

Yoğun Bakım Hastalarından İzole Edilen Çoklu Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Seftolozan-Tazobaktamın Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonları ile İn Vitro Etkinliğinin Araştırılması

In-vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam in Combination with Various Antibiotics Against Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated from Intensive Care Patients

Sümeyye AKYÜZ¹(ID), Mehmet PARLAK²(ID), Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU²(ID)

¹ Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzincan.

¹ Erzincan Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Microbiology Laboratory, Erzincan, Turkey.

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

² Van Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Van, Turkey.

* Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığı Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2017-5704).

Makale Atfı: Akyüz S, Parlak M, Güdücüoğlu H. Yoğun bakım hastalarından izole edilen çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında seftolozan-tazobaktamın çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile in vitro etkinliğinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2020;54(1):154-162.

ÖZ

Acinetobacter türleri yoğun bakım ünitelerinde veya servislerde yatan immün sistemi baskılanmış hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Acinetobacter baumannii*, birçok antibiyotiğe intrinsek dirençli olması ve sonradan direnç geliştirebilmesi nedeniyle tedavisinde zorluk yaşanan bir bakteridir. Bu durum mevcut antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamakta, klinisyeni yeni ilaçlara, farklı tedavi seçeneklerine ve çeşitli antibiyotik kombinasyonlarına yönlendirmektedir. Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen çok ilaca dirençli *A.baumannii* izolatlarında; doripenem (DOR), tigesiklin (TGC), minosiklin (MIN), amikasin (AK) ve yeni geliştirilen bir ilaç olan seftolozan-tazobaktam (CT)'in duyarlılığını antibiyotik gradiyent test yöntemiyle belirlemek, sonrasında ise CT/DOR, CT/TGC, CT/MIN ve CT/AK kombinasyonlarının in vitro etkileşimlerini antibiyotik gradiyent test yöntemiyle araştırmaktır. Hastanemizde Ocak 2017-Temmuz 2017 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden (kan, idrar, balgam, trakeal aspirat, yara, apse ve kateter) izole edilen 35 *A.baumannii* izolatı çalışmaya alınmıştır. Bu izolatlar, yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan elde edilmiş ve en az üç antibiyotik sınıfına direnç gösteren bakteriler arasından seçilmiştir. *A.baumannii* izolatlarının tanımlanması ve rutin antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesi BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile EUCAST 2017 önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. *A.baumannii* izolatlarına karşı CT, DOR, TGC, MIN ve AK'in hem tek başına hem de CT'nin diğer dört antibiyotikle ikili kombinasyonlarının

(CT/DOR, CT/TGC, CT/MIN ve CT/AK) minimum inhibitör konsantrasyonu değerleri antibiyotik gradient test yöntemiyle belirlenmiştir. Kombinasyonların etkileşimlerinin in vitro olarak belirlenmesinde fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FİKİ) kullanılmıştır. Elde edilen verilere göre; FİKİ ≤ 0.5 ise sinerjik, $0.5 > \text{FİKİ} \leq 1$ ise aditif, $1 < \text{FİKİ} < 2$ ise indiferan (tanımlanamayan etkileşim) ve FİKİ ≥ 2 ise antagonist etkileşim olarak değerlendirilmiştir. Antibiyotik kombinasyonlarının FİKİ sonuçlarına göre en yüksek sinerjik etkileşim %11.4 oranla CT/TGC arasında gözlenmiştir. CT/DOR antibiyotikleri arasında ise sinerjik etkileşim gözlenmemiştir. En yüksek aditif etkileşim oranları CT/AK (%60) ve CT/MIN (%45.7) arasında görülürken, CT/DOR arasında aditif etkileşim gözlenmemiştir. Antagonist etkileşim sadece CT/DOR (%71.4) kombinasyonunda gözlenmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda; yeni bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü olan CT'nin tek başına *A.baumannii* izolatlarına yeterli etki etmediği ancak TGC, AK ve MIN ile kombine kullanımı halinde sinerjik etkileşim oluşturabildiği görülmüştür. CT, doripenem ile saptanan antagonist etkileşimi nedeniyle klinik kullanımda dikkatle izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*; çoklu ilaç direnci; seftolozan-tazobaktam; kombine ilaç tedavisi; sinerji.

ABSTRACT

Acinetobacter species lead to nosocomial infections in immunocompromised patients hospitalized in intensive care units or services. *Acinetobacter baumannii* is a bacterium that is difficult to treat because it is intrinsically resistant to many antibiotics and can develop resistance afterwards. This situation limits the use of existing antibiotics and directs the clinician to new agents, different treatment options and the use of various antibiotic combinations. The aim of this study was to determine the sensitivities of doripenem (DOR), tigecycline (TGC), minocycline (MIN), amikacin (AK) and a newly developed agent ceftolozane-tazobactam (CT) in multidrug resistant *A.baumannii* strains which were isolated from inpatients in intensive care units and to investigate the in vitro interactions of CT/DOR, CT/TGC, CT/MIN and CT/AK combinations by using antibiotic gradient test method. Thirty-five *A.baumannii* strains isolated from various clinical specimens (blood, urine, sputum, tracheal aspirate, wound, abscess and catheter) between January 2017 and July 2017 were included in the study. Strains isolated from inpatients in intensive care units and resistant to at least three antibiotic classes were selected. The identification of *A.baumannii* isolates and the determination of routine antibiotic susceptibility profile were performed according to EUCAST 2017 criteria by the use of BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) automated system. Minimum inhibitor concentration values of CT, DOR, TGC, MIN, AK and combinations of CT with four other antibiotics (CT/DOR, CT/TGC, CT/MIN and CT/AK) were determined by antibiotic gradient test method. Fractional inhibitor concentration index (FICI) was used to determine the interactions of the combinations in vitro. According to the data obtained; the FICI was evaluated as synergy if $\text{FICI} \leq 0.5$, additive if $0.5 > \text{FICI} \leq 1$, indifferent (unidentified interaction) if $1 < \text{FICI} < 2$ and antagonist interaction if $\text{FICI} \geq 2$. According to FICI results of the antibiotic combinations, the highest synergistic interaction was observed between CT/TGC as 11.4%. No synergistic interaction was observed between CT/DOR antibiotics. The highest additive interaction rates were between CT/AK (60%) and CT/MIN (45.7%), while no additive interaction between CT/DOR was observed. Antagonist interaction was observed in CT/DOR (71.4%) combination only. In conclusion, in our study it was observed that CT, a novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor, did not sufficiently affect *A.baumannii* isolates, but was able to induce synergistic interaction in combination with TGC, AK and MIN. CT should be carefully monitored in clinical use because of the antagonist interaction detected with DOR.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; multidrug resistance; ceftolozane-tazobactam; combined drug therapy; synergy.

GİRİŞ

Acinetobacter cinsi içinde enfeksiyon etkeni olarak en sık saptanan tür olan *Acinetobacter baumannii*, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlara

neden olan fırsatçı bir patojendir¹. Tedavide geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması mevcut tedavi seçeneklerine çoklu direnci beraberinde getirmektedir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler ve tigesiklin (TGC) kullanılabilir. ÇİD izolatlarının artışı yeni tedavi rejimlerine olan ihtiyacı artırmaktadır. Yapılabilecekler arasında kombine antibiyotik tedavileri ve yeni antimikrobiyallerin üretimi sayılabilmektedir². Ciddi *A.baumannii* enfeksiyonlarında morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi ön plana çıkmaktadır³.

Çalışmada test edilen doripenem (DOR), TGC, minosiklin (MIN) ve amikasin (AK) *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. TGC dışındakiler hem "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" 2014 hem de "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" 2017 rehberlerinde *Acinetobacter* türleri için önerilen antibiyotiklerdir. EUCAST ve CLSI rehberlerinde *A.baumannii* için sınır değeri bulunmayan TGC, *A.baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde monoterapi veya kombine halde kullanılabilir. Ancak son yıllarda, en iyi seçenekler olan kolistin (COL) ve TGC'ye karşı da direnç oranlarında artış saptanmaktadır⁴⁻⁶.

Üçüncü kuşak yeni bir sefalosporin olan seftolozanın, tazobaktam ile kombinasyonu olan seftolozan-tazobaktam (CT), Aralık 2014 tarihinde "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmış ve Zerbexa ismiyle klinik kullanıma girmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten enterobakterilere; ÇİD *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine ve metronidazol ile kombine edildiğinde bazı anaerob bakterilere etkili olduğu bilinmektedir⁷. *A.baumannii* üzerinde CT'nin tek başına veya diğer ilaçlarla kombine edildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, YBÜ'lerde yatmakta olan hastalardan izole edilen ve enfeksiyon etkeni olduğu belirlenen, en az üç antibiyotik sınıfına dirençli *A.baumannii* izolatlarında DOR, TGC, MIN, AK ve yeni geliştirilen bir ilaç olan CT'nin duyarlılığını antibiyotik gradiyent test yöntemiyle belirlemek; sonrasında CT/DOR, CT/TGC, CT/MIN ve CT/AK kombinasyonlarının in vitro etkinliğini aynı yöntemle araştırmaktır. Bu çalışma ile ÇİD *A.baumannii* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotiklere dikkat çekmek ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 02.12.2016 ve Karar no: B.30.2.YYU.0.01.00.00/123).

Ocak 2017-Temmuz 2017 tarihleri arasında YBÜ'lerde yatmakta olan hastaların mikrobiyoloji laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerinden (kan, idrar, balgam, trakeal aspirat, yara, apse, kateter vb.) izole edilen, en az üç antibiyotik sınıfına (aminoglikozit, karbapenem, kinolon, kolistin ve/veya folat sentaz inhibitörleri) direnç gösteren ÇİD ve enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen *A.baumannii* izolatları çalışmaya dahil edildi. İzolatların tümü

farklı tarihlerde ve farklı birimlerde yatan hastalardan izole edilmiş olup her hastadan yalnız bir klinik izolat çalışmaya alındı. Çalışma süresi boyunca bu koşulları sağlayan ve antibiyotik profilleri farklılık gösteren klonal ilişkisi bilinmeyen toplam 35 izolat toplandı.

Örneklerden izole edilen koloniler Phoenix 100 BD (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile tanımlandı. ÇİD izolatlarının seçilmesi için yapılan antibiyotik duyarlılık testi de aynı otomatize sistemle gerçekleştirilerek EUCAST önerilerine göre değerlendirildi. EUCAST rehberinde TGC'ye ait sınır değerler bulunmadığından TGC duyarlılığı FDA'nın Enterobacterales ailesi üyeleri için önerdiği ($\leq 2 \mu\text{g/ml}$ duyarlı ve $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ dirençli) kriterlere göre değerlendirildi⁴.

Çalışmada kullanılan DOR, TGC, MIN ve AK'ın hem tek başına hem de CT ile ikili kombinasyonlarının (CT/DOR, CT/TGC, CT/MIN, CT/AK) minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri antibiyotik gradiyent test yöntemi ile değerlendirildi. Antibiyotik kombinasyonlarının (CT/DOR, CT/TGC, CT/MIN, CT/AK) etkileşimlerinin in vitro olarak belirlenmesinde fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FİKİ) kullanıldı. Antibiyotik gradiyent yöntemiyle FİKİ'nin belirlenmesi amacıyla öncelikle kombinasyonda yer alan iki farklı antibiyotiğin (A ve B antibiyotikleri) ayrı ayrı MİK değerleri tespit edildi. Daha sonra iki ilacın birlikte kullanıldığı durumlardaki MİK değerleri hesaplandı. Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu (FİK) A ve FİK B değerleri bulundu. $FİKİ = FİK A + FİK B$ olacak şekilde hesaplandı.

$FİK A = B$ 'nin varlığında A'nın MİK değeri/Tek başına A'nın MİK değeri

$FİK B = A$ 'nın varlığında B'nin MİK değeri/Tek başına B'nin MİK değeri

Elde edilen FİKİ verilerine göre; $FİKİ \leq 0.5$ ise sinerjik, $0.5 < FİKİ \leq 1$ ise aditif, $1 < FİKİ < 2$ ise indiferan (tanımlanamayan etkileşim) ve $2 \leq FİKİ$ ise antagonist etkileşim olarak değerlendirildi.

Kontrol suşları olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Minitabv14 programında Z testi kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince yoğun bakım hastalarından izole edilen ÇİD 35 adet *A.baumannii* izolatının 22 (%62.9)'si erkek, 13 (%37.1)'ü kadın hastalardan izole edilmiştir. Klinik örnek tipine göre örneklerin çoğunluğunu derin trakeal aspirat, balgam ve kan örnekleri oluşturmaktadır. Örnek türlerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

A.baumannii klinik izolatlarında EUCAST tarafından önerilen antimikrobik ilaç gruplarından siprofloksasin, gentamisin, imipenem ve meropenem %100, netilmisine %96.6, AK'a %85.7, trimetoprim-sülfametoksazole %48.5 oranlarında direnç saptanmıştır.

Tablo I. İzolatların Elde Edildiği Klinik Örneklerin Dağılımı

Örnek türü	İzolat sayısı (%)
Trakeal aspirat	10 (28.5)
Balgam	8 (22.8)
Kan	7 (20)
İdrar	5 (14.2)
Yara	3 (8.5)
Kateter	2 (5.7)
Toplam	35 (100)

Tablo II. CT'nin Tek Başına ve Diğer Antibiyotikler Varlığında Bulunan MİK Değerleri (n= 35)

Antibiyotikler	MİK sonuçları (µg/ml)																				
	0.25	0.38	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	12	16	24	32	48	64	96	128	192	256
CT										1		2	4	3	3	1	10	3			8
CT/AK						5	1	1		1	4	5	1	8	3	4					2
CT/MIN				2	2	3	1	6	5	1	5	10									
CT/TGC			1	1	3	5	16	9													
CT/DOR												5	4	6	20						

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, CT: Seftolozan-tazobaktam, DOR: Doripenem, TGC: Tigesiklin, MIN: Minosiklin, AK: Amikasin.

CT için MİK değerlerinin 6 µg/ml ile 256 µg/ml arasında değiştiği ve MİK₅₀/MİK₉₀ değerinin 64/> 64 µg/ml olduğu belirlenmiştir. Kombine edilen diğer tüm antibiyotiklerin varlığında CT için MİK₅₀/MİK₉₀ değeri düşmüştür. Tüm izolatlarla ait tek başına CT MİK değerleri ve bu değerlerin diğer antibiyotikler varlığındaki değişimi Tablo II'de gösterilmiştir. CT ile kombine edilen tüm antibiyotiklerin tüm izolatlarla ait tek başına MİK değerleri ve bu değerlerin CT varlığındaki değişimleri Tablo III'te verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 35 *A.baumannii* izolatına dört adet ikili antibiyotik kombinasyonu uygulanmış ve elde edilen 140 adet FİKİ değeri sinerjik, aditif, indiferan ve antagonist şeklinde sınıflandırılmıştır. Antibiyotik kombinasyonlarına göre ortaya çıkan tüm etkileşim sonuçları ve oranları Tablo IV'te verilmiştir.

Etkileşim sonuçlarına bakıldığında en yüksek sinerjik etkileşim %11.4 oranla CT/TGC arasında, daha sonra CT/AK (%5.7) ve CT/MIN (%5.7) kombinasyonlarında gözlenmiştir. CT/DOR antibiyotikleri arasında ise sinerjik etkileşim gözlenmemiştir. Etkileşimlerin çoğu indiferan olarak tanımlanmıştır. Antagonist etkileşim yalnız CT/DOR kombinasyonunda (%71.4) gözlenmiştir. CT/AK, CT/MIN ve CT/TGC kombinasyonlarında antagonist etkileşime rastlanmamıştır.

Tablo III. Doripenem, Tigesiklin, Minosiklin ve Amikasinin Tek Başlarına ve CT Varlığında Bulunan MİK Değerleri (n= 35)

Antibiyotikler	MİK sonuçları (µg/ml)																				
	0.25	0.38	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	12	16	24	32	48	64	96	128	192	256
DOR															35						
CT/DOR											1		5	3	26						
TGC				2	5	17	7	4													
CT/TGC	1	1	1	2	7	11	11	1													
MIN		1	2	1	1	6	3	4		4	8	4	1								
CT/MIN			2	3	4	2	6	4	1	6	6	1									
AK					1		5						1				2	6	5		15
CT/AK					1	3	2			1	3	3	5	1	4	5	5	1	1		

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, CT: Seftolozan-tazobaktam, DOR: Doripenem, TGC: Tigesiklin, MIN: Minosiklin, AK: Amikasin.

Tablo IV. Etkileşim Sonuçlarının Kombinasyonlara Göre Dağılımı

Antibiyotik kombinasyonu	Sayı (n) (%)				
	Sinerjik	Aditif	İndiferan	Antagonist	Toplam
CT/DOR	0 (0)	0 (0)	10 (28.5)	25 (71.4)	35 (100)
CT/TGC	4 (11.4)	9 (25.7)	22 (62.8)	0 (0)	35 (100)
CT/MIN	2 (5.7)	16 (45.7)	17 (48.5)	0 (0)	35 (100)
CT/AK	2 (5.7)	21 (60)	12 (34.2)	0 (0)	35 (100)

n: İzolat sayısı, CT: Seftolozan-tazobaktam, DOR: Doripenem, TGC: Tigesiklin, MIN: Minosiklin, AK: Amikasin.

İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde; sinerjik etki için TGC ile yapılan kombinasyonda DOR ile yapılan kombinasyona göre anlamlı fark tespit edilmiş olup, diğer antibiyotikler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Antagonist etki için DOR ile yapılan kombinasyon diğer antibiyotiklerle yapılan kombinasyonlara göre anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

YBÜ'ler dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması için en uygun ortamlardır⁸. *A.baumannii* özellikle YBÜ'lerde görülen nozokomiyal enfeksiyonlardan en sık izole edilen bakterilerdendir⁹. *A.baumannii*'nin etken olarak izole edildiği klinik örnekler farklılık göstermektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde 35 izolatın %51.3'ü derin trakeal aspirat ve balgam gibi solunum sistemi örneklerinden izole edilmiştir⁴.

Son zamanlarda *Acinetobacter* türlerinde görülen ÇİD, mevcut tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Eroğlu ve arkadaşları 2006-2011 yıllarını kapsayan çalışmalarında¹⁰ izole ettikleri 3212 adet *Acinetobacter* spp. izolatında test edilen antibiyotikler ve direnç yüzdelerini; imipenem %77.2, meropenem %77, siprofloksasin %78.9 ve TGC %5.9

olarak bulmuşlardır. Cesur ve arkadaşları⁴ *A.baumannii* izolatlarında TGC (%6) dışındaki antibiyotik gruplarına yüksek oranda direnç saptamışlardır. Duman ve arkadaşları dört yılı kapsayan çalışmalarında¹¹ ÇİD *A.baumannii* izolatlarında TGC direncini 2011 yılında %4, 2015 yılında ise %16 olarak bulmuşlar ve tedavide halen etkin bir antimikrobiyal ilaç olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda siprofloksasin, gentamisin, imipenem ve meropenem %100, netilmisine %96.6, AK'a %85.7, trimetoprim-sülfametoksazole %48.5 oranında direnç saptanmış olup TGC direncine rastlanmamıştır. Çalışmanın ÇİD izolatlarında yapılmış olması direnç oranlarımızın yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

Seftolozan, mevcut bir beta-laktamaz inhibitörü olan tazobaktam ile kombine edilen ve ÇİD organizmalara karşı aktivite gösteren yeni bir üçüncü kuşak sefalosporindir^{12,13}. Farrell ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada¹⁴ 233 adet *A.baumannii* izolatında, CT'nin MİK₅₀/MİK₉₀ değerlerini 32/> 32 µg/ml bulmuş ve ÇİD aerobik gram-negatif bakteriler için değerli bir tedavi seçeneği olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sader ve arkadaşları¹⁵ 2012 yılında yaptıkları çalışmada *A.baumannii* izolatlarında ilacın MİK₅₀/MİK₉₀ değerini 16/> 32 µg/ml, Dobias ve arkadaşları¹⁶ ise 16/> 64 µg/ml olarak saptamışlar ve sınırlı sayıdaki *A.baumannii*'ye değişken etki gösterdiği kanısına varmışlardır. Hsueh ve arkadaşları¹⁷ 100 adet imipenem dirençli *A.baumannii* izolatında antibiyotik MİK₉₀ değerini > 64 µg/ml olarak bularak ilacın *Acinetobacter* enfeksiyonlarına yeterli düzeyde etki etmediği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda CT için MİK değerleri 6 µg/ml ile 256 µg/ml arasında değişmekte olup MİK₅₀/MİK₉₀ değeri literatürle uyumlu olarak 64/> 64 µg/ml olarak bulunmuş ve tek başına yeterli etkinliği sağlayamadığı kanısına varılmıştır.

Literatürde *Acinetobacter* türleri üzerinde CT ile DOR, TGC, MIN ve AK'ı kombine eden çalışma bulunamamıştır ancak diğer bakteriler üzerinde bu antibiyotikle yapılmış kombinasyon çalışmaları mevcuttur. Jackualine ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmada¹⁸ *P.aeruginosa*, GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında CT ile aztreonam, AK, TGC ve meropenem kombine etmiş; meropenem ve AK ile sinerjik etkileşim saptamışlardır. Dassner ve arkadaşları¹⁹ 2014-2016 yıllarında ÇİD *P.aeruginosa* izolatları üzerinde CT ile AK ve tobramisini kombine etmiş ve CT/AK kombinasyonunun tobramisinden daha faydalı olduğu sonucuna varmışlardır. Smith ve arkadaşları²⁰ ise 2016 yılında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatlarında CT ile daptomisini kombine etmişler ve CT'nin daptomisin ile birlikte verildiğinde daptomisinin MRSA'ya karşı aktivitesini arttırdığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda tek başına TGC'nin ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olduğu; MIN ve DOR'un ise tek başına etkili olmadığı kanısına varılmıştır. Ayrıca CT/TGC kombinasyonunda dört, CT/MIN ve CT/AK kombinasyonlarında ikişer izolatta sinerjik etkileşim görülmüştür. DOR'un CT ile kombinasyonunda yüksek oranda antagonistik etkileşim saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamız, yeni bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü olan CT'nin, tek başına *A.baumannii* izolatlarına yeterli etki etmediği ancak sinerjik etkileşim gözle-

nen kombinasyonların bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür. CT'nin DOR ile saptanan antagonist etkileşimi nedeniyle klinik kullanımda dikkatle izlenmelidir. *Acinetobacter* türleri ve ÇİD diğer bakteriler üzerinde CT ile yapılmış çok az sayıda kombinasyon çalışması mevcuttur. Bu tür çalışmaların artırılması klinisyenlere farklı tedavi seçenekleri sunacak, sağkalımın artırılması ve ölüm oranlarının azaltılması açısından yüz güldürücü sonuçlara neden olacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs* 2014;74(12):1315.
2. Tünay H, Demirdal T, Demirtürk N. *Acinetobacter* enfeksiyonlarında dirençle ilgili değişen tanımlamalar ve dirençte güncel durum. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42(4):123-6.
3. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos EJ, Paterson DL. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: How do they perform? *Clin Infect Dis* 2016;62(5):552-8.
4. Cesur S, Irmak H, Yalçın AN, Berkaş M, Baysan BÖ, Kınıklı S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2017;9(2):51-5.
5. Kınıklı S, Cesur S, Yücel M, Hatipoğlu ÇA, Dinç B. Determination of polymyxin B, minocycline, colistin and phosphomycin susceptibilities in *Acinetobacter baumannii* strains showing carbapenem resistant multidrug resistance phenotype. *J Health Sci Med* 2019;2(2):49-53.
6. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (Erişim tarihi: 02.08.2017).
7. Elaldı N. Ufuktaki yeni antibiyotikler. *FLORA* 2015;20(1):1-9.
8. Şahintürk H, Özdemirkan A, Kılıç F, Özalp O, Arslan H, Zeyneloğlu P. Cerrahi yoğun bakım hastalarında çoklu ilaç dirençli enfeksiyonların mortalite üzerine etkisi. *J Turk Soc Intensive Care* 2018;16(2):58-63.
9. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Bayram A, Yılmaz S, Şamlıoğlu P. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2017;74(3):269-78.
10. Eroğlu C, Ünal N, Karadağ A, Yılmaz H, Acuner İÇ, Günaydın M. Çeşitli klinik örneklerden 2006-2011 yılları arasında izole edilen *Acinetobacter* türleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2016;73(1):25-32.
11. Duman Y, Kuzucu C, Tekerekoglu MS. Comparison of minimal inhibitory concentrations (MICs) of tigecycline in 2011 and 2015 years against multidrug-resistance *Acinetobacter baumannii* strains. *Med Science* 2017;6(1):26-9.
12. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam: two novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(3):266-71.
13. Akbal AU, Çoban AY, Durupınar B. Yeni antibakteriyeller. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2018;48(2):87-99.
14. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents* 2014;43(6):533-9.
15. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and United States hospitals (2012). *J Infect* 2014;69(3):266-77.

16. Dobias J, Déneraud-Tendon V, Poirel L, Nordmann P. Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(12):2319-27.
17. Hsueh SC, Lee YJ, Huang Y, Liao CH, Tsuji M, Hsueh PR. In vitro activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, all associated with bloodstream infections in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(2):380-6.
18. Jacqueline C, Howland K, Chesnel L. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam in combination with other classes of antibacterial agents. *J Glob Antimicrob Resist* 2017;10:326-9.
19. Dassner AM, Sutherland C, Giroto J, Nicolau DP. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam alone or with an aminoglycoside against multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from pediatric cystic fibrosis patients. *Infect Dis Ther* 2017;6(1):129-36.
20. Smith JR, Arya A, Yim J, Barber KE, Hallesy J, Singh NB, Rybak MJ. Daptomycin in combination with ceftolozane-tazobactam or cefazolin against daptomycin-susceptible and-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* in an in vitro, hollow-fiber model. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(7):3970-5.