

## Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Çoklu İlaça Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarının İmipenem, Meropenem, Kolistin, Amikasin ve Fosfomisin Duyarlılıkları

Imipenem, Meropenem, Colistin, Amikacin and Fosfomycin Susceptibilities of Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Various Clinical Specimens

Ebru Evren<sup>1</sup>, J.Sedef Göçmen<sup>1</sup>, Müge Demirbilek<sup>1</sup>, Hikmet Eda Alışkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarının imipenem, meropenem, kolistin, amikasin ve fosfomisin duyarlılıklarının belirlenmesidir.

**Yöntemler:** Çalışmaya, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 50 çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşu dahil edilmiştir. Bakteriye tiplendirme konvansiyonel metodlarla ve API-20 NE (bioMérieux SA, Fransa) sistemi kullanılarak yapılmıştır. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsünün (CLSI) önerilerine göre imipenem, meropenem, kolistin ve amikasin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri katyon ayarlı Mueller Hinton sıvı besiyeri kullanılarak sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle; fosfomisin MİK değerleri 25 mg/L glukoz-6-fosfat (G-6-P) eklenmiş Mueller Hinton besiyeri kullanılarak agar dilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. *A.baumannii* için fosfomisin duyarlılığına ait CLSI kriteri bulunmaması nedeniyle sonuçlar idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının duyarlılık aralığına göre yorumlanmıştır.

**Bulgular:** İzolatların 46'sı (%92) imipeneme, 48 (%96) izolat meropeneme dirençli bulunmuştur. İmipeneme dirençli olan suşların tamamı meropeneme de dirençlidir. İki izolat (%4) meropeneme dirençli iken imipeneme orta duyarlılıktadır. İki izolat hariç tüm izolatlar kolistine duyarlıdır. İzolatların 43'ü (%86) amikasine dirençlidir. İzolatların hepsi fosfomisine dirençli bulunmuştur. İmipenem, meropenem, kolistin, amikasin ve fosfomisinin MİK50 değerleri sırasıyla 32 mg/L, 32mg/L, 0,5 mg/L, >128 mg/L ve >512 mg/L'dir.

**Sonuç:** Çalışmaya dahil edilen antimikrobiyal ajanlar arasında çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* izolatlarına karşı en etkili olanı kolistindir. Fosfomisin, bazı çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı etkili olmasına rağmen, bu ajan çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarında tek başına kullanım için uygun değildir.

**Anahtar Sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, karbapenem, amikasin, kolistin, fosfomisin, çoklu ilaç direnci

Geliş Tarihi: 18.02.2013

Kabul Tarihi: 29.03.2013

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate imipenem, meropenem, colistin, amikacin and fosfomycin susceptibilities of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates.

**Methods:** Fifty multidrug resistant *A.baumannii* strains isolated from various clinical specimens were enrolled to this study. Bacterial identification was made by using conventional methods and API-20 NE (bioMérieux SA, France) system. The minimum inhibitory concentration (MIC) values of imipenem, meropenem, colistin and amikacin were determined by broth microdilution method by using cation adjusted Mueller Hinton broth, and the MICs of fosfomycin were determined by agar dilution method using Mueller Hinton agar supplemented with 25 mg/L glucose-6-phosphate according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations. As CLSI criteria for the determination of fosfomycin susceptibility of *A.baumannii* are not available, results were interpreted by using the susceptibility ranges of *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections.

**Results:** 46 (92%) isolates were resistant to imipenem, and 48 (96%) were resistant to meropenem. All isolates resistant to imipenem were also resistant to meropenem. Two isolates (4%) were intermediate susceptible to imipenem and resistant to meropenem. All isolates except two were susceptible to colistin. 43 isolates (86%) were resistant to amikacin. None of the isolates were susceptible to fosfomycin. The MIC50 values for imipenem, meropenem, colistin, amikacin and fosfomycin were 32 mg/L, 32mg/L, 0,5 mg/L, >128 mg/L, and >512 mg/L, respectively.

**Conclusion:** The most effective antimicrobial agent included in this study against multidrug resistant *A.baumannii* isolates was colistin. Although fosfomycin is an active agent against certain multidrug resistant bacteria, the use of this agent as monotherapy is not appropriate for multidrug resistant *A.baumannii* infections.

**Key Words:** *Acinetobacter baumannii*, carbapenem, amikacin, colistin, fosfomycin, multidrug resistance

Received: 18.02.2013

Accepted: 29.03.2013

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: DA11/32) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Ebru Evren, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bağlıca Kampüsü, Ankara, Türkiye, Tel.0312 246 66 66/1512 Faks 03122466689 E-posta: eevren74@yahoo.com

©Telif Hakkı 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.01>

## GİRİŞ

*Acinetobacter* cinsi içinde klinik örneklerden en sık izole edilen tür *Acinetobacter baumannii*'dir. *A.baumannii*, dış ortam koşullarına dayanıklı olduğu ve antibiyotiklere direnç kazanabildiği için hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemi, sekonder menenjit, üriner sistem enfeksiyonu, geç başlangıçlı nozokomiyal pnömoniye yol açabilmektedir. İleri yaş, altta yatan ciddi bir hastalığın bulunması, immün süpresyon, major travma, yanık yaraları, kateter uygulamaları ve mekanik ventilasyon gibi invaziv girişimler, hastanede yatışın uzaması ve daha önceden antibiyotik uygulanması gibi faktörler *A.baumannii*'ye bağlı enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır (1). *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde sulbaktam, karbapenemler, aminoglikozidler, polimiksiner, tigesiklin ve tetrasiklin kullanılabilir. Ancak antimikrobiallere karşı direnç oranları artmakta, bu sebeple yeni tedavi protokolleri belirlenmeye çalışılmaktadır (2). Son yıllarda önemi artan 'çoklu ilaca dirençli *A.baumannii*' tanımı, genellikle üç ve daha fazla antibiyotik sınıfına direnç gösteren bakterileri ifade etmektedir. Antimikrobiallere direnç; geniş spektrumlu beta laktamaz üretimi, aminoglikozid modifiye eden enzimler, dış membran proteinlerinde ve penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) değişiklik gibi yollarla ortaya çıkmaktadır (3).

Karbapenemler; çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarında tercih edilen, bakterisidal aktivite gösteren antibiyotiklerdir. Bu grup antibiyotige karşı direnç görüldüğü için tedavide diğer antimikrobiallere ihtiyaç duyulmaktadır. Amikasin ve tobramisin *A.baumannii*'ye karşı etkinlik gösterebilen aminoglikozid grubu antibiyotiklerdir, ancak bu grup ilaca da direnç gelişimi söz konusudur. Polimiksin E olarak da adlandırılan kolitsin ise karbapenem dirençli izolatlarda tercih edilen katyonik polipeptidlerdir (2). Fosfomisin; gram negatif ve gram pozitif bakteriler üzerinde bakterisidal aktivite gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Özellikle komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmektedir. Geniş spektrumlu olması, çapraz direnç gelişmemesi, iyi tolere edilmesi ve çoklu ilaca dirençli patojenlere etki göstermesi ilacın kullanım alanlarını arttırmaktadır (4,5).

Bu çalışmanın amacı; çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşlarının imipenem, meropenem, kolistin, amikasin ve fosfomisin duyarlılıklarını belirlemektir.

## YÖNTEMLER

### Bakteriyel izolatlar

Çalışmaya, Nisan 2011-Ocak 2012 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 50 çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşu dahil edilmiştir. Suşların, en az üç antibiyotik grubuna direnç gösterdiği disk difüzyon yöntemiyle tespit edilmiştir. Aynı hastaya ait farklı örneklerden izole edilen suşlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bakteri tiplendirilmesi konvansiyonel yöntemlerle ve API-20 NE ((bioMérieux SA, Fransa) sistemi ile yapılmıştır. Suşlar çalışma yapılarına kadar %10'luk gliserollü buyyon içerisinde -80°C'de saklanmıştır. Çalışma öncesinde suşların kanlı agar ve MacConkey agara ekimleri yapılarak canlandırılmıştır.

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan antimikrobiallerin CLSI 2012 kriterlerine göre duyarlılık kategorileri

Antimikrobiyal	MİK Değerleri (mg/L)		
	S <sup>a</sup>	I <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>
İmipenem	≤4	8	≥16
Meropenem	≤4	8	≥16
Kolistin	≤2	-	≥ 4
Amikasin	≤16	32	≥64
Fosfomisin <sup>d</sup>	≤64	128	≥256

<sup>a</sup>Duyarlı, <sup>b</sup>Orta duyarlı, <sup>c</sup>Dirençli, <sup>d</sup>*A.baumannii* için fosfomisinin referans değeri bulunmadığından *E. coli* idrar izolatlarına ait değerler referans alınmıştır.

### Antibakteriyel ajanlar

İmipenem (Sigma-Aldrich, ABD), meropenem (Astra-Zeneca, İngiltere), kolistin (Sigma-Aldrich, ABD), amikasin (Sigma-Aldrich, ABD) ve fosfomisin (Sigma-Aldrich, ABD)'in potent toz formülasyonları yetkili firmalardan temin edilmiştir.

### Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Antibiyotik duyarlılıkları; Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2012 kriterleri doğrultusunda imipenem, meropenem, kolistin ve amikasin için sıvı mikrodilüsyon, fosfomisin için agar dilüsyon yöntemleriyle belirlenmiştir (6).

Sıvı mikrodilüsyon yönteminde; steril U tabanlı 96 kuyucuklu mikropatlarda katyon ayarlı Mueller Hinton Broth (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak antibiyotiklerin iki kat seri dilüsyonları yapılmıştır. Agar dilüsyon yöntemi, Mueller Hinton Agar (Becton Dickinson, ABD) besiyeri içerisine 25mg/L glukoz-6-fosfat (Sigma-Aldrich, ABD) eklenerek uygulanmıştır. Antibiyotik konsantrasyonları imipenem ve meropenem için 64-0,06 mg/L, kolistin için 16-0,015 mg/L, amikasin için 128-0,125 mg/L olarak kullanılmıştır. CLSI'nın *A. baumannii*'ye ait belirlediği fosfomisin MİK kriteri olmadığı için fosfomisin MİK sonuçları idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli*'ye ait duyarlılık sınırlarına göre yorumlanmıştır. Antibiyotik konsantrasyonu fosfomisin için 512-0,5 mg/L olacak şekilde hazırlanmıştır. Kalite kontrol amacıyla *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 standart suşu kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen suşlar için değerlendirilen antibiyotiklerin CLSI kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

## BULGULAR

*A.baumannii* suşlarının izole edildikleri klinik örnekler göre sayı ve yüzdeleri Tablo 2'de verilmiştir. MİK sonuçları antibiyotiklere göre değerlendirildiği zaman, izolatların 46'sı (%92) imipeneme, 48'i (%96) meropeneme karşı dirençli bulunmuştur. İmipeneme dirençli olan izolatların tümü meropeneme karşı da dirençli olarak tespit edilmiştir. Ancak iki izolatta (%4) imipeneme karşı orta duyarlılık tespit edilirken, meropeneme dirençli olduğu görülmüştür. İmipeneme dirençli izolatların 44'ü (%88), meropeneme dirençli izolatların 46'sı (%92) kolitsine dirençli olarak bulunmuştur. İmipenem, meropenem, kolitsin ve amikasin duyarlı 4 izolat (%8) tespit edilmiştir. İmipeneme duyarlı olarak bulunan iki izolat aynı zamanda meropenem, kolistin ve amikasinine karşı da duyarlı olarak tespit edilmiştir. Kolistin direnci sadece iki izolatta tespit edilmiştir. Kolistin direncinin tespit edildiği izolatlar balgam ve kan örneklerinden izole edilen izolatlar olup MİK değerleri > 16 mg/L olarak tespit edilmiştir. Kolistin direnci saptanan bu iki izolat, imipenem, meropenem ve amikasinine duyarlı olarak tespit edilmiştir. İzolatların 43'ü (%86) amikasinine dirençli bulunurken, tüm izolatların fosfomisine dirençli oldukları belirlenmiştir. Suşların tümünde fosfomisin MİK değerleri >512 mg/L olarak belirlenmiştir. İzolatların antimikrobiyal duyarlılıkları, MİK50, MİK90 değerleri Tablo 3'de gösterilmektedir.

**Tablo 2.** *A. baumannii* suşlarının izole edildikleri klinik örnekler göre sayı ve yüzdeleri

Örnek	Sayı	%
Kan	12	24
Balgam	11	22
Yara	7	14
İdrar	5	10
Derin Trakeal Aspirat	5	10
Cerahat/irin	5	10
Beyin Omurilik Sıvısı	3	6
Kateter Ucu	2	4
Toplam	50	100

## TARTIŞMA

*A.baumannii* hastane ortamında canlılığını sürdürüp yayılabildiği için hastaneden kazanılmış enfeksiyon etkenlerinin başında gelmektedir. Özellikle yoğun bakım hastalarında çoklu ilaca dirençli suşlara bağlı epidemiler görülmektedir. Pek çok faktör *A.baumannii*'ye bağlı enfeksiyona zemin hazırlamakla birlikte hastanede yatış süresinin uzaması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı bu riski arttırmaktadır. *A.baumannii* enfeksiyonlarında; anti-psödomonal penisilinler, anti-psödomonal sefalosporinler, monobaktamlar, aminoglikozidler, florokinolonlar, karbapenemler, polimiksinler, sulbaktam, glisilsiklinler tercih edilen antibiyotiklerdendir. Ayrıca kombinasyon tedavileri de önerilmektedir. Yapılan sürveyans çalışmalarında sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranlarının yıllar içerisinde arttığı bildirilmektedir. Direnç oranları kullanılan antibiyotiğe göre hastaneler, şehirler ve ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir (7).

Karbapenemler, duyarlılığı gösterildiği takdirde *Acinetobacter* enfeksiyonlarında halen ilk tercih antibiyotiklerdendir (8). Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarının ortaya çıkması, karbapenemleri özellikle imipenem ve meropenemi ön plana çıkarmıştır. Ancak dünya çapında karbapenem direncinin arttığı ve direnç oranlarının %90'ı bulunduğu bildirilmektedir. Bu dirence sebep olan temel hücresel mekanizma oksasilinaz ve metallo beta-laktamaz üretimidir (9). Yapılan duyarlılık çalışmalarında imipenem direnci ile meropenem direnci arasında farklılıklar olduğu, bu sebeple iki antibiyotiğin duyarlılıklarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (1,2).

Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmalarda imipenem ve meropenem direnci %33-72 arasında bildirilmiştir (10-12). Özdem ve arkadaşları (13) 2007 yılında imipeneme ait direnç oranını %32 olarak bildirirken bu oran 2010 yılında %74'e yükselmiştir. Çalışmamızda, imipenem direnci %92, meropenem direnci %96 olarak saptanmıştır. Bu oran dünya verileriyle uyumlu olmakla birlikte Türkiye verilerine göre daha yüksektir. Bu farkın çalışmaya dahil edilen suş sayısının diğer çalışmalara oranla daha düşük olması, antibiyotik kullanım politikaları ve bölgesel farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda imipeneme dirençli olan suşların tümü meropeneme karşı da dirençli olarak tespit edilmiştir. Ancak iki izolatta imipeneme karşı orta duyarlılık tespit edilirken bu izolatların meropenem dirençli olduğu görülmüştür. Bu bulgu iki antibiyotiğin duyarlılık paternlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekliliğini desteklemektedir.

Polimiksin E olarak da bilinen kolistin, *A.baumannii* suşları üzerine bakterisidal etkisi bulunan katyonik polipeptitlerdir. Kan, yara, üriner sistem enfeksiyonlarında etkili olmakla birlikte ventilatör ilişkili pnömoni ve nosokomial menenjit olgularında da kullanılabilir. Özellikle karbapeneme dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin önemli bir antimikrobiyaldir. Direnç görülme olasılığı karbapenemlere göre daha düşük olmakla birlikte yıllar içerisinde bu ajana karşı da direnç gelişebileceği bildirilmektedir. 2007 yılında Güney Kore'de kolistin dirençli *A.baumannii* suşları bildirilmiştir. Gelişen bu direncin heterorezistans şeklinde ortaya çıktığı ve rutinde yapılan duyarlılık testlerinde bu direncin tespit edilemeyeceği, dolayısıyla mevcut direnç oranlarının var olandan daha az olarak tespit edilebileceği özellikle vurgulanmaktadır. Bu fenomenin klinik etkisi tam olarak açıklanamamıştır (1,7,14,15). Türkiye'de 2010 yılında Aygencel ve arkadaşları, yoğun bakımda yatan bir olguda ventilatör ilişkili pnömoniyeye yol açan *A.baumannii* suşunda kolistin direnci tespit etmişlerdir (16).

Kurtoğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kolistin direnci %5 olarak bildirilirken, 2012 yılında Öksüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 *A.baumannii* suşunun tamamı kolistine duyarlı bulunmuştur (13,17). Çalışmamızda kolistin direnci %4 oranında iki suşa tespit edilmiş olup, dirençli suşlar balgam ve kan örneklerinden izole edilmiştir. Kolistine ait direnç oranımız Türkiye verileriyle uyumlu olarak saptanmıştır.

Aminoglikozid antibiyotikler arasında *A.baumannii* enfeksiyonlarına en etkili olanı amikasin olarak bildirilmektedir. Dünya genelinde amikasinin etkinliği %40-60 arasında değişmekte olup Türkiye'de yapılan çalışmalarda da benzer etkinlik yüzdesi tespit edilmiştir (1,10,12,13). Çalışmamızda ise direnç oranı %86 oranında direnç tespit edilmiştir. İmipenem ve meropenemde olduğu gibi elde edilen bu direnç oranının suş sayısı, antibiyotik kullanım politikaları ve bölgesel farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Fosfomisin; özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine karşı etkinliği gösterilmiş hücre duvarı sentez inhibitörüdür. *A.baumannii* için CLSI standartlarına göre belirlenmiş eşik değer bulunmamaktadır. Özellikle çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteriler enfeksiyonlarında etkinliği bilinmekle birlikte yayımlanmış olan bir derlemede *A.baumannii* için fosfomisinin etkili olmadığı, başka bir derlemede ise *A.baumannii* ve fosfomisin ile ilgili yeterli verinin bulunmadığı, derlemeye dahil olan çalışmalarda, *A.baumannii* suşlarının %3,5'inin fosfomisine duyarlı olduğu bildirilmektedir (4,18). Yapılan bir başka çalışmada ise 58 *A.baumannii* suşunun %62'si fosfomisine duyarlı olarak (referans alınan MİK aralığı  $\leq 64 \geq 256$  mg/L) bulunmasına rağmen, fosfomisin MİK değerlerinin yüksek olarak tespit edilmesi sebebiyle bu ilacın tek başına *A.baumannii* enfeksiyonlarında kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (19). Farklı bir çalışmada ise fosfomisinin kombine tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (20,21). Çalışmamızda dahil olan suşların tamamında fosfomisine direnç tespit edilmiş olup, MİK değerleri  $>512$  mg/L olarak saptanmıştır.

## SONUÇ

Araştırmamızın sonuçlarına göre, çalışmaya dahil edilen antibiyotikler arasında en etkili olanı kolistin olarak belirlenmiştir. Çoklu ilaca dirençli gram negatif enfeksiyonların hem monoterapi hem de kombine tedavisinde etkili olabilen fosfomisinin, *A. baumannii* tedavisinde tek başına kullanılmaması yapılan diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Tedavinin düzenlenmesinde antibiyotik duyarlılık testleri önemi korumaktadır, özellikle karbapenemlerin seçiminde antibiyotik duyarlılık çalışmalarının ayrı ayrı yapılması tedavinin sonuçlarını daha doğru etkileyecektir.

*A.baumannii*, tedavisi güç olan nosokomial bir patojendir. Çoklu ilaca dirençli suşların sayısı zaman içerisinde artmakta olup, yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının dirence yol açması akılcı antibiyotik kullanımının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Antibiyotik direnci; bölgesel, ulusal farklılıklar gösterebilmektedir, bu nedenle benzer çalışmalar ile ulusal verilerimizin oluşturulmasının tedavilerin düzenlenmesi açısından önemli olduğu görülmüştür.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Tablo 3.** *A.baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık sayı ve yüzdeleri, MİK aralıkları, MİK50 MİK90 değerleri

	S			I			R			MİK50 (mg/L)	MİK90 (mg/L)
	N	%	MİK (mg/L) aralığı	n	%	MİK aralığı (mg/L)	n	%	MİK aralığı (mg/L)		
İmipenem	2	4	0,5-0,125	2	4	8	46	92	16-64	32	32
Meropenem	2	4	0,125	0	0	-	48	96	16-64	32	64
Kolistin	48	96	2-0,125	0	0	-	2	4	>16	0,5	2
Amikasin	7	14	8-0,5	0	0	-	43	86	64- $\geq$ 128	>128	>128
Fosfomisin	0	0	-	0	0	-	50	100	$\geq$ 512	>512	>512

#### KAYNAKLAR

- 1.Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Rev. Lancet Infect Dis 2008;8:751–62.
- 2.Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. Clin Infect Dis 2010;51:79–84.
- 3.Dent LL, Marshall DR, Pratap S, Hulet R. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. BMC Infect Dis 2010;10:196.
- 4.Raz R. Fosfomycin: An Old – New Antibiotic. Clin Microbiol Infect Rev 2012; 18: 4–7.
- 5.Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:359-68.
- 6.Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement M100-S22*. CLSI, Wayne, PA, USA, 2012.
- 7.Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. Rev J Hosp Infect 2009; 73: 355-63.
8. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance and treatment options. Clin Infect Dis 2008;46:1254-63.
9. Poirer L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006;12: 826–36.
- 10.Çetin ES, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu Arıdoğan B. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örnekler göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2006;20:202-205.
- 11.Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö, Aktaş Z, Bal Kayacan Ç, Erač B et al. Türkiye’de hastane izolatu Gram negatif bakterilerde yeni beta laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTİT sürveyansının sonuçları. Mikrobiyol Bul 2008; 42: 537-44.
12. Kurtuluş MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Derg 2011;25:35-41.
- 13.Özdem B, Gürçelik FÇ, Çelikbilek N, Balıkcı H, Açıköz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profilleri. Mikrobiyol Bul 2011; 45: 526-34.
- 14.Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. Rev. Int J Antimicrob Ag 2010;35:219–26.
- 15.Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1163–67.
- 16.Aygencel G, Dizbay M, Çiftçi A, Türkoğlu M. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia: A case report from Turkey. Yagun Bakim Derg 2010;9:164-67.
- 17.Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin in vitro etkinliği. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2012; 42:32-38.
18. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. Rev. Int J Antimicrob Ag. 2009; 34:111–20.
- 19.Hortiwakul T, Chayakul P, Ingviya N, Chayakul V. In vitro activity of colistin, fosfomycin, and piperacillin/tazobactam against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Songklanagarind Hospital, Thailand. J Infect Dis Antimicrob Agents 2009;26:91-6.
20. Zhang Y, Chen F, Sun E, Ma R, Qu C, Ma L. In vitro antibacterial activity of combinations of fosfomycin, minocycline and polymyxin B on pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Exp Ther Med 2013; DOI: 10.3892/etm.2013.1039.
21. 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; 42:890-900.