

Derleme / Review

Hastanelerde güncel bir sorun: çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi

A recent problem at hospitals: treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections

Metin Özsoy¹, Meliha Çağla Sönmezer², Sami Kınıklı¹

¹Sağlık Bakanlığı Ankara EAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Ankara EAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) birçok antimikrobiyal sınıfa direnç geliştiren, bütün dünyada, çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere sağlık kurumlarında hastane kaynaklı patojenlerinin önde gelenlerinden biridir. *A. baumannii* çoğu yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere özellikle hastanede yatan hastalarda, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu ve bakteriyemilere neden olmaktadır. Bu patojenle gelişen enfeksiyonlar sıklıkla antimikrobiyal tedavilere de dirençlidir. Çeşitli antimikrobiyal sınıflarına dirençli *A. baumannii* ile gelişen salgınlar, ventilatör cihazı ya da sağlık bakım çalışanlarının ellerinden çapraz enfeksiyon gibi bilinen kaynakların kontaminasyonu ile gelişmektedir. Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*'nin tanımı literatürde ve ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte üç veya daha fazla antibiyotik grubuna dirençli suşlar olarak tanımlanmaktadır. Bu antibiyotik grupları karbapenemler, aminoglikozidler ve florokinolonlar olabilir. Bu derlemede çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* izolatlarında direnç mekanizması ve tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, çoklu ilaca direnç, tedavi, enfeksiyon kontrol önlemleri

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) is one of the most prominent hospital-borne pathogens encountered worldwide in health institutions, mostly at intensive care units, which develops resistance to many antimicrobial classes. *A. baumannii* causes pneumonia, urinary tract infections, soft tissue infections, surgical site infections, catheter infections and bacteremia mostly in the intensive care units and inpatients. Infections, which develop with this pathogen are also often treatment-resistant. Epidemics arising from *A. baumannii*, which is resistant to various antimicrobial classes unfold through cross-infection of such 'reknown' sources as ventilators or the hands of health workers. The definition of multidrug-resistant *A. baumannii* differs from that in the literature and country but still the common definition deals with strains, which are resistant to three or more groups of antibiotics. These groups of antibiotics can be carbapenems, aminoglycosides and fluoroquinolones. In this review, resistance mechanism and treatment options in multidrug-resistant *A. baumannii* isolates will be discussed.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant, treatment, infection control measurement

Sorumlu Yazar: Metin Özsoy, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uluçanlar Cad., Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta: mozsoy@ada.net.tr

Geliş Tarihi: 13.02.2019 **Kabul Tarihi:** 01.03.2019 **Makale ID:** 526530

Cite this article as: Özsoy M, Sönmezer MÇ, Kınıklı S. Hastanelerde güncel bir sorun: çoklu ilaca dirençli Acinetobacter baumannii enfeksiyonlarının tedavisi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(2): 37-41.

GİRİŞ

Acinetobacter türleri doğada yaygın olarak bulunan aerobik, Gram negatif, hareketsiz, fermantasyon yapmayan bakterilerdir. Bu türler içerisinde *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Hastanelerde özellikle yoğun bakım üniteleri olmak üzere, hastanelerin çeşitli birimlerinde ciddi hastane enfeksiyonlarından sorumlu önemli fırsatçı patojenlerin başında gelmektedir. Yaygın olarak travma, mekanik ventilasyon ve girişimsel işlemlere bağlı olarak gelişen pnömoni, endokardit, menenjit, deri ve yara enfeksiyonları, peritonit ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır (1,2).

Son 10 yılda *A. baumannii* suşlarında gittikçe yaygınlaşan çoklu ilaca direnci (3 veya daha fazla sayıda farklı antibiyotik grubuna direnç görülmesi) nozokomiyal gram negatif patojenler içerisinde kontrol ve tedavisi en güç olanlardan biri haline gelmiştir (3,5). *A. baumannii* ile enfekte hastalar sıklıkla immün yetmezliklidirler ya da hastalık durumları ağır olup, mortalite oranları oldukça yüksektir. *A. baumannii* salgınlarının pek çoğu hasta yatakları, klimalar, mekanik ventilasyon ekipmanları, hastane personelinin elleri veya çevresel kontaminasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. *A. baumannii* enfeksiyonlarının artması enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki hatalara bağlıdır. Hastaların bir kısmının *A. baumannii* ile enfekte ya da kolonize olduğu durumlarda; hastalar arasındaki çapraz geçişler kolonizasyon ve/veya salgın oluşumunu artırmaktadır (6,7).

Bu derlemede, ÇİD-*A. baumannii* suşlarının mikrobiyolojisi, tedavisi ve enfeksiyon kontrol önlemleri tartışılacaktır.

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Acinetobacter cinsi *Moraxellaceae* familyası içinde sınıflandırılmakta ve hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, Gram negatif kokobasil bakterilerden oluşmaktadır. Doğada yaygın olarak bulunur ve kuru çevre koşullarında uzun süre canlılığını koruyabilir. *A. baumannii* klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan koyun kanlı agar, triptik soy agar ve McConkey besiyerlerinde kolay ürerler. Koyun kanlı agarda 0,5-2 mm çapında, şeffaf veya opak, zeminden kabarık koloni oluştururlar. Ayrıca rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan geleneksel yöntemlerle, karbon kaynaklarının asimilasyonu temeline dayanan yarı otomatize ve otomatize sistemlerle de tanımlanabilmektedir. Epidemiyolojik olarak tiplendirilmesinde; biyokimyasal ve serolojik özelliklerinden, bakteriyofajlardan, bakteriyosinlerden, plazmid ve protein profillerinden yararlanılır. Multilokus enzim elekt-

roforezi, 'pulse-field jel elektroforezi' (PFGE), polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), rastgele amplifiye polimorfik DNA analizi (RAPD) gibi yöntemler tiplendirilmede kullanılan diğer yöntemlerdir (8-10). *A. baumannii*'ye normal florada nadiren (%0,5-1) rastlanmaktadır. Hastanede yatan hastalarda ise *A. baumannii* ile kolonizasyon oranı sağlıklı bireylere kıyasla çok daha yüksektir (11).

VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Genel olarak bakterilerin yüzey özellikleri ve ürünleri konak dokularında hasara neden olup, enfeksiyonların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. *Acinetobacter*'ler patojenitesi düşük bakterilerdir. Polisakkarit yapısındaki kapsülü L-rhamnnoz, D-glukoz, D-glukuronik asit, D-mannoz'dan oluşmaktadır. Polisakkarit kapsülün bakterinin yüzeyini daha hidrofilik yapması, fimbriaların epitel yüzeyine adezyon yeteneği, doku lipitlerini parçalayan enzimlerin üretilmesi, hücre duvarındaki lipit A ve lipopolisakkaritlerin toksik etkileri bakterinin virülansını arttırmaktadır. Bu yapıların, serum direnci, konağın endotoksine karşı immün yanıtı ve klinik semptomlar ile ilişkili virulans faktörleri olabileceği düşünülmektedir (12).

Acinetobacter baumannii'nin virulans faktörlerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, bakterinin in vitro olarak insan asit sıvısında üremesini sağlayan gen ürünleri, AB307-0294 suşunda oluşturdukları transpozon mutantları ile araştırılmış ve kapsül polimerizasyonu ve oluşumu ile ilişkili iki genin (protein tirozin kinazı kodlayan *ptk* ve polisakkarid-dış atım dış membran proteinini kodlayan *EpsA*) önemi ortaya konmuştur. Araştırmacılar K1 kapsül yapısının önemli bir virulans faktörü olduğunu vurgulamışlardır (13). *In vivo* bir çalışmada, *A. baumannii* tarafından salgılanan dış membran veziküllerinin, konak hücre üzerinde sitotoksik aktivite gösteren bir protein (*outer membrane protein A*; *OmpA*) içerdiği saptanmış ve bu proteininin önemli bir virülans faktörü olduğu ifade edilmiştir (14).

ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

Acinetobacter baumannii, doğal olarak, indüklene-meyen sefalosporinazlar (ACE-1 ya da ACE- 2) ve düşük düzeyde ekspresyonu ile aminopenisilinlere, 1 ve 2. kuşak sefalosporinlere ve aztreonama karşı intrinsek direnç oluşturan OXA-51 benzeri oksasilinazlar üretirler (15-18).

Ertapenem doğal olarak *A. baumannii*'ye karşı aktif değildir. Belirgin impermeabilite ve çoklu eflüks sistemlerinin ekspresyonunun birlikteliği, genomunun yoğurulabilirliği, türlerin, sonunda çoklu ilaç direncine yol açacak, çok çeşitli direnç mekaniz-

malarını kazanmasına olanak sağlar. Çoğu zaman, karboksipenisilinler, üreidopenisilinler ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı kazanılmış direnç, AmpC tipi sefalosporinazların aşırı üretimine dayanmaktadır. Bununla birlikte, plazmid kaynaklı dar spektrumlu betalaktamazlara ek olarak çeşitli GSBL'ler de aynı zamanda *A. baumannii* tarafından kazanılmaktadır. PER ve VEB en sık karşılaşılan tipler olup özellikle pandemik klonlarda yer almaktadır (19-22).

Her iki durumda imipenem ve meropenem seçilecek ilaçlar olarak kalmaktadır. Daha endişe verici olan, 1980'lerin sonundan beri karbapenem dirençli klonların görülmesi ve yayılmasıdır. Her ne kadar karbapenem direnci kromozomal kaynaklı OXA-51 benzeri enzimin aşırı ekspresyonunun sonucu olsa da bu fenotip büyük ölçüde plazmid kaynaklı OXA-23 benzeri, IMP, VIM, SIM ve daha yakın zamanlarda NDM tipi karbapenemazların kazanılmasına bağlıdır (15,18,23).

Önemli olan, bu tür karbapenemaz üreten kökenler Kuzey ve Güney Avrupa ülkelerinde giderek artış göstermektedir. Florokinolonlara ve aminoglikozidlere kazanılmış direnç (plazmid kaynaklı AME'ler –özellikle AAC(3), AAC(6') ve APH(3') –ve 16SrRNA metilazlar) yaygın olarak GSBL (karbapenemaz olduğu kadar) üreten *A. baumannii* kökenlerinde yaygın olarak gözlenmektedir. Aşırı ilaç dirençli *A. baumannii* 'ye bağlı yoğun bakım ünitesinde kazanılmış enfeksiyonlarda kolistin temel terapötik seçenek olarak durmaktadır. Karbapenem direncinin yüksek yoğunlukta olduğu zeminde ampirik tedavi rejiminin bir parçası olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, kolistin dirençli izolatlar, özellikle daha önceden bu ilacı almış olan hastalarda olmak üzere şimdi bütün dünya da artış göstermekte olduğu bildirilmiştir (24,25).

Bu fenotip temelinde lipid A biyosentezini kodlayan genlere ISAbA 11 sekansının girmesine sekonder olarak lipopolisakkarit (LPS) üretiminde kayba bağlıdır. PmrAB iki komponentli düzenleyici sistemin artmış ekspresyonu LPS değişiminde bir diğer mekanizma olup kolistin direnciyle sonuçlanır. İlginçtir ki lipid A'nın negatif yükündeki azalma, kolistine (pozitif yük) olan afinitiyi azaltır. Bu da aynı zamanda konağın, lizozim gibi katyonik antimikrobiyalleri ile çapraz direnci indükleyebilir. Dahası, kolistin alımı, kolistine duyarlı *A. baumannii* popülasyonunda dirençli fraksiyonun seçilmesini sağlayabilir. Bu direnç mekanizmasının görülme sıklığında heterorezistans olarak adlandırılır- konvansiyonel mikrobiyolojik metotlarda taranmadaki yetersizliklere bağlı olarak yeterli bildirim yoktur (12,14,25).

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Başta karbapenemler olmak üzere ÇİD-*A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek başlıca antimikrobiyaller; kolistin, tigesiklin, sulbaktam, minosiklidir (26-28). Karbapenemlere dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tedavi seçenekleri kısıtlıdır (11). Son yıllarda özellikle karbapenem dirençli çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde monoterapi veya kombine tedavi uygulanabilir. Kombine tedavilerin üstün olduğuna dair yayınlar olduğu gibi, monoterapiye üstün olmadığına dair de yayınlar mevcuttur (9,13). *A. baumannii* pek çok mekanizma ile farklı antibiyotik gruplarına direnç geliştirebilir. Polimiksinler polikationik polipeptid yapıda antibiyotikler olup, 60 yıldan daha uzun bir sürede keşfedilmiş, Gram negatif bakterilere karşı oldukça etkindir. Başlıca beş polimiksin (A-E arası) sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin)'nin klinik kullanımı mevcuttur. Kolistin çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* (ÇİD-*A. baumannii*) enfeksiyonlarında kombinasyon tedavilerinin anahtar komponentidir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ÇİD-*A. baumannii* suşlarında kolistin direnci %10,4, tigesiklin direnci %45,5, rifampisin direnci %47,8 olarak bildirilmiştir (14,29)

Çoklu ilaca dirençli-*A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin bazlı değişik kombinasyonların in vivo veya in vitro etkili olduğu bildirilmiştir. Kombinasyon tedavilerinin başlıcaları; kolistin/rifampisin, kolistin/tigesiklin, kolistin/karbapenem, kolistin/minosiklin, kolistin/sulbaktam, kolistin/daptomisin, kolistin/teikoplanin, kolistin/fusidik asit kombinasyonlarıdır (14,29-34). Kolistin duyarlı *A. baumannii* kökenlerine bağlı gelişen enfeksiyonlar için, rifampinle kombinasyonun yararı randomize klinik çalışmalarda kanıtlanamamıştır. Sulbaktam, *A. baumannii* 'ye karşı interensek aktivite gösteren bir beta-laktamaz inhibitörü olup, klinik veriler kısıtlı olmasına rağmen, tek başına ya da kombinasyon şeklinde yararlı olabilir (35). Klinik deneyimler, aynı zamanda, ÇİD olan izolatlara karşı in vitro yüksek derecede aktivasyon göstermesine rağmen minosiklin ile de sınırlıdır. Tigesiklin ilk glisiklin grubu antibiyotik olup, bakterilerin 30S ribozomuna etki ederek protein sentezini inhibe eder. Tigesiklin ÇİD-*A. baumannii* suşları da dahil olmak üzere *A. baumannii* suşlarına karşı etkinlik gösterir. Tigesiklin, amikasin ve kolistin gibi farklı antibiyotik gruplarıyla sinerjistik etkinlik gösterebilir. Bu nedenle ÇİD-*A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kombinasyon tedavisinde kullanılabilir, ancak tigesiklinin kullanımıyla ilgili bazı kısıtlamalar da mevcuttur. Tigesiklinli kombinasyon tedavilerinin tigesiklin içermeyen kombinasyon tedavilerinden daha az etkin olduğunu bildiren bazı çalışmalar

mevcuttur. *A. baumannii* suşlarında tigesiklin MİK değeri 2µg/ml üzerinde ise tigesiklin tedavisi önerilmez. Tigesiklinle ilişkili *A. baumannii* izolatlarında direnç gelişiminin AdeABC gibi eflüks pompalarının aşırı çalışması ile ilgili olduğu bildirilmiştir (36,37). Farmakokinetik özelliklerden dolayı, başta ventilator ilişkili pnömonisi olan hastalar olmak üzere standart dozajdan daha aktif olabilir. Buna rağmen, ÇİD-*A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tigesiklin tedavisi bazı olgularla sınırlıdır. Kim ve ark. (38) yoğun bakım ünitesinde yatan ve ÇİD-*A. baumannii*'ye bağlı olarak ventilatörle ilişkili pnömoni gelişen hastalarda tigesiklin veya kolistin kombinasyonunun monoterapiye (tek başına kolistin veya tigesiklin) göre klinik ve mikrobiyolojik yanıt oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada mortalite oranının kombinasyon tedavisi alanlarda monoterapi alanlara oranla daha düşük olduğu da rapor edilmiştir.

Cheng ve ark. (39); ÇİD-*A. baumannii* bakteriyemisi olan olgularda tigesiklin MİK değerinin 2 mg/L üzerinde olduğunda tigesiklin ve kolistin kombinasyonuna bağlı mortalitenin kolistin ve karbapenem kombinasyonundan daha fazla olduğu bildirilmiştir.

ENFEKSİYON KONTROL ÖNLEMLERİ

Yoğun bakım üniteleri gibi kritik bakım alanlarında *A. baumannii*' ile çevrenin kontaminasyonu, salgınların ortaya çıkmasında ve yayılmasında önemli bir risk faktörüdür. Yoğun bakım ünitelerinde etkin dezenfeksiyon prosedürlerinin uygulanarak çevre kontaminasyonunun eradikasyonunun sağlanmasının, enfeksiyon kontrol stratejisinde anahtar rol oynadığı ve gelişebilecek salgınları önlediği gösterilmiştir *A. baumannii*' kontrolünde başlıca enfeksiyon kontrol önlemleri; el yıkama, temas izolasyonu, çevresel dekontaminasyon, uygun antibiyotik kullanımını içermektedir (40-43).

SONUÇ

Yoğun bakım ünitelerinde ÇİD-*A. baumannii* enfeksiyonları hala önemini korumaktadır ve bu enfeksiyonların hem tedavisi hem de kontrolü oldukça güçtür. Bu nedenle bu enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımlara gereksinim vardır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

- Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-65.
- Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features, and treatment. Clin Microbiol. Infect 2002; 8: 687-93.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268-81.
- Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. Ann Pharmacother 2004; 38: 1449-59.
- Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 11-25.
- Parvez FM, Jarvis WR. Nosocomial infections in the nursery. Semin Pediatr Infect Dis 1999; 10: 119-29.
- Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 284-95.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology; 6th ed. 2006 Lippincott Philadelphia.
- Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter species* in clinical culture materials. Zentralbl Bakteriol 1993; 279: 544-52.
- Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, et al. Distribution of *Acinetobacter species* on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J Clin Microbiol 1997; 35: 2819-25.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21, 538-82.
- Pantophlet RA. Lipopolysaccharides of *Acinetobacter*; pp: 61-98. In: Gerischer U (ed), *Acinetobacter* molecular biology. 2008, Caistr Academic Press, Norfolk, UK.
- Russo TA, Luke NR, Beanan JM, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. Infect Immun 2010; 78: 3993-4000.
- Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. Front Cell Infect Microbiol 2017; 7: 55.
- Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1-3.
- Lee K, Lee WG, Uh Y, et al. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* in Korean hospitals. Emerg Infect Dis 2003; 9: 868-71.
- Heritier C, Poirel L, Lambert T, et al. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3198-202.
- Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 15-23.

19. Fournier P, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. PLoS Genet 2006; 2: e7.
20. Bou G, Martínez-Beltrán J. Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 428–32.
21. Rodríguez-Martínez JM, Nordmann P, Ronco E, Poirel L. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3484–8.
22. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2265–9.
23. Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. FEMS Microbiol Lett 2006; 258: 72–7.
24. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1607–15.
25. López-Rojas R, McConnell MJ, Jiménez-Mejías ME, DomínguezHerrera J, Fernández-Cuenca F, Pachón J. Colistin resistance in a clinical *Acinetobacter baumannii* strain appearing after colistin treatment: effect on virulence and bacterial fitness. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 4587–9.
26. 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: 32–8.
27. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 11–25.
28. Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 494–5.
29. Chang KC, Lin MF, Lin NT, et al. Clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in eastern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2012; 45: 37–42.
30. Bassetti M, Righi E, Esposito S, Petrosillo N, Nicolini L. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Future Microbiol 2008; 3: 649–60.
31. Batirel A, Balkan II, Karabay O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 1311–22.
32. Cirioni O, Simonetti O, Pierpaoli E, et al. Colistin enhances therapeutic efficacy of daptomycin or teicoplanin in a murine model of multiresistant *Acinetobacter baumannii* sepsis. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 86: 392–8.
33. Liang W, Liu X F, Huang J, et al. Activities of colistin- and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients. BMC Infect Dis 2011; 11: 109.
34. Wareham DW, Gordon NC, Hornsey M. In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1047–51.
35. Yılmaz GR, Guven T, Guner R, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. J Infect Dev Ctries 2015; 9: 476–85.
36. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 772–4.
37. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2065–9.
38. Kim WY, Moon JY, Huh JW, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients. PLoS One 2016; 11: e0150642.
39. Cheng A, Chuang YC, Sun HY, et al. Excess mortality associated with colistin- tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: a multicenter prospective observational study. Crit Care Med 2015; 43: 1194–204.
40. Senok A, Garaween G, Raji A, et al. Genetic relatedness of clinical and environmental *Acinetobacter baumannii* isolates from an intensive care unit outbreak J Infect Dev Ctries 2015; 9: 665–9.
41. Ushizawa H, Yahata Y, Endo T, et al. An epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical care center in Japan, 2011–2012. Jpn J Infect Dis 2016; 69: 356.
42. Goff DA, Kaye KS. Minocycline: an old drug for a new bug: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. CID 2014; 59: 365–6.
43. Dy ME, Nord JA, LaBombardi VJ, Kislak JW. The emergence of resistant strains of *Acinetobacter baumannii*: clinical and infection control implications. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 565–7.