

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARININ  
ÇOĞUL İLACA DİRENÇLİ  
*ACINETOBACTER BAUMANNII*  
SUSLARINA İN VİTRO ETKİLERİ

Dr. Hüseyin ERSAVAŞ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI  
(Uzmanlık Tezi)

Tez Yöneticisi  
Yrd. Doç. Dr. Onur KAYA

Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Yönetim Birimi  
Tarafından 1603-TU-08 Proje Numarası ile Desteklenmiştir

OCAK 2009

ISPARTA

## ÖNSÖZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji eğitim ve öğretimimi, disiplin ve özgürlük ilkeleri bütünlüğü içinde; kaynağımdan aklımı kullanmamı, bilgi edinmemi ve biçimlenmemi sağlayan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Güler YAYLI hocama içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve öğretimim ile birlikte davranışlarımı en iyi şekilde kullanmamı sağlamak için; uzmanlık öğrenimim süresince yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı hocam Doç. Dr. Füsün Zeynep AKÇAM'a şükranlarımı sunarım.

Eğitimimin her aşamasında destek ve bilgi akışını benden esirgemeyen, tez çalışmalarımı titizlikle yürütülmesini sağlayan tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr Onur KAYA hocama teşekkür ederim.

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan sayın Doç. Dr. Selçuk KAYA, Yrd. Doç. Dr. Emel Sesli ÇETİN ve Dr. Osman KILINÇ başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer çalışanlarına verdikleri destek için teşekkür ederim.

Tez çalışmamda büyük emeği geçen Dr. Nefise BAŞOĞLU, Dr. Tennure CEYLAN ve Uzm. Dr. Kemal AVŞAR başta olmak üzere birlikte çalıştığım Dr. Arzu TIĞLI, Dr. F. Özge AYGÜN, Dr. Esra NURLU TEMEL, Dr. Cemile UYAR, Dr. Emin ÖZEL ve tüm servis çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili eşim Aysun ve canım oğullarım Alican ve Barış uzmanlık eğitimim boyunca desteğinizi hep hissettirdiğiniz için çok teşekkürler.

Hüseyin ERSAVAŞ

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLO LİSTESİ .....	iv
KISALTMALAR .....	v
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Acinetobacter Cinsi Bakteriler .....	2
2.1.1. Tarihçe .....	2
2.1.2. Mikrobiyolojik ve Metabolik Özellikler .....	2
2.1.3. Patogenez ve Virülans .....	4
2.1.4. Epidemiyoloji .....	5
2.1.4.1. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar .....	6
2.1.4.2. Mevsimsel Değişiklik .....	7
2.1.4.3. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar .....	7
2.1.4.4. Askeri Personel .....	7
2.1.4.5. Afetler .....	8
2.1.5. Klinik Görünümler .....	8
2.1.5.1. Pnömoni .....	9
2.1.5.2. Bakteriyemi .....	10
2.1.5.3. Menenjit .....	10
2.1.5.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları .....	11
2.1.5.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları .....	11
2.1.5.6. Diğer Enfeksiyonlar .....	11
2.1.6. Acinetobacter Cinsi Bakterilerde Direnç Mekanizması .....	11
2.1.7. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarında Tedavi .....	14
2.1.8. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotikler .....	15
2.1.8.1. Beta-laktam Antibiyotikler .....	15
2.1.8.1.1. Beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar .....	17
2.1.8.1.2. Antipsödomonal Penisilinler .....	20
2.1.8.1.3. Sefalosporinler .....	21
2.1.8.1.4. Karbapenemler .....	22

2.1.8.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler .....	23
2.1.8.2.1. Aminoglikozidler .....	23
2.1.8.2.2. Tetrasiklinler .....	25
2.1.8.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler .....	26
2.1.8.4. Sitoplazma Zarını Etkileyen Antibiyotikler .....	27
2.1.8.5. Folat Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller.....	28
2.1.9. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Kombine Antibiyotik Kullanımı.....	28
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM .....</b>	<b>30</b>
3.1. Örneklerin Toplanması.....	31
3.2. İdentifikasyon ve Duyarlılık Testleri .....	31
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
4.1. Klinik İzolatların Özellikleri .....	36
4.2. Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları.....	36
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>40</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>48</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>52</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Neisseria ailesinin özellikleri* .....	3
<b>Tablo 2.</b> Beta-laktamaz sınıfları .....	17
<b>Tablo 3.</b> Klinik izolatların hastane ünitelerine göre dağılımı .....	31
<b>Tablo 4.</b> Klinik izolatların örnek materyallere göre dağılımı .....	31
<b>Tablo 5.</b> Rutin Test ve Bildirimlerinde Önerilen FDA Onaylı Antimikrobik İlaç Gruplamaları (118) .....	33
<b>Tablo 6.</b> MİK testinin yorumlanmasında sınır değerler ( $\mu\text{g/ml}$ ).....	34
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya alınan A.baumannii klinik izolatlarının disk difüzyon yöntemine göre antibiyotik duyarlılık oranları .....	36
<b>Tablo 8.</b> A.baumannii izolatlarına karşı tigesiklin, ampisilin-sulbaktam, sefoperazon sulbaktam, levofloksasin ve netilmisin MİK sınır değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ) .....	37
<b>Tablo 9.</b> Antibiyotik kombinasyonlarının oluşturduğu etkiler.....	37
<b>Tablo 10.</b> Sinerji ve/veya aditif etkileşimlerinden en az birisinin varlığı baz alınarak irdelenen antibiyotik kombinasyonları** .....	39

## KISALTMALAR

<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>TSI</b>	: Triple Sugar Iron Agar (üç şekerli besiyeri)
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>EMB</b>	: Eozin Metilen Blue
<b>LAM</b>	: Leeds <i>Acinetobacter</i> Medium
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PFGE</b>	: Pulsed-field gel elektroforez
<b>RAPD</b>	: Rasgele amplifiye polimorfik DNA analizi
<b>ADCs</b>	: Acinetobacter-Derived Cephalosporinases
<b>ESBL</b>	: Extended-spectrum beta-lactamase (genişlemiş spektrumlu beta laktamaz)
<b>VIM</b>	: Veronese imipenemaz
<b>VİP</b>	: Ventilatörle ilişkili pnömoni
<b>PBP</b>	: Penisilin bağlayan protein
<b>EDTA</b>	: Etilen diamin tetra asetik asit
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>OMP</b>	: Outer membrane protein (dış membran proteini)
<b>DHP-1</b>	: Dihidropeptidaz-1
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit
<b>EDP</b>	: Enerhy-Depent Phase
<b>AAC</b>	: Asetiltransferazlar
<b>ANT</b>	: Nükleotidiltransferazlar
<b>AAD</b>	: Adeniltransferazlar
<b>APH</b>	: Fosfotransferazlar
<b>tRNA</b>	: Ribozomal ribonükleik asit
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarid
<b>PABA</b>	: Paraaminobenzoik asit
<b>MBL</b>	: Metallo Beta-Laktamaz
<b>LB</b>	: Lysogeny broth
<b>TGC</b>	: Tigesiklin
<b>SCF</b>	: Sefoperazon-sulbaktam
<b>SAM</b>	: Ampisilin-sulbaktam
<b>LEV</b>	: Levofloksasin
<b>IMP</b>	: İmipenem

<b>MEM</b>	: Meropenem
<b>CAZ</b>	: Seftazidim
<b>FEB</b>	: Sefepim
<b>TZP</b>	: Piperasilin-tazobaktam
<b>CRO</b>	: Seftriakson
<b>CTX</b>	: Sefotaksim
<b>CIP</b>	: Siprofloksasin
<b>CN</b>	: Gentamisin
<b>AK</b>	: Amikasin
<b>TOB</b>	: Tobramisin
<b>TET</b>	: Tetrasiklin
<b>SXT</b>	: Trimetoprim-sülfometoksazol
<b>NET</b>	: Netilmisin
<b>BOS</b>	: Beyin-omurilik sıvısı
<b>FİK</b>	: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu
<b>ATCC</b>	: American Type Culture Collection
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi

## 1. GİRİŞ

*Acinetobacter* cinsi bakteriler, genellikle doğada saprofit olarak bulunabilen bakterilerdendir. İmmün sistemi baskılanmış kimselerde, hastanede yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedirler. Özellikle *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*)'nin çoğul ilaca dirençli soyları başta olmak üzere *Acinetobacter* türlerinin nozokomiyal bakteriyemi, sekonder menenjit, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden oldukları görülmektedir.

Son yıllarda özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler, üreidopenisilinler, aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının artması ile *Acinetobacter* türleri antibiyotiklere dirençli hale gelmiştir. Bu direnç tedavide ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Özellikle hasta sirkülasyonunun ve antibiyotik kullanımının yüksek olduğu yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Yapılan sürveyans çalışmalarında izolatların %85'inin sefalosporinlere dirençli olduğu, karbapenem ve sulbaktamın ise en etkili antibiyotikler olduğu gözlemlenmiştir. Glisiklinlerin yeni bir üyesi olan tigesiklinin de *A.baumannii* gibi çoğul ilaca dirençli gram negatif bakterilere etkili olduğu gösterilmiştir.

Mikroorganizmalarda görülen direnç oranının artması nedeniyle, farklı tedavi protokolleri geliştirmeye çalışılmaktadır. Kombinasyon tedavileri ve/veya kolistin gibi eski antibiyotiklerin yeniden gündeme gelmesi, yeni antibiyotiklerin üretilmesi bu çalışmalara örnek verilebilir.

Bu çalışmada, hastanemizin çeşitli servislerinde yatmakta olan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli materyallerden izole edilen, en az üç antibiyotik grubuna dirençli *A.baumannii* suşlarında; tigesiklin, sefoperazon-sulbaktam ve ampisilin-sulbaktam ile oluşturulan üç ayrı grubun levofloksasin ve netilmisin ile kombinasyonlarının E-test yöntemi ile in vitro aktivitelerinin belirlenmesi ve böylece çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlara yönelik olarak hastanemiz koşullarında yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Acinetobacter Cinsi Bakteriler

#### 2.1.1. Tarihçe

*Acinetobacter* ilk kez 1911 yılında Beijerinck tarafından topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calco-aceticus* olarak isimlendirilmiş, 1939 yılında DeBord'un gram negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle tanımlanmıştır (1,2,3). O zamandan bugüne kadar birkaç adı olmuş, yapısal özellikleri ve biyokimyasal özellikleri ile tanımlanmaları ve sınıflanmaları oldukça karmaşık süreçlerden geçmiştir (1). Deoksi Ribonükleik Asit (DNA) benzerlikleri temel alınarak yapılan çalışmalarda *Acinetobacter calcoaceticus*, *A.baumannii*, *A.haemolyticus*, *A.junii*, *A.johnsonii*, *A.lwoffii*, *A.radiorezistens*, *A.schindleri*, *A.ursingii* ile birlikte 19'dan fazla tür belirlenmiştir (2,3).

Fenotipik özellikler temelinde *Acinetobacter* türlerini ayırt etmek zor olduğundan, bazen, *A. calcoaceticus*- *A. baumannii* complex terimi kullanılmaktadır (1,2). *A.baumannii*, *A.calcoaceticus* ve *A.lwoffii*, klinik literatürde en sık rapor edilen *Acinetobacter* türleridir (1). Tüm bu türler arasında en sık ve önemli klinik tablolara yol açan tür *A. baumannii*'dir (4).

#### 2.1.2. Mikrobiyolojik ve Metabolik Özellikler

*Acinetobacter* cinsi bakteriler; 35-37°C'de üremeyi seven, nonfermentatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz, nitratları redükte etmeyen, kesin aerop üreyen gram negatif mikroorganizmalardır (3). Flajellaları yoktur, fimbriaları vardır. Üç şekerli demirli besiyeri (TSI) ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar (4,5,6).

Üremenin logaritmik fazında 1-1,5 x 1,5-2,5 µm boyutlarında basil, üreme dışında ise kok şeklinde, daha çok kokobasil, ikişerli, küme halinde veya kısa zincir olarak görüldüğünden Gram boyalı preparatların incelenmesinde *Haemophylus* ve *Neisseria* türleri ile karıştırılabilir. Pozitif kan kültür tüpünden hazırlanan preparatlarda kristal violeyi tutmaya yatkındırlar ve böylece yanlışlıkla Gram pozitif kok olarak tanınırlar (3,6).

Besiyerinin zenginliğine göre de özelliklerinin değişim gösterdiği *Acinetobacter* kolonileri genellikle 1-2 mm çapında, opak bazen mukoid, pigmentsiz, kubbe şeklinde, yüzeyleri oyuk veya düz olabilirler (7).

Enterobakterilerden anaerobik şartlarda ürememesi ve nitratları redükte etmemesi ile kolayca ayrılabilir. *Neisseria*, *Kingella* veya *Moraxella* türlerinden bazı ayırıcı özellikler ise tablo 1’de sunulmuştur (7).

**Tablo 1.** *Neisseria* ailesinin özellikleri\*

Özellikler	<i>Acinetobacter</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Moraxella</i>	<i>Kingella</i>
Şekil	Kok, basil	kok	Kok, basil	Basil
Oksidaz raksiyonu	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Katalaz	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
Nitratı indirgeme	Negatif	Pozitif	Pozitif/Negatif	Pozitif
Glukoz asidifikasyonu	Pozitif/Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif

\*:7 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezinin (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sınıflamasına göre *Acinetobacter* türleri nonfermentatif gram negatif basiller içerisinde CDC Grup EO -5, CDC Grup NO -1 ve *Bordetella* türleri ile birlikte oksidaz negatif grup içerisinde yer alırlar (2).

Tür düzeyinde ayırmada glukoz oksidatif etki, hemoliz ve 44 °C’de üreyebilme genelde yeterli olmaktadır. *A.baumannii* hemoliz yapmayarak, glukozu oksitleyerek ve 44 °C’de üreyebilme yeteneği ile kolayca diğerlerinden ayırt edilebilir. Glukoz negatif kökenlerden hemoliz yapmayan *A.lwoffii*, hemoliz yapan *A.haemolyticus* olarak adlandırılır. *A.johnsonii* diğer türlerden 37 °C’ de üreyememesi nedeni ile ayırt edilebilir (3,4,8).

*Acinetobacter* cinsi bakteriler laboratuarlarda sıklıkla kullanılan eozin metilen blue (EMB) ve kanlı agar gibi pek çok besiyerlerinde kolayca ürerler. Hem klinik hem de çevreden bu bakterilerin izole edilmesinde kullanılabilen seçici ve ayırt edici besiyerleri geliştirilmiştir. Bu amaçla diğer mikroorganizmaların üremelerini inhibe eden Bromkrezol moru, safra tuzları, bazı şekerleri içeren Herellea agar, bazı

antibiyotikleri içeren Leeds *Acinetobacter* Medium (LAM) ve Holton's agar kullanılmaktadır (3,4). Az sayıda bakterinin bulunabileceği çevre ortamlarından alınan kültürlerde amonyum veya nitrat tuzları içeren çoğaltıcı sıvı mineral besiyerleri kullanılabilir (8,9).

Salgını tanımlamak ve kaynağı ortaya çıkarmak için çok çeşitli tiplene yöntemleri kullanılmıştır. Serolojik reaksiyonlar, bakteriyofaj, bakteriyosin, protein profiller, antibiyotik duyarlılık paternleri, "multilocus" enzim elektroforez, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), "pulsed-field gel" elektroforez (PFGE) ve ribotiplendirme bu amaçla kullanılabilir de en uygun ve ideal metot bilinmemektedir. Geleneksel biyokimyasal metotlar türler arasında ayırım yapmak için yeterli olmamaktadır. Bu amaçla birçok karbon kaynağının asimilasyonu temeline dayanan hazır ticari kitler kullanılmaktadır. Ticari sistemlerden; API 20 NE (bioMerieux, Fransa) beş, Biolog GN2 Microplate (Biolog, Hayward ABD) 15 tür tanımlama kitleri bulunmaktadır (4,10). Bu kitlerin en büyük dezavantajı bazı türlerin tablolarda yer almaması nedeniyle tüm türleri tanımlayamamasıdır (3).

### 2.1.3. Patogenez ve Virülans

*Acinetobacter* cinsi bakterilerin virülans potansiyelleri düşük olduğundan konak savunma mekanizması normal olanlarda enfeksiyon oluşturmaması oldukça kısıtlıdır. Genellikle fırsatçı hastane enfeksiyonlarına neden olurlar (7).

Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin insan için endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir. Kapsül içermesi, bakteriosin üretimi, kuru ortamda uzun süre yaşaması gibi özellikler *Acinetobacter*'lerin yaşam süresini artırabilen ilave faktörlerdir. Kapsül fagositozu önler ve selektif kompleman eksikliği olan bireylerde enfeksiyona yatkınlık yaratabilir (3,7). Potansiyel virülansın sorumlu saptanan bazı faktörler şunlardır:

i) Polisakkarit kapsül: L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukronik asitten oluşur. Bakteri yüzeyinin hidrofilik özelliğini sağlar ve fagositozdan korur. Damar içi kateter, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır.

ii) Fimbria ve/veya kapsüller polisakkarit: İnsan epitel hücrelerine bağlanmayı sağlar.

iii) Lipopolisakkarit ve Lipid A: Dokulardaki lipidleri yıkan enzimler üretirler, hücre duvarında bulunan lipid A potansiyel toksik etki göstererek patojeniteyi artırır.

iv) Aerobaktin gibi siderofor ve demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin üretimi ile bakteri üremesi için gerekli demir temin edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda antibiyotik direnci sağlayan PER-1 geninin virülansı arttırdığı ve klinik olarak daha ölümcül enfeksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (3,4,11,12).

#### 2.1.4. Epidemiyoloji

*Acinetobacter* cinsi bakteriler, yaşamlarını sürdürebilmek için gereksinimlerinin az olması ve çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilme avantajı nedeniyle doğada toprak, su ve yiyeceklerde saprofit olarak serbest yaşayabilmektedirler. *Acinetobacter*' ler diğer mikroorganizmalara kıyasla, kuruluğa dayanıklı olmaları, farklı ısı ve pH ortamlarında canlı kalabilmeleri nedeniyle, cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilmektedirler. Pastörize sütlerden, donmuş yiyeceklerden, dökümhane ve hastane havasından, camdan, musluklardan, peritoneal diyaliz maddelerinden, anjiyografi kateterinden, ventilatörlerden, laringoskoplardan, kontamine eldivenlerden, pamuktan, formikadan, kullanılmış enjektörlerden, hasta yastıklarından, kuru filtrelerden izole edilmiş ve buralarda günlerce canlı kalabildiği gösterilmiştir (4,7,13).

*Acinetobacter* türleri insan derisinin doğal konakçısı olarak benimsenmekte ve özellikle salgınlar sırasında hastanede yatan hastalarda %25'e varan yüksek oranlarda taşıyıcılık saptanmaktadır. Bu durum en çok hastane personeline derideki kalıcı taşıyıcılığa bağlanmaktadır (3,7).

Yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hasta dışkılarında çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter*' ler izole edilmiş ve trakeostomili hastaların % 45'inde kolonizasyon saptanmıştır (2,3). Son yirmi yılda *Acinetobacter* enfeksiyonları ılıman iklimlerde giderek yaygınlaşan ortak bir nozokomiyal sorun haline gelmiştir (1).

#### 2.1.4.1. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar

Sağlık hizmetiyle ilişkili *Acinetobacter* enfeksiyonları hakkındaki bilgilerin çoğu salgın araştırmalarına dayanmaktadır (1). *A.baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonlar daha çok yoğun bakım ünitelerindeki zayıf düşmüş hastalarda görülme eğilimindedir. Uzun süreli bakım merkezlerinde, özellikle de ventilatöre bağlı hastaların bakımının yapıldığı merkezlerde bulunan hastalarda risk yüksektir. Yoğun bakım ünitesinde kalmaya ek olarak, kolonizasyon ve enfeksiyona ilişkin risk faktörleri arasında yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon, santral damar içi kateterizasyon, trakeostomi, mekanik ventilasyon, enteral beslenme ve üçüncü grup sefalosporin, florokinolon veya karbapenem antibiyotikleriyle tedavi bulunmaktadır (14,15).

*Acinetobacter* 'ler hasta ortamına bulaştıktan sonra genellikle çeşitli çoğul ilaca dirençli suşların neden olduğu seri halinde seyreden salgınlar halinde bir epidemiyolojik model izler ve bu, çoğul suşların endemisitesine ve herhangi bir zamanda baskın olan tek endemik suşun ortaya çıkmasına neden olur (16).

Yakın bir zamanda, Chicago (Şikago)'da ve hemen yakınındaki Indiana'nın kuzeybatısında, karbapenamaz üreten (OXA-40) *Acinetobacter*'e ilişkin, moleküler sınıflandırmaya göre tanımlandığı üzere monoklonal, tek suşlu bir salgının olduğu açıklanmıştır (17). 2005 yılından beri en az beş hastane, üç uzun süreli bakım merkezi ve 200'den fazla hasta bu salgından etkilenmiştir. Fransa'da birden çok şehirde, çoğul ilaca dirençli monoklonal *A.baumannii* salgınında, Nisan 2003 ile Haziran 2004 tarihleri arasında 53 hastanede 290 izolat toplanmıştır. Epidemik suş, VEB-1 olarak bilinen geniş spektrumlu bir beta-laktamaz içermiştir. En fazla etkilenen hastalar, yoğun bakım ünitelerinde, tıbbi servislerde veya uzun süreli merkezlerde bulunan hastalar olmuştur(18).

Monoklonal salgınların birden fazla hastanede görülmesi, muhtemelen hastaların veya personelin hareketlerinden veya yiyecek veya ekipmana ilişkin ortak kaynaklı kontaminasyona maruziyetten kaynaklanan kurumlar arası yayılmayı ortaya koymaktadır. Bu tür salgınlar, devam eden gözetim, kurumlar arasındaki iletişim ve *Acinetobacter*'in bakım evlerine girmesinin ve buralardan yayılmasının önlenmesine yönelik önlemlerin önemini vurgulamaktadır (1).

#### **2.1.4.2. Mevsimsel Değişiklik**

Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezinin verilerine göre, 1974 yılından bu yana nozokomiyal *Acinetobacter*'lere bağlı enfeksiyon oranlarının yaz mevsiminde diğer mevsimlere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (1,19,20). McDonald ve arkadaşları (19), 1987 ile 1996 yılları arasında CDC'ye rapor edilen, yoğun bakım ünitelerindeki yetişkinlerde ve çocuklarda 3447 *Acinetobacter* enfeksiyonunu değerlendirmişlerdir. Temmuz ile Ekim ayları arasındaki enfeksiyon oranları, yılın diğer zamanlarından yaklaşık %50 daha yüksek tespit edilmiştir (1). Bu durumun olası açıklamaları arasında *Acinetobacter*'in doğal ortamında gelişmesini sağlayan daha sıcak ve nemli hava; epidemik *Acinetobacter* enfeksiyonların nedeni olarak belirtilen klima ünitelerindeki kondansat gibi potansiyel olarak önlenemez çevresel kontaminantlar yer almaktadır (1,21).

#### **2.1.4.3. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar**

Toplumdan edinilmiş *Acinetobacter* enfeksiyonları, organizmanın faringeal taşıyıcılığı, hızlı ilerleyen pnömoni ve yüksek oranlarda ölüm vakaları ile karakterize edilmiş ve ayrıca alkolizm ve kanser ile ilişkilendirilmiştir (22,23). Belirli coğrafik alanlarda *Acinetobacter* enfeksiyonlarının prevalansının daha yüksek olmasının nedeni bilinmemektedir; fakat bu kısmen kolonize eden bakterileri etkileyen sıcaklık ve nemdeki farklardan kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (1).

#### **2.1.4.4. Askeri Personel**

Savaş tarihinde *Acinetobacter* enfeksiyonlarının oynadığı role ilişkin yayınlarda, bu bakteri türünün neden olduğu varsayılan kan dolaşımı enfeksiyonları rapor edilmiştir (1). Vietnam savaşı sırasında, *Acinetobacter*'lerin neden olduğu yumuşak doku enfeksiyonu olan 63 asker rapor edilmiştir (24,25). Son zamanlarda, Orta Doğu'da yaralanan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) askeri personeli arasında *A.baumannii* enfeksiyonları bildirilmiştir (26).

Birkaç çalışmada, savaş zamanı *Acinetobacter* enfeksiyonlarının olası kaynakları değerlendirilmiştir. Griffith ve arkadaşları (27), Irak'ta aktif görev yapan askeri personelden alınan deri kültürlerinin sonuçlarını rapor etmiştir; 303 numuneden

hiçbirinde de *A.baumannii* saptanmaması, yaralanma öncesi kolonizasyon tezini çürütmektedir (1). Bununla birlikte, salgına yönelik bir araştırmada, Irak-Kuveyt bölgesinde, yedi sahra hastanesinde bulunan kritik bakım tedavi alanlarındaki çevresel kültürlerden *Acinetobacter* izole edilmiştir. Ocak 2002 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında, iki askeri sevk hastanesindeki askerlerde, *A.baumannii* içeren 85 kan dolaşımı enfeksiyonu tanımlanmıştır (28).

Yakın zamanda, askerlerden alınan başlıca sekiz *Acinetobacter* klonu arasından 16 benzersiz direnç geni tanımlanmıştır (26). Son 50 yılda, bu heteroklonalite ve bazı askeri hareketlere katılan personelde *Acinetobacter*'in yeniden ortaya çıkması, yerel yemekler (ayrıca global yayılmaya ilişkin de olası kaynak ), savaş alanında yaraların kontaminasyonu ve alanda ve sevk hastanelerinde çevresel yayılma ve çapraz enfeksiyon dahil birden fazla kaynağı ortaya koymaktadır (1).

#### **2.1.4.5. Afetler**

Güneydoğu Asya'da 24 Aralık 2004 tarihindeki tsunamisinden sonra, kritik durumdaki toplam 17 kişi Almanya'ya gönderilmiştir. Bu kişilerin tümü, yüzen kalıntılardan kaynaklanan büyük yumuşak doku yaralanmaları ve kırıklar dahil şiddetli travma yaşamıştır. Çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter*, yaraların %20'sinden ve kandan ve solunum salgılarından izole edilmiştir (29).

Ülkemizde 1999 yılındaki Marmara depreminde bir yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen kazazedelerde, *A.baumannii* rapor edilen en yaygın nozokomiyal patojen olmuştur, *A.baumannii*, daha önce bu yoğun bakım ünitesinde nadiren izole edilmiştir(30).

#### **2.1.5. Klinik Görünümler**

*Acinetobacter* enfeksiyonlarının en yaygın klinik görünümleri arasında ventilatörle ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonları yer alır (1). Damar içi ve solunum yolu kateterleri, *Acinetobacter*'lere bağlı gelişen bakteriyemilerinin en yaygın kaynaklarını oluşturmaktadırlar (31,32).

Amerika Birleşik Devletleri'de 1995 ile 1998 yılları arasında, 49 hastaneyi kapsayan bir çalışmada; kan dolaşımı enfeksiyonu olan 10.852 hastadan alınan

örneklerde *Acinetobacter*'den kaynaklanan enfeksiyon oranı %1,5 saptanmış ve bunların %36'sı da polimikrobiyal enfeksiyonlar olarak bildirilmiştir (33). En yaygın koizolatlar, deri florası yani koagülaz negatif stafilokoklar veya enterokoklar saptanmış ve bu, bazı kan izolatlarının deri veya çevresel suşlardan alınan örnek kontaminasyonu temsil ettiğini göstermiştir (1). Buna karşılık, ilaçlarla tedaviye duyarlı olan suşlardan kaynaklanan enfeksiyonları olan bir kontrol grubuyla hastalık şiddeti açısından eşleştirilen ve çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* bakteriyemileri olan 48 hastaya yönelik bir çalışmada, dirençli suşları olan grupta %21,8 gibi yüksek bir oranda ilişkilendirilebilir mortalitesi olduğunu ve yoğun bakım ünitesi ile hastanede yatış süresinin uzaması ile birlikte daha yüksek hastaneye yatış masraflarına neden olduğu ortaya konmuştur (34). Bu tür sonuçların suş virülansından kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya uygun tedavinin derhal kullanılmasıyla birlikte engellenip engellenemeyeceği belirsizdir (1).

Ülkemizde Dizbay ve arkadaşlarının, iki yoğun bakım ünitesinde 2005 ile 2006 yıllarını kapsayan çalışmalarında, hastane kaynaklı enfeksiyonlardan en sık izole edilen mikroorganizma *Acinetobacter* türleri olmuştur (35).

#### **2.1.5.1. Pnömoni**

*Acinetobacter* pnömonisi, mekanik ventilasyon gereken ve geç bir başlangıç ile karakterize edilme eğiliminde olan yoğun bakım ünitesi hastalarında ağırlıklı olarak ortaya çıkmaktadır. Etkilenen hastalar, pozitif kültürlerle sahip olmadan önce, diğer gram negatif basillerin yol açtığı pnömonileri olan hastalardan veya etkilenmemiş hastalardan daha fazla gün yoğun bakım ünitesinde ve ventilatöre bağlı olarak kalmaktadır (14).

Ventilatörle ilişkili *Acinetobacter* pnömonilerinin klinik etkisi değişken olmuştur. Yakın tarihli bir çalışma, çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları olan hastalardaki mortalite oranlarının duyarlı *Acinetobacter* suşları olan hastalardaki veya etkilenmemiş hastalardaki oranlardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte hastalığın şiddeti ve altta yatan hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda temel fark, çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları olan hastaların, daha uzun süre hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalması olmuştur (36).



### 2.1.5.2. Bakteriyemi

*Acinetobacter* bakteriyemisi sıklıkla pnömoni ve damar içi kateter kullanımından sonra gelişen enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir. Üriner sistem kateterizasyonu, yaralar, deri ve abdominal enfeksiyonlar daha az sıklıkla kaynak oluşturur (7).

*Acinetobacter* ile gelişen bakteriyemi insidansı % 8,4'ün üzerinde bildirilmekte ve en sık hastaneye yatışın ikinci haftasında gelişmektedir. En sık rastlanan tür *A.baumannii*'dir. Polimikrobiyal veya tek başına bakteriyemilere neden olabilir. Mortalite %17-46 arasında bildirilmekle birlikte, polimikrobiyal olgularda mortalitenin arttığı, *A.baumannii* dışındaki türlerde ise klinik tablonun daha hafif seyrettiği vurgulanmaktadır (4,7,38). Gerçek bakteriyemi, yanlış kan kültürü alma tekniğinden kaynaklanan deri kontaminasyonundan ayırt edilmelidir (7).

Yetişkinlerde en büyük grubu immün sistemi baskılanmış yaşlı hastalar oluşturur. Malignansiler, travma ve yanık en yaygın predispozan faktörler olarak görülmektedir. Yenidoğanlar ikinci önemli hasta grubunu oluşturur. Septisemi için risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon, öncesinde antibiyotik kullanımı ve yeni doğan konvülsiyonlarının varlığı olarak tanımlanmıştır (4). Septik şok, bakteriyemili hastaların %30'unda görülebilmektedir (7).

### 2.1.5.3. Menenjit

Primer menenjitli sporadik vakalar bildirilmesine rağmen özellikle beyin cerrahisi uygulamalarından sonra, travma, lomber ponksiyon, ventrikülografi ve miyelografi sonrası gelişen sekonder menenjit olguları baskın form olarak saptanmaktadır (4).

*Acinetobacter* türleri ile gelişen nozokomiyal menenjit olgularında beyin omurilik sıvısı bulguları pürülan menenjit özelliğindedir. Klinik bulgu olarak sıklıkla konvülsiyon ve mental durumda bozulma gözlenirken, ense sertliği nispeten daha geri planda saptanan bulgudur. Ventrikülostomi, serebrospinal sıvı kaçağı, beyin-omurilik-sıvısı fistülleri, beş günden uzun süreli tutulan ventriküler kateterler ve bu hastaların kaldığı yoğun bakım ünitelerinde aşırı antibiyotik kullanımı sıklıkla karşılaşılan risk faktörlerdendir. Mortalite oranı %20-27 arasında bildirilmektedir (4,7,39).

#### **2.1.5.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları**

Genellikle immün sistemi baskılanmış, yaşlı, sürekli üriner kateteri olan ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda görülmektedir. *Acinetobacter*'in neden olduğu üriner sistem enfeksiyonu gelişen hastaların %80'i erkektir. Unutulmamalıdır ki üriner kateter taşıyan hastalardan izole edilen her *Acinetobacter* gerçek enfeksiyon etkeni olmayabilir ve kolonizasyonu göz ardı etmemek gerekir (4,40).

#### **2.1.5.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları**

Travmatik yaralar, yanık, cerrahi insizyon bölgeleri, damar içi kateter uygulamaları, bağışıklık sisteminin baskılanması başlıca risk faktörlerini oluşturur (4). Damar içi kateter yerinde *Acinetobacter* kaynaklı sellülit gelişebilir ve kateterin uzaklaştırılmasıyla enfeksiyon iyileşebilmektedir. Travmatik yaralar, yanıklar ve postoperatif insizyonlar *Acinetobacter* türleri ile kolonize olabilir. Bu durum Vietnam ve Irak savaşlarında yaralanan askerlerin ekstremitelerinde gösterilmiştir (7,24).

#### **2.1.5.6. Diğer Enfeksiyonlar**

*Acinetobacter* enfeksiyonu vücudun çeşitli bölgelerinde oluşabilir. Konjonktivit, endoftalmit, yumuşak lens kontaminasyonu sonucunda korneal ülserasyon ve perforasyon bildirilmiştir. Protetik kapak endokarditi, osteomyelit, artrit, pankreas ve karaciğer absesi rapor edilmiştir (7). Ayrıca periton diyalizi, perkutan transhepatik kolanjiografi, perkutan safra drenajı sonrası enfeksiyon gelişen olgular bildirilmiştir (3). Devamlı peritoneal diyaliz sonrası gelişen peritonit vakalarının çoğu diyalizi sonlandırmaya gerek kalmadan antibiyotik tedavisine cevap vermektedir (41).

#### **2.1.6. Acinetobacter Cinsi Bakterilerde Direnç Mekanizması**

*Acinetobacter*'in nozokomiyal suşlarında sıkça görülen direnç mekanizmaları beta-laktamazları, hücre duvarı kanallarında değişiklikleri ve eflüks pompalarını kapsar. *A. baumannii*, *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlarla kinolonlara ve aminoglikozid modifiye edici enzimleri salgılayarak, aminoglikozidlere dirençli hale gelebilir (42).

İntrensek veya kazanılmış direnç mekanizmaları nedeniyle bu enfeksiyonların tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır (44). Özellikle üçüncü kuşak safalosporinlerin

yaygın kullanımının, karbapenemlere dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir (15).

Yapılan bir çalışmada *A.baumannii* suşları arasında biyotip 9 diğer biyotiplerden daha dirençli bulunmuştur. *A.junii* ve *A.lwoffii* ise daha duyarlı suşlar olarak tespit edilmiştir (45).

Gram-negatif bakterilerdeki kromozomal beta-laktamazların miktarları, sentez yolu ve dirençteki rolleri farklılık göstermektedir. *Acinetobacter* türlerinde bulunan kromozomal enzimlerin büyük çoğunluğu Ambler sınıf C (NCTC 7844, ML 4961) içerisinde yer almakta ve sefalosporinaz aktivitesi göstermektedir. Bu beta-laktamazlar penisilin ve sefalosporinlere direnç gelişiminden sorumludur. Yapılan çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarının %98'inde sefalosporinaz aktivitesi saptanmıştır (46,47).

İmipeneme dirençli *A.baumannii* kökenlerinde kromozomal OXA-24 enziminin varlığı gösterilmiştir. Bu enzim Ambler sınıf D'de yer almakta ve karbapenemleri hidrolize etmektedir (47,48,49).

Yeni tanımlanan sınıf C enzimler günümüzde *Acinetobacter* kökenli sefalosporinazlar olarak adlandırılırlar (*Acinetobacter-Derived Cephalosporinases* (ADCs)) ve yeni yapılan çalışmalarda yedi adet ADC AmpC geni tanımlanmıştır (50).

Plazmidlerce kodlanan enzimler sınıf A, B ve D beta-laktamazlar içerisinde yer almaktadırlar (50). Bunlar içerisinde Ambler sınıf A'da yer alan TEM-1 ve TEM-2 beta-laktamazların varlığı *Acinetobacter* türlerindeki beta-laktam direncinden büyük ölçüde sorumlu tutulmaktadır (51,52,53).

Ambler sınıf A'da yer alan PER-1enzimi ilk kez 1996 yılında Türkiye'de saptanmış ve PER-1enzimi taşıyan kökenlerle gelişen enfeksiyonlarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bu enzim bir genişlemiş spektrumlu beta-laktamazdır (GBSL). Geniş spektrumlu sefalosporin ve gentamisin direncinden yüksek düzeyde, amikasin direncinden düşük düzeyde sorumlu tutulmaktadır, karbapenemlere etkisiz veya orta derecede etki göstermektedir (12,51).

Karbapenemler çoğu beta-laktamazlar tarafından hidrolize edilmezler. *Acinetobacter* türlerinde karbapenem ve yeni kuşak sefalosporinleri hidrolize eden

metallo-beta-laktamazlar tanımlanmıştır (IMP, VIM). Bu enzimler plazmidlerce kodlanan sınıf B beta-laktamazlardır (54,55).

AmpC  $\beta$ -laktamazlar, tüm *A.baumannii*'ye özgü, kromozom olarak kodlanmış sefalosporinazlardır. Genelde bu tür  $\beta$ -laktamazlar, klinik olarak fark edilebilir dirence neden olmayan düşük düzeyde bir salgılanmaya sahiptir. Bununla birlikte, *AmpC* geninin yanında bir promotor insersiyon dizisi olan ISAbal'in eklenmesi, beta-laktamazların üretimini artırarak, sefalosporinlere karşı tedaviyi sınırlandıran bir dirence neden olur (56).

*A.baumannii*'nin porin kanalları iyi karakterize edilmediği halde, bakteriyel porin proteinlerinin sentezinin azalması veya mutasyonları, beta-laktam antibiyotiklerinin periplazmik alana geçişini engelleyip, antibiyotik direncine yol açabilir (1).

Bakteriyel efluks pompalarının aşırı çalışması, periplazmik alanda beta-laktam antibiyotiklerinin konsantrasyonunu azaltabilir. *Acinetobacter*'de klinik direnç oluşturmak için efluks pompaları genelde AmpC beta-laktamazlarının veya karbapenemazların aşırı ekspresyonuyla bağlantılı olarak etki eder. Efluks pompaları, beta-laktam antibiyotiklerini uzaklaştırmanın yanı sıra kinolonları, tetrasiklinleri, kloramfenikölü, dezenfektanları ve tigesiklini etkin biçimde dışarı atar (1,57).

Klinik olarak en fazla sorun yaratan nokta, karbapenemlere direnç gösteren metallo- beta-laktamazlar ve serin dahil *Acinetobacter*'in edinilmiş beta-laktamazları olmuştur (42). Edinilmiş geniş spektrumlu beta-laktamazın taşınması *Acinetobacter*'de meydana gelir, fakat *Klebsiella pneumoniae* veya *Escherichia coli*'de olduğu kadar geniş çaplı değildir (58).

Yakın tarihli bir çalışmada, *Acinetobacter* genomunda 45 direnç geni içeren bir "direnç adası" tanımlanmıştır (59). Direnç adaları, büyük bir genomik bölgede bir mozaik dağılımında yer alan bir veya birden fazla virülans geninden oluşur (60).

Halen *Acinetobacter* ile ilgili "çoğul ilaç direnci" teriminin standart bir tanımı yoktur. Bu terim, çoğunlukla başka şekilde *Acinetobacter* enfeksiyonlarına yönelik tedavi işlevini gören üç veya daha fazla ilaç grubuna karşı direnci göstermek için kullanılmaktadır. "Panrezistan" terimi, test edilen tüm standart antimikrobiyal ajanlara

(kolistin hariç) karşı dirençli olan *Acinetobacter* suşlarını açıklamak için kullanılmaktadır (1,61).

### 2.1.7. *Acinetobacter* Enfeksiyonlarında Tedavi

Antibiyotiğe duyarlı *Acinetobacter* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar, genelde geniş spektrumlu sefalosporinler, beta-laktam-beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları veya tek başına ya da aminoglikozidle kombinasyon halinde kullanılan karbapenemlerle tedavi edilmektedir (4). Tedavi süresi, çoğunlukla enfeksiyon bölgesine bağlıdır ve büyük ölçüde empiriktir.

Çoğul ilaca dirençli izolatların neden olduğu enfeksiyonlar için antibiyotik seçenekleri oldukça sınırlı olabilmekle birlikte, karbapenemler, sulbaktam ve kolistin etkili antibiyotikler olarak görülmektedir (62,63,64). En etkin in vitro ajanlar polimiksinler, yani polimiksin B ve polimiksin E'dir (15,65). Klinisyenler nefrotoksisite ve nörotoksisite sorunlarını başlatan polimiksinleri 1960 ve 1970 yıllarda bırakmışlardır. Çoğul ilaca dirençli gram negatif basillerin artması son birkaç yıl içinde polimiksin kullanımını geri getirmiştir. Yakın tarihli çalışmalar, muhtemelen daha düşük dozlar, farklı ilaç formülasyonları ve yoğun bakım ünitesinin dikkatli izlenmesi nedeniyle daha düşük toksisite bildirilmiştir (66). Son zamanlarda in vitro çalışmalar, fenotipik olarak duyarlı bazı *Acinetobacter* suşlarında kolistin heterodirenci olduğunu ortaya koymuştur ancak bu fenomenin klinik önemi aydınlatılamamıştır (1,67).

*A.baumannii* son yıllarda hastane enfeksiyonlarında ve özellikle ventilatörle ilişkili pnömonide sık karşılaşılan etkenlerden biri olan *A.baumannii* pnömonilerinde mortalite oldukça yüksektir (62,68). Çoğul ilaca dirençli *A.baumannii*'nin neden olduğu VİP'te ampisilin-sulbaktam ile aminoglikozid kombinasyonu veya tek başına kolistin tedavisi in vitro duyarlılık sonuçlarına göre önerilen tedavi seçeneklerindedir(62,69).

İn vitro çalışmalar, çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter*'e karşı polimiksinlerin imipenem, rifampin veya azitromisin ile birlikte kullanılması sırasında sinerjik veya ilave etkiler oluştuğunu ortaya koymuştur (1,15). Motaouakkil ve arkadaşları, kolistin ve rifampin kombinasyonu ile birlikte, ventilatörle ilişkili 16 pnömoniyi veya kan dolaşımı enfeksiyonlarını başarılı şekilde tedavi ettiklerini yayınlamışlardır (70).

En sık kullanılan kombinasyon, düşük direnç oranları ve in vitro sinerji göstermesinden dolayı imipenem ile amikasin (62). Seftazidim ile aminoglikozid veya florokinolon kombinasyonlarının da kullanılabilmesi, sefoperazon-sulbaktamın da *A.baumannii*'ye oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (63,71,72).

Sadece tetrasiklinlere duyarlı *A.baumannii*'nin neden olduğu VİP'te intravenöz yoldan doksisisiklin veya minosiklin tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (62,73).

Karbapenemlere orta düzeyde direnci olan *A.baumannii*'ye karşı in vitro çalışmalarda rifampisin ile kolistin kombinasyonu sinerjik bulunmuştur (74,75,76). Karbapeneme dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları için imipenem ile rifampinin klinik kullanımı başarılı bulunmuştur (77).

Yapılan çalışmalarda yeni kullanıma giren tigesiklinin genişlemiş spektrumlu beta- laktamaz salgılayan gram negatif bakterilere ve çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter* cinsi bakterilere in vitro etkinliğinin oldukça iyi olduğu gösterilmiştir (78). Bununla birlikte yakın zamanda tigesikline karşı direnç geliştiği rapor edilmiştir (79).

## **2.1.8. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotikler**

### **2.1.8.1. Beta-laktam Antibiyotikler**

Beta-laktam antibiyotikler, etkilerini peptidoglikan sentezinde görevli olan karboksipeptidaz ve transpeptidazları inhibe edip, hücre duvar sentezini durdurarak gösterirler. Bu enzimler penisilin bağlayan protein (PBP) olarak adlandırılır. Bir bakteride çok sayıda PBP bulunur. Bu enzimler moleküler ağırlığı en büyükten başlanarak PBP-1, PBP-2 vb. olarak gösterilir. Çeşitli beta-laktam antibiyotiklerin bir bakterinin PBP'lerine bağlanma kabiliyeti farklıdır. Bu nedenle beta-laktam antibiyotiklerin farklı bakterilere etkileri de çok farklı olur. Beta-laktam antibiyotikler hücre duvarı sentezi yapılan, yani çoğalmakta olan bakterilere etkilidir (80).

Beta-laktam grubunda penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, bir monobaktam olan aztreonam yer almaktadırlar. Beta-laktamlara direnç gelişimine neden olan genel mekanizmalar;

i) Penisilin bağlayan proteinlerde oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin hedefine bağlanması engellenebilir; PBP'in aşırı sentezi, beta-laktam antibiyotiklere düşük

afinite gösteren yeni PBP'lerin edinilmesi, duyarlı bir PBP'in daha dirençliler ile kombinasyon yapması, PBP'lerdeki nokta mutasyonları sonucu beta-laktam antibiyotiklere afinitelerinin azalması sonucu oluşabilmektedir (81). Bu tip direnç esas olarak gram-pozitif türlerde görülmekle beraber *Acinetobacter* türlerinde de tanımlanmıştır (46).

ii) Dış membran proteinlerinin ifadesinde azalma veya atım pompaları ile antibiyotiğin hücre duvarında geçişinin ve hücre içine girişinin önlenmesi; Beta-laktamların çoğu suda eriyebilen moleküllerdir. Bu nedenle lipid yapıdaki gram-negatif bakteri dış membranını geçemezler. Bu geçiş ancak dış membrandaki porin proteinlerinin oluşturduğu, içleri su dolu kanalliküller aracılığıyla gerçekleşir. Bakterilerdeki porinlerin sayısı ve özellikleri ile antibiyotiğin özellikleri (yük, çözünürlük, büyüklük) hücre içine giriş hızını belirlemektedir (81,82).

Antibiyotiklerin bakteri hücrelerinden atılımı, bakterilerin antibiyotiklerin hücre içi yoğunluğunu azaltmak için kullandıkları enerjiye bağımlı bir mekanizmadır. Atım pompaları antibiyotiklere duyarlı ve dirençli tüm mikroorganizmalarda bulunmakta, mutasyonlar sonucunda antibiyotiklere direnç oluşturmaktadır (81,83). *Acinetobacter* kökenlerinde dış membran geçirgenliği *Escherichia coli*'nin %1-3'ü kadardır. Protein 1 ve 2 *A.baumannii*'nin dış membran porinlerini oluşturmaktadır (84).

iii) Beta-laktamaz enzimleriyle beta-laktam antibiyotiğinin inaktive edilmesi Bu antibiyotiklere karşı dirençte bakterilerin en sık kullandığı mekanizmadır. Gram-negatif bakterilerde beta-laktamaz enzimleri gram-pozitif bakterilere göre daha çok yaygın ve çeşitlidir. Bunun nedeni de birçoğunun plazmid ve transpozon kontrolünde olması ve direnç genlerinin duyarlı bakterilere geçirilebilmesidir (81,85,86). Bu enzimler moleküler yapılarına ya da substrat ve inhibitör profilleri ile belirlenen işlevsel özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde en yaygın olarak 1995 yılında Bush, Jacoby ve Medeiros tarafından önerilen sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya 2de ve 2df grubu eklenmiştir (85). Bu sınıflandırma tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2. Beta-laktamaz sınıfları**

Bush-Jacoby-Mederios sınıflaması	Temel alt gruplar	Ambler sınıflaması	Temel Özellikler
Grup 1 sefalosporinazlar		C (sefalosporinazlar)	Genellikle kromozomal. Karbapenem hariç tüm beta -laktamlara dirençli; klavulanat ile inhibe olmaz.
Grup 2 Penisilinazlar (klavulanik asit ile inhibe olur)	2a	A (serin beta-laktamazlar)	Stafilokok penisilinazları
Grup 2	2b	A	Geniş spektrumlu enzimler (TEM-1, TEM-2, SHV-1)
Grup 2	2be	A	Genişletilmiş spektrumlu (TEM, SHV türevi enzimler, PER-1, PER-2, CTX-M 1-30, VEB-1, GES-1)
Grup 2	2br	A	İnhibitöre dirençli TEM (IRT): TEM-30-TEM-41 İnhibitör dirençli GBSL: TEM-50, -68, -80
Grup 2	2c	A	Karbenisilini hidrolize eden enzimler
Grup 2	2e	A	Klavulanik asit ile inhibe olan sefalosporinazlar
Grup 2	2f	A	Klavulanik asit ile inhibe olan karbapenemazlar: NMC-A, IMI-1, KPC-1
Grup 2	2d	D	Oksasilin hidrolize eden enzimler karbapenem hidrolize edenler (OXA-23-OXA-27)
Grup 3 metallo-beta-laktamazlar (EDTA ile inhibe olurlar)	3a 3b 3c	B B B	Çinko-bağımlı karbapenemazlar Aeromonas ve Legionella metallo-beta-laktamazları
Grup 4		Sınıflanmamış	Dizileri bilinmeyen çeşitli enzimler

**2.1.8.1.1. Beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar**

Bunlar klavulanik asitle kombine edilmiş amoksisilin ve tikarsilin, sulbaktamla kombine edilmiş ampisilin ve sefoperazon, tazobaktam ile kombine edilmiş piperasilindir. Beta-laktamazlar hemen tüm bakteri gruplarında rastlanırlar ve beta-



laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz kılarlar. Yapıları gereği bakterilerin peptidoglikan tabakasını oluşturan PBP'lere benzerler. Üç molekül de beta-laktamaz inhibisyonunda irreversibl inhibitör olarak davranır. Pasif kovalent inhibitör olarak da gruplandırılan bu bileşikler beta-laktamazlar ile inaktif yeni molekül oluşturmak üzere birleşir. Bu inhibitörler tüm beta-laktamazları inhibe edemez. Bunların hiçbirisi *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarında bulunan kromozomal beta-laktamazları inhibe edemez, daha çok plazmid kökenli enzimleri inhibe ederler (87).

i) **Ampisilin-sulbaktam:** Ampisilin ile beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktamın kombinasyonudur ve 2:1 oranında ampisilin ve sulbaktam içerir. Yapısal olarak bakterilerin hücre duvar sentezinde rol alan disakkarid peptidlerin karboksi terminali ile benzerlik gösterir. Bu benzerlik nedeniyle penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak hücre duvar sentezi inhibisyonu yaparak, bakterisidal etki gösterir. Ampisiline sulbaktam eklenmesi, dar spektrumlu ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapan ve ampisiline dirençli olan gram-negatif, gram-pozitif ve anaerop bakterilere karşı etkinliğini artırır (88).

Oral alımı takiben %30-55'i emilir. Ampisilin vücut sıvılarında dağılımı oldukça iyidir. Terapötik konsantrasyona asit sıvısında, plevral, sinoviyal ve oküler sıvılarda erişilirken; beyin omurilik sıvısında inflamasyon yoksa konsantrasyonu düşüktür. Yarılanma ömrü 1-2 saat, plazma proteinlerine bağlanma oranı %20'dir. İntravenöz uygulamadan 1 saat sonra serum konsantrasyonu 12-29 mg/lt'ye ulaşır; dozu 6 saatte bir uygulanır (88).

Sulbaktam yarı sentetik bir bileşik olup, kimyasal olarak penisillanik asit sulfon olarak adlandırılır. Çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar tarafından üretilen beta-laktamazların spesifik inhibitörüdür. Bu inhibitör başta *Bacteroides* türleri olmak üzere *Citrobacter diversus*, *Klebsiella* türleri, *Proteus vulgaris*'in kromozomal enzimlerini, stafilokokların sentezlediği beta-laktamazları ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL)'leri inhibe eder. Bazı Sınıf D türü beta-laktamazların yanı sıra, *M.morganii*'nin Sınıf C kromozomal beta-laktamazı da sulbaktam tarafından inhibe edilir (82,85). Sulbaktam bakterilerde kromozomal beta-laktamaz indüksiyonuna neden olmaz (82).

Sulbaktam, gram-negatif bakterilerde PBP2'ye bağlanarak inhibisyona yol açar. Bu özellik tek başına antibakteriyel etkinliğe yol açmamakla birlikte penisilin veya sefalosporinlerle kombine edildiğinde antibakteriyel etkinliğin güçlenmesine neden olmaktadır. Sulbaktam tek başına *B.fragilis* ve *Acinetobacter* spp.'ye direkt antimikrobiyal etki gösterir (88).

*ii) Sefoperazon- sulbaktam:* Sefoperazon yarı sentetik, antipsödomonal etkili bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Beta-laktamaz sentezlemeyen enterik gram-negatifler ve *P.aeruginosa*'ya karşı yüksek aktivite gösterir. Ancak bu mikroorganizmalar çoğunlukla çeşitli beta-laktamazlar sentezleyerek sefoperazona karşı direnç geliştirirler (82,89). Özellikle enterik gram-negatif mikroorganizmaların ve *P.aeruginosa*'nın beta-laktamaz üretimiyle sefoperazonun etkinliğini belirgin derecede azaltmasının önüne geçmek için, sefoperazon sulbaktam ile kombine edilerek kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde sefoperazon ve sulbaktam kombinasyonu, içinde her iki etken maddenin de 1'er gramını içeren 1:1 kombinasyonu şeklinde bulunmaktadır. Sefoperazon sulbaktam ile kombine edildikten sonra beta-laktamaz üreten pek çok mikroorganizmaya karşı yeniden etkin hale geçer (82).

Sefoperazon-sulbaktamın in vitro etkinliğine ilişkin en geniş kapsamlı çalışma Fass ve arkadaşları (90) tarafından yayınlanmıştır. ABD'de çok merkezli olarak toplanan 28.000 gram-negatif bakteri suşundan, sefoperazonun minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri  $>2$   $\mu\text{g/ml}$  olan 2795 tanesinin sulbaktam-sefoperazon kombinasyonuna duyarlılığı araştırılmıştır. Bu suşlardan 1084'ünün sefoperazona dirençli (MİK değeri  $> 64$   $\mu\text{g/ml}$ ), 1711'inin ise duyarlı (MİK değeri 2-32  $\mu\text{g/mL}$  arasında) olduğu saptanmıştır. Nitrosefin testi kullanılarak bu suşlardan %96'sının beta-laktamaz ürettiği saptanmıştır. Sefoperazonun tek başına ve sulbaktamla (8  $\mu\text{g/ml}$ ) kombine edildiğinde elde edilen MİK değerleri yorumlanmıştır. Çalışmadan çıkan önemli sonuçlardan biri *Acinetobacter calcoaceticus* suşlarının %95'nin sadece  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$  sulbaktam ile inhibe edilmiş olmasıdır. Bu durum sulbaktamın bu suşlara karşı tek başına antibakteriyel etki görmesiyle açıklanmıştır. Çıkarılan diğer bir sonuç ise, sulbaktam sefoperazonla kombine edildiğinde; *A.calcoaceticus* suşlarının %99'u sefoperazona karşı duyarlılığında görülen artış olmuştur (82,90).

Sefoperazon - sulbaktam sadece parenteral yolla kullanılır. Bu iki ajanın kombinasyon biçiminde kullanımının tek tek kullanımlarından farklı farmakokinetik özelliklere sahip olmadığı saptanmıştır (82).

Böbrek yetmezliği durumunda veya hemodiyaliz hastalarında sefoperazonun farmakokinetik özelliklerinde önemli değişiklik saptanmaz. Buna karşın kreatinin klerensi ile sulbaktamın farmakokinetik özellikleri arasında yakın ilişki vardır. Normalde yaklaşık 1 saat olan sulbaktamın yarı ömrü anefrik hastalarda 9,5- 15 saate yükselir (91).

Hemodiyalizle verilen dozun sulbaktam için %30'u, sefoperazon içinse %4'ü kandan uzaklaştırılır. Bu nedenle özellikle kreatinin klerensi değerinin 30 mL/dakika'nın altında olduğu hastalarda sulbaktam günde bir kez verilirken, 12 saat arayla ilave sefoperazon vermek gereklidir (91).

Sefoperazon-sulbaktamın dokulara dağılımı oldukça iyidir. Sefoperazon çoğunlukla safra yoluyla atıldığı için safra kesesi içinde ve kese duvarında yüksek yoğunluklarda bulunur. Sefoperazon-sulbaktam inflamasyon varlığında bile beyin-omurilik sıvısına tedavi edici yoğunluklarda geçmez. Günlük doz normalde 12 saat arayla verilen 2g sefoperazona karşılık gelecek biçimdedir. Ciddi enfeksiyonlarda bu miktar 4 grama kadar çıkarılabilir (82).

#### **2.1.8.1.2. Antipsödomonal Penisilinler**

Penisilin grubu antibiyotiklerin temel kimyasal yapısı, bir beta-laktam halkası, bir tiazolidin halkası ve bir yan zincirden oluşur. Tiazolidin halkasına bir karboksil, beta-laktam halkasına bir amin grubu bağlanır. Bu yapının bütünlüğünün bozulmamış olması antibakteriyel etki için gereklidir. Bu yapıda antibakteriyel etkiyi beta-laktam halkası sağlar. Aminoasit yan zincirindeki değişiklikler ise spektrum, absorpsiyon ve beta-laktamaz duyarlılığı gibi antibakteriyel etki spektrumunu ve farmakolojik özellikleri belirler (92).

*i) Karboksipenisilinler (karbenisilin ve tikarsilin):* Yan zincir olarak bir karboksil grubunun penisilin temel bileşiğinde bulunduğu gruptur. Hücre duvarından geçirgenlikleri artmış olduğundan gram-negatif bakterilerden daha fazlasına etki gösterirler. Antipsödomonal etkinlikleri yanında *Enterobacter*, *Providencia*,

*Morganella*, indol pozitif *Proteus* türleri gibi bakterilere de etkilidirler (92). Bunlar içerisinde tikarsilinin beta-laktam inhibitörlü kombinasyonları *Acinetobacter* suşlarına karşı etki gösterebilmektedir. Tikarsilin / klavulanik asit 15/1 oranında kombine edilerek kullanılır (93).

**ii) Üreidopenisilinler** (*azlosilin, mezlosilin ve piperasilin*): Antipsödomonal etkinliği karboksi penisilinlerden daha fazladır. Piperasilin *Acinetobacter* kökenlerine karşı etkinlik göstermektedir. Tazobaktam ile kombine edilir. Tazobaktamın doku dağılımı piperasilinle aynıdır ve inflame meninklere kan düzeyinin %16-30'u oranında geçer (87). Tazobaktam özellikle Richman ve Sykes tip beta-laktamazlara, stafilokokal penisilinaza, GSBL'lara ve sınıf 1c kromozomal beta-laktamazlara karşı inhibitör etkiye sahiptir. Diğer sınıf 1 enzimlere etkisi zayıftır. Piperasilin/tazobaktam 8/1 oranında kombine edilerek kullanılır (93).

### 2.1.8.1.3. Sefalosporinler

Penisilinlerden beş üyeli tiazolidon halkası yerine, sefem çekirdeği adı verilen altı üyeli dihidrotiazin halkasının olmasıyla ayrılırlar. Dihidrotiazin halkası sefalosporinlerin beta-laktamazlara karşı daha stabil olmasını sağlar. Sefem çekirdeğinin yedinci pozisyonundaki değişiklikler antibakteriyel etkiden, üçüncü pozisyondaki değişiklikler ise farmakokinetik ve metabolik özelliklerden sorumludur(94).

Penisilinler gibi penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak hücre duvar sentezini önler ve bakterisidal etki gösterirler. Sefalosporinler yapılarına ve antimikrobiyal etkinliklerine göre birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak olmak üzere dört gruba ayrılırlar. Kuşak sayısı arttıkça gram-pozitif etkinlik azalırken, gram-negatif etkinlik artmaktadır. Dördüncü kuşak sefalosporinlerde aynı zamanda gram pozitif etkinlik olup, ikinci kuşak sefalosporinler kadar etkinlik gösterirler (94).

Özellikle sefoperazonun sulbaktamli kombinasyonu, seftazidim ve sefepim *Acinetobacter* enfeksiyonlarında etkilidirler (89).

**i) 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 (89,95).

**ii) Sefepim:** Dördüncü kuşak yarı sentetik, parenteral kullanıma uygun çift iyonik karakterde aminotiazolil sefalosporindir. Aminotiazolil grubunun varlığı gram negatif etkinliği ve beta-laktamazlara direnci sağlayan bir özelliktir. Üçüncü karbon atomunda N-metilpirolidin bulunması da gram negatif hücre duvarından geçebilme ve beta-laktamaz direnci özelliği sağlar. *Pseudomonas* kökenleri de dahil tüm gram negatif çomaklara, gram pozitif koklara ve anaeroplara karşı etkilidir. Gram pozitif koklara karşı etkisi üçüncü kuşak sefalosporinlerden fazla, ikinci kuşak sefalosporinlerden azdır. Tip 1 kromozomal beta-laktamazlardan daha az etkilenmesi nedeni ile gram negatif enterik basillere üçüncü kuşak sefalosporinlerden daha etkilidir (89). Beyin omurilik sıvısı dahil tüm vücut sıvı ve dokularına geçişi iyidir. Plazma yarı ömrü 2-2,3 saattir ve idrar yoluyla atılır (94).

#### **2.1.8.1.4. Karbapenemler**

Karbapenemler hem enterik hem de nonenterik gram negatif çomak ve koklar, gram pozitif koklar, anaerop bakteriler üzerine etkindirler. Ortak bir karbapenem molekülü içeren yarı sentetik beta-laktam türevi antibiyotiklerdir. Karbapenemlerin kimyasal yapıları ile etkinlikleri arasında sıkı bir ilişki vardır. 6-trans-hidroksimetil gruplarının varlığı birçok beta-laktamaz türüne karşı molekülün direncini sağlar. Karbapenemler diğer beta-laktamlar gibi hücre duvar sentezini inhibe ederler ve bu özelliklerini PBP'ler ile kovalan bağlanarak yaparlar (96).

Geniş spektrumları ile birlikte AmpC ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimlerine karşı dirençli olmaları ve indüklenmiş bakteri topluluklarında AmpC mutantların seçimine meydan vermemesi karbapenemlere üstünlük sağlamaktadır. İmipenem ve meropenemden sonra üç yeni üye daha ruhsatlandırılarak klinik kullanıma verilmiştir. Bunlar; ertapenem, doripenem ve faropenemdir.

Karbapenemler birçok plazmid kökenli beta-laktamaza dirençlidir. Kromozomal beta-laktamazların kuvvetli indükleyicisidirler. Çinko metalloenzimlere duyarlıdır. Karbapenemler, TEM ve SVH-tip beta-laktamazlardan (Richmond Sykes Tip 3) ve Richmond Sykes Tip 1 enzimlerden klinik düzeyde etkilenmezler (96).

İmipenem ile meropenem seçeneklerinde her iki antibiyotığın de etki spektrumları arasında büyük bir fark yoktur. Ancak santral sinir sistemi enfeksiyonlarında beyin omurilik sıvısına geçişinin iyi olması ve kistik fibrozis olgularında etkinliğinin daha fazla olabileceğinden meropenem tercih edilebilir (96).

İmipenemin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Serum proteinlerine bağlanma oranı %10-20 arasındadır, vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Klinik kullanımda imipenem/silastatin intravenöz infüzyon şeklinde 6 saatte bir 500 mg olarak uygulanır. Plazmada dolaşan imipenemin %50-70'i vücutta moleküler değişikliğe uğramadan böbrek yolu ile atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmektedir (97).

Meropenem genellikle sekiz saat arayla 1 gr şeklinde uygulanır. Meropenem de imipenem gibi böbrekler yoluyla ve genellikle değişmeden atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliklerinde doz ayarlanmasına gerek vardır (96).

### **2.1.8.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler**

#### **2.1.8.2.1. Aminoglikozidler**

Aminoglikozidler, *Pseudomonas*'lar başta olmak üzere gram-negatif aerop basiller üzerine etkilidirler. Gram-pozitif bakterilere etkinlikleri kısıtlıdır. Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kombine tedavide etkilidirler. Aminoglikozidlerin gram-negatif bakteriler üzerine etkisi antibiyotik konsantrasyonu ile doğru orantılıdır(80).

Kimyasal yapıları; genellikle santral yerleşen aminosiklitol halkasına iki veya daha fazla aminoşekerin glikozid bağlarıyla bağlanmasından oluşmuştur. Etki mekanizması olarak, mRNA'daki genetik bilginin yanlış okunmasına yol açarak bakteri ribozomundaki protein sentezini inhibe ederler ve duyarlı bakteri hücrelerine hızlı bakterisidal etkinlik gösterirler.

Aminoglikozidler gram-negatif bakterilerin dış membranlarındaki lipopolisakkarid yapıdaki magnezyum köprülerini parçalayarak porin kanallarından periplazmik aralığa geçerler. Ancak bakteri sitoplazmik membranını geçebilmeleri enerji ve oksijene bağımlı aktif transport mekanizması ile olmaktadır. Bu işlem EDP 1 (Energy-Depent Phase) ve EDP 2 olmak üzere iki fazda gerçekleşir. Enerjiye bağımlı

faz I (EDPI); kalsiyum ve magnezyum gibi divalanan katyonlarla, hiperozmolariteyle, düşük pH'da, anaerop ortamda inhibe olabilir, durabilir ve aminoglikozidlerin etkisi azalır.

Aminoglikozidlerin konsantrasyona bağı bakterisidal ve postantibiyotik etkilerinden yararlanılarak tek ve yüksek doz uygulanmalarıyla başarılı tedavi sonuçları elde edilmiş ve beklenenin aksine önemli toksik etkiler de saptanmamıştır (98).

Aminoglikozidlere karşı ribozomal, enzimatik ve membran geçirgenliğinde azalma mekanizmaları ile direnç söz konusudur. Ribozomal direnç, aminoglikozidlerin ribozomal proteinleri kodlayan genlerdeki tek basamaklı mutasyonlara bağı olarak aminoglikozidlerin bu bölgelere bağlanmaması sonucu gerçekleşir. Bu tip direnç sıklıkla streptomisine karşıdır ve genellikle tek bir aminoglikozide özgüdür (48,81). Permeabilite direnci de denilen bakteri membran geçirgenliğinde azalmaya bağı gelişen dirençte ise; bakterilerde aminoglikozidlerin hücreye girişi güçleşmiştir ve tüm gruba karşı bir direnç söz konusudur (48,81). Aerobik bakterilerde aminoglikozidlere direnç en fazla plazmid veya kromozomda bulunan genlerce kodlanan değıştirici enzimlerle olmaktadır. Asetiltransferazlar, fosfotransferazlar ve nükleotidil transferazlar olmak üzere üç farklı grup enzim söz konusudur (81).

Bir aminoglikozid molekülü birden fazla bölgede değışikliğe uğrayabilir ve bir enzim birçok aminoglikozid molekülünü değıştirebilir. Yapılan çalışmalarda bu enzimlerin farklı coğrafyalarda farklı tiplerin yaygın olduğı tespit edilmiştir. Belçika'da 54 *Acinetobacter* spp. izolatının 36'sında AAC(3)-Ia enzimini kodlayan gen saptanırken, İspanya'da 54 izolatın sadece ikisinde saptanmıştır. İspanya'da bu 54 izolatın %15'inde streptomisin ve spektinomisin değıştiren ANT(3'')9 saptanmıştır (99,100). Bu durum aminoglikozidlere karşı gelişen direncin, kullanımı yaygın olan antibiyotiklerin seçici baskısı sonucu yayılmakta olduğunu göstermektedir.

*Netilmisin:* Kimyaca N-etilsilsisomisin'dir. Amikasin gibi, bakterilerin salgıladığı inaktive edici enzimlerin çoğuna karşı dayanıklıdır; sadece asetilazlar tarafından inaktive edilir. Bu direnç sayesinde amikasin gibi, grup içinde en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip olup, gentamisine ve tobramisine dirençli suşların etken olduğı enfeksiyonların tedavisinde ön plana çıkmaktadır (101).

### 2.1.8.2.2. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere, aerop ve anaerob mikroorganizmalara, spiroketlere, özellikle riketsiya, klamidy ve mikoplazma türlerine etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir.

Tetrasiklinler gram-negatif bakterilere dış duvardaki porin kanallarından pasif difüzyonla girer (80). Protein sentezi yapmakta olan 70S ribozomun 30S alt ünitede yeni tRNA molekülünün yerleşeceği bölge ile birleşir. Bunun sonucu tRNA fiziki olarak ribozomdaki yerini alamaz, tRNA'nın getirdiği aminoasit sentezlenen polipeptide bağlanmaz ve protein sentezi duraklar. Tetrasiklinler terapötik konsantrasyonlarda bakteriyostatiktirler.

Oral yoldan uygulandıklarında tetrasiklinler esas olarak jejunumun yukarı kısmından %90-95 oranında absorbe olur. Doksisisiklin ve minosiklin en fazla lipofilik özelliğe sahiptirler ve bu nedenle dokulara ve vücut sıvılarına iyi penetre olurlar.

Bakterilerde tetrasiklinlere dirençte, sitoplazmik membrandaki proteinler ile ilacın enerjiye bağlı olarak hücre dışına dışarı pompalanması, enzimatik olarak tetrasiklinin inaktive edilmesi, rRNA'daki mutasyonlar ve ribozomun sitozolik proteinlerle korunması rol oynar. En sık saptanan mekanizma olan ilacın dışarı atımı ve ribozomal koruyucu proteinlerle olanlarıdır. Direnç çoğunlukla Tet determinantlarının alınması ile ortaya çıkmaktadır. Atım proteinleri tetrasikline direnç oluştururken, minosikline oluşturmamaktadır (81).

*i) Tigesiklin:* Yapısal olarak tigesiklin, minosiklinin 9-t-bütülglikamido derivativesidir (107). Bakterilerde tetrasiklin direncinden sorumlu ribozomal korunma ve efluks mekanizmaya karşı dirençli olması tigesiklinin en önemli özelliğidir (103).

Tigesiklin de tetrasiklinler gibi bakteri ribozomlarının 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini elongasyon basamağında inhibe ederler. Bağlanma noktası tetrasiklinlerden farklı olduğu için Tet(M) proteininden etkilenmez ve tetrasiklinlere göre beş kat daha güçlü olarak bağlanır (102,104,105).

Tigesiklin aerobik gram-pozitif, gram-negatif ve anaerob patojenlere karşı etkinlik gösterir. Ayrıca tigesiklin karbapenemaz üreten *Acinetobacter* suşlarına karşı etkili bulunmuştur (104).Yapılan çalışmalarda tetrasiklin direnç genlerini taşıyan birçok



bakterinin tigesikline duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, *P.aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.* ve *Morganella spp* bakterilerinde tigesikline karşı azalmış duyarlılık veya direnç gösterilmiştir (106).

Yapılan klinik çalışmalarda komplike deri, yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonlarda tigesiklin monoterapisi etkili bulunmuştur. Tigesiklin intravenöz yoldan uygulanır ve lineer farmakokinetiğe sahiptir. İdrarla (%32) atılımı düşük olduğu için üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmemektedir. Sitokrom P450 enziminden bağımsız olarak etki gösterdiğinden ilaç etkileşimi azdır (104).

Önerilen tigesiklin dozu 100 mg yükleme dozunu takiben idame doz olarak 12 saatte bir 50 mg'dır. Uzun yarılanma ömrü ve postantibiyotik etkisi nedeniyle günlük doz bir defada verilebilir veya ikiye bölünebilir. En önemli yan etkisi bulantı ve kusmadır (103).

### **2.1.8.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler**

**Kinolonlar:** DNA sentezini direkt olarak inhibe eden tek antimikrobiyal gruptur; Kinolonlar bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan DNA-giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimleri ile etkileşime girer. Dolayısıyla DNA'nın replikasyonu ve RNA-polimeraz enziminin DNA'ya bağlanarak mRNA oluşturması engellenir ve nükleik asit sentezi durur.

Etkileri konsantrasyona bağımlı bakterisidaldır. Genel olarak gram-negatif bakteriyel aktivite DNA giraz, gram-pozitif bakteriyel aktivite ise topoizomeraz IV inhibisyonu ile ilişkilidir. Kinolonlar kimyasal yapı-aktivite ilişkisine göre dört kuşakta incelenir. Gruptaki ajanların tümü *Enterobacteriaceae* ailesine çok iyi etkinlik gösterir. *P.aeruginosa*'ya karşı en iyi etkinlik siprofloksasindedir. Ancak hiçbirisi diğer *Pseudomonas* türlerine etkin değildir. Moksifloksasin ek olarak anaeroplara karşı yüksek etkinlik gösterir (107).

Ofloksasin ve siprofloksasin, enterik bakterilerin yanı sıra *Acinetobacter spp.* türlerine de etkilidir. Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kombine tedavide siprofloksasin sıklıkla kullanılan bir ajandır. *Acinetobacter* türlerine karşı, 1988'li

yıllara kadar oldukça etkili olan florokinolonlar günümüzde dirençli kökenler ön plandadır (81,108).

Florokinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç hedef enzimlerdeki mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir. Bunların tümü kromozomal mutasyonlar sonucu olmaktadır (81,108).

DNA giraz ve topoizomeraz IV'teki alt birimlerindeki (*GyrA*, *GyrB* ve *ParC*, *ParE*) genlerinde oluşan mutasyonlar sonucu kinolonlara direnç gelişebilmektedir. Bu mutasyonlar sıklıkla enzimin amino ucundaki bir bölgede oluşmaktadır; bu bölgeye 'kinolon direncini belirleyen bölge' denilmektedir. Böylece kinolonların enzim-DNA kompleksine affiniteleri azalır (109,110).

*i) Levofloksasin:* Florokinolon grubu bir antibakteriyel olan ofloksasinin L-izoformu olan levofloksasin, bakteriyel DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerinin ikisini de inhibe eder. Levofloksasinin *S. pneumoniae*'ye karşı etkinliği penisilin direncinden etkilenmez. Diğer florokinolonların çoğu gibi, levofloksasin *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *Stenotrophomonas maltophilia*'ya karşı sınırlı antibakteriyel etkinlik gösterir (111).

Oral kullanımdan sonra levofloksasinin biyoyararlanımı %99'un üzerindedir. Levofloksasinin oral kullanım sonrası birçok doku ve vücut sıvısındaki konsantrasyonu plazma konsantrasyon düzeyi ile aynıdır ya da daha yüksektir. Levofloksasin tüm vücutta dokulara hızlı ve yaygın şekilde dağılır. Ancak BOS'a geçişi düşüktür. İlaç sınırlı düzeyde metabolize edilir ve birincil olarak böbreklerden atılır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda dozunun ayarlanması gereklidir (112).

#### **2.1.8.4. Sitoplazma Zarını Etkileyen Antibiyotikler**

***Kolistin:*** Polimiksinler kimyasal olarak beş farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmıştır (113).

Kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik bir peptid olan kolistin ile gram-negatif bakterilerin dış membranındaki anyonik LPS molekülleri elektrostatik ilişkiye girerler ve hücre membranında düzensizliğe yol açarlar. Kolistin, LPS moleküllerini stabil halde tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirerek dış

membranda bozulmaya ve oluşan permeabilite bozukluğu bakterinin ölümüne neden olur. Kolistin konsantrasyona bağımlı olarak etki göstermektedir. Gram-negatif bakterilerde mutasyon ya da adaptasyon yolu ile kolistine karşı direnç geliştirebilmektedir. Böbrek fonksiyonu normal hastalar için intravenöz yoldan 2,5-5 mg/kg/gün, 2-4 eşit dozda kullanılması önerilmektedir (114).

Son yıllarda çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin kullanılmaktadır(113).

#### **2.1.8.5. Folat Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller**

**Sülfonamidler ve trimetoprim:** Sülfonamidler, bakterilerde ve bazı protozoonlarda bulunan ve yaşamsal önemi bulunan folik asit sentezi için gerekli olan paraaminobenzoik asit (PABA) yerine geçerek nükleik asit sentezini inhibe eder ve bakteriyostatik etki gösterirler (80).

Sülfonamidlere karşı direnç, sıklıkla kromozomal mutasyonlar sonucu PABA'nın aşırı sentezi ya da sülfonamidlere düşük afinite gösteren değişik bir dihidropteroat sentetaz enziminin sentezlenmesi ile gelişir. Bakteriler tarafından aşırı dihidrofolat redüktaz enzimi sentezlenmesi, trimetoprime geçirgenliğinin kaybı ve plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından trimetoprime dirençli yeni bir dihidrofolat redüktaz enzimi sentezlenmesi trimetoprim direncine neden olabilmektedir(115).

*A.baumannii* izolatları trimetoprim-sülfametoksazole karşı yüksek düzeyde direnç göstermektedirler, ancak bu direncin genetik temeli çok az bilinmektedir. Trimetoprim direncinden, plazmid DNA'sı tarafından taşınan *dhfr* geninin kodladığı dihidrofolat redüktaz enziminin sorumlu olduğu bildirilmiştir (99).

#### **2.1.9. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Kombine Antibiyotik Kullanımı**

Geniş spektrum elde etmek, polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde, dirençli mikroorganizma oluşumunu azaltmak ve monoterapilere oranla daha güçlü bir bakterisidal veya bakteriyostatik etki elde etmek amacı ile antibiyotikler kombine

kullanılabilmektedirler (116). Antibiyotiklerin kombine kullanımlarında in vitro olarak; aditif, sinerjik veya antagonistik etkileşme görülebilmektedir. Sinerjistik etkileşmede başlıca üç mekanizma rol oynamaktadır (117).

**i)** Ortak metabolik yolun inhibisyonu; Örneğin trimetoprim-sülfametoksazol

**ii)** Metabolize eden enzimin indüksiyonu ile ilaç yıkımının azaltılması; Örneğin beta-laktam, beta-laktamaz inhibitörlerinin birlikte kullanılması

**iii)** Farklı etki mekanizmaları; Bakteri çeperinin ilaca geçirgenliğinin artırılması. Örneğin beta- laktam antibiyotiklerle aminoglikozidlerin kombine kullanımı.

*Acinetobacter* spp.'lerin neden olduğu ağır sistemik enfeksiyonlarda önerilen antibiyotik kombinasyonları; imipenem ile aminoglikozid veya kinolon; seftazidim ile aminoglikozid veya kinolon; tikarsilin/klavulanik asit ile sulbaktam ve rifampisin; rifampisin ile kolitsin şeklindedir. Bu kombinasyonların pek çoğunun etkisi in vitro veya hayvan deneyleriyle kanıtlanmasına rağmen klinik sonuçları tartışmalı görünmektedir (116).

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışmada; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde hizmet veren servislerde yatmakta olan hastalardan Mikrobiyoloji Laboratuvar'ına rutin amaçla gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* klinik izolatları ile prospektif olarak çalışılmıştır.

Çalışmamızın etik kurallara uygun olduğuna, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Etik Kurulu'nun 20.02.2008 tarihli oturumun 01 sayılı toplantısı ve 05 sayılı kararı ile onay verilmiştir.

Bu çalışmada aşağıdaki ana malzemeler kullanılmıştır.

Etüv (Mermert® )

Derin dondurucu (Nev Brunswick Scientific®)

NF615 santrifüj cihazı (Nüve®)

McFarland cihazı (BD, Becton Dickinson®)

Eppendorf tüpleri 2ml'lik

Eozin Metilen Blue (EMB, Himedia®)

Mueller Hinton agar (Or-bak®, Müeller Hinton agar 120 cm'lik)

Koyun kanlı agar (GBL®)

Steril pamuklu eküvyon çubuğu (145mm x 2,2mm, Honka®)

Lysogeny broth (LB, Sigma)

Tigesiklin (TGC) E test (AB Biodisk®, Sweden)

Sefoperazon-sulbaktam (SCF) E test (AB Biodisk®, Sweden)

Ampisilin-sulbaktam (SAM) E test (AB Biodisk®, Sweden)

Netilmisin (NET) E test (AB Biodisk®, Sweden)

Levofloksasin (LEV) E test (AB Biodisk®, Sweden)

### 3.1. Örneklerin Toplanması

Aralık 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden (idrara, balgam vb.) izole edilen, çoğul ilaca dirençli 25 *A.baumannii* klinik izolatu çalışmaya alındı. Örnek alınan hastalar kliniklerinde görüldü. Enfeksiyon bulgularının varlığı araştırıldı. Enfeksiyon bulgusu saptanan hastalara ait izolatlara çalışmaya alındı

Alınan izolatlara farklı kliniklerden, farklı tarihlerde yatan hastalara ait olmasına dikkat edildi. Her hastadan bir klinik izolat çalışmaya dahil edilmiştir. Bu klinik izolatlara en fazla %52 (13/25) oranı ile yoğun bakım ünitelerinden gelen klinik örneklerden izole edilmiştir. Bu çalışmaya alınan klinik izolatlara ünitelere ve izole edildikleri klinik örnekler göre dağılımı tablo 3 ve tablo 4'de sunulmuştur.

**Tablo 3.** Klinik izolatlara hastane ünitelerine göre dağılımı

<i>A.baumannii</i> (n=25)	YBÜ	Ortopedi	Plastik Cerrahisi	Beyin Cerrahisi	Dahiliye	E H
Sayı	13	5	2	2	2	1
%	52	20	8	8	8	4

**YBÜ:** yoğun bakım ünitesi, **EH:** Enfeksiyon Hastalıkları

**Tablo 4.** Klinik izolatlara örnek materyallere göre dağılımı

<i>A.baumannii</i> (n=25)	TA	YY	Kan	Balgam	İdrar	BOS	Kateter
Sayı	7	6	5	2	2	2	1
%	28	24	20	8	8	8	4

**TA:** trakeal aspirat, **YY:** yara yeri, **BOS:** beyin-omurilik sıvısı

### 3.2. İdentifikasyon ve Duyarlılık Testleri

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, klasik yöntemlerin yanı sıra BBL Crystal Enterik/ Nonfermenter ID Kit (Becton Dickinson, ABD) otomatize tanımlayıcı sistemiyle tür düzeyinde tanımlanmış olan *A.baumannii* klinik izolatlara içerisinde en az üç antibiyotik grubuna (trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin ve üçüncü kuşak sefalosporin grubu) direnç gösteren 25 *A. baumannii* izolatu bu çalışmaya alınmıştır.

Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmış olan antibiyogramda 16'nın üzerinde antibiyotik diski bulunsa da rutin test ve bildirimlerinde önerilen FDA (Food and Drug Administration) onaylı antimikrobik ilaç gruplamalarında, grup A ve grup B'de bildirilmesi önerilenler alınmıştır. Ancak ülkemizde ve çalışmamızda kullandığımız sefoperazon-sulbaktam ve tigesiklin, bu ilaç gruplamasında yer almamaktadır. Netilmisin ise test bildirim grup O olarak belirtilmektedir. Grup O ("diğer"), mikroorganizma grubu için klinik endikasyonu olup Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde test ve bildirim adayı olmayan ilaçları içermektedir (118).

CLSI'in önerdiği sınırlara göre zon çapları ölçülmüş ve buna göre duyarlı (D), orta duyarlı (OD) ve dirençli (R) olarak değerlendirilen klinik izolatlardan en az üç antibiyotik grubuna direnç gösteren *A. baumannii* izolatları, çalışma gününe kadar Lysogeny broth içeren eppendorflara pasajlanarak, derin dondurucuda (-80 °C'de) saklanmıştır. Derin dondurucudan çıkarılan *A. baumannii* izolatları çalışmadan önce hazır dökülmüş EMB ve koyun kanlı agar besiyerlerine pasajlandı. Aerobik ortamda, normal atmosferde, 37°C de 18-20 saat inkübasyon sonrası taze kültür pasajlarından saf olarak elde edilen bakteri kolonileri deneylerde kullanılmıştır.

*A. baumannii* klinik izolatlarına karşı tigesiklin, sefoperazon-sulbaktam, levofloksasin, ampisilin-sulbaktam ve netilmisin'nin Minimum İnhibitör onsantrasyon (MİK) değerleri E-test yöntemi ile belirlenmiştir. E- test için üretici firmanın önerileri doğrultusunda; elde edilen saf bakteri kolonilerin Mueller Hinton buyyonunda 0,5 McFarland Standard bulanıklığına eş süspansiyonlar elde edilmiştir.

**Tablo 5.** Rutin Test ve Bildirimlerinde Önerilen FDA Onaylı Antimikrobik İlaç Gruplamaları (118)

	<b>GRUP A<sup>1</sup> Birincil Test ve Bildirim</b>	<b>GRUP B<sup>2</sup> Birincil Test Kısıtlı Bildirim</b>	<b>GRUP C<sup>3</sup> Ek Kısıtlı Bildirim</b>
<i>Acinetobacter spp</i>	Seftazidim İmipenem Meropenem	Amikasin Gentamisin Tobramisin Ampisilin/sulbaktam Piperasilin/tazobaktam Tikarsilin/klavulanat Sefepim, Sefotaksim, Seftriakson Siprofloksasin Gatifloksasin Levofloksasin Doksisiklin, Minosiklin Tetrasiklin Mezlosilin, Piperasilin Tikarsilin Trimetoprim/sulfametoksazol	Kolistin Polimiksin B

<sup>1</sup>: Grup A ilaçlar, rutin birinci test panelinde bulunması ve bildirilmesi uygun olan ilaçlardır.

<sup>2</sup>: Grup A'daki aynı sınıftan ilaçlara dirençli olduğunda bildirilen ilaçlardır. Özelliği olan klinik örnekler için, polimikrobiyal enfeksiyonlar, çoğul odaklı veya yaygın enfeksiyonlar, alerji, intolerans veya A grubundaki ilaçlar ile tedaviye yanıt alınmaması gibi nedenlerle klinik tarafından istenmesi durumunda bildirilecek antimikrobik ilaçlardır.

<sup>3</sup>: Birincil grup ilaçlara dirençli olan suşların endemik veya epidemik olarak bulunduğu sağlık kuruluşlarında, birincil ilaçlara alerjisi olan hastaların tedavisi için veya enfeksiyon kontrolüne epidemiyolojik yardımcı olarak bildirim amacıyla test edilmesi gerekebilecek ek veya alternatif antimikrobik ilaçları kapsamaktadır (118).



Hazırlanan eş süspansiyon steril pamuklu eküvyon çubuğu yardımı ile piyasadan hazır alınan ve önceden kurutulmuş olan Mueller Hinton agar içeren besiyeri plakların yüzeyine sürülerek ekilmiştir. E- test şeritleri yerleştirilmeden önce 15-20 dakika nemin emilmesi için beklendi. Pens yardımı ile antibiyotiklerin E-test şeritleri, besiyeri plaklarına yerleştirilmiştir.

Aerobik ortamda, normal atmosferde,  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$  de ve 16-20 saat inkübasyon sonucunda elips şeklindeki inhibisyon zonunun şeritle kesiştiği nokta sayısal MİK değeri olarak kabul edilmiştir. Her bir antibiyotığın MİK değerleri üretici firma ve CLSI önerilerine uygun olarak ölçüldü. Sonuçlar CLSI'nın sınır değerleri baz alınarak değerlendirilmiştir (118).

**Tablo 6.** MİK testinin yorumlanmasında sınır değerler ( $\mu\text{g/ml}$ )

Test/Bildirim Grubu	Antimikrobik İlaç	MİK ( $\mu\text{g/ml}$ ) Yorumlama Standartları		
		S	I	R
B	Ampisilin/sulbaktam	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 32/16$
B	Sefoperazon/sulbaktam	$\leq 16$	32	$\geq 64$
O <sup>o</sup>	Netilmisin	$\leq 8$	16	$\geq 32$
B	Levofloksasin	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Inv. <sup>v</sup>	Tigesiklin	$\leq 2$	4	$\geq 8^*$

<sup>o</sup>: ilgili mikroorganizma grubu için endikasyonu onaylanmış, buna karşın ABD'de bir klinik mikrobiyoloji laboratuvarında rutin olarak test edilmeyi gerektirmeyen ek ilaçlar (test/bildirim grubu O). <sup>v</sup>: Inv. "araştırılma aşamasında" (henüz FDA tarafından onaylanmamış) (118). \*: 119 numaralı kaynak

CLSI'de *Acinetobacter* spp. için sefoperazon-sulbaktam için belirlenmiş MİK duyarlılık sınır değerleri mevcut değildir. Bu nedenle sefoperazon-sulbaktamın MİK değerlerini yorumlamak için *Enterobacteriaceae* için belirlenmiş sefoperazonun MİK sınır değerleri baz alınmıştır.

E- test ile fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksini belirlemek için önce kombinasyonda yer alan A ve B antibiyotiklerinin MİK değerleri kaydedilmiştir. Kombinasyon MİK değerini saptamak için besiyerine önce B şeridi konmuş ve  $37^{\circ}\text{C}$ 'de bir saat inkübe edildikten sonra, konsantrasyon çizgileri tam çakışacak şekilde

B'nin yerine A şeridi yerleştirilmiştir. Besiyerleri 35 ±2°C de ve 16-20 saat inkübe edildikten sonra, inhibisyon zon çapının E-test şerit kenarının kestiği noktada B'nin varlığında A'nın MİK sayısal değeri kaydedilmiştir. Aynı işlem önce A ve sonra B antibiyotiği olacak şekilde tekrarlanmıştır.

Kombinasyonun etkinliğini belirlemek için FİK indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$FİK A = \frac{\text{B'nin varlığında A'nın MİK sayısal değeri}}{\text{Tek başına A'nın MİK sayısal değeri}}$$

$$FİK B = \frac{\text{A'nın varlığında B'nin MİK sayısal değeri}}{\text{Tek başına B'nin MİK sayısal değeri}}$$

$$\Sigma FİK \text{ indeksi} = FİK A + FİK B$$

$$\Sigma FİK \text{ indeksi} \leq 0,5 \text{ sinerji}$$

$$\Sigma FİK > 0,5-1 \text{ aditif}$$

$$\Sigma FİK > 1- < 2 \text{ indiferan (etkisiz)}$$

$$\Sigma FİK \geq 2 \text{ ise antagonist etkileşim olarak değerlendirilmiştir.}$$

Bu çalışmaya alınan 25 çoğul dirençli *A.baumannii* klinik izolatında denenen altı antibiyotik kombinasyonu için 150 FİK değeri hesaplanmıştır. Etkisiz, aditif, antagonistik ve sinerjistik etkileşimler kaydedilmiştir (Tablo 9).

Tigesiklin-netilmisin, tigesiklin-levofloksasin, ampisilin/sulbaktam-netilmisin, ampisilin/sulbaktam-levofloksasin, sefoperazon/sulbaktam-netilmisin ve sefoperazon / sulbaktam-levofloksasin kombinasyonlarının in vitro etkileşimlerinde elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (SPSS Incorporated, Chicago) programında Fisher'in ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır.

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kontrol suşları olarak kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik İzolatların Özellikleri

Bu çalışmada Aralık 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasındaki sekiz aylık dönemde, hastanemizin çeşitli birimlerinde yatmakta olan hastalardan Mikrobiyoloji Laboratuvar'ına gönderilen örneklerden izole edilen ve en azından siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, üçüncü kuşak sefalosporin grubu antibiyotiklere direnç gösteren ve hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 25 *A.baumannii* klinik izolatu çalışmaya alınmış ve irdelenmiştir.

### 4.2. Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

*A. baumannii* klinik izolatları rutin test ve bildirimlerinde önerilen FDA onaylı antimikrobik ilaç gruplamalarından (Tablo 5) grup A'da bildirilmesi gereken seftazidime %100, imipeneme %44 ve meropeneme %40 dirençli, grup B'de kısıtlı birincil test grubunda bildirilmesi önerilen antibiyotiklerden ise ampisilin-sulbaktama %92, gentamisine %88, amikasine %76, sefoperazon-sulbaktama %56 ve tetrasikline %52 dirençli iken piperasilin-tazobaktama, siprofloksasine, seftriaksona, sefotaksime, sefepime ve trimetoprim-sulfametoksazole %100 dirençli bulunmuştur (Tablo 7).

**Tablo 7.** Çalışmaya alınan *A.baumannii* klinik izolatlarının disk difüzyon yöntemine göre antibiyotik duyarlılık oranları

		<i>A.baumannii</i> (n=25)									
		İMP	MEM	TOB	AK	CN	SCF	SAM	LEV	TET	CAZ/CRO/CTX FEB/ TZP/SXT CİP
Duyarlı	%	56	52	63.2 (12/19)	24	8	28	8	12.5 (1/8)	44	0
Orta Duyarlı	%	0	8	0	0	4	16	0	0	4	0
Dirençli	%	44	40	36.8 (7/19)	76	88	56	92	87.5 (7/8)	52	100

**İMP:** İmipenem, **MEM:** meropenem, **TOB:** tobramisin, **AK:** amikasin, **CN:** gentamisin, **SCF:** sefoperazon-sulbaktam, **SAM:** ampisilin-sulbaktam, **LEV:** levofloksasin, **TET:** tetrasiklin, **CAZ:** seftazidim, **CRO:** seftriakson, **CTX:** sefotaksim, **FEB:** sefepim, **CİP:** siprofloksasin, **TZP:** piperasilin-tazobaktam, **SXT:** trimetoprim-sulfametoksazol

MİK değerlerinin yorumlanmasında kullanılan sınır değerlere (tablo 6) göre çoğul dirençli *25A.baumannii* klinik izolatının kombinasyondaki antibiyotiklerin sayısal MİK aralıklarına göre saptanan MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> (µg/ml) değerleri saptanmış ve tablo 8’de sunulmuştur.

**Tablo 8.** A.baumannii izolatlarına karşı tigesiklin, ampisilin-sulbaktam, sefoperazon sulbaktam, levofloksasin ve netilmisin MİK sınır değerleri (µg/ml)

	Bakteri (n=25)	MİK aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub> (µg/ml)	MİK <sub>90</sub> (µg/ml)	D %	OD %	R %
Tigesiklin	25	0.25-8	≤1.5	≤6	80	16	4
Ampisilin/Sulbaktam	25	2-256	≤64	≤256	16	12	72
Sefoperazon/Sulbaktam	25	3-256	≤32	≤256	16	48	36
Levofloksasin	25	4-32	≤32	≤32	4	8	88
Netilmisin	25	0.75-256	≤12	≤32	32	56	12

**D:** duyarlı, **OD:** orta duyarlı, **R:** dirençli, **MİK<sub>50</sub>**= İzolatların %50’sini inhibe etmek için gereken minimum konsantrasyon, **MİK<sub>90</sub>**= İzolatların % 90’ını inhibe etmek için gereken minimum konsantrasyon

**Tablo 9.** Antibiyotik kombinasyonlarının oluşturduğu etkiler

Antibiyotik Kombinasyonu	Sinerjik (S)		Aditif(Ad)		Etkisiz(E)		Antagonist(A)	
	sayı	(%)	sayı	(%)	sayı	(%)	sayı	(%)
TGC-NET	1	4	4	16	16	64	4	16
TGC-LEV	1	4	8	32	12	48	4	16
SAM-NET	4	16	8	32	9	36	4	16
SAM-LEV	2	8	8	32	6	24	9	36
SCF-NET	2	8	10	40	11	44	2	8
SCF-LEV	2	8	5	20	11	44	7	28

**TGC-NET:** tigesiklin-netilmisin, **TGC-LEV:** tigesiklin-levofloksasin, **SAM-NET:** ampisilin/sulbaktam-netilmisin, **SAM-LEV:** ampisilin/sulbaktam-levofloksasin, **SCF-NET:** sefoperazon/sulbaktam-netilmisin, **SCF-LEV:** sefoperazon/sulbaktam-levofloksasin

Çalışmaya alınan 25 çoğul dirençli *A.baumannii* klinik izolatında denenen altı antibiyotik kombinasyonu için 150 FİK değeri hesaplanmış ve %43,33 (65/150) etkisiz, %28.66 (43/150) aditif, %20 (30/150) antagonistik ve %8 (12/150) sinerjik etkileşim saptanmıştır (Tablo 9)

Bu çalışmada kullanılan tüm kombinasyonlar için etkisiz ve aditif etkileşim en çok elde edilen sonuç olmuştur. Etkisiz etkileşim en fazla %64 oranıyla TGC-NET kombinasyonu ile, aditif etkileşim ise en çok %40 oranıyla SCF-NET kombinasyonu ile saptanmıştır.

Sinerjik etkileşim en çok %16 oranı ile SAM-NET ve %8 oranında SCF-NET kombinasyonlarında gözlenmiştir. Antagonistik etkileşim ise levofloksasinin bulunduğu kombinasyonlarda sık gözlenmiş olup sırasıyla, %36 (SAM-LEV), %28 (SCF-LEV) ve %16 ile TGC-LEV kombinasyonu ile gözlenmiştir. (Tablo 9).

Bir bakterinin tigesikline dirençli olduğu saptanmıştır. Bu bakteride kullanılan kombinasyonlar için TGC-NET, TGC-LEV, SAM-NET ve SCF-NET ile aditif etkileşim, SAM-LEV ve SCF-LEV ile etkisiz etkileşim gözlenmiştir.

Her *A.baumannii* klinik izolatında denenen tigesiklin-netilmisin (TGC-NET), tigesiklin-levofloksasin (TGC-LEV), ampisilin/sulbaktam-netilmisin (SAM-NET), ampisilin/sulbaktam-levofloksasin (SAM-LEV), sefoperazon/sulbaktam-netilmisin (SCF-NET) ve sefoperazon/sulbaktam-levofloksasin (SCF-LEV) kombinasyonlarının in vitro etkileşimlerinde elde edilen sonuçlar kendi aralarında irdelenmiştir. Bu irdeleme antibiyotik kombinasyonlarında saptanan sinerji ve/veya aditif etkileşimlerin herhangi birisi varsa ile her iki etkileşimin olmadığı durum şeklinde yorumlanmıştır. Elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS programına kaydedilmiş ve her kombinasyonun kendi içinde oluşturduğu durum ve birbirleriyle olan durumların istatistiksel analizi SPSS programın Fisher'in ki-kare testi kullanılarak incelenmiştir (tablo 10).

**Tablo 10.** Sinerji ve/veya aditif etkileşimlerinden en az birisinin varlığı baz alınarak irdelenen antibiyotik kombinasyonları\*\*

<b>Sinerjik ve/veya aditif saptanan</b>	<b>TGC/LEV</b>	<b>SAM/NET</b>	<b>SAM/LEV</b>	<b>SCF/NET</b>	<b>SCF/LEV</b>
<b>TGC/NET</b>	<b>p:0.040*</b>	p:1.000	p:1.000	p:1.000	p:0.597
<b>TGC/LEV</b>		p:0.688	p:0.397	p:0.411	p:0.205
<b>SAM/NET</b>			p:0.111	<b>p:0.000*</b>	p:1.000
<b>SAM/LEV</b>				p:0.226	p:0.378
<b>SCF/NET</b>					p:1.000

**TGC-NET:** tigesiklin-netilmisin, **TGC-LEV:** tigesiklin-levofloksasin, **SAM-NET:** ampisilin/sulbaktam-netilmisin, **SAM-LEV:** ampisilin/sulbaktam-levofloksasin, **SCF-NET:** sefoperazon/sulbaktam-netilmisin, **SCF-LEV:** sefoperazon/sulbaktam-levofloksasin, \*:p<0.05 olması durumunda karşılaştırma anlamlı kabul edilmiştir, \*\*: Fisher'in ki-kare testi

Tablo 10'da görüldüğü gibi tigesiklin-netilmisin (TGC-NET) ve tigesiklin-levofloksasin (TGC-LEV) karşılaştırıldığında; TGC-NET kombinasyonunda sinerjik ve/veya aditif etkileşimlerinden birisinin varlığının oranı, TGC-LEV kombinasyonuna göre yüksekti ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,04).

Ampisilin/sulbaktam-netilmisin (SAM-NET) ve sefoperazon/sulbaktam-netilmisin (SCF-NET) karşılaştırıldığında; SAM-NET kombinasyonunda sinerjik ve/veya aditif etkileşimlerinden birisinin varlığının oranı, SCF-NET kombinasyonuna göre yüksekti ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,04).

Karşılaştırılan diğer kombinasyonlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Düşük hastalık potansiyeli olan *Acinetobacter* cinsi bakteriler kendi içinde genomik türler olarak sınıflandırılır. Genomik türleri içerisinde en sık genomik tür II olan *A.baumannii* insanda hastalık yapar. *Acinetobacter*'ler sağlıklı erişkinlerin %25'inde deride kolonize olabildiğinden hastane personelinin ciltlerindeki kolonizasyon uzun süreli hastane enfeksiyonu salgınlarında tanımlanamayan rezervuar olarak hizmet edebilmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda kolonizasyonu ciddi enfeksiyonlar izleyebilmektedir (7,120).

Geçmiş yıllarla kıyaslandığında özellikle YBÜ'leri başta olmak üzere hastane enfeksiyonlarında izolasyon sıklığı artan mikroorganizmalar arasında *Acinetobacter*'ler ve bunların içerisinde de *A.baumannii* kökeni gelmektedir(4,6).

*A. baumannii*'nin biyofilm oluşturması; hastane ortamında ve aygıtların yüzeyinde uzun süre canlı kalabilmesine neden olabilmekte ve özellikle kateter kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir virülans faktörü olduğu belirtilmektedir. Biyofilm oluşturma özelliği aynı zamanda, bakteriyi bazı antimikrobiyal ajanlara karşı da korumaktadır (121). Biyofilm oluşturan bakterilerde sulbaktama karşı direncin daha yüksek olduğu, imipenem etkisinin değişmediği Vidal ve arkadaşları (122) tarafından vurgulanmıştır.

Bazı araştırmacılar direnç oranlarındaki artışı YBÜ'lerindeki uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olduğunu belirtmişlerdir (123). Ancak antibiyotik kullanımı ister uygun olsun, ister uygun olmasın sonuçta dirençli bakterilerin ortaya çıkması için bir baskı oluşturmaktadır (124). Antibiyotiklere duyarlılık ülkeler, merkezler, hatta hastanelerin bölümleri arasında farklılık göstermektedir. Farklı epidemiyolojik koşullar, antibiyotik kullanım paternleri ve antibiyotik kontrol politikaları, bu farklılıkların yansımaları olabileceği vurgulanmıştır (125).

*Acinetobacter*'ler artık ülkemizde YBÜ'lerinde en sık rastlanan Gram negatif enfeksiyon etkenleri arasında yer almakta ve bu izolatlar antibiyotiklere yüksek oranda dirençli saptanmaktadır (126). Ülkemizdeki imipenem direnci coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekte ve %8 ile %70 arasında değişmektedir (127).

Yaylı ve arkadaşlarının (128) 1998-2000 yılları arasındaki yatan hastalardan izole edilmiş olan 122 *Acinetobacter* suşunun antibiyotiklere duyarlılıklarının

araştırıldığı çalışmalarında, imipenem %91,8, siprofloksasin %52,4, amikasin %45,9 ve seftazidime %16,3 oranında duyarlılık saptamışlardır.

Çetin ve arkadaşlarının (129) hastanemizin 2005-2006 verilerini yansıtan 129 *A.baumannii* izolatu üzerinde yaptıkları çalışmada, tobramisine %94,6, netilmisine %86,8, imipeneme %66,7, amikasine %51,2, meropeneme %50,4 ve seftazidime %14,7 oranında duyarlılık saptamışlardır.

Hastanemizin 2008 verilerinin bir kısmını yansıtan çalışmamızda ise 25 *A.baumannii* izolatında, tobramisine %63, imipeneme %56, meropeneme %52 ve amikasine %24 oranında duyarlılık gözlenmiştir.

Hastanemize ait verilerin bulunduğu bu çalışmaların (128,129) sonuçları irdelendiğinde; önceki yıllara göre gerileyen imipenem duyarlılıklarının, iki yıl öncesine göre aynı kaldığı söylenebilir. Ancak çalışmamızda çoğul dirençli izolatların seçilmiş olması önceki verilerden farklıdır ve seçilmiş bu izolatlarda karbapenem duyarlılıklarının genelde daha yüksek olabileceğini ve bunun da alınan önlemlerle ilgili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

*A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan karbapenem ve sulbaktamda görülen ve artış gösteren direnç oranları hekimleri, yeni tedavi seçeneklerinin arayışına sevk etmektedir. Bu suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin kullanımı tekrar gündeme gelmiştir (130). Son yıllarda sadece kolistine duyarlı bulunan etkenler ile enfeksiyonlar ortaya çıkmakta ve kolistin kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (131). Ancak bu ilaçla klinik deneyimin sınırlı olması ve ciddi yan etkilerinin bulunması kullanımında sorunlar yaratmaktadır (125). Daha önemlisi kolistin için heterorezistan suşlar bildirilmiş ve burada daha kötüsü heterorezistan suşların tespitinin zorluğuna vurgu yapılmıştır (132,133).

Son çalışmalarda tigesiklinin bazı karbapenemaz yapan suşlara etkili olduğu ve polimiksinlere alternatif olabileceği vurgulanmaktadır (134). Çoğul dirençli *A.baumannii* pnömonilerinde tigesiklin ile alınan başarılı in vitro sonuçlar ve olgu sunumları bildirilmiş ve bu tür enfeksiyonlar için tigesiklinin yeni bir öneri olabileceği vurgulanmıştır (102,125).



Hoban ve arkadaşlarının (135) çalışmalarında dirençli 282 *A.baumannii* izolatının 10'unda yedi farklı antibiyotiğe direnç olduğu ve bu suşların MİK aralıklarının 0.12-8 µg/ml arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Çoğul antibiyotik direnci olan *A.baumannii* bakterileriyle yapılan diğer çalışmada da bu bakterilerin %3 ile %5'inde tigesikline ait MİK değerleri 8 µg/ml olarak bildirilmiştir (136). Çalışmamızdaki *A.baumannii* izolatlarının tigesikline ait MİK aralıkları 0.25-8 (µg/ml) arasında saptanmıştır ve bu çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Akçam ve arkadaşları (119), hastanemizin 2000 ile 2004 yılları arasında izole edilen 94 *A.baumannii* izolatında, E-test yöntemi ile tigesiklin duyarlılığını araştırmışlardır. Çalışmalarında tigesiklin MİK aralıklarını 0.023 ile 0.19 (µg/ml) arasında gözlemişlerdir. Aynı ortamlarda alınan veriler olmasına rağmen, çalışmamızdaki sayısal MİK aralıklarının 0.25-8 (µg/ml) arasında gözlemlenmesinin nedenini; bu çalışmadaki izolatların 2008 yılının verilerini yansıtmaması ve bu dönemde çoğul dirençli *A.baumannii* barındıran enfeksiyonların tedavisinde tigesiklin antibiyotiğini kullanmamızdan kaynaklanıyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Ciddi hastane enfeksiyonlarında hastanede uygun empirik tedavi hastanın sağ kalımını etkilemektedir (137). Bu hastalarda, etken mikroorganizma ve duyarlı olduğu antibiyotik belirlenmeden önce mevcut enfeksiyon bölgesine yönelik uygun empirik tedaviyi seçmek, ilaca ve hastaya ait spesifik faktörleri göz önüne alarak, tedaviye başlanma zorunluluğu günümüzün en zor tıbbi sorunlarından bir tanesidir (138). Ciddi *A.baumannii* enfeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize çalışmalar yoktur. Sağaltım başarısının artırılması ve direnç gelişiminin önlenmesi veya azaltılması ile birlikte, ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle çok önemli kanıtlar bulunmasa da kombine antibiyotik kullanımı önerilmektedir (139,140). Bu nedenle in vitro sinerji testlerinin yol gösterici olabileceği bir çok çalışmada vurgulanmıştır (141).

Margues ve arkadaşlarının (140), en az iki aminoglikozid ve iki geniş spektrumlu penisiline dirençli 14 *A.baumannii* izolatının yer aldığı çalışmalarında ampisilin/sulbaktam-amikasin kombinasyonunda %21,4 (3/14) sinerjik etkileşim gözlemişlerdir.

Dizbay ve arkadaşları (142) ventilatör ilişkili pnömoni etkeni çoğul ilaca dirençli 25 *A.baumannii* izolatında in vitro ortamda, sefoperazon-sulbaktam ile

netilmisinin de yer aldığı çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının birbirleriyle etkileşimlerini E-test yöntemiyle incelemişlerdir. FİK indeksine göre suşların hiçbirinde sinerjik veya antagonistik etki gözlemlenmemiş, sekiz suшта (%32) aditif, 17 suшта (%68) etkisiz etkileşim saptamışlardır.

Şener ve arkadaşlarının (143), çoğul dirençli 12 *Acinetobacter* kökeninde çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkinliklerini dama tahtası yöntemi ile araştırmışlardır. Ampisilin/sulbaktam-amikasin kombinasyonunda %25 (3/12) oranında sinerjik etkileşim saptamışlardır. Diğer denenen antibiyotik kombinasyonlarında %75 ile %91,6 oranında etkisiz etkileşim tespit etmişlerdir

Gazi ve arkadaşları (144) çoğul dirençli 20 *A.baumannii* suşlarında, çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkilerini araştırmışlardır. Ampisilin-sulbaktam ile netilmisin kombinasyonu ile %60 etkisiz, %30 aditif ve %10 oranında antagonistik etkileşim gösterilmiştir.

Haddad ve arkadaşları (141) 1999 ile 2003 yılları arasındaki New York metropolitan bölgesindeki 10 farklı hastadan izole edilen ve rutin tüm antibiyotiklere dirençli 10 *A.baumannii* izolatıyla yapılan çalışmada, E- test metodu ile değişik antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğini araştırmışlardır. On izolatin suş tiplendirilmesi PFGE kullanılarak yapılmıştır. E- test yöntemine göre 10 izolatin hepsi tek kullanılan antibiyotiklerin çoğuna dirençli saptanmıştır. Tüm izolatlar kolistine (COL) duyarlı bulunmuştur. PFGE analizi ile dört gruba ayrılmış olan 10 izolata karşı in vitro ortamda, İmipenem-amikasin (İMP-AK) ve imipenem-kolistin (İMP-COL) kombinasyonların birbirleri ile etkileşimleri araştırılmıştır. İlk grupta yer alan imipeneme dirençli dört izolatta İMP-AK ve İMP-COL kombinasyonunda sinerjik etkileşim tespit etmişlerdir. İkinci grupta (üç izolat) bulunan imipeneme dirençli bir suшта İMP-COL kombinasyonunda sinerjik etkileşim tespit edilmiştir. Hiçbir kombinasyonda antagonistik etki saptamayan araştırmacılar, imipeneme dirençli suşların yarısında imipenem-kolistin kombinasyonu ile sinerjik etki saptamışlardır. Bu kadar az bir izolatla %50 oranında sinerjik etkileşim saptamalarını anlamlı bulmuşlardır. Bu anlamlığı başka bir çalışmaya (145) atıfta bulunarak, New York bölgesinde sadece iki klon çoğul dirençli *Acinetobacter* suşlarının oluşumunun %80'inden sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir.

Bu çalışmada denen antibiyotik kombinasyonlarında %43,33 (65/150) etkisiz, %28,6 (43/150) aditif, %20 (30/150) antagonistik ve %8 (12/150) sinerjik etkileşim saptanmıştır (Tablo9). Etkisiz ve aditif etkileşim en çok elde edilen sonuçlar olmuştur. Etkisiz etkileşim en fazla %64 oranı ile tigesiklin-netilmisin kombinasyonunun da, aditif etki ise en çok %40 oranı ile sefoperazon/sulbaktam-netilmisin kombinasyonu ile elde edilmiştir.

Ampisilin/sulbaktam-netilmisin ve sefoperazon / sulbaktam - netilmisin kombinasyonlarında sırasıyla %16 ve %12 oranında sinerjik etkileşim gözlenmiştir. Levofloksasinin bulunduğu kombinasyonlarda antagonistik etkileşim sık saptanmış olup sırasıyla %36 ampisilin/sulbaktam-levofloksasin, %28 sefoperazon/sulbaktam - levofloksasin ve %16 oranı ile tigesiklin-levofloksasin kombinasyonunda gözlemlenmiştir.

FİK indeksini kullanarak çeşitli antibiyotik kombinasyonlarında etkileşimin incelendiği çalışmalarda en fazla göze çarpan etkisiz etkileşim olmuştur. Çalışmamızda %43.33 (65/150) oranında gözlemlediğimiz etkisiz etkileşim bu çalışmalarla uyum göstermektedir.

Çalışmamızda ampisilin/sulbaktam-netilmisin kombinasyonu ile %16 oranında sinerjik etkileşim gözlemlenmiştir. Bu oran Margues ve arkadaşlarının (140) çalışmalarında %21.4 (3/14), Gazi ve arkadaşlarının (144) çalışmalarında ise hiç gözlemlenmemiştir.

Dizbay ve arkadaşlarının (142) E-test yöntemiyle in vitro ortamda FİK indeksine göre, sefoperazon-sulbaktam ile netilmisin kombinasyonu ile suşların hiçbirinde sinerjik veya antagonistik etki gözlenmemiş, sekiz suşta (%32) aditif, 17 suşta (%68) etkisiz etkileşim saptamışlardır. Çalışmamızda FİK indeksine göre iki antibiyotiğin kombinasyonu ile %44 etkisiz, %36 aditif, %12 sinerjik ve %8 antagonistik etkileşim şeklinde gözlemlenmiştir. Dizbay ve arkadaşları (142) FİK indeksini,  $\Sigma$  FİK  $>1 \leq 4$  arasında etkisiz değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda ise  $\Sigma$  FİK  $>1 - <2$  etkisiz,  $\Sigma$  FİK  $\geq 2$  ise antagonist etki olarak değerlendirildiğinden çalışmalar arasındaki FİK indeksi aralıklarının kullanım farklılığından dolayı antagonistik etkileşim %8 oranında görülmüş olabilir.

Çalışmamızda en fazla sinerjik etkileşim ampisilin/sulbaktam ile netilmisin arasında saptanmıştır. *A.baumannii* izolatlarında suş tiplendirilmesinin yapılmaması, biyofilm oluşturma özellikleri ve baskın klonların araştırılmamış olması sinerjik etki saptanan kombinasyonların merkezimizdeki çoğul dirençli bakterilerin ne kadarını kapsadığını söylemek şu an için mümkün görülmemektedir.

Çoğul dirençli *A.baumannii* suşları dünya çapında endemik olacak şekilde artmaya devam ederken, birçok araştırmacı tarafından in vitro ortamda antibiyotik kombinasyonları arasındaki sinerjik etkileşimi araştırmaktadırlar. Ancak yapılan çalışmalarda (15,140,141) bu bakteriye karşı olan antimikrobiyal kombinasyonların etkinliğinde değişik sonuçlar alınmaktadır. Neden olarak da suşların ve ait oldukları klonların tanımlanmaması, seçilen suşların özellikleri, üreticilerin önerilerine uyuşmayan şekilde düzensiz metodolojinin uygulanması veya sinerji tespit etmede kullanılan yöntemlere bağlanmaktadır (141). E- test metodu diğer sinerji testlerine göre daha az emek harcanan ancak dama tahtası metodu ile yüksek korelasyon gösteren bir metottur. Mano ve arkadaşlarının (146) yaptığı çalışmada 131 *Burkholderia cepacia* izolatında değişik antimikrobisyonların kombinasyonu bu iki metot ile karşılaştırılmıştır. E- test ve dama tahtası yöntemleri arasında %90 oranında görüş birliği olduğu vurgulanmıştır. E-test metodunda üreticinin önerilerine uyuşmayan şekilde düzensiz bir metodolojinin uygulanması aradaki farkı büyütebileceğini Bonapace ve arkadaşları (147) çalışmalarında vurgulamışlardır.

Bu çalışmada sinerjik ve/veya aditif etkileşimlerinden en az birisinin varlığı baz alındığında, tigesiklin-netilmisin kombinasyonunun tigesiklin-levofloksasin kombinasyonuna göre ve ampisilin/sulbaktam-netilmisin kombinasyonunun sefoperazon/sulbaktam-netilmisin kombinasyonundan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olması, her iki kombinasyonun, hastanemizde çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanabileceğini düşündürmüştür.

Levofloksasinin bulunduğu kombinasyonlarda antagonistik etkileşimin fazla saptanmış olması hastanemizde gelişen çoğul dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde bu sonuçların göz önünde bulundurulmasının hastalara en uygun tedavi verme açısından yararlı olacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada tigesiklin ile netilmisin veya levofloksasin kombinasyonunun klinik olarak kullanılmaması ve tek bir coğrafi bölgeden alınan ve yalnızca 25 çoğul dirençli *A.baumannii* klinik izolatın kullanılmış olması nedeniyle sınırlı bir çalışmadır bu nedenle sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.

*A.baumannii* suşlarına bağlı enfeksiyonların uygun tedavisi için daha fazla suşla ve farklı antibiyotik kombinasyonları ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada olduğu gibi tüm in vitro çalışmaların in vivo ortamı yansıtmadığı bilinmekle beraber, kombinasyonda sağlanacak etkinin suşa özel olması nedeniyle kombinasyon uygulanacak her hastada imkanlar dahilinde etkinin in vitro araştırılarak değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Sonuç olarak çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarında tedavi açısından ciddi problemlerle karşı karşıya bulunmaktayız. Klinik kullanıma giren veya girme umutları olan antibiyotiklerin son yıllarda oldukça azalması, yakın bir gelecekte uygun ve etkili bir tedavisi olmayabilecek olan bu çoğul antibiyotiğe dirençli izolatlar nedeniyle antibiyotik kullanım stratejilerinin ve enfeksiyon kontrolünün ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (148).

Çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunun kontrolüne ilişkin başlıca amaçlar, bir hastane veya uzun süreli bakım merkezindeki varlığını kabul etmek, agresif şekilde yayılmasını kontrol etmek ve endemik suşların oluşmasını önlemektir. Kontrol en çok ortak bir kaynak tanımlanıp ortadan kaldırıldığında başarılı olacaktır. Çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter*, dezenfektanlara ve antiseptiklere büyük ölçüde duyarlı olmuştur; dezenfektan hatasına ilişkin ara sıra verilen raporların, aslında dezenfektan direncinden çok personelin temizlik kurallarına uyma konusundaki hatasını ortaya koyma olasılığı yüksektir (1). Genel çevrenin sert şekilde temizlenmesi diğer bir en yaygın salgın müdahalesi olmuştur (16). Bu durum, *Acinetobacter*'in ıslak veya kuru yüzeylerde haftalarca sağ kalma yeteneğinin, nozokomiyal bulaşmayı kolaylaştırdığı konusundaki endişeyi yansıtmaktadır (1).

Ortak kaynakların ya da çevresel haznelerin tanımlanmaması durumunda kontrol, kolonize ve enfekte hastalar için etkin gözetim ve temas izolasyonu, vasküler ve endotrakeal tüplerin aseptik bakımı ve genelde uygulanması en zor önlem olan sağlık çalışanlarının el hijyeninde iyileştirmelere dayanmaktadır (1).

Birkaç raporda, salgın kontrolünün, florokinolonlar veya karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha az reçete edilmesine dayandığını ortaya konmaktadır (16). Antibiyotik maruziyeti genelde bir salgına yönelik risk faktörü oluşturduğundan, bu bulgular mantıklıdır. Bununla birlikte, birden çok müdahalenin kullanılması, bu çalışmaların yorumlanmasını karmaşık bir hale getirmektedir (1)

Çoğul ilaç direncinin artan sıklıkta görülmesi, tedavi başarısızlıklarının önlenmesi için uygun antibiyotik tedavi seçimi kritik derecede önem taşımaktadır. Hastanede hastalar ile sağlık bakım sistemi arasındaki temasın derecesi, önceki antibiyotik tedavisi ve hasta özelliklerinin değerlendirilmesi sonucunda bireye özgü, bakterinin doğrulandığı veya bu bakteriden kuşkulanan hastalarda tedavi kararını vermek daha doğru olacağı tüm camiamızca savunulmaktadır.

Bu nedenle tüm hekimlerin, donanımlı enfeksiyon hastalıkları uzmanlarıyla işbirliği içerisinde kendi klinik ortamlarında dirençli organizmaların çeşitliliği, prevalansı, mikrobiyal özellikleri ve uygun tedavisi konusunda bilinçli olmaları önem taşımaktadır. Dirençli organizmaların hastane ortamından topluma yayılmasıyla birlikte mevcut hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı enfeksiyon tanımlarını ortadan kaldırmaya doğru götürmektedir. Çoğul ilaç direncinin daha fazla görülmesi hekimleri, karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanmaya sevk etmekte ve beraberinde yeni sorunlarla karşı karşıya bırakmaktadır.

Hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli kaynağını, birçok hastanenin sağlıklı koşulları sağlayamaması oluşturmaktadır. Hastalık kontrol ve önleme merkezi'nin enfeksiyon kontrol uygulamalarını geliştirmek için izlenebilecek önerilerinin uygulanmasıyla nozokomiyal enfeksiyonların en az üçte birinin önlenilebileceği bildirilmiştir. Başta yoğun bakım ünitelerinde görev alanlar olmak üzere, tüm hastane personeline gerekli enfeksiyon kontrol eğitiminin verilmesi; hastalar arası, personel-hasta arası, ekipman-hasta-personel arası teması ve üniteler arası bakteri trafiğini azaltmasında katkı sağlayacağı tartışmasız kabul görmektedir. Yoğun iş gücü, emek ve maliyet gerektirse de kapsamlı sürveyans çalışmalarının yapılması ve verilerin doğru yorumlanıp, önerilerle birlikte hastane çalışanlarına düzenli olarak geri bildirilmesi bu kişilerin davranışları üzerinde etkili (bilgi, değer, önemli görev bilinci =ikna) olacağı aşıkardır.

## ÖZET

### ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARININ ÇOĞUL İLACA DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARINA İN VİTRO ETKİLERİ

*Acinetobacter* Gram negatif, nonfermentatif düşük hastalık potansiyeli olan bir mikroorganizmadır. Kendi içinde genomik türler olarak sınıflandırılır. *Acinetobacter* genomik türleri içerisinde en sık genomik tür II (*A.baumannii*) insanda hastalık yapar *A.baumannii* hastane ortamında bulunabilen ve hastane enfeksiyonlarına neden olan bir bakteridir. *Acinetobacter* artık ülkemizde yoğun bakım servislerinde en sık rastlanan Gram negatif enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır ve maalesef bu izolatlar antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olarak bulunmaktadır. *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam direncinin temel sebebi OXA-türü beta-laktamazlardır. *Acinetobacter* enfeksiyonunun en yaygın klinik görünümü arasında ventilatörle ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonları yer alır. Ciddi *A.baumannii* enfeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize çalışmalar yoktur ve ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi önerilmektedir.

Günümüzde çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarını tedavi edebilecek tek başına kullanılan antibiyotiklerin eksikliğinden dolayı E-test metodunu kullanarak değişik antibiyotiklerin etkinliğini araştırdık.

Çalışmaya Aralık 2007-Temmuz 2008 tarihlerinde hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 25 *A.baumannii* bakteri izolatu alındı. Tüm izolatlar standart mikrobiyolojik yöntemlerle tiplendirildi. Bakteriler çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. MİK değerleri E-test yöntemi ile Muller-Hinton agar kullanılarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılık sınırları CLSI kriterlerine göre okundu. Kontrol suş olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 ve *E.coli* ATCC 25922 kullanıldı.

Tigesiklin-netilmisin (TGC-NET), tigesiklin-levofloksasin (TGC-LEV), ampisilin/ sulbaktam-netilmisin (SAM-NET), ampisilin / sulbaktam - levofloksasin (SAM-LEV), sefoperazon/sulbaktam-netilmisin (SCF-NET) ve sefoperazon/sulbaktam-levofloksasin (SCF-LEV) kombinasyonlarının in vitro sinerjik etkinliği E-test yöntemi ile araştırılmıştır. Kullanılan altı kombinasyon için hesaplanan 150 FİK indeks değerine göre %43,3 (65/150) etkisiz, %28.6 (43/150) aditif, %20 (30/150) antagonist ve %20 (12/150) sinerjik etkileşim sonucu saptanmıştır. SAM-NET kombinasyonu ile %16,

SCF-NET kombinasyonu ile %8 sinerjik etki gösterilmiştir. Kombinasyonlarda tespit edilen aditif ve/veya sinerjik etkileşimlerin birisinin varlığı baz alınarak kombinasyonlar birbirleriyle karşılaştırıldı. Buna göre TGC-NET kombinasyonu TGC-LEV kombinasyonuna göre ve SAM-NET kombinasyonu SCF-NET kombinasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. *A.baumannii* ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde TGC-NET ve SAM-NET kombinasyonları iyi bir alternatif olabilir.

Bizim çalışmamızda TGC-NET kombinasyonun klinik olarak kullanılmaması ve tek bir coğrafik bölgeden alınan ve yalnızca çoğul ilaca dirençli 25 *A.baumannii* suşunun kullanılmış olması nedeniyle sınırlı bir çalışmadır. Bu nedenle sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.

Sonuç olarak; çoğul direncin ortaya çıktığı ve yeni antibiyotiklerin azaldığı bir dönemde, antibiyotik kullanım stratejileri ve enfeksiyon kontrolü büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik kombinasyonları, E-test yöntemi



## SUMMARY

### IN VITRO ACTIVITIES OF VARIOUS ANTIBIOTIC COMBINATIONS ON MULTIRESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS

*Acinetobacter* are non-fermentative, Gram negative, low virulence microorganisms. Members of this genus are classified under genomic species. Among *Acinetobacter* isolates “genomic species II” (*A.baumannii*) is the most frequent cause of infections in patients. *A.baumannii* is an important nosocomial pathogen, usually on various surfaces in the hospital environment. *Acinetobacter* are now among the top pathogens in Turkish intensive care units and moreover they are highly resistant to antibiotics. Main cause of beta-lactam resistance among *Acinetobacter* spp is OXA-type beta-lactamases. The most frequent clinical manifestations of *Acinetobacter* infection are ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections. There is no randomized studies which suggest monotherapy for severe *A.baumannii* infections and combination treatment was recommended due to high morbidity and mortality.

In view of the current lack of single antimicrobial agents available to treat infections due to certain strains of multidrug-resistant (MDR) *A.baumannii*, the efficacy of various antibiotic combinations was evaluated using the E-test method.

Twenty five MDR *A.baumannii* bacteria recovered from clinical isolates between December 2007 to July 2008 were studied. All isolates were identified by Standard methods and kept frozen at -80°C until use. Minimal inhibitory concentrations (MIC) were determined by E-test method on Muller-Hinton agar and results were interpreted according to the recommendations of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Control strains were *P.aeruginosa* ATCC 27853 ve *E.coli* ATCC 25922.

This study was performed to investigate the in vitro effect of various antibiotic combinations on twenty five multiresistant nosocomial *A.baumannii* strains. The in vitro activity of tigecycline/netilmicin (TGC-NET), tigecycline/levofloxacin (TGC-LEV), ampicillin/sulbactam-netilmicin (SAM-NET), ampicillin/sulbactam-levofloxacin (SAM-LEV), cefoperazone/sulbactam-netilmicin (SCF-NET) ve cefoperazone / sulbactam-levofloxacin (SCF-LEV) combination were studied by the E-test method. For the tested six antibiotic combinations 150 fractional inhibitory concentration (FIC) index were calculated. Indifference, additive, antagonist, and synergistic effects were

found as in order to %43,3 (65/150), %28.6 (43/150), %20 (30/150) and %20 (12/150), respectively. SAM-NET and SCF-NET combinations were found synergistic against %16 and %8 of the twenty five tested strains, respectively. The combinations compared with each other by the presence of the additive or synergetic interactions which established at the combinations. Thus, with reference to that the combination of TGC-NET and SAM- NET was statistically significant when compared in order to with the combination of TGC-LEV and SCF - NET. Tigecycline/netilmicin and ampicillin/sulbactam-netilmicin could become therapeutic options for treating infections due to *A.baumannii*.

As a result antibiotic stewardship and infection control is very important in the are of multidrug-resistance and lack of development new antimicrobial agents.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, antibiotic combinations, E-test method

## KAYNAKLAR

1. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. N Engl J Med 2008;358 (12):1271-1281
2. Schreckenberge PC, Von Graevenitz A. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM press 2003;749-779
3. Bahar İH, Esen N. *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008; 2195-2201
4. Bergogone-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996;(2):48-165
5. Bartual SG, Seifert H, Hippler C, Luzon MA, Wisplinghoff H, Rodriguez-Valera F. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol 2005; 43 (9):4382-4390
6. Towner KJ. *Acinetobacter*. In: Collier L, Balows A, Tenover FC, eds. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9 th ed. London:1998;1229-1239
7. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;2:2632-2636
8. Weaver R, Actis LA. Identification of *Acinetobacter* species. J Clin Microbiol 1994;32 (7): 1833-1838
9. Jawad A, Hawkey PM, Heritage J, Snelling AM. Description of Leeds *Acinetobacter* medium, a new selective and differential medium for isolation of clinically important *Acinetobacter* spp. and comparison with Herellea agar and Holton's agar. J Clin Microbiol 1994;32(10):2353-2358
10. Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. Lett Appl Microbiol. 2005;41(5):375-378
11. Goel VK, Kapil A. Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. BMC Microbiol. 2001;1:16-23
12. Vahapoglu H, Coskuncan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksal I. Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type) producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. J Med Microbiol 2001;50:642-645

13. 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(1):39–45
14. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilatör-associated pneumonia: epidemical and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005;31(5):649-655
15. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000;31:101-106
16. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;4:284-295
17. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2941-2945
18. Naas T, Coignard B, Carbonne A, et al. VEB-1 extended-spectrum beta-lactamase producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1214-1222
19. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections:1987-1996. *Clin Infect Dis* 1999;29:1133-1137
20. Smith PW. Seasonal incidence of *Acinetobacter* infection. *J Infect Dis* 1979;140:275-276
21. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol* 2002;40:685-686
22. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2001;120:1072-1077
23. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006;129:102-109
24. Tong MJ. Septic complications of war wounds. *JAMA* 1972;219:1044-1047
25. Murray CK, Yun HC, Griffith ME, Hospenthal DR, Tong MJ. *Acinetobacter* infection: what was the true impact during the Vietnam conflict? *Clin Infect Dis* 2006;43:383-384

26. Hujler KM, Hujler AM, Hulten EA, et al. 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
27. Griffith ME, Lazzarus DR, Mann PB, Boger JA, Hospenthal DR, Murray CK. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:720-722
28. Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis* 2007;44:1577-1584
29. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, et al. 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
30. Oncül O, Keskin O, Acar HV, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect* 2002;51:47-51
31. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:340-349
32. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996;22:1026-1032
33. 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
34. Lee NY, Lee HC, Ko NY, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:713-719
35. Dizbay M, Altunçekiç A, Kanat Özcan D, et al. Anestezi-Reanimasyon ve Nöroloji Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nozokomiyal İnfeksiyonlar: İki Yılın Değerlendirilmesi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2007;4:252-257
36. Sunenshine RA, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multidrug –resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007;13:97-103
37. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003;31:2478-2482

38. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dünder İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. *Flora* 1999;4:170-176
39. Gantz NM, Tkatch LS. Nosocomial central nervous system infections. In: Mayhall CG, eds. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2 th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999:301-322
40. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal Patojen Olarak *Acinetobacter*'lerin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Hastane İnfeksiyon Dergisi* 1998;2:2:88-93
41. Valdez JM, Asperilla MO, Smego RA. *Acinetobacter* peritonitis inpatients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *South Med J* 1991;84:607-610
42. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (1 2): 49-56
43. Tatman-Otkun M, Gürcan Ş, Özer B, Türe M. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişimi. *Ankem* 2003;17:1-6
44. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7 th ed. Washington: ASM press 2002:749-775
45. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:750-753
46. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev* 1995;8:557-584
47. Thomson MJ, Bonomo AR. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria:  $\beta$ -lactams in peril. *Curr Opin Microbiol* 2005;8:518-524
48. Bonomo AR, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006;43:49-56
49. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran 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
50. Hujer KM, Hamza NS, Hujer AM, Perez F, Helfand MS, Bethel CR, et al. Identification of a new variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7 beta-lactamase: characterizing a new family of Class C enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2941-2948

51. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, Coskuncan F, Yaman A, Kaygusuz A. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-69
52. Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol* 2003;41:3542-3547
53. Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Yong D, Woo GJ. Investigation of a nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing PER-1 extended spectrum beta-lactamase in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005;59:242-48
54. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y. VIM and IMP-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis* 2003;9:868-871
55. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-325
56. Poirel R, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:826-836
57. Peleg AY, Adams J, Peterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2065-2069
58. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380-391
59. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet* 2006;2(1):7
60. Schmidt H, Hensel M. Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:14-56
61. Peterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2):43-48
62. Akalın H. Nozokomiyal Pnömoni-II: Tedavisi ve Önleme. *Hastane İnfeksi Derg* 2004;8:215-224
63. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 1997;46:721-726
64. Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-1011

65. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 2003;36:1268-1274
66. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006;10 (1):27
67. Owen RL, Li J, Nation RL, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2007;59:473-477
68. Villers D, Espaze E, Coste-burel M, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Infections: Microbiological and clinical epidemiology. Ann Intern Med 1998;129:182-189
69. Levin AS, Levy CE, Manrique AEI, Medeiros EAS, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents 2003; 21:58-62
70. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Infect 2006;53:274-278
71. Rybak MJ, McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections: Guidelines for the clinician. Drugs 1996;52:390-405
72. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter* spp. In: Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou L, Towner KJ, eds. *Acinetobacter*-Microbiology, Epidemiology, Infection, Management. CRC press 1996:117-32
73. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, Croce MA, Fabian TC. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2003;29:2072-2076
74. Akalın H. Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler. İn. Doğanay M, Ünal S. Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilim TıpYayınevi 2003:269–289
75. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. Clin Microbiol Infect 2002;8:144-153
76. Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In-vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998;41:494-495
77. Saballs M, Pujol M, Tubau F, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. J Antimicrob Chemother 2006;58:697-700



78. Tygacil Product Insert. Philedelphia (PA): Wyeth Pharmaceuticals Inc 2005
79. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. J Antimicrob Chemother 2007;59:128-131
80. Töreci K. Antibakteriyel Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;15-37
81. Gür D. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;39-52
82. Akova M. Sulbaktam-Sefoperazon: In Vitro Çalışmalar ve Klinik Kullanımında Yeni Veriler. Flora 2006;11(Ek 2)
83. Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. Ann Med 2007;39:162-176
84. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermantative gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998;1:38-45
85. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-1233
86. Bush K. Characterization of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989; 259-263
87. 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
88. Leblebicioğlu H. Polimikrobiyal İnfeksiyonlarda Tedavi ve Ampisilin-sulbaktam Kullanımı. Flora 2004;9(Ek 2)
89. Çakır N. Gram negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları (sefalosporinler). Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Usluer G, eds. Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004;410-428
90. Fass RJ, Gregory WW, Dzamoto 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 non-fermenters. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2256-2259
91. Reitberg DP, Marble DA, Schultz RW, et al. 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

92. Öztürk R. Penisilinler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi 2008;253-269
93. Çakır N. Gram negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları (antipsödomonal penisilinler). Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Usluer G, eds. Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004;399-408
94. Leblebicioğlu H. Parenteral Sefalosporinler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;285-298
95. Aygün G, Dikmen Y, Mete B, Utku T, Murtezaoğlu A, Demirkıran O. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olarak belirlenen *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin antibiotik duyarlılığı. Ankem Derg 2002;16:85-8
96. Çakır N. Karbapenemler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;307-321
97. Usluer G, Ünal S. İmipenem. Flora 2004;9(Ek7):3-16
98. Willke A. Aminoglikozidler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008; 365-375
99. Looveren MV, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Microbiol Infect 2004;10:684-704
100. Vila J, Marcos A, Marco F, Abdalla S, Vergara Y, Reig R. In vitro antimicrobial production of beta-lactamases, aminoglycoside - modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:138-141
101. Gür D. Gram negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere direnç ve aminoglikozidleri deęiřtirici enzimler. Ankem Derg 1996;10:247-251
102. Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005;56(3): 470-80
103. Parlak M. Tetrasiklinler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;441-460
104. Çalık N, Akova M. Tigesiklin. Ankem Derg 2007;21(Ek 2):29-33
105. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Potency and spectrum of tigecycline tested against an international collection of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections (2000-2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):195-201
106. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005;56(4):611-4

107. Arda B, Ulusoy S. Kinolonlar. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;497-512
108. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. J Antimicrob Chemother 2003;51:1109-1117
109. 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;39:757-62
110. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiol Mol Biol Rev 1997;61:377-392
111. Hurst M, Lamb HM, Scott LJ, Figgitt DP. Levofloksasin. Drugs 2002;62(14):2127-2167
112. Zarakolu P, Ünal S. Levofloksasin. Flora 1999;4(Ek4)
113. Akalın H. Kolistin. Ankem Derg 2007;21(Ek 2):26-28
114. Falagas ME, Kasiakou SK: Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005;40(9):1333-1341
115. Akbulut A. Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;461-477
116. Yıldız O. Antibiyotiklerin Kombine Kullanımı. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;127-137
117. Lampiris HW, Maddix DS. Clinical use of Antimicrobial agents. In: Kanzug BG, eds. Basic and Clinical Pharmacology. 7 th ed. Simon and Schuster Company 1998;812-26
118. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Gür D, Bal Ç, eds. Başustaoğlu A, Gülay Z, Köksal İ, Özinel MA, Söyletir G, Sümerkan B. Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları. Onsekizinci Bilgi Eki. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2007: Tablo 2B-2 *Acinetobacter* spp. M2-A9 Disk Difüzyon s22-23 ve Tablo 2B-2 *Acinetobacter* spp. M7-MİK s106-107
119. Akçam FZ, Kaya O, Basoğlu N, Avsar K, Yaylı G. E-test minimum inhibitory concentrations for tigecycline against nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains. J Chemother 2007;19( 2):230-231

120. Roberts SA, Findlay R, Lang SDR. Investigation of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. J Hosp Infect 2001;48:228-232
121. Tomaras AP, Dorsey CW, Edelman RE, Actis LA. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. Microbiology 2003;149:3473-84
122. Vidal R, Dominguez M, Urrutia H et al. Effect of imipenem and sulbactam on sessile cells of *Acinetobacter baumannii* growing in biofilm. Microbios 1997;91:79-87
123. Enoch DA, Birkett CI, Ludlam HA. Non-Fermentative Gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2007;3:33-41
124. Fishmann N. Antimicrobial stewardship. Am J Med 2006;119:53-61
125. Saltoğlu N. *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları ve tedavisi. In. XIII. Türk Klimik Kongresi (14-18 Mart 2007 Antalya), Kongre Kitabı. İstanbul: 2007;20(özel sayı):204-207
126. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, et al: Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). J Hosp Infect 2007;65 (3):251-257
127. Gülay Z. Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası. Ankem Derg 2005;19(Ek2): 66-77
128. Yaylı G, Aksoy S. Hastane enfeksiyonlarından izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33:61-63
129. Çetin Sesli E, Kaya S, Tetik T, Arıdoğan Ciciođlu B. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Örneklere Göre Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Ankem Derg 2006;20:202-205
130. Vahapođlu H. *Acinetobacter* enfeksiyonları. Ankem Derg 2008;22:44-45
131. Aygün G. Yoğun bakım birimlerinde antibiyotik direnç problemi ve tedavide güncel durum: Nonfermentatifler. III. Ulusal Yoğun Bakım Enfeksiyonları Simpozyumu. Simpozyum Kitabı 2007;16-18
132. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH: Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. Antimicrob Agents Chemother 2008;52 (1):351-2
133. Akalın H. Çoklu ilaç direncinde tedavi yaklaşımı ve ilaç politikaları. Ankem Derg 2007;21 (Ek2):186-191

134. Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejiaz ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J: Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(11):4479-4481
135. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) Group. In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(3):173-179
136. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, James D, Stockdale MW, Spence RP, Towner KJ, Livermore DM, Woodford N. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother* 2002;49(3):479-487
137. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. (Outcomerea Study Group). Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1118-1126
138. Masterton R, Drusano G, Paterson DL, et al. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections. *J Hosp Infect* 2003;55:1-12
139. Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(6):502-506
140. Margues MB, Brookings ES, Moser SA, et al. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:881-885
141. Haddad FA, Horn KV, Carbonaro C, Rosenfeld MA, Wormser GP. Evaluation of antibiotic combinations against multidrug - resistant *Acinetobacterbaumannii* using the E-test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24: 577-579
142. Dizbay M, Çağlar Ö, Arman D. Ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında sefoperazon-sulbaktam ile netilmisin kombinasyonun in-vitro sinerjistik etkisi. *Ankem Derg* 2008;22:28-31
143. Şener AG, Türk M, Afşar İ, Türker M. Çoğul dirençli *Acinetobacter* kökenlerinde ampisilin/sulbaktam-siprofloksasin, ampisilin/sulbaktam- amikasin, imipenem-siprofloksasin, imipenem- amikasin kombinasyonlarının in vitro etkileşimlerinin araştırılması. *İnfeksi Derg* 2005;19(1):107-110
144. Gazi H, Tünger Ö, Vural Ş, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37 (1):11-14

145. Quale J, Bratu S, Landman D, Heddurshetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. Clin Infect Dis 2003;37:214–220
146. Manno G, Ugolotti E, Belli ML, Fenu ML, Romano L, Cruciani M. Use of the E test to assess synergy of antibiotic combinations against isolates of *Burkholderia cepacia-complex* from patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:28–34
147. Bonapace CR, White RL, Friedrich LV, Bosso JA. Evaluation of antibiotic synergy against *Acinetobacter baumannii*: a comparison with E-test, time-kill, and checkerboard methods. Diagn Microbiol Infect Dis 2000;38:43–50
148. Akalın H, Çoklu İlaç Direncinde Tedavi Yaklaşımı ve İlaç Politikaları. Ankem Derg 2007; 21(Ek2 ):186-191