

KOLİSTİN DİRENÇLİ ACINETOBACTER BAUMANNII TEDAVİSİNDE SIRA DIŞI BİR ANTİBİYOTİK KOMBİNASYON TEDAVİSİ: TRİMETOPRİM-SÜLFAMETOKSAZOL VE KOLİSTİN KOMBİNASYONU

Büşra Ergüt SEZER¹, Mustafa DOĞAN¹, Mehmet Ersoy ALDAĞ², Gamze TÜLÜK³

¹Çorlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, TEKİRDAĞ

²Çorlu Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, TEKİRDAĞ

³Çorlu Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, TEKİRDAĞ

ÖZET

Acinetobacter baumannii ventilatör ilişkili pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyonlara yol açan önemli bir nosokomial patojen olarak kabul edilmektedir. *A.baumannii* izolatlarına karşı artan direnç endişe konusudur. Çoklu ilaç dirençli Gram negatif patojenlere karşı kolistin etkili bir ajandır. Ancak artan maruziyet kolistine direncin ortaya çıkmasına yol açarak bu patojene karşı tedavi seçeneklerini sınırlamıştır. Kolistin tigesiklin, ampicilin-sulbaktam, rifampin ve karbapenem ile kombinasyonu bu suşların neden olduğu enfeksiyonlarda diğer tedavi seçenekleridir. Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde takip edilen sadece trimetoprim- sülfametoksazole (SXT) duyarlı bir *A.baumannii* suşuna bağlı gelişen ventilatör ilişkili pnömoni olgusunda kullanılan kolistin ve SXT kombinasyon tedavisi bildirilmiştir. Çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarında geleneksel olmayan antibiyotikler ile kolistin kombinasyonu umut verici alternatif tedavi olabilmektedir. Kolistin ve SXT tedavisi ile kür sağlanan bu olgu, başka seçeneğin olmadığı durumlarda *Acinetobacter* türlerine karşı etkili olmayan SXT'nin kolistin ile kombinasyonunun tedavide düşünülebileceğini vurgulamak için sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter* enfeksiyonları, çoklu antibakteriyel ilaç direnci, kolistin sülfat, trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonu

SUMMARY

An Unusual Antibiotic Combination Therapy for Treatment of Colistin Resistant *Acinetobacter baumannii*: Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Colistin Combination

Acinetobacter baumannii is regarded as an important nosocomial pathogen causing various infections including ventilator-associated pneumonia, bloodstream infections, surgical site infections, and urinary tract infections. There is growing concern about increased resistance to *Acinetobacter baumannii* isolates. Colistin is an effective agent against multidrug-resistant (MDR) gram-negative pathogens. However, increased exposure has led to emergence of colistin resistance, limiting the therapeutic options against this pathogen. Colistin, in combination with other agents such as tigecycline, ampicillin-sulbactam, rifampin, and carbapenems are alternative treatment options for infections caused by these strains. In our study, combination therapy with colistin and trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) was used for ventilator-associated pneumonia due to *A.baumannii* only susceptible to SXT followed in intensive care unit. Combinations of colistin with non-traditional antibiotics might be promising alternatives for treatment of MDR strains of *A.baumannii* infections. This patient who was cured with colistin and SXT treatment was presented to emphasize that despite being usually ineffective against *Acinetobacter* spp., when no other option exists, SXT combined with colistin might be considered.

Keywords: *Acinetobacter* infections, multiple antibacterial drug resistance, colistin sulphate, trimethoprim -sulfamethoxazole combination

İletişim adresi: Büşra Ergüt Sezer. Çorlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, TEKİRDAĞ
GSM: (0505) 751 64 31
e-posta: busra@ergut.com

Alındığı tarih: 08.11.2016, Yayına kabul: 11.04.2017

GİRİŞ

Acinetobacter baumannii nonfermentatif, Gram negatif, aerobik bir kokobasil olup; doğal ortamda sıkça bulunur. Özellikle hastane infeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadır. *A.baumannii* infeksiyonları, Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) tarafından tehlikeli ilk altı patojen mikroorganizma arasında bildirilmiştir⁽³⁾. Patojenin virülansı çoklu antibiyotik direnci ile paralellik göstermektedir. Bakteri; florokinolonlar, karbapenemler ve aminoglikozitlere karşı hızlı direnç gelişimi ile karakterizedir.

Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarının tüm dünyada yaygın olarak görülmeye başlanması ile birlikte tedavi seçeneklerinde kolistin ve tigesiklin gündeme gelmiştir. Ancak yapılan metaanalizlerde tigesiklinin diğer antibiyotiklere göre daha etkili olduğu gösterilememiştir^(6,26). Son yıllarda kolistin kullanımının artması ile birlikte kolistin direnci raporlanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda kolistin dirençli *A.baumannii* suşlarında, bazı antibiyotiklerin kolistin ile kombinasyonunun sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir^(6,21,28). Kombinasyon tedavilerinde karbapenemler gibi bakteri hücre duvarına etki eden antibiyotiklerin yanı sıra, sıklıkla rifampin ve sulbaktam da tercih edilmektedir. Bununla birlikte klinisyenler, geleneksel antibiyotik kombinasyonları dışında, eski antibiyotiklerin yer aldığı kombinasyon tedavilerini kullanmak zorunda kalmıştır. Bu makalede sadece trimetoprim/sülfametoksazole (SXT) duyarlı *A.baumannii* infeksiyonunda SXT-kolistin kombinasyonu ile kür sağ-

lanan bir olgu bildirilmiş, *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında SXT sıkça kullanılmakla birlikte, başka tedavi seçeneği olmayan vakalarda SXT'nin kombinasyon tedavisinde tercih edilebileceği vurgulanmıştır.

OLGU SUNUMU

Altmış dört yaşındaki erkek hasta sol femurda kistik lezyon nedeni ile opere edilmiş ve postoperatif 10. günde taburcu edilmiştir. Ameliyatından 25, taburcu olduktan 15 gün sonra yara yerinde akıntı, operasyon bölgesinde kanama ve genel durum bozukluğu ile ortopedi bölümüne yatırılmıştır. Yatışta tansiyon 130/80 mmHg, ateş 36°C, nabız 86/dakika, solunum 21/dakika olarak tespit edilmiştir. Hastanın yara yerinde akıntısı olması nedeni ile parenteral seftriakson 2x1 g ve metronidazol 2x500 mg tedavisi başlanmıştır. Yatışının 8. gününde solunum yetmezliği gelişen hastanın oksijen saturasyonu % 85'e düşmüş ve ileri tetkik ve tedavi için yoğun bakım ünitesine (YBÜ) devredilmiştir. Hastanın abdominal ultrasonografisinde piyelonefrit ve akut kolesistit tespit edildiği için seftriakson ve metronidazol tedavisine 14 gün devam edilmiştir. YBÜ'de noninvazif mekanik ventilasyon ile takip edilen hasta, yatışının 15. (YBÜ'deki 7.) gününde oksijen saturasyon değerleri düştüğü için entübe edilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatışının 17. gününde yara yeri kültüründe metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* üremesi üzerine parenteral linezolid 2x600 mg, akciğer grafisinde sol orta zonda ve ve alt zonlarda infiltrasyon tespit edilmesi, fizik muayenesinde sol orta ve alt zonlarında krepitan ralleri olması

nedeni ile de aspirasyon pnömonisi ön tanısı ile sulbaktam-ampisilin 4x1.5 g tedavisi başlanmıştır. Hastanın endotrakeal aspirasyon örneğinin Gram boyamasında az sayıda polimorf nüveli lökosit tespit edilmiş, kültürde üreme olmamıştır. Tedavinin 7. gününde yara yerinde akıntısı azalan hastanın 72. saat kontrol yara yeri kültüründe üreme saptanmaması ve solunum semptomlarının azalması nedeni ile linezolid ve sulbaktam-ampisilin tedavisi 14 güne tamamlanıp kesilmiştir. Oksijen saturasyonları düşük olan extübe edilemediği için yoğun bakım ünitesinde takiplerine devam edilen hastanın YBÜ'ne yatışının 94. gündesolunum sekresyonunda artış ve 38.2°C ateş saptanan, nabzının 124/dak, beyaz küresinin 18,100/mm³ (% 87 nötrofil), tansiyonunun 101/61 mmHg olduğu tespit edilen hastanın fizik muayenesinde bilateral bazallerde solunum seslerinin alınmadığı, sol ve sağ orta zonlarda kreptan raller olduğu belirlenmiştir. Akciğer grafisinde bilateral sinüslerin kapalı olduğu, sağ orta zon ve perikardiyak bölgede homojen dansite artışı geliştiği gözlenmiştir. Hastanın endotrakeal aspirasyon kültürü gönderildikten sonra pnömoni ve sepsis ön tanısı ile ampirik parenteral piperasilin-tazobaktam 3x4.5 g tedavisi başlanmıştır. Kantitatif ekim yapılan kültürde 2x10⁶ cfu/ml Gram negatif bakteri üremesi saptanmış, üreyen bakteri Phoenix 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) otomatik identifikasyon sistemiyle *A.baumannii* olarak tanımlanmıştır. Aynı sistemden elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sonuçlarının EUCAST kılavuzu önerilerine göre değerlendirilmesi sonucunda izolatin ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefaperazon-sulbak-

tam piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, amikasin ve kolistin dirençli ve SXT duyarlı olduğu belirlenmiştir⁽⁵⁾. Hastaya intravenöz kolistin 3x75 mg ve parenteral SXT 80/4005 mg/kg/gün tedavisi başlanmıştır. Hastanın tedavi başlangıcında çekilen toraks tomografisinde her iki hemitoraksta en geniş yerinde 30 mm kalınlığa ulaşan plevral efüzyon, her iki akciğer bazal segmentlerde efüzyon komşuluğunda konsolidasyon alanları, sağda parankimde konsolidasyon alanı, her iki akciğer üst loblarda yer yer buzlu cam dansiteleri, sağ akciğer orta lob düzeyinde medial segmentte 23 mm çaplı hava kisti saptanmıştır. Kolistin ve SXT kombinasyon tedavisinin 72. saatinde ateşi düşen ve solunum sekresyonu azalan hastadan tedavi başlangıcından 72 saat sonra alınan kontrol endotrakeal aspirasyon kültüründe bakteri üremesi olmamıştır. Hastanın tedavisi 14 güne tamamlanmıştır (YBÜ'ne yatıştan sonraki 108. gün). Tedavi sonrası 72. saatte alınan kontrol endotrakeal aspirasyon kültüründe üreme olmamıştır. Takiplerinde sekresyon, ateş şikayeti ve akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon tespit edilmemiştir. YBÜ'ne yatışının 113. gününde akciğer grafisinde atelektazileri olan ve solunum desteği kesilemeyen ve ekstübe edilemeyen hastaya trakeostomi açılmıştır. Mekanik ventilasyona bağlı trakeostomize takip edilen hastanın takiplerinde beslenme problemi olduğu için elektrolit bozukluğu gelişmiştir. Hiponatremi ve hipokalemisi gelişen hasta nefroloji ve nutrisyon bölümüne danışılarak elktrolit ve beslenme desteği başlanmıştır. Takiplerinde karaciğer enzim yüksekliği tespit edilen hastaya abdominal USG çekilmiş, USG'de koledok kanalarında dilatasyon

yon tespit edilmiştir. Gastroente-roloji bölümü tarafından değerlendirilen hastanın bilirubin değeri normal değere yaklaşması ve düşme eğiliminde olması nedeni ile kolanjit düşünülmemiştir. Acil ERCP ihtiyacı olmadığı, durumu stabilize edildiğinde MRCP çekilmesi planlanmıştır. Takiplerinde genel durumu bozulan hastanın bilinci kapanmış ve hipotansiyon gelişmiştir. Hastaneye yatışının 151, YBÜ'ne yatışının 139. gününde hasta çoklu organ yetmezliği ile birlikte solunum ve kardiyak yetmezlik gelişmesi sonucunda kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Gram negatif bakteriler arasında antimikrobiyal dirençlerin hızlı yayılması, bununla birlikte yeni antibiyotiklerin yavaş gelişmesi, tüm dünyada halk sağlığı açısından önemli bir tehdit haline gelmiştir. Organizma ile önceden kolonize veya enfekte olan duyarlı hastalar, 3. kuşak sefalosporin ve karbapenemleri kapsayan geniş spektrumlu antimikrobik ajanların kullanımı, hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitesinde yatış, mekanik ventilasyon, antimikrobik ajanlara maruz kalma, son zamanlarda uygulanan cerrahi ve altta yatan hastalığın ciddiyeti çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* spp. ile kolonizasyon veya enfeksiyon için risk faktörleri olarak sıralanabilir⁽¹⁹⁾. Bizim olgumuzda da hastanın cerrahi öyküsünün olması, yoğun bakım ünitesinde yatışının olması, önceden antibiyotik kullanmış olması kolistin dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu için risk faktörlerini oluşturmuştur. Antimikrobiyal direncin önlenmesi için, uygun antibiyotik

tedavisi önem taşımaktadır. *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında karbapenemler ve sulbaktam uzun süre tedavide önemli bir ajan olarak seçilmiş, ancak son zamanlarda ciddi direnç oranları bildirilmiştir. Polimiksinler *A.baumannii* izolatlarında güvenilir birer ajan olarak kullanılmaya başlanmış ancak, uygunsuz kullanımı sonrası kolistin direnç oranlarında artış tespit edilmiştir. İlk olarak 1999 yılında Çek Cumhuriyeti'nde *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında kolistin direnci gösterilmiş⁽¹⁵⁾, daha sonraki yıllarda artan sayılarda kolistin dirençli vakalar bildirilmiştir. Kolistin direncinin A.B.D.'nde % 2.1'in üstüne çıkmadığı gösterilirken^(8,14), Avrupa'da % 7^(11,20,23), Asya'da ise % 12'ye ulaşan oranlar rapor edilmiştir^(1,9). Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda ise, Bulgaristan'da % 16,7⁽⁷⁾, İspanya'da % 19.1 ve % 40.7⁽²⁾, Kore'de % 30.6⁽¹⁸⁾ olarak bildirmiştir. Türkiye'de 2015 UHESA raporunda⁽¹⁷⁾ *A.baumannii*'de kolistin direnci % 4.43 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan 165 hastanın (56 vaka, 109 kontrol grubu) yer aldığı çok merkezli çalışmada dirençli izolatların % 51,8'i (29/56) *A.baumannii* suşlarında saptanmıştır⁽²⁹⁾. Multivaryant analizde son üç ay içinde kolistin (p=0.001) ve kinolon (p=0.003) grubu antibiyotik kullanmanın en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Gündoğan ve ark.'nın⁽¹³⁾ yaptıkları çalışmada da gen analizi sonuçları, kolistin dirençli bakterilerin artışında enfeksiyon kontrol önlemleri alınmaması ve çapraz bulaşın rolünü düşündürmektedir. Bizim hastanemizde de, ülkemiz literatürü ile uyumlu olarak, son bir yıl içinde *A.baumannii*'de kolistin direncinin % 4.1 (1/24) olduğu tespit edilmiştir (yayınlanmamış veri). Farmakodinamik ve farma-

kokinetik çalışmalar, monoterapinin direnç gelişimi açısından riskli olduğunu göstermiştir. Yüz beş hastanın yer aldığı bir farmakodinamik çalışmada kolistin monoterapisi ile yeterli plazma konsantrasyonlarına ulaşamadığı, özellikle MİK ≥ 1 mg/L olan bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kombinasyon tedavisi ile direnç gelişiminin azaldığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾. İn vivo ve in vitro çalışmalarda rifampisin-kolistin, karbapenem-kolistin, tigesiklin-kolistin kombinasyonlarının sinerjik etkili olduğu gösterilmiştir^(6,26). Bu sık kullanılan antibiyotiklerin dışında amikasin, fosfomisin, azitromisin, SXT ve teikoplanin veya vankomisin ile de kombinasyonlar bildirilmiştir^(15,21,24,26). Vidailac ve ark.⁽²⁸⁾ yaptıkları in vivo çalışmada kolistin dirençli *A.baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında kolistin-SXT kombinasyonunun sinerjik etki gösterdiğini tespit etmiştir. ÇİD *Acinetobacter* spp. suşlarının duyarlılığının araştırıldığı başka bir çalışmada ise SXT duyarlılığı % 74.5 tespit edilmiştir⁽⁴⁾. Akut nonlenfositik lösemi tanısı ile takip edilen hastalarda profilaktik SXT-kolistin kombinasyonunun, tek başına SXT tedavisine göre dirençli Gram negatif enfeksiyon insidansını azalttığı tespit edilmiştir⁽²⁴⁾. Falagas ve ark.⁽¹⁰⁾'nın yaptığı metaanalizde in vitro ve sürveyans çalışmalarında ÇİD *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında SXT'ye direnç oranlarının % 4-98 arasında değiştiği, özellikle 28 çalışmanın 23'ünde % 50'den fazlasında dirençli olduğu gösterilmiştir. Yine aynı metanalizde ÇİD *Acinetobacter* spp. suşlarının % 70'inden, karbapenem dirençli suşların % 80'inden fazlasının SXT'ye duyarlı olmadığı, bununla beraberyedi vakada SXT'nin diğer antibi-

yotikler ile kombinasyon tedavisi ile kür sağlandığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Bizim olgumuzda da kolistin dirençli, SXT duyarlı *A.baumannii* ile gelişen bir enfeksiyonun tedavisinde SXT ile kolistin kombinasyonu kullanılmıştır. Kolistin direnci otomatize sistemde tespit edilmiş, kolistin ve SXT sinerji testi çalışılmamıştır. Ancak SXT monoterapisinin klinik kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunması ve SXT'nin tek başına kullanılmasının direnç oranlarını artırabileceği düşünülerek kolistin ile kombinasyon tedavisi tercih edilmiştir. Hastanın kombinasyon tedavisi ile hem klinik hem de mikrobiyolojik yanıt alınmıştır.

Kolistin, ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonlarında kullanılacak ajanlar arasında önem kazanmıştır. Ancak son yıllarda dünyanın bir çok bölgesinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin şekilde alınmaması ve uygun-suz antibiyotik kullanımına bağlı olarak kolistin direnci bildirilmiştir. En yüksek direnç oranları Asya'da, ikinci sıklıkta Avrupa'da gözlenmiştir. Özellikle kolistin dirençli vakalarda duyarlı antibiyotiklerin kolistin ile kombinasyonunun tedavide etkili olabileceği düşünülmektedir. Literatürde *Acinetobacter* türlerinde SXT duyarlılık oranları düşük olsa bile duyarlı suşlarda kolistin ile kombinasyon tedavisinde kür sağladığı gösterilmiştir. Sonucu-muz kolistin dirençli *A.baumannii* enfeksiyonunda alışılmışın dışında kullanılan bir kombinasyon tedavisinin klinik olarak etkili olduğunu gösterse de, rifampisin duyarlılığının bakılmaması, kolistin ve SXT sinerji testinin yapılamaması çalışmamızın eksikliklerindedir. İn vivo ve in vitro olarak SXT-kolistin kombinasyon tedavisini destekleyecek ek çalışmaların gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Al-Sweih NA, Al-Hubail MA, Rotimi VO. Emergence of tigecycline and colistin resistance in *Acinetobacter* species isolated from patients in Kuwait hospitals, *J Chemother* 2011;23(1):13-6.
<https://doi.org/10.1179/joc.2011.23.1.13>
2. Arroyo LA, Mateos I, Gonzalez V et al. In vitro activities of tigecycline, minocycline, and colistin-tigecycline combination against multi- and pandrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(3):1295-6.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01097-08>
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48(1):1-12.
<https://doi.org/10.1086/595011>
4. Bshabshe AA, Joseph MRP, Hussein AA, Haimour W, Hamid ME. Multidrug resistance *Acinetobacter* species at the intensive care unit, Aseer Central Hospital, Saudi Arabia: a one year analysis, *Asian Pac J Trop Med* 2016;9(9):903-8.
<https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.07.016>
5. Clinical breakpoints (Bacterial v6.0 and Fungal v8.0). The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
6. Dizbay M, Altuncekcic A, Sezer BE et al. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia, *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(1):29-32.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.016>
7. Dobrewski R, Savov E, Bernards AT et al. Genotypic diversity and antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolates in a Bulgarian hospital, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(11):1135-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01530.x>
8. Doi Y, Husain S, Potoski BA, McCurry KR, Paterson DL. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Emerg Infect Dis* 2009;15(6):980-2.
<https://doi.org/10.3201/eid1506.081006>
9. Eser OK, Ergin A, Hascelik G. Antimicrobial resistance and existence of metallo- β -lactamase in *Acinetobacter* species isolated from adult patients, *Mikrobiyol Bul* 2009;43(3):383-90.
10. Falagas ME, Vardakas KZ, Roussos NS. Trimethoprim/sulfamethoxazole for *Acinetobacter* spp.: a review of current microbiological and clinical evidence, *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(3):231-41.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.04.002>
11. Garcia-Penuela E, Aznar E, Alarcon T, López-Brea M. Susceptibility pattern of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Madrid vs. Hong Kong, *Rev Esp Quimioter* 2006;19(1):45-50.
12. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients, *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7):3284-94.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01733-10>
13. Gündoğdu A, Ulu Kılıç A, Kılıç H, Alp Meşe E. Kolistin dirençli gram-olumsuz mikroorganizmaların klinik ve epidemiyolojisi: Hastanelerde yeni tehdit, 6. Türkiye EKMUD Kongresi Kitabı, s.37 Antalya (2016).
14. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME et al. Susceptibility of *Acinetobacter* strains isolated from deployed U.S. military personnel, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(1):376-8.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00858-06>
15. Hejnar P, Kolar M, Hajek V. Characteristics of

- Acinetobacter strains (phenotype classification, antibiotic susceptibility and production of b-lactamases) isolated from haemocultures from patients at the Teaching Hospital in Olomouc, *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1999;142:73-7.
16. Hornsey M, Wareham DW. In vivo efficacy of glycopeptide-colistin combination therapies in a *Galleria mellonella* model of *Acinetobacter baumannii* infection, *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7):3534-7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00230-11>
 17. http://www.saglikaktuel.com/d/file/ulusal_ozet_raporu_22_07_2016.pdf
 18. Ko KS, Suh JY, Kwon KT et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea, *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):1163-7.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkm305>
 19. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options, *Clin Infect Dis* 2008;46(8):1254-63.
<https://doi.org/10.1086/529198>
 20. Mezzatesta ML, Trovato G, Gona F et al. In vitro activity of tigecycline and comparators against carbapenem-susceptible and resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008;7:4.
<https://doi.org/10.1186/1476-0711-7-4>
 21. Nastro M, Rodriguez CH, Monge R et al. Activity of the colistin-rifampicin combination against colistin-resistant, carbapenemase-producing Gram-negative bacteria, *J Chemother* 2014;26(4):211-6.
<https://doi.org/10.1179/1973947813Y.0000000136>
 22. O'Hara JA, Ambe LA, Casella LG et al. Activities of vancomycin-containing regimens against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(5): 2103-8.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02501-12>
 23. Quinteira S, Grosso F, Ramos H et al. Molecular epidemiology of imipenem-resistant *Acinetobacter haemolyticus* and *Acinetobacter baumannii* isolates carrying plasmid-mediated OXA-40 from a Portuguese hospital, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9):3465-6.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00267-07>
 24. Rozenberg-Arska M, Dekker AW, Verhoef J. Colistin and trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of infection in patients with acute non-lymphocytic leukaemia. Decrease in the emergence of resistant bacteria, *Infection* 1983;11(3):167-9.
<https://doi.org/10.1007/BF01641298>
 25. Santimaleeworagun W, Wongpoowarak P, Chayakul P, Pattharachayakul S, Tansakul P, Garey KW. In vitro activity of colistin or sulbactam in combination with fosfomycin or imipenem against clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases, *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42(4):890-900.
 26. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S et al. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2011;11(11):834-44.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70177-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70177-3)
 27. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jantimicag.2005.10.012>
 28. Vidailiac C, Benichou L, Duval RE. In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*,

Pseudomonas aeruginosa, and *Klebsiella pneumoniae* isolates, *Antimicrob Agent Chemother* 2012;56(9):4856-61.

<https://doi.org/10.1128/AAC.05996-11>

29. Yilmaz GR, Dizbay M, Guven T et al. Risk

factors for infection with colistin-resistant gram-negative microorganisms: a multicenter study, *Ann Saudi Med* 2016;36(3):216-22.

<https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.216>