

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/325960724>

Various Antibiotic Combinations Against Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections and In Vitro Synergy Test Results (2002–2016)

Article in *Mikrobiyoloji bülteni* · April 2018

DOI: 10.5578/mb.61903

CITATIONS

0

READS

101

3 authors:



Pinar Zarakolu Köşker

Hacettepe University

7 PUBLICATIONS 21 CITATIONS

SEE PROFILE



Caglayan Merve Ayaz

Hacettepe University

4 PUBLICATIONS 0 CITATIONS

SEE PROFILE



Gokhan Metan

Hacettepe University

124 PUBLICATIONS 1,836 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Comparison of Immunochromatographic (IC) and Real-time Polymerase Chain Reaction (Rt-PCR) Tests for Screening *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma* spp. in HIV-infected Men [View project](#)

Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonları ve İn Vitro Sinerji Test Sonuçları (2002-2016)

Various Antibiotic Combinations Against Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections and In Vitro Synergy Test Results (2002-2016)

Pınar ZARAKOLU¹, Çağlayan Merve AYAZ¹, Gökhan METAN¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 19.10.2017 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 23.02.2018

ÖZ

Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* başta ventilatörle ilişkili pnömoni ve kan akımı enfeksiyonları olmak üzere hastane kaynaklı çeşitli enfeksiyonlara neden olan bir bakteridir. Bakterinin çoklu antibiyotik direnci tüm dünyada olduğu gibi merkezimizde de önemli bir sorundur. Tedavide kullanılacak seçeneklerin azalması kombinasyon tedavilerini gündeme getirmektedir. Tedavilerin seçiminde in vitro sinerji testlerinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, karbapeneme dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonları ve bu kombinasyonların in vitro sinerji test sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden elde edilen, Ocak 2002-Aralık 2016 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı konsültan hekimleri tarafından sinerji testleri yapılması istenen hastane enfeksiyonu etkeni karbapeneme dirençli 71 *A.baumannii* izolatı dahil edilmiştir. Her hastanın sadece bir izolatı incelemeye alınmıştır. Sinerji testi E-test yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Sinerji testi istenen toplam 71 izolatın 41 (%58)'i yoğun bakım ünitelerinde, 30 (%42)'u servislerde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilmiştir. Örneklerin 23'ü bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, 18'i pü, 14'ü derin trakeal aspirat, altısı santral venöz kateter, beşi kan, kalan beşi çeşitli diğer örneklerden oluşmuştur. Her kombinasyon için fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon (FIC) indeksi

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Pınar Zarakolu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 305 2302, **E-posta (E-mail):** pzarakolu@hotmail.com

hesaplanmış ve sonuçlar sinerjik, additif, indiferan (farksız) ve antagonist olarak yorumlanmıştır. Toplam 38 farklı antibiyotik kombinasyonu test edilmiştir. Kullanılan kombinasyonlar sinerji saptanma sıklığına göre sırasıyla meropenem-kolistin (11/12), meropenem-amikasin (7/9), meropenem-tobramisin (9/13), rifampisin-kolistin (7/11) ile sefoperazon/sulbaktam-tobramisin (8/16) ve sefoperazon/sulbaktam-amikasin (5/10) olarak belirlenmiştir. Tigesiklin-kolistin (2/6), meropenem-tobramisin (3/13), sefepim-tobramisin (4/19), rifampisin-kolistin (2/11) kombinasyonları sırasıyla antagonist saptanma sıklığı en fazla olan kombinasyonlar olarak gözlenmiştir. Merkezimizde bakterinin yıllar içinde değişen ve artan antibiyotik direnci nedeniyle farklı antibiyotik kombinasyonlarının tedavide kullanıldığı göze çarpmaktadır. Farklı antibiyotik kombinasyonlarının seçimi yapılırken duyarlılık testlerinin yanı sıra sinerji testlerinden faydalanılmaktadır. Ancak kombinasyonların sinerjik etkinliğinin genellenebilirliği kısıtlıdır. Etkinlik yıllar içinde ve izolattan izolata değişkenlik gösterebilmektedir. Bu çalışmaların belirli aralıklarla tekrarlanması önemlidir. Buna ek olarak, in vitro laboratuvar sonuçları ile in vivo klinik uyum arasındaki korelasyonu değerlendiren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*; antibiyotik kombinasyonları; FIC indeksi.

ABSTRACT

Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* is a bacterium that causes various hospital acquired infections, primarily ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections. The multidrug resistance problem of the bacteria all over the world, is also a problem in our center. As the treatment options are decreasing combination therapies become a current issue. It is believed that in vitro synergy tests may guide to the selection of antibiotic combinations. The aim of this study was to present the antibiotic combinations used in the treatment of carbapenem resistant *A.baumannii* infections and the synergy test results of these combinations. A total of 71 carbapenem-resistant *A.baumannii* isolates from various clinical samples of patients in Hacettepe University Adult and Oncology Hospitals was included in the study. All isolates were from nosocomial infections that were being requested for synergy testing by the consulting physicians in the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between January 2002 and December 2016. Only one isolate from one patient was included in the analysis. The synergy test for these isolates was performed by E-test method. Of the total, 41 (58%) isolates were from various clinical samples of patients in intensive care units and 30 (42%) were from patients in different wards. Twenty-three of the isolates were obtained from bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, 18 from pus, 14 from deep tracheal aspirate, 6 from central venous catheter, 5 from blood and 5 from other various samples. The fractional inhibition concentration (FIC) index for each combination was calculated and the results were interpreted as synergistic, additive, indifferent and antagonist. A total of 38 different combinations of antibiotics were tested. According to the frequency of synergistic activity, the combinations were; meropenem-colistin (11/12), meropenem-amikacin (7/9), meropenem-tobramycin (9/13), rifampicin-colistin (7/11), cefepime-sulbactam-tobramycin (8/16) and sefoperazon-sulbactam-amikacin (5/10). The most common antagonistic combinations were tigecyclin-colistin (2/6), meropenem-tobramycin (3/13), cefepim-tobramycin (4/19), rifampicin-colistin (2/11) combinations. In our center, different combinations of antibiotics are being used for the treatment of carbapenem-resistant *A.baumannii* due to the changing and increasing antibiotic resistance of the bacteria over the years. Sensitivity tests as well as synergy tests are used when selecting different combinations of antibiotics. However generalizability of the synergistic effect of combinations is limited. It is important to repeat these studies at regular intervals. In addition there is also a need for further studies to evaluate the correlation between in vitro laboratory results and in vivo clinical compliance.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; antibiotic combinations; FIC index.

GİRİŞ

Acinetobacter baumannii başta ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) ve kan akımı enfeksiyonları olmak üzere hastane kaynaklı ve komorbiditeler nedeniyle mortalitesi yüksek çeşitli enfeksiyonlara neden olan bir bakteridir¹. Hastalar sıklıkla yaşlı, hastanede yatan, yoğun bakım ihtiyacı, kateter ve ventilatör gereksinimi, travma, yanık, malignite veya immünsüpresyonu olan, trakeostomili, enteral yolla beslenen, önceden üçüncü kuşak sefalosporin, florokinolon ve karbapenem grubu antibiyotikleri kullanmış olan kişilerdir^{2,3}. Enfeksiyon sıklıkla kolonizasyon sonrası gelişmektedir. Bakteri yıllar içinde karbapenem grubu antibiyotikler dahil birçok antibiyotik grubuna dirençli hale gelmiştir⁴. Bakterinin çoklu antibiyotik direnci tüm dünyada önemli bir sorundur. Tedavide kullanılacak seçeneklerin azalması kombinasyon tedavilerini gündeme getirmektedir⁵. Kombinasyon tedavilerinin antimikrobiyal etkiyi arttırdığı ve direnci azalttığı ifade edilmektedir. Bu tedavilerin seçimlerinde in vitro sinerji testlerinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir^{6,7}. Antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkinliğini ölçmek için dama tahtası yöntemi, zaman-öldürme eğrisi yöntemi, disk difüzyon yöntemi ve gradient-test yöntemleri kullanılmaktadır⁸.

Bu çalışmada, merkezimizde 2002-2016 yıllarında yatan hastalarda karbapeneme dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonları ve bu kombinasyonların in vitro sinerji test sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Karbapeneme dirençli 71 *A.baumannii* izolatı yoğun bakım hizmeti verilen 60 adet yatağı, bir adet kök hücre transplantasyon ünitesi olan 700 yataklı Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde yatan ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından izlenen hastaların çeşitli klinik örneklerinden elde edildi. Bunlar, Ocak 2002-Aralık 2016 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı konsültan hekimleri tarafından sinerji testi uygulanması istenen hastane enfeksiyonu etkeni olan izolatlardır. Her izolat için sinerji testi istek yapılan eş zaman diliminde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Erişkin Hastanesi Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvarında üreyen *A.baumannii* izolatları otomatize sistemlerle tanımlandı. *A.baumannii* olarak tanımlanan türlerin otomatize sistemlerde yaşanan hata olasılığı göz önünde bulundurularak ikinci bir tanımlama işlemi API-NE (BioMerieux, Fransa) ile tekrarlandı. İzolatların karbapeneme direnci gradient-test (Oxoid, Birleşik Krallık) kullanılarak belirlendi, sonuçlar "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)"e göre yıllar içinde değişen öneriler göz önünde bulundurularak değerlendirildi⁹. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının sinerjik olup olmadıkları yine gradient-test yöntemiyle belirlenmiştir. Her kombinasyon için fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon (FIC) indeksi hesaplandı ve sonuçlar sinerjik, additif, indiferan (farksız) ve antagonist olarak yorumlandı. FIC indeks kriterleri ≤ 0.5 ise sinerjik; $> 0.5-\leq 1$ ise additif; $> 1- < 4$ ise indiferan; ≥ 4 ise antagonist olarak yorumlandı¹⁰.

BULGULAR

Sinerji testi istenen toplam 71 *A.baumannii* izolatının 41 (%58)'i yoğun bakım ünitelerinden, 30 (%42)'u servislerde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilmiştir. İzolatların 23 (%32)'ü bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, 18'i pü, 14'ü derin trakeal aspirat, altısı santral venöz kateter, beşi kan, ikisi plevral sıvı, biri doku, biri idrar, biri karın içi sıvıdan elde edilmiştir.

Toplam 38 farklı antibiyotik kombinasyonu test edilmiştir. Sinerjik saptanma sıklığı en yüksek olan kombinasyonlar sırasıyla meropenem-kolistin (11/12), meropenem-amikasin (7/9), meropenem-tobramisin (9/13), rifampisin-kolistin (7/11), sefoperazon-sulbaktam-tobramisin (8/16) ve sefoperazon-sulbaktam-amikasin (5/10) olarak belirlenmiştir. Tigesiklin-kolistin (2/6), meropenem-tobramisin (3/13), sefepim-tobramisin (4/19), rifampisin-kolistin (2/11) kombinasyonları sırasıyla antagonist olarak saptanma sıklığı en fazla olan kombinasyonlardır. Bazı kombinasyonların bazı izolatlarda sinerjik bazı izolatlarda antagonist etki gösterdiği gözlenmiştir (Tablo I).

Tablo I. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* Kompleks Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonları ve İn Vitro Sinerji Test Sonuçları

Yıllara göre kullanılan antibiyotik kombinasyonları	Sinerjik (n)	Additif (n)	İndiferan (n)	Antagonist (n)
2002-2006				
Sefepim-tobramisin (n= 19)	8	5	2	4
Sefoperazon-sulbaktam-tobramisin (n= 16)	8	4	3	1
Meropenem-tobramisin (n= 13)	9	-	1	3
Sefoperazon-sulbaktam-amikasin (n= 10)	5	3	2	-
Sefepim-amikasin (n= 6)	2	1	3	-
İmipenem-tobramisin (n= 6)	4	1	-	1
2007-2011				
Meropenem-amikasin (n= 9)	7	-	2	-
İmipenem-amikasin (n= 5)	4	-	1	-
2012-2016				
Meropenem-kolistin (n= 12)	11	-	-	1
Rifampisin-kolistin (n= 11)	7	-	2	2
Tigesiklin-kolistin (n= 6)	3	1	-	2
Amikasin-kolistin (n= 4)	2	1	1	-
Tigesiklin-rifampisin (n= 4)	2	2	-	-
Sefoperazon-sulbaktam-kolistin (n= 6)	-	2	1	3

TARTIŞMA

A.baumannii enfeksiyonlarının tedavi yaklaşımı güncelliğini koruyan önemli bir sorundur. Bakterinin yıllar içinde birçok antibiyotik grubuna dirençli hale geldiği bilinmektedir⁴. Tedavide tercih edilen antibiyotik kombinasyonları merkezler arasında çeşitlilik göstermektedir. Bir merkezde kullanılan antibiyotik kombinasyonunun etkisi izolata ve yıllara göre değişkenlik gösterebilmektedir¹¹. Yapılan sinerji testlerinin en etkili antibiyotik kombinasyonunu seçmede yardımcı olacağı düşünülmektedir. Her merkezin verisini oluşturması değerlidir.

Merkezimiz ülkemizde sinerji testlerinin kullanıldığı nadir merkezlerdendir. Sinerji testleri 2002-2006 döneminde daha sık kullanılmış; bu dönemde en sık başvuru alan kombinasyon sefalosporin ve aminoglikozid grubu antibiyotikler olmuştur¹². 2007 yılından itibaren sefalosporinlerin yerini karbapenem grubu antibiyotikler almış ve kombinasyon daha çok amikasin ile yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada antibiyotik kombinasyonlarının sıklıkla aminoglikozid içeren kombinasyonlardan seçildiği ve bu kombinasyonların sefepim, sefo-perazon-sulbaktam, meropenem veya imipenem ile yapılması tercih edilmiştir¹³. Kombinasyonların amacı direnç gelişiminin önüne geçmek ve sinerjik etki sayesinde bakteriyel çoğalmayı engellemektir⁷. *A.baumannii*'de son yıllarda karbapenem direncinin arttığı¹⁴; kolistin içeren kombinasyonların kullanıldığı göze çarpmaktadır^{5,6}. Sıklıkla kolistin-tigesiklin, kolistin-meropenem ve kolistin-rifampisin kombinasyonları tercih edilmektedir⁵. Verilerimize göre meropenem-kolistin kombinasyonu sinerjik saptanma yüzdesi en yüksek olan kombinasyondur. Toplam 39 makale ve 15 kongre bildirisini değerlendiren bir meta-analizde, 1054 izolatta karbapenem grubu antibiyotiklerle kolistin arasındaki sinerjik etki değerlendirilmiş meropenem-kolistin kombinasyonunun %86 oranında sinerjik olduğu bildirilmiştir¹⁵.

Tedavide kullanılacak seçeneklerden biri de rifampisin-kolistin kombinasyonudur. Merkezimizde yapılan değerlendirmede rifampisin-kolistin kombinasyonu yedi izolatta sinerjik bulunmuştur. Ülkemizde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, VİP tanısı alan hastaların tüm izolatlarında rifampisin-kolistin kombinasyonunun in vitro olarak sinerjik olduğu gösterilmiştir¹⁶. Çalışmamızda az sayıda izolat olmasına rağmen, kolistin ile sefo-perazon-sulbaktam arasında sinerji saptanmadığı gözlenmiştir. Kolistin farklı antibiyotikler ile kombine edildiği bir çalışmada ampisilin-sulbaktam kombinasyonunun sinerjik etkinliğinin sınırlı olduğu belirtilmiştir⁶. Türkiye'de yapılan bir diğer çalışmada, meropeneme dirençli olduğu bilinen 18 *A.baumannii* izolatında meropenem-kolistin ve meropenem-tigesiklin kombinasyonları tüm izolatlarda sinerjik etki göstermiştir¹⁷.

Çalışmamızda tigesiklin-kolistin (2/6), meropenem-tobramisin (3/13), sefepim-tobramisin (4/19), rifampisin-kolistin (2/11) kombinasyonlarının sırasıyla antagonist saptanma sıklığı en fazla olan kombinasyonlar olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, karbapeneme dirençli *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP tedavisinde tigesiklin-kolistin kombinasyonunun in vitro etkisi araştırılmış ve 40 izolatın 32'sinde antagonist etki belirlen-

miştir. Bu durumun kolistin bakterisidal etkisi ile tigesiklinin bakteriyostatik etkisinin antibiyotiklerin kombine kullanılması sonucunda birbirlerinin etkilerini nötr hale getirmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür¹⁸.

Merkezimizde yıllar içinde sinerji testlerine talebin azalması nedeniyle 2002-2016 yılları arasında sadece 71 izolat için sinerji testi çalışılmıştır. Bu sayıdaki azalmanın nedeni ise bakteride yıllar içinde artan çok ilaca direnç nedeniyle alternatif tedavilerin azalması ve bunun sonucunda sinerji testleri için talebin azalmasıdır. Sinerji testlerine talebin artması ve tedavide başarıya etkisinin izlenmesi önem taşımaktadır.

Araştırma grubunda karbapeneme dirençli izolatların in vitro sinerji testlerinde karbapenem grubu antibiyotiklerin diğer antibiyotiklerle kombine kullanıldığı gözlenmektedir. Karbapeneme dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin önemlidir ancak bu ilacın farmakokinetik/farmakodinamik etkilerinin tahmini güç olduğundan etki spektrumu daha iyi bilinen karbapenem grubu antibiyotiklerle kombinasyon yapılmaktadır¹⁹. 2012-2016 döneminde gözleendiği gibi meropenem-kolistin kombinasyonları yüksek oranda sinerjik bulunsada, karbapeneme dirençli olgularda, olası sinerjik etki için tedaviye karbapenem eklenmesi yan etkiler ve uzun dönemde ortaya çıkacak olan organ hasarları olasılığı açısından değerlendirilmelidir.

Yıllar içerisinde *A.baumannii* kaynaklı enfeksiyonlarda, bakterinin antibiyotik direnci giderek artmış ve diğer birçok merkez gibi hastanemizde de büyük bir sorun haline gelmiştir. 2000'li yılların başında görülen karbapenem, aminoglikozid ve sefalosporin grubu antibiyotiklere duyarlılık giderek azalmıştır. Bu şekilde dirençli bir bakterinin tedavisi güç olmakla birlikte artan mortalite oranları da çözüm arayışını beraberinde getirmektedir. Bu nedenle tedavide kombine antibiyotik kullanılması da bu arayışın önemli bir aşamasını oluşturmaktadır. Güncel tedavi seçenekleri arasında merkezimizde yaygın olarak kolistin ve/veya tigesiklinin yer aldığı kombinasyonlar kullanılmaktadır.

Bu çalışmada gradient-test yöntemi kolay uygulanabilir olması nedeni ile tercih edilmiştir. Üç testin karşılaştırıldığı bir çalışmada, zaman-öldürme eğrisi yöntemi referans test olarak kullanılmış olup; gradiyent-test ve dama tahtası yöntemleri ile karşılaştırılmıştır. Gradyent-testin zaman-öldürme eğrisi yöntemi ile uyumu %75 olarak saptanmıştır. Bu durum, gradiyent-testin diğer testlere alternatif olabileceğini göstermektedir²⁰. Çok ilaca dirençli *A.baumannii*'nin tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonlarındaki sinerjiyi değerlendiren bir başka çalışmada; gradiyent-test ile mikrodilüsyon dama tahtası yöntemlerinin, zaman-öldürme eğrisi yöntemiyle korelasyonu araştırılmıştır, gradiyent-testin kolay uygulanması, kısa zamanda sonuç vermesi ve zaman-öldürme eğrisi yöntemi ile uyumluluk göstermesi nedeniyle uygulanabilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır¹⁰.

Sonuç olarak, *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi güncel ve önemli bir sorundur. Bu soruna yaklaşımda akılcı antibiyotik kullanımı zorunlu bir stratejidir. Bakterinin yıllar içinde değişen ve artan antibiyotik direnci farklı antibiyotik kombinasyonlarının kullanımını gündeme getirmiştir. Bu kombinasyonların etkinliğinin belirlenmesinde sinerji

testlerinin sonuçları yol gösterici olabilmektedir. Ancak, kombinasyonların sinerjik etkinliğinin genellenebilirliği kısıtlıdır. Etkinlik yıllar içinde ve izolattan izolata değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle, her merkezin kendi antibiyotik direnç durumunu takip etmesi önem taşımaktadır. Bu çalışma, bakterinin değişen antibiyotik duyarlılığı hakkında klinisyenler için yönlendirici olmakla birlikte, her zaman antibiyogram sonucu ile tedaviye yön verilmiştir. Merkezimizde çalışma verileri sayesinde *A.baumannii* için ampirik antibiyotik seçiminde daha doğru tercihler yapılmaktadır. İn vitro laboratuvar sonuçlarının in vivo klinik uyumunu belirleyen prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda kombine antibiyotik kullanımına bağlı yan etkiler de takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fournier P, Richet H, Weinstein R. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis 2006;42 (5): 692-9.
2. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. Ann Intern Med 1998; 129(3): 182-9.
3. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. Intensive Care Med 2005; 31(5): 649-55.
4. Lin M, Lan C. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside. World J Clin Cases 2014; 2(12): 787-814.
5. Tuon F, Rocha J, Merlini A. Combined therapy for multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection-is there evidence outside the laboratory? J Med Microbiol 2015; 64(9): 951-9.
6. Bae S, Kim M, Park S, et al. In vitro synergistic activity of antimicrobial agents in combination against clinical isolates of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(11): 6774-9.
7. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant gram-negative bacteria. Ups J Med Sci 2014; 119(2): 149-53.
8. Bal Ç. Antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkinliğinin saptanması. FLORA 1999; 4(4) : 219-29.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, (2002-2016) PA, USA.
10. Sopirala M, Mangino J, Gebreyes W, et al. Synergy testing by E-test, microdilution checkerboard, and time-Kill methods for pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(11): 4678-83.
11. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*. Virulence 2012; 3(3): 243-50.
12. Alsan M, Klompas M. *Acinetobacter baumannii*: an emerging and important pathogen. J Clin Outcomes Manag 2010; 17(8): 363-9.
13. Yadav R, Landersdorfer C, Nation R, Boyce JD, Bulitta JB. Novel approach to optimize synergistic carbapenem-aminoglycoside combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(4): 2286-98.
14. Abbott I, Cerqueira G, Bhuiyan S, Peleg AY. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11(4): 395-409.
15. Zusman O, Avni T, Leibovici L, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(10): 5104-11.
16. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. Epidemiol Infect 2012; 141(06): 1214-22.

17. Yavaş S, Yetkin M, Kayaaslan B, et al. Investigating the in vitro synergistic activities of several antibiotic combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. Turk J Med Sci 2016; 46: 892-6.
18. Cikman A, Gulhan B, Aydin M, et al. In vitro activity of colistin in combination with tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients with ventilator-associated pneumonia. Int J Med Sci 2015; 12(9): 695-700.
19. Viehman J, Nguyen M, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Drugs 2014; 74(12): 1315-33.
20. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard and E-test. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(8): 1914-8.