



Çok İlacı Dirençli Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

Therapeutic Options for Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria

Yasemin ERSOY¹

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Inonu, Malatya, Turkey

ÖZET

Son yıllarda gram-negatif bakterilerde artan direnç dikkat çekici düzeylere çıkmış olup, tedavi seçeneklerinin birkaç grup antibiyotikle sınırlanmasına neden olmuştur. Dirençli bakterilerde azalan tedavi seçenekleri ve başlangıç tedavisinin uygunsuzluğu artan mortaliteyle ilişkilidir. Çok ilacı dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Tedavi seçeneklerinin yan etkileri, doku ve kan düzeylerinin yetersiz olması ve bu ilaçlara da direnç gelişebilmesi önümüzde ciddi sorunlar olarak durmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çok ilacı dirençli, Gram-negatif bakteri, Tedavi seçenekleri.

Geliş Tarihi: 04/01/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 11/01/2012

ABSTRACT

In recent years, resistances in gram-negative bacteria have been remarkably increasing and cause very few treatment options. The mortality is increasing in relation with inappropriate initial treatment and reduced treatment options. There is a need for randomized controlled studies with a good evidence base in treatment of multidrug resistant gram-negative bacterial infections. Adverse effects of drugs, low tissue and blood levels and development of resistance to these antibiotics produce serious problems in the treatment.

Key Words: Multidrug resistant, Gram-negative bacteria, Treatment options.

Received: 04/01/2012 • Accepted: 11/01/2012



Gram-negatif bakteriler özellikle yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan bakteriler olarak bildirilmektedir (1). Son yıllarda bu bakterilerde artan direnç dikkat çekici ve endişe vericidir. Hastane infeksiyonu etkeni olarak sıklıkla karşımıza çıkan dirençli gram-negatif bakterileri başlıca; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. [genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL), metallo beta-laktamazlar; penisilin, sefalosporin, kinolon, karbapenem dirençli], (imipenem, seftazidime, amikasin ve sip-rofloksasine dirençli), *Acinetobacter* spp. (karbapenemlere dirençli) ve birçok antibiyotiğe dirençli *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* şeklinde sıralayabiliriz. Toplam 13.000 gram-negatif bakterinine incelendiği NHSN (National Healthcare Safety Network) verilerine göre en az üç grup ilaca direnç oranları *Pseudomonas aeruginosa* için %10, *Klebsiella* spp. için %15 ve *Acinetobacter baumannii* için %60 olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizden ise Gür ve arkadaşlarının yaptıkları HİTIT-2 çalışmasında GSBL pozitifliği *E. coli*'de %42, *Klebsiella pneumoniae*'de %41 olarak bildirilirken, *P. aeruginosa*'da piperasilin/tazobaktam direnci %18,1, imipenem direnci %30, *A. baumannii*'de imipenem direnci %56 olarak bildirilmiştir (3).

Dirençli bakterilerde mortalite artışı birçok çalışmada bildirilmiştir. Bunun en önemli sebebi dirençli suşların virülan oluşundan ziyade başlangıç tedavisinin uygun olmaması, daha az etkili seçeneklerin olması, daha toksik ilaçlar kullanılmak zorunda kalınması, uygun olmayan dozlarda ve etkili tedavinin gecikerek başlanıyor olması şeklinde özetlenebilir. Bir çalışmada uzun süreli bakım ünitelerinden gelen hastaların %49'unun, dirençli bakterilerle infekte olup uygunsuz başlangıç tedavileri aldıkları saptanmıştır (4).

Bakterilerde çok ilaca direncin tanımlanmasında son yıllarda bir terminoloji kargaşası yaşanmıştır. Ancak son zamanlarda çoğunlukla kabul edilen görüş "çok ilaca dirençli (multiple drug resistant, MDR)" ifadesi sefalosporin (sadece seftazidime veya sefepime), aminoglikozid, florokinolon, karbapenem ve piperasilin grubu antibiyotiklerde en az üç grup antibiyotiğe dirençli patojenler için kullanılması şeklindedir. "Extrem-resistan (XDR)" kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli patojenler, panrezistan (PDR) ise kolistin ve tigesiklin dahil tüm antibiyotiklere dirençli pato-

jenler için kullanılması kabul edilmiştir (5,6). Bakterilerdeki bu direnç ile ilgili terminolojinin yanı sıra dirençli mikroorganizmayla infeksiyon riskini ifade etmek için "direnç dansitesi" veya "direnç yükü" tanımlaması yapılmıştır (5,7). Dirençli izolat sayısı/1000 hasta yatış günü şeklinde hesaplanmaktadır. İzolatların ≥ 90 'ının duyarlı olduğu tedavi alternatiflerini tanımlamak için ise "tedavi alternatifi 90 (TA90)" terimi geliştirilmiştir (8).

Antibiyotik tedavisi başlarken hekim etkili başlangıç tedavisine karar verme ve gereksiz antibiyotikten kaçınma konusunda bir denge sağlamak durumundadır. Direnci artıran en önemli risk antibiyotiklerin seçici etkisi olup, direncin kontrolünde uygulanması gereken en önemli basamaklardan biri gereksiz antibiyotik tedavisinden kaçınmaktır (9). Ampirik tedavide seçilecek antibiyotiklere çoğunlukla hastaya ait faktörler ve ünitenin direnç paternine göre karar verilmektedir. Hastaya ait faktörler ateşle seyreden ciddi klinik tablo, önceki kullandığı antibiyotikler, uzamış ventilasyon, cerrahi girişimler ve uzamış hastanede yatış verilerini içermektedir (10). Son yıllarda özellikle gram-negatif bakterilerde artan direnç problemi nedeniyle tedavi seçenekleri çok azalmış, panrezistan suşlarda tedavi seçeneği kalmamıştır. Antibakteriyel ürünlerde ümit vadeden gelişmelerin olmaması ve neredeyse tüm ilaçlara dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonları eski bir antibiyotik grubu olan polimiksinleri bazı mikroorganizmalarda tek seçenek haline getirmiştir. Geçmişte nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle kullanımdan uzaklaşan bu grup, kullanılmak zorunda kalınır hale gelmiştir.

Doripenem son yıllarda ülkemizde de kullanılmaya başlayan bir karbapenem olup, gram-pozitiflere etkinliği imipenem gibi, gram-negatiflere etkinliği ise meropenem gibidir. İn vitro çalışmalar diğer karbapenemlere göre karbapenem dirençli mutant suşların seçilmesinde daha az riske sahip olduğunu göstermektedir. Bu yönüyle ampirik başlangıç tedavilerinde seçilecek bir ajan olabilir (11).

ÇOK İLACA DİRENÇLİ ENTEROBACTERIACEAE TÜRLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında (aşırı AmpC enzimleri üreten *Enterobacteriaceae* türleri dahil) tedavi seçenekleri karbapenemler ve tigesiklin olmaktadır. Karbapenemaz üretimi du-



rumunda karbapenemler, penisilinler ve sefalosporinlere direnç gelişmekte, beraberinde aminoglikozid ve kinolon direnç mekanizmaları da taşınmaktadır. Karbapenemaz pozitif suşlarda seçenekler polimiksinler ve tigesiklin olmaktadır (12). Metallo-beta-laktamazlar: VIM, IMP, NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamaz) aztreonam hariç tüm beta-laktamları inhibe ederken, non-metallo-beta-laktamazlar; KPC, OXA-48 için aztreonam duyarlılığı söz konusu değildir. Tedavi seçeneklerinden olan tigesiklinin, düşük kan düzeyi sebebiyle bakteremilerde ve ciddi enfeksiyonlarda kullanımını önerilmemektedir.

İngiltere’de 81 karbapenemaz pozitif enterobakter suşunda tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kloramfenikol, siprofloksasin ve nitrofurantoin duyarlılığı %25’in altında tespit edilirken, kolistin duyarlılığı %92.6 olarak tespit edilmiştir. Fosfomisine ise suşların %60.5’i duyarlı bulunmuştur (7/7 *E. coli*, 16/20 *Enterobacter* ve *Citrobacter* spp., 25/52 *Klebsiella* spp.). Tigesiklin duyarlılığı %46.9, bir beta-laktam olan temosilin duyarlılığı ise %4.9 olarak saptanmıştır (13).

ÇİD enterobakterlerin etken olduğu toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonlarında ise nitrofurantoin ve fosfomisin oral tedavi seçeneği olabilir, ancak üst üriner sistem enfeksiyonlarında yerleri yoktur. Beta-laktamaz inhibitörleriyle oral sefalosporin kombinasyonlarını içeren ilaçlar Hindistan’da satışa sunulmuş olmakla birlikte bunların GSBL pozitif suşlara etkinliklerine ait veriler oldukça kısıtlıdır. Faropenem ve tebipenem oral karbapenemler olup, ancak Japonya’da kullanıma sunulmuştur. Tebipenemin etkinliği GSBL pozitif bu suşlarda meropeneme benzerdir, ancak faropenem daha az etkilidir (14).

ÇOL İLACA DİRENÇLİ *P. AERUGINOSA* TÜRLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

P. aeruginosa hastane kökenli enfeksiyon etkeni ve kistik fibroziste çoğunlukla kolonizan bakteri olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğu kistik fibrozis hastası tekrarlayan antibiyotik tedavilerinin de seçici baskısıyla polimiksinler hariç tüm antibiyotiklere dirençli hale gelmektedir. Kistik fibrozis dışında *P. aeruginosa* suşlarında ÇİD yaygın olmasa da bazı ünitelerde veya hastanelerde yüksek oranlara ulaşıldığı görülmektedir. Farklı direnç mekanizmalarıyla birçok antibiyotiğe de dirençli hale gelebil-

mektedir. *P. aeruginosa* intrinsek olarak birçok antibiyotiğe dirençli olmasının yanı sıra beta-laktamaz ve karbapenemaz üretimi, çoklu ilaç efluks pompası, porin kaybına neden olan mutasyon ile direnç kazanabilmektedir. TEM, SHV ve CTX-M GSBL *P. aeruginosa* da bildirilmiştir, fakat nadirdir. VEB GSBL suşları Doğu Asya’da, PER ise Türkiye’de yaygındır. Karbapenemlere özellikle imipeneme direnç *P. aeruginosa* suşlarında mutasyon ve karbapenem spesifik porin kaybı (OprD) ile ortaya çıkmaktadır. Daha az sıklıkta ise metallo-beta-laktamazlar sorumlu olabilir; VIM ve IMP MBL enzimleri ise uluslararası birçok ülkeden bildirilmektedir. ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında çoğunlukla tek seçenek polimiksinler özellikle kolistin olmaktadır (12,14).

Son zamanlarda ventilatörle ilişkili pnömonilerde kombinasyon tedavilerini tekli tedavilerle karşılaştıran çalışmalarda mortalite, hastanede kalış süresi ve direnç gelişimi yönünden fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak ÇİD gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının dahil edildiği alt gruplara bakıldığında uygun ampirik tedavi ve mikrobiyolojik eradikasyon bakımından anlamlı fark olduğu saptanmıştır (15). ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında tek seçenek haline gelen kolistinle ilgili çok sayıda çalışma vardır. Kolistin meropenemle kombinasyonunda ÇİD *P. aeruginosa* suşlarında sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir. Retrospektif bir çalışmada ise kolistin tekli tedavisi antipsödomonal antibiyotiklerle karşılaştırıldığında kolistin alanlarda klinik ve mikrobiyolojik yanıt daha yüksek saptanmış, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (16). ÇİD gram-negatif suşlarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde, kolistin kombine rejimlerde kullanımının, monoterapiden daha etkili ve direnç gelişiminin daha geç olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kolistin ile rifampisin arasında sinerji gösterilmiştir. ÇİD *P. aeruginosa* suşlarında fosfomisinin in vitro etkinliğinin olması tedavi seçeneklerinden biri olabilir mi sorusunu akla getirmiştir, ancak VİM-2 pozitif *P. aeruginosa* prostatitli hastada başarılı tedavi bildiren bir olgu bildiriminden başka yayın yoktur (17). Doripenem *P. aeruginosa* suşları için imipeneme göre 2-4 kat daha düşük minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)’na sahiptir. Ancak karbapenemlere karşı geliştirilen direnç mekanizmalarının birçoğu doripenemi de inaktive eder.



ÇİD *P. aeruginosa* suşlarında etkili yeni sınıf antibiyotiklerin olmamasından dolayı eski antibiyotikler yeniden gündeme gelmiş ve son çare olarak kullanılmaya başlanmıştır. Polimiksinler deterjan benzeri etkiyle membranın bozulmasına neden olarak etkili olur. Bu etki mekanizmasından dolayı diğer antibiyotiklerle çapraz direnç gelişiminden korunmuş olur (15). Son 10 yılda odaklanılan antibiyotik polimiksinlerden kolistin olmuştur. Kolistin eski bir ilaç olmasına rağmen farmakokinetik ve farmakodinamik veriler sınırlıdır. Hayvan modellerinde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin MİK'e oranının (AUC/MİK) *P. aeruginosa*'ya etkinliği belirlemede en önemli indeks olduğu saptanmıştır. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max})/MİK oranının etkinlikle korele olabileceği bildirilmiştir. Serum yarılanma ömrü kistik fibrozisli hastalarda dört saat, ancak yoğun bakımdaki ağır hastalarda daha uzun olabilmektedir. %50 daha yüksek doza rağmen C_{max} 'ın ilk dozdan sonra 0.60 mg/L, dördüncü dozdan sonra 2.3 mg/L olarak saptandığı bildirilmiştir. İlk dozda yükleme doz (9 MU/gün yükleme 4.5 milyon idame) önerilebileceği bildirilmiştir, ancak klinik olarak test edilmesi gereklidir (18).

ÇOK İLACA DİRENÇLİ ASİNETOBAKTER TÜRLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sorun haline gelen ÇİD *Acinetobacter* spp. türlerinde tedavi seçenekleri gerçekten çok sınırlıdır. *A. baumannii* birçok direnç mekanizmasına sahiptir. Antibiyotiği değiştiren enzim üretimi (örn. sefalosporinaz, karbapenemaz, aminoglikozid değiştiren enzim), antibiyotiğin hedefinde değişiklik (örn. PBP, topoizomeraz, DNA giraz), sınırlı antibiyotik geçişi (örn. porin mutasyonu, porin üretiminin sınırlandırılması), antibiyotiğin dışarı atılması (örn. eflüks pompası) gibi. Tedavilerin etkinliği konusunda çalışmaların çoğu in vitro duyarlılık, deneysel çalışmalar ve olgu serilerine dayanmaktadır. *A. baumannii* türlerinde yıllar içinde duyarlılık değişikliğini değerlendiren bir çalışmada imipenem direncinin %0'dan %70 rakamlarına ulaştığı bildirilmektedir (19). Duyarlılık verileri bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Çok merkezli 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada *A. baumannii* suşlarının sadece %46.7'sinin sulbaktama duyarlı olduğu bildirilmektedir (19). Hastanemiz-

den 2008 yılında izole edilen *Acinetobacter* spp. suşlarında imipenem duyarlılığı %35, ampisilin-sulbaktam duyarlılığı %20 dolaylarında iken, kolistin duyarlılığı %90 olarak bulunmuştur (20). Sulbaktam duyarlılığı değişkenlik gösterirken, duyarlı suşlar yıllar içinde azalmaktadır. Ancak suşların çoğu tigesiklin ve kolistine duyarlıdır (21).

Tedavi seçeneklerinden biri olan tigesiklinin kullanımı konusunda veriler daha sınırlıdır. Ventilatorle ilişkili pnömonili 25 hastada monoterapi veya kombinasyon tedavilerinde tigesiklin kullanılmış ve %84 oranında başarılı sonuç bildirilmiştir (22). Karageorgopoulos ve arkadaşları yaptıkları bir derlemede, retrospektif olarak sekiz klinik çalışmanın verilerini incelemişler ve toplam 42 hastanın 32'sinde başarılı sonuç bildirildiğini tespit etmişlerdir. Ancak üç olguda direnç gelişimi saptanmıştır (23). Hastanemizde yapılan bir çalışmada ise beşi ÇİD ve 28'i XDR olarak tanımlanan karbapenemlere dirençli 33 suşta tigesiklin duyarlılığı araştırılmıştır. Buyyon mikrodilüsyon testiyle tüm isolatlar tigesikline duyarlı bulunmuştur (MİK \leq 0.5 μ g/mL). Tigesiklin diski için önerilen 16 mm ve üzeri inhibisyon zon çapları duyarlı suşların %85 (28/33)'ini saptarken, E-test MİK değerleri *Acinetobacter* spp. suşlarının %44 (11/25)'ünü hatalı olarak dirençli bulmuştur (2 μ g/mL MİK kırılma noktasına göre) (24). *Acinetobacter* spp. suşlarında tigesiklin duyarlılığının tespitinde önerilen yöntem buyyon mikrodilüsyon olup, E-test ve disk difüzyon yöntemlerinde hatalı tespitler olabileceği, besiyeri özelliklerinin sonucu etkileyebileceği unutulmamalıdır (25).

Bakteremi ve ventilatorle ilişkili pnömonide tigesiklin kullanımıyla ilgili verilerin sınırlı olduğu bildirilmiştir (23). Tigesiklin hafif-orta infeksiyonlarda komplike intraabdominal infeksiyonlarda, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında onay almıştır. Ayrıca FDA (Food and Drug Administration) toplum kökenli bakteriyel pnömonilerde onay vermiştir. Ancak unutulmamalıdır ki hastane kökenli asinetobakter infeksiyonlarının tedavi rejimlerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur (26).

Sulbaktamın dirençli bakterilerde etkinliğini değerlendiren birkaç çalışmada 42 hafif ve orta infeksiyonda %93 iyileşme, 14 ventilatorle ilişkili

pnömoni olgusu ampicilin-sulbaktam x iMP ile benzer etkinlik, 40 ağır infeksiyonlu olguda %67 kür sağlanmış (19,27,28). Ancak menenjitli iki hastada başarısızlık bildirilmiştir (28). Sulbaktama artan direnç söz konusu olup, yüksek dozların etkinlik ve güvenilirliği konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır (19).

Ciddi ÇİD *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde kolistin başarıyla kullanıldığını bildiren çok sayıda yayın vardır. Garnacho-Montero ve arkadaşları 35 ventilatörle ilişkili pnömoni atağında (14'ü imipenem, 21'i kolistin) duyarlılık durumları göz önüne alınarak kolistin ve imipenem tedavilerini karşılaştırmışlar ve tedavi başarısı her iki grupta da %57 olarak bulunurken, mortalite oranları benzer bulunmuştur (21). Yapılan başka çalışmalarda 19 klinik izolatta kolistin 3.9 saat postantibiyotik etkisinin olduğu gösterilmiştir, ancak *A. baumannii* izolatları arasında kolistine heterodirenç söz konusu olup heterodirençli izolatlarda bu etki gösterilememiştir. ÇİD *Acinetobacter* spp. menenjitinde intravenöz kolistin ve/veya intratekal/intraventriküler kolistin etkili şekilde kullanılabilir (19).

Kolistin nefrotoksik etkileri sebebiyle inhaler kullanımı pnömonili hastalarda daha sık tercih edilir hale gelmiştir. Falagas ve arkadaşları ÇİD beş olgu sadece inhaler kolistin (ventile hastalarda 2 mL serum fizyolojik içinde 1 milyon IU, spontan solunumlularda 4 mL serum fizyolojik içinde 1 milyon IU nebülizörle) verilmiş ve %80 kür elde edildiği bildirilmiştir (29). Kolistin çocuk hastalarda inhaler kullanımı (3 mL serum fizyolojik içinde 75 mg kolistin günde iki kez) üç hastada denenmiş ve başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir. Hastalarda böbrek toksisitesi de gelişmemiştir (30). İntravenöz kolistin nefrotoksik etkisi %8-36 oranında bildirilmiştir. Nefrotoksisite riski alta yatan böbrek hastalığı olanlarda ve uzun süre tedavi alanlarda artmaktadır. Nörotoksisite ise daha nadir olup oral/perioral parestezi, görme bozuklukları ve periferik nöropati şeklinde gelişebilir. Solunum yetmezliği ve apne ise çok daha nadir görülür (15).

Kombinasyon tedavileri ÇİD *A. baumannii* infeksiyonlarında direnç paterninden dolayı sıkça başvurulur hale gelmiştir. İn vitro imipenem ve sulbaktamın sinerjisi olan bakteremik hastalarda kullanım retrospektif olarak incelendiğinde imi-

penem ve ampicilin-sulbaktam kombinasyonunu alan grupta karbapenem ve amikasin kombinasyonu alana göre mortalitenin daha düşük bulunduğu bildirilmektedir. Rifampisin tekli kullanımıyla *A. baumannii* infeksiyonlarında hızla direnç gelişmektedir. Fakat rifampisine imipenem veya sulbaktam eklenerek in vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda direncin önlenildiği gösterilmiş olmasına rağmen imipenem ve rifampisin kombinasyonunun kullanıldığı 10 hastadan sekizi iyileşmiş ancak yedi olguda rifampisin direnci saptanmıştır. Burada imipenem MİK değerinin yüksek olmasından kaynaklanmış olabileceği bildirilmektedir (19).

Motaouakkil ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise rifampisin kolistin kombinasyon tedavisi 26 hastada kullanılmış (16'sında rifampisin ve inhaler kolistin, dokuzunda rifampisin ve intravenöz kolistin ve bir hastada intratekal kolistin) ve %100 başarılı olduğu bildirilmiştir. Rifampisin dozu 10 mg/kg 12 saatte bir şekilde yüksek dozda kullanılmıştır (31). Benzer kombinasyonları rifampisin dozunu 600 mg/gün dozunda kullanan çalışmalarda aynı başarı elde edilememiştir (19).

Sonuç olarak; ÇİD gram-negatif bakteri infeksiyonları hızla artmakta olup, tedavi seçeneklerinin sınırlı olması önemli bir sorun olarak durmaktadır. Bu bakterilerde daha etkili tedavi rejimlerinin belirlenmesi için etkinlik ve güvenilirlik konusunda çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ufukta yeni bir antibiyotik görülmemektedir. Bunun yanı sıra ÇİD bakteri infeksiyonlarının hiç gelişmemesi en iyi tedavi çözümü olarak görülerek direnç gelişimini azaltacak ve bulaş engelleyecek yöntemlerin uygulanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
2. Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, Srinivasan A. Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused health-care-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:528-31.
3. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gultekin M, Ogunc D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009;21:383-9.



4. Toubes E, Singh K, Yin D, Lyu R, Glick N, Russell L, et al. Risk factors for antibiotic-resistant infection and treatment outcomes among hospitalized patients transferred from long-term care facilities: does antimicrobial choice make a difference? *Clin Infect Dis* 2003;36:724-30.
5. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005;5:24.
6. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:813-21.
7. Pop-Vicas AE, D'Agata EM. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005;40:1792-8.
8. Hanberger H, Arman D, Gill H, Jindrak V, Kalenic S, Kurcz A, et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* 2009;35:91-100.
9. Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1845-53.
10. Nicolau DP. Current challenges in the management of the infected patient. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(Suppl 1):S1-S10.
11. Mandell L. Doripenem: a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection. *Clin Infect Dis* 2009;49(Suppl 1):S1-S3.
12. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360:439-43.
13. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:415-9.
14. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64(Suppl 1):S29-S36.
15. El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:229-38.
16. Giamarellou H. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(Suppl 2):S50-S4.
17. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:102-11.
18. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:535-43.
19. Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:587-99.
20. Mansur A, Kuzucu C, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında izole edilen *Acinetobacter* spp. izolatlarında antibiyotik direnci. *Fethiye*, 29 Nisan-03 Mayıs 2009.
21. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:332-9.
22. Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, Mangino JE. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy* 2007;27:980-7.
23. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:45-55.
24. Mansur A, Kuzucu C, Yetkin F, Ersoy Y. Karbapenemlere Dirençli 33 *Acinetobacter* Suşunda in vitro Tigesiklin Duyarlılığının Disk Difüzyon, E-Test ve Buynbol Mikrodiliüsyon Yöntemleri ile Değerlendirilmesi. *İstanbul, Bildiri Kitabı, poster bildirisi (P-57)*, 20-22 Nisan 2010.
25. Fernandez-Mazarrasa C, Mazarrasa O, Calvo J, del AA, Martinez-Martinez L. High concentrations of manganese in Mueller-Hinton agar increase MICs of tigecycline determined by Etest. *J Clin Microbiol* 2009;47:827-9.
26. Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:779-88.
27. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, Vuelta M, Tubau F, Sora M, et al. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:793-802.
28. Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:58-62.
29. Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, Korbila IP, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (-) nosocomial pneumonia: a case series. *Respir Med* 2009;103:707-13.
30. Falagas ME, Sideri G, Korbila IP, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA. Inhaled colistin for the treatment of tracheobronchitis and pneumonia in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1135-40.
31. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006;53:274-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Yasemin ERSOY

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Malatya-Türkiye

E-posta: yasemin.ersoy@inonu.edu.tr

