

# Yoğun Bakım Ünitelerinde Kontrol Altına Alınmakta Güçlük Çekilen Mikroorganizmalar: *Acinetobacter*

## *Microorganisms that are Difficult to Control in the Intensive Care Units: Acinetobacter*

Leyla Talan<sup>1</sup>, Göksel Güven<sup>1</sup>, Gülden Yılmaz<sup>2</sup>, Neriman Defne Altıntaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** *Acinetobacter spp.* yoğun bakım ünitelerinde sık izole edilen fırsatçı bir patojendir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde hastane kaynaklı sepsis ve ventilatör ilişkili pnömönlere önemli bir etkidir. Bunda en önemli sebep çok yönlü direnç geliştirme mekanizmalarıdır. Çeşitli antibiyotik gruplarına direnç geliştirdiği bilinen mikroorganizmanın kolistin direnci de geliştirdiği kliniğimizde gözlenmektedir. Bu çalışmada amaç, yoğun bakım ünitesinde gözlenen *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarının sıklığının, direnç paternlerinin ortaya konulması ve hastalardan izole edilen suşların kolistin duyarlılıklarına göre, hastaların mortalite ve yoğun bakım kalış süresine etkilerinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun bakım ünitesinde (İHYBÜ) Şubat 2013-Kasım 2014 tarihleri arasında yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. *Acinetobacter spp.* enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların yaş, cinsiyet, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II skoru, yatış tanıları ve altta yatan hastalıkları, enfeksiyon odakları, önceden kullanılan antibiyotikleri, *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik dirençleri, sağkalım ve yoğun bakım kalış süreleri yoğun bakım ünitesi kayıtları ve laboratuvar kayıtlarından bulunarak çalışma için oluşturulan veri tabanına kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya İHYBÜ'de bu tarih aralığında yatan 134 hastadan *Acinetobacter spp.* enfeksiyonu gelişen 33 (%24,6) hasta alındı. Bu hastaların 19'u (%57,6) erkekti. Ortalama yaş  $69,39 \pm 17,41$ 'di. Suşların tümü karbapenem dirençliydi, 9'unda (%27,2) aynı zamanda kolistin direnci mevcuttu. Hastalar kolistin duyarlı ve duyarlı olmayan üremelere göre gruplandırıldığında, yaş, APACHE II skorları, immunsupresyon, altta yatan hastalıklar açısından benzerdi. Gruplar arasında sağkalım ve yoğun bakım kalış süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** *Acinetobacter spp.* enfeksiyonları geniş spektrumlu antibiyoterapi kullanılan hastalarda gözlenmiş olup, önceden kolistin kullanmakta olanlarda kolistin direnci de gözlenmektedir. Ancak çalışmada, kolistin dirençli suşların sağkalım ve yoğun bakımda yatış süresine olumsuz etkisi gözlenmemiştir. (Yoğun Bakım Derg 2015; 6: 44-7)

**Anahtar sözcükler:** Ventilatör ilişkili pnömöni, yoğun bakım, mortalite, kolistin

**Geliş Tarihi:** 25.05.2015 **Kabul Tarihi:** 13.07.2015

### Giriş

*Acinetobacter spp.* yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara yol açan non-fermentatif, gram negatif bakterilerdir. Düşük virülans özelliği

### Abstract

**Objective:** *Acinetobacter spp.* are opportunistic pathogens that are commonly isolated in intensive care units (ICU). They are an important pathogen in nosocomial sepsis and ventilator associated pneumonia especially in the ICU's. The most important reason for this is the development of multiple resistance mechanisms. *Acinetobacter spp.* are known to possess resistance mechanisms to diverse antibiotic groups, and recently resistance to colistin has also been observed in our department. Aim of this study was to document frequency and resistance patterns of *Acinetobacter spp.* infections and to study the effect of colistin sensitivity on ICU mortality and length of stay.

**Material and Methods:** Patients who were treated between July 2013 and November 2014 in medical ICU of Ankara University Faculty of Medicine were analyzed retrospectively and patients with *Acinetobacter spp.* infections were enrolled. Their age, sex, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, admission diagnoses and underlying disease, infection foci, previously used antibiotics, antibiotic resistance patterns of *Acinetobacter* strains, ICU survival and length of stay were recorded on the database created for the study.

**Results:** During the study period, 134 patients were admitted to ICU. Of them 33 (24.6%) who developed *Acinetobacter spp.* infection were included. Nineteen of these patients (57.6%) were male. The mean age was  $69.39 \pm 17.41$ . All strains were carbapenem resistant, 9 (27.2%) had also colistin resistance. When patients were grouped according to colistin sensitivity of the pathogenic strains, groups were similar in terms of age, APACHE II score, immunosuppression, underlying diseases. And there was no significant difference in survival and length of stay in ICU between the two groups.

**Conclusion:** *Acinetobacter spp.* infections were observed in patients who were on broad spectrum antibiotics and colistin resistance was observed in patients who had received colistin before. However in the study, no negative effect on survival and ICU length of stay with the colistin-resistant strains was observed. (Yoğun Bakım Derg 2015; 6: 44-7)

**Keywords:** Ventilator associated pneumonia, critical care, mortality, colistin

**Received:** 25.05.2015 **Accepted:** 13.07.2015

olan ve kolonize olmaya eğilimli bu patojenler, özellikle kritik hastalarda önem kazanmaktadır. *Acinetobacter spp.* enfeksiyonları artmış yoğun bakım mortalitesi ve yatış süresiyle ilişkilendirilir (1). Bu durum da sıklıkla ampirik başlanan tedavilerin uygun olmamaları ile ilişkili bulunmaktadır (2).

**Bu çalışma, 5. EKMUD bilimsel platformunda poster bildiri olarak sunulmuştur (1-4 Nisan 2015, Çeşme, İzmir, Türkiye).**

**This study was presented as a poster 5<sup>th</sup> EKMUD scientific platform (1-4 April 2015, Çeşme, İzmir, Turkey).**

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Leyla Talan, e.posta: leylatalan@gmail.com

DOI: 10.5152/dcbbyd.2015.930

©Telif Hakkı 2015 Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği - Makale metnine www.dcyogunbakim.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Society of Medical and Surgical Intensive Care Medicine - Available online at www.dcyogunbakim.org

*Acinetobacter spp.* çok yönlü direnç gelişimi gösterebilen bir mikroorganizmadır (3-5). Bu direnç gelişimi tedavide zorluklara sebep olmaktadır. Artan karbapenem direnci bu ajanların tedavide kullanımını kısıtlamakta ve farklı seçenekler arayışına yönlendirmektedir. Ülkemiz dahil birçok merkezde hem intravenöz, hem de inhaler olarak kullanılabilen kolistin bu nedenle popülerite kazanmıştır (5-7). Ancak son dönemde bildirilen kolistin direnci klinisyenleri yeni bir sorunla karşı karşıya getirmekte ve antibiyotik seçiminde zorluklara neden olmaktadır.

Bu çalışmada; kolistin direnci gösteren *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarının özelliklerinin belirlenmesi, yoğun bakım mortalitesine ve kalış süresine etkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışma Şubat 2013 tarihinde 6 yataklı olarak faaliyete başlayan Ocak 2014 tarihinde 9 yatağa çıkan, ağırlıklı olarak çoklu organ yetmezliği olan hastaların takip edildiği Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde yapıldı. YBÜ'ye yatışı yapılan hasta ve/veya hasta yakınlarından yatış sırasında yapılan bilgilendirme sonrası dosya ve laboratuvar verilerinin kullanılmasına dair onam alınmaktadır. Çalışma için Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 11-448-15 karar numaralı etik kurul onayı alındı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, kabul tanıları, alta yatan hastalıkları, yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri, mekanik ventilasyon ihtiyacı, APACHE II skoru, immunsupresyon durumu, steroid tedavisi alıp almadıkları, renal replasman tedavi ihtiyaçları YBÜ kayıtları, hasta dosyaları ve laboratuvar kayıtlarından çıkartılarak çalışma için oluşturulan veri tabanına kaydedildi. *Acinetobacter spp.* suşlarının üreme yerleri ve direnç paternleri incelendi. Kolonize olmaya meyilli bir bakteri olması ve genel olarak eradikasyonunun zor sağlanması nedeni ile hastalardaki yoğun bakım ünitesinde gelişen ilk *Acinetobacter spp.* üremeleri çalışmaya dahil edildi. Ancak direnç gelişen hastalarda dirençli olan enfeksiyon sonucu alındı.

Nötropenik olanlar, hematolojik malignitesi olan ve hastalıkları kontrol altında olmayanlar (henüz tedavi uygulanmamış ya da tedaviye yanıtız hastalar), immunsupresif ilaç kullanan hastalar immunsuprese kabul edildi.

Nefrotoksisite; hastalara kolistin tedavisi başlanmasını takip eden 7 gün içinde kreatinin değerinde 1,5 kat ve/veya daha fazla artış, idrar miktarında azalma (6 saatlik idrar miktarının 0,5 mL/kg/st ve/veya daha fazla) olarak tanımlandı. Nötrotoksisite ise kolistin tedavisinin başlanmasının ardından 24 saat içinde hastalarda başka bir etyoloji ile açıklanamayan miyoklonik kasılmalar ve tedavinin kesilmesi sonrasında tablonun azalarak kaybolması olarak gözlemlendi.

*Acinetobacter spp.* için duyarlılık testi otomatize sistem ile [The Phoenix 100 ID/AST system (Becton Dickinson Co.,USA, Sparks, Md.,)] yapıldı. Kolistin direnci olan organizmalar E-test ( $\leq 2$  mg/L duyarlı,  $\geq 4$  mg/L dirençli) ve disk difüzyon yöntemi (inhibisyon alanı  $\geq 11$  mm duyarlı,  $\leq 8$  mm dirençli) ile konfirme edildi. Yapılan incelemelerde bu yöntemlerin duyarlılığı kanıtlanmış olup uluslararası standartlarda yerini almıştır (3, 8).

Hastalardan izole edilen suşların kolistin duyarlı ve dirençli olmasına göre hastalar iki gruba ayrılarak, gruplar özellikleri açısından karşılaştırıldı.

## İstatistiksel analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, IL, ABD) 15.0 programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama  $\pm$  SS, uymayan sayısal veriler ise medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren

teren değişkenler için Bağımsız İki Örnek t Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testinden yararlanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Şubat 2013- Kasım 2014 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan 134 hastadan toplam 33 (%24,6)'ünde *Acinetobacter spp.* enfeksiyonu geliştiği saptandı. Hastaların hepsi çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 19'u (%57,6) erkekti. Ortalama yaş  $69,39 \pm 17,41$  olarak hesaplandı.

Tüm hastalar non invazif mekanik ventilasyonun kontrendike olması ya da başarısız olması nedeniyle entübe olarak mekanik ventilatörde izlenmekteydi. Hastalardan 9'una (%27,27) böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz, 1'ine (%3,03) hiperviskozite nedeniyle lökoferez uygulanmıştır.

Otuz üç hastanın 9'unda (%27,2) kolistin direnci mevcuttu. Hastalar kolistin duyarlılıklarına göre gruplandırıldığında; her iki grup cinsiyet, yaş, APACHE II skoru, alta yatan hastalık, kabul tanıları, immunsupresyon, steroid tedavisi kullanımı açısından benzerdi (Tablo 1). Hastalar kolistin duyarlılığı olup olmamasına göre karşılaştırıldığında, sağkalım ve yoğun bakım kalış süreleri açısından fark saptanmadı. Ancak kolistin direnci olan üremelerin genellikle daha uzun süreli yoğun bakımda ya da hastanede yatmış olan hastalarda geliştiği ( $p < 0,02$  ve  $p < 0,006$ ) görüldü.

Hastaların kültür taramaları; ateş yüksekliği, sekresyon artışı ve karakter değiştirmesi, CRP artışı ve klinik bozulma (oksijen ihtiyacında artış, hemodinamik instabilite) olması durumunda yapılmıştı. Üreme yerleri ve hasta dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

Hastaların tümü kültür alındığı sırada farklı nedenlerle geniş spektrumlu bir antibiyotik ya da kombinasyon tedavisi almaktaydı. Hastaların kültürlerinin alınması ardından antibiyotik rejimleri olası odak ve ajana yönelik ampirik olarak değiştirilmişti.

Hastaların 9'u (%27,2) kültür öncesi kolistin tedavisi almaktaydı. Bu tedavi özellikle uzun süreli hastane yatışı olan nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastalara, takip edildikleri birimlerde sık rastlanılan suşların duyarlılıkları düşünülerek ampirik başlanmıştı.

İzole edilen suşların duyarlılıkları incelendiğinde; tümünün antipseudomonal penisilinlere, aminoglikozidlere, 3. kuşak sefalosporinlere, kinolonlara, karbapenemlere dirençli olduğu görüldü. Dokuz hastada (%27,2) kolistin direnci mevcuttu. Kolistin direnci saptanan 5 hasta kültür öncesi kolistin tedavisi almaktaydı. Enfeksiyon bulguları saptanınca kültür örnekleme sonrası ampirik olarak kullanılan kolistin tedavisine sinerjistik etkili diğer ajanlar eklenerek spektrum genişletildi. Bu 9 hastadan 3'ü kombinasyon tedavisi ile enfeksiyonu tedavi edilerek taburcu edilmiştir. Kombinasyon tedavisinde kullanılan ajanlar meropenem, tigesiklin, rifampisinden oluşmaktaydı.

Kolistin başlanmış olan hastaların yatış seyirleri incelendiğinde kolistine bağlı olarak 14 (%42,4) hastada nefrotoksisite, 2 (%6) hastada nörotoksisite geliştiği gözlemlenmiştir.

## Tartışma

Blot S. ve ark. (9) yaptıkları çalışma sonucunda *Acinetobacter spp.* enfeksiyonu gelişimi ile buna bağlı mortalitede artış olmadığını belirtmişlerdir. Ancak sonrasında Falagas ve ark.'nın (2) çalışmasında aksi şekilde bu ajana bağlı enfeksiyonlarda, özellikle uygun olmayan antibiyotik tedavisi kullanılıyorsa, artmış mortalite olduğu belirtilmiştir. Günümüzde karbapenem direncinin daha sık gözlemlendiği ve karbapenem dirençli suşların görüldüğü hastaların mortalitesinin artmış olduğunu

**Tablo 1. Hastaların özellikleri**

Değişkenler	Toplam n (33)	Kolistin Duyarlı n (24)	Kolistin Dirençli n (9)	p değeri
Yaş (medyan, çeyrekler arası)	74 (57-83)	74,5 (58-84,5)	73 (50-82)	0,959
Cinsiyet (%) E	57,6	62,5	44,4	0,442
APACHE II (medyan, çeyrekler arası)	25 (20-28)	25 (16-28)	24,5 (23,25-27,25)	0,339
İmmünyüpresyon (%)	33,3 (n=11)	33,3 (n=8)	33,3 (n=3)	1,00
Steroid tedavisi (%)	62,5	56,5	77,8	0,422
Sağkalım (%)	46,9	52,2	33,3	0,444
Yoğun bakım süre (medyan, min-maks)	25 (0-199)	23 (6-199)	46 (0-162)	0,086
Üreme günü (hast yatışı) (ort±ss)	33,03±37,18	26±33,23	51,77±42,55	0,02
Üreme günü (yoğun bakım yatışı) (ort±ss)	23,18±34,81	16,37±32,54	41,3±35,96	0,006
Altta yatan hast (%)				
DM	36,4	33,3	44,4	0,690
HT	54,5	50	66,7	0,458
KKY	51,5	45,8	66,7	0,438
KAH	30,3	29,2	33,3	1,00
KBY	15,2	16,7	11,1	1,00
KOAH	24,2	20,8	33,3	0,651
Malignite	18,2	12,5	33,3	0,309

DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Min: minimum, Maks: maksimum, Ort: ortalama, SS: standart sapma

**Tablo 2. Enfeksiyon odağına göre hasta dağılımı**

Enfeksiyon odağı	Hasta sayısı	Kolistin duyarlı	Kolistin dirençli
VİP	15	12	5
Kateter	6	4	2
Primer bakteriyemi	10	8	2
İdrar	2	2	0

VİP: Ventilator ilişkili pnömoni

bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır (10, 11). Bu retrospektif çalışmada kolistin direnci olan *Acinetobacter spp.* suşlarının hastaların mortalitesi üzerine etkisi incelendi ve suşların kolistin dirençli olmasının mortalitede artışa neden olmadığı görüldü. Bunun nedeninin ampirik olarak kombinasyon başlanması; tedaviye istenen yanıt alınmadığında kolistin direncinden şüphelenilerek antibiyogram sonucuna kadar tedavinin genişletilmesi ve antibiyogram sonuçlarının yakın takibi olabileceği düşünüldü.

*Acinetobacter spp.* enfeksiyonunun hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde kalış süresini uzattığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12). Kolistin direnci olmasının bu kalış sürelerine etkili olup olmadığına bakıldığında; dirençli suşların ürettiği hastaların yoğun bakım ünitesi kalış sürelerinin sayısal olarak yaklaşık iki kat uzun olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p=0,086$ ). Ancak bu farklılık enfeksiyonun bir sonucu mudur yoksa uzun yatışlarda direnç gelişiminin daha sık olarak görülmesine mi bağlıdır, bunun yanıtını vermek çok da kolay değil.

*Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarının tedavisi üzerine yapılmış ve yapılmakta olan birçok çalışma olmasına karşın halen etkin tedavi seçe-

neği tartışmalıdır. Günümüzde *Acinetobacter* ve diğer hastane kaynaklı gram negatif enfeksiyonlarda birçok ajana karşı direnç görülmesi öncelikli olarak kolistin tedavisini akla getirmektedir (6, 9-12). Çoklu ilaç direncinin sık görüldüğü ünitemizde özellikle dirençli suşların görüldüğü bölgelerdeki vaka serilerine benzer şekilde kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır (13-16). Ünite ve hastane florasında *Acinetobacter spp.* enfeksiyonunun bilinmesi nedeniyle uzun süreli hastane yatışı sonrasında yoğun bakıma kabul edilen ve yatışı sırasında nozokomial enfeksiyon gelişen hastalarımızda ampirik tedavi olarak kolistin içeren kombinasyon tedavisi başlanmaktadır. Etkin üretildiğinde duyarlılıklarına göre tedavi düzenlenmesi yapılmaktadır. Kolistin dirençli *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında kolistin içeren kombinasyon tedavilerinin yedi hastadan üçünde etkili olduğu görülmüş ve bu hastalar taburcu edilmiştir. Kaybedilen diğer dört hasta ise enfeksiyon tablosundan ziyade altta yatan hastalıkların belirleyici olduğu düşünülmüştür.

## Sonuç

Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları, çoğu zaman çoklu ilaç direncine sahip olmaları nedeni ile hızlı ve dikkatli yaklaşım gerektiren enfeksiyonlar olup; çalışmamızda kolistin direncinin sağkalım üzerine etkileri gösterilememiş olsa da, direnç paterni önceden öngörülemediğinde yetersiz, uygun olmayan tedavi nedeni ile hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açabileceği bilinmelidir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - L.T. ; Tasarım - L.T., N.D.A.; Denetleme - N.D.A.; Kaynaklar - L.T., G.G.; Malzemeler - L.T., G.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - L.T.; Analiz ve/veya yorum - L.T.; Literatür taraması - L.T.; Yazıyı yazan - L.T., N.D.A.; Eleştirel İnceleme - N.D.A., G.Y., G.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ankara University.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - L.T.; Design - L.T., N.D.A.; Supervision - N.D.A.; Resource - L.T., G.G.; Materials - L.T., G.G.; Data Collection and/or Processing - L.T.; Analysis and/or Interpretation - L.T.; Literature Review - L.T.; Writer - L.T., N.D.A.; Critical Review - N.D.A., G.Y., G.G.

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

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

## Kaynaklar

1. Park SY, Choo JW, Kwon SH, et al. Risk factors for mortality in patients with acinetobacter baumannii bacteremia. *Infect Chemother* 2013;45:325-30. [\[CrossRef\]](#)
2. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of Acinetobacter baumannii infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care* 2006;10:R48. [\[CrossRef\]](#)
3. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:538-82. [\[CrossRef\]](#)
4. Howard A, O'Donoghue M, Feeny A, et al. Acinetobacter baumannii: An emerging opportunistic pathogen. *Virulence* 2012;3:243-50. [\[CrossRef\]](#)
5. Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of Acinetobacter infections. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:779-88. [\[CrossRef\]](#)
6. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, et al. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* 2006;4:138-46. [\[CrossRef\]](#)
7. 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. [\[CrossRef\]](#)
8. O'hara CM. Manual and automated instrumentation for identification of Enterobacteriaceae and other aerobic gram-negative bacilli. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:147-62. [\[CrossRef\]](#)
9. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving Acinetobacter baumannii in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med* 2003;29:471-5.
10. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *Int J Infect Dis* 2010;14:764-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, et al. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:115-21. [\[CrossRef\]](#)
12. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, et al. Outcome of infections due to multidrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005;5:24. [\[CrossRef\]](#)
13. Vila J, Pachón J. Therapeutic options for Acinetobacter baumannii infections. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:587-99. [\[CrossRef\]](#)
14. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK, et al. Pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:450-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Taccone FS, Rodriguez-Villalobos H, De Backer D, et al. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant Acinetobacter baumannii using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:257-60. [\[CrossRef\]](#)
16. Cai Y, Chai D, Wang R, et al. Colistin resistance of Acinetobacter baumannii: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1607-15. [\[CrossRef\]](#)