

Effects of Colistin Sulphate, Tigecycline, and Cefoperazone-Sulbactam on the Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Experimental Mouse Sepsis Model

Çoğul İlaç Dirençli *Acinetobacter baumannii* ile Oluşturulan Deneysel sepsis Modelinde Kolistin Sülfat, Tigesiklin ve Sefoperazon-Sulbaktam Etkinliği

Emre Temur¹, Ener Çağrı Dinleyici¹, Rahmi Tuna Tekin¹, Abdurrahman Kiremitçi², Başar Sırmağül³, Zeynel Abidin Yargıç¹, Gül Durmaz², Neslihan Tekin¹, Özcan Bör¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Received/Geliş Tarihi:
09.01.2015

Accepted/Kabul Tarihi:
10.03.2015

Correspondence
Address

Yazışma Adresi:
Ener Çağrı Dinleyici,
Eskişehir Osmangazi
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
Phone: +90 222 229 00 64
E-mail:
timboothtr@yahoo.com

This study was presented as
verbal statement at the 7th
Pediatric Infectious Diseases,
27 April - 1 May 2011, Antalya,
Turkey.

Bu çalışma, 7. Ulusal Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları
Kongresi'nde sözlü bildiri olarak
sunulmuştur, 27 Nisan -
1 Mayıs 2011, Antalya, Türkiye.

©Copyright 2015 by Pediatric
Infectious Diseases Society -
Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2015
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Derneği -
Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org
web sayfasından ulaşılabilir.

DOI:10.5152/ced.2015.1957

Abstract

Objective: Incidence of *Acinetobacter* infections is increasing both in Turkey and worldwide. Based on their ability to develop resistance, *Acinetobacter* species can cause morbidity and mortality, particularly in newborns, children, immunocompromised patients, and critically ill intensive care patients. There are limited treatment options, particularly in carbapenem resistant *Acinetobacter* strains. In this study, we aimed to compare in vivo activities of colistin sulphate, tigecycline, and cefoperazone-sulbactam in an experimental mouse sepsis model.

Material and Methods: Each of the four study groups consisted of eight Wistar breed albino rats. In total, 107 colonies of the *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex were administered intraperitoneally to each rat after the presence of neutropenia with cyclophosphamide. Blood culture samples were taken from all rats after 24 h of treatment and colony count from lung, liver, and kidney specimens were taken after 72 h of treatment.

Results: In the tigecycline-treated group, the presence of positive blood culture results at 24 h were found to be lower than the control group ($p=0.01$). Presence of positive cultures from lung samples in the tigecycline ($p<0.05$), colistin ($p<0.05$), and cefoperazone-sulbactam ($p<0.05$) groups were found to be lower than the control group. Positive culture of liver samples were found to be significantly lower in colistin ($p<0.05$) and cefoperazone-sulbactam ($p<0.05$) groups than the control. Positive culture of kidney samples were found to be significantly lower in colistin

Özet

Amaç: Türkiye'de ve dünyada *Acinetobacter* enfeksiyonlarının görülme sıklığı giderek artmaktadır. *Acinetobacter* türleri hızlı direnç geliştirme yeteneği sayesinde özellikle yenidoğan ve çocukluk yaş grubunda, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve yoğun bakım yatışı gerektiren hastalarda mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Karbapenem direnci gelişen *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu çalışmada karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex suşu ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde kolistin sülfat, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam'ın in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya her antibiyotik grubunda ve kontrol grubunda sekiz deney hayvanı olacak şekilde 32 adet Wistar cinsi albino rat alındı. Siklofosfamid ile nötropeni oluşturulan ratlara *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex (10^7 koloni) inokulumu intraperitoneal olarak verildi. Tüm tedavi gruplarında ve kontrol grubunda 24. saatte kan kültürü ve 72. saatte akciğer, karaciğer ve böbrek örneklerinde üreme saptananlarda koloni sayımı yapıldı.

Bulgular: Tigesiklin tedavisi uygulanan grupta 24. saat kan kültürü üremesi kontrol grubuna göre düşük olarak saptandı ($p=0,01$). Akciğer örneklerinde kültürde üreme sıklığının tigesiklin ($p<0,05$), kolistin ($p<0,05$) ve sefoperazon-sulbaktam ($p<0,05$) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptandı. Karaciğer örneklerinde kültürde üreme sıklığının kolistin ($p<0,05$) ve sefoperazon-sulbaktam



($p<0.05$), cefoperazone-sulbactam ($p<0.05$), and tigecycline ($p<0.05$) groups than the control. However, antibiotic groups did not differ among themselves with respect to positive culture. A comparison of colony counts in lung samples revealed a statistically significant decrease in tigecycline and colistin groups than the control group ($p<0.01$ and $p<0.05$, respectively).

Conclusion: In our study, tigecycline, colistin, and cefoperazone-sulbactam were found to be effective on culture positivity in lung, kidney, and liver specimens of rats and they may be a choice for treatment. Tigecycline was found to be more effective on colony counts in lungs and kidneys and is also more effective in reducing the 24 h bacteraemia than the control group. The results of the ongoing clinical trials about tigecycline use in children with severe infection due to resistant microorganisms will give us an idea about this situation. (*J Pediatr Inf 2015; 9: 25-33*)

Keywords: Tigecycline, colistin, cefoperazone-sulbactam, *Acinetobacter baumannii*, carbapenem resistant

($p<0,05$) gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptandı. Böbrek örneklerinde kültürde üreme sıklığı kolistin ($p<0,05$), tigesiklin ($p<0,05$) ve sefoperazon-sulbaktam ($p<0,05$) gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptandı. Akciğer, karaciğer ve böbrek örneklerinde kültürde üreme sıklığı yönünden antibiyotik gruplarının kendi aralarında etkinlik açısından fark saptanmadı. Akciğer örneklerinde *Acinetobacter* koloni sayıları karşılaştırıldığında tigesiklin ve kolistin uygulamasının kontrol grubuna göre belirgin azalma sağladığı görüldü ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda tigesiklin, kolistin ve sefoperazon-sulbaktam akciğer, böbrek ve karaciğerdeki *Acinetobacter* üremesini azaltıcı etkisinin olduğu görüldü. Tigesiklinin akciğer ve böbrekte koloni sayısı üzerine etkisinin yanında 24. saatte bakteriyemiye azaltma yönünden kontrol grubuna göre daha etkili olduğu saptandı. Tigesiklinin çocuklarda kullanımı ile ilgili faz çalışmalarının sonuçları özellikle dirençli mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyon tablosunda tigesiklin kullanımı ile ilgili fikir verecektir.

(*J Pediatr Inf 2015; 9: 25-33*)

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

Giriş

Nozokomiyal enfeksiyonlar, yenidoğan ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır (1-3). Son yıllarda antibiyotiklerin yoğun kullanımı ve yoğun bakımda yatış sürelerinin uzaması sonucunda, dirençli enfeksiyonların sayısında artış olmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde çoklu antibiyotik direnç gösteren etkenler ile oluşan enfeksiyonlar sık karşılaşılan problemler arasındadır (3, 4). *Acinetobacter* türlerinin yenidoğan ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde, sık görülen enfeksiyon etkenleri arasında yer aldığı, genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olduğu, çoklu antibiyotik direnci gösterdiği ve mortalitesinin yüksek olduğunu göstermiştir. Konağın immün yetersizliğinin ya da kronik hastalığı olmasının cerrahi girişimler, kateter ve idrar sondası uygulanması, mekanik ventilatör ve ventilatörde kalış süresinin uzaması ve yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ilişkili risk faktörleri arasında tanımlanmıştır (5-11). Karbapenemler, aminoglikozidler ve sulbaktamli kombinasyonlar tedavide en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Karbapenem direnci gelişen durumlarda kullanılabilecek tedavi seçenekleri arasında tigesiklin, kolistin ve sefoperazon-sulbaktam yer almaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde izole edilen çoğul dirençli *Acinetobacter* suşu ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde kolistin sülfat, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam'ın in vivo etkinliklerinin karşılaştırılmasını planladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada deneysel *Acinetobacter baumannii* / *calcoaceticus complex* enfeksiyonunda sefoperazon/sul-

baktam, tigesiklin ve kolistin etkinliğinin değerlendirilmesi planlandı. Deneysel girişimler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarı ve Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezinde, mikrobiyolojik tetkikler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında çalışıldı. Çalışma öncesinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulundan izin alındı (06.05.2010-159). Çalışmadaki tüm girişimler hayvan deneyleri konusunda sertifikası olan katılımcılar tarafından yapıldı. Çalışmaya ağırlıkları 230 ile 250 gram arasında olan 32 adet Wistar cinsi albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar araştırmacı tarafından rastgele dört gruba ayrıldı. Birinci gruba kolistin, 2. gruba tigesiklin, 3. gruba sefoperazon sulbaktam verilmesi planlandı. Tedavi almayacak grup kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm denekler ayrılarak oda ısısında özel besi kafesleri içinde temiz su ve uygun pellet yem ile muhafaza edildiler. Çalışmamızda kullanılacak olan *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* suşu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2010 yılı içerisinde Pediatri yenidoğan ve yoğun bakım ünitelerinden alınan kan kültürlerinden elde edilen suşlar incelenerek, imipenem dirençli, çalışma grubunda çalışılacak olan tigesiklin, sefoperazon-sulbaktam ve kolistin duyarlı olan suşlar arasından seçildi. Çalışmada kullanılan *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* izolatinın antibiyogramında (MIC değerleri ile birlikte) amikasin (>32), aztreonam (>16), sefepim (>16), sefoperazon-sulbaktam (≤ 8), sefotaksim (>32), seftazidim (>16), siprofloksasin (>2), kolistin (≤ 0.5), gentamisin (>8), imipenem (>8), levofloksasin (>4), meropenem (>8), piperasilin (>64), piperasilin-Tazobaktam ($>64/4$), tetrasiklin (>8), tigesiklin (<12), trimethoprim-Sulfametaksazol ($>2/38$) idi.

Çalışma için ayrılan suş, çalışma zamanına kadar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında -70C de skim milk içinde saklandı. Çalışma döneminde kanlı ağara ekilerek 24 saatte etüvde çoğaltıldı. Çalışma için ld broth içinde 0,5 Mc Farland olacak şekilde inokülüm hazırlandı. Serum fizyolojik ile 1×10^7 cfu/mL'lik izolat haline getirildi.

***Acinetobacter Baumannii/Calcoaceticus Complex* Deneysel Sepsis Modeli:** *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* inokulumu içeren süspansiyonun sıçanlara verilmesinden 96 saat önce tüm sıçanlar 100 mg/kg/doz (0,25 mg/doz) intraperitoneal pentokain sodyum enjeksiyonu ile sedatize edildi. Sedasyon durumu değerlendirildikten sonra siklofosamid (Endoxan flakon) 150 mg/kg/doz intraperitoneal olarak verildi. İnokulumun verilmesinden 48 saat öncesinde siklofosamid dozu tekrarlandı. 32 sıçandan, kontrol grubunda olan bir sıçan anestezi sonrasında kaybedildi. Kalan 31 sıçanda periferik yayma kontrolü ile nötropeni varlığı gösterildi. Çalışma grubundaki tüm sıçanlara *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex*: 1×10^7 koloni içeren 0,5 mL süspansiyon intraperitoneal olarak verildi. *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* inokulasyonu sonrası 8. saatte antibiyotik enjeksiyonlarına başlandı. Tüm sıçan gruplarına antibiyotikler intraperitoneal olarak sefoperazon-sulbaktam (Sulperazon, Pfizer®, İstanbul, Türkiye) 150 mg/kg/gün (2×75 mg/kg), Tigesiklin (Tygacil, Pfizer®, İstanbul, Türkiye) 20 mg/kg/gün (2×10 mg/kg), Kolistin (Colimycin, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) 5 mg/kg/gün ($2 \times 2,5$ mg/kg) dozlarında verildi. 12 saat ara ile intraaperitoneal uygulamalar yapıldı. Tüm sıçanlarda *Acinetobacter* inokülasyonu öncesinde hemorajik sistit gelişimi gözlemlendi, siklofosamide bağlı yan etki olarak değerlendirildi. 48 saat içerisinde hemorajik sistitin azalarak makroskobik hematürinin kaybolduğu gözlemlendi. Sıçanların günlük gözlemlerinde *Acinetobacter* inokülasyonunu takip eden 24 saatin sonunda hareketlerde belirgin azalma olduğu dikkat çekmekteydi. Bu durumun enfeksiyonun yayılımına bağlı olabileceği düşünüldü.

24. saatte eter ile anestezi yapılarak intrakardiyak kan kültürleri alınan sıçanların 6 tanesi işlem sonrası hemen beş tanesi takip eden 12 saat sonrasında öldü. Örneklem için yapılan diseksiyonlarda bu sıçanlarda kardiyak tamponad gelişimi olduğu gözlemlendi. İşlemden 18 saat sonra kaybedilen iki sıçanda tamponada rastlanmadı. Antibiyoterapiyi takip eden son gün 1 sıçan ölü bulundu. 72 saatlik tedavilerin ardından geri kalan 17 sıçan pentokain anestezisi ile yaşamları sonlandırılarak, örnekleme tabi tutuldu. Örnekleme steril şartlar altında cilt temizliği sonrası karın alt bölümünden 1 cm'lik vertikal insizyonu takiben karından göğüs duvarı da açılacak şekilde yapılan insizyonu takiben karaciğer, böbrek ve akciğer sağ alt lobu

ayrı steril kaplara alındı. Kaplara bekleme süresinde organ kurumasını engellemek için 0.5 cc serum fizyolojik ile beraber örnekler yerleştirildi. Hemen çalışılmayan doku örnekleri +4°C de 12 saatin altında süreler ile çalışma öncesi muhafaza edildi. 24. saatte alınan kan kültürleri BD BactecTM Peds PlusTM/F kültür şişelerine ekilerek otomatik kültür cihazına yerleştirildi. Tüm örneklerde üreme sinyalinin saptanmasının üzerine doğrulama ve üretim için mikrobiyolojik olarak besi yerlerine ekimleri yapıldı. Örneklerden alınan parçalar hassas terazide tartıldıktan sonra, doku homojenizatörü ile parçalandı. Homojenizat, farklı derişimlerde (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}) dilue edilerek 50'şer mikrolitre kanlı ağara yayıldı. 35-37°C de etüve kaldırılıp 48 saatlik inkübasyonun sonunda üreme saptananlarda plaklarda mikroorganizma tiplendirimi, antibiyogram ve koloni sayımı yapıldı. Koloni sayımı uygulanmasında aşağıdaki $N \times D \times F \times 20/W =$ cfu/g formülü kullanıldı. (N: plaktaki koloni sayısı, D:dilasyon katsayısı: $10^{-1} = 1/10$, F:dilasyon faktörü (V+W)/W, V:buyyon hacmi (1 cc), W:doku ağırlığı (g), 20: sabit katsayı (0,05 mL plak ekimi)

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS for Windows 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, United States) programı kullanıldı. Kan kültürü ve karaciğer, böbrek, akciğer doku kültürlerinde üreme varlıklarının karşılaştırılmasında Fisher's Exact test (two tailed) kullanıldı. Doku kültürlerindeki koloni sayılarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. $p < 0,05$ değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada tigesiklin, sefoperazon-sulbaktam ve kolistin gruplarında sekiz, kontrol grubunda yedi ratın sonuçları değerlendirildi. Tüm gruplarda kan kültüründe 24. saatte pozitif sonuçlar, doku kültürlerinde pozitif sonuç oranları (Tablo 1) ve doku kültürlerinde koloni sayıları hesaplandı.

Kolistin grubu: Kolistin tedavisi uygulanan 8 ratın beşinde 24. saatte kan kültüründe üreme gözlenmezken, üçünde kan kültüründe üremenin devam ettiği gözlemlendi. Kan kültüründe üreme olan iki rat 24. saatte kaybedilirken, diğer altı rat 72 saat süre ile yaşadı ve 72. saat çalışma protokolü ile yaşamları sonlandırıldı. Ratlardan birinde karaciğer ve akciğer dokularında üreme saptanırken, bir rattada böbrekte üreme gösterildi.

Tigesiklin grubu: Tigesiklin tedavisi uygulanan sadece bir tanesinde 24. saatte kan kültüründe üremenin devam ettiği gözlemlendi. İki rat kan kültürlerinde üreme olmaksızın 24. saatte kaybedilirken, kan kültüründe üreme olan rat ve diğer 5 rat 72. saatte yaşam sonlandırıldı. Karaciğer kültüründe üreme üç ratta, akciğer kültüründe

üreme iki ratta gözlenirken, kan kültüründe üreme olan ratta 72. saatte karaciğer, akciğer ve böbrek *Acinetobacter* kolonileri saptandı.

Sefoperazon-sulbaktam grubu: Sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan sekiz ratın dördünde (%50) 24. saatte kan kültüründe üremenin devam ettiği gözlemlendi. Sefoperazon-sulbaktam grubundaki iki ratta 72. saatte akciğer karaciğer ve böbrekte ciddi koloni sayıları gösteren üreme saptandı. Diğer altı ratın klinik örneklerinde üreme saptanmadı.

Kontrol grubu: Kontrol grubundaki ve tedavi uygulanmayan yedi ratın tamamında 24. saatte kan kültüründe üreme saptanmış ve tamamında en az bir doku kültüründe üreme saptanmıştır.

Çalışmada 24. saat kan kültürü üremelerine göre yapılan değerlendirmede, kolistin verilen grupta kontrol grubuna göre daha az üreme saptanırken istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,282$). Kolistin verilen grupta karaciğer, akciğer ve böbrek örneklerinde pozitif kültür sonucu kontrol grubuna göre belirgin düşük saptandı (tüm doku izolatları için kolistin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7; $p=0,01$) (Tablo 1).

Tigesiklin verilen grup ile kontrol grubu karaciğer, akciğer, böbrek ve kan kültür vasatlarındaki *Acinetobacter* üremeleri açısından birbiri ile karşılaştırıldığında tigesiklin tedavisi verilen grupta 24. saatte kan kültüründe üreme sıklığının belirgin azaldığı gözlemlendi ($p=0,01$). Karaciğer örneklerinde üreme yönünden tigesiklin grubunda daha az olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,119$). Tigesiklin tedavisi verilen grupta akciğer ve böbrek örneklerinde üreme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalmış olarak bulundu (akciğer örneklerinde tigesiklin grubunda 2/8, kontrol grubunda 6/7; $p=0,04$; böbrek örneklerinde tigesiklin grubunda 1/8, kontrol grubunda 6/7; $p=0,01$) (Tablo 1).

Sefoperazon-sulbaktam verilen grup ile kontrol grubu karaciğer, akciğer, böbrek ve kan kültür vasatlarındaki *Acinetobacter* üremeleri açısından birbiri ile karşılaştırıldığında sefoperazon-sulbaktam grubu ile kontrol grubu

arasında 24. Saat kan kültüründe üreme sıklığı yönünden fark saptanmadı (sefoperazon-sulbaktam grubunda 5/8, kontrol grubunda 6/7, $p=0,569$). Karaciğer, akciğer ve böbrek örneklerinde üreme yönünden sefoperazon-sulbaktam grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin olarak düşük saptandı (karaciğer, akciğer ve böbrek örnekleri için, sefoperazon-sulbaktam grubunda 2/8, kontrol grubunda 6/7; her üçü için de $p=0,04$) (Tablo 1).

Kontrol grubu ile tedavi gruplarının karşılaştırılması yanında, 3 tedavi seçeneği kendi aralarında kan kültüründe ve doku kültüründeki üremelerine göre karşılaştırıldı.

Kolistin ve tigesiklin verilen gruplar etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırıldığında 24. saatte kan kültüründe üreme sıklığı tigesiklin grubunda daha az olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı (tigesiklin grubunda 1/8, kolistin grubunda 4/8, $p<0,282$). Kolistin grubunda karaciğer örneklerinde üreme sıklığı tigesiklin grubuna göre daha az olmakla birlikte, istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,569$). Kolistin ve tigesiklin grubu arasında akciğer ve böbrek kültürlerinde üreme arasında fark saptanmadı.

Kolistin ve sefoperazon-sulbaktam verilen grupları etkinlik açısından karşılaştırıldığında 24. saat kan kültürü üremesi, karaciğer, akciğer ve böbrek örneklerinde üreme sıklığı açısından fark saptanmadı.

Tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam verilen gruplar etkinlik açısından birbiri ile karşılaştırıldığında, 24. saat kan kültürü değerlendirmesinde, tigesiklin grubunda, sefoperazon-sulbaktam grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,119$). Tigesiklin grubu ile sefoperazon-sulbaktam grubu arasında karaciğer, akciğer ve böbrekte üreme sıklığı yönünden fark saptanmadı.

Çalışma gruplarındaki ratların karaciğerindeki koloni sayısı açısından antibiyoterapi verilen üç grup ile herhangi bir tedavi verilmeyen kontrol grubu arasında ve antibiyotik grupları için kendileri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Akciğer doku örneklerinde saptanan *Acinetobacter* koloni sayısı tigesiklin grubunda kontrol grubuna göre düşük olarak saptandı ($p=0,006$). Benzer şekilde kolistin tedavisi verilen grup ile kontrol grubu ara-

Tablo 1. Kolistin, tigesiklin, sefoperazon-sulbaktam tedavisi uygulanan grupların ve kontrol grubunda kan kültürü ve doku örneklerinde üreme sıklığının karşılaştırılması

	TİGESİKLİN n=8	KOLİSTİ n=8	SEFOPERAZON -SULBAKTAM =8	KONTROL n=7
Kan kültürü	1/8 ^a	4/8	5/8	6/7
Karaciğer	3/8	1/8 ^b	2/8 ^d	6/7
Akciğer	2/8 ^c	1/8 ^b	2/8 ^d	6/7
Böbrek	1/8 ^c	1/8 ^b	2/8 ^d	6/7

a; Tigesiklin vs. kontrol $p=0,01$

b; Kolistin vs. kontrol $p=0,01$

c; Tigesiklin vs. kontrol $p<0,05$

d; Sefoperazon-sulbaktam vs. kontrol

sında akciğer doku örneklerinde *Acinetobacter* koloni sayısı düşük olarak saptandı ($p=0,021$). Sefoperazon-sulbaktam verilen grup ile akciğer dokusunda *Acinetobacter* koloni sayısı kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,054$). Bununla birlikte akciğer örneklerinde koloni sayısı yönünden kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam grupları arasında anlam-

lı fark gözlenmedi (Tablo 2).

Böbrekteki koloni sayıları açısından karşılaştırıldığında; kolistin verilen ve tigesiklin verilen grupların kontrol grubuna göre anlamlı farkı varken ($p=0,032$), sefoperazon-sulbaktam verilen grubun kontrol grubuna göre anlamlı farkı olmadığı saptandı. Kolistin, tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam verilen grupların birbirleri ile yapı-

Tablo 2. Antibiyotik verilen ve kontrol grubundaki ratlarda koloni sayıları

GRUP	N			W			cfu/g		
	KC	AC	BB	KC	AC	BB	KC	AC	BB
TIG 1	5	1	1	0,289	0,173	0,187	1,5 X 10 ⁴	0,7 X 10 ⁴	0,6 X 10 ⁴
TIG 2	0	1	0	0,170	0,199	0,198		0,6 X 10 ⁴	
TIG 3	9	0	0	0,176	0,177	0,188	6,8 X 10 ⁴		
TIG 4	0	0	0	0,154	0,156	0,218			
TIG 5	0	0	0	0,210	0,150	0,170			
TIG 6	0	0	0	0,200	0,165	0,190			
TIG 7	0	0	0	0,222	0,197	0,181			
TIG 8	1	0	0	0,473	0,195	0,147	0,1 X 10 ⁴		
KONT 1	1	0	0	0,205	0,157	0,187	0,5 X 10 ⁴		
KONT 2	8	2	5	0,185	0,157	0,178	5,5 X 10 ⁴	0,9 X 10 ⁴	3,7 X 10 ⁴
KONT 3	10	>100	10	0,153	0,226	0,228	9,2 X 10 ⁴	5,1 X 10 ⁵	0,5 X 10 ⁴
KONT 4	0	10	3	0,187	0,161	0,184		8,9 X 10 ⁴	2,0 X 10 ⁴
KONT 5	9	1	5	0,210	0,165	0,178	5,7 X 10 ⁴	0,8 X 10 ⁴	3,5 X 10 ⁴
KONT 6	12	>100	9	0,183	0,226	0,228	9,8 X 10 ⁴	4,8 X 10 ⁵	0,4 X 10 ⁴
KONT 7	0	9	3	0,142	0,167	0,187		9,1 X 10 ⁴	1,9 X 10 ⁴
KOL 1	0	0	1	0,243	0,218	0,255			0,3 X 10 ⁴
KOL 2	0	0	0	0,275	0,276	0,253			
KOL 3	0	0	0	0,153	0,147	0,174			
KOL 4	0	0	0	0,160	0,155	0,196			
KOL 5	0	0	0	0,211	0,187	0,160			
KOL 6	0	0	0	0,159	0,173	0,227			
KOL 7	0	0	0	0,195	0,229	0,218			
KOL 8	10	20	0	0,169	0,228	0,180	8,1 X 10 ⁴	9,4 X 10 ⁴	
SEF 1	0	0	0	0,182	0,112	0,115			
SEF 2	0	0	0	0,212	0,217	0,216			
SEF 3	30	17	>100	0,261	0,193	0,214	1,1 X 10 ⁵	1,0 X 10 ⁵	5,3 X 10 ⁵
SEF 4	3	10	20	0,185	0,178	0,261	2,0 X 10 ⁴	7,4 X 10 ⁴	7,4 X 10 ⁴
SEF 5	0	0	0	0,160	0,174	0,196			
SEF 6	0	0	0	0,201	0,167	0,188			
SEF 7	0	0	0	0,140	0,182	0,156			
SEF 8	0	0	0	0,205	0,154	0,166			

N: plaktaki koloni sayısı, D:dilüsyon katsayısı: 10-1 = 1/10, F:dilüsyon faktörü (V+W)/W V:buyyon hacmi (1 cc), W:doku ağırlığı (g), 20: sabit katsayı (0,05 mL plak ekimi)

Koloni sayımı uygulanmasında aşağıdaki formül kullanıldı.

Formül: $N \times D \times F \times 20/W = \text{cfu/g}$

TIG: Tigesiklin KOL: Kolistin SEF: Sefoperazon-sulbaktam KONT: Kontrol

lan karşılaştırmalarında da böbrekteki koloni sayısı açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2).

Tartışma

Ülkemizde ve dünyada *Acinetobacter* enfeksiyonlarının görülme sıklığı giderek artmaktadır. *Acinetobacter* türleri hızlı direnç geliştirme yeteneği sayesinde özellikle kritik hasta grubunda (immün sistemi baskılanmış, yenidoğan ve çocukluk yaş grubu, yoğun bakım yatışı gerektiren hastalar) tedavisi güç enfeksiyon tablolarına yol açarak önemli mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. *Acinetobacter* enfeksiyonları tedavisinde kullanılan karbapenem grubu antibiyotiklere direnç gelişmesi ve bu direnç sıklığının giderek artması, bu enfeksiyon tedavisinde seçeneklerin azalmasına ve tedavinin zorlaşmasına sebep olmaktadır. Kliniğimizde de karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu sayısında artış gözlenmekte olup tedavide ciddi sorunlara neden olmaktadır. Tedavi seçeneği olan sefoperazon-sulbaktam ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Tigesiklinin ise çocuklarda kullanımı kısıtlı olup, faz çalışmaları devam etmektedir. Kolistin ise 1980'li yıllar öncesinde sık kullanılmış, ancak yeni grup antibiyotiklerin geliştirilmesi ile nefrotoksitesi nedeni ile kullanımına ara verilmiş ve *Acinetobacter* türlerindeki duyarlılık nedeni ile tekrar kullanımı gündeme gelmiştir. Dirençli suşların tedavisinde bizimde çalışmamızda kullandığımız sefoperazon-sulbaktam, kolistin ve tigesiklinin monoterapi veya kombine tedavi seçeneğini araştıran çalışmalar az sayıdadır ve farklı sonuçlar bildirilmektedir (12-17). Livermore ve ark. (18) tarafından 2010 yılında yayımlanan çalışmada İngiltere'de karbapenem dirençli ve MDR *Acinetobacter baumannii* ile enfekte ve/veya kolonize olan hastaların değerlendirilmesinde izole edilen suşlara sadece kolistin ve tigesiklin in vitro etkinliklerinin yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (%99,4 ve %81,9).

Çalışmamızda tigesiklinin akciğer ve böbrek koloni sayısı üzerine etkisi yanında 24. saatte bakteriyemi azaltma yönünde kontrol grubuna göre anlamlı etkisi olduğu gözlemlendi. Bakteriyostatik bir ajan olmasına rağmen tigesiklinin uygun dozlarda kullanıldığında bakteriyemi üzerine olumlu etkisi olacağı sonucuna varıldı. Crandon ve ark. (19) deneysel çalışmalarında, *Acinetobacter baumannii* ile enfekte akciğer dokusunda, enfekte olmayan akciğer dokusuna göre tigesiklin konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (19). Çalışmamızda akciğer dokusunda tigesiklin konsantrasyonları çalışılmamış olmakla birlikte, akciğer dokusunda *Acinetobacter* üreme oranı kontrol grubuna göre daha düşük ve akciğerde koloni sayısı kontrol grubuna anlamlı olarak düşük saptandı. Pichardo ve ark. (20) yaptığı pnömoni modeli çalışmada tigesiklinin akciğer dokusunda koloni azalt-

makta kontrol grubuna göre belirgin etkili bulunmuş, ancak imipenem göre daha az etkin saptanmıştır. Dolayısı ile imipenem duyarlı olgularda öncelikle karbapenem tedavisi, dirençli durumlarda da tigesiklin tercih edilebilir durumda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda imipenem dirençli bir suş kullanıldığı için tigesiklin akciğer dokusunda etkin görülmektedir ve tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Çalışmamızda tigesiklinin kontrol grubuna göre akciğer dokusunda koloni azaltmada kontrol grubuna göre etkin gözükse de, kolistin ve sefoperazon-sulbaktama göre üstünlüğü bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kolistin alan grup akciğer, böbrek ve karaciğer üzerine koloni azaltıcı etkisi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kasiakou ve ark. (21) kolistinin tedavide kullanılması ile ciddi *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* enfeksiyonu olan 50 hastanın, %67 sinde klinik olarak düzelleme veya tam iyileşme sağladığı belirtmişlerdir. Yine benzer şekilde Sobieszczyk ve ark. (22) kolistin kombinasyonu ile *Acinetobacter* veya *Pseudomonas*'a bağlı pnömoni olan 25 hastanın %79'unda tedavi bitimine kadar sağ kalım bildirilmiştir. Kolistinin MDR *Acinetobacter* menenjitlerinde etkinliği üzerine Katragkou ve ark. (23) yaptığı değerlendirmede kür oranının %93 olduğu görülmüştür ancak çalışma sistematik derleme formatında olup başarılı yayınların yayımlandığı düşüncesi ile rakamın net olmadığı bildirilmiştir. Montero ve ark. (17) fare pnömoni modeli ile yaptıkları ve iki farklı karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* kullandıkları çalışmada kolistin mortaliteyi azaltma, kan ve akciğerdeki bakteri kolonizasyon eradikasyonunda etkili olmadığı gösterilmiştir. Levin ve ark. (24) yaptığı çalışmada MDR *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu olan (pnömoni, İYE, katater ilişkili enfeksiyon, otitis media, peritonit) hastalarda kolistin etkinliği %58 olarak bulunmuş ancak en düşük oran % 25 iyileşme ile akciğer enfeksiyonu olduğu görülmüştür. Bu durum ise kolistinin akciğer dokusuna kötü geçişi ile açıklanmıştır.

Sefoperazon-sulbaktam grubunda kan kültüründe üreme üzerine kontrol grubuna göre fark saptanmazken, akciğer-karaciğer ve böbrek doku koloni sayıları üzerine kontrol grubuna göre belirgin olumlu etkisinin olduğu görülmüştür. *Acinetobacter* enfeksiyonu tedavisinde etkinliğin sulbaktam ile ilişkili olup, literatürde çalışma sayısı sınırlıdır. Betrosian ve ark. (25) MDR *Acinetobacter*'e bağlı ventilatör ilişkili kritik yoğun bakım hastalarında iki ayrı yüksek doz ampisilin-sulbaktam tedavisinin etkinliğini değerlendirdiği çalışmada yüksek doz ampisilin-sulbaktam tedavisindeki klinik iyileşme %69,2 olduğu ve gerek bakteriyolojik eradikasyon gerekse 14. gün mortalite açısından bu iki grup arasında fark olmadığı belirtilmiş ve ilacın yüksek doz kullanımının etkin olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda kolistin ve sefoperazon-sulbaktam kullanımı arasında fark saptanmamıştır. Betrosian ve ark. (26) 28 MDR dirençli *Acinetobacter* ilişkili kritik yoğun

bakım hastalarından oluşan çalışmada kolistin ile ampisilin sulbaktam karşılaştırılmış ve semptomların düzelmesi, bakteriyolojik eradikasyon, 14. ve 28. gündeki mortalite oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Montero ve ark. (15) fare pnömoni modeli ile yaptıkları ve 2 farklı karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* suşu kullandıkları (orta ve yüksek direnç) çalışmada sulbaktamın da monoterapi olarak verilmesi durumunda pnömoniyi düzeltmede tamamıyla etkisiz olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada ampisilin-sulbaktam ve sefoperazon-sulbaktam kombinasyonlarının *Acinetobacter* etkenli bakteriyemi ve ventilatöre bağlı pnömoni vakalarında imipenem monoterapisine göre anlamlı üstünlüğü olmadığı gözlenmiştir. Ancak çocukluk çağında tigesiklin kullanımında sıkıntılar ve kolistin nefrotoksitesisi nedeni ile karbapenem dirençli olgularda sefoperazon-sulbaktam tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir. Song ve ark. (27) immün süprese fare modellerinde bizim çalışmamızdaki *Acinetobacter* suşuna benzer şekilde imipenem dahil tüm antibiyotiklere dirençli sadece kolistin ve tigesikline in vitro duyarlılığı olan *Acinetobacter* suşlarını kullanmışlardır. Bu çalışmanın bir farkı kullanılan *Acinetobacter* suşlarının OXA-51, IMP-1 ve VIM-2-tip β -laktamaza sahip olanlar olmak üzere sınıflandırılarak sonuçların değerlendirilmesidir. Sonuçta OXA-51 suşuna sadece rifampinin etkin olduğunu, IMP-1 suşunda in vitro duyarlılığa rağmen tigesiklinin tamamen etkisiz olduğu, kolistin ile rifampin kombinasyonunun rifampin monoterapisine etkinliği artırmadığı ve sinerjist etkinliğin sadece rifampin-imipenem kombinasyonunda gözlendiğini, VIM-2 suşunda ise rifampinin tek başına etkisiz olduğu ancak rifampin-imipenem kombinasyonunun bakteriyostatik etkinlik gösterdiği tespit etmişlerdir. Çalışma sonunda rifampin-kolistin ve rifampin-imipenem kombinasyonlarının tedavide etkin olabileceği ancak klinik çalışmalar ile verilerin desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda kombinasyon tedavilerine yer verilmemiştir. Ancak çalışmamızda kullanılan suşun direnç profili genetik olarak gösterilemediğinden etkinlik değerlendirmesinde çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmaların birbirinden direnç olarak benzerlik gösteren suşlarda benzer modeller veya klinik çalışmalarda birbirinden farklı veya tamamen zıt sonuçlar gösterdiği gözlenmektedir. Son yıllarda *Acinetobacterin* ve direnç mekanizmaları ile genetik özelliklerinin daha iyi tanınması ile bu farklılıkların nedenini açıklamak mümkün gibi gözükmektedir. Bakterinin genetik farklılıkları doğrudan dirençte kullanacağı enzim ve diğer hücre içi değişiklikleri gerçekleştirme kabiliyetini önceden belirlemektedir. Bu durum tedavide kullanılacak ajanların başarısı için sadece antibiyogramda gözlenen ilaç dirençlerinin değil, aynı zamanda genetik direnç potansiyelinin de belirlenmesinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca önceden kullanılan antibiyoterapilerin zaman içinde hangi dirençli alt grubu ortaya çıkaracağına

da genetik özelliklerin rolü olması da olasıdır.

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

Sonuç

Çalışmamızda tigesiklin, kolistin ve sefoperazon-sulbaktam akciğer, böbrek ve karaciğerdeki *Acinetobacter* enfeksiyonunda tedavi açısından kontrol grubuna göre etkin olarak saptandı. Tigesiklin böbrek ve akciğerde enfeksiyonun yayılımı yanında bakteriyemi azaltma yönünden kontrol grubuna göre olumlu etki profiline sahipti. Diğer tedavilerin birbiri ile kıyaslanmasında kontrol grubuna göre anlamlı, kendi aralarında benzer sonuçlarının olması, denek sayısının azlığına ve/veya her tedavinin belirli oranda etkinliğinin olmasından kaynaklanabilmektedir. Kolistin ve sefoperazon-sulbaktam ile ilgili son yıllarda geniş çalışmalar bulunmayıp, bu ilaçların etkinliği ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tigesiklinin çocuklarda kullanımını ile ilgili faz çalışmalarının sonuçları özellikle dirençli mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyon tablosunda tigesiklin kullanımı ile fikir verecektir. *Acinetobacter* konulu çok sayıda araştırmaya rağmen halen enfeksiyonun tedavisi ile ilgili problemler devam etmektedir. Bu enfeksiyon ile mücadelede günümüzde de etkin tedaviler bulunsa da çok daha etkin, maliyeti düşük, yan etkisi az olan yöntem enfeksiyon kontrol önlemlerine kati suretle uyulması olacaktır. Şu an için tedavide çoklu ilaç direnci olan suşlar için her kliniğin kendi servislerindeki *Acinetobacter* suşlarını kontrol altında tutması gerekmektedir.

Ethics Committee Approval: This study has been approved by the Local Ethical Committee of Eskisehir Osmangazi University for Experimental Studies (06.05.2010-159).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.T., E.C.D.; Design - E.T., E.C.D.; Supervision - E.C.D.; Materials - E.T., A.K., B.S., G.D.; Data Collection and/or Processing - E.T., A.K., B.S., G.D.; Analysis and/or Interpretation - E.T., E.C.D.; Literature Review - E.T., E.C.D., R.T.T., Z.A.Y.; Writing - E.T., E.C.D., R.T.T., N.T., O.B.; Critical Review - E.C.D., N.T., O.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan izin alındı (06.05.2010-159).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.T., E.C.D.; Tasarım - E.T., E.C.D.; Denetleme - E.C.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.T., A.K., B.S., G.D.; Analiz ve/veya Yorum - E.T., A.K., B.S., G.D.; Literatür Taraması - E.T., E.C.D., R.T.T., Z.A.Y.; Yazıyı Yazan E.T., E.C.D., R.T.T., N.T., O.B.; Eleştirel İnceleme - E.C.D., N.T., O.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1026-32. [\[CrossRef\]](#)
2. Nejari N, Benomar S, Lahbabi MS. Nosocomial infections in neonatal and pediatric intensive care. The appeal of ciprofloxacin. *Arch Pediatr* 2000; 7: 1268-73. [\[CrossRef\]](#)
3. Malik A, Hasani SE, Khan HM, Ahmad AJ. Nosocomial infections in newborns. *Indian Pediatr* 2001; 38: 68-71.
4. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. *J Hosp Infect* 2003; 54: 39-45. [\[CrossRef\]](#)
5. Jeena P, Thompson E, Nchabeleng M, Sturm A. Emergence of multi-drug resistant *Acinetobacter anitratus* species in neonatal and paediatric intensive care units in a developing country: concern about antimicrobial policies. *Ann Trop Pediatr* 2001; 21: 245-51. [\[CrossRef\]](#)
6. Dinleyici EÇ, Tekin N, Özgüneş İ, Akşit F, Akşit A. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter* spp. saptanan hastaların özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007; 16: 145-50.
7. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfarrer 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: 690-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Köksal N, Hacimustafaoglu M, Bağcı S, Celebi S. Meropenem in neonatal severe infections due to multi-resistant gram-negative bacteria. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 15-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine* 1995; 74: 340-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Mulin B, Talon D, Viel JF, Vincent C, Leprat R, Thouverez M. Risk Factors for nosocomial infections with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 569-76. [\[CrossRef\]](#)
11. Yavuz MT, Sahin D, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; 20: 107-10.
12. Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Efficacy of colistin versus-lactams, aminoglycosides, and rifampicin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1946-52. [\[CrossRef\]](#)
13. Song JY, Cheong HJ, Lee J, Sung AK, Kim WJ. Efficacy of monotherapy and combined antibiotic therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in an immunosuppressed mouse model. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 33-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Arda B. Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Olgusu. *ANKEM Derg* 2010; 24: 78-81.
15. Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1085-91. [\[CrossRef\]](#)
16. Saballs M, Pujol M, Tubau F, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-86 resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 697-700. [\[CrossRef\]](#)
17. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenemsusceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1111-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Livermore DM, Hill RL, Thomson H, et al. Antimicrobial treatment and clinical outcome for 88 infections with carbapenem- and multipl-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 19-24. [\[CrossRef\]](#)
19. Crandon JL, Kim A, Nicolau DP. Comparison of tigecycline penetration into the epithelial lining fluid of infected and uninfected murine lungs. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 837-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Pichardo C, Pachón-Ibañez ME, Docobo-Perez F, et al. Efficacy of tigecycline vs. imipenem in the treatment of experimental *Acinetobacter baumannii* murine pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 527-31. [\[CrossRef\]](#)
21. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intra-

- venous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3136-46. [\[CrossRef\]](#)
22. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 566-9. [\[CrossRef\]](#)
 23. Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4916-7. [\[CrossRef\]](#)
 24. Levin AS, Barone AA, Penço J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1008-11. [\[CrossRef\]](#)
 25. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 38-43. [\[CrossRef\]](#)
 26. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008; 56: 432-6. [\[CrossRef\]](#)
 27. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report 82 from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 315-21. [\[CrossRef\]](#)