



Yücel Duman,  
Mehmet Sait Tekerekoğlu

## Yoğun Bakım Ünitelerinde İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* İzolatlarının Kolistin MİK Değerlerinin ve Direnç Genlerinin İrdelenmesi

### Colistin MICs and Resistance Genes of *Acinetobacter Baumannii* Isolated in Intensive Care Units

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

©Telif Hakkı 2021 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

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

Doç. 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 60-4804

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 antimikrobiyallere karşı direnç geliştirebilmektedir. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) izolatlarının oluşturduğu enfeksiyonlar; morbidite ve mortalitesi yüksek, uzun süreli hospitalizasyon gerektiren enfeksiyonlardır. Kolistin, ÇİD *A. baumannii* izolatlarına karşı kullanılabilen son antimikrobiyaldir. Bu izolatlarının artmasına bağlı olarak kolistin kullanımı tüm dünyada artmıştır. Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen ÇİD *A. baumannii* izolatlarında kolistin direnç oranlarının, minimum inhibitör konsantrasyon (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 MİK değerleri Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi önerileri doğrultusunda broth mikrodilüsyon yöntemiyle araştırıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu 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 MİK<sub>50</sub> değeri 0,5 µg/mL, MİK<sub>90</sub> 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 kullanılabilir önemli bir antimikrobiyaldir. Ancak kolistine karşı direnç gelişimini önlemek için, irrasyonel antibiyotik kullanımı engellenerek antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçlarına göre tedavi uygulanması gerekmektedir. Ayrıca dirençli izolatların hastanelerde kolonizasyonunun önlenmesi 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 healthcare-associated infections in hospitalised patients in intensive care units. *A. baumannii* can quickly develop resistance to antimicrobials through different mechanisms. Infections caused by multidrug-resistant (MDR) isolates have high morbidity and mortality and require long-term hospitalisation. Colistin is one of the last antimicrobials that can be used against MDR *A. baumannii* isolates. Due to the increase of these isolates, the use of colistin has increased worldwide. Our study aimed to investigate colistin resistance rates, minimum inhibitory concentration (MIC) values and plasmid-mediated resistance genes in isolates from the blood cultures of patients hospitalised in intensive care units.

**Materials and Methods:** A total of 97 *A. baumannii* isolates from blood culture samples were included in our study. MIC values of the isolates were investigated by the broth microdilution method according to The European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing recommendations. Colistin resistance gene regions mcr 1-5 were studied by polymerase chain reaction.

**Results:** Eight (8.2%) of the *A. baumannii* isolates were resistant, and 89 (91.8%) were sensitive. The colistin MIC<sub>50</sub> value was 0.5 µg/mL, and its MIC<sub>90</sub> value was 2 µg/mL. 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 that can still be used effectively to treat infections due to *A. baumannii* isolates in our intensive care units. However, to prevent the development of resistance against colistin, irrational antibiotic use should be prevented, and treatment according to antimicrobial susceptibility test results is required. In addition, we believe that it is important to take the necessary infection control measures to prevent the colonisation of resistant isolates in hospitals.

**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 (ÇİD) 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). Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR) 2017 yılı raporunda dünyada invaziv örneklerden YBÜ izole edilen *Acinetobacter* oranının %23, 2018'de %21 olduğunu, tüm dünyada ÇİD'ye (kinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler) sahip *Acinetobacter* oranının ise 2017'de %57, 2018 raporunda %62 olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de ise ÇİD'ye sahip *Acinetobacter* oranının 2017 %76, 2018 %78 olarak belirtmiştir (6,7). ÇİD'ye 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. Kolistin klinikte ÇİD 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, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) 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 agar besiyerlerine ekimi yapıldı. On sekiz-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası saf olarak üreyen izolatların identifikasyonu Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (BioMérieux, France) ve konvansiyonel yöntemler ile yapıldı.

### Broth Mikrodilüsyon

Broth mikrodilüsyon (BMD); Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kurallarına göre 96 kuyucuklu BMD panelleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. BMD MİK test aralığı 32 µg/mL-0,06 µg/mL olarak belirlenerek çalışıldı. EUCAST önerileri doğrultusunda BMD yöntemi ile MİK değeri 2 µg/mL ve altında bulunan izolatlar duyarlı, üstünde bulunan izolatlar dirençli olarak yorumlandı (12).

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

### Kolistin Direnç Genlerinin Moleküler Analizi

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

### İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel analiz kullanıldı.

### Bulgular

Altın standart olan BMD yöntemi ile 8 (%8,2) izolat dirençli, 89 (%91,8) izolat duyarlı saptandı. BMD ile *A. baumannii* kolistin MİK<sub>50</sub> 0,5 µg/mL, MİK<sub>90</sub> 2 µg/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 antimikrobiklerin direnç oranları Şekil 1'de gösterilmiştir.

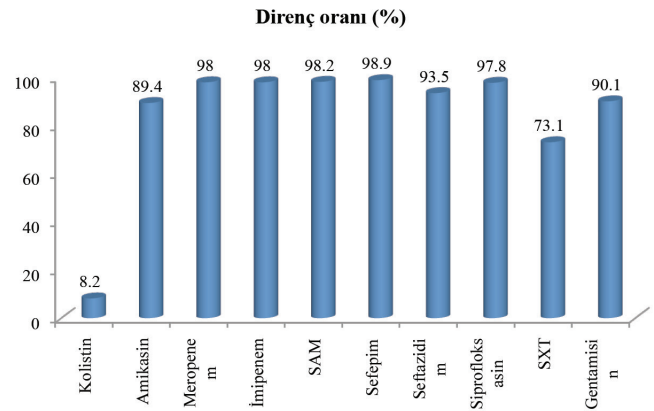
**Tablo 1. Kolistin direnç gen bölgeleri primer setleri**

Primer	Primer sekans	Gene	Primer boyut (bç)
<i>mcr</i> -1 (F) <i>mcr</i> -1 (R)	5'-AGTCCGTTTGTCTTGTGGC-3' 5'-AGATCCTTGGTCTCGGCTTG-3'	<i>bla<sub>mcr-1</sub></i>	320
<i>mcr</i> -2 (F) <i>mcr</i> -2 (R)	5'-CAAGTGTGTTGGTCGCAGTT-3' 5'-TCTAGCCCGACAAGCATACC-3'	<i>bla<sub>mcr-2</sub></i>	715
<i>mcr</i> -3 (F) <i>mcr</i> -3 (R)	5'-AAATAAAAATTGTTCCGCTTATG-3' 5'-AATGGAGATCCCGTTTTT-3'	<i>bla<sub>mcr-3</sub></i>	929
<i>mcr</i> -4 (F) <i>mcr</i> -4 (R)	5'-TCACTTTCATCACTGCGTTG-3' 5'-TTGGTCCATGACTACCAATG-3'	<i>bla<sub>mcr-4</sub></i>	1.116
<i>mcr</i> -5 (F) <i>mcr</i> -5 (R)	5'-ATGCGTTGTCTGCATTTATC-3' 5'-TCATTGTGTTGCTCTTTTCTG-3'	<i>bla<sub>mcr-5</sub></i>	1.644

### Tartışma

İlk olarak 1939 yılında tanımlanan *A. 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 ünitelerde 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'ye sahip *A. baumannii* izolatları YBÜ enfeksiyonlarının %20'sini, fiziksel olarak tıbbi ekipmana bağlı olan hastalarda enfeksiyonların %7'sini oluşturmaktadır (15).

*A. 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, altta yatan ciddi 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,



**Şekil 1.** *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antimikrobiklere direnç oranları  
SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol, SAM: Ampicillin/sulbactam

**Tablo 2. Acinetobacter baumannii 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>Acinetobacter baumannii</i>	7,2	14,4	21,6	50,6	75,3	91,8	95,9	98	99	100	0,5	2

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

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'ye sahip izolatların seleksiyonunu kolaylaştırmaktadır. *A. baumannii* birçok antimikrobiyale çeşitli mekanizmalar ile direnç geliştirmesi sonucu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ampisilin-sulbaktam, seftazidim, florokinolonlar, kotrimoksazol, amikasin ve tetrasiklin gibi antimikrobiyaller yetersiz kalmaktadır. Karbapenemler şu anda enfeksiyonlara 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 antimikrobiyallerden imipenem ve meropenem direnç oranını %98 olarak belirledik. Benzer şekilde aminoglikozidler, kinolonlar ve sefalosporinlere karşıda yüksek oranda direnç saptadık.

ÇİD'li *A. baumannii*, uygun enfeksiyon kontrol önlemleri alınmadığında hastane salgınlarına neden olabilir. Ayrıca bu izolatlar hastane ortamında kolonize olabilir ve kolonize olduktan sonra eredike edilmesi zordur. ÇİD'ye sahip *A. baumannii* oranları, Kuzey Avrupa ülkelerinde <%1, Güney ve Doğu Avrupa'daki birçok ülkede ise >%50 kadar değişmektedir. Bu yüksek ÇİD'ye sahip *A. baumannii* izolatlarının oranları, hastane ortamında dirençli klonların yayılımını yansıtmaktadır. Bu durum direnç oranları yüksek olan ülkelerde *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavi seçeneklerinde ciddi kısıtlamalara neden olmaktadır (1,14). ÇİD'ye 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. (17) 12 hastanın tedavisinde yalnız kolistin kullandıklarını ve kısa sürede kolistin MİK değerlerinde anlamlı bir artış tespit edildiğini ve 3 hastada kolistin direncinin geliştiğini bildirmiştir. 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, Bogiel ve ark. (23) %1,5 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda, YBÜ yatan hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında MİK<sub>50</sub> değerini 0,5 µgr/mL, MİK<sub>90</sub> değerini 2 µgr/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.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma etik kurul onayı gerektirmemektedir.

**Hasta Onamı:** Bu çalışma hasta onamı gerektirmemektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Dizayn: Y.D., Veri Toplama veya İşleme: M.S.T., Analiz veya Yorumlama: Y.D., Literatür Arama: M.S.T., Yazan: Y.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Nasr P. Genetics, epidemiology, and clinical manifestations of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Hosp Infect* 2020;104:4-11.
- 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;33:379-85.
- Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;361:2068-77.
- Duman Y, Kuzucu C, Tekerekoğlu MS. Comparison of minimal inhibitory concentrations (MICs) of tigecycline in 2011 and 2015 years against multidrug-resistance *acinetobacter baumannii* strains. *Med Science* 2017;6:26-9.
- 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.
- Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, Annual report 2018. World Health Organization, Denmark: 2019. [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
- Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, Annual report 2017. World Health Organization, Denmark: 2018. [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
- Gkentzi D, Tsintoni A, Christopoulou I, Mamalis I, Paliogianni F, Assimakopoulos SF, et al. Extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonates: effective treatment with the combination of colistin and ampicillin/sulbactam. *J Chemother* 2020;32:103-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- EUCAST, [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_8.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf).
- Rebello 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;23:17-00672.
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:332-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Accessed December, 2019.
- Hoffman-Roberts H, Scoble P, Tabak YP, Mohr J, Johannes RS, 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.
- 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;7:895.
- Yolbaş I, Tekin R, Güneş A, Kelekçi S, Şen V, Tan I, ve ark. Bir üniversite hastanesindeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *J Clin Exp Invest* 2013;4:318-21.
- Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK; *Acinetobacter* Study Group. 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.
- Çetinkol Y, Tellı M, Altunçekiç Yıldırım A, Çalgın MK. KARBAPENEME DİRENÇLİ *Acinetobacter baumannii* suşlarında kolistin/sulbaktam kombinasyonu etkinliğinin değerlendirilmesi [Evaluation of the efficacy of colistin/sulbactam combination on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains]. *Mikrobiyol Bul* 2016;50:460-5.
- 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. *Infect Chemother* 2016;48:190-8.
- 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;130:659-64.
- Bogiel T, Kwiecińska-Piróg J, Jachna-Sawicka K, Gospodarek E. Szczepny *acinetobacter baumannii* odporne na karbapenemy [Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains]. *Med Dosw Mikrobiol* 2010;62:119-26.