

Bir Özel Hastanenin Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Derin Trakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Microorganisms and Antibiotic Sensitivities Isolated from Deep Tracheal Aspirate Samples of Patients in the Intensive Care Unit of a Private Hospital

¹Serpil OĞUZ MIZRAKÇI

¹Özel Lara Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Serpil Oğuz Mızrakçı: <https://orcid.org/0000-0002-7331-5877>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, hastanemiz yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde mekanik ventilasyon uygulanan hastalardan alınan derin trakeal aspirat (DTA) örneklerinde üretilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Ocak 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında YBÜ'de yatan hastalardan alınan DTA örneklerinin mikrobiyolojik sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. DTA kültürlerinden izole edilen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları Clinical and Laboratory Standards Institute kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma periyodu boyunca 288 DTA örneği incelenmiş ve bunların 140'ında üreme saptanmıştır. En sık izole edilen etkenler %45 *Acinetobacter* spp., %21,4 *Pseudomonas aeruginosa*, %16,4 *Klebsiella pneumoniae*, %6,4 *Enterobacter* spp., %5 *Staphylococcus aureus*, %2,8 *Escherichia coli* ve %3 diğer patojenler idi. *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direnci %87,3, *K. pneumoniae*'da %65,2, *P. aeruginosa*'da ise %40 olarak saptanmıştır.

Sonuç: *Acinetobacter* spp. ve *K. pneumoniae* suşlarında yüksek oranda saptanan karbapenem direnci tedavi güçlüklerine yol açmaktadır. Her merkezin kendi mikroorganizma dağılımı ve direnç durumlarını belirleyerek tedavi protokolleri düzenlemesi gerekmektedir. Dirençli enfeksiyonların sürekli ve yakın takiplerinin yapılması, hızlı bir şekilde enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, sağlık çalışanlarının eğitimi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter* spp., antibiyotik direnci, derin trakeal aspirat, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the distribution of microorganisms and their antimicrobial resistance rates isolated from deep tracheal aspirate (DTA) samples of patients under mechanical ventilation in intensive care units (ICUs) of our hospital.

Materials and Methods: DTA culture results of ICU patients were retrospectively evaluated during one-year period between January 2019 and January 2020. Bacteria isolated from cultures of DTA samples were identified by conventional methods. The antimicrobial susceptibility tests were performed according to the Clinical and Laboratory Standards Institute criteria.

Results: In one-year period, 288 DTA samples were accepted to the laboratory and 140 of these samples were culture-positive. Most prevalent isolates were, *Acinetobacter* spp. (45%), *Pseudomonas aeruginosa* (21.4%), *Klebsiella pneumoniae* (16.4%), *Enterobacter* spp. (6.4%), *Escherichia coli* (2.8%), *Staphylococcus aureus* (5%). Resistance rates to carbapenem were 87.3% in *Acinetobacter* spp., 65.2% in *K. pneumoniae* and 40% in *P. aeruginosa*.

Conclusion: Carbapenem resistance, detected at high rates in *Acinetobacter* spp. and *K. pneumoniae* strains, causes treatment difficulties. Each center should determine its own microorganism distribution and resistance status and arrange treatment protocols. Continuous and close follow-up of resistant infections, taking infection control measures rapidly, and training of healthcare workers are important.

Keywords: *Acinetobacter* spp., antibiotic resistance, deep tracheal aspirate, intensive care unit

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Serpil Oğuz Mızrakçı
Özel Lara Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Antalya.
Tel: +90533 315 7421
E-mail: serpiloguz2002@yahoo.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 05/02/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 05/04/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/09/2022

Atf / Cited: Oğuz Mızrakçı S. Bir Özel Hastanenin Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Derin Trakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;7(3):441-445. doi: 10.26453/otjhs.1068780

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ), sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların ve dirençli mikroorganizmaların en sık görüldüğü, mortalitenin en fazla olduğu hastane bölümleridir.¹ YBÜ’de yatan hastaların kliniğinin ağır olması, komorbid hastalıklar, invaziv girişimlerin (mekanik ventilasyon, trakeostomi, kateter uygulanması) uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı dirençli patojenlerin ortaya çıkmasının en önemli nedenlerindedir.²⁻³ Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), YBÜ’de en fazla görülen sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyondur.⁴ Yüksek mortalite ve mobiditeye neden olan VİP görülme oranı %8-28 arasında değişmektedir.⁵ VİP tanısında, klinik ve radyolojik bulguların duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan; derin trakeal aspirat (DTA), bronkoalveoler lavaj (BAL) ve korunmuş fırça örneği gibi alt solunum yolu örneklerinden; Gram boyaması ve kültür yapılması tanı ve tedavide önemlidir. VİP düşünülen hastalarda laboratuvar sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.⁶ Uygun antibiyotik kullanımı için bölgesel olarak etken bakterilerin ve antibiyotik direnç profillerinin bilinmesi, ampirik antibiyotik seçiminde ve direnç oranlarını azaltmada katkı sağlayacaktır.⁷

Bu çalışmada, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan alınan derin trakeal aspirat örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Etik Komite Onayı: Araştırma SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (Tarih: 12/08/2021, karar no: 12/8) onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi kurları esas alınarak tasarlandı.

Bu çalışmada Ocak 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında Özel Lara Anadolu Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan alınan DTA örneklerinin mikrobiyolojik analizleri yapılarak sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Aynı hastaların yineleyen izolatları çalışmaya dahil edilmedi. DTA örnekleri; steril şartlarda, örnek almak için tasarlan-

mış özel kateterler kullanılarak, entübasyon tüpünün içinden aspirasyon yöntemiyle elde edildi. DTA örneklerinin, koyun kanlı agar (Salubris, Türkiye), çikolatamsı agar (Salubris, Türkiye) ve Eozin Metilen Blue (EMB) (Salubris, Türkiye) agara ekimi yapılarak kültür plakları 18-24 saat 35-37°C’de %5-10 CO²’li ortamda inkübe edildi ve saf kültür halinde $\geq 100\ 000$ cfu/ml üreyen plaklar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca tüm örnekler için Gram boyama yapıldı. Üreme sonrası mikroorganizmalar koloni morfolojileri ve Gram boyanma özelliklerine göre klasik yöntemlerle tanımlandı. Her hastada tek bir izolat üremesi oldu. Gram-pozitif bakteriler için katalaz, koagülaz, Pirolidonil Aminopeptidaz (PYR) testleri, Gram-negatif izolatların identifikasyonunda ise oksidaz testi ve biyokimyasal testler (Triple sugar iron agar, Christensen üre agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar) kullanıldı.

İzolatların antimikrobiyal duyarlılık testleri standart Kirby-Bauer disk difüzyon testi kullanılarak yapıldı. İnhibisyon zon çapları ölçüldü ve ‘Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2016’ kriterlerine göre değerlendirildi.⁸

Stafilokoklarda metisilin direnci 30 µg sefoksitin diski (Oxoid, İngiltere) kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. İnkübasyon sonunda inhibisyon zon çapı ≤ 21 mm olan izolatlar metisilin dirençli olarak değerlendirildi. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 sefoksitin duyarlılığı için kalite kontrol suşu olarak kullanıldı.

İstatistiksel Analiz: Çalışma verileri SPSS 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) paket programına kaydedildi. İstatistiksel ileri analiz yapılmadı, üreyen etkenlerin sıklıkların rakamsal ve yüzdeler olarak tespit edilmesi için kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma periyodu boyunca 288 DTA örneği değerlendirilmeye alındı ve bunların 140’ında üreme saptandı. İzole edilen etkenler %45 *Acinetobacter* spp, %21,4 *Pseudomonas aeruginosa*, %16,4 *Klebsiella pneumoniae*, %6,4 *Enterobacter* spp., %5 *Staphylococcus aureus*, %2,8 *Escherichia coli* ve %3 diğer patojenler idi (Tablo 1).

Tablo 1. İzole edilen mikroorganizmalar (n=140).

Bakteri	n	%
<i>Acinetobacter</i> spp.	63	45
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30	21,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	16,4
<i>Enterobacter</i> spp.	9	6,4
<i>Escherichia coli</i>	4	2,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5
Diğer	4	3
Toplam	140	100

Karbapenem direnci (imipenem ve meropenem) *Acinetobacter* spp. suşlarında %87,3, *K. pneumoniae*'da %65,2, *P. aeruginosa*'da ise %40 olarak

saptandı. Çalışmadaki 7 *S. aureus* suşunun tamamı metisiline duyarlı olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. İzole edilen bakteriler ve antibiyotik direnç oranları.

Bakteri	n	SXT	CIP	CAZ	AK	TZP	IMP	MEM	Metisilin*
<i>Acinetobacter</i> spp.	63	98	97,7	97,4	90	100	87,3	87,3	-
<i>K.pneumoniae</i>	30	90	76,2	74,3	87,1	46,4	65,2	65,2	-
<i>P.aeruginosa</i>	23	93,7	19,2	42,8	23	76	40	40	-
<i>E. coli</i>	4	80	42,8	55	28,5	21,4	20	20	-
<i>Enterobacter</i> spp.	9	2	40,1	52,5	28,1	0	0	0	-
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	100

SXT: trimetoprim sulfametaksazol; CIP: siprofloksasin; CAZ: seftazidim; AK: amikasin; TZP: piperasilin tazobaktam; IMP: imipenem; MEM: meropenem; *:Metisilin direnci sadece Gram pozitif mikroorganizmalarda çalışılmaktadır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pnömoniler, YBÜ'de görülen hastane enfeksiyonları arasında ilk sıralarda yer almaktadır.⁹ Bu enfeksiyonlara yol açan etkenler arasında *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* gibi Gram-negatif nonfermentatif bakteriler ilk sırayı almakta ve mortalite ve morbidite oranları oldukça yüksek seyretmektedir.⁵⁻¹⁰ Sağmak Tartar ve ark.'nın¹¹ yaptığı çalışmada endotrakeal aspirat örneklerinde %49,5 oranında *A. baumannii*, %20,5 oranında *P. aeruginosa* üremiştir. Aydemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, endotrakeal aspirat örneklerinde *A. baumannii* %21,2, *K. pneumoniae* %19,8, *P. aeruginosa* %18,4, *E. coli* %9,9, *Enterobacter* %8,5 oranında üremiştir.¹² Çalışmamızda %45 oranında *Acinetobacter* spp., %21,4 oranında *P. aeruginosa*, %16,4 oranında *K. pneumoniae* üremiştir.

Son yıllarda çoklu ilaç dirençli (ÇİD) Gram negatif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. 2000'li yılların başında başlıca problem olan etken metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) iken, günümüzde tedavisinde zorluk yaşadığımız etkenler ÇİD gram-negatifler haline gelmiştir.¹³ *A. baumannii*, YBÜ'de yatan, mekanik ventilasyon desteği gerektiren, bağışıklık sistemi zayıf, uzun süreli antibiyotik tedavisi ya da kemoterapi alan, cerrahi girişim yapılan hastalarda fırsatçı hastane enfeksiyonu etkeni olarak daha fazla izole edilmeye başlanmıştır.¹⁴ Kuruluğa ve dezenfektanlara direnç göstermesi; tıbbi aletlerde ve hastane yüzeylerinde uzun süre canlı kalabilmesi, karbapenem direnci başta olmak üzere çoklu antibiyotik direncinin giderek artan oranlarda karşımıza çıkması, özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara sebep olması, *A. baumannii*'yi hastane enfeksiyonu etkenleri içinde önemli hale getirmiştir.^{15,16} Karbapenem dirençli *A. baumannii*, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae, Dünya Sağlık Örgütü'nün insan sağlığını tehdit eden etkenleri yayınladığı raporda önce-

lik listesinde en üst sırada bulunmaktadır.¹⁷⁻¹⁹ Özellikle son yıllarda *Acinetobacter* enfeksiyonlarında uzun süre ve uygunsuz antibiyotik kullanımı yüksek oranlarda karbapenem direncine neden olmuştur.²⁰ European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2016 raporuna göre, Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde invaziv *Acinetobacter* spp. izolatlarında ÇİD oranı %0-84 arasında değişmekte olup, AB ortalaması %31,7'dir.²¹ Ülkemizdeki Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 verilerine göre, invaziv *Acinetobacter* spp. izolatlarında ÇİD %83,5 olarak bildirilmiştir.²²

Eroğlu ve ark.²³ yaptıkları çalışmada *Acinetobacter* izolatlarının en çok alt solunum yolu örneklerinde görüldüğünü ve antibiyotik direnç oranlarının yıllar içerisinde giderek arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda karbapenem direnci *Acinetobacter* izolatları için %87,3 oranında saptanırken, Özünel ve ark.¹⁰, 2012-2013 yılları arasında DTA kültürlerinde üreyen *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direncini %86,7, Aydemir ve ark.¹² 2015-2016 yılındaki endotrakeal aspirat kültürlerinde üreyen *Acinetobacter* suşlarında imipenem direncini %93,3 bulmuşlardır. Sağmak Tartar ve ark.¹¹ yaptıkları çalışmada karbapenem direncini *Acinetobacter* izolatları için %97,7 oranında saptamışlardır. AB'de, 2016 EARS-Net'e *P. aeruginosa* suşlarının 1/3'inin (%33,9) düzenli sürveyans altında olan antimikrobiyallerden (piperasilin±tazobaktam, florokinolonlar, seftazidim, aminoglikozidler ve karbapenemler) en az birine karşı dirençli olduğu rapor edilmiştir.²¹ Ülkemiz sürveyans raporuna göre, invaziv *P. aeruginosa* suşlarında; çoklu ilaç dirençli suşların oranı %32'dir. İnvaziv *K. pneumoniae* suşlarında ise karbapenem direnci %40 oranında bulunmuştur. ÇİD ise %46,1 olarak saptanmıştır.²² Ülkemizden yakın zamanda yayınlanan, sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların epidemiyolojisindeki değişimi, mikroorganizmalardaki yıllara göre direnci inceleyen birçok

merkezli çalışmaya 24 hastaneden katılım olmuştur. Bu çalışmada, 2015 yılında 30 günlük ölüm oranı % 22'den 2018 yılında %25'e yükselmiş olarak saptanmıştır. En yüksek 30 günlük ölüm oranı pnömonili hastalarda (%32) tespit edilmiştir. Pnömonide, 2018'de *Pseudomonas* cinsinin saptanma sıklığı ve kolistin direnci yıllar içinde artmış ve *S. aureus* cinsinde ise metisilin direnci %31'den %41'e yükselmiş olarak bildirilmiştir.²⁴ Çalışmamızda üreyen *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* suşlarında karbapenem direnci sırasıyla %65,2, %40 ve %20 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bulunan yedi adet *S. aureus* suşunun tamamı metisilin duyarlıydı.

YBÜ'de yatan hastaların DTA kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların direnç oranlarının yüksek olmasının nedenleri; hastalara yoğun invaziv girişim uygulanması, altta yatan hastalıklarının olması, yatış sürelerinin uzun olması, yoğun bakıma kabul edilen hastaların geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanarak gelmiş olması sayılabilir. Bu yüzden ülkemiz genelinde ve hastanemizde antibiyotik yönetim programlarının hızlı bir şekilde oluşturularak uygulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, YBÜ'de tedavi gören hastalarda gelişen enfeksiyonların sıklıkla çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalarla meydana geldiği unutulmamalıdır. *Acinetobacter* spp. ve *K. pneumoniae* suşlarında yüksek oranda saptanan karbapenem direnci tedavi güçlüklerine yol açmaktadır. Her merkezin kendi mikroorganizma dağılımı ve direnç durumlarını belirleyerek tedavi protokolleri düzenlemesi gerekmektedir. Sağlık hizmeti verilen tüm kurum ve kuruluşlarda dirençli enfeksiyonların sürekli ve yakın takiplerinin yapılması, hızlı bir şekilde enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, antibiyotiklerin akılcı kullanımı bu direncin önlenmesine büyük katkı sağlayacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışma S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (Tarih: 12/08/2021, karar no: 12/8) onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi kurlarları esas alınarak tasarlandı.

Çıkar Çatışması: Tek yazar vardır. Bu nedenle çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkıları: Fikir – SOM; Denetleme - SOM; Malzemeler – SOM; Veri toplanması ve/veya işleme- SOM; Analiz ve/veya yorum – SOM; Yazıyı yazan – SOM.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Diğer Bilgi: 35. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi, 28 Ekim – 1 Kasım 2020, Çevrimiçi olarak sözlü sunum yapılmıştır. (Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Trakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları: Serpil Mızrakçı)

KAYNAKLAR

1. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):443-448. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.025.
2. French GL, Philips I. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
3. Duce G, Fabry J Nicolle L. *Prevention of Hospital-Acquired Infections: A Practical Guide.* 2nd ed. Malta: World Health Organization; 2002.
4. Şafak B, Çiftçi İH, Kızıldağ N, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Altındiş M. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürleri: 2004-2006 yılları sonuçları. *Ankem Derg.* 2007;21(2):81-85.
5. Gürgün A, Korkmaz Ekren P, Bacakoğlu F, et al. Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspiratın değeri. *Tuberk Toraks.* 2013;61(4):288-294.
6. Bassetti M, Taramaso L, Giacobbe DR, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: Epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(5):585-596. doi:10.1586/eri.12.36
7. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Barlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):637-644. doi:10.1001/archinte.164.6.637
8. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 26th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
9. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST
10. Özünel L, Boyacıoğlu Zİ, Güreser AS, Taylan Özkan A. Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesinde derin trekeal aspirat örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2014;71(2):81-88. doi:10.5505/TurkHijyen.2014.76093
11. Sağmak-Tartar A, Özer AB, Ulu R, Akbulut A. Microbiological evaluation of the pathogens isolated from the endotracheal aspirate samples of the patients followed in the intensive care units: A one-year retrospective analysis. *Klinik Derg.*

- 2018;31(1):56-60.
12. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Aydemir Y, Karabay O, Altındış M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016;1(4):1-8.
 13. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Front Microbiol*. 2019;10:1-13. doi:10.3389/fmicb.2019.00080
 14. Chastre J. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(1):69-78. doi:10.1055/s-2003-37918
 15. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro surveill*. 2008;13(47):19045.
 16. Badave GK, Dhananjay K. Biofilm producing multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: An emerging challenge, *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):DC08-DC10. doi:10.7860/JCDR/2015/11014.5398
 17. Willyard C. Drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature*. 2017;543(7643):15. doi:10.1038/nature.2017.21550
 18. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *J Med Soc*. 2018;32(1):76-77. doi:10.4103/jms.jms_25_17
 19. Ayhan M. Çoklu ilaca dirençli Gram-negatif mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda yeni tedavi seçenekleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2020;73(2):96-101. doi:10.4274/atfm.galenos.2020.92408
 20. Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *DEÜ Tıp Fak Derg*. 2012;26(1):37-44.
 21. Antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
 22. UAMDSS. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveys Sistemi, 2016 Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara. <http://uamdss.thsk.gov.tr>. Erişim tarihi 9 Temmuz 2019.
 23. Eroğlu C, Ünal N, Karadağ A, Yılmaz H, Acuner İÇ, Günaydın M. Çeşitli klinik örneklerden 2006-2011 yılları arasında izole edilen *Acinetobacter türleri* ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2016;73(1):25-32. doi:10.5505/TurkHijyen.2016.68915
 24. Aydın M, Azak E, Bilgin H, et al. Changes in antimicrobial resistance and outcomes of health care-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(8):1737-1742. doi:10.1007/s10096-020-04140-y