ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/320208621

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

Article *in* ANKEM Dergisi · January 2017

DOI: 10.5222/ankem.2017.032

CITATION
1

READS
285

4 authors, including:



Busra Sezer

12 PUBLICATIONS **247** CITATIONS

SEE PROFILE



Mustafa Doğan

Namık Kemal Üniversitesi

68 PUBLICATIONS **504** CITATIONS

SEE PROFILE

All content following this page was uploaded by Busra Sezer on 26 March 2018.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

ANKEM Derg 2017;31(1):32-39
doi: 10.5222/ankem.2017.032

Olgu Sunumu

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

Büşra Ergüt SEZER[1], Mustafa DOĞAN[1], Mehmet Ersoy ALDAĞ[2], Gamze TÜLÜK[3]

[1]Çorlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, TEKİRDAĞ
[2]Çorlu Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, TEKİRDAĞ
[3]Çorlu Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, TEKİRDAĞ

ÖZET

Acinetobacter baumannii ventilatör ilişkili pnömoni, kan dolaşımı infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları ve idrar yolu infeksiyonları gibi çeşitli infeksiyonlara yol açan önemli bir nozokomiyal 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. Kolistinin tigesiklin, ampisilin-sulbaktam, rifampin ve karbapenem ile kombinasyonu bu suşların neden olduğu infeksiyonlarda 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 infeksiyonlarında 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 infeksiyonları, 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 sağlanan bir olgu bildirilmiş, *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında SXT sıkça kullanılmamakla 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 satürasyonu % 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 satürasyon 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 satürasyonları düşük olan extübe edilemediği için yoğun bakım ünitesinde takiplerine devam edilen hastanın YBÜ'ne yatışının 94. günündesolunum sekresyonunda artış ve 38.2°C ateş saptanan, nabzının 124/dak, beyaz küresinin 18,100/mm^3 (% 87 nötrofil), tansiyonunun 101/61 mmHg olduğu tespit edilen hastanın fizik muayenesinde bilateral bazallerde solunum seslerinin alınmadığı, sol ve sağ orta zonlarda krepitan 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 $2x10^6$ 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 izolatın ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefaperazon-sulbaktam 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 dilatas-

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 stabilleştiğinde 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 infekte 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 infeksiyon için risk faktörleri olarak sıralanabilir[19]. Bizim olgumuzda da hastanın cerrahi öyküsünün olması, yoğun bakım ünitesinde yatışının olması, önceden antibiyotiyotik kullanmış olması kolistin dirençli *Acinetobacter* spp. infeksiyonu için risk faktörlerini oluşturmuştur. Antimikrobiyal direncin önlenmesi için, uygun antibiyotik tedavisi önem taşımaktadır. *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında 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. infeksiyonlarında 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 infeksiyon 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 ulaşılamadığı, özellikle MİK ≥1 mg/L olan bakterilerin etken olduğu infeksiyonların 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]. Vidaillac 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 infeksiyon insidansını azalttığı tespit edilmiştir[24]. Falagas ve ark.[10]'nın yaptığı metaanalizde in vitro ve sürveyans çalışmalarında ÇİD *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında 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 antibiyotikler ile kombinasyon tedavisi ile kür sağlandığı gösterilmiştir[10]. Bizim olgumuzda da kolistin dirençli, SXT duyarlı *A.baumannii* ile gelişen bir infeksiyonun tedavisinde SXT ile kolistin kombinasyonu kullanılmıştır. Kolistin direnci otomatize sistemde tespit edilmiş, kolistin ve SXT sinerji testi çalışılamamıştır. 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* infeksiyonlarında kullanılabilecek ajanlar arasında önem kazanmıştır. Ancak son yıllarda dünyanın bir çok bölgesinde infeksiyon kontrol önlemlerinin etkin şekilde alınamaması ve uygunsuz 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* infeksiyonunda alışılmışın dışında kullanılan bir kombinasyon tedavisinin klinik olarak etkili olduğunu gösterse de, rifampisin duyarlılığının bakılmaması, kolistin ve SXT sinerji testinin yapılamaması çalışmamızın eksikliklerindendir. 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 ESKAPE! 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, Altuncekic 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-b-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.: areview 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 personel, *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
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.ijantimicag.2005.10.012
28. Vidaillac 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

View publication stats