

Yücel Duman,
Mehmet Sait Tekerekoğlu

Yoğun Bakım Ünitelerinde İzole Edilen *A. baumannii* İzolatlarının Kolistin MİK Değerlerinin ve Direnç Genlerinin İrdelenmesi

Investigation the Colistin MICs and Resistance Genes of *A. baumannii* Isolated in Intensive Care Units

Geliş Tarihi/Received : 07.02.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 22.05.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Yücel Duman, Mehmet Sait Tekerekoğlu
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Dr. Yücel Duman (✉),
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

E-posta : yucel.duman@inonu.edu.tr

Tel. : +90 422 341 06 60

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9090-2096

ÖZ Amaç: Acinetobacter baumannii yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir. A. baumannii farklı mekanizmalarla hızlı bir şekilde antimikrobiallere karşı direnç geliştirebilmektedir. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) izolatlarının oluşturduğu enfeksiyonlar; morbidite ve mortalitesi yüksek, uzun süreli hospitalizasyon gerektiren enfeksiyonlardır. Kolistin, ÇİD sahip A. baumannii izolatlarına karşı kullanılabilen son antimikrobiallerden biridir. Bu izolatlarının artmasına bağlı olarak kolistin kullanımı tüm dünyada artmıştır. Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen ÇİD sahip A. baumannii izolatlarında kolistin direnç oranlarının, MİK değerlerinin ve kolistin direncine neden olan plazmid aracılı yayılım gösteren direnç genlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında laboratuvarımızda kan kültür örneklerinden izole edilen 97 A. baumannii izolatı alındı. İzolatların kolistin MİK değerleri EUCAST önerileri doğrultusunda broth mikrodilüsyon yöntemiyle araştırıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile kolistin direnç gen bölgeleri mcr 1-5 çalışıldı.

Bulgular: Çalışılan A. baumannii izolatlarının 8'i (%8.2) dirençli, 89'u (%91.8) duyarlı saptandı. Kolistin MİK50 değeri 0.5 µg/ml, MİK90 değeri 2 µg/ml olarak bulundu. Kolistin direncinin horizontal yayılım tehlikesi açısından araştırılan plazmid aracılı mcr gen bölgeleri (1-5 mcr genleri) belirlenemedi.

Sonuç: Kolistin hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların, A. baumannii izolatlarına bağlı enfeksiyonlarının tedavisinde hala etkin olarak kullanılabilen önemli bir antimikrobialdir. Ancak kolistine karşı direnç gelişimini önlemek için, irrasyonel antibiyotik kullanımı engellenerek antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçlarına göre tedavi uygulanması gerekmektedir. Ayrıca dirençli izolatların hastanelerde kolonizasyonunun önlemesi için gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasının önemli olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Acinetobacter baumannii, kolistin, Yoğun Bakım Ünitesi

ABSTRACT Objective: Acinetobacter baumannii is an opportunistic pathogen that causes infections in patients hospitalized in intensive care units. A. baumannii can quickly develop resistance to antimicrobial agents through various mechanisms. Infections caused by multidrug resistant (MDR) isolates of A. baumannii have a high morbidity and mortality and require long-term hospitalization. Colistin is one of the last-resort antimicrobial agents used against MDR A. baumannii isolates. Due to the increase in the number of these isolates, colistin use has increased worldwide. In our study, we aimed to investigate colistin-resistance rates, MIC values, and plasmid-mediated resistance genes in A. baumannii isolates from blood cultures of patients in intensive care units.

Materials and Methods: A total of 97 A. baumannii isolates from blood culture samples were included in our study. The colistin MIC values of the isolates were investigated using the broth microdilution method according to the EUCAST recommendations. The colistin-resistance gene regions mcr 1-5 were studied using polymerase chain reaction.

Results: Eight (8.2%) and 89 (91.8%) A. baumannii isolates were resistant and sensitive to colistin, respectively. Colistin MİK50 and MİK90 values were 0.5 µg/ml and 2 µg/ml, respectively. However, the plasmid-mediated mcr gene regions (1-5 mcr genes) investigated for the risk of horizontal spread of colistin resistance could not be determined.

Conclusion: Colistin is an important antimicrobial agent that can still be effectively used in the treatment of infections caused by A. baumannii isolates in our intensive care units. However, in order to prevent the development of colistin resistance, unnecessary antibiotic use should be avoided and treatment should be implemented based on the results of the antimicrobial susceptibility test. In addition, we believe that it is important to take the necessary infection control measures to prevent the colonization of resistant isolates in hospital settings.

Keywords: Acinetobacter baumannii, colistin, Intensive Care Units

Giriş

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlar gerek hastaların çoklu organ yetmezliği ve gerekse de etken mikroorganizmanın antimikrobiyal direnci nedeniyle yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (1-3). Bu enfeksiyonlar tüm sağlık bakım ilişkili enfeksiyonların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. *Acinetobacter baumannii* immün yetmezlikli, ventilatör bağımlı hastalarda sepsis, pnömoni, menenjit ve yara enfeksiyonlarına neden olan fırsatçı bir patojendir (1,2). *A. baumannii*'nin sağlık bakım ilişkili enfeksiyonların %3-20 den sorumlu olduğu ve YBÜ *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonlarının mortalite oranının %50-60 arasında olduğu bildirilmektedir (2,3). Dolayısıyla YBÜ gelişen enfeksiyonlarda etkenlerin takibi, kontrol önlemlerinin planlanması, uygulanması, sonuçların gözlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önem taşımaktadır.

A. baumannii çoklu ilaç direnci ve enfeksiyonlarının artması nedeniyle tedavi yönetiminde önemli sorunlara yol açmaktadır. *A. baumannii* günümüzde antimikrobiyal direnç krizindeki temel faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca YBÜ en sık rastlanılan fırsatçı patojendir (4,5). CAESAR 2017 yılı raporunda dünyada invaziv örneklerden YBÜ izole edilen *Acinetobacter* oranının %23, 2018'de %21 olduğunu, tüm dünyada çoklu ilaç direncine (ÇİD) (kinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler) sahip *Acinetobacter* oranının ise 2017'de %57, 2018 raporunda %62 olduğunu bildirilmektedir. Türkiyede ise ÇİD sahip *Acinetobacter* oranının 2017 %76, 2018 %78 olarak belirtmiştir (6,7). ÇİD sahip *A. baumannii* izolatlarının tedavisi için mevcut terapötik seçenekler kolistin ve tigesiklin ile sınırlıdır. Ancak, tigesiklinin farmakokinetik profili ve düşük serum konsantrasyonları nedeniyle bakteriyemi tedavisi için uygun bir seçenek değildir (8).

Ciddi nefrotoksik etkileri nedeniyle kullanılmayan polimiksinler, ÇİD gram-negatif bakteriler (özellikle *A.baumannii*) ile oluşan enfeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan yetersizlikler nedeniyle son yıllarda, tekrar gündeme gelmişlerdir. Klinik olarak kullanılan en popüler polimiksin ailesi üyesi antimikrobiyal kolistindir. Kolistinin klinikte çoklu ilaç direnci bulunan *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç varlığında kullanılması önerilmektedir. Ancak, son raporlar kolistin direncinin tüm dünyada, sık kullanımına bağlı olarak arttığını göstermektedir (9-11).

Çalışmamızda YBÜ yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen ÇİD sahip *A. baumannii* izolatlarında kolistin

direnç oranlarının, MK değerlerinin ve kolistin direncine neden olan plazmid aracılı yayılım gösteren direnç genlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Örnekler ve İdentifikasyon

Çalışmamıza Ocak 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında kan kültür örneklerinden izole edilen 97 *A. baumannii* izolatı alındı. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışma dışı tutuldu.

Kan kültür şişelerinde laboratuvarımıza gönderilen örnekler, BACT/ALERT 3D (BioMérieux, France) tam otomatize kan kültür sisteminde 5 gün inkübasyonda bırakıldı. Pozitif sinyal veren kan kültür örnekleri; %5 koyun kanlı agar, eozin metilen blue (EMB) agar besiyerlerine ekimi yapıldı. 18-24 saat inkübe edildi. Inkübasyon sonrası saf olarak üreyen izolatların identifikasyonu Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) (BioMérieux, France) ve konvansiyonel yöntemler ile yapıldı.

Broth mikrodilüsyon (BMD)

BMD; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kurallarına göre 96 kuyucuklu broth mikrodilüsyon panelleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. BMD minimum inhibitör konsantrasyon (MK) test aralığı 32µg/mL–0.06µg/mL olarak belirlenerek çalışıldı. EUCAST önerileri doğrultusunda BMD yöntemi ile MK değeri 2µg/ml ve altında bulunan izolatlar duyarlı, üstünde bulunan izolatlar dirençli olarak yorumlandı (12).

Kolistin dışında diğer antimikrobiyallerin duyarlılıkları otomatize sistem (MicroScan, Simens, USA) ve EUCAST önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi kullanılarak belirlendi.

Kolistin Direnç Genlerinin Moleküler Analizi

Kolistin için direnç gen bölgeleri mcr 1-5 Rebelo ve ark. (13) tarif ettiği şekilde multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çalışıldı. Çalışılan primer setlerine ait gen bölgeleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Bulgular

Altın standart olan BMD yöntemi ile 8 (%8.2) izolat dirençli, 89 (%91.8) izolat duyarlı saptandı. BMD ile *A. baumannii* kolistin MK₅₀ 0.5µg/ml, MK₉₀ 2µg/ml olarak

belirlendi (Tablo 2). Kolistin direncinin horizontal yayılım tehlikesi açısından, plazmid aracılı mcr gen bölgelerinin varlığı araştırıldı. Ancak, plazmid aracılı kolistin direnci ile ilişkili mcr gen bölgeleri (1-5 mcr genleri) bulunamamıştır. Kolistin ve diğer antimikrobiyallerin direnç oranları Figür 1’de gösterilmiştir.

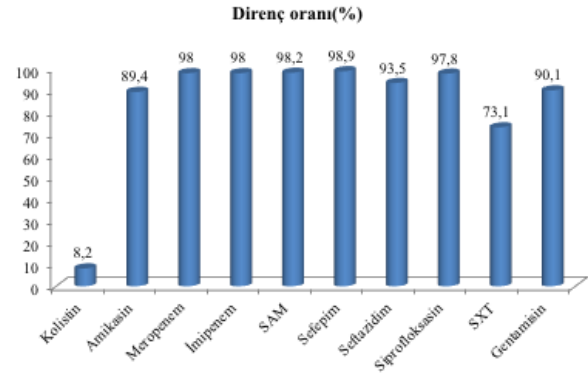
Tartışma

İlk olarak 1939 yılında tanımlanan *Acinetobacter baumannii* çevresel olarak toprak ve suda bulunan Gram-negatif kokobasildir. İnsanda ise derinin bakteriyel florasında özellikle aksilla, kasık, tırnak gibi nemli bölgelerde bulunabilmektedir (14). Ancak hastane ortamına kolonize olabilmekte, başta YBÜ olmak üzere cerrahi ve dahili üniterde yatan kritik hastalarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara neden olduğundan, en önemli fırsatçı patojenler arasında yer almaktadır (1,5). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri verilerine göre, ÇİD sahip *A. baumannii* izolatları YBÜ enfeksiyonlarının % 20’sini, fiziksel olarak tıbbi ekipmana bağlı olan hastalarda enfeksiyonların % 7’sini oluşturmaktadır (15).

Acinetobacter baumannii özellikle altta yatan patolojileri olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sağlık bakım ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. ABD’de yılda yaklaşık 12.000 *A. baumannii* enfeksiyonu ve bu enfeksiyonlara bağlı 500 ölümle meydana geldiği tahmin edilmektedir

(16). *A. baumannii* ile oluşan enfeksiyonlar için risk faktörleri arasında; ileri yaş, ciddi altta yatan hastalıkların varlığı, immün yetmezlik, majör travma veya yanık yaralanmaları, invaziv işlemler, kalıcı kateterlerin varlığı, mekanik ventilasyon, uzatılmış hastanede kalış ve daha önce antimikrobiyal tedavi özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemler uygulanması yer almaktadır (2,6).

Son yıllarda destekleyici tedavilerin, invaziv girişimlerin artması ve hastanelerde irrasyonel ve uzun süreli antibiyotik tedavisi, özellikle *A. baumannii* izolatlarında antibiyotik direncinin yayılmasını ve ÇİD sahip izolatların seleksiyonunu kolaylaştırmaktadır. *A. baumannii* birçok antimikrobiyale çeşitli mekanizmalar ile direnç geliştirmesi sonucu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ampicilin-sulbaktam, seftazidim,



Şekil 1. *A. baumannii* izolatlarının antimikrobiyallere direnç oranları

Table 1. Kolistin direnç gen bölgeleri primer setleri		
Primer	Primer sekans	Gene Primer boyut (bp)
mcr-1 (F)	5'-AGTCCGTTTGTCTTGTGGC-3'	bla _{mcr-1} 320
mcr-1 (R)	5'-AGATCCTTGGTCTCGGCTTG-3'	
mcr-2 (F)	5'-CAAGTGTGTTGGTCGCAGTT-3'	bla _{mcr-2} 715
mcr-2 (R)	5'-TCTAGCCCCACAAGCATACC-3'	
mcr-3 (F)	5'-AAATAAAAATTGTCCGCTTATG-3'	bla _{mcr-3} 929
mcr-3 (R)	5'-AATGGAGATCCCCGTTTTT-3'	
mcr-4 (F)	5'-TCACTTTCATCACTGCGTTG-3'	bla _{mcr-4} 1116
mcr-4 (R)	5'-TTGGTCCATGACTACCAATG-3'	
mcr-5 (F)	5'-ATGCGTTGTCTGCATTTATC-3'	bla _{mcr-5} 1644
mcr-5 (R)	5'-TCATTGTGGTTGCTTTTCTG-3'	

Table 2. <i>A. baumannii</i> izolatlarının kolistin inhibisyon ve %50, %90 MİK değerleri												
	Kolistin MİK (µgr/mL) inhibisyon %										MİK(µgr/mL)	
	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	50%	90%
<i>A.baumannii</i>	7.2	14.4	21.6	50.6	75.3	91.8	95.9	98	99	100	0.5	2

florokinolonlar, kotrimoxazol, amikasin ve tetrasiklin gibi antimikrobialler yetersiz kalmaktadır. Karbapenemler şu anda enfeksiyonlarına karşı tercih edilen antibiyotiklerdir, ancak son yıllarda direnç oranları önemli ölçüde artmıştır (4,5). 2017 yılı CAESAR raporunda ülkemizde *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direncinin %92, 2018 yılı raporunda %91 olarak bildirmektedir (6,7). Çalışmamızda karbapenem grubu antimikrobiallerden imipenem ve meropenem direnç oranını % 98 olarak belirledik. Benzer şekilde aminoglikozidler, kinolonlar ve sefalosporinlere karşıda yüksek oranda direnç saptadık.

Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*, uygun enfeksiyon kontrol önlemleri alınmadığında hastane salgınlarına neden olabilir. Ayrıca bu izolatlar hastane ortamında kolonize olabilir ve kolonize olduktan sonra erdike edilmesi zordur. ÇİD sahip *A. baumannii* oranları, kuzey Avrupa ülkelerinde <% 1, güney ve doğu Avrupa'daki birçok ülkede ise >%50 kadar değişmektedir. Bu yüksek ÇİD sahip *A. baumannii* izolatlarının oranları, hastane ortamında dirençli klonların yayılımını yansıtmaktadır. Bu durum direnç oranları yüksek olan ülkelerde *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerinde ciddi kısıtlamaları neden olmaktadır (1,14). ÇİD sahip *A. baumannii* izolatlarına bağlı enfeksiyonlarda son grup antimikrobiyal olarak kullanılan karbapenem ve kolistin gibi antibiyotiklere olan direncin her geçen gün artması, klinik olarak önemli endişe oluşturmaktadır (8). Lee ve ark. 12 hastanın tedavisinde yalnız kolistin kullandıklarını ve kısa sürede kolistin MK değerlerinde anlamlı bir artış tespit edildiğini ve 3 hastada kolistin direncinin geliştiğini bildirmiştir (17). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda kolistin direncini; Yolbaş ve ark. (18) %6, Boral ve ark.(19) % 1.2 belirlemiş, Çetinkol ve ark.(20) ise kolistine karşı direnç saptamadıklarını bildirmişlerdir. Talan ve ark. (5) ise 2015 yılında YBÜ izole edilen *A. baumannii* izolatlarında direnç oranını %27.2 olarak belirlemişler. Ayrıca kolistin dirençli izolat izole edilen hastaların YBÜ kalış sürelerinin iki kat uzun olduğu belirtmişlerdir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda Maraki ve ark. (21) kolistin direncini % 7.9, Gao ve ark. (22) ise %3, Boigel ve ark. (23) %1.5 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda, YBÜ yatan hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında MK₅₀ değerini 0.5 µg/mL, MK₉₀ değerini 2 µg/mL, direnç oranı ise %8.2 olarak saptadık. Ancak kolistin direncinin horizontal yayılım tehlikesi açısından araştırdığımız plazmid aracılı mcr gen bölgeleri (1-5 mcr genleri) bulamadık.

Sonuç

ÇİD sahip *A. baumannii* izolatları yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sorundur ve neden olduğu enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Kolistine karşı her geçen gün artan direnç bu izolatlarla bağlı enfeksiyonların tedavi seçeneklerini azaltmaktadır. Her ne olursa olsun, kolistine karşı direnç artışı korkunçtur. *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için yeni antibiyotik rejimlerine ihtiyaç vardır. Ayrıca özellikle YBÜ bu izolatların direnç oranlarının takip edilmesinin ve dirençli izolatların hastanelerde kolonizasyonunun önlenmesi için gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasının önemli olduğu kanısındayız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Nasr P Genetics, epidemiology, and clinical manifestations of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Hosp Infect.* 2020;104(1):4-11. doi: 10.1016/j.jhin.2019.09.021.
2. Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *J Burn Care Res* 2012;33:379e85.
3. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361(9374): 2068-77
4. Duman Y, Kuzucu C, Tekerekoglu MS. Comparison of minimal inhibitory concentrations (MICs) of tigecycline in 2011 and 2015 years against multidrug-resistance *acinetobacter baumannii* strains. *Med Science* 2017;6(1):26-9. doi: 10.5455/medscience.2016.05.8508
5. Talan L, Guven G, Yilmaz G, Altıntaş ND. Yoğun Bakım Ünitelerinde Kontrol Altına Alınmakta Gucluk Cekilen Mikroorganizmalar: *Acinetobacter*. *Yoğun Bakım Derg* 2015; 6: 44-7. DOI: 10.5152/dcbybd.2015.930
6. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, Annual report 2018. World Health Organization, Denmark, 2019. www.euro.who.int
7. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, Annual report 2017. World Health Organization, Denmark, 2018. www.euro.who.int
8. Gkentzi D, Tsintoni A, Christopoulou I, Mamalis I, Paliogianni F, Assimakopoulos SF, Marangos M, Dimitriou G. Extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonates: effective treatment with the combination of colistin and ampicillin/sulbactam. *J Chemother.* 2020 Jan 29:1-4. doi: 10.1080/1120009X.2020.1716478.
9. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra, T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011;53: 879–84. doi: 10.1093/cid/cir611.
10. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological

- and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161–8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
11. Wang Y, Tian GB, Zhang R, Shen Y, Tyrrell JM, Huang X, et al. Prevalence, risk factors, outcomes, and molecular epidemiology of mcr-1-positive Enterobacteriaceae in patients and healthy adults from China: an epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:390–9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30527-8
 12. EUCAST, http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_BreakpointTables.pdf
 13. Rebelo AR, Bortolaia V, Kjeldgaard JS, Pedersen SK, Leekitcharoenphon P, Hansen IM, et al. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, mcr-1, mcr-2, mcr-3, mcr-4 and mcr-5 for surveillance purposes. *Euro Surveill* 2018;23(6). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.6.17-00672.
 14. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *A. baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:332-339.
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 2013. Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> [son giriş Aralık 2019].
 16. Hoffman-Roberts H, Scoble P, Tabak YP, Mohr J, Johannes R, Gupta V. National prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the ambulatory and acute care settings, including carbapenem-resistant acinetobacter infections, in the United States in 2015. *Open Forum Infect Dis* 2017;3(Suppl 1):1488.
 17. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol* 2016;13:895. doi: 10.3389/fmicb.2016.00895
 18. Yolbaş İ, Tekin R, Güneş A, Kelekçi S, Şen V, Tan İ, Uluca Ü. Bir üniversite hastanesindeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *J Clin Exp Invest.* 2013; 4(3): 318-21
 19. Boral B, Unaldi O, Ergin A, et al. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019;18:19.
 20. Cetinkol Y, Telli M, Altunçekic Yıldırım A, Calgin MK. Evaluation of the efficacy of colistin/sulbactam combination on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Mikrobiyol Bul* 2016;50:460-465.
 21. Maraki S, Mantadakis E, Mavromanolaki VE, Kofteridis DP, Samonis G. A 5-year surveillance study on antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from a Tertiary Greek Hospital. *Infection & Chemotherapy* 2016;48.
 22. Gao L, Lyu Y, Li Y. Trends in drug resistance of *Acinetobacter baumannii* over a 10-year period: Nationwide Data from the China Surveillance of Antimicrobial Resistance Program. *Chin Med J (Engl)* 2017;130:659-664.
 23. Bogiel T, Kwiecinska-Pirog J, Jachna-Sawicka K, Gospodarek E. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Med Dosw Mikrobiol*, 2010; 62(2): 119-26.