

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOĞUL İLAÇ DİRENÇLİ (MDR) ACİNETOBACTER BAUMANNİİ
İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE KOLİSTİN
SÜLFAT, TİGESİKLİN VE SEFOPERAZON-SULBAKTAM
ETKİNLİĞİ

Dr.H.Emre TEMUR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOĞUL İLAÇ DİRENÇLİ (MDR) ACİNETOBACTER BAUMANNİİ
İLE OLUŞTURULAN DENEYSSEL SEPSİS MODELİNDE KOLİSTİN
SÜLFAT, TİGESİKLİN VE SEFOPERAZON-SULBAKTAM
ETKİNLİĞİ

Dr.H.Emre TEMUR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç.Dr.Ener Çağrı DİNLEYİCİ

ESKİŞEHİR

2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.H.Emre TEMUR'a ait "Çoğul İlaç Dirençli (MDR) Acinetobacter Baumannii ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde kolistin sülfat, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam etkinliği" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 23.11.2010

Jüri Başkanı Prof.Dr.Neslihan TEKİN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye Prof.Dr.Özcan BÖR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye Doç.Dr.Ener Çağrı DİNLEYİCİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../2010
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ

Dekan

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim boyunca ve tez danışmanım olarak çalışmamın her aşamasında desteğini eksik etmeyen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ olmak üzere, değerli katkılarını esirgemeyen Prof.Dr.Özcan BÖR, Prof.Dr.Neslihan TEKİN, Prof.Dr.Abdulkadir KOÇAK ile değerli arkadaşım Arş.Grv.Dr.Zeynel Abidin YARGIÇ'a, çalışmamı yürütecek ortamı sunan fakültemiz Mikrobiyoloji ve Farmakoloji Anabilim Dalları'na ve çalışmamın her aşamasında desteklerini eksik etmeyen Doç.Dr.Başar SIRMAGÜL, Doç.Dr.Abdurrahman KİREMİTÇİ ve Prof.Dr.Gül DURMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Temur HE. Çoğul ilaç dirençli (MDR) *Acinetobacter baumannii* ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde kolistin sülfat, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam etkinliği. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Eskişehir, 2010. Dünyada *Acinetobacter* enfeksiyonlarının görülme sıklığı giderek artmaktadır ve karbapenem direnci gelişen *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu çalışmada karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii-calcaetecus complex* suşu ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde kolistin sülfat, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam'ın in vivo etkinliklerinin karşılaştırılması planlandı. Siklofosamid ile nötropeni oluşturulan 32 adet Wistar rate *Acinetobacter baumannii/calcoacetecus complex* inokulumu intraperitoneal olarak verildi. Tigesiklin tedavisi uygulanan grupta 24. saat kan kültürü üremesinin diğer tedavi gruplarına ve kontrol grubuna kıyasla belirgin düşük olduğu saptandı ($p<0.01$). Akciğer örneklerinde kültürde üreme sıklığı tigesiklin ($p<0.05$), kolistin ($p<0.01$)ve sefoperazon-sulbaktam ($p<0.01$) gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptandı. Çalışmamızda kolistin ve sefoperazon-sulbaktam akciğer, böbrek ve karaciğerdeki *Acinetobacter* üremesini azaltmada etkin saptandı. Ancak her iki tedavi seçeneğinin de 24. saatte kan kültürlerine etkinliği tigesikline göre düşüktü. Her üç antibiyotik birbiri ile kıyaslığında tigesiklinin akciğer ve böbrekte koloni sayısı üzerine etkisinin yanında, 24. saatte bakteriyemiyi azaltma yönünden kontrol grubuna göre ve diğer tedavi seçeneklerine göre etkin olması nedeni ile dirençli olgularda tigesiklin tercih edilebileceği ve *Acinetobacter* enfeksiyonunun kan yoluyla diğer sistemlere yayılımını engelleme yönünden etkin olabileceği sonucuna varıldı. Tigesiklinin çocuklarda kullanımı ile ilgili faz çalışmalarının sonuçları özellikle dirençli mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyon tablosunda tigesiklin kullanımı ile fikir verecektir. Çoğul ilaç direnci olan suşlar için kliniklerin kendi önlem ve antibiyotik politikalarını belirlemeleri gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: tigesiklin, kolistin, sefoperazon-sulbaktam, *Acinetobacter baumannii*, karbapenem direnci.

SUMMARY

Temur HE. Effectiveness of colistin sulphate, tigecycline, and cefoperazon-sulbactam in the multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* experimental mouse sepsis model. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Speciality Thesis, Eskisehir, 2010. Incidence of *Acinetobacter* infections is increasing both in our country and worldwide. There are limited treatment options especially in carbapenem resistant *Acinetobacter* strains. In this study, we aimed to compare in-vivo activities of colistin sulphate, tigecycline, and cefoperazon-sulbactam in an experimental mouse sepsis model. 32 Wistar breed albino rats intraperitoneally inoculated with 10^7 colonies of *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex after establishment of neutropenia with cyclophosphamide. In tigecycline-treated group, the presence of positive blood culture results at 24 hours were found to be lower than the other treatment groups and control group ($p < 0.01$). Presence of positive cultures from lung samples in tigecycline group ($p < 0.05$), colistin ($p < 0.01$) and cefoperazone-sulbactam ($p < 0.01$) were found to be lower than the control group. In our study, colistin, and cefoperazone-sulbactam found effective on culture positivity in lung, kidney and liver of rats. Although, effectivity of tigecycline on blood cultures found better than these two drugs. When all three antibiotics were compared with each other, tigecycline were found more effective on colony counts in lungs and kidney. It is also better to reduce the 24th hours bacteraemia than the control group. In the light of these findings, tigecycline can be offered as a treatment option especially in resistant cases and it may be more effective to prevent the spread of *Acinetobacter* infection through blood. The results of ongoing clinical trials about tigecycline use in children with severe infection due to resistant microorganisms, will give us an idea over this situation. Antibiotic policies for multi-drug resistant strains have to be maintained in clinics for their own needs.

Key words: tigecycline, colistin, cefoperazone-sulbactam, *Acinetobacter baumannii*, carbapenem resistant.

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Mikrobiyolojik Özellikler Ve Patogenez	3
2.2.Rezervuarlar Ve Yayılım	5
2.3. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonları Dünyadaki Durum	7
2.4.Risk Faktörleri	9
2.5.Klinik	10
2.6.Antibiyotik Direnci	14
2.7. <i>Acinetobacter</i> Türlerinin Antimikrobiyal Kategorileri Ve MDR, XDR, PDR Tanımlaması	19
2.8. <i>Acinetobakter</i> Enfeksiyonlarında Tedavi	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. <i>Acinetobakter Baumannii/Calcoaceticus Complex</i> Deneysel Sepsis Modeli Çalışma Planı	40
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	67

SİMGELER ve KISALTMALAR

<i>A.Baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
SEF	Sefoperazon -sulbaktam
ÇİD (MDR)	Çoklu ilaç direnci
EPIC	European Prevalence Of Infection In Intensive Care, Avrupa yoğun bakım enfeksiyon yaygınlığı
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
EU ARPAC	European Union For A Concerted Action Entitled Arpac, Arpac olarak adlandırılan Avrupa Birliği ortak kararları
KOL	Kolistin
KONT	Kontrol
MDR	Multi Drug Resistant, Çoğul İlaç Direnci
MIC	Minimum inhibitory concentration, minimum inhibe edici konsantrasyon
PDR	Pandrug Resistant, Tüm İlaçlara Dirençli
MYSTIC	Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection, Meropenem yıllık duyarlılık test bilgileri toplanması
TICAM	Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi
TİG	Tigesiklin
XDR	Extensively Drug Resistant, Geniş İlaç Direnci

ŞEKİLLER

2.1. <i>Acinetobacter</i> elektron mikroskobî görünümü	4
2.4. Yoğun bakım birimlerinde Çoklu İlaç Dirençli (MDR) <i>Acinetobacter</i> türlerinin gelişimine ve yayılımına neden olan faktörler	7
2.5. Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection [MYSTIC], 2004	9
2.6. Karbapenem kullanım yaygınlığı ile karbapenem dirençli <i>Acinetobacter</i> suşlarının görülme sıklığı	29
3.1.Çalışma görüntüleri 1	43
3.2.Çalışma görüntüleri 2	44

TABLOLAR

2.1. <i>Acinetobacter</i> türlerinin virülans özelliğini artıran komponentler	4
2.2. Hastane ortamında olası <i>Acinetobacter Baumannii</i> kaynakları	6
2.3. <i>Acinetobacter</i> in sorumlu olduğu başlıca klinik tablolar	11
2.4. Karbapenemazlar	16
2.5. <i>Acinetobacter</i> türlerinin antimikrobiyal kategorileri ve MDR, XDR, PDR tanımlamasında kullanılan ajanlar	20
2.6. Karbapenem etki spektrumu	27
2.7. Etki Spektrumuna Göre Karbapenemler	28
2.8. Ülkemizde <i>Acinetobacter</i> Direnç Örnekleri	30
2.9. ESOGÜ Tıp Fakültesi 2010 yılı ilk 6 aylık <i>Acinetobacter</i> Antibiyotik direnci	39
3.1. Çalışmada kullanılan <i>Acinetobacter baumannii /calcoaceticus</i> <i>complex</i> izolatının antibiyogramı	42
4.1. Antibiyotik verilen ve kontrol grubundaki ratlarda koloni sayıları	46
4.2. Kolistin tedavisi uygulanan ratlarda çalışma ve tedavi diagramı ile kan ve doku kültürlerinde üreme oranları	47
4.3. Tigesiklin tedavisi uygulanan ratlarda çalışma ve tedavi diagramı ile kan ve doku kültürlerinde üreme oranları	48
4.4. Sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan ratlarda çalışma ve tedavi diyagramı ile kan ve doku kültürlerinde üreme oranları	49
4.5. Kontrol grubundaki ratlarda prognoz ve koloni sayıları	50
4.6. Kolistin tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubunun kan ve doku kültürlerinde üreme sıklıklarının karşılaştırılması	51
4.7. Tigesiklin tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubunun kan ve doku kültürlerinde üreme sıklıklarının karşılaştırılması	52
4.8. Sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubunun	53

kan ve doku kültürlerinde üreme sıklıklarının karşılaştırılması	
4.9 Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan grupların kan kültürü ve doku örneklerinde üreme sıklığının karşılaştırılması	54
4.10. Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam tedavisi alan grupların karaciğer örneğinde üreyen koloni sayısı yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	55
4.11. Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam tedavisi alan grupların akciğer örneğinde üreyen koloni sayısı yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	55
4.12. Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam tedavisi alan grupların böbrek örneğinde üreyen koloni sayısı yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	56

1. GİRİŞ

Nozokomiyal enfeksiyonlar, yenidoğan ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır (1-3). Son yıllarda antibiyotiklerin yoğun kullanımı ve yoğun bakımda yatış sürelerinin uzaması sonucunda, dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların sayısında artış olmuştur. Nozokomiyal enfeksiyonların takibinde, her hastanenin ve her birimin kendi örneklerini periyodik olarak belirlemesi, risk faktörlerine ve direnç profiline göre antibiyotik seçimlerini düzenlenmesi önem kazanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde çoklu antibiyotik direnci gösteren etkenler ile oluşan enfeksiyonlar sık karşılaşılan problemler arasındadır(3,4). *Acinetobacter spp.*'nin yenidoğan ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde, sık görülen enfeksiyon etkenleri arasında yer aldığı, çoklu antibiyotik direnci gösterdiği ve mortalitenin yüksek olduğunu gösterilmiştir (5,6).

Acinetobacter spp. immatür ya da defektif savunma sistemleri olan olgularda sık enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmıştır. Konağın immün sisteminde bozukluk, vücut savunma sistemlerinde defekt olması yanında cerrahi ve idrar sondası uygulanması da diğer risk faktörleri arasında tanımlanmaktadır (7). Bununla birlikte *Acinetobacter spp.* yoğun bakım ünitelerinde sık görülmesinin mekanik ventilasyon ve ventilasyonda kalış süresinin uzaması ve yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 8-11). Solunum sisteminin *Acinetobacter spp.*'nin en sık kolonize olduğu sistem olduğunu gösterilmiştir (12). *Acinetobacter* türleri arasında en sık saptanan *Acinetobacter baumannii*'dir (7,13). Kliniğimizde de suşların %80'nin *A. baumannii* olduğu gösterilmiştir. *Acinetobacter* ile ilişkili enfeksiyonların nozokomiyal enfeksiyonların %43'ünden, mortalitenin %55'inden sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2,5,6).

Acinetobacter spp.'nin yoğun bakım üniteleri de dahil olmak üzere tüm birimlerde çoklu antibiyotik direnci gösterdiği saptanmıştır (14). *Acinetobacter spp.*'lerin büyük çoğunluğunun beta laktamaz pozitif olduğu gösterilmiştir. Karbapenemler, aminoglikozidler ve sulbaktamli kombinasyonlar tedavide en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Karbapenemler *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tercih edilebilecek ajanlar arasındadır ancak bizim kliniğimiz de dahil olmak üzere

karbapenemlere dirençli *Acinetobacter* suşları ile ilgili enfeksiyonlar görülmeye başlamıştır (8,9,14).

Karbapenem direnci gelişen durumlarda kullanılacak tedavi seçenekleri arasında tigesiklin, kolistin ve sefoperazon-sulbaktam yer almaktadır. Bazı çalışmalarda karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.*'de sefoperazon-sulbaktam duyarlılığını yüksek olduğu görülmüştür (13). Kliniğimizde *Acinetobacter spp.*'de başlangıçta sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı yüksek iken, son dönemlerde MIC değerlerinde artış ve direnç gözlenmektedir. Tigesiklin tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır ancak henüz çocuklarda kullanım onayı bulunmamaktadır, çocuklarda tigesiklin kullanımı ile ilgili faz çalışmaları devam etmektedir (15,16).

Kolistin geçmişte sık kullanılan bir antibiyotik olup, nefrotoksisite nedeni ile kullanımına ara verilmiş, ancak dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi seçeneği olarak yeniden kullanılmaya başlanmıştır (17).

Acinetobacter türleri yüksek antibiyotik direnç geliştirme mekanizması nedeniyle çoğu sağlık biriminde önemli ve kontrolü zor enfeksiyon etkenleri olarak bildirilmekte, önemli mortalite ve morbiditeye neden olarak sağlık harcamalarındaki payları giderek artmaktadır (1,10). Benzer şekilde kliniğimizde de son bir yıl içerisinde yoğun bakım ünitelerindeki hastalarımızdan izole edilen *Acinetobacter* suşları çoğul direnç göstermekte olup, karbapenem dirençli suşlar klinikte antibiyotik tercihi ve enfeksiyon yönetimi yönünden sıkıntılara yol açmaktadır. Etkin bir tedavinin geliştirilmesi her geçen gün artan bir önem kazanmaktadır.

Acinetobacter ile ilgili in-vitro çalışmalarda elde edilen sonuçların in-vivo geçerliliğindeki kısıtlamalar ve klinik çalışmaların standartizasyon zorluğu yanında etik kısıtlamaları dikkate alındığında, bu konuda deneysel sepsis modelleri oluşturarak canlı doku üzerinde çalışma yapılmasıyla değerli veriler toplanabilir. Tedavide asıl zorluk, imipenem dirençli suşlarla özellikle immun sistemi zayıf olan hastalarda oluşan enfeksiyonlardır. Literatürde yapılan *Acinetobacter* çalışma örneklerinde olduğu gibi, çalışma süresi içerisinde sepsis modelini oluşturabilmek için immunsupresse edilmiş deneklerin uygun olacağını düşündük ve biz bu çalışmada kliniğimizde izole edilen çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşu ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde kolistin sülfat, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam'ın in vivo etkinliklerinin karşılaştırılmasını planladık.

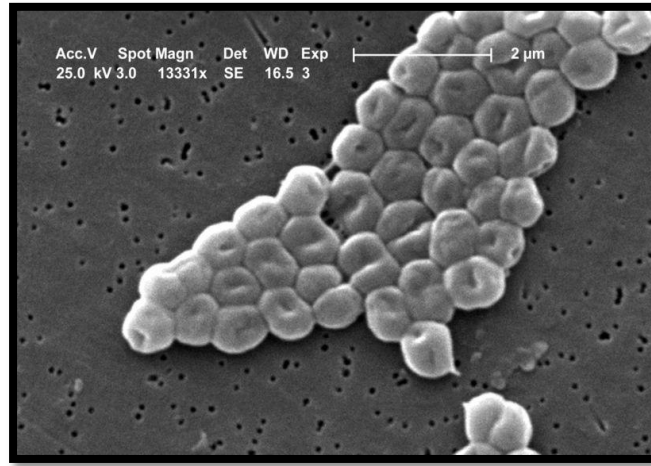
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrobiyolojik Özellikler ve Patogenez

Acinetobacter ilk olarak 1930'lu yıllarda tanımlanmıştır. İlk dönemlerde *Acinetobacter* türü pigmentsiz, oksidaz-pozitif ve oksidaz-negatif gram negatif çomaklar halinde heterojen bir yapıya sahip olarak tanımlanmıştır. Gram-negatif kokobasil, 1-1.5 µm x 1.5-2.5 µm boyutunda, oksidaz negatif, katalaz-pozitif, laktozu fermente etmeyen, hareketsiz, zorunlu aerob bakterilerdir. 37-44°C aralığında çoğalabilmektedir ve MacConkey besiyerinde üreyebilirler (4). Taze kültürlerinde koloni çapı 1-3 mm'dir . Doku izolasyonu ve ilk kültür pasajlarında kokobasil, takip eden pasajlarda ve penisilinli ortamda çomak şeklinde görülürler (18). *Acinetobacter* kolonileri besiyeri özelliğine göre değişim göstermekle beraber çoğunlukla 1-2 mm, opak mukoid, yüzeyi düz veya oyuk kabarcıklar şeklinde gözlenirler (19). (Şekil 2.1)

Acinetobacter genusunun günümüze kadar 33 genotipi tespit edilmiştir. Bunlar içinde klinik önemi olanlar: Genotip 1 (*Acinetobacter calcoaceticus*), genotip 2 (*A. baumannii*), genotip 3 ve genotip 13 den oluşan ve *A. calcoaceticus*–*A. baumannii* kompleksi olarak adlandırılan gruplardır (20). *A. baumannii* %90'dan fazla oranda *Acinetobacter* enfeksiyonundan sorumlu olan ve aynı zamanda genotipler içinde en dirençli olanıdır (21,22). Diğer türlerden olan *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter ursingii*, *Acinetobacter* genotip 3 ve *Acinetobacter* genotip 13 ile de insanlarda enfeksiyon vakaları bildirilmiştir (5).

Acinetobacter türlerinin virulans potansiyelleri düşük olduğundan konak savunma mekanizması normal olanlarda enfeksiyon oluşturma kapasitesi oldukça kısıtlıdır. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. Asidik pH ve düşük ısıda üreyebilme özellikleri yanında bilinen sitotoksin üretimi yoktur. Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin insan için endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir (5,21,22). *Acinetobacter* türlerinin virülans özelliğini arttıran komponentleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. *Acinetobacter* elektron mikroskobü görünümü (23)

Tablo 2.1. *Acinetobacter* türlerinin virülans özelliğini artıran komponentler.

<i>Acinetobacter</i> türlerinin virülans özelliğini artıran komponentler
1. Sahip olduğu hidrofilik ve fagositozdan koruyucu <i>L-ramnoz</i> , <i>D-glikoz</i> , <i>D- glukronil asit</i> , <i>D- mannoz</i> dan oluşan polisakkarit yapıda kapsülü vardır bu yapı bakteriyi fagositozdan korumaktadır. <i>Acinetobacter</i> biofilm formasyonu içinde alışılmadık fimbria veya kapsüler polisakkarit olarak adlandırılabilir bir yapıya sahiptir. Bu yapı sayesinde insan epitel hücrelerine, damar içi katater ve kanül gibi yüzeylere daha güçlü olarak tutunabilmektedirler.
2. Omp38 olarak adlandırılan ve insan epitel hücrelerinde apoptoza yol açan bir dış membran proteinine sahiptirler.
3. Bazı <i>Acinetobacter</i> cinsi bakteriler <i>Vibrio anguillarum</i> ile benzer şekilde insan vücudunda üremesi için gerekli olan demir kazancı sağlayan polisistronik bir sidereforları üretme yeteneğine sahiptirler. Bu özelliğin mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir.
4. Hücre duvarı yapısındaki lipopolisakkaritlerin potansiyel toksisitesi ve Lipit A'nın varlığı ile dokularda yağlara zarar verebilen enzimler üretebilmektedirler. Ayrıca Lipid A potansiyel toksit etkileri ile patojeniteyi artırır.

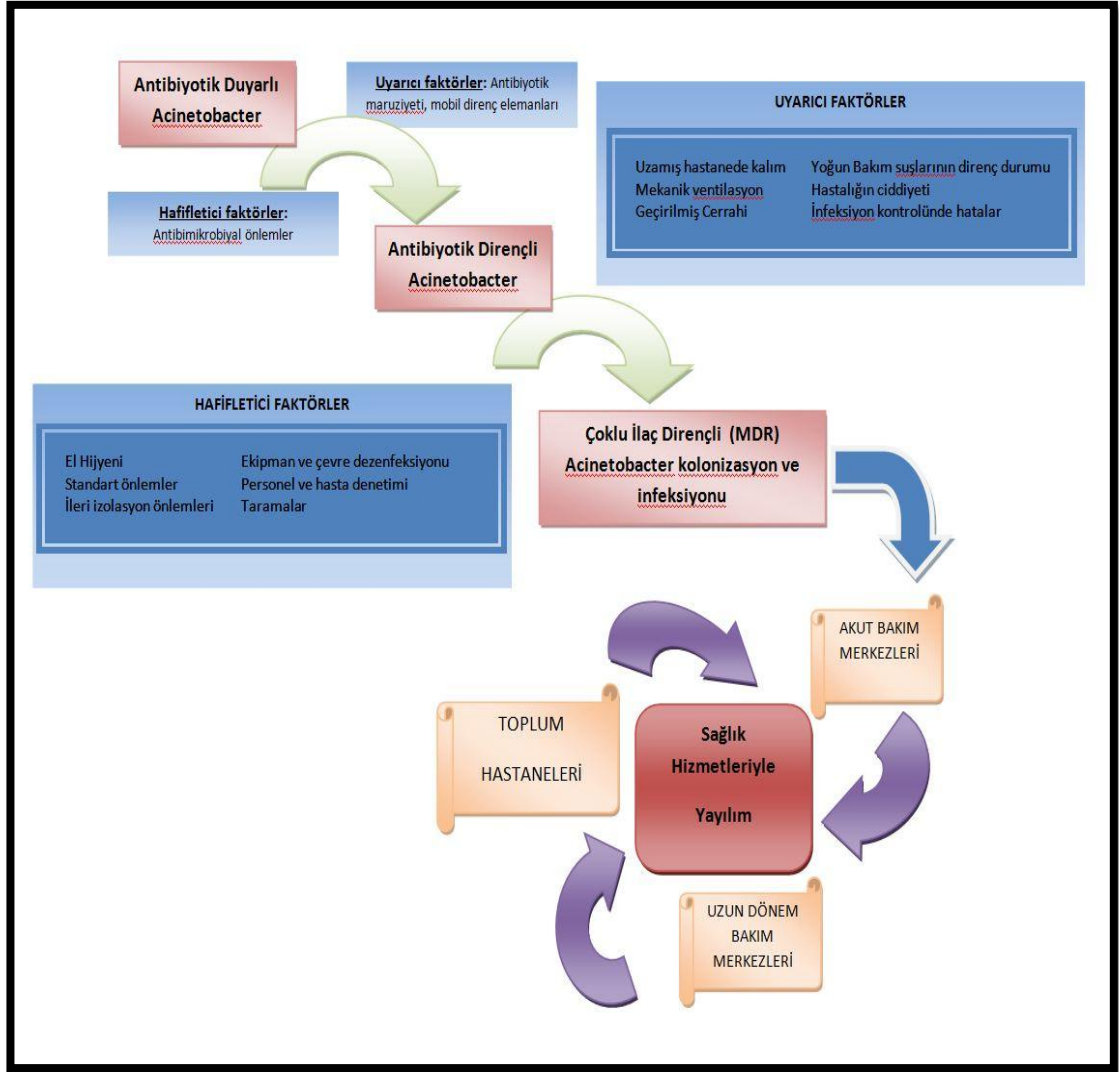
2.2. Rezervuarlar ve Yayılım

Acinetobacter cinsi bakteriler doğada toprakta, sularda, atık sularda ve gıdalarda (meyve-sebze, et ve balık) bulunabilmektedir (9,10). Nozokomiyal enfeksiyonlarda ise insandan insana bulaş rol oynamakta, kolonize hastalarda rezervuar rolü oynayabilmektedir (1,4,24). Solunum yolu kolonizasyonu olan ventilatördeki hastalardan 4 metrelik mesafe uzaktaki hastalara yayılım olduğu kanıtlanmıştır (25). Çevresel kontaminasyon enfeksiyonun yayılmasında önemlidir, kontamine olan yüzeylerde uzun süre boyunca canlı kalarak bulaşabilmektedir. Sağlık çalışanlarının ellerinden de direkt geçiş olabilmektedir. Hastanelerdeki perdelerde, laringoskop bıçaklarında, hasta taşıma ekipmanlarında, kapı kollarında, klavyelerde ve paspaslardaki *Acinetobacter* suşlarının çevresel kontaminasyona bağlı sepsise neden olduğunu gösterilmiştir (9,10). Hastane ortamındaki olası *Acinetobacter Baumannii* kaynakları Tablo 2.2'de belirtilmiştir.

Enfeksiyon giriş yolu olarak intravenöz uygulamalar, solunum yolları ve kontamine yaralar başta gelmektedir. Son yıllarda epidemiyolojide hastaneler ve uzun süreli bakım üniteleri ile düzenli hemşire bakımı alan evlerinde *Acinetobacter* rezervuarı görevi görmekte olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (26,27).

Tablo 2.2. Hastane ortamında olası *Acinetobacter Baumannii* kaynakları

Hastane ortamında olası <i>Acinetobacter Baumannii</i> kaynakları	
İnsan Rezervuarları	Ortam Rezervuarları
Hasta kolonizasyonu Cilt Farenks Koltukaltı Kasık Perine Sindirim yolları	Tıbbi ekipman Ventilatörler ve tüpler Steteskoplar Tıbbi monitörler İnfüzyon pompaları Bronkoskoplar Resusitasyon çantaları Tansiyon manşonları
Enfekte hastalar	Hastane Çevresi
Pnömoni Trakeobronşit Kan dolaşımında enfeksiyon Üriner yollarda enfeksiyon Santral sinir sistemi enfeksiyonu Peritonit Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu	Yataklar Lavabolar Sabunluklar Yatak çarşafı Minder ve yastıklar Mobilyalar Yer paspasları Çöp kutuları Bilgisayar klavyeleri
Sağlık çalışanları	
Personelin elleri	



Şekil 2.4.Yoğun bakım birimlerinde Çoklu İlaç Dirençli (MDR) *Acinetobacter* türlerinin gelişimine ve yayılımına neden olan faktörler (20)

2.3. *Acinetobacter* Enfeksiyonları Dünyadaki Durum

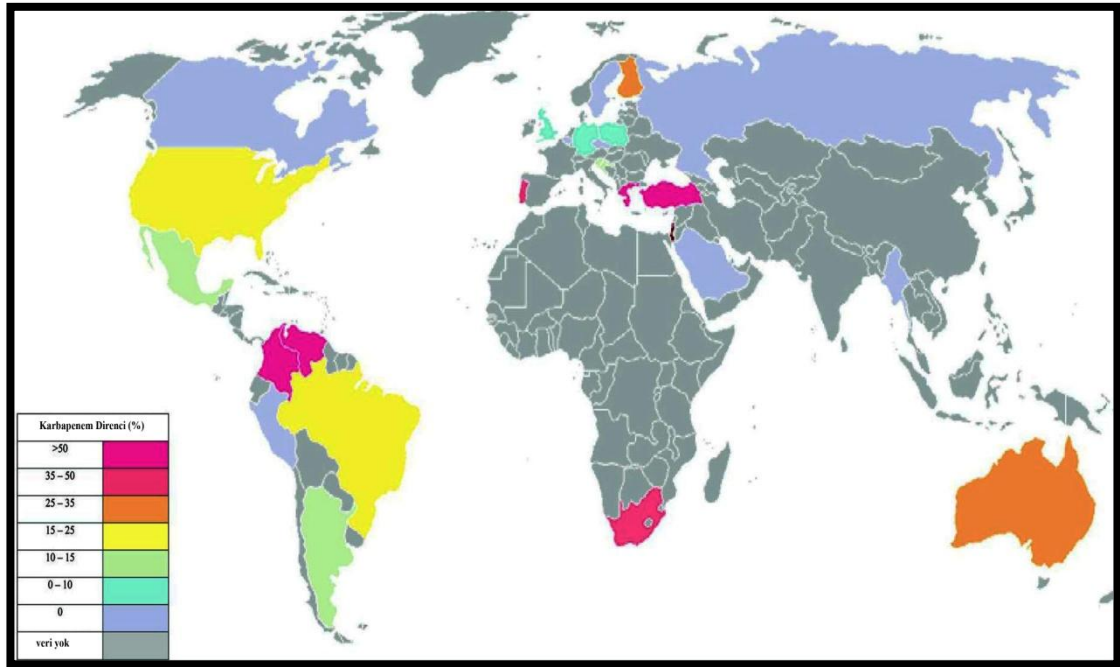
Geleneksel olarak Asya ve Güney Amerika'da tropikal bir enfeksiyon olan *Acinetobacter*, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ilk olarak 1970'li yıllarda saptanmıştır. 1980'li yıllarda sonra özellikle ılıman iklimlerde daha belirgin olmak üzere artış gösteren nozokomial bir enfeksiyon etkenidir (28). 1987 ile 1996 yılları arasında Amerikada U.S. National Nosocomial Infections Surveillance System raporlarına göre her yıl 345 hastane kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonu rapor edilmiştir. 1980 ve daha çok 1990 yılı civarında Amerika'daki *Acinetobacter* enfeksiyonu seviyeleri düşüş gösterirken, 1990'lı yıllarda Almanya ve Türkiye'de

yeniden ortaya çıkmıştır. Fakat 2004 yılında ordu doktorları Irak'taki askerler ve sivil halkta yüksek sayıda çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* vakaları olduğunu bildirmişlerdir. Askerler o dönemde buna "İraqi-bacter" adını takmışlardır. 2007 yılından itibaren bir kez daha Amerika ve İngiltere'de ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları en sık gram negatif hastane enfeksiyonlarından biri haline gelmiştir (29). Amerika Birleşik Devletleri Uluslararası 7 yıllık sürveyans verilerinde 24179 nozokomiyal vaka içerisinde *Acinetobacter* 10.sırada yer alırken, bulaş ile enfeksiyonun ortaya çıkışı arasındaki 26 günlük uzun süre ile diğer nazokomiyal enfeksiyon etkenlerinden ayrılmaktadır (30).

Acinetobacter türlerinin coğrafi yayılımı bölge, şehir ve hatta aynı şehir içindeki hastanelerde farklılıklar gösterebilmektedir. İngiltere'de 1999-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada 46 hastanede 34 farklı *Acinetobacter* genotipi tanımlanmıştır . Bu türlerin görüldüğü bölgeler 10 farklı küme içinde değerlendirilmiş ve 2003-2006 yılları arasında 40'ın üzerindeki hastanede iki tip karbenem dirençli *Acinetobacter* hakim popülasyon haline gelmiştir (31). Bu iki suşun ise sadece kolistin ve tigesiklin duyarlılığı olduğu gözlenmiştir (32).

Avrupa'da 1992'deki EPIC (Yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların prevelans çalışması) verilerine göre *Acinetobacter Baumannii*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan sonra 3. en sık enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmıştır (33). Aynı çalışma 2007 yılında 5 kıtadaki farklı ülkelerde, 1265 merkezin verileri ile tekrarlandığında (EPIC II), *A.Baumannii* 5. sırada yer almış ancak çok geniş bir dağılımının olduğu gözlenmiştir (34).

EU ARPAC projesi dahilinde Avrupa'daki 32 ayrı şehirde 169 hastanede çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* verileri incelenmiş, 130 hastanede sporadik olgulardan endemik/epidemik düzeye kadar karbapenem dirençli *Acinetobacter* olguları saptanmıştır. Genel olarak Avrupa'da 3 büyük *Acinetobacter* popülasyonun hakim olduğu gözlenmiştir. Hem İngiltere hem de Avrupa'da aynı hastaneden alınan farklı tip izolatlarda genellikle aynı *Acinetobacter* genotipinin etken olduğu saptanmıştır (35).



Şekil 2.5. Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
[MYSTIC], 2004

Ülkemizde de Çelebi ve ark. ise 2004-2008 yılları arasında izlenen 8879 hasta çocukta yaptıkları çalışmalarında, bu çocukların 95 tanesinde *Acinetobacter* enfeksiyonu (10.6/1000) saptamış, yine aynı çalışmada çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* prevalansını %33.6 olarak saptamışlardır (36).

2.4. Risk Faktörleri

Ağırlıklı olarak yetişkin çalışmalarında uzun süreli hastanede yatış, yoğun bakım servisinde kalış, parenteral ve enteral beslenme, önceden 3. kuşak sefalosporin kullanımı diyabet, alkol ve sigara kullanımı, kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan hastalık ve konakçıya ait risk faktörleri enfeksiyon gelişmesinde risk faktörleri olarak bildirilmektedir (1,9,10).

Uluslararası yayınlarda çocuklarda prematürite, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, mekanik ventilasyon, solid tümör, böbrek yetmezliği, ve uzamış yatış risk faktörleri olarak bildirilmiştir (37-39).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada çoklu ilaç direnci gösteren *Acinetobacter* enfeksiyonunda uzamış hastanede yatış ve uzamış antibiyotik alımı ile girişimsel

işlemler en önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur. Olguların %67'sinde santral venöz kateter, %71'inde mekanik ventilasyon, %84'ünde geniş spektrumlu antibiyotik alımı ve %42'sinde üriner kateter uygulaması olduğu, *Acinetobacter* saptanan olguların %33'ü yenidoğan yaş grubunda olan ve bunlarında %74'ünde prematürite ve mekanik ventilasyon uygulaması olduğu belirtilmiştir (36). Kayseri'de yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* kan kültürü üremesi saptanan örneklerinin %88'inin yoğun bakım hastası olduğu bildirilmiştir (22). Şevkotoğlu ve ark (40) çocuk yoğun bakım ünitelerindeki girişimsel işlem uygulanan hastalardaki enfeksiyonların %4.3'ünden, Ergün ve ark (41) 2009 yılında Ankara'da Çocuk Yoğun Bakım ünitelerinde izlenen 236 hastanın 15'inde (%6.35), Bayraktar ve ark (42) katater ile ilişkili enfeksiyonlarda %8 oranında, Pullukçu ve ark (43) idrar yolu enfeksiyonlarında %3.4 oranında *Acinetobacter* enfeksiyonunun sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Yine Isparta'da yapılan bir çalışmada mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve *Acinetobacter Baumannii* üremesi saptanan örneklerin 34'ü kan kültüründen, 29'u yara yerinden, 26'sı trakeal aspirattan, 23'ü balgamdan, 16'sı idrardan, biri plevral sıvıdan elde edildiği, bu üremelerin ise sıklıkla yoğun bakımlardan gönderilmiş olan kan kültürlerinden ve trakeal aspirat örneklerinden izole edildiği söylenmiştir (44). Avcı ve ark (45) 2004-2006 arasında ventilatör ile ilişkili pnömoni tanısı konulan vakaların endotrakeal aspiratlarında Gram (-) 'ler arasında *Acinetobacter*in yıllara göre %13.6-21 arasında değişen oranlarda saptandığını bildirmişlerdir.

Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezinin verilerine göre *Acinetobacter* enfeksiyonları yaz aylarında artış göstermektedir. Yine hastalık ve kontrol önleme merkezi verilerine göre yoğun bakım ünitelerindeki yetişkinlerde ve çocuklarda Temmuz ile Ekim ayları arasındaki enfeksiyon oranları, yılın diğer zamanlarından yaklaşık %50 daha yüksek tespit edilmiştir (30).

2.5. Klinik

Acinetobacter düşük düzeyde ve kısa süre olmak üzere sağlıklı bireyler dahil olmak üzere insanda özellikle ciltte kolonize olmaktadır. Burun delikleri, boğaz ve intestinal yolda da kolonizasyon olabilir (46-48). Genellikle uzun süreli hastanede yatan, kritik hasta grubunda ise çeşitli fırsatçı enfeksiyonlara yol açar. İnsanlarda

pnömoni, endokardit, menenjit ve yara ile üriner sistem enfeksiyonlarından sorumludurlar. Klinik bulgular nonspesifiktir. Özellikle immunitesi yetersiz olan veya sonradan medikasyonlar veya invaziv işlemlere bağlı olarak sistemik ya da lokal immunité bariyerleri zayıflamış olan hastalar ve tabi ki bağışıklık sistemi yeterli koruma potansiyeline erişmemiş olan yenidoğanlarda daha sık rastlanmakta ve çoğu zaman gürültülü bir klinik tablo ile seyretmektedir (46-49).

Tablo 2.3. *Acinetobacter*in sorumlu olduğu başlıca klinik tablolar

<i>Acinetobacter</i> in sorumlu olduğu başlıca klinik tablolar:
Pnömoni (özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni - VİP)
Bakteremi \ sepsis
Üriner sistem enfeksiyonu,
Nozokomiyal menenjit,
Yumuşak doku enfeksiyonları,
Diğer bazı enfeksiyonlar

2.5.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Acinetobacter baumannii, Güneydoğu Asya ve Tropical Avustralya'da toplumdan kazanılmış pnömoniyé neden olabilmektedir. Toplumdan kazanılmış pnömoni vakaları tipik olarak altta yatan kronik obstruktif akciğer hastalığı, renal yetmezlik veya diabet hastaların ile çok sigara içen ve çok alkol alan bireylerde gözlenmektedir (50). *Acinetobacter*in yoğun bakım gerektiren hastalarda sık gözlenen bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olduğu bilinmektedir (51-56).

*Acinetobacter*e bağımlı pnömonilerin birçoğu ventilatöre bağımlı hastalarda gözlenmektedir. Hastaların çoğunluğu *Acinetobacter*den önce diğer gram negatif ajanlara bağımlı pnömoniler nedeniyle tedavi görmekte olan hastalardır (57). Ventilatör bağımlı pnömoni vakalarındaki rolü gün geçtikçe artmaktadır. Tüm nozokomiyal

pnömoniler içerisinde %3-5 lik oranlarda rol oynamaktadır (58). Farklı çalışmalarda farklı yüzdeler bulmak mümkün olsa da ventilatöre bağımlı pnömoniler ve çoklu ilaç direnci olan suşların artışı ile beraber günümüze doğru çalışmalardaki oranlar artış yönündedir. Bronkoalveolar lavaj örnekleriyle yapılan bir çalışmada nozokomiyal pnömonilerde *Acinetobacter*in rolü %12 olarak bulunurken, ventilatöre bağımlı pnömonisi olan hastalarda bu oran %27 olarak bildirilmiştir (58,59). Ventilatöre bağımlı pnömonilerde yaş, antimikrobiyal ajan verilmesi gibi genel olarak *Acinetobacter* riskini artıran faktörlerin yanında, endotrakeal tüpler, gastrik tüpler ve kullanılan solunum ekipmanının özellikleri de enfeksiyonda rol oynamaktadır (51-53, 60).

2.5.2. Bakteriyemi

Acinetobacter klinik tabloları içerisinde en sık *Acinetobacter Baumanni*'ye bağımlı bakteriyemiler gözlenmektedir. Yetişkinlerde en sık gözlenen tablo immun düşkün hastada hastaneye yatışın ikinci haftası içerisinde genellikle solunum sisteminden gözlenen bakteri yayılımı şeklindedir. Damar içi katater kullanımında bakteriyemi için sıklıkla kaynak teşkil etmekte, bunlardan daha az oranda ise malignite, travma , yanıklar, üriner sistem kataterleri bakteriyemi için kaynak oluşturmaktadırlar (19,61-64). Diğer bir önemli grup ise yenidoğanlardır (65). Japonya'da yapılmış olan bir çalışma 30 aylık bir periyod içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 19 *Acinetobacter* bakteriyemisi tespit edildiğini bildirmiştir. Yine bu çalışmada mortalite oranının %11 olduğu belirtilmektedir (66). Septisemi için predispozan faktörler; düşük doğum ağırlığı, antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon ve yenidoğan konvülziyonlarının varlığıdır (67). Malik ve ark. tarafınan Hindistan'da yapılan bir çalışmada yenidoğan servislerinde umbilikal sepsisli vakalar incelenmiş. Bunlardan gram pozitif etkenler başı çekerken gram negatif etkenler arasında en sık olanının *Acinetobacter* olduğu saptanmıştır. Literatürde total parenteral nutrisyon verilen bebeklerde de *Acinetobacter* bakteriyemisi riskinin arttığı belirtilmiştir (68).

Savaş ve afet durumlarında da *Acinetobacter* bakteriyemisinin sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Savaşlarda askeri personelde de *Acinetobacter* bakteriyemileri rapor edilmiştir (28). Güneydoğu Asya 2004 Tsunamisi sonrası selde yaralananların yumuşak doku , kan ve solunum yolu örneklerindeki enfeksiyonların %20'sinden

çoklu ilaç direnci gösteren *Acinetobacter*in sorumlu olduğu saptanmıştır (69). Septik şok, bakteriyemili hastaların %30'unda görülebilmektedir (19).

2.5.3. Menenjit

Acinetobacter genellikle nöroşirurji operasyonları ve kafa travmaları sonrasında sekonder menenjit vakaları meydana getirmekle birlikte, nadiren primer menenjit etkeni de olabilmektedir (67,70). Ventriküllerin dış ortamla bağlantısı, ventrikülostomi veya serebrospinal sıvı fistülü, 5 günden uzun süreli kalan ventriküler katater ve yoğun bakım ünitesinde ağır antibiyotiklerin kullanımı menenjit için risk faktörleridir (71-73). Literatürde intratekal metotrexat uygulanmasını takiben iatrojenik *Acinetobacter* menenjiti gözlenen lösemili çocuklar olduğu bildirilmiştir (74). Pürülan menenjitte seyreden tabloya konvülsiyon ve mental değişiklikler eşlik eder. Ense sertliği bulunmayabilir. %27'lere varan oranda mortalite bildirilmektedir (19,75).

2.5.4. Üriner Sistem Enfeksiyonu

Üriner sistem enfeksiyonları genellikle sık veya devamlı üriner katater uygulanan ileri yaştaki hastalarda gözlenmektedir (76). Erkek popülasyondaki prostat problemleri yaygınlığı nedeni ile %80'i erkek hastalardır. Ancak unutulmamalıdır ki üriner sistemden elde edilen her *Acinetobacter* izolasyonu enfeksiyon olarak değerlendirilemez (77).

2.5.5. Diğer Nadir Enfeksiyonlar

Damar içi katater giriş yerinde yumuşak dokuda *Acinetobactere* bağlı selülit gelişebilmektedir. Yine travma, yara, yanık ve postoperatif insizyon yerinde kolonizasyon olduğu bilinmektedir (78). Klinik olarak nonspesifik infektif endokardit (79), periton diyalizi yapılan vakalarda peritonit (80,81), perkütan transhepatik kolanjiogram ve perkütan bilier drenaj sonrası kolanjit ve septik komplikasyonlar gözlenebilir (82). Ayrıca literatürde otolog kemik iliği transplantasyonu sonrası tiftitis (83), travma ve hayvan ısırığı sonrası osteomyelit (84,85) ve yine travma sonrası göz enfeksiyonu, keratoplasti operasyonu sonrası ve kontakt lense bağlı göz enfeksiyonları da nadir olarak bildirilmiştir (86-88).

2.6. Antibiyotik Direnci

Günümüzde hızlı direnç geliştiren bakteriyel enfeksiyonlardaki acil tedavi ihtiyacı, yeni antibiyoterapileri geliştirme için gerekecek zaman ve maliyet nedeniyle arayışların eski antibiyotiklere doğru yönelime neden olmaktadır. Antibiyotiklere karşı olan bakteriyel direnç hakkındaki veriler günümüzde iki önemli kaynaktan sağlanmaktadır. Bunlardan birisi Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyonlar İzlem Sistem Raporu (*National Nosocomial Infectious Surveillance [NNIS] System Report*) ve diğeri *SENTRY* Antimikrobiyal İzlem Sistemi (*SENTRY Antimicrobial Surveillance System*)' dir (89). Bu izlem sistemleri, son yıllarda nozokomiyal enfeksiyonlarda gram negatiflerin en sık enfeksiyonlar oldukları ve hızla geniş spektrumlu antibiyotiklere direnç gelişimi gösterdiklerini rapor etmektedirler. ABD'de yılda iki milyondan fazla sayıdaki nozokomiyal enfeksiyonun %50-60'ından antimikrobiyal dirençli bakteriler sorumludur. Bunlar içinde ise *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* karbapenemlere giderek artan oranda direnç göstermesi yönünden diğerlerinden ayrılmaktadırlar (89).

Son dekatta *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik dirençlerinde hızlı bir artış söz konusudur. Yaygın antibiyotik direnci, geçirgen olmayan dış membran yapısı ve organizmanın sahip olduğu geniş direnç geni rezervuarına bağlı olabilir. Özellikle karbapenem rezistanslı suşlardaki artış tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır (90). Karbapenem direnci, karbapenem hidrolize eden beta-laktamaz enzimlerine (karbapenamazlar), bunun yanında membran geçirgenliğinde azalma, penisilin bağlayıcı proteinlerin modifikasyonu veya hücre dışına atılımda artış gibi diğer direnç mekanizmalarına bağlıdır (90). *Acinetobacter*de karbapenamazlar moleküler sınıf D (OXA enzimleri) veya sınıf B (metalloenzimler IMP- ve VIM-tip veya SIM-1) tiplerinde bulunmaktadır. OXA enzimleri de filogenetik olarak dört alt sınıfa ayrılırlar. Bunlardan OXA-23, OXA-24, OXA-58 ve OXA-51 benzeri enzim grupları *A. baumannii* tarafından intrinsik olarak kodlanabilmektedir. OXA-51 tipi enzimler normalde düşük oranda sentezlenirken kodlayan genin upregülasyonu ile yüksek oranda sentezlenmeye başlanabildiği gözlenmiştir (91,92).

Acinetobacter türlerinde direnç mekanizmaları dört grup altında incelenebilir (93):

1. Antibiyotiğin enzimatik modifikasyonu
2. Sızıntı pompaları ile antibiyotiğin dış ortama geri atılımı

- 3.Porin kanallarının kaybı ile bakteriye azalmış antibiyotik geçişi
- 4.Hedefi veya hücrel fonksiyonları değiştiren mutasyonlar

2.6.1. Antibiyotiğin Enzimatik Modifikasyonu

Acinetobacter türleri sahip oldukları geniş β -laktamaz enzimine bağlı olarak Penisilin, sefalosporin, aztreonam ve karbapenemlerin hidrolizi ile direnç sağlarlar (93).

a.AmpC tipi β -laktamazlar: AMPCES akronimi (*Aeromonas spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *P.Aeruginosa*, *Proteus spp.* (indol pozitif), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.* ve *Serratia spp.*) denilen geniş bir gram negatif organizmada kromozomal olarak kodlanmaktadır. AmpC sefalosporinazlar geniş spektrumlu sefalosporinleri, aztreonam ve β laktamaz inhibitörleri hidrolize ederler (93,94). Normalde kromozomal olarak bu enzimi kodlayamayan *K. pneumoniae* ve *Salmonella spp.* türleri ise plazmid aracılı AmpC enzimleri üretebilmektedir. Normalde düşük miktarlarda salgılanan ve 3. jenerasyon sefalosporinle parçalamaya yetmeyecek miktarda olan bu enzim mutasyon sonucu bazı bakteri alt gruplarında daha yüksek oranda salgılanmakta ve antibiyotik baskısı altında bu subgruplar hakim populasyon haline geçmektedir (93).

b.Geniş Spektrumlu β -laktamazlar: Extended-Spectrum β -Lactamases(ESBL), *Klebsiella* ve *E.coli* başta olmak üzere sık görülür. Bu enzimler penisilin ve dar spektrumlu sefalosporinlerin yanında 3.jenerasyon sefalosporinler ve aztreonama da direnç sağlar. Diğer taraftan sefatoksin ve sefotetani veya karbapenemi yıkamazlar ayrıca AmpC tip β -laktamazların aksine klavanik asit gibi β -laktamaz inhibitörleri ile inhibe olurlar. ESBL nominifikasyonu içinde TEM-tip, SVH-tip, CTX-M tip, VEB-1, BES-1 gibi aileler bulunmaktadır. Bu alt grupların farklı antibiyotikleri parçalama yetenek ve hızları değişkenlik gösterebilmektedir. Avrupa'da son yıllarda CTX-M ailesinden CTX-M-15 alt grubunun dominant suş haline gelmekte olduğu tespit edilmiştir. ESBL grubu için asıl klinik önem bu grubun plazmid aracılı olarak türler içinde yüksek geçiş kapasitesine sahip olması, böylece çoklu ilaç direnci gelişiminin sık gözlenmesidir. Kimi ESBL gruplarında kinolonlara da direnç gözlenmektedir ancak bunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (93).

c.Karbapenemazlar: Serin tip ve Metallo β laktamazlar olmak üzere iki gruba ayrılabilirler. Serin grubunda sınıf A ve D bulunurken Metallo β laktamaz grubunda

sınıf D bulunur. Yakın zamanda *Acinetobacter* sınıf D OXA-tip karbapeneme etkili enzimlerle İskoçya, İspanya, Fransa, Japonya, Singapur, Çin, Brezilya, Küba, Kuveyt gibi geniş bir coğrafyada direnç olduğu saptanmıştır (95,96). OXA grubu diğer Metallo β laktamazlara göre daha düşük hidroliz kapasitesine sahip olsada *Acinetobacter*deki sıklığı klinik olarak önemini artırmaktadır (20). Rodriguez CH ve ark (2010) imipeneme karşı oluşan direncin OXA-23 and OXA-58 karbapenemazların üretimiyle oluştuğunu bildirmişlerdir (97).

Tablo 2.4. Karbapenemazlar (KPC-4 bir *Enterobacter cancerogenus* izolatında saptanmıştır. KPC-2 *Pseudomonas aeruginosa*'da tespit edilmiştir).

KARBAPENEMAZLAR					
Aktif bölgesinde SERİN taşıyanlar			Metallo β laktamazlar Çinko gibi +2 değerli kofaktör kullanırlar		
SINIF A		SINIF D		SINIF B	
NMC-A	KPC1-4*	GES-2	OXA tip	IMP tip	VIM tip
SME-1-3				SPM-1	GIM-1
IMI-1				SIM	
Enterobacter spp.	K.pneumoniae	P.aeruginosa	A.baumannii	S.marcescens	P.aeruginosa
S.marcescens	S.marcescens			E, clocae	A.baumannii
	Enterobacter spp.			E.coli	
	P.aeruginosa**				

Bazı *Acinetobacter* türleri ise karbapenemler dahil geniş bir antimikrobiyal ajanı hidrolize eden B metallo- β -laktamazlar (MBLs) sentezlerler (94). VIM ve IMP dahil olmak üzere birçoğu *Acinetobacter* dahil çok çeşitli bakterilerde gösterilmektedir (94,99). OXA grubuna göre daha yüksek hidroliz kapasitesine sahip olsalar da *Acinetobacter* sıklığı OXA kadar yaygın değildir. Bununla birlikte diğer

gram negatiflerden *P.aeruginosa* ile USA, Avrupa ve Güney Amerika'da yayılım bildirilmiştir (100,101). Yine de MBLs klinik olarak çok önemli bir tehdittir çünkü sıklıkla bakteriden bakteriye kromozomal olarak kodlanırlar ve plazmid aracılı transfer olabilirler (18,80,94).

d.Aminoglikozid ve diğer modifiye edici enzimler: Özellikle aminoglikozidlerin inaktivasyonunda metilaz, asetiltransferaz, nükleotidiltransferaz ve fosfotransferaz reaksiyonlarından sorumlu enzimlerde tanımlanmıştır (93). Bu geniş grup içinde 16S rRNA metilaz önemlidir. Kanamisin, amikasin ve tobramisin dahil olmak üzere birçok antibiyotiğe direnç sağlar (102). Son dönemde yine bu grupta bambaşka bir mekanizma yoluyla Qnr proteinleri ve QepA sızıntı pompaları üzerinden florokinolonlara karşı da direnç sağlandığı gözlenmiştir. *A.Baumannii*'de bulunan aminoglikozid modifiye edici enzimlerle tüm parenteral aminoglikozidlere karşı direnç sağlanmaktadır (20,93,103).

2.6.2. Sızıntı Pompaları

Sızıntı pompaları sadece bakterilere özgü olmayıp, yaşayan her hücrede bulunmaktadır. Temel olarak dış membran ile iç membran arasında uzanan metabolik artıklar, deterjanlar ve organik bileşimler ve antibiyotiklere kadar maddelerin hücre dışına atılmasından sorumludurlar. Pompalar bakteride ATP hidrolizi veya ion-antiport mekanizması ile elde edilen enerji ile çalışır. Madde spesifik olabilirler ki bunların sentez şifreleri genellikle plazmid aracılı taşınabilir veya nonspesifik olabilirler ki bunlar ise genellikle kromozomda kodlanırlar. Sızıntı pompalarının tek başına antibiyotik direncindeki rolü MIC değerinde bir miktar artıştan ileri gidemez ancak diğer mekanizmalar olan porin kanallarında kapanma, hedef mutasyonu ve hidrolitik enzimlerle beraber çalışması halinde bu durum dramatik olarak değişecektir. *Acinetobacter* türleri bir çok antimikrobiyal ajanı hücre dışına atan sızıntı pompalarına sahiptir (18). *Acinetobacter*'in yüksek direnç geliştirme özelliği açıklanmaya çalışıldığında bu direnç mekanizmalarının ayrı ayrı çalışmaktan çok aynı anda beraber çalışıyor olduğu düşünülmektedir (20,104).

2.6.3. Porin Kaybı

Porin kanalları ve dış membran proteinleri antimikrobiyal ajanların bakteriyel hedeflerine ulaşmalarında önemli geçiş bölgeleridir. Karbapenem dirençli

*Acinetobacter*lerde porin kanalları olabileceği düşünülen dış membran proteinlerinin kaybı sözkonusudur. (98,105). β -laktam antibiyotiklere karşı olan dirençte hem β -laktamazların hem de dış membran değişikliklerinin etkisi vardır (18). *A. Baumannii* diğer gram negatiflere göre muhtemelen az sayıda ve daha dar olan porin yapısının sızıntı pompaları ile ahengi sayesinde çok daha sıkı bir membran yapısına sahiptir (106). Kolistin direncinde dış membrandaki lipopolisakkarit yapının Lipid A komponentinde oluşan bir değişiklik ile ilacın proteolitik özelliği değişmekte ayrıca sızıntı pompaları aktivasyonu sağlanmaktadır. Yine Tigesiklin direncinde de sızıntı pompalarının sayıca artışının (up-regülasyon) söz konusu olabileceği düşünülmektedir (107).

2.6.4. Nokta mutasyonları

Tüm β -laktam antibiyotikler hücre membranındaki protein sentezini bozarak etki gösterirler. Hedefteki transpeptidaz genlerinin mutasyonlar veya antibiyotiklere olan afinitelerinin azalması ile direnç gelişimi sağlanır. Kinolon grubu antibiyotiklerin hedefi hücre içindeki DNA sentezi üzerinedir. *Acinetobacter*lerin kinolonlara olan direncinde kinolonların hedeflediği DNA giraz (topoizomeraz II) topoizomeraz IV enzimleri mutasyona uğratılmaktadır (18,93). Aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolidler ve klindamisin hücre içinde protein sentezi üzerine etki ederler. *Acinetobacter*'de görülen nokta mutasyonları farklı yollarla direnç sağlayabilir. Antimikrobiyal ajanın hedef noktasını değişime uğratarak afinitesini düşürebilir veya pompalar veya diğer protein yapılarının sentezini artırarak koruyucu bir etki sağlayabilir. Kolistin direncinin bakteriyel hücre membranında kolistinin bağlanmasını azaltacak yönde oluşan değişikliklerle sağlandığı düşünülmektedir (108).

Acinetobacter türleri diğer organizmalardan gen transferi ile de direnç geliştirebilirler. Elde edilen mutasyonlar zamanla direnç gelişime yol açabilir ya da antibiyotik baskısı altında önceden rezistans geliştirme özelliğine sahip alt tipler dominant hale geçebilirler (30). Bu nedenle *Acinetobacter* tedavisi öncesi psödobakteriyemi ekarte etmek ve gereksiz tedaviden kaçınmak gerekir. Rodriguez ve ark (97) heterorezistan suşlar ve kolistin dirençli suşların gelişimini engellemede kolistin-rifampisin ve kolistin-imipenem gibi kombine tedavilerin sinerjistik etki ile bu istenmeyen durumdan korunma sağladığını belirtmişlerdir. Fransa'da epidemik çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türleri üzerinde yapılan genomik bir çalışmada

Acinetobacter içinde *Pseudomonas*, *Salmonella* veya *Escherichia* genomuna ait 45 farklı direnç geni tespit edilmiştir (109). Antimikrobiyal dirençli *Acinetobacter*lerin ortaya çıkışının geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanım ve hastadan hastaya türlerin geçişine bağlı olabileceği düşünülse de mekanizmalar halen tam olarak açıklanamamaktadır (92,93,97).

2.7. *Acinetobacter* Türlerinin Antimikrobiyal Kategorileri ve MDR, XDR, PDR Tanımlaması

Avrupa hastalık koruma ve kontrol merkezi verilerine göre *Acinetobacter* antimikrobiyal kategorisi Tablo 2.5'deki antibiyotiklere gösterdiği direnç ile belirlenir. Buna göre;

- MDR (Multi drug resistant, çoklu ilaç direnci):
3 antibiyotik kategorisinden en az birer ajana dirençli ise,
- XDR (extensively drug resistant, geniş ilaç direnci):
10 antibiyotik kategorisinden en az birer ajana dirençli ise,
- PDR (pandrug resistant, tüm ilaçlara dirençli):
Listedeki tüm ajanlara dirençli ise *Acinetobacter* suşu ilgili grup içerisinde kabul edilir.

Literatürde polimiksinler dahil tüm antibiyotiklere direnç bildirilmiş olup bu enfeksiyonların tedavisi oldukça zor hatta bazı vakalarda tamamen imkansız olmaktadır (18,24,112).

Tablo 2.5. *Acinetobacter* türlerinin antimikrobiyal kategorileri ve MDR, XDR, PDR tanımlamasında kullanılan ajanlar (28,110,111)

Antimikrobiyal Kategori	Antimikrobiyal Ajan
Aminoglikozidler	Gentamisin
	Tobramisin
	Amikasin
	Netilmisin
Antipseudomonal karbapenemler	İmipenem
	Meropenem
	Doripenem
Antipsödomonal florokinolonlar	Siprofloksasin
	Levofloksasin
Antipsödomonal penisilinler ve inhibitörler	Piperasilin-tazobaktam
	Tikarsilin-kluvanik asid
Geniş spektumlu sefalosporinler	Sefotaksim
	Seftriakson
	Seftazidim
	Sefepim
Folat yolu inhibitörleri	Trimetoprim-sulfametaksazol
Monobaktamlar	Aztreonam
Penisilinler ve inhibitörler	Ampisilin-sulbaktam
Polimiksinler	Kolistin
	Polimiksin B
Tetrasiklinler	Tetasiklin
	Doksisiklin
	Minosiklin

2.8. *Acinetobacter* Enfeksiyonlarında Tedavi

Son yıllarda antibiyotiklerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı ile birlikte, özellikle yoğun bakım ünitelerinde dirençli suşların sayısında ve dağılımında artış olmuştur. Etkenin üretildiği hastaların çoğu kültür alındığı sırada geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalardır (7). Bu nedenle her hastanenin ve her birimin kendi izolatlarını periyodik olarak belirlemesi, risk faktörlerine ve direnç profiline göre antibiyotik politikalarının düzenlenmesi önem taşımaktadır (7).

Artan antimikrobiyal direnç seviyeleri nedeniyle geriye az sayıda tedavi seçeneği kalmış olup çoğul ilaç direnci olan *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Mevcut data, in vitro çalışmalar, hayvan çalışmaları ve klinik verilere dayalı olarak yapılan çalışmalardan elde edilmektedir. *Acinetobacter* türü enfeksiyonlarda tedavide genellikle geniş spektrumlu sefalosporinler, β -laktam ve β -laktamaz ile kombine preparatlar, tek başına karbapenem veya aminoglikozidlerle kombine halde karbapenem tedavileri kullanılabilir. Dirençli suşların artışı ile beraber polimiksinler ve tigesiklin de tedavide tek başına veya diğer tedaviler ile kombine olarak kullanılmaktadır (24,93,94).

2.8.1. *Acinetobacter* Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotikler

Beta-Laktam Antibiyotikler

Bakteri hücre duvarındaki PBP (penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak etki ederler. Karboksipeptidaz ve transpeptidazları inhibe ederek hücre duvarı yapımını engellerler. Bu grup içerisinde penisilinler, sefalosporinler, karbapenem ve aztreonam yer alır (113,114).

Direnç mekanizması:

1.PBP'e afinite değişikliği yoluyla direnç gelişimi gözlenebilir. *Acinetobacter* türlerinde nokta mutasyonu ile beta laktam antibiyotiklerin bağlanacağı PBP değişikliğe uğratarak direnç gelişebilmektedir(113).

2.Beta laktam antibiyotiklerin çoğu hidrofilik özelliklerinden dolayı lipid yapıdaki gram negatif bakteri membranından membrandaki porinler aracılığı ile yük, molekül büyüklüğü ve çözünürlüğe bağımlı olarak geçebilirler. Bakterilerdeki porin sayısı ve özelliklerindeki değişikliklerle hücre içine geçiş hızları değiştirilebilir. Ayrıca

atım pompaları ile enerji harcayarak bakteri hücre içine giren antibiyotikler dışarı pompalanabilmektedir (114).

3.En sık kullanılan mekanizma beta laktamaz inhibitörleri ile antibiyotiğin inaktive edilmesidir. Özellikle transpozon ve plazmidler aracılığı ile direnç genlerini alabilen gram negatif bakterilerde gözlenmektedir. Parçaladığı antibiyotik tipine ve molekül yapılarına göre çeşitli beta laktamazlar sentezlenebilmektedir (115).

Beta Laktamazlar

Klinik olarak kullanım amaçları beta laktam antibiyotiklerin betalaktamaz enzimler aracılığı ile hidrolizini engellemektir. Bu duruma tek istisna sulbaktamın tek başına *B.fragilis* ve *Acinetobacter* spp.'ye karşı antimikrobiyobiyal etkinliğinin bulunmasıdır (116). Klavulanik asitle kombine edilmiş amoksisilin ve tikarsilin, sulbaktamla kombine edilmiş ampisilin ve sefoperazon, tazobaktam ile kombine edilmiş piperasilin pratikte kullanılmaktadır. Beta laktamaz enzimleri kromozomal ya da plazmid kaynaklıdır, beta laktamaz inhibitörleri *Enterobacter cloacae*, *Morganella morgani*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarında bulunan kromozomal beta-laktamazları inhibe edemez, daha çok plazmid kökenli enzimleri inhibe ederler (117).

Beta laktamazlar ilk olarak 1970'li yıllarda penisilinleri hidrolize etmeleriyle tanımlanmıştır. 1980'li yılların başında sefalosporinlerle beraber geniş spektrumlu beta laktamazlar keşfedilmiş, 1990 öncesinde de yaygın beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kullanımı sonrasında inhibitöre dirençli inhibitöre dirençli TEM enzimleri ile sefamisinlerin kullanımı sonrasında plazmid kaynaklı Amp-C tip enzimler gösterilmiş. Karbapenemlerin yaygınlaşmasını takibinde karbapenemazlar ortaya çıkmıştır (19,118).

Sulbaktam yarı sentetik bir bileşik olup, kimyasal olarak penisillanik asit sulfon olarak adlandırılır. Ampisilin ve sefoperazon ile kombine formları bulunmaktadır (119-122).

Ampisilin-Sulbaktam

Ampisilin, amino penisilin grubunda yer alan bir antibiyotik türevidir. Oral ve paranteral (IM/IV) formu bulunur. Ancak oral yoldan absorpsiyonu iyi değildir (%30-55); ayrıca oral formu hemorajik kolite neden olabilmektedir. Paranteral formunda kombinasyonda ampisilin-sulbaktam oranları 2:1 oranında olacak şekilde (50 mg/125

mg, 500 mg/250 mg, 1 g/500 mg) lidokain çözücü içeren formları bulunmaktadır. Önerilen toplam günlük doz: 150 mg/kg/gün (100 mg/kg ampisilin ve 50 mg/kg sulbaktam). Bu doz 4 ya da 3'e bölünerek 6 ya da 8 saat aralıklarla uygulanabilir. preterm ve 1 haftaya kadar olan bebeklerde 75 mg/kg'lık (50 mg/kg ampisilin ve 25 mg/kg sulbaktam) kullanılması önerilmektedir. En sık görülen yan etki diyare/yumuşak gaitadır. Bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık, karın ağrıları/krampları nadiren gözlenmiştir. Enterokolit ve psödomembranöz kolit ender oluşabilir. Deri döküntüsü ve kaşıntı seyrek olarak gözlenmiştir. Sersemlik hali/sedasyon, yorgunluk/halsizlik ve baş ağrısı ender olarak gözlenmiştir. Özellikle intramusküler uygulamaya bağlı olan enjeksiyon yerindeki ağrı, çok az sayıda hastada intravenöz kullanımdan sonra filebit veya enjeksiyon yerinde reaksiyon meydana gelebilir (116).

Sefoperazon-Sulbaktam

Sefoperazon yarı sentetik, antipsödomonal etkisi ile öne çıkan üçüncü kuşak sefalosporindir. Beta-laktamaz sentezlemeyen enterik gram-negatifler ve *P.aeruginosa*'ya etkilidir. Parantral (IM/IV), sefoperazon-sulbaktam oranları 1:1 oranında olacak şekilde kombinasyonda (Sulbaktam 1g, sefoperazon 1 g) lidokain çözücü içeren formları bulunmaktadır. Sulperazon çocuklarda 6 veya 8 saatlik aralıklarla uygulanmalıdır. Ciddi veya tekrarlayan enfeksiyonlarda Sulperazon dozları 2-4 eşit doza bölünmek üzere günde Günlük doz erişkinlerde 2x1-2 g ve çocuklarda 2x25-100 mg/kg'dır, 160 mg/kg'ye kadar yükseltilebilir. Yeni doğan bebeklerde yaşamlarının ilk haftasında ilaç 12 saatte bir uygulanmalıdır. Böbrek yetmezliği veya hemodiyaliz hastalarında sefoperazonun farmakokinetiği değişmez ancak kreatinin klirensi düşük olan hastalarda sefoperazon dozu değişmezken, sulbaktamın dozunu azaltmak gerekmektedir. En çok ishal ve yumuşak gaita, bunları takiben bulantı ve kusma bildirilmiştir. Makülopapüler deri döküntüleri, ürtiker, eozinofili ve ilaca bağlı ateş gibi aşırı duyarlık belirtileri bildirilmiştir. Nötrofillerde hafif bir azalma rapor edilmiştir. Uzun süreli kullanımdan sonra reversibl nötropeni görülebilir. Çok nadir olarak baş ağrısı, ateş ve titreme gibi yan etkiler görülmüştür (119).

Sulbaktam kombinasyonlarının *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanımı: *Acinetobacter*in kromozomal beta laktamaz üretimi nedeni ile bu kombinasyonda beta laktamaz inhibisyonundan çok sulbaktamın *Acinetobacter* üzerine olan etkinliği amaçlanmaktadır. Ülkemiz dahil bazı ülkelerde tek başına sulbaktam preparatlarına

ulaşımda sıkıntılar olması tedavide kombinasyonların kullanımı ile aşılmaya çalışılmaktadır. Sulbaktam araştırmalarında kombinasyonda çoğunlukla ampisilin kullanılmaktadır. Sefoperazon-sulbaktam kombinasyonu içerisinde kullanılabilir ancak bu kombinasyonu etkinliği konusunda çalışma sayısı daha azdır (120). ABD'de yapılan bir çalışmada 2795 gram-negatif bakteri enfeksiyonunun 1084 tanesinin sefoperazon dirençli olduğu saptanmış, bunların %96'sında beta laktamaz üretimi tespit edilmiştir. Çalışmada *Acinetobacter calcoaceticus* suşlarında çok düşük oranda sulbaktam kombinasyonu ile tedavi başarısı gözlenmiş bu durumun sulbaktamın tek başına antibakteriyel etkinliği olmasından kaynaklandığı söylenmiştir. Yine kombinasyon sayesinde %99'unda sefoperazona olan duyarlılık artışı sağlanmıştır (121).

Tek başına sulbaktam kullanımı ile ilgili yayınlara rastlamak mümkündür. Wood ve ark(122) çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter*'in etken olduğu 14 ventilatör bağımlı pnömoni vakasında sulbaktam tedavisinin başarısını, imipenem alan 63 hasta ile yapılan karşılaştırmalarında aralarında fark olmadığını bildirerek belirtmişlerdir. Yine hayvan çalışmalarında da *Acinetobacter* pnömosinde sulbaktam etkinliğinden bahsedilmektedir(123).

Literatürde karbapenem dirençli, *Acinetobacter* enfeksiyonlarında ampisilin-sulbaktam ile %67 oranında bir tedavi oranı rapor edilmiş olsa da sonuçları olumlu olan hastalar klinik olarak daha hafif seyretmekte olan vakalardır(124). Sonuç olarak ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sulbaktam ile monoterapi önerilmemektedir. Kombine tedaviler kullanılmakta ve genel olarak çalışmalarda ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonlarında yüksek tedavi başarıları elde edilmemektedir (119-124).

Antipsödomonal Penisilinler

Beta laktam halkası ve tiazolidin halkasına eklene yan gruba göre gruplara ayrılırlar. Antibakteriyel etki beta laktam halkası ile sağlanır.

1) Karboksipenisilinler (karbesilin ve tikarsilin): Yan zincirde karboksil grubu taşırlar. Hücre duvarından geçiş kabiliyetleri dah iyi olduğu için gram negatifler, *Enterobacter*, *Providencia*, *Morganella*, indol pozitif *Proteus* türleri gibi bakterilere de etkilidirler (125). Ayrıca antipsödomonal etkinlikleri de vardır. Tikarsilinin beta-laktam inhibitörlü kombinasyonları *Acinetobacter* suşlarına karşı etki gösterebilmektedir. Tikarsilin / kluvanik asit, 15/1 oranında kombinasyon halinde

kullanılır. (3000/200 mg, 1500/100 mg). İnfantlarda ve 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımın etkililiği ve güvenilirliği henüz saptanmamıştır. Ortalama (60 kg) vücut ağırlığında bir hasta için enfeksiyon şiddetine göre önerilen ve intravenöz infüzyon şeklinde uygulanacak dozlar her 4-6 saatte bir 1.6- 3.2 gramdır. Tavsiye edilen maksimum günlük doz 4 saatte bir 3.2 gramdır (19.2 gram/gün). Vücut ağırlığı 60 kg'ın altındaki yetişkin ve adolesanlar için enfeksiyonun şiddetine göre 213 mg -320 mg/kg/gün Timentin 4 ila 6 eşit doza bölünerek intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Aşırı Na⁺ tutulumu ve hipokalemik alkaloz, ayrıca immünolojik trombopati gibi hematolojik reaksiyonlar görülebilmektedir. Hepatik yetmezliklerde dikkatle kullanılmalıdır. Ciltte kızarıklık, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar, baş ağrısı, bulantı, kusma, kanama belirtileri ve protrombin zamanında uzama gibi yan etkiler görülebilir (126).

Üreidopenisilinler (azlosilin, mezlosilin ve piperasilin): Antipsödomonal etkinlikleri karboksipenisilinlerden fazladır. Piperasilinin tazobaktam ile kombinasyonu *Acinetobactere* etkinlik gösterebilmektedir. Meninkslere % 30'a kadar geçiş gösterebilir (117). 8/1 oranında (2000 mg piperasilin /250 mg tazobaktam) kombine edilerek kullanılır (126). 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Yetişkinler ve 12 yaşın üzerindeki normal böbrek fonksiyonlu çocuklar için genel dozaj her 8 saatte bir 4.5 g'dır. Toplam günlük doz, enfeksiyonun şiddetine ve bölgesine bağlıdır ve her 6 ve 8 saatte bir 2.25 g ile 4.5 g uygulanabilir. Akut enfeksiyonlarda, klinik belirtilerin veya ateşin giderilmesinin ardından ile tedaviye 48 saat daha devam edilmelidir. Tedavi süresi 7-10 gündür. Yavaş IV enjeksiyon (3-5 dakika) veya enfüzyon (20-30 dakika) yoluyla verilebilir. Kızarıklık ve kaşıntı, diyare, bulantı ve kusma,hipotansiyon, bağırsak tıkanması, baygınlık, üşüme, sırt ağrısı,kırıklık, supraventriküler ve ventriküler dahil taşikardi, bradikardi,aritm, atrial fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon, kardiyak arrest,kalp yetmezliği, dolaşım bozukluğu, miyokard enfarktüsü, titreme,konvülziyon, vertigo, melena, gaz, kanama, gastrit, hıçkırık, ülseratifstomatit, ilaca bağlı kolit, kulak çınlaması, anafilaksi, semptomatikhipoglisemi, susama, miyalji, artralji, mezenterik emboli, purpura,burun kanaması, pulmoner emboli, konfüzyon, hallüsinasyon, depresyon,vajinal akıntı, vajinit, farenjit, akciğer ödemi, bronkospazm, öksürme,genital kaşıntı, terleme, tat duyusunda bozukluk,

retansiyon, dizüri, oligüri, hematüri, inkontinans, fotofobi, kızarma görülebilir (117,126).

Sefalosporinler

Penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak hücre duvar sentezini önleyerek bakterisidal etki gösterirler. Sefalosporinler yapı ve etkinliklerine göre dört gruba ayrılırlar. Grup arttıkça gram-pozitif etkinlik azalırken, gram negatif etkinlik artar. Dördüncü kuşak sefalosporinler ise hem yüksek gram negatif hem de ikinci kuşak kadar gram negatif etkinlik gösterebilmektedirler. Sefoperazon-sulbaktam kombinasyonu, seftazidim ve sefepim *Acinetobacter* üzerinde etkindir (126).

Seftazidim: Aminotiazolil grubu yarı sentetik bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Tüm vücut sıvılarında dağılımı oldukça iyidir. Antipsödomonal etkinliği ön plandadır. Duyarlı *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılabilir. Ancak son zamanlarda yüksek direnç oranları bildirilmiştir (126).

Sefepim: Dördüncü kuşak yarı sentetik aminotiazolil grubu sefalosporindir. Diğer parenteral sefalosporinlerden farklı olarak, C-3 pozisyonunda pozitif yüklü bir kuaterner-amonyum grubu içermesi, Gram negatif bakterilerin dış membranından daha kolay ve daha hızlı penetrasyonunu sağlar; C-7 pozisyonundaki yan zincire bir 2-aminotiazolilasetamido grubunun girmesi de sefepimi değişik beta-laktamlara karşı daha dayanıklı kılar. *Pseudomonas* dahil tüm gram negatif çomaklara, gram pozitiflere ve anaeroblara etkilidir. Tüm vücut sıvı ve dokularına geçişi iyidir. Gram pozitif koklara karşı etkisi üçüncü kuşak sefalosporinlerden fazla, ikinci kuşaktan azdır. Gram negatiflere en etkili sefalosporin grubudur (127). Sefepim, 12 saatte bir 1-2 gram uygulanır; ağır enfeksiyonlarda doz aralığı 8 saate kadar kısaltılabilir. Kreatinin klirensi < 60 ml/dakika olanlarda doz aralığı 24 saate çıkarılır ve doz azaltılır (128). Yan etkiler arasında epileptik nöbet, myoklonus, ensefalopati gibi istenmeyen etkilerin bildirilmesi endişe yaratmış, 2002 yılında FDA preparata nörotoksisiteye dikkati çeken bir uyarı eklemiştir. Nörotoksisite riski, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha da yüksektir (19).

Karbapenemler

1976 yılında imipenemle beraber kullanıma giren beta-laktam ailesinin en geniş spektrumlu üyeleridir. *Streptomyces cattleya*'dan (bir toprak mantarı) üretilen tienamisin bu grubun ilk etken maddesidir. Diğer beta-laktam antibiyotiklerden yapısal

olarak beta-laktam halkasındaki tiyazolidinik ekinde 4. pozisyonda sulfon yerine karbon içermeleriyle ayrılırlar. 6-trans-hidroksimetil gruplarının varlığı birçok beta-laktamaz türüne karşı molekülün direncini sağlar. Karbapenemler, TEM ve SVH-tip beta-laktamazlardan Richmond Sykes Tip 3 ve Richmond Sykes Tip 1 enzimlerden klinik düzeyde etkilenmezler (125). AmpC ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimlerine karşı dirençli olmaları sayesinde AmpC mutant kolonilerin hakimiyetine izin vermezler. Ancak son yıllarda karbapenemleri parçalayan metallo-beta-laktamaz ve serin karbapenemazların ortaya çıktığı bildirilmektedir (129).

1980'li yıllarda meropenem ve 2001 yılında ertapenem ve takiben doripenemin ve diğer karbapenemler kullanıma girmiştir. Karbapenem etki spektrumu Tablo 2.6'da gösterilmiştir (130).

Tablo 2.6. Karbapenem etki spektrumu

Gram negatif mikroorganizmalar (beta laktamaz üreten *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizmalar dahil

Anaeroblar (*Bacteroides fragilis* dahil)

Gram pozitif organizmalar (*Enterococcus faecalis* ve *Listeria* dahil).

Kromozomal beta laktamaza sahip *Stenotrophomonas maltophilia*'ya ve *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecium*, metisilin dirençli stafilokoklara ve JK difteroidlere etkisizdirler (119).

Oral karbapenemler ise sanfetrinem, DZ-2640, CS-834 ve GV-129606'dir. Ülkemizde kullanımda olan karbapenemler imipenem, meropenem doripenem ve ertapenemdir. Meropenem, *Listeria monocytogenes* üzerinde bakteriyostatik, diğer etki spektrumundaki bakterilere karşı bakterisid etkilidir. Etki mekanizmaları hücre duvarındaki penisilin bağlayıcı proteinlere kovalen bağlarla bağlanarak hücre duvarı biyosentezini bozmaktır. İmipenem renal dihidropeptidaz-I tarafından hidrolize

edildiğinden, etkinliğini korumak için dihidropeptidaz-I inhibitörü olan silastatin ile birlikte verilmelidir. Meropenemin gram(+) bakterilere olan intrinsik etkisi imipeneme göre daha azdır. Ancak gram(-) anaeroblara hemen hemen aynı düzeyde etki ederken, gram(-) aeroblara olan etkinliği ise imipeneme göre fazladır (132).

Karbapenemlerin etki sınıfına göre de sınıflandırmak mümkündür (131) (Tablo 2.7)

Tablo 2.7. Etki Spektrumuna Göre Karbapenemler

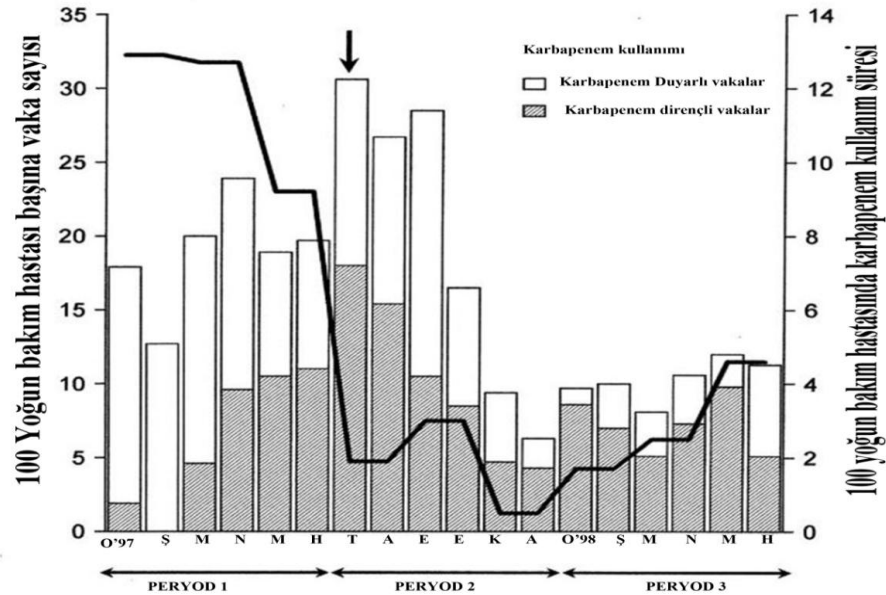
Grup 1 karbapenemler	Grup 2 karbapenemler	Grup 3 karbapenemler
Nonfermantatif gram negatif çomaklara karşı sınırlı aktivite, toplum kökenli enfeksiyonlar için uygun	Nonfermantatif gram negatif çomaklara karşı da etkili, nozokomiyal enfeksiyonlar için uygun	Grup 2'ye ek olarak MRSA aktivitesi
Ertapenem	İmipenem	CS-023(araştırma aşamasında)
Panipenem	Meropenem	
	Biapenem	
	Doripenem	

Günümüzde duyarlı çoğul ilaç dirençli *Acinetobacter* şuşları için halen ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. %90 oranında *Acinetobacter* izolatlarında duyarlılık bildiren çok sayıda yayın vardır (133,134). Ancak karbapenemlere son yıllarda direnç gelişimini doğrulayan çok sayıda yayın yapılmaktadır. Direnç mekanizmaları açısından hücre düzeyinde ele alındığında sızıntı pompaları meropenemin daha fazla düşüşüne yol açabilirken, β -laktamazlar ise imipeneme daha etkilidir (135). Meropenem Yıllık Duyarlılık Test Bilgileri Koleksiyonu (MYSTIC) verileri imipenemin çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında meropeneme göre daha üstün olduğu yönündeki çalışmalarla uyumsuzdur (136,137). Geniş çaplı

bir duyarlılık çalışmasında Latin Amerika ve Asya-pasifik çevresinde imipenem duyarlılığının Kuzey Amerika ve Avrupa'ya göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (138). İmipenem duyarlılık testi meropenem duyarlılığını ortaya koymadığı gibi meropenem duyarlılık testi de imipenem duyarlılığını ortaya koyamamaktadır (136).

Sonuç olarak *Acinetobacter* suşuna ve direnç geliştirme hızına bağlı olarak klinikler arasında ve aynı klinik içinde farklı dönemlerde imipenem veya meropenem duyarlılığının değişiklik gösterebileceği öngörülebilir (136-138).

İmipenem vücut sıvılarına iyi dağılır, serum proteinlerine %10-20 oranında bağlanır ancak merkezi sinir sistemi üzerine toksik etkiye sahiptir. Özellikle altta yatan böbrek yetmezliği ve primer merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda mental durum değişikliği ile kasılmalara neden olabilmektedir. Meropenem, bu etkisinin olmaması sayesinde menenjit vakaları tedavisinde tercih edilir (139).



Şekil 2.6. Karbapenem kullanım yaygınlığı ile karbapenem dirençli *Acinetobacter* suşlarının görülme sıklığı

Plazma yarılanma ömrü 1 saattir. imipenem/silastatin intravenöz infüzyon şeklinde 6 saatte bir 500 mg olarak uygulanır. Meropenem günde üç eşit doza bölünerek uygulanır. İmipenem ve meropenem büyük oranda böbrekten değişmeden

atıldığı için böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirirler (132,140). Ertapenem, imipenem ve meropenem'e kıyasla daha dar spektrumludur. Uzun yarı ömrü sayesinde günlük tek doz uygulanma avantajı vardır. Ancak *Enterobacteriaceae*'ye ve anaeroblara etkili olsada *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, enterokoklar ve penisilin dirençli pnömokoklara etkili değildir. 3 aylıktan küçük çocuklarda ve menenjitli çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Yine karbapenem grubunda bulunan ve birçok gram negatife etkinliği bulunan Doripenem (S-4661) de bir 1-beta-metil karbapenemdir. Meropenem'e benzer aktivitede olmakla birlikte *P.aeruginosa*'ya in-vitro olarak daha etkili görünmektedir. *Acinetobacter* üzerindeki etkinliği imipenem'e göre daha zayıftır (141). Bununla birlikte OXA-58 geni taşıyan 87 *Acinetobacter* izolatında doripenemin, imipenem ve karbapenem'e göre daha etkili olduğunu gösteren bir çalışmada bulunmaktadır (142). Yan etkileri en sık diyare (%4.8), bulantı ve kusma (%3.6), enjeksiyon bölgesinde inflamasyon (%2.4), baş ağrısı (%2.3), raş (%1.9) ve tromboflebit (%0.9) dir. Bu yan etkilerin görüldüğü vakalar ise genellikle klinik durumları ağır olan ve başka ilaçlarda kullanmakta olan hastalardır. İmipenem'e göre daha düşük oranda da olsa nöbet eşiğini düşürebilir. Ciddi hipokalemi oluşturabildiğine dair birkaç yayında bulunmaktadır. İmipenemimin en sık yan etkisi yine bulantı ve kusmadır, ayrıca nörotoksitesisi nedeni ile nöbetleri tetikleyebilmektedir (139).

Ne yazık ki, karbapenem dirençli *Acinetobacter*'in tüm dünyada arttığı rapor edilmektedir. Direnç önceleri sporadik dirençli vakalar iken geçen yıllar içerisinde endemik düzeyde gözlenmeye başlanmış, özellikle Güney Avrupa, Latin Amerika, Çin ve Amerikanın bazı bölgelerinde direnç seviyeleri daha yüksek saptanmıştır (138).

Tablo 2.8. Ülkemizde *Acinetobacter* Direnç Örnekleri

		İmipenem	Meropenem
1999	Taşova ve ark.	% 15.1	
2003	Arıkan Akan	% 53.6	
2005	Vańçelik ve ark.	% 16.9	% 45.1
2005	Gazi ve ark.	% 40.5	% 36.3

Ülkemiz içerisinde farklı bölgelerde *Acinetobacter* imipenem-meropenem direnç oranları karşılaştırıldığında farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır (143-146) (Tablo 2.8).

Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler

Aminoglikozidler

Aminoglikozidler, gram-negatif aerob basiller üzerine etkilidirler. Gram-pozitif bakterilere etkinlikleri kısıtlıdır. Tobramisin ve amikasin gibi aminoglikozid ajanlar, duyarlılık gözlenen çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında bir tedavi seçeneği olabilir. Bu ajanlar çoğunlukla başka antimikrobiyal ajanlarla beraber kullanılmaktadır. Etki mekanizması mRNA'daki genetik bilginin okunmasını bozarak inefektif protein sentezi ile bakteri hücresinde bakterisidal etkinin sağlanması şeklindedir. Etkinlikleri doz bağımlıdır. Tek ve yüksek doz uygulamasının başarılı etkiler oluşturabildiği ve önemli toksik etki oluşturmadığı bildirilmektedir (147). Bu gruba olan direnç Aminoglikozid modifiye edici enzimler veya sızıntı pompaları mekanizması ile meydana gelmektedir. Aminoglikozidlere karşı ribozomal, enzimatik ve membran geçirgenliğinde azalma mekanizmaları ile direnç oluşturulabilir. Nokta mutasyonları ile aminoglikozilerin ribozoma bağlanması engellenebilir. Bu mekanizma ile her mutasyon genellikle tek bir aminoglikozide direnç sağlarken membran geçirgenliğinde azalma ile sağlanan direnç tüm aminoglikozidlere duyarlılığı azaltır. Ancak aerobik bakterilerde en fazla enzimatik reaksiyonlar ile (Asetiltransferazlar, fosfotransferazlar ve nükleotidil transferazlar) direnç sağlanmaktadır ki bu enzimleri kodlayan genler kromozomlarda veya plazmidlerde bulunabilmektedir (18). Birçok çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* izolatları, amikasin ve tobramisine orta düzeyde duyarlılık gösterebilmektedirler. Dünya çapında yayınlar ele alındığında %60'a varan oranda duyarlılık bildirilmektedir (148). Ancak çoğul ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* de duyarlılık oranı düşmekte, karbapenem dirençli şuşların çok azında aminoglikozid duyarlılığı saptanmaktadır (148,149).

Tetrasiklinler

Gram (+) bakteriler, gram (-) bakteriler, riketsialar, clamidialar, mikoplazmalar ve amipler gibi büyük bir mikrobik saha içinde etkilidir. Çok geniş bir spektrumları olsa da en az selektif antibiyotiklerdendir. Vücutta, karaciğer tarafından kan dolaşımından alınır, konsantre edilip safra yoluyla bağırsağa gönderilir. Buradan

tekrar emilip kana geçer ve daha sonra böbrekler tarafından vücuttan atılırlar. Tetrasiklin hücre büyümesini protein sentezini (*translasyon*) engelleyerek önler. Bakteri ribozomlarının, 30 S alt-ünitelerine bağlanır ve amino-asil tRNA'nın ribozoma bağlanmasını önler. Bakteriyostatik (*bakteri üremesini ve gelişmesini önleyici*) etkisi vardır. Böbrek hastalarında, hamile kadınlarda ve küçük yaştaki çocuklarda (8 yaş altı) kullanılmamalıdır. Doksisisiklin ve minosiklin en fazla lipofilik özelliğe sahiptirler ve bu nedenle dokulara ve vücut sıvılarına iyi penetre olurlar. Direnç en sık ilacın dışarı atımı ve ribozomal koruyucu proteinlerle olur. Bunun dışında tetrasiklininin enzimatik inaktivasyonu ve rRNA mutasyonlarıyla da direnç sağlanabilir (150).

Tigesiklin

Çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* türlerine karşı bakteriyostatik aktivitesi olan, tetrasiklin ailesinin sentetik bir analogudur. Formül adı 9-*tert*-butyl-glyclamido olan semisentetik minosiklin derivivesidir. Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler tetrasiklinin dört halkalı karboksilik iskeletinde D halkasına büyük modifiye glisilamid parçasının eklenmesi ile geliştirilmiştir. Bu sayede diğer tetrasiklinlerin eflüks pompaları ve ribosomal protein mutasyonu ile karşılaştığı direnç mekanizmasından etkilenmemektedir. Etki spektrumu içerisinde diğer gram negatifler yanında aerobik gram-pozitif ve anaerob patojenlere karşı etkinlik gösterir. Grubundaki tetrasiklin glisilsiklinler gibi 30S ribozomal alt üniteye bağlanarak tRNA blokajı üzerinden etki etmekte olsa da ribozoma olan affinitesi diğer tigesiklinlerden beş kat daha fazladır. Yüksek protein bağlanma özelliği sayesinde yarı ömrü 42 saate kadar uzayabilmektedir (118,151,152,153).

MRSA, VRE, ESBLs dahil gram(+) ve gram(-) birçok mikroorganizmaya etkilidir. İn vitro deneylerde her konsantrasyonda bakteriyostatik aktivitesi olduğu gözlenmiştir. Pachon-Ibanez ve ark (154) biri imipenem duyarlı biri dirençli iki farklı *Acinetobacter* suşunda tigesiklinin iyi bakteriyostatik aktivitesi olduğunu rapor etmişlerdir. Bazı çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türlerinde tigesikline yüksek düzeyde direnç saptanması, organizmanın kromozomal olarak kontrol edilen sızıntı pompalarını artırarak hızlıca bu antibiyotiğe uyum sağlayabileceği tartışmasını açmıştır. Yakın dönemde yapılan iki çalışmada çoklu ilaç direncine sahip *Acinetobacter* izolatlarında sızıntı pompası sayısı arttıkça, tigesikline olan duyarlılığın azaldığı yönündedir. Yapılan bir çalışmada 82 klinik izolattan elde edilen *A.baumannii*

suşlarının % 66'sının tigesikline dirençli, % 12'sinin orta düzeyde dirençli olduğu saptanmıştır (155). Peleg ve ark (151) başka bir nedenden ötürü tigesiklin almakta olan 2 vakada çoklu ilaç direncine sahip *Acinetobacter* bakteriyemisi rapor etmişlerdir. Tigesiklinin primer eliminasyonu (%59) karaciğerden bilier sistem yolu ile olup (% 59) değişmeden feçes ile atılır. Sitokrom P450 enziminden bağımsız olarak etki gösterdiğinden ilaç etkileşimi azdır (156). Daha az oranda (%22) sekonder eliminasyon yolları olan değişmeden idrarla atılım ve glukoronidasyon yolları ile uzaklaştırılır (157,158). Antibiyotik dirençli *Acinetobacter* menenjitlerinde hedef bölgeye farmakodinamik dağılımı iyi olmadığı için tigesiklin kullanımı önerilmez (159). Ayrıca idrarla atılımı da düşük olduğu için üriner sistem enfeksiyonlarında da önerilmemektedir. Kullanım dozu 100 mg yükleme dozunu takiben idame dozu 12 saatte bir 50 mg'dır. Uzun yarılanma ömrü ve postantibiyotik etkisi nedeniyle günlük doz bir defada verilebilir veya ikiye bölünebilir. En sık yan etkisi bulantı ve kusmadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerekirken, böbrek fonksiyonlarından etkilenmez. Çocuklarda kullanımı ruhsatlanmamıştır (153). Tigesiklin çoğu ülkede henüz kullanımı onaylı ilaçlar arasında değildir. Bununla birlikte iyi doku penetrasyonu ile tigesiklin bazlı kombine tedavilerde faydalı olabileceği düşünülmektedir . Bu bulgular dahilinde yeterli serum seviyelerine ulaşabilme endişesine karşın, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı kontrolünde kullanılacak olan tigesiklinin halen kurtarıcı tedavi ajanı olabileceği düşünülmektedir (151).

Rifampisin

Rifampisin bakterisidal etkisi olan rifampisin grubundan bir antibiyotik ilaçtır. Genellikle mikobakteri enfeksiyonlarının (tüberküloz, lepra vb.) tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* tedavisinde fusidik asit ile beraber kullanılır. Rifampisin karbapenem dirençliler dahil olmak üzere hem in vitro hem de in vivo olarak *A. baumannii* üzerine etkinliğe sahip bir ajandır. Yapılan çalışmaların çoğu klinik çalışma değil, deneysel hayvan modeli çalışmaları şeklindedir. Literatürde *Acinetobacter* ile oluşturulan fare pnömonisinde imipeneme orta veya yüksek direnç bulunurken, rifampisinin tek ajan olarak kullanımının çalışmadaki diğer antibiyotiklerin (imipenem, sulbaktam, tobramisin, kolistin) hepsinden daha etkili olduğu saptanmıştır (160). Ancak pratikte rifampisinin

monoterapide kullanılması hızlı direnç gelişimi nedeniyle önerilmemektedir. Yine aynı çalışmada imipenem, rifampisin kombinasyonunun en başarılı tedavi olduğu söylenmektedir ve tedavide rifampisin ile imipenem veya kolistin kombinasyonlarının tedavide başarıyı artırabileceği ve bu konuda klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da Metallo-beta-laktamaz negatif karbapenem direnci olan *Acinetobacter* infeksiyonlarında kolistin ile rifampisin, Metallo-beta-laktamaz pozitif karbapenem dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında da yine kolistin ile rifampisin kombinasyonun tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmesi önerilmektedir (161).

Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler

Florokinolonlar

Florokinolonlar, sentetik geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. DNA replikasyonu için gerekli gram negatiflerde DNA-giraz (topoizomeraz II) ve gram pozitiflerde topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek DNA'nın replikasyonu ve RNA-polimeraz enziminin DNA'ya bağlanarak mRNA oluşumunu engeller(162). Grup içerisindeki moksifloksasin ek olarak anaeroblara karşı da güçlü etkiye sahiptir. Ofloksasin ve siprofloksasin, *Acinetobacter* türlerine de etkili olabilmektedir. 1990'lı yıllara kadar *A.baumannii* tedavisinde iyi bir seçenek gibi görülse de hızlı direnç gelişimi nedeniyle kullanımı azalmıştır. Florokinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç kromozomal mutasyonlar ile oluşan enzim alt birim antibiyotik bağlantı noktalarında afinite azalması, geçirgenlikte azalma ve antibiyotiğin artmış dışarı atılımı ile sağlanmaktadır. Ofloksasinin L-izoformu olan levofloksasinin oral biyoyararlanımı %99'un üzerindedir. Hem DNA giraz hem de topoizomeraz IV enzimlerini inhibe eder. Ancak *Acinetobacter* türlerine etkinliği azdır (162-164).

Polimiksinler

Polimiksinler kimyasal olarak 5 farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir ve bu grup 1947 yılında bulunmuştur. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmıştır (17).

Kolistin

Kolistin, *Bacillus polymyxa* subspecies *colistinus* Koyama tarafından ribozom dışı sentez edilir. Kolistin 1950-1980 yılları arasında tedavide kullanılmış ancak nefrotoksisite, nörotoksisite ve nöromuskuler yan etkilerinden dolayı kullanımdan

kalkmış ve sadece kistik fibroz hastalarında çoklu dirençli gram negatif basillerle oluşan akciğer infeksiyonları ile sınırlanmıştır (165). Ancak direnç ve kliniğe yanıtızlık durumlarında sınırlı tedavi seçenekleri dahilinde, klinisyenler polimiksin B veya polimiksin E (kolistin) kullanımına geri dönmüşlerdir. Kolistin sülfat ve kolistin sodyum (diğer isimleri; kolistin metansulfat, pentasodyum kolistimetansulfat veya kolistin sulfonil metat) olmak üzere iki formu bulunur. Kolistin Sodyum formu daha az toksisitesi olmasından dolayı paranteral tedavide tercih edilmektedir. Ayrıca intravenöz, inhaler ve nebulizasyon için formları üretilmiştir (17,165). Kolistin katyonik özelliği ile gram negatiflerin bakteriyel hücre membranında yer alan anyonik özellikteki lipopolisakkarit moleküllerin stabilitesini bozar. Permeabilitesi bozulan hücrenin ölümüne neden olur. Kolistinin antibakteriyel etkisine ek olarak anti-endotoksin aktivitesi de vardır ve LPS'yi notralize eder (165). Kolistimetatın 24 saat sonunda % 60'ı değişmeden idrar ile atılırken geri kalanı kolistine hidrolize olur. Kolistin klirensinin nasıl olduğu ise tam olarak bilinmemektedir (17,166). Klinik çalışmalar çoklu ilaç direncine sahip *Acinetobacter* bağlı pnömoni, bakteriyemi, sepsis, intra-abdominal enfeksiyonlar ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında %55-77 oranında başarılı tedavi oranlarından bahsedilse de kolistin hakkında yeterli farmakolojik çalışma bulunmamaktadır. Kolistin, çoğul ilaç direnci ve karbapenem direnci olan *Acinetobacter*ler dahil bakterisidal etkiye sahiptir ancak etkisi konsantrasyon bağımlıdır bu nedenle nefrotoksisite ve nörotoksisite riski açısından dikkatli olunmalıdır (17). *Acinetobacter* dışında *P.aeruginosa*, *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Citrobacter* türleri, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii* ve *Haemophilus influenzae*'ya bakterisidal etki gösterir. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına da etkilidir (165).

Plazma düzeyleri iyi olsa da doku dağılımı yetersizdir. Yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısına %25 oranında geçebildiği gösterilmiştir. Doku dağılımının iyi olmamasının moleküler ağırlığının büyüklüğüne ve polaritesine bağlı olabileceği söylenmiştir (108,166,167). Bu engeli aşmak amacıyla inhaler ve intratekal yolla tedaviler denenmiştir. Literatürde pnömoni tedavisinde paranteral kolistin veya diğer antibiyoterapilere ek olarak inhaler kolistin tedavi kombinasyonları ile dikkate değer başarılarından bahsedilmektedir (168,169). *Acinetobacter* etkenli menenjit vakalarında

parenteral kolistin tedavisinin başarılı olduğunu yayınlayan vaka raporları olsa da bu koşullar altındaki etkinliği net değildir. Kolistinin santral sinir sistemi dağılımı yetersizdir. Birkaç vaka raporu ve vaka serisi gram negatif bakteriyel menenjitte paranteral tedaviye ek olarak veya tek başına intraventriküler veya intratekal polimiksin tedavisi kullanımından bahsetmektedir (17,169,170).

Çoğul ilaç dirençli ve karbapenem dirençli *Acinetobacter* pnömonisinde antibiyotik etkinliğini araştıran iki deneysel çalışmada kolistin diğer tedaviler kadar etkin bulunmamıştır (12,171). Diğer bazı klinik çalışmalarda ise çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* etkenli ventilatör bağımlı pnömoni vakalarında %56-61 oranlarında klinik yanıt bildirmektedirler. Akciğer enfeksiyon modelindeki başarısızlığın yanında çoğul ilaç dirençli rat bacak enfeksiyon modelini ele alan başka bir çalışmada etkin olduğu saptanmıştır (172). En etkin başarı ise kan dolaşımı enfeksiyonlarında %66-88 arasında rapor edilmektedir (173). En önemli yan etkilerinden nefrotoksisite eski çalışmalara nazaran günümüzde daha az bildirilmektedir. Ayrıca nöromusküler blok ve apne de bildirilmemektedir (174,175).

Saf kolistin baz için 1 mg=30000 IU kabul edilir. 1 mg kolistimetat sodyum ise 12500 IU'dir. 1 mg polimiksin ise 10000 IU'dir ve normal bobrek fonksiyonuna sahip ve 2 yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde 1.5-2.5 mg/kg/gun, 2-4 eşit dozda intravenöz verilmesi önerilmektedir (17,165,169). Böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensine göre doz azaltımı gerekirken hemodiyaliz hastalarında ise diyaliz sonrası ek doz önerilmektedir (176). İnhalasyon yolu ile; ≤40 kg hastalar için 12 saatte bir 40 mg, >40 kg hastalar için 12 saate bir 80 mg önerilmekte, intratekal olarak 3.2-10 mg/gun arasında, intraventriküler uygulamalarda ise 10-20 mg/gun olarak verildiği bildirilmiştir (17).

Polimiksinlere direnç gözleendiği bildirilmiştir. Muhtemel direnç mekanizması dış membran yapı değişiklikleri veya sızıntı pompaları aracılığı ile olmaktadır. Karbapenemlerin kritik ağır enfeksiyona sahip hastalarda sık kullanımı ile dirençli suşların gelişiminden bahsedilmektedir (177,178). Kombinasyon tedavilerinin monoterapi sırasında ortaya çıkan kolistin direncinin önüne geçebileceği düşünülmektedir (179).

Ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle kolistin başka tedavi seçenekleri olmayan olgularda sıkı monitorizasyon ve renal fonksiyonlara göre doz ayarlaması yapılarak kullanılmalıdır (174,175).

Folat Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller

Sülfonamidler ve trimetoprim

Sülfonamidler folik asit sentezinde paraaminobenzoik asit (PABA) yerine geçerek nükleik asit sentezini inhibe eder. Etkisi bakteriostatiktir. Etki sürelerine göre sınıflandırılabilirler (180). Sülfonamidlere direnç sıklıkla kromozomal mutasyonlar sonucunda PABA sentezinin artırılması ile geliştirilebilir. Yine kromozomal mutasyonlar ile dihidropteroat sentetaz enziminin artırılması veya düşük afinitede olan varyasyonun sentezlenmesi mümkündür. Trimetoprimin geçirgenliğinin azalması ile de direnç gelişebilir. *A. Baumannii* türleri de trimetoprim-sülfametoksazole karşı yüksek dirence sahip olup direncin tam mekanizmaları bilinemese de plazmid DNA'sı tarafından taşınan *dhfr* geninin kodladığı dihidrofolat redüktaz enziminin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (133,181).

Kombine Tedaviler

Panresistant (Tüm antibiyoterapilere dirençli) *A.baumannii* enfeksiyonlarında kombine terapiler hakkında az sayıda çalışma vardır. İmipenem ile aminoglikozid veya kinolon; seftazidim ile aminoglikozid veya kinolon; tikarsilin/klavulanik asit ile sulbaktam ve rifampisin; rifampisin ile kolistin gibi kombinasyonlar önerilmektedir. İmipenem ve sulbaktamın in-vitro olarak sinerjistik etkinliği bildirilmiştir (182,183). Ancak klinik çalışmalarda beklenen etki sağlanamamıştır (53,54). Yine de tigesiklin ve kolistin gibi tedavilerin mümkün olmadığı ülkelerde kombinasyonların kullanılması önerilmektedir (182,183).

Ampisilin/sulbaktam (veya sulbaktam) ile karbapenemlerin ya da sefepimin kombinasyonunda olumlu sonuçlar saptanmaktadır (184,185). İmipenem rifampisin kombinasyonunun in vitro olarak sinerjistik etki göstermekle birlikte (184), in vivo olarak etkinliğinde artış olmadığı bir klinik çalışmada belirtilmektedir (186). Ancak bu kombinasyonun başarılı olduğuna dair literatürde deneysel çalışmalara da rastlanmaktadır (160). Bu konudaki klinik çalışmaların yeterli olmaması çalışmaların çoğunda kombinasyonda anlamlı sonuç elde edilememesi ayrıca bu kombinasyonun hepatotoksisiteyi artırması nedeniyle genellikle tedavide önerilmemektedir.

Karbapenem rezistan *Acinetobacter* ile oluşturulan fare pnömonisinde imipenem ve tobramisin'in birlikte kullanımının tek başlarına kullanımlarına göre daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (171). Yine gine domuzunda oluşturulan imipenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunda imipenem ile amikasin kombinasyonunun tek başına amikasinine göre daha etkin olduğu bildirilmiştir (187). İmipenem ve tigesiklinin kombinasyonunda sinerjistik aktivite gözlenmemiştir (188). *Acinetobacter* bakteriyemisinde Karbapenemin ampisilin/sulbaktam kombinasyonu ile beraber kullanılmasının tek başına veya amikasin ile beraber kullanımına göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir (189). Kolistin ve karbapenemlerin kombinasyonunda da in-vitro etkinliğe rağmen klinik olarak bu etkinlik doğrulanmamıştır (190). Rifampisin'in kolistin ile kombine kullanımında başarı ise in vitro çalışmalarda ve küçük çaplı klinik çalışmalarda bildirilmektedir (171,172,182,184). Kolistin minosiklin kombinasyonunda in vitro sinerjistik etki saptanmış olup, aynı şekilde sinerjistik etki veya *additive* bir etki kolistin doksisisiklin arasında da bulunmaktadır (191,192). Kolistin ile ampisilin/sulbaktam kombinasyonunun in vitro etkinliği kanıtlanmamıştır (184). Kombinasyon tedavileri, kritik hastalarda antimikrobiyal tedaviyi güçlendirmek, tedavi esnasında hakim hale geçebilecek olan dirençli alt grupların gelişimini engellemek amaçlarıyla ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu, her ilaca ulaşımın mümkün olmadığı tedavi merkezlerinde kullanılabilir. Etkinlikler çoğunlukla in vitro ve in-vivo hayvan çalışmalarından elde edildiği için aynı etkinliğin klinikle her zaman korele olması beklenmemektedir (182,183).

Bizim kliniğimizde de son yıllar içerisinde yoğun bakım servislerimiz başta olmak üzere çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* suşları gözlenmeye başlanmıştır. Karbapenemler ile %80'in üzerinde gözlenen karbapenem direnci ile birlikte az sayıda ajana in vitro duyarlılık gözlenmektedir (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. ESOGÜ Tıp Fakültesi 2010 yılı ilk 6 aylık *Acinetobacter* Antibiyotik direnci

ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ 2010 YILI İLK 6 AYLIK ACINETOBACTER ANTİBİYOTİK DİRENCİ	Poliklinik hastaları		Servis hastaları		Yoğun bakım hastaları	
	Suş Sayısı*	Direnç %	Suş Sayısı*	Direnç %	Suş Sayısı*	Direnç %
Amikasin	12/22	54,5	79/84	94,0	50/51	98,0
Gentamisin	14/22	63,6	62/84	73,8	41/52	78,8
İmipenem	9/22	40,9	64/84	76,1	43/53	81,1
Meropenem	10/22	45,4	67/84	79,7	45/53	84,9
<i>Kolistin</i>	<i>0/6</i>	<i>0</i>	<i>0/71</i>	<i>0</i>	<i>1/50</i>	<i>2</i>
Levofloksasin	1/6	16,6	59/70	84,2	46/49	93,8
<i>Sefoperazon/sulbaktam</i>	<i>2/9</i>	<i>22,2</i>	<i>17/68</i>	<i>25,0</i>	<i>7/39</i>	<i>17,9</i>
Sefepim	19/22	86,3	79/84	94,0	51/53	96,2
Seftazidim	18/22	81,8	78/84	92,8	53/53	100
Siprofloksasin	18/22	81,8	80/84	95,2	51/51	100
Piperasilin/tazobaktam	18/22	81,8	80/84	95,2	51/53	96,2
Tikarsilin/kluvonat	3/3	100	10/23	43,4	15/25	60,0
Ko-trimoksazol	15/22	68,1	56/84	66,6	32/53	60,3
Tobramisin	0/13	0	4/10	40,0	0/2	0
<i>Tigesiklin</i>	<i>0/1</i>	<i>0</i>	<i>0/84</i>	<i>0</i>	<i>0/52</i>	<i>0</i>
*Pay kısmı dirençli suş, payda kısmı toplam test edilen suş sayısını göstermektedir.						

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada deneysel *Acinetobacter baumannii* /*calcoaceticus complex* enfeksiyonunda sefoperazon/sulbaktam, tigesiklin ve kolistin etkinliğinin değerlendirilmesi planlandı. Deneysel girişimler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarı ve TİCAM'da, mikrobiyolojik tetkikler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında çalışıldı. Çalışma öncesinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulundan 06.05.2010 tarih ve 159 sayılı kararı ile izin alındı. Çalışmadaki tüm girişimler hayvan deneyleri konusunda sertifikası olan katılımcılar tarafından yapıldı. Çalışma esnasında herhangi bir endüstriyel destek alınmadı.

3.1. *Acinetobacter Baumannii/Calcoaceticus Complex* Deneysel Sepsis Modeli Çalışma Planı

1. Deneklerin seçimi ve temini
2. Deneklerin gruplandırılması
3. *Acinetobacter* suşunun seçimi, çalışma için hazırlanması
4. Deneklerin sepsis modeli için immunsupressif hale getirilmesi (*Acinetobacter* verilmeden önceki 96. ve 48. saatler)
5. Deneklerdeki immunsupresyonun kontrolü
6. Deneklere intraperitoneal olarak *Acinetobacter* suşunun verilerek enfeksiyonun başlatılması (0.saat)
7. *Acinetobacter* verildikten sonraki 8 saatte intraperitoneal olarak antibiyotik (kontrol grubuna eşit hacimde serum fizyolojik) enjeksiyonlarına başlanması ve 12 saat ara ile çalışma sonuna kadar antibiyoterapilere devam edilmesi
8. 24 saatte intrakardiyak kan kültürlerinin alınması ve besi yerlerine ekimi
9. Çalışmanın planlanan sonlandırma zamanından önce ölen ratlerin postmortem doku örneklerinin alınması
10. Antibiyoterapi başlangıcını takip eden 72. saatin sonunda yaşayan ratlerin anestezisi ile sonlandırılarak postmortem doku örneklerinin alınması
11. Alınan doku örneklerinin parçalama öncesi kesimi ve tartılması

12. Homojenizatör ile doku örneklerinin parçalanması ve farklı derişimlerde kanlı agara ekimi
13. 48 saatlik inkübasyonun sonunda üreme saptanan plaklarda antibiyogram ve koloni sayımı
14. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Çalışmaya ağırlıkları 230 ile 250 gram arasında olan 32 adet Wistar cinsi albino rat kullanıldı. Ratler araştırmacı tarafından rastgele dört gruba ayrıldı. Birinci grup SEF grubu (Sefoperazon sulbaktam tedavisi alacak olan grup), ikinci grup KOL grubu (kolistin tedavisi alacak olan grup), üçüncü grup TIG grubu (Tigesiklin tedavisi alacak olan grup) ve son grup ise KONT grubu (kontrol, herhangi bir tedavi almayacak olan grup) olarak belirlendi. Tüm denekler ayrılarak oda ısısında özel besi kafesleri içinde temiz su ve uygun pellet yem ile muhafaza edildiler.

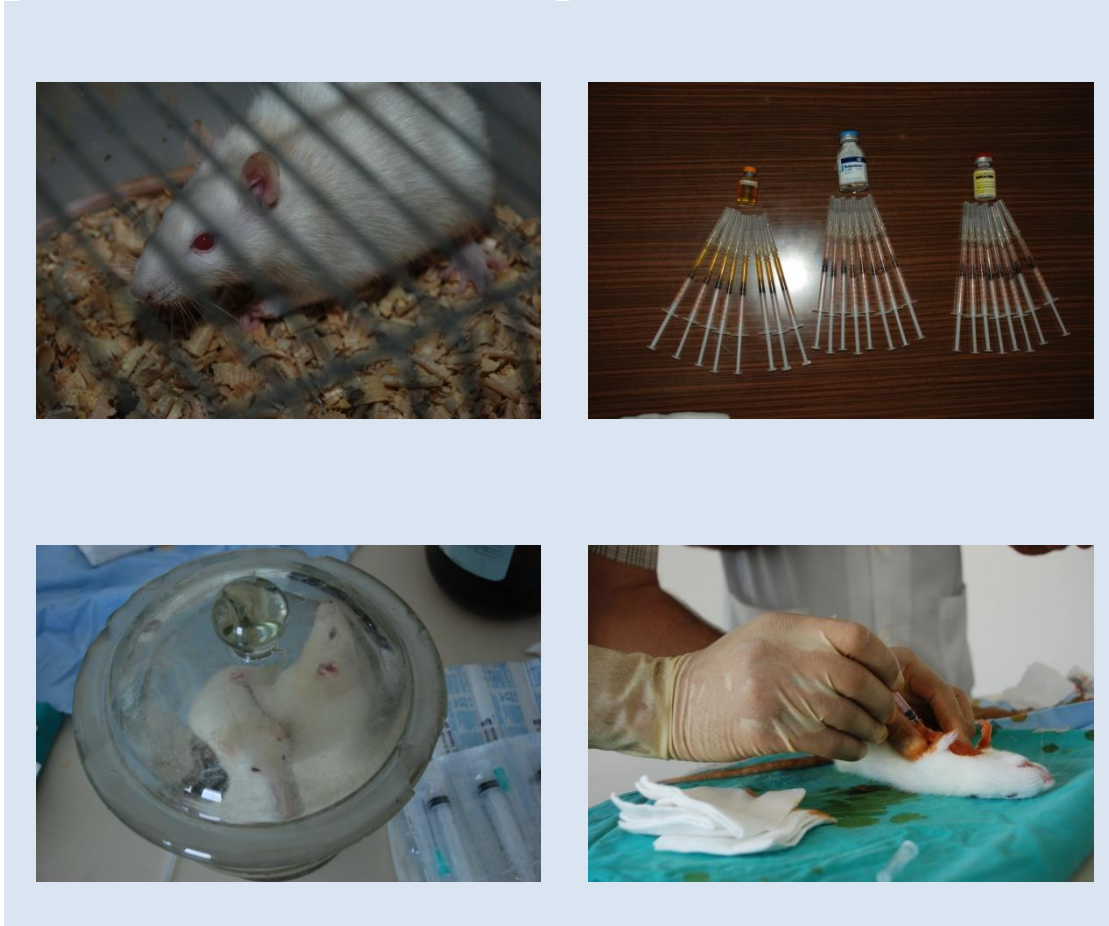
Çalışmamızda kullanılacak olan *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* suşu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2010 yılı içerisinde Pediatri yenidoğan ve yoğun bakım ünitelerinden alınan kan kültürlerinden elde edilen suşlar incelenerek, imipenem dirençli, çalışma grubunda çalışılacak olan tigesiklin, sefoperazon-sulbaktam ve kolistin duyarlı olan suşlar arasından seçildi (Tablo 3.1). Çalışma zamanına kadar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında -70 C de skim milk içinde saklandı. Çalışma için kanlı agara ekilerek 24 saatte etüvde çoğaltıldı. Çalışma için Id broth içinde 0.5 Mc Farland olacak şekilde inokülüm hazırlandı. SF ile 1×10^7 cfu/ml' lik izolat haline getirildi. Her bir deneğe 1 cc intraperitoneal olarak inoküle edildi.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* izolatının antibiyogramı

İlaç	MIC Microgram/ml	Direnç durumu
Amikasin	>32	R
Aztreonam	>16	R
Sefepim	>16	R
Sefoperazon-Sulbaktam	≤8	S
Sefotaksim	>32	R
Seftazidim	>16	R
Siprofloksasin	>2	R
Kolistin	≤0.5	S
Gentamisin	>8	R
İmipenem	>8	R
Levofloksasin	>4	R
Meropenem	>8	R
Piperasilin	>64	R
Piperasilin-Tazobaktam	>64/4	R
Tetrasiklin	>8	R
Tigesiklin	<12	S
Trimethoprim-Sulfametaksazol	>2/38	R

S:Duyarlı, I: Orta derecede duyarlı, R: Dirençli

Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex inokulumu içeren süspansiyonun deneklere verilmesinden 96 saat önce tüm denekler 100 mg/kg/doz (0.25 mg/doz) intraperitoneal pentokain sodyum enjeksiyonu ile sedatize edildi. Sedasyon durumu değerlendirildikten sonra siklofosamid (Endoxan flakon) 150 mg/kg/doz intraperitoneal olarak verildi. İnokulumun verilmesinden 48 saat öncesinde siklofosamid dozu tekrarlandı. 32 ratden, kontrol grubunda olan bir rat anestezi



Şekil 3.1 Çalışma görüntüleri 1

sonrasında kaybedildi. Kalan 31 ratde periferik yayma kontrolü ile nötropeni varlığı gösterildi.

Tüm ratlerde *Acinetobacter* inokülasyonu öncesinde hemorajik sistit gelişimi gözlemlendi, siklofosfamide bağlı yan etki olarak değerlendirildi. 48 saat içerisinde hemorajik sistitin azalarak makroskopik hematürinin kaybolduğu gözlemlendi.

Çalışma grubundaki tüm ratlere *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex*: 1×10^7 koloni içeren 0.5 ml süspansiyon intraperitoneal olarak verildi. *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* inokülasyonu sonrası 8.saatte antibiyotik enjeksiyonlarına başlandı. Tüm antibiyotikler 12 saat ara ile iki doz bölünmüş şekilde intraperitoneal olarak uygulandı. Sefoperazon-sulbaktam 150 mg/kg/gün, tigesiklin 20 mg/kg/gün, kolistin 5 mg/kg/gün dozlarında uygulandı.

Ratlerin günlük gözlemlerinde *Acinetobacter* inokülasyonunu takip eden 24 saatin sonunda hareketlerde belirgin azalma olduğu dikkat çekmekteydi. Bu durumun enfeksiyonun yayılımına bağlı olabileceği düşünülürdü.



Şekil 3.2.Çalışma görüntüleri 2

24. saatte eter ile anestezi yapılarak intrakardiyak kan kültürleri alınan ratlerin altı tanesi işlem sonrası hemen, beş tanesi takip eden 12 saat sonrasında öldü. Doku örneklerinin alınması için yapılan diseksiyonlarda bu ratlerde kardiyak tamponad gelişimi olduğu gözlemlendi. İşlemden 18 saat sonra kaybedilen iki ratde tamponada rastlanmadı. Antibiyoterapi başlangını takip eden 68. saatte bir rat öldü. 72 saatlik tedavilerin ardından geri kalan 17 rat pentokain anestezisi ile yaşamları sonlandırılarak, örnekleme tabi tutuldu.

Örnekleme steril şartlar altında cilt temizliği sonrası karın alt bölümünden 1 cm'lik vertikal insizyonu takiben karından göğüs duvarı da açılacak şekilde yapılan insizyonu takiben karaciğer, böbrek ve akciğer sağ alt lobu ayrı steril kaplara alındı.

Kaplara bekleme süresinde organ kurummasını engellemek için 0.5 cc SF ile beraber alınan dokular yerleştirildi. Hemen çalışılmayan doku örnekleri 12 saatten uzun olmamak üzere +4°C çalışma öncesi bekletildi.

24. saatte alınan kan kültürleri BD Bactec™ Peds Plus™/F kültür şişelerine ekilerek otomatik kültür cihazına yerleştirildi. Tüm örneklerde üreme sinyalinin saptanmasının üzerine doğrulama ve üretim için mikrobiyolojik olarak besi yerlerine ekimleri yapıldı.

Örneklerden alınan parçalar hassas terazide tartıldıktan sonra, doku homojenizatörü ile parçalandı. Homojenizat, farklı derişimlerde (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}) dilue edilerek 50'şer mikrolitre kanlı agara yayıldı. 35-37°C de etüve kaldırılıp 48 saatlik inkübasyonun sonunda üreme saptananlarda plaklarda mikroorganizma tiplendirimi, antibiyogram ve koloni sayımı yapıldı.

Koloni sayımı uygulanmasında aşağıdaki formül kullanıldı (Formül 3.1).

$$N \times D \times F \times 20/W = \text{cfu/g} \quad (3.1)$$

N: plaktaki koloni sayısı, D:dilasyon katsayısı: $10^{-1} = 1/10$, F:dilasyon faktörü(V+W)/W, V:buyyon hacmi (1 cc), W:doku ağırlığı (g), 20: sabit katsayı (0.05 ml plak ekimi)

İstatistiksek değerlendirmede SPSS for Windows 16.0 programı kullanıldı. Karşılaştırmalar için Chi-Square test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. P<0.05 değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada tigesiklin, sefoperazon-sulbaktam ve kolistin gruplarında sekizer, kontrol grubunda yedi ratın sonuçları değerlendirildi. Tüm gruplarda kan kültüründe 24. saatte pozitif sonuçlar ve doku kültürlerinde koloni sayıları hesaplandı. Koloni sayısı hesaplama formülü ile hesaplanan değerler tüm gruplar için aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Antibiyotik verilen ve kontrol grubundaki ratlarda koloni sayıları

GRUP	W			N cfu/g		
	KC	AC	BB	KC	AC	BB
TIG 1	0,289	0,173	0,187	1,5 X 10 ⁴	0,7 X 10 ⁴	0,6 X 10 ⁴
TIG 2	0,170	0,199	0,198		0,6 X 10 ⁴	
TIG 3	0,176	0,177	0,188	6,8 X 10 ⁴		
TIG 4	0,154	0,156	0,218			
TIG 5	0,210	0,150	0,170			
TIG 6	0,200	0,165	0,190			
TIG 7	0,222	0,197	0,181			
TIG 8	0,473	0,195	0,147	0,1 X 10 ⁴		
KONT 1	0,205	0,157	0,187	0,5 X 10 ⁴		
KONT 2	0,185	0,157	0,178	5,5 X 10 ⁴	0,9 X 10 ⁴	3,7 X 10 ⁴
KONT 3	0,153	0,226	0,228	9,8 X 10 ⁴	4,8 X 10 ⁵	0,4 X 10 ⁴
KONT 4	0,187	0,161	0,184		8,9 X 10 ⁴	2,0 X 10 ⁴
KONT 5	0,185	0,157	0,178	5,5 X 10 ⁴	0,9 X 10 ⁴	3,7 X 10 ⁴
KONT 6	0,153	0,226	0,228	9,8 X 10 ⁴	4,8 X 10 ⁵	0,4 X 10 ⁴
KONT 7	0,187	0,167	0,187		8,9 X 10 ⁴	2,0 X 10 ⁴
KOL 1	0,243	0,218	0,255			0,3 X 10 ⁴
KOL 2	0,275	0,276	0,253			
KOL 3	0,153	0,147	0,174			
KOL 4	0,160	0,155	0,196			
KOL 5	0,211	0,187	0,160			
KOL 6	0,159	0,173	0,227			
KOL 7	0,195	0,229	0,218			
KOL 8	0,169	0,228	0,180	8,1 X 10 ⁴	9,4 X 10 ⁴	
SEF 1	0,182	0,112	0,115			
SEF 2	0,212	0,217	0,216			
SEF 3	0,261	0,193	0,214	1,1 X 10 ⁵	1,0 X 10 ⁵	5,3 X 10 ⁵
SEF 4	0,185	0,178	0,261	2,0 X 10 ⁴	7,4 X 10 ⁴	7,4 X 10 ⁴
SEF 5	0,160	0,174	0,196			
SEF 6	0,201	0,167	0,188			
SEF 7	0,140	0,182	0,156			
SEF 8	0,205	0,154	0,166			

N: plaktaki koloni sayısı, D: dilüsyon katsayısı: 10⁻¹⁻¹¹⁰, F: dilüsyon faktörü (V+W)/W, V: buyyon hacmi (1 cc), W: doku ağırlığı (g), 20: sabit katsayı (0.05 ml plak ekimi)

Tablo 4.2. Kolistin tedavisi uygulanan ratlarda çalışma ve tedavi diagramı ile kan ve doku kültürlerinde üreme oranları

DENEK	0. sa	Antibiyoterapi		24. sa	Antibiyoterapi		Antibiyoterapi		72. saat			
	İnfeksiyon	8. sa	20. sa	Kan kültürü	32. sa	44. sa	56. sa	68. sa	Sonlandırma			
	İnf								KC	AC	BB	
KOL 1										-	-	-
KOL 2										-	-	-
KOL 3										-	-	0.3×10^4
KOL 4										-	-	-
KOL 5										-	-	-
KOL 6										-	-	-
KOL 7										-	-	-
KOL 8										8.1×10^4	9.4×10^4	-

Acinetobacter sepsisi nedeni ile kolistin tedavisi uygulanan sekiz ratın beşinde 24. saatte kan kültüründe üreme gözlenmezken, üçünde antibiyoterapinin 24. saatinde kan kültüründe üremenin devam ettiği gözlemlendi. Kan kültüründe üreme olan iki rat 24. saatte kan kültürleri alınırken kaybedilirken, diğer altı rat 72 saat süre ile yaşadı ve 72. saatte çalışma protokolü gereği yaşamları sonlandırıldı. Ratlardan birinde karaciğer ve akciğer dokularında üreme saptanırken, diğer birinde böbrekte üreme gösterildi. Kolistin grubundaki ratlarda tedavi protokolü takibi ile kan ve doku kültürlerinde üreme Tablo 4.2 'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Tigesiklin tedavisi uygulanan ratlarda çalışma ve tedavi diagramı ile kan ve doku kültürlerinde üreme oranları

DENEK	0. sa	Antibiyoterapi		24. sa	Antibiyoterapi		Antibiyoterapi		72. saat			
	İnfeksiyon	8. sa	20. sa	Kan kültürü	32. sa	44. sa	56. sa	68. sa	Sonlandırma			
	İnf								KC	AC	BB	
TIG 1										1.5×10^4	0.7×10^4	0.6×10^4
TIG 2										-	0.6×10^4	-
TIG 3										6.8×10^4	-	-
TIG 4										-	-	-
TIG 5										-	-	-
TIG 6										-	-	-
TIG 7										-	-	-
TIG 8										0.1×10^4	-	-

Çalışma grubundaki ratlardan sekizine *Acinetobacter* sepsisi nedeni ile tigesiklin tedavisi uygulandı. Sekiz ratın sadece bir tanesinde antibiyoterapinin 24. saatinde kan kültüründe üremenin devam ettiği gözlemlendi. İki rat kan kültürlerinde üreme olmaksızın 24. saatte kan kültürleri alınırken kaybedilirken, kan kültüründe üreme olan rat ve diğer beş ratın 72. saatte yaşamları sonlandırıldı. Karaciğer kültüründe üreme üç ratta, akciğer kültüründe üreme iki ratta gözlenirken, kan kültüründe üreme olan ratta 72. saatte karaciğer, akciğer ve böbrekte *Acinetobacter* kolonileri saptandı. Tigesiklin grubundaki ratlarda tedavi protokolü takibi ile kan ve doku kültürlerinde üreme Tablo 4.3 'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan ratlarda çalışma ve tedavi diagramını ile kan ve doku kültürlerinde üreme oranları

DENEK	0. sa	Antibiyoterapi		24. sa	Antibiyoterapi		Antibiyoterapi		72. saat		
	İnfeksiyon	8. sa	20. sa	Kan kültürü	32. sa	44. sa	56. sa	68. sa	KC	AC	BB
SEF 1				 					-	-	-
SEF 2				 					-	-	-
SEF 3								 	$1,1 \times 10^5$	$1,0 \times 10^5$	$5,3 \times 10^5$
SEF 4				 				 	$2,0 \times 10^4$	$7,4 \times 10^4$	$7,4 \times 10^4$
SEF 5				 					-	-	-
SEF 6				 					-	-	-
SEF 7								 	-	-	-
SEF 8				 					-	-	-

Acinetobacter sepsisi nedeni ile sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan sekiz ratın sadece dördünde (%50) 24. saatte kan kültüründe üremenin devam ettiği gözlemlendi. Kan kültüründe üreme olan dört ratın bir tanesi antibiyoterapinin 24. saatinde diğer ikisi 24-32. saatler arasında kaybedilirken, kalan bir rat çalışma sonuna kadar yaşadı. Kan kültüründe üreme olmayan ratlerden ikisi antibiyoterapinin 24. saatinde kan kültürü alımı esnasında ölürken kalan ikisi çalışma sonuna kadar yaşadı. Sefoperazon-sulbaktam grubundaki iki ratta 72. saatte akciğer, karaciğer ve böbrekte ciddi koloni sayıları gösteren üreme saptandı. Diğer altı ratın klinik

örneklerinde üreme saptanmadı. Sefoperazon-sulbaktam grubundaki ratlarda tedavi protokolü takibi ile kan ve doku kültürlerinde üreme Tablo 4.4 'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5 Kontrol grubundaki ratlarda prognoz ve koloni sayıları

DENEK	0.sa	Antibiyoterapi		24. sa	Antibiyoterapi		Antibiyoterapi		72. saat			
	İnfeksiyon	8. sa	20. sa	Kan kültürü	32. sa	44. sa	56. sa	68. sa	KC	AC	BB	
KONT 1										0.1 X 10 ⁴	-	-
KONT 2										5.5 X 10 ⁴	0.9 X 10 ⁴	0.6 X 10 ⁴
KONT 3										9.8 X 10 ⁴	4.8 X 10 ⁴	0.4 X 10 ⁴
KONT 4										-	8.9 X 10 ⁴	2.0 X 10 ⁴
KONT 5										5.4 X 10 ⁴	0.8 X 10 ⁴	3.6 X 10 ⁴
KONT 6										9.9 X 10 ⁴	4.7 X 10 ⁴	0.5 X 10 ⁴
KONT 7										-	9.0 X 10 ⁴	1.9 X 10 ⁴

Kontrol grubundaki ve tedavi uygulanmayan yedi ratın tamamında antibiyoterapinin 24. saatinde kan kültüründe üreme saptanmış ve altısında doku kültürlerinde de üreme saptanmıştır. Kontrol grubundan iki rat 24. saatte kan kültürü alımı esnasında kaybedilirken, bir rat çalışmanın başlangıcında uygulanan anestezi sırasında kaybedildiği için değerlendirmeye alınmamıştır. Kontrol grubundaki prognoz ve koloni sayıları Tablo 4.5 'de özetlenmiştir.

Kontrol grubu ile kolistin verilen grup karaciğer, akciğer, böbrek ve kan kültür vasatlarındaki *Acinetobacter* üremeleri açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Kolistin verilen grubun kan kültürlerinde daha az üreme olsa da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanamadı (Kolistin grubunda 4/8, kontrol grubunda 6/7; p>0.05). Kolistin verilen grupta karaciğerde *Acinetobacter* saptanması

kontrol grubuna göre belirgin düşük saptandı (kolistin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7; **p=0.01**). Benzer şekilde akciğer ve böbrek örneklerinde koloni saptanması sıklığı kolistin grubunda kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak saptandı (akciğer ve böbrek örneklerinin her ikisi için de kolistin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7; **p=0.01**) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kolistin tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubunun kan ve doku kültürlerinde üreme sıklıklarının karşılaştırılması

	Kolistin	Kontrol	p
Kan kültürü	4/8	6/7	0.182
Karaciğer	1/8	6/7	0.010
Akciğer	1/8	6/7	0.010
Böbrek	1/8	6/7	0.010

Tigesiklin Tedavisi Verilen Grup ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Tigesiklin verilen grup ile kontrol grubu karaciğer, akciğer, böbrek ve kan kültür vasatlarındaki *Acinetobacter* üremeleri açısından birbiri ile karşılaştırıldığında tigesiklin tedavisi verilen grupta 24. Saatte kan kültüründe üreme sıklığının belirgin azaldığı gözlemlendi (tigesiklin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7, $p=0.010$). Karaciğer örneklerinde üreme tigesiklin grubunda daha az olmakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (tigesiklin grubunda 3/8, kontrol grubunda 6/7; $p>0.05$). Tigesiklin tedavisi verilen grupta akciğer ve böbrek örneklerinde üreme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalmış olarak bulundu (akciğer örneklerinde tigesiklin grubunda 2/8, kontrol grubunda 6/7; $p<0.05$; böbrek örneklerinde tigesiklin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7; $p=0.01$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tigesiklin tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubunun kan ve doku kültürlerinde üreme sıklıklarının karşılaştırılması

	Tigesiklin	Kontrol	p
Kan kültürü	1/8	6/7	0.010
Karaciğer	3/8	6/7	>0.05
Akciğer	2/8	6/7	<0.05
Böbrek	1/8	6/7	0.010

Sefoperazon-Sulbaktam Tedavisi Verilen Grup ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Sefoperazon-sulbaktam verilen grup ile kontrol grubu karaciğer, akciğer, böbrek ve kan kültür vasatlarındaki *Acinetobacter* üremeleri açısından birbiri ile karşılaştırıldığında kan kültüründe sefoperazon-sulbaktam grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı (sefoperazon-sulbaktam grubunda 5/8, kontrol grubunda 6/7, $p>0.05$). Karaciğer, akciğer ve böbrek doku örneklerinde üreme yönünden sefoperazon-sulbaktam grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin fark saptandı (karaciğer, akciğer ve böbrek doku örnekleri için, sefoperazon-sulbaktam grubunda 2/8, kontrol grubunda 6/7; her üçü için de $p=0.01$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubunun kan ve doku kültürlerinde üreme sıklıklarının karşılaştırılması

	Sefoperazon-sulbaktam	Kontrol	p
Kan kültürü	5/8	6/7	>0.05
Karaciğer	2/8	6/7	0.010
Akciğer	2/8	6/7	0.010
Böbrek	2/8	6/7	0.010

Kontrol grubu ile tedavi gruplarının karşılaştırılması yanında, 3 tedavi seçeneği kendi aralarında kan kültüründe ve doku kültüründeki üremelerine göre karşılaştırıldı. Üç grup arasında istatistiksel fark, 24. saat kan kültürlerinde üreme sıklığının tigesiklin grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmasıydı ($p < 0.05$). Kolistin ve tigesiklin verilen gruplar etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırıldığında 24. saatte kan kültüründe üreme sıklığı tigesiklin grubunda daha az ve istatistiksel olarak anlamlıydı (tigesiklin grubunda 1/8, kolistin grubunda 4/8, $p < 0.05$). Kolistin grubunun karaciğer örneklerinde daha az üreme olmakla birlikte, istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). Akciğer ve böbrek örneklerinde üreme sıklığı yönünden tigesiklin ve kolistin grupları benzerdi ve istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Kolistin ve sefoperazon-sulbaktam verilen grupları etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Kan kültürü üremeleri açısından kolistin ve sefoperazon-sulbaktam grupları arasında fark saptanmadı (kolistin grubunda 5/8, sefoperazon-sulbaktam grubunda 5/8; $p > 0.05$). Karaciğer, akciğer ve böbrek örneklerinde üreme sıklığı yönünden kolistin ve sefoperazon-sulbaktam grupları arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam verilen gruplar etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırıldığında, 24. saat kan kültürü değerlendirmesinde, tigesiklin grubunda, sefoperazon-sulbaktam grubuna göre belirgin düşük üreme saptandı (tigesiklin grubunda 1/8, sefoperazon-sulbaktam grubunda 5/8; $p<0.05$). Tigesiklin grubu ile sefoperazon-sulbaktam grubu arasında karaciğer, akciğer ve böbrekte üreme sıklığı yönünden fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.9)

Tablo 4.9 Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan grupların kan kültürü ve doku örneklerinde üreme sıklığının karşılaştırılması

	Kolistin	Tigesiklin	Sefoperazon -sulbaktam
Kan kültürü	4/8	1/8	5/8
Karaciğer	1/8	3/8	2/8
Akciğer	1/8	2/8	2/8
Böbrek	1/8	1/8	2/8

Ratların karaciğerindeki koloni sayısı açısından antibiyoterapi verilen üç grup ile herhangi bir tedavi verilmeyen kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) Kolistin verilen grup ile, sefoperazon-sulbaktam ve tigesiklin grupları arasında ve tigesiklin ile sefoperazon-sulbaktam grubu arasında fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam tedavisi alan grupların karaciğer örneğinde üreyen koloni sayısı yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Karaciğer örneğinde koloni sayısı				
	Kolistin	Tigesiklin	Sefoperazon-sulbaktam	Kontrol
Kolistin		p>0.05	p>0.05	p=0.072
Tigesiklin			p>0.05	p=0.152
Sefoperazon-sulbaktam				p=0.189

Akciğerdeki koloni sayısı açısından istatistiksel belirgin fark tigesiklin grubu ile kontrol grubu arasında saptandı ($p<0.01$). Kolistin verilen grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Sefoperazon-sulbaktam verilen grup ile koloni sayısı kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte akciğer örneklerinde koloni sayısı yönünden kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam tedavisi alan grupların akciğer örneğinde üreyen koloni sayısı yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Akciğer örneğinde koloni sayısı				
	Kolistin	Tigesiklin	Sefoperazon-sulbaktam	Kontrol
Kolistin		p>0.05	p>0.05	P<0.05
Tigesiklin			p>0.05	P<0.01
Sefoperazon-sulbaktam				p>0.05

Böbrekteki koloni sayıları açısından karşılaştırıldığında; kolistin verilen ve tigesiklin verilen grupların kontrol grubuna göre fark anlamlı iken, sefoperazon-sulbaktam verilen grubun kontrol grubuna göre anlamlı farkı olmadığı saptandı. Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam verilen grupların birbirleri ile yapılan karşılaştırmalarında da böbrekteki koloni sayısı açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam tedavisi alan grupların böbrek örneğinde üreyen koloni sayısı yönünden birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Böbrek örneğinde koloni sayısı				
	Kolistin	Tigesiklin	Sefoperazon-sulbaktam	Kontrol
Kolistin		$p>0.05$	$p>0.05$	P<0.01
Tigesiklin			$p>0.05$	P<0.01
Sefoperazon-sulbaktam				$p>0.05$

5. TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada *Acinetobacter* enfeksiyonlarının görülme sıklığı giderek artmaktadır. *Acinetobacter* türleri hızlı direnç geliştirme yeteneği sayesinde özellikle kritik hasta grubunda (immün sistemi baskılanmış, yenidoğan ve çocukluk yaş grubu, yoğun bakım yatışı gerektiren hastalar) tedavisi güç enfeksiyon tablolarına yol açarak önemli mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. *Acinetobacter* tarafından kullanılan çoklu direnç mekanizmaları ve bu mekanizmaların birliktelikleri ile direnç gelişimi güçlü ve hızlı bir şekilde olmakta; dış ortamlara dayanıklılığı, başta hastane personeline taşınması olmak üzere, tıbbi materyaller üzerinden ve hatta hastadan hastaya hava yoluyla dahi bulaşının mümkün olması epidemilere yol açabilmektedir (25). *Acinetobacter* enfeksiyonları tedavisinde kullanılan karbapenem grubu antibiyotiklere direnç gelişmesi ve sıklığının artması, bu enfeksiyonların tedavisinde seçeneklerin azalmasına ve tedavinin zorlaşmasına neden olmaktadır. Karbapenem dirençli bu suşların yaygınlaşmasının ardından klinikte, rifampisin, sulbaktam, kolistin, tigesiklin gibi antibiyotiklerin kullanımı denenmeye başlanmıştır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* suşları ile oluşan enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerinin tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanımı şeklinde olgu sunumları ve seriler bulunmaktadır. İn vitro duyarlı gözlenen ilaçların in vivo olarak aynı etkiyi gösterememesi ve/veya in vivo etkin dozlarının insanlarda terapötik sınırlardaki kullanımlarda etkin serum düzeyini oluşturamaması da tedavide karşılaşılan sorunlar arasında yer almaktadır. Bu yaklaşımların sonuçları ile ilgili birbiri ile çelişen sonuçlarda bildirilmektedir ve tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. *Acinetobacter* türleri hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni için sık etkenler arasında yer almaktadır. Solunum yollarında enfeksiyon etkeninin gösterilmesi ve bu bölgeye antibiyotiklerin etkinliği, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastane kaynaklı pnömoni, immün sistemi baskılanmış hastalarda oluşan pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoniler için büyük önem taşımaktadır.

Kliniğimizde de son yıllarda *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sayısında artış gözlenmekte olup, karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları ciddi sorun yaratmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında yer alabilen sefoperazon-sulbaktam

kullanımı ile ilgili çok çalışma bulunmamaktadır. Tigesiklin henüz 18 yaşından küçük çocuklarda kullanımı onaylı olmayıp, faz çalışmaları devam etmektedir. Kolistin ise 1980'li yıllar öncesinde sık kullanılmış, ancak yeni grup antibiyotiklerin geliştirilmesi, nefrotoksitesisi nedeni ile kullanımına ara verilmiş ancak *Acinetobacter* suşlarında duyarlılık gözlenmesi nedeni ile tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Dirençli suşların tedavisinde bizim çalışmamızda kullandığımız sulbaktam, kolistin ve tigesiklinle ilgili monoterapi ve kombine terapi etkinliklerini araştıran çalışmalar az sayıdadır ve farklı sonuçlar bildirilmektedir (12,160,161,171,186,199). Livermore ve ark (201) tarafından 2010'da yayımlanan çalışmada İngiltere'de karbapenem dirençli ve MDR *Acinetobacter baumannii* ile enfekte ve/veya kolonize olan hastaların değerlendirmesinde izole edilen suşlara sadece kolistin ve tigesiklinin in vitro etkinliklerinin yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (%99.4 ve %81.9).

Çalışmamızda tigesiklinin akciğer ve böbrekte koloni sayısı üzerine etkisi yanında 24. saatte bakteriyemi azaltma yönünden kontrol grubuna göre anlamlı etkisinin olduğu gözlemlendi. Tigesiklin tedavisi, diğer tedavi seçenekleri arasında da 24. Saatte bakteriyemi üzerine tek etkili ajan idi. Bakteriyostatik bir ajan olmasına rağmen tigesiklinin uygun dozlarda kullanıldığında bakteriyemi üzerine olumlu etkisi olacağı sonucuna varıldı. Crandon ve ark (198) deneysel çalışmalarında, *Acinetobacter baumannii* ile enfekte akciğer dokusuna, enfekte olmayan akciğer dokusunda göre tigesiklin birikiminin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir(198). Çalışmamızda da akciğer dokusunda koloni sayısı üzerine tigesiklin kontrol grubuna göre belirgin etkin olarak saptandı. Pichardo ve ark (200)'nın imipenem duyarlı ve orta düzeyde dirençli suşlarda tigesiklin etkinliği konusunda yaptıkları deneysel pnömoni modeli çalışmada, tigesiklin akciğerdeki koloni sayısını azaltma konusunda kontrol grubuna göre etkili bulunmuş ancak imipeneme göre daha az etkin olduğunu saptamışlardır. Dolayısı ile imipenem duyarlı olgularda önce karbapenem tedavisi, direnç durumunda da tigesiklin tercih edilebilmektedir. Çalışmamızda imipeneme dirençli bir suş kullanıldığından tigesiklin akciğer dokusunda ki enfeksiyona etkili görünmektedir ve tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bizim çalışmamızda tigesiklin akciğerdeki koloni sayısını azaltma yönünden kontrol grubuna göre etkin gözükmekte, ancak sefoperazon-sulbaktam ve kolistine göre üstünlüğü bulunmamaktaydı. Bununla beraber bizim çalışmamızda tigesiklin kullanılan deneklerde kontrol grubuna ve diğer

antibiyoterapilere göre kan kültürlerinde üreme oranı anlamlı şekilde düşüktü. Peleg ve ark (202) tarafından tigesiklin tedavisi altındayken *Acinetobacter* enfeksiyonu geliştiren iki hastanın mevcut durumunu açıklamak için tigesiklinin diğer doku ve organlara çok iyi bir dağılımının söz konusu olması ancak bunun kan seviyesini düşürüyor olabileceği söylenmiştir. Burkhardt ve ark (203) 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında yaşları 25 ila 62 arasında değişen 3 hastadan bronkoalveoler lavaj yapılarak alınan örneklerde bakılan tigesiklin düzeylerinin düşük olduğu ve bunun da tigesiklinin optimal doz ayarı konusunda varolan soru işaretlerini güçlendirdiğini belirtmişlerdir. Ancak çalışmamıza hem kan kültürü hem de akciğer dokusunda koloni sayısı üzerine olumlu etki saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda kolistin kullanımı akciğer, böbrek ve karaciğerdeki *Acinetobacter* koloni sayısı üzerine kontrol grubuna göre etkin olarak saptandı. Kasiakou ve ark. (193) kolistin tedavide kullanılması ile ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonu veya *Pseudomonas* enfeksiyonu olan 50 hastanın, %67 sinde klinik olarak düzelme veya tam iyileşme sağlandığı belirtmişlerdir. Yine benzer şekilde Sobieszczyk ve ark. (194) kolistin kombinasyonu ile *Acinetobacter* veya psödomonasa bağlı pnömonisi olan 25 hastanın %79 unda tedavi bitimine kadar sağkalım rapor etmişlerdir. Kolistin MDR *Acinetobacter* menenjitlerinde etkinliği üzerine Katragkou ve ark. (204) yaptığı değerlendirmede kür oranının %93 olduğu görülmüştür, ancak çalışma sistematik derleme formatında olup, başarılı olguların yayınlandığı düşüncesi ile rakamın net olmadığı bildirilmiştir. Montero ve ark. (205) fare pnömoni modeli ile yaptıkları ve 2 farklı karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* kullandıkları (orta ve yüksek direnç) çalışmada kolistin mortaliteyi azaltma, kan ve akciğerlerdeki bakterinin eradikasyonunda etkili olmadığı gösterilmiştir. Levin ve ark. (206) yaptığı ve MDR *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu olan (pnömoni, İYE, kateter ilişkili enfeksiyon, otitis media, peritonit) hastalarda kolistin etkinliği %58 olarak bulunmuş ancak hasta grupları arasında en kötü sonuç %20 iyileşme oranı ile pnömoni grubunda saptanmıştır. Bu durum daha çok kolistin akciğer dokusuna zayıf geçiyor oluşu ile açıklanmıştır. Ancak çalışmamızda kolistin akciğer örneklerinde koloni sayısı üzerine kontrol grubuna göre belirgin etkisinin olduğu gözlenmiştir.

Sefoperazon-sulbaktam uygulanan grupta kan kültüründe üreme üzerine kontrol grubuna göre fark saptanmazken, akciğer-karaciğer ve böbrekte koloni sayıları üzerine kontrol grubuna göre belirgin olumlu etkisinin olduğu görüldü. *Acinetobacter* enfeksiyonları tedavisinde sefoperazon-sulbaktam etkinliği, sulbaktam ile ilişkili olup, literatürdeki çalışma sayısı kısıtlıdır. Orta derecede dirençli *Acinetobacter* suşlarında sulbaktam çalışmamızdakine benzer şekilde bakterisidal etki gösterememiştir. Çalışmalar diğer sulbaktam kombinasyonları ile ya da sulbaktamın diğer tedavi seçenekleri ile kombinasyonları ile olup, sefoperazon-sulbaktam kullanımı ile ilgili geniş seriler bulunmamaktadır. Betrosian ve ark (207) MDR *Acinetobacter*'e bağlı ventilatör ilişkili pnömoni nedeni ile kritik yoğun bakım hastalarında iki ayrı yüksek doz ampisilin sulbaktam tedavisinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada 18/9 gr günlük ampisilin-sulbaktam tedavisi alan birinci grup hastada klinik iyileşme %67 oranında görülürken, 24/12 gr günlük doz alan ikinci grupta bu oranın % 69.2 olduğu ve gerek bakteriyolojik eradikasyon başarısı gerekse de 14. gün mortalitesi açısından bu iki grup arasında fark olmadığı belirtilmiştir ve ilacın yüksek doz kullanımının etkin olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda kolistin ve sefoperazon-sulbaktam kullanımı arasında fark saptanmamıştır. Betrosian ve ark (208) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, toplam 28 MDR *Acinetobacter* ilişkili VAP olan kritik yoğun bakım hastasından oluşan iki grup hastaya (15 hastaya kolistin, 3 MIU dozunda, 13 hastaya ampisilin-sulbaktam, 9 gram doz) karşılaştırılmıştır. Semptomların düzelmesi, bakteriyolojik eradikasyon ve 14. ve 28. Günlerdeki mortalite oranları karşılaştırılmış ve anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Montero ve arkadaşlarının fare pnömoni modeli ile yaptıkları ve 2 farklı karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* kullandıkları (orta ve yüksek direnç) çalışmada sulbaktamın da monoterapi olarak verilmesi durumunda pnömoniyi düzeltmede tamamıyla etkisiz olduğu gösterilmiştir. Bir çok çalışmada ampisilin-sulbaktam ve sefoperazon-sulbaktam kombinasyonlarının *Acinetobacter* etkenli bakteriyemi ve ventilatöre bağlı pnömoni vakalarında imipenem monoterapisine göre anlamlı üstünlüğü olmadığı gözlenmiştir. Ancak çocukluk çağında tigesiklin kullanımında sıkıntılar ve kolistinin nefrotoksitesisi nedeni ile karbapenem dirençli olgularda sefoperazon-sulbaktam tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir.

Song ve ark. (148) immün süprese fare modellerinde bizim çalışmamızdaki *Acinetobacter* suşuna benzer şekilde imipenem dahil tüm antibiyotiklere dirençli sadece kolistin ve tigesikline in vitro duyarlılığı olan *Acinetobacter* suşlarını kullanmışlardır. Bu çalışmanın bir farkı kullanılan *Acinetobacter* suşlarının OXA-51, IMP-1 ve VIM-2-tip β -laktamaza sahip olanlar olmak üzere sınıflandırılarak sonuçların değerlendirilmesidir. Sonuçta OXA-51 suşuna sadece rifampinin etkin olduğunu, IMP-1 suşunda in vitro duyarlılığa rağmen tigesiklinin tamamen etkisiz olduğu, kolistin ile rifampin kombinasyonunun rifampin monoterapisine etkinliği artırmadığı ve sinerjistik etkinliğin sadece rifampin-imipenem kombinasyonunda gözlemlendiğini, VIM-2 suşunda ise rifampinin tek başına etkisiz olduğu ancak rifampin-imipenem kombinasyonunun bakteriyostatik etkinlik gösterdiği tespit etmişlerdir. Çalışma sonunda rifampin-kolistin ve rifampin-imipenem kombinasyonlarının tedavide etkin olabileceği ancak klinik çalışmalar ile verilerin desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda kombinasyon tedavilerine yer verilmemiştir. Ancak çalışmamızda kullanılan suşun direnç profili genetik olarak gösterilemediğinden etkinlik değerlendirmesinde çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmaların birbirinden direnç olarak benzerlik gösteren suşlarda benzer modeller veya klinik çalışmalarda birbirinden farklı veya tamamen zıt sonuçlar gösterdiği gözlenmektedir. Son yıllarda *Acinetobacter*in ve direnç mekanizmaları ile genetik özelliklerinin daha iyi tanınması ile bu farklılıkların nedenini açıklamak mümkün gibi gözükmektedir. Bakterinin genetik farklılıkları doğrudan dirençte kullanacağı enzim ve diğer hücre içi değişiklikleri gerçekleştirme kabiliyetini önceden belirlemektedir. Bu durum tedavide kullanılacak ajanların başarısı için sadece antibiyogramda gözlenen ilaç dirençlerinin değil, aynı zamanda genetik direnç potansiyelinin de belirlenmesinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Klinikte elde edilen izolatın tüm alt gruplarının antibiyotik direnç yeteneğini belirlemek oldukça zor olacaktır. Ayrıca önceden kullanılan antibiyoterapilerin zaman içinde hangi dirençli alt grubu ortaya çıkaracağına da genetik özelliklerin rolü olması da olasıdır. Bu durumda teoride *Acinetobacter* genetik haritasını çıkararak, farklı özelliklerdeki alt grupların antibiyoterapilere ne hızda ve ne tipte direnç mekanizmaları ile yanıt verdiğinin belirlenerek, kullanılan ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri de

hesaba katılarak, enfeksiyon tipi ve dönemine göre hangi ajanların hangi süreler ile kullanılacağını içeren tedavi şemaları oluşturmak mümkün olabilir.

Tüm deneysel çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızın da kısıtlılıkları mevcuttu. Etik kurul tarafından izin verilen sayıda denek kullanılan çalışmamızda, her grupta yalnızca 8 denek üzerinde çalışıldı. İnvaziv prosedürlerin uygulanmasının, sepsis modeli oluşturulması sırasında uygulanan immün baskılayıcı tedavinin sonuçlar üzerine etkisi olabileceği ancak tüm gruplar benzer girişimlerden geçtiğinden sonuçların etkilenmeyeceği düşünüldü. Tüm deneysel çalışmalarda olduğu gibi, hayvan çalışmaları sonuçlarının, insan çalışmalarına göre farklılık gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Farklı enfeksiyon tiplerinde enfeksiyonun yayılım süresine de bağlı olarak, çalışmamızda etkinliği daha az gibi görünen bir antibiyotığın pratikte benzer, eşit veya daha üstün etkinlik göstermesi söz konusu olabilir. Yine çalışma süresinin kısalığından dolayı kullanılan antibiyotiklere karşı sonradan gelişebilecek direnç bu çalışmada değerlendirilmemiş olup, uzun vadeli kullanımlarda aralıklı kültür örnekleri ile etkinliğin zaman içerisindeki değişiminin değerlendirileceği çalışmalara da ihtiyaç olduğunu duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda kolistin ve sefoperazon-sulbaktam akciğer, böbrek ve karaciğerdeki *Acinetobacter* enfeksiyonunda tedavi açısından kontrol grubuna göre etkin olarak tespit edildi ancak 24. saatte kan kültürlerindeki etkinliği tigesikline göre düşük olarak saptandı. Tigesiklinin ise böbrek ve akciğerde enfeksiyonun yayılımı yanında bakteriyemiye azaltma yönünden kontrol grubuna göre anlamlı olduğu gözlenmekteydi. Kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar elde edilmiş olsa da her üç antibiyotik birbiri ile kıyaslığında sadece tigesiklinin diğer ajanlara göre kan kültürlerinde üremeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda azaltabildiği saptandı. Diğer tedavilerin birbiri ile kıyaslanmasında kontrol grubuna göre anlamlı, kendi aralarında benzer sonuçlarının olması, denek sayısının azlığına ve/veya her tedavinin belirli oranda etkinliğinin olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Kolistin klinik kullanımda etkinliği ile ilgili son yıllarda çalışmalar bulunmaktadır. Geçmişte sık kullanılan bu ajana nefrotoksisite nedeni ile bir süre ara verilmiş, daha sonrasında duyarlılık oranları yüksek olması nedeni ile tekrar tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak ilacın yan etki profili ve uygulandığı hasta grubunun birden çok komorbiditesi bulunması nedeni ile ilacın terapötik aralığı, etkin dozu ve tedavi süresi ile ilgili

çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sefaperazon-sulbaktam ile ilgili son yıllarda geniş çalışmalar bulunmayıp, bu ilacın etkinliği ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tigesiklinin ocuklarda kullanımı ile ilgili faz çalışmalarının sonuçları özellikle dirençli mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyon tablosunda tigesiklin kullanımı ile ilgili fikir verecektir.

Acinetobacter konusunda çok sayıda araştırmaya rağmen halen büyük bir bilgi birikimi bulunmamaktadır. Bugüne kadar elde edilen verileri dikkate alan çok daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Günümüzde bu enfeksiyon ile mücadelede enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması maliyeti düşük, yan etkisi az ve çok daha etkili olan yöntem olacaktır. şu an için tedavide çoklu ilaç direnci olan suşlar için her kliniğin kendi servislerindeki *Acinetobacter* suşlarını kontrol altında tutması gerekmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kan kültüründe kolistin verilmesiyle kontrol grubuna göre daha az üreme saptansa da sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Kolistin grubunda 4/8, kontrol grubunda 6/7; $p>0.05$).
2. Kolistin, *Acinetobacter*'in karaciğer, akciğer ve böbrekteki kolonizasyonunu kontrol grubuna göre belirgin olarak azaltmaktadır. (Karaciğer için; kolistin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7; $p=0.01$, akciğer ve böbrek örneklerinin her ikisi için; kolistin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7; $p=0.01$).
3. 24. saat kan kültüründe tigesiklin verilmesiyle kontrol grubuna göre belirgin olarak daha az üreme saptanmaktadır (tigesiklin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7, $p=0.01$).
4. Karaciğer örneklerinde üreme, tigesiklin verilenlerde kontrole göre daha az saptansa da sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (tigesiklin grubunda 3/8, kontrol grubunda 6/7; $p>0.05$).
5. Tigesiklin, *Acinetobacter*'in akciğer ve böbrekteki kolonizasyonunu kontrol grubuna göre belirgin olarak azaltmaktadır (akciğer örneklerinde tigesiklin grubunda 2/8, kontrol grubunda 6/7; $p<0.05$; böbrek örneklerinde tigesiklin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7; $p=0.01$).
6. Sefoperazon-sulbaktam verilmesinin, kan kültüründe kontrol grubuna göre anlamlı etkinliği gözlenmedi (sefoperazon-sulbaktam grubunda 5/8, kontrol grubunda 6/7, $p>0.05$).
7. Sefoperazon-sulbaktam, *Acinetobacter*'in karaciğer, akciğer ve böbrekteki kolonizasyonunu kontrol grubuna göre belirgin olarak azaltmaktadır (karaciğer, akciğer ve böbrek örnekleri için, sefoperazon-sulbaktam grubunda 2/8, kontrol grubunda 6/7; her üçü için de $p=0.01$).
8. Her üç grup kendi aralarında karşılaştırıldığında 24. Saat kan kültürlerinde üreme sıklığı tigesiklin grubunda kolistin ve sefoperazon-sulbaktam grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmasıydı ($p<0.05$).
9. 24. Saat kan kültürlerinde tigesiklin, kolistin grubuna göre daha az üreme sağlasa da sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (tigesiklin grubunda 1/8, kolistin grubunda 4/8, $p<0.05$).

10. Kolistin grubunda karaciğer örneklerinde daha az üreme olmakla birlikte, tigesiklin grubuna göre istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).
11. Akciğer ve böbrek örneklerinde üreme sıklığı yönünden tigesiklin ve kolistin grupları benzer sıklıkta olup, istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).
12. Kan kültürü üremeleri açısından kolistin ve sefoperazon-sulbaktam arasında da fark saptanmadı (kolistin grubunda 5/8, sefoperazon-sulbaktam grubunda 5/8; $p>0.05$).
13. Karaciğer, akciğer ve böbrek örneklerinde üreme sıklığı yönünden kolistin ve sefoperazon-sulbaktam grupları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
14. 24. Saat kan kültürü değerlendirmesinde, tigesiklin grubunda, sefoperazon-sulbaktam grubuna göre belirgin düşük üreme saptandı (tigesiklin grubunda 1/8, sefoperazon-sulbaktam grubunda 5/8; $p<0.05$).
15. Tigesiklin grubu ile sefoperazon-sulbaktam grubu arasında karaciğer, akciğer ve böbrekte üreme sıklığı yönünden fark saptanmadı ($p>0.05$).
16. Ratların karaciğerindeki koloni sayısı açısından antibiyoterapi verilen üç grup kendi arasında ve herhangi bir tedavi verilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).
17. Akciğerdeki koloni sayısı açısından tigesiklin ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p<0.01$).
18. Akciğerdeki koloni sayısı açısından kolistin ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$).
19. Akciğerdeki koloni sayısı açısından Sefoperazon-sulbaktam verilmesiyle kontrol grubuna göre koloni sayısında azalma saptansa da sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).
20. Akciğer örneklerinde koloni sayısı yönünden kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam grupları arasında anlamlı fark gözlenmemektedir ($p>0.05$, Tablo 4.11).
21. Böbrekteki koloni sayıları açısından karşılaştırıldığında; kolistin verilen ve tigesiklin verilen grupların kontrol grubuna göre anlamlı farkı varken, sefoperazon-sulbaktam verilen grubun kontrol grubuna göre anlamlı farkı olmadığı saptandı ($p>0.05$).

22. Kolistin, tigesiklin ve sefaperazon-sulbaktam verilen grupların birbirleri ile yapılan karşılaştırmalarında da böbrekteki koloni sayısı açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).
23. Bizim çalışmamızda kolistin ve sefooperazon-sulbaktam akciğer, böbrek ve karaciğerdeki *Acinetobacter* enfeksiyonunda tedavi açısından kontrol grubuna göre etkin olarak tespit edildi ancak 24. saatte kan kültürlerindeki etkinliği tigesikline göre düşük olarak saptandı.
24. Tigesiklinin ise böbrek ve akciğerde enfeksiyonun yayılımı yanında bakteriyemiye azaltma yönünden kontrol grubuna göre anlamlı olduğu gözlenmekteydi.
25. Kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar elde edilmiş olsa da her üç antibiyotik birbiri ile kıyaslığında sadece tigesiklinin diğer ajanlara göre kan kültürlerinde üremeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda azaltabildiği saptandı.
26. Diğer tedavilerin birbiri ile kıyaslanmasında kontrol grubuna göre anlamlı, kendi aralarında benzer sonuçlarının olması, denek sayısının azlığına ve/veya her tedavinin belirli oranda etkinliğinin olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.
27. Kolistinin klinik kullanımda yan etki profili ve uygulandığı hasta grubunun birden çok komorbiditesi bulunması nedeni ile ilacın terapötik aralığı, etkin dozu ve tedavi süresi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
28. Sefaperazon-sulbaktam ile ilgili son yıllarda geniş çalışmalar bulunmayıp, bu ilacın etkinliği ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
29. Tigesiklinin çocuklarda kullanımı ile ilgili faz çalışmalarının sonuçları özellikle dirençli mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyon tablosunda tigesiklin kullanımı ile ilgili fikir verecektir.
30. *Acinetobacter* konulu çok sayıda araştırmaya rağmen halen büyük bir bilgi birikimi bulunmamaktadır.
31. Günümüzde bugüne kadar elde edilen verileri dikkate alan çok daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.
32. Günümüzde bu enfeksiyon ile mücadelede enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması maliyeti düşük, yan etkisi az ve çok daha etkili olan yöntem olacaktır
33. Şu an için tedavide çoklu ilaç direnci olan suşlar için her kliniğin kendi servislerindeki *Acinetobacter* suşlarını kontrol altında tutması gerekmektedir

KAYNAKLAR

1. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis.* 1996;22:1026–1032.
2. Nejari N, Benomar S, Lahbabi MS. Nosocomial infections in neonatal and pediatric intensive care. The appeal of ciprofloxacin. *Arch Pediatr.* 2000;7:1268-1273.
3. Malik A, Hasani SE, Khan HM, Ahmad AJ. Nosocomial infections in newborns. *Indian Pediatr.* 2001;38:68-71.
4. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. *J Hosp Infect.* 2003;54:39-45.
5. Jeena P, Thompson E, Nchabeleng M, Sturm A. Emergence of multi-drug resistant *Acinetobacter anitratus* species in neonatal and paediatric intensive care units in a developing country: concern about antimicrobial policies. *Ann Trop Pediatr.* 2001;21:245-251.
6. Dinleyici EÇ, Tekin N, Özgüneş İ, Akşit F, Akşit A. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter* spp. saptanan hastaların özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16:145-150.
7. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2000;31:690-697.
8. Köksal N, Hacimustafaoglu M, Bağcı S, Celebi S. Meropenem in neonatal severe infections due to multi-resistant gram-negative bacteria. *Indian J Pediatr.* 2001;68:15-19.
9. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine.* 1995;74:340-349.

10. Mulin B, Talon D, Viel JF, Vincent C, Leprat R, Thouverez M . Risk Factors for nosocomial infections with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995;14:569-576.
11. Yavuz MT, Sahin D, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2006;20:107-110.
12. Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, Tubau F, Ardanuy C, Gudiol F. Efficacy of colistin versus-lactams, aminoglycosides, and rifampicin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1946–1952.
13. Iregbu KC, Ogunsola FT, Odugbemi TO. Infections caused by *Acinetobacter* species and their susceptibility to 14 antibiotics in Lagos University Teaching Hospital, Lagos. West Afr J Med. 2002;21:226-229.
14. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. J Hosp Infect. 2009; 73: 355–363.
15. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021821s027lbl.pdf.
16. Dinleyici EC, Yargic ZA, Bor O, Kiremitci A, Durmaz G. Tigecycline treatment of multi-drug-resistant *Corynebacterium jeikeium* infection in a child with relapsing and refractory acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2010;55:349-351.
17. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis. 2005;40:1333-1341.
18. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 2006;43:49-56.
19. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. 6 th ed. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone;2005.p.2632-2636.

20. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:332-339.
21. Karagöl Ç. Hastane Kökenli *Acinetobacter Baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve imipenem dirençli izolatların genotiplemesi. *Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne, 2008.
22. Alp E, Esel D, Yıldız O, Voss A, Melchers W, Doğanay M. Genotypic analysis of *Acinetobacter* bloodstream isolates in a Turkish University Hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:335–340.
23. Gibson MC. 1/6/2008. Wikidoc (online) *Acinetobacter*. <http://www.wikidoc.org/index.php/Acinetobacter>
24. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1254-1263.
25. Brooks SE, Walczak MA, Rizwanullah H. Are we doing enough to contain *Acinetobacter* infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21:304.
26. Sengstock DM, Thyagarajan R, Apalara J, Mira A, Chopra T, Kaye KS. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging pathogen among older adults in community hospitals and nursing homes. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1611-6.
27. de Medina T, Carmeli Y. The pivotal role of long-term care facilities in the epidemiology of *Acinetobacter baumannii*: another brick in the wall. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1617-18.
28. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med.* 2008;358: 1271-81.
29. <http://www.epinews.com/ev-med-news-10june2010-AcinetobacterThreatRvw.html>
30. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, , Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:309–317.

31. Spence RP, Towner KJ, Henwood CJ, James D, Woodford N, Livermore DM. Population structure and antibiotic resistance of *Acinetobacter* DNA group 2 and 13TU isolates from hospitals in the UK. *J Med Microbiol* . 2002;51:1107-1112.
32. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Woodford N, Warner M, Palepou MF, Pike R, Pitt TL, Patel BC, Livermore DM. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3623-3627.
33. Spencer RC. Predominant pathogens found in the european prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:281–285.
34. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302:2323–29.
35. Towner KJ, Levi K, Vlassiadi M. Genetic diversity of carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:161-7.
36. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yüce N, Karalı Z, Gül Y, Çakır D, Gedikoğlu S. Çocuklarda *Acinetobacter* spp. Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Klinik Sonuçları: Beş Yıllık Çalışma. *Çocuk Enf Derg*. 2010;4:15-20.
37. Segal SC, Zaoutis TE, Kagen J, Shah SS. Epidemiology of and risk factors for *Acinetobacter* Species bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:920-6.
38. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 293-298.
39. Kılıç A, Li H, Mellmann A, Basustaoglu AC, Kul M, Senses Z, Aydoğan H, Stratton CW, Harmsen D, Tang YW. *Acinetobacter septicus* spp. Nov. association with a nosocomial outbreak of bacteremia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 902-908.

40. Şevketoğlu E, Durdu B, Açıköz Ö, Günay L, Bulgur A, Hatipoğlu S. Çocuk Yoğun Bakım Birimi'nde girişimsel araç ilişkili hastane enfeksiyonları. *Türk Ped Arch.* 2010;45:13-17.
41. Ergün H, Kendirli T, Tapırsız A, Özdemir H, Çiftçi E, İnce E, Güriz H, Doğru Ü. *Acinetobacter baumannii*: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Önemli Bir Enfeksiyon Etkeni. *Pediatr Inf.* 2009; 3: 131-152.
42. Bayraktar B, Borsa BA, Bulut E. Kateter ile ilişkili enfeksiyonlarda kateter uçlarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere dirençleri. *ANKEM Derg.* 2007;21:46-49.
43. Pullukçu H, Taşbakan MI, Aydemir Ş, Sipahi OR, Turhan A, Özinel MA, Ulusoy S. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2006;20:26-30.
44. Çetin ES, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu-Arıdoğan B. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Örneklere Göre Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2006;20;202-205.
45. Şafak B, Çiftçi İH, Kıyıldı N, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Altındiş M. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürleri: 2004-2006 yılları sonuçları. *Ankem Derg.* 2007;21:81-85.
46. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 2819–2825.
47. Chu YW, Leung CM, Houang ET, Ng KC, Leung CB, Leung HY, Cheng AF. Skin carriage of acinetobacters in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 2962–2967.
48. Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJ, Bernardts AT, Nemeč A, Towner KJ. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 329–332.
49. Rodriguez-Bano J, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, Martínez-Martínez L, Bou G, Pachón J. Clinical features and epidemiology of

- Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004; 25: 819–824.
50. Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T. Community acquired acinetobacter infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007; 26: 857–868.
51. Bergogne-Be're'zin E, Joly-Guillou ML. Hospital infection with *Acinetobacter* spp.: an increasing problem. J Hosp Infect. 1991;18:250–255.
52. Buxton AE, Anderson RL, Werdegard D, Atlas E. Nosocomial respiratory tract infection and colonization with *Acinetobacter calcoaceticus*: epidemiologic characteristics. Am J Med. 1978;65:507–513.
53. Castle MJ, Tenney H, Weinstein MP, Eickhoff TC. Outbreak of a multiply resistant *Acinetobacter* in a surgical intensive care unit: epidemiology and control. Heart Lung. 1978;7:641-644.
54. Cefai C, Richards J, Gould FK, McPeake P. An outbreak of *Acinetobacter* respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilatory equipment. J Hosp Infect. 1990;15:177–182.
55. Cunha BA, Klimek JJ, Gracewski J, McLaughlin JC, Quintiliani R. A common source outbreak of *Acinetobacter* pulmonary infections traced to Wright respirometers. Postgrad Med. 1980;56:169–172.
56. Hartstein AI, Rashad AL, Liebler JM, Actis LA, Freeman J, Rourke JW, Stibolt TB, Tomarsky ME, Ellis GR, Croser JH. Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonisation associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. Am J Med. 1988; 85: 624–631.
57. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, Garcia-Curiel A, Jiménez-Jiménez FJ. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemical and clinical findings. Intensive Care Med. 2005; 31: 649-655.
58. Centers for Disease Control. 1987. Nosocomial infection surveillance 1984. CDC Summ. 35:17SS–29SS.

59. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:531-539.
60. Peacock JE, Sorrell L, Sottile FD, Price LE, Rutala WA. Nosocomial respiratory tract colonization and infection with aminoglycoside-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* var *anitratus*: epidemiologic characteristics and clinical significance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1988;9: 302–308.
61. Seifert H, Baginsky R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriol.* 1993;279:544–552.
62. Green AR, Milling MAP. Infection with *Acinetobacter* in a burns unit. 1983;9:292–294.
63. Rolston K, Guan Z, Bodey PG, Elting L. *Acinetobacter calcoaceticus* septicemia in patients with cancer. *South Med J.* 1985;78:647–651.
64. Seifert H, Strate A, Schulze A, Pulverer G. Vascular catheter related bloodstream infection due to *Acinetobacter johnsonii* (formerly *Acinetobacter calcoaceticus* var. *lwoffii*) : report of 13 cases. *Clin Infect Dis.* 1993;17:632–636.
65. Regev R, Dolfin T, Zelig T, Givoni S, Wolach B. *Acinetobacter* septicemia: a threat to neonates? Special aspects in a neonatal intensive care unit. *Infection.* 1993;21:394–396.
66. Sakata H, Fujita K, Maruyama S, Kakehashi H, Mori Y, Yoshioka H. *Acinetobacter calcoaceticus* biovar *anitratus* septicaemia in a neonatal intensive care unit: epidemiology and control. *J Hosp Infect.* 1989;14: 15–22.
67. Bergogone-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996;2:148-65.
68. Ng PC, Herrington RA, Beane CA, Ghoneim AT, Dear PR. An outbreak of *Acinetobacter* septicaemia in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 1989;14:363–368.
69. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, Bouillon B, Heiss MM, Perbix W, Wappler F, Rixen D, Geisen J, Berger-Schreck B, Schwarz R. The long-distance tertiary air

- transfer and care of tsunami victims: Injury pattern and microbiological and psychological aspects. *Crit Care Med.* 2005;33:1136-1140.
70. Berk SL, McCabe WR. Meningitis caused by *Acinetobacter calcoaceticus* var *anitratus*: a specific hazard in neurosurgical patients. *Arch Neurol.* 1981;38:95–98.
71. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 29: 9–25.
72. Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 1078–1081.
73. Siegman-Igra Y, Yosef SB, Gorea A, Avram J. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis.* 1993;17:843–849.
74. Kelkar R, Gordon SM, Giri N, Rao K, Ramakrishnan G, Saikia T, Nair CN, Kurkure PA, Pai SK, Jarvis WR, Advani SH. Epidemic iatrogenic *Acinetobacter* spp. meningitis following administration of intrathecal methotrexate. *J Hosp Infect.* 1989;14: 233–243.
75. Gantz NM, Tkatch LS. Nosocomial central nervous system infections. 2 th ed. In: Mayhall CG. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* Philadelphia:Williams &Wilkins; 1999.p.301-322.
76. Pedraza F, Andreu A, Saune M, Moreno A, Ramirez L, Garcia L. A urinary outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a spinal cord injury unit. *Ann Med Int.* 1993;10:55–58.
77. Hoffmann S, Mabeck CE, Vejsgaard R. Bacteriuria caused by *Acinetobacter calcoaceticus* biovars in a normal population and in general practice. *J Clin Microbiol.* 1982;16:443–451.
78. Hujler KM, Hujler AM, Hulten EA, Bajaksouzian S, Adams JM, Donskey CJ, Ecker DJ, Massire C, Eshoo MW, Sampath R, Thomson JM, Rather PN, Craft DW, Fishbain JT, Ewell AJ, Jacobs MR, Paterson DL, Bonomo RA. Analysis of

- antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:4114-4123.
79. Gradon DJ, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1992;14: 1145–1148.
80. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9: 148–165.
81. Galvao C, Swartz R, Rocher L, Reynolds J, Starmann B, Wilson D. *Acinetobacter* peritonitis during chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:101–104.
82. Sacks-Berg A, Calubiran OV, Epstein HY, Cunha BA. Sepsis associated with transhepatic cholangiography. *J Hosp Infect.* 1992;20: 43–50.
83. Nagler A, Pavel L, Naparstek E, Muggiasullam M, Slavin S. Typhlitis occurring in autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9:63–64.
84. Dietz JW, Goodrich JA, Brown WP. *Acinetobacter calcoaceticus* foot infection secondary to high pressure injection injury: a case report. *Foot Ankle.* 1988;8:216–22.
85. Martin RW, Martin DL, Levy CS. *Acinetobacter* osteomyelitis from a hamster bite. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7:364–365.
86. Mark DB, Gaynon MW. Trauma induced endophthalmitis caused by *Acinetobacter anitratus*. *Br J Ophthalmol.* 1983;67:124–126.
87. Zabel RW, Winegarden T, Holland EJ, Doughman DJ. *Acinetobacter* corneal ulcer after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:677–678.
88. Barre ME, Cook ML. Microbial factors in contact lens fitting. *Am J Optom Physiol Opt.* 1984;61:389–396.
89. Castanheira M, Wanger A, Kruzal M, Deshpande LM, Jones RN. Emergence and clonal dissemination of OXA-24- and OXA-58-producing *Acinetobacter baumannii* strains in Houston, Texas: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3179-3180.

90. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in the hospital: multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:939-951.
91. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, Pitt TL. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;258:72-77.
92. Hu WS, Yao SM, Fung CP, Hsieh YP, Liu CP, Lin JF. An OXA-66/OXA-51-like carbapenemase and possibly an efflux pump are associated with resistance to imipenem in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3844-3852.
93. Torres JA, Villegas MV, Quinn JP. Current concepts in antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:833-843.
94. Malcolm P, Walsh CT. Current Opinion in Microbiology, Antimicrobials. 2005;8:495-626.
95. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:583-588.
96. Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1-3.
97. Patricia A. Bradford, Phd. What's new in β -lactamases? *Current Infectious Disease Reports*. 2001;3:13-19.
98. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1432-1440.
99. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:306-325.
100. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, Velez JD, Castañeda CR, Recalde M, Livermore DM. Outbreak of carbapenem-resistant

- Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5094-5101.
101. Villegas MV, Lolans K, del Rosario Olivera M, Suarez CJ, Correa A, Queenan AM, Quinn JP. First detection of metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:226-229.
102. Dery KJ, Søballe B, Witherspoon MS, Bui D, Koch R, Sherratt DJ, Tolmasky ME. The aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase type Ib encoded by Tn1331 is evenly distributed within the cell's cytoplasm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2897-2902.
103. Park CH, Robicsek A, Jacoby GA, Sahm D, Hooper DC. Prevalence in the United States of *aac(6')*-Ib-cr encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3953-3955.
104. Bou G, Cerveró G, Domínguez MA, Quereda C, Martínez-Beltrán J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3299-3305.
105. Bou G, Oliver A, Martínez-Beltrán J. OXA-24, a novel class D beta-lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1556-1561.
106. Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:1210-15.
107. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51: 2065-69.
108. 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.

109. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poirel L, Richet H, Robert C, Mangenot S, Abergel C, Nordmann P, Weissenbach J, Raoult D, Claverie JM. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet.* 2006;2:62-72.
110. Avrupa hastalık koruma ve kontrol merkezi-www.ecdc.europa.eu
111. Peterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(2):43-48.
112. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol.* 2006;55:1619-1629.
113. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev.* 1995;8:557-584.
114. Gür D. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları. İn: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008.p.39-52.
115. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1211–1233.
116. Leblebicioğlu H. Polimikrobiyal İnfeksiyonlarda Tedavi ve Ampisilin-sulbaktam Kullanımı. *Flora.*2004;9:89.
117. Vahaboğlu H. Beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. eds. Güncel bilgiler ışığında antibiotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;281-284.
118. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. 6th ed. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* USA: Churchill Livingstone;2005.p.253-270.
119. Reitberg DP, Marble DA, Schultz RW, Whall TJ, Schentag JJ. Pharmacokinetics of cefperazone (2,0 g) and sulbactam (1,0 g) coadministered to subjects with

- normal renal function, patients with decreased renal function, and patients with end stage renal disease on hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:503-509.
120. Şili U, Mert A. 1986'dan 2010'a beta-laktamaz inhibitörleri. *Ankem Derg.* 2010;24:28-32.
121. Fass RJ, Gregory WW, Dzamato RF, Matsen JM, Wright DN, Young LS. In vitro activities of cefoperazon and sulbactam singly and in combination against cefoperazone-resistant members of the family *enterobacteriaceae* and nonfermenters. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:2256-2259.
122. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1425-1430.
123. Rodriguez-Hernandez MJ, Cuberos L, Pichardo C, Caballero FJ, Moreno I, Jimenez-Mejias ME, Garcia-Curiel A, Pachon J. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:479-482.
124. Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1369-1375.
125. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2008.
126. Çakır N. Gram negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları (antipsödomonal penisilinler). Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Usluer G. Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2004.
127. Balci M, Bitirgen M, Kandemir B, Aribaş ET, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarliliği . *Ankem Derg.* 2010;24(1):28-33.

128. Ferrara AM. Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:183-195.
129. Poirel L, Naas T, Nordmann P: Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:24-38.
130. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67:1027-1052.
131. Mülazimoğlu L. 1986'dan günümüze karbapenemler. *Ankem Derg*. 2010;24:33-35.
132. Çakır N. Karbapenemler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008.p.307-321.
133. Van Looveren M, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp in Europe. *Clin Microbiol Infect*.2004;10: 684–704.
134. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Clin Infect Dis*. 2001;32:104-113.
135. Ikonomidis A, Pournaras S, Maniatis AN, Legakis NJ, Tsakris A. Discordance of meropenem versus imipenem activity against *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28:376–377.
136. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR, Rhomberg PR. Carbapenem susceptibility discords among *Acinetobacter* isolates. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:158.
137. Jones RN, Deshpande L, Fritsche TR, Sader HS. Determination of epidemic clonality among multidrug-resistant strains of *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in the MYSTIC Programme (USA, 1999–2003). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004; 49:211–216.

138. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:1018–1029.
139. Calandra G, Lydick E, Carrigan JW, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med.* 1988;84: 911-918.
140. Usluer G, Ünal S. İmipenem. *Flora.*2004;9:3-16.
141. Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 63:426–428.
142. Marti S, Sanchez-Céspedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33:181–182.
143. Taşova Y, Yaman A, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları. *Flora.* 1999;4:170-176.
144. Arıkan AÖ. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında antibiyotik direnci: 2002 yılı İbni Sina Hastanesi verileri. *Mikrobiyol Bült.* 2003;37(4): 241-246.
145. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, Altoparlak Ü, Aktaş E, Savcı AB: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde hastane enfeksiyonları: 2005 yılı sonuçları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bült.* 2006;5(3):159-165.
146. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Inmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun Bakım Ünitesi ve Diğer Ünitelerde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında In-Vitro Antibiyotik Direnci. *ANKEM Derg.* 2005;19(3):115-118.
147. Willke A. Aminoglikozidler. İn: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008.p.365-375.
148. 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: 315–321.
149. Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and Enterobacteriaceae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect.* 2007;55:49–57.
150. <http://en.wikipedia.org/wiki/Tetracycline>
151. Anton YP, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, Husain B, Kwak EJ, Bhat SW, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(1):128–131.
152. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycylicycline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006; 4: 9–25.
153. Parlak M. Tetrasiklinler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008.p.441-460.
154. Pachón-Ibáñez ME, Jiménez-Mejías ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachón J. Activity of Tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* Strains, Including Those Resistant to Imipenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48: 4479–4481.
155. Kuti JL, Dowzicky M, Nicolau DP. A pharmacodynamic simulation to assess tigecycline efficacy for hospital-acquired pneumonia compared with other common intravenous antibiotics. *J Chemother.* 2008;20:69-76.
156. Çalık N, Akova M. Tigesiklin. *Ankem Derg.* 2007;21(2):29-33.
157. Taşova Y. Tetrasiklinden Tigesikline. *ANKEM Derg.* 2010;24(2):36-44.
158. MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):11-16.
159. Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycylicycline antimicrobial agent. *Clin Ther.* 2006;28(8):1079-1106.

160. Song JY, Cheong HJ, Lee J, Sung AK, Kim WJ. Efficacy of monotherapy and combined antibiotic therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in an immunosuppressed mouse model. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(1):33-39.
161. Arda B. Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Olgusu. *ANKEM Derg*. 2010; 24 (2):78-81.
162. Hooper, DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2): 337–341.
163. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:1109-1117.
164. Vila J, Ruiz J, Goni P, Jimenez De Anta MT. Quinolone resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:757-762.
165. Akalın H. Kolistin. *ANKEM Derg*. 2007;21(2):26-28.
166. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):589-601.
167. Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, Martin-Lozano D, Prados T, Pachon J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(3):212-214.
168. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant Gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62: 39–47.
169. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res*. 2006;4(2):138-146.

170. Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, Pérez F, Rial JC, Pintado V, Bustillo E, Lantero M, Tenza E, Alvarez M, Maradona JA, Cartón JA. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(4):908-913.
171. Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, Tubau F, Borraz C, Gudiol F. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 1085–1091.
172. Pantopoulou A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogannis M, Tsaganos T, Dontas I, Koutoukas P, Baziaka F, Giamarellou H, Perrea D. Colistin offers prolonged survival in experimental infection by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: the significance of co-administration of rifampicin. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1): 51–55.
173. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakos L. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care.* 2003;7(5):78-83.
174. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(6):504-507.
175. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10(1):27.
176. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy.* USA: Hyde Park;2006.
177. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(5):1163–1167.

178. Tan CH, Li J, Nation RL. Activity of colistin against heteroresistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 3413–3415.
179. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, Liolios L. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(9):2946–2950.
180. Yamazhan T. Sulfanomidler ve Aminoglikozidler. *ANKEM Derg.* 2007;21(2):52-56.
181. Akbulut A. Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2008.p.461-477.
182. Song JY, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, Cheong HJ. In vitro activities of carbapenem/ sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 317–322.
183. Lee NY, Wang CL, Chuang YC, Yu WL, Lee HC, Chang CM, Wang LR, Ko WC. Combination carbapenem sulbactam therapy for critically ill patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: four case reports and an in vitro combination synergy study. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(11): 1506–1511.
184. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarrilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30: 537–540.
185. Sader HS, Jones RN. Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 25: 380–384.
186. Saballs M, Pujol M, Tubau F, Peña C, Montero A, Domínguez MA, Gudiol F, Ariza J. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-

- resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 697–700.
187. Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, García-Curiel A, Pachón-Ibáñez ME, Ibáñez-Martínez J, Jiménez-Mejías ME, Pachón J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the in-vivo efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 319–325.
188. Scheetz MH, Qi C, Warren JR, Postelnick MJ, Zembower T, Obias A, Noskin GA. In vitro activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against carbapenem-intermediate or -resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 1621–1626.
189. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, Hsu CK, Chang YL, Chang CY, Hsueh PR. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(2):196–198.
190. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:1227–1230.
191. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27: 224–228.
192. Tan TY, Ng LS, Tan E, Huang G. In vitro effect of minocycline and colistin combinations on imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 421–423.
193. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:3136–3146.

194. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, Della-Latta P, Hammer SM, Kubin CJ. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant gramnegative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(2):566–569.
195. Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, Avraham I, Rubin D, Rahal JJ. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus *J Infect Dis.* 1993;167(2):448–451.
196. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, Vuelta M, Tubau F, Sora M, Pujol M, Gudiol F. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(6):793-802.
197. Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicás J, Rodríguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis.* 1997;24(5):932-935.
198. Crandon JL, Kim A, Nicolau DP. Comparison of tigecycline penetration into the epithelial lining fluid of infected and uninfected murine lungs. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(4):837-839.
199. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, Gallego-Lara SL, Madrazo-Osuna J. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1111–1118.
200. Pichardo C, Pachón-Ibañez ME, Docobo-Perez F, López-Rojas R, Jiménez-Mejías ME, Garcia-Curiel A, Pachon J. Efficacy of tigecycline vs. imipenem in the treatment of experimental *Acinetobacter baumannii* murine pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(5):527-531.
201. Livermore DM, Hill RL, Thomson H, Charlett A, Turton JF, Pike R, Patel BC, Manuel R, Gillespie S, Balakrishnan I, Barrett SP, Cumberland N, Twagira M; C-MRAB Study Group. Antimicrobial treatment and clinical outcome for

- infections with carbapenem- and multipl-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(1):19-24.
202. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, Husain S, Kwak EJ, Bhat SV, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(1):128-31.
203. Burkhardt O, Rauch K, Kaefer V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):101-2.
204. Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4916-7.
205. Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, Tubau F, Borraz C, Gudiol F. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(6):1085-91.
206. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1008-11.
207. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008;56(6):432-6.
208. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008;56(6):432-6.

