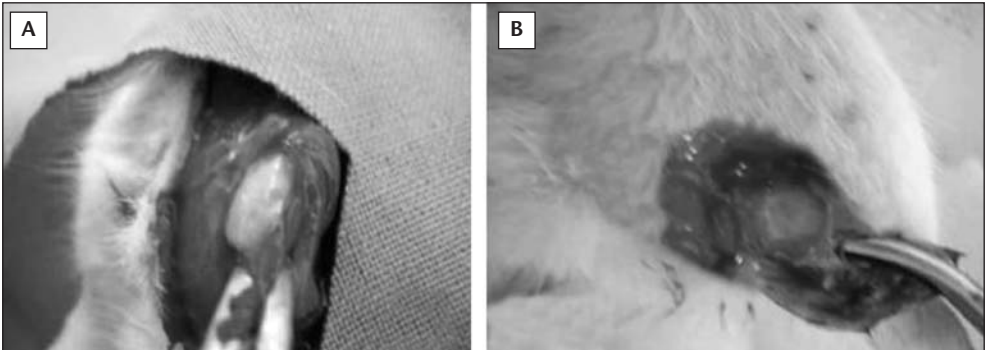
Sef/Sul: Sefoperazon-sulbaktam, L-GR: Sol uyluk apse ağırlığı (g), R-GR: Sağ uyluk apse ağırlığı (g), L-CFU/GR: Sol uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısı (CFU), R-CFU/GR: Sağ uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısı (CFU), L-LOG-CFU/GR: Sol uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısının logaritma 10 değeri, R-LOG-CFU/GR: Sağ uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısının logaritma 10 değeri.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, imipenem, sefepim ve sefoperazon-sulbaktamın, duyarlı ve dirençli suşlarla oluşturulan uyluk apselerinde etkili olduğu saptanmış; apselerin ağırlık ve makroskopik görünümünün kontrol grubuna göre daha az ve küçük oldukları gözlenmiştir (Resim 1). Benzer olarak, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç antibiyotiğin de, in vitro olarak hem duyarlı hem de dirençli suşa karşı etkili olduğu, gram başına düşen koloni sayılarını azalttığı tespit edilmiştir (Tablo I). İmipenem grubunda dirençli suş ile oluşturulan uyluk apselerinin makroskopik görünümünün daha küçük, apse ağırlık ve gram apse başına düşen koloni sayılarının daha az olduğunun saptanmasına karşın, bu farkın diğer antibiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç, sefoperazon-sulbaktam ve sefepim tedavilerinin de her iki *A.baumannii* suşu üzerine, imipenem tedavisi kadar etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmada, tedavi sırasında kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları (HE) yüksek morbidite, mortalite oranları ve ek tedavi maliyeti nedeniyle günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde HE sıklığı %5-10 arasında görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %25'e kadar yükselmektedir⁸. Son yıllarda, özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere HE'de en sık izole edilen etkenlerin başında *Acinetobacter* cinsi bakteriler gelmekte; bunlar içerisinde de *A.baumannii* ilk sırada yer almaktadır^{1,3}. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli problem çoğul dirençli suşların sayısında artma ve bunun sonucunda tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinde azalmadır⁹. 1971-1974 yılları arasında giderek artan oranda direnç gelişimi görülmeye başlanmış; bugün ise *Acinetobacter* izolatları sıklıkla kullanılan aminopenisilinler, üreidopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler ve aminoglikozidler gibi birçok antibiyotiğe yüksek oranda dirençli hale gelmişlerdir. Sefepim, sefoperazon-sulbaktam gibi geniş spektrumlu sefalosporinler, imipenem, tobramisin, amikasin ve florokino-



Resim 1. A. Kontrol grubuna ait büyük boyutlu apse örneği; B. Sefoperazon-sulbaktam grubuna ait küçük boyutlu apse örneği.

lonlara karşı duyarlılık halen değişik oranlarda devam etmekle birlikte, son 10 yılda bu antibiyotiklerin *Acinetobacter* türleri için saptanan MİK değerlerinde artış saptanmaktadır^{1,9}. Tatman-Otkun ve arkadaşları⁵ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ekim 1994-Haziran 2000 döneminde HE etkeni olarak izole edilen 150 *A.baumannii* suşunun yıllık antibiyotik direnç değişimini incelemişler ve sefepim, seftazidim, ampicilin/sulbaktam, amikasin ve siprofloksasinde 1996 yılından itibaren artan bir direnç olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda bir karbapenem olan imipenem, üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefo-perazon-sulbaktam ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim kullanılarak hem çoğul dirençli, hem duyarlı *Acinetobacter* suşları ile oluşturulan deneysel apse modelinde tedavi başarıları değerlendirilmiştir. Böylece her üç antibiyotiğin in vitro ve in vivo etkinlikleri karşılaştırılmış; tedavi sırasında direnç gelişip gelişmediği araştırılmıştır. Literatürde ulaşılabildiği kadarıyla, imipenem, sefo-perazon-sulbaktam ve sefepimin *A.baumannii*'ye karşı etkinliğinin birebir araştırıldığı ve karşılaştırıldığı deneysel apse çalışması bulunmamaktadır. Ancak bu antibiyotiklerin ve çeşitli kombinasyonlarının *A.baumannii* suşları üzerindeki etkinliklerinin değerlendirildiği in vitro ve/veya in vivo çalışmalar mevcuttur. Kolaylı ve arkadaşlarının⁶ HE etkeni olan duyarlı *A.baumannii* suşu ile oluşturdukları deneysel uyluk apse modelinde; imipenem, meropenem ve sefo-perazon-sulbaktamın etkinlikleri karşılaştırılmış ve tedavi sırasında direnç gelişiminin olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu araştırmacılar, her üç antibiyotiğin kontrol grubuna göre apse ağırlıklarını ve gram apse başına düşen koloni sayılarını anlamlı düzeyde azalttığını saptamışlar; ancak antibiyotik grupları arasında gerek apse ağırlıkları ve gram apse başına düşen koloni sayıları yönünden, gerekse serum antibiyotik etkinlik değerleri yönünden anlamlı fark saptamamışlardır. Vahaboğlu ve arkadaşlarının¹⁰, sefepim ve beş farklı antibiyotiğin PER-1 ve OXA-10 beta-laktamaz üreten *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşları üzerindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, PER-1 üreten *Acinetobacter* izolatlarında sefo-perazon-sulbaktamın yüksek etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda farklı kombinasyonların sinerjistik etkileri saptanmış olmakla birlikte, genellikle klinikte erişilebilen antibiyotik konsantrasyonlarında sinerji oluşmamaktadır. Bizim çalışmamızda, deneysel apse modelinde imipenem, sefo-perazon-sulbaktam ve sefepim ile monoterapi uygulanmış; sefepim ve sefo-perazon-sulbaktamın dirençli ve duyarlı *A.baumannii* suşları üzerinde imipenem kadar etkili olduğu izlenmiş ve tedavi esnasında antibiyotiklere karşı direnç gelişimi gözlenmemiştir.

Sonuç olarak *A.baumannii*'ye bağlı HE ile mücadelede asıl sorunun, dirençli suşların gelişiminin ve yayılımının önlenmesi olduğu açıktır. Özellikle geniş spektrumlu sefalosporinlerin uygunsuz ve yaygın kullanımının, karbapeneme dirençli *Acinetobacter* suşlarının ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁴. Bu nedenle karbapenemler ve geniş spektrumlu sefalosporinler başta olmak üzere antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanımları engellenmeli, ampirik antibiyotik seçimlerinde mümkün olduğunca dar spektrumlu antibiyotikler tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Berezin BE, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens. Microbiological, clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9(2): 148-65.
2. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. Flora 1999; 4(3): 170-6.
3. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. J Hosp Infect 2009; 73(4): 355-63.
4. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis 2000; 31(1): 101-6.
5. Tatman-Otkun M, Gürçan Ş, Özer B, Türe M. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişimi. ANKEM 2003; 17(1): 1-6.
6. Kolaylı F, Karadenizli A, Mutlu B, et al. Comparison in a rat thigh abscess model of imipenem, meropenem and cefoperazone-sulbactam against *Acinetobacter baumannii* strains in terms of bactericidal efficacy and resistance selection. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004; 3(1): 1-5.
7. Karadenizli A, Mutlu B, Okay E, Kolaylı F, Vahaboğlu H. Piperacillin with and without tazobactam against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a rat thigh abscess model. Chemother 2001; 47(4): 292-6.
8. Yüce A. Hastane infeksiyonlarının önemi, s: 3-6. Yüce A, Çakır N (ed), Hastane Infeksiyonları. 2003, 1. bas-kı. Güven Kitabevi, İzmir.
9. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis 2008; 46(8): 1254-63.
10. Vahaboğlu H, Sarıbaş S, Akbal H, Ozturk R, Yücel A. Activities of cefepime and five other antibiotics against nosocomial PER-1-type and/or OXA-10-type β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. J Antimicrob Chemother 1998; 42(2): 269-70.