

## ÇOKLU DİRENÇLİ PSEUDOMONAS AERUGINOSA KÖKENLERİNDE SİPROFLOKSASİN-AMİKASİN, SİPROFLOKSASİN-SEFEPİM, SEFTAZİDİM-AMİKASİN, SEFEPİM-AMİKASİN KOMBİNASYONLARININ İN-VİTRO SİNERJİSTİK ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aslı Gamze ŞENER<sup>1</sup>, Tuba ATAY<sup>2</sup>, Zeynep GÜLAY<sup>2</sup>, Metin TÜRKER<sup>1</sup>

### ÖZET

Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları özellikle yoğun bakım ünitelerinde sağaltım güclüğe neden olmaktadır. Bu çalışma çoklu dirençli *P.aeruginosa* kökenlerinde antibiyotik kombinasyonlarının in-vitro etkinliklerinin araştırılması amacıyla düzenlenmiştir. Çoklu dirençli 14 *P.aeruginosa* kökeninde siprofloxacin-amikasin (CIP-AK), siprofloxacin-sefepim (CIP-CEF), seftazidim-amikasin (CAZ-AK) ve sefepim-amikasin (CEF-AK) kombinasyonlarının in vitro sinerjistik etkinliği dama tahtası (checkerboard) yöntemi ile araştırılmıştır. En yüksek sinerji oranları CEF-AK (4/14) ve CEF-CIP (2/14) kombinasyonlarında saptanmıştır. İndiferan etkileşim CAZ-AK, CEF-CIP, CEF-AK ve CIP-AK kombinasyonlarında sırasıyla % 86, % 71, % 64 ve % 86 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak çoklu dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında kombinasyon sağaltımı yapılması ve sağaltım öncesi antibiyotik etkileşimlerinin belirlenmesi açısından in-vitro sinerji testlerinin yapılması önerilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** *P.aeruginosa*, antibiyotik kombinasyonları

### SUMMARY

*Investigation of in-vitro synergistic activities of ciprofloxacin-amikacin, ciprofloxacin-cefepime, ceftazidime-amikacin and ceferime-amikacin combinations in multiple resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains.*

*Pseudomonas aeruginosa* infections cause treatment failures especially in intensive care units because of multipl antibiotic resistance. This study was performed to investigate the in-vitro effect of antibiotic combinations on 14 multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. The in vitro synergy of ceftazidime-amikacin (CAZ-AK), cefepime-amikacin (CEF-AK), cefepime-ciprofloxacin (CEF-CIP) and ciprofloxacin-amikacin (CIP-AK) combinations were studied by the checkerboard technique in multiresistant strains. The highest rates of synergy were detected with CEF-AK (4/14) and with CEF-CIP (2/14) combinations. Indifference was found 86 %, 71 %, 64 %, 86 % of CAZ-AK, CEF-CIP, CEF-AK and CIP-AK combinations respectively. In conclusion, combination therapy should be applied and in vitro synergy tests should be performed before starting therapies in multiresistant *P. aeruginosa* infections.

**Key words:** *P.aeruginosa*, antibiotic combinations

### GİRİŞ

*Pseudomonas aeruginosa* nozokomiyal infeksiyonlara neden olan Gram negatif nonfermentatif çomakların insan infeksiyonlarında en sık saptanan üyesidir (19). Ayrıca 500 yaştan büyük eğitim hastanelerinde özellikle solunum yolu örneklerinden en sık soyutlanan nonfermentatif Gram negatif bakteri olduğu bildirilmiştir (11). *Pseudomonas* infeksi-

yonları sağaltım başarısızlıkları nedeniyle de önem taşımaktadır. Sağaltım başarısızlığının birinci nedeninin, özellikle yoğun bakım ünitelerinde dirençli kökenlerin ortaya çıkış ile hastanede kalış süresinin uzaması (ve sonuça mortalitede artış) olduğu bildirilmiştir (20). İkinci neden ise bakterinin yapısal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. *P.aeruginosa*'nın dış

1- İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, 2- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

membranının antibiyotiklere ve diğer moleküllere geçirgenliğinin diğer bakterilere oranla az olması bunun yanı sıra antibiyotikleri dışarı atan efluks pompalarının varlığı, bakterin intrensek direnç özelliğine katkıda bulunmaktadır (8). Bu yüzden *P.aeruginosa* infeksiyonlarının sağaltımında kullanılan antibiyotik seçenekleri kısıtlıdır. Araştırmalarda monoterapi ile başarı oranlarının düşük olması nedeniyle, özellikle dirençli kökenlerin ortaya çıkışının önlenmesi açısından

kombine antibiyotik kullanımı önerilmiştir (16). Yoğun bakım hastalarında dirençli mikroorganizmaların daha sık infeksiyon etkeni olarak görülmesi, bu hasta gruplarında antibiyotik kombinasyonların kullanımının önemini artırmıştır. Bu nedenle çalışmamızda çoklu dirençli *P.aeruginosa* kökenlerinde çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının etkinliği dama tahtası yöntemiyle araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Izolatlar:** Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında, yoğun bakım hastalarının solunum yolu, kan ve idrar örneklerinden izole edilen 14 *P.aeruginosa* kökeni alınmıştır. Bu izolatların tümünde amikasin, siprofloksasin, seftazidim, tazobaktam-piperasillin, sefepim ve imipeneme direnç saptanmıştır. Kalite kontrol kökeni olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 ile çalışılmıştır.

**Antimikroiyal ajanlar:** Siprofloksasin (CIP) (Bayer), amikasin (AK) (Fako-Abfar), sefepim (CEF) (Bristol-Myers-Squibb) ve seftazidim (CAZ) (Glaxo-Wellcome) antibiyotiklerinin toz şekilleri kullanılmıştır.

**Mikrodilüsyon testi:** Antibiyotik duyarlılıklarını National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine göre katyon ekli Mueller-Hinton buyyonu (KAMHB) kullanılarak mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır (17). Bu yöntemle elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri sinerji testlerinde gerekli antibiyotik konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılmıştır.

**Sinerji testleri:** Sinerji varlığı CIP-AK, CIP-CEF, CAZ-AK ve CEF-AK kombinasyonları için araştırılmıştır. Her köken ve her antibiyotik kombinasyonu için, 96 çukurlu ve U tabanlı bir adet steril mikrodilüsyon plaqı kullanılmıştır. Antibiyotik kombinasyonlarının izolatlarda oluşturduğu etki dama tahtası (checkerboard) yöntemi ile incelenmiştir (15). Sinerji testlerinde her köken ve antibiyotik için mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenen MİK değerinin 2-3 kat üstünden, 4-8 kat altına kadar hazırlanan dilüsyonlar kullanılmıştır. Bu amaçla, CAZ ve CEF için 128 µg/ml'den 0.125 mg/ml'ye, CIP için 16 µg/ml'den 0.25 µg/ml'ye, AK için 64 µg/ml'den 1 µg/ml'ye kadar olan çift katlı dilüsyonlar hazırlanmıştır. Tablo 1'de örnek olarak CAZ ve AK için hazırlanan dama tahtası paneli gösterilmiştir.

İnokulum hazırlanması için 24 saatlik kültürden katyon

ekli Mueller-Hinton buyyona 3-5 koloni konarak 37°C'de 2-3 saat inkübe edilmiş ve 0.5 McFarland bulanıklığına getirilmiştir.

Her antibiyotik için ayrı ayrı tüplerde çift kat seri dilüsyonlar NCCLS önerilerine uyularak katyon ekli Mueller-Hinton buyyonu ile yapılmıştır (17). A<sub>1</sub> çukuru üreme kontrolü, H<sub>12</sub> çukuru ise besiyeri kontrolü olarak kullanıldığından antibiyotik eklenmemiştir. Kombinasyonda denenecek iki antibiyotikten ilki ilk yataş sira (A sırası), ikincisi için ise ilk dikey sira (1 nolu sütün) kullanılarak antibiyotiklerin MİK değerleri saptanmıştır. İlk antibiyotiğin iki katlı dilüsyonu mikrodilüsyon plaqının 2 no'lu sütününden başlayarak (ör; CAZ) 12. sütuna kadar dağıtılmıştır. İkinci antibiyotiğin çift katlı dilüsyonları (ör; AK) ise her bir dilüsyon bir satırın tümüne konulmak üzere mikrodilüsyon plaqının B ve H sıralarına aktarılmıştır. Daha sonra tüm kuyucuklara bakteri süspansiyonundan 10 µl konulmuştur. Plaklar 37°C'de 18 saat tutulduktan sonra üremeler görsel olarak değerlendirilmiş ve her kombinasyona ait fraksiyonel inhibitör konsantrasyonları aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanmıştır.

**Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) ve FİK indeksinin hesaplanması:** CAZ, AK, CIP ve CEF için MİK değerleri okunduktan sonra iki antibiyotiğin birlikte bulunduğu çukurlar üreme açısından değerlendirilmiştir. Her kombinasyon için her bir çukurdaki fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) ve FİK indeksi ( $\Sigma$  FİK) aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$FIK_A = MIK_A \text{ (kombinasyon)} / MIK_A \text{ (tek başına)}$$

$$FIK_B = MIK_B \text{ (kombinasyon)} / MIK_B \text{ (tek başına)}$$

$$\Sigma FIK = FIK_A + FIK_B$$

Sonuçlar  $\Sigma$  FIK  $\leq$  0.5 ise sinerjistik etki,  $0.5 < \Sigma$  FIK  $\leq$  4 ise etkisiz,  $\Sigma$  FIK  $>$  4 ise antagonistik etki olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 14 çoklu dirençli *P.aeruginosa* kökeni için 4 kombinasyon denenmiş ve 1078 çukurun FİK değeri

hesaplanmıştır. Tablo 2'de sinerji testi sonuçları görülmektedir.

Tablo 1. Seftazidim-amikasin mikrodilusyon panelinin şematik görünümü.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	ÜK	CAZ 0.125	CAZ 0.25	CAZ 0.5	CAZ 1	CAZ 2	CAZ 4	CAZ 8	CAZ 16	CAZ 32	CAZ 64	CAZ 128
B	AK 1	CAZ 0.125	CAZ 0.25	CAZ 0.5	CAZ 1	CAZ 2	CAZ 4	CAZ 8	CAZ 16	CAZ 32	CAZ 64	CAZ 128
	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1	AK 1
C	AK 2	CAZ 0.125	CAZ 0.25	CAZ 0.5	CAZ 1	CAZ 2	CAZ 4	CAZ 8	CAZ 16	CAZ 32	CAZ 64	CAZ 128
	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2	AK 2
D	AK 4	CAZ 0.125	CAZ 0.25	CAZ 0.5	AZ 1	CAZ 2	CAZ 4	CAZ 8	CAZ 16	CAZ 32	CAZ 64	CAZ 128
		AK 4	AK 4	AK 4	AK 4	AK 4	AK 4	AK 4	AK 4	AK 4	AK 4	AK 4
E	AK 8	CAZ 0.125	CAZ 0.25	CAZ 0.5	CAZ 1	CAZ 2	CAZ 4	CAZ 8	CAZ 16	CAZ 32	CAZ 64	CAZ 128
		AK 8	AK 8	AK 8	AK 8	AK 8	AK 8	AK 8	AK 8	AK 8	AK 8	AK 8
F	AK 16	CAZ 0.125	CAZ 0.25	CAZ 0.5	CAZ 1	CAZ 2	CAZ 4	CAZ 8	CAZ 16	CAZ 32	CAZ 64	CAZ 128
	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16	AK 16
G	AK 32	CAZ 0.125	CAZ 0.25	CAZ 0.5	CAZ 1	CAZ 2	CAZ 4	CAZ 8	CAZ 16	CAZ 32	CAZ 64	CAZ 128
	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32	AK 32
H	AK 64	CAZ 0.125	CAZ 0.25	CAZ 0.5	CAZ 1	CAZ 2	CAZ 4	CAZ 8	CAZ 16	CAZ 32	CAZ 64	SK
		AK 64	AK 64	AK 64	AK 64	AK 64	AK 64	AK 64	AK 64	AK 64	AK 64	

ÜK: Üreme kontrolü, SK: Sterilite kontrolü, AK: Amikasin, CAZ: Seftazidim, sayılar µg/ml olarak antibiyotik konsantrasyonu.

Tablo 2. Antibiyotik kombinasyonlarının oluşturduğu etki [n (%)].

Kombinasyon	Antagonizma	Etkisiz kategori	Sinerji
CAZ-AK	1 (% 7)	12 (% 86)	1 (% 7)
CEF-CIP	2 (% 14)	10 (% 71)	2 (% 14)
CEF-AK	1 (% 7)	9 (% 64)	4 (% 29)
CIP-AK	2 (% 14)	12 (% 86)	0

Kökenlerin FIK değerleri ve etkileşim sonuçları tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Antibiyotik kombinasyonlarının FIK değerleri ve etkileşimleri.

Köken	CAZ-AK		CEF-CIP		CEF-AK		CIP-AK	
	FIK	Sonuç	FIK	Sonuç	FIK	Sonuç	FIK	Sonuç
1	0.6	E	4<	A	4<	A	2	E
2	1.5	E	1	E	1	E	1.5	E
3	2	E	0.3>	S	0.3 >	S	2	E
4	4<	A	0.6	E	2.5	E	2	E
5	1.5	E	0.7	E	2	E	4<	A
6	1	E	0.6	E	0.7	E	3	E
7	1.5	E	0.6	E	1.5	E	4<	A
8	3	E	4<	A	1	E	2.5	E
9	3	E	0.7	E	0.5	S	2.5	E
10	0.7	E	0.8	E	0.7	E	2.5	E
11	3.5	E	0.3>	S	0.3 >	S	1.5	E
12	2	E	1.5	E	1	E	1.5	E
13	0.8	E	2	E	1	E	1.5	E
14	0.3	S	0.6	E	0.5	S	3	E

E:Etkisiz, A:Antagonistik etki, S:Sinerjistik etki

## TARTIŞMA

*P.aeruginosa* infeksiyonlarının sağaltımında kullanılan antibiyotik seçenekleri bu türün intrensek direnç özellikleri nedeniyle kısıtlıdır. Antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar güvenilir antibakteriyel etkinlikleri nedeniyle *Pseudomonas* infeksiyonlarında sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bu grup antibiyotikler sıkılıkla aminoglikozitler ile kombine edilerek tedavide kullanılmaktadır. Aminoglikozitler arasında amikasin, daha az sayıda aminoglikozit modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle *Pseudomonas* ve diğer Gram negatif bakteri infeksiyonlarında grubun diğer üyelerine kıyasla daha etkindir (5). *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde kinolonlar da tek başlarına ya da diğer antibiyotiklerle (örneğin beta-laktamlar) kombine edilerek kullanılabilirlerdir. *P.aeruginosa* dahil, hastane kökenli Gram negatif bakterilere en etkili kinolon siprofloksasindir (22). Hastane kökenli Gram negatif çomaklarla gelişen infeksiyonların sağaltımında yeğlenen bir diğer antibiyotik olan sefepimin ise Amp C tipi kromozomal beta-laktamazlara karşı üçüncü kuşak sefalosporinlere kıyasla daha stabil olması nedeniyle *P.aeruginosa*'ya karşı da yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (12).

Tedavi seçeneklerinin çok gibi görülmeyeceğine karşın *P.aeruginosa* infeksiyonlarında sağaltım sırasında pompa sistemleri ve beta-laktamazlar gibi induklenebilir mekanizmalarla bağlı olarak uygulanan antibiyotiğe direnç ortaya çıkması diğer bakterilere oranla daha fazla olduğundan, monoterapi ile sıkılıkla tedavi sorunları oluşturmaktadır (9). Bu nedenle bu mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde güçlü antibakteriyel etkinlik sağlamak amacıyla sıkılıkla kombine antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. *P.aeruginosa* bakteriyemisi olan 200 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada mortalite beta-laktam aminoglikozit kombinasyonu alanlarda, monoterapi alanlara göre daha düşük bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bildirilmiştir (10). Kombine antibiyotik kullanımı dirençli kökenlerin ortaya çıkışının önlenmesi açısından da önerilmektedir (3,16).

Kombine sağaltımda uygulanan antibiyotik kombinasyonlarının antagonistik etkileşimlerinin olmaması klinik açıdan çok önemlidir. Sinerji çalışmaları bu nedenle özellikle araştırma laboratuvarlarında önemli bir yer tutmaktadır. Klinik uygulamada kombinasyon sağaltımının yaygın olarak kullanılmasına ve literatürde, antimikrobiyaller arasında in-vitro antagonizma bildiren çalışmalar bulunmasına karşın in-vivo antagonizmadan söz eden az sayıda araştırma bulunmaktadır (14). Sağaltım uygulanan hastanın savunma mekanizmaları normal olduğu sürece beklenmedik etki görülmeye olasılığının az olduğu bildirilmiştir (14).

*P.aeruginosa* infeksiyonlarının sağaltımında antipsödomonal penisilinler ile aminoglikozit kombinasyonun, antibiyotiklerin tek başlarına kullanılmasına göre daha iyi etkinlik

sağladığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (13,14). Sinerjistik etkinin mekanizması antipsödomonal penisilinlerin varlığında aminoglikozitin hücre içine girişinin artmasıbicimindedir. Ayrıca aminoglikozitler sitoplazmik zarı tahrif ederek beta-laktamların bakterisidal etkisinin artışına katkıda bulunurlar. Mikroorganizmada aminoglikozitleri inaktiveden enzimlerin varlığı veya ribozomal düzeyde direnç bulunduğu durumlarda, ek olarak beta-laktamazlar da varsa beta-laktam-aminoglikozit kombinasyonunun "etkisiz" olduğu bildirilmiştir (1,14). Çalışmamızda CAZ-AK kombinasyonun, denenen 14 suşun 12'sine "etkisiz" olduğu, bir suşun antagonistik, bir suşun da sinerjistik etkileşim gösterdiği belirlenmiştir. Benzer şekilde Cappelletty ve Rybak (2), *P.aeruginosa* ATCC 27853 ve dört klinik kökene in-vitro seri pasajlar ile direnç kazandırdıktan sonra, dama tahtası yöntemi ile çeşitli kombinasyonların etkisini araştırmışlar ve tüm kombinasyonların "etkisiz" olduğunu saptamışlardır. Çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında çeşitli kombinasyonların etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada CAZ-AK kombinasyonunda dört kökende (4/8) ve CAZ-TOB (tobramisin) kombinasyonunda bir kökende (1/6) sinerji saptanmış; CAZ-NET (netilmisin) kombinasyonunda ise sinerji görülmemiştir (4). Bu sonuçların işliğinde CAZ-aminoglikozit kombinasyonları arasında en etkilinin CAZ-AK olduğu bildirilmiştir (21). Aynı çalışmada beta-laktam-kinolon kombinasyonları denenmiş ve CAZ-CIP kombinasyonu ile denenen beş kökenin birinde sinerji bulunduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda da denenen tüm kombinasyonlarda "etkisiz" kategorisine giren sonuçların oranı yüksek bulunmuş, ayrıca CAZ-AK ve CEF-AK kombinasyonları ile birer, CEF-CIP ve CIP-AK kombinasyonları ile ikişer kökende antagonizma saptanmıştır. İlaç konsantrasyonları ve mikroorganizma bölgesindeki bakteri yoğunluğu kadar konağın savunma mekanizmaları da in-vivo sonuçları etkilediği için, özellikle immun yetmezliği olan hastalarda gelişen çoklu dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında bu kombinasyonların dikkate alınması gereği düşünülmelidir (18).

Sonuç olarak, *P.aeruginosa* infeksiyonlarının sağaltımında monoterapi ile başarı oranlarının düşük olması nedeniyle özellikle dirençli kökenlerin ortaya çıkışının önlenmesi açısından kombine antibiyotik kullanımı pek çok araştırmacı tarafından önerilmiştir (3,6,16). Özellikle kemoterapi ve transplantasyon gibi uygulamalar nedeniyle bağışıklık yetmezliği olan hastaların sayısının son yıllarda artması ve bu hasta gruplarında dirençli mikroorganizmaların daha sık infeksiyon etkeni olarak görülmesi antibiyotik kombinasyonlarının kullanımının önemini artırmıştır. Çünkü çoklu dirençli kökenlerde bile sinerjistik etkinin görülebileceği bildirilmektedir (2). Bu çalışmada kullanılan dama tahtası yönteminin tam olarak in-vivo ortamı yansımadığı bilinmekle birlikte;

kombinasyonlarının in-vitro olarak test edilmesinin antibiyotik kombinasyonunun seçilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir (7). Çalışmamız sonucunda in-vitro antagonizmanın düşük ve sinerjik sonuçların daha yüksek oranda bulun-

ması nedeniyle sefepim-amikasin kombinasyonunun çoklu dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarının sağaltımında yeglenebileceği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- 1- Acar JF: Antibiotic synergy and antagonism, *Med Clin North Am* 84:1391 (2000).
- 2- Cappelletty DM, Rybak MJ: Comparison of methodologies for synergism testing of drug combinations against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 40:677 (1996).
- 3- Chew JW, Yu VL: Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteremia: a commentary, *Int J Antimicrob Agents* 11:7 (1999).
- 4- Cometta A, Calandra T, Goya H: Monotherapy with imipenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, *Antimicrob Agents Chemother* 40:1108 (1996).
- 5- Edson RS, Terell CL: The aminoglycosides, *Mayo Clin Proc* 74: 519 (1999).
- 6- Giamarellou H: Therapeutic guidelines for *Pseudomonas aeruginosa* infections, *Int J Antimicrob Agents* 16:103 (2000).
- 7- Gülay Z: Antibiyotik duyarlılık testlerinin hasta izleminde kullanımı: Antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkinliğini ölçen testler, "Gür D, Söyletir G, Bal Ç, Dündar V, Sümerkan B, Köksal İ, Çiftçi U (eds): *Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı*" kitabında s: 85, Turgut Yayıncılık ve Tic AŞ, İstanbul (1997).
- 8- Hancock R: Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria, *Clin Infect Dis* 27 (Suppl 1):93 (1998).
- 9- Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L: Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 28:1128 (1999).
- 10- Hilf M, Yu VL, Sharp J: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients, *Am J Med* 87:540 (1989).
- 11- Hokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C: Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive-care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program, *Clin Infect Dis* 23:779 (1996).
- 12- Kessler R: Cefepime microbiologic profile and update, *Pediatr Infect Dis J* 20:331 (2001).
- 13- Krogstad DJ, Moellering RC: Antimicrobial combinations, "Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*" kitabında s. 537, Williams and Wilkins, Baltimore (1986).
- 14- Moellering RC: Principles of antiinfective therapy, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*" kitabında s. 223, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 15- Moody J: Synergism testing: broth microdilution checkerboard and broth macrodilution methods, "Isenberg HD (ed): *Clinical Microbiology Procedures Handbook*" kitabında s. 5.18.1, American Society for Microbiology, Washington DC (1992).
- 16- Mouton JW: Combination therapy as a tool to prevent emergence of bacterial resistance, *Infection* 27 (Suppl 2):24 (1999).
- 17- National Committee for Clinical Laboratory Standards: "Gür D (ed): *Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları*" Onikinci bilgi eki, M100-S12, Cilt 22, Sayı 1 s. 94, Bilimsel Tip Yayınevi, Ankara (2002).
- 18- Owens RC Jr, Banerjee MA, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R: In vitro synergistic activities of tobramycin and selected β-lactams against 75 Gram-negative clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 41:2586 (1997).
- 19- Pollack M: *Pseudomonas aeruginosa*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*" kitabında s. 2310, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 20- Quinn JP: Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens, *Clin Infect Dis* 27 (Suppl 1):117 (1998).
- 21- Shockrylanbaran N, Tatman-Otkun M: Nozokomiyal *Acinobacter baumannii* kökenlerinde antibiyotik sinerjizmi, *İnfeksiyon Derg* 16:463 (2002).
- 22- Walker RC: The quinolones, *Mayo Clin Proc* 74:1030 (1999).