

Samsun Bafra Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde endotrakeal aspirat kültüründe üreyen *Acinetobacter baumannii* suşları ve COVID-19 etkisi (2019-2020)

Acinetobacter baumannii strains grown in endotracheal aspirate culture in Samsun Bafra State Hospital intensive care units and the effect of COVID-19 on *Acinetobacter baumannii* strains (2019-2020)

Seda GÜDÜL HAVUZ¹ (ID)

ÖZET

Amaç: *Acinetobacter baumannii*, hastane ortamında uzun süre yaşama yeteneğine sahip ventilasyon ile ilişkili pnömoninin önemli bir etkenidir. Bu patojene etkili olan antibiyotiklere karşı artan direnç endişe yaratmaktadır. Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde endotrakeal aspirat (ETA) kültürlerinde üreyen *A. baumannii* suşlarının antibiyotik direnç profilleri ve uzun süre ülkemizde en çok vakanın görüldüğü ilimizde COVID-19 pandemisinin direnç profilleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Bafra Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitelerinden laboratuvarımıza gönderilen ETA örneklerinden izole edilen toplam 74 adet *A. baumannii* izolatu dahil edilmiştir. Konvansiyonel yöntemler ve yarı otomatik bakteri tanımlama sistemi Vitek-2 (bioMérieux, Fransa) kullanılarak izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına uygun olarak Vitek-2 sistemi ile test edilmiştir.

ABSTRACT

Objective: *Acinetobacter baumannii* is an important causative agent of ventilation-associated pneumonia capable of long-term survival in the hospital setting. Increasing resistance to antibiotics effective against this pathogen is of concern. In this study, the antibiotic resistance profiles of *A. baumannii* strains grown in endotracheal aspirate (ETA) cultures in intensive care units and the effect of the COVID-19 pandemic on the resistance profiles in our province where the highest number of cases were observed in our country for a long time were investigated.

Methods: Our study included 74 *A. baumannii* isolates isolated from ETA samples that was sent to our laboratory from the intensive care units of Bafra State Hospital between January 2019 and December 2020. Bacteria were identified using conventional methods and a semi automatic bacterial identification system Vitek-2 (bioMérieux, France). The antibiotic susceptibility tests of the isolated strains were studied in accordance with the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standards. Antibiotic susceptibility of *A. baumannii* strains was tested with Vitek-2 system.

¹Bafra Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Samsun



İletişim / Corresponding Author : Seda GÜDÜL HAVUZ
Yenimahalle Alanlı Cad. 3315. Sok. No: 26 55270 Samsun - Türkiye
E-posta / E-mail : drsedahavuz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.06.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 13.08.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.48753

Güdül Havuz S. Samsun Bafra Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde endotrakeal aspirat kültüründe üreyen *Acinetobacter baumannii* suşları ve COVID-19 etkisi (2019-2020). Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(2): 229 - 242

Bulgular: COVID-19 pandemisi öncesinde 18 hasta ile pandemi döneminde 56 hastanın ortalama yaş ve standart sapmaları sırasıyla $83,0 \pm 8,3$ ve $70,5 \pm 14,9$ ($p < 0,001$) olarak saptanmıştır. Yıllara göre cinsiyetin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,025$). 2019 yılında hastaların %55,6'sı kadinken, 2020 yılında %73,2'si erkek olarak saptanmıştır. İki dönemde ölüm oranları ($p = 0,628$) ve solunum destek ihtiyaçları ($p = 0,191$) bakımından fark görülmemiştir. Pandeminin izole edilen *A. baumannii* sayısını %311 oranında arttırdığı saptanmıştır. İki dönemde de direnç en fazla, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, siprofloksasin ve imipenem karşı görülmüştür. Her iki döneme bakıldığında, amikasin direnci 2020 yılında daha az oranda görülmüştür. Yıllara göre tigesiklin direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). 2019 yılında suşların tigesiklin duyarlılığı, %88,9 iken 2020 yılında %26,8 olarak tespit edilmiştir. 2019 yılında suşların %11,1'i, 2020 yılında ise %64,3'ü tigesikline orta derece duyarlı bulunmuştur. Bu çalışmada izolatların sadece birinde (%1,4) kolistin direnci gözlenirken, beş izolatta (%6,8) ise tigesiklin direnci saptanmıştır. Bir izolat (%1,4) ceftazidim dışındaki tüm antibiyotiklere duyarlı olarak bulunmuştur. 73 *A. baumannii* izolatının çoğul antibiyotik direncine bakıldığında; çoklu ilaç direnci (ÇİD) %22,9 (n:17), aşırı ilaç direnci (AİD) %74,3 (n:55), tüm ilaçlara direnç (TİD) %1,4 (n:1) olarak bulunmuştur. Pandemi öncesi ve sonrası amikasin, meropenem ve tigesiklin dirençleri açısından istatistiksel fark bulunmakla beraber direnç paternleri arasında fark bulunmamıştır ($p = 0,281$).

Sonuç: *A. baumannii*'ye karşı en etkin antibiyotiklerin kolistin ve tigesiklin olduğu görülmüştür. COVID-19 pandemisinin, direnç paternlerinin oranlarını değiştirmedeği saptanmıştır. Her hastanenin kendi direnç paternlerini belirlemesi, sonuçlarına göre ampirik tedavi protokollerini güncellemesi ve klinisyenlerin uygun antibiyotikleri erkenden kullanmasıyla bu enfeksiyon ile mücadelede başarının artacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, COVID-19, antibiyotik direnç paternleri, ölüm, otomatize sistem

Results: The mean age and standard deviations of 18 patients before the COVID-19 pandemic and 56 patients after the pandemic were found to be $83,0 \pm 8,3$ and $70,5 \pm 14,9$ ($p < 0,001$), respectively. A statistically significant difference was found between the distributions of gender by years ($p = 0,025$). While 55,6% of the patients were female in 2019, 73,2% of the patients in 2020 were male. There was no difference between the two periods in terms of death rates ($p = 0,628$) and respiratory support needs ($p = 0,191$). It was determined that the pandemic increased the number of isolated *A. baumannii* by 311%. For the two periods, resistance was the greatest for piperacillin/tazobactam, ceftazidime, ciprofloxacin and against imipenem. Examining the two periods, amikacin resistance was seen to a lesser extent in 2020. A statistically significant difference was found between tigesicycline resistance rates by years ($p < 0,001$). While the tigesicycline susceptibility of strains was 88,9% in 2019, it was found to be 26,8% in 2020. 11,1% of the strains in 2019 and 64,3% in 2020 were found to be moderately susceptible. In this study, colistin resistance was observed in one (1,4%) of all isolates, while tigesicycline resistance was detected in five isolates (6,8%). One isolate (1,4%) was susceptible to all antibiotics except ceftazidime. When the multi-antibiotic resistance of 73 *A. baumannii* isolates was examined, multidrug resistant (MDR) was 22,9% (n:17), extensive drug resistance (XDR) was 74,3% (n:55), pandrug resistance (PDR) was 1,4% (n:1). Although there was a statistical difference in amikacin, meropenem and tigesicycline resistances before and after the pandemic, no difference was found between the resistance patterns ($p = 0,281$).

Conclusion: It has been observed that the most effective antibiotics against *A. baumannii* are colistin and tigesicycline. It was determined that the COVID-19 pandemic did not change the resistance pattern rates. It is thought that success in fighting this infection will increase when each hospital determines its own resistance patterns, updates empirical treatment protocols based on their results, and clinicians use appropriate antibiotics early.

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, COVID-19, antibiotic resistance patterns, death, automated system

GİRİŞ

Yoğun bakımlardaki nozokomiyal pnömonilerin ve kan dolaşımı kaynaklı enfeksiyonların en önemli nedeni, *Acinetobacter baumannii*'dir (1,2). Bu mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonların sayısının giderek artması ve çoklu ilaç direncine sahip olması yoğun bakımdaki hastalar için önemli bir sorun haline gelmiştir (2).

Acinetobacter türleri zorunlu aerop, gram negatif kokobasil görünümünde, oksidaz negatif, hareketsiz, nonfermentatif basillerdir. Sağlıklı insanların deri florasında ve hastane ortamında bulunabilen dış ortam koşullarına dayanıklı mikroorganizmalardır (3). Yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkan hastane enfeksiyonlarının tedavisi güç ve mortalitesi yüksektir (4, 5). Hastanede yatan ve *A. baumannii* ile enfekte olan hastalarda mortalitenin yaklaşık olarak %30 olduğu bildirilmektedir (6).

A. baumannii'nin neden olduğu üst solunum yolu kolonizasyonu ile gerçek pnömoniye birbirinden ayırmak oldukça güçtür. *A. baumannii*, sağlıklı insanlarda enfeksiyona neden olmazken bariyer fonksiyonları veya florası bozulmuş, immünitesi zayıflamış kişilerde enfeksiyonlara neden olmaktadır (3, 5). *Acinetobacter*'lere bağlı ventilatör ile ilişkili pnömoni, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, menenjit, peritonit gibi enfeksiyonların çok büyük bir bölümünden *A. baumannii* sorumludur (3, 7).

Viral solunum yolu enfeksiyonlarında, sıklıkla süperenfeksiyonlar ve koenfeksiyonlar görülmektedir (8). COVID-19 nedeni ile bazı hastalarda ciddi solunum problemleri yaşanmakta, hatta hastaların %5-15'inde yoğun bakım ihtiyacı ve mekanik ventilasyon desteği gerekmektedir (9, 10). Viral enfeksiyona karşı gelişen adaptif immün cevap, konağın bakteriyel enfeksiyona karşı doğuştan gelen innate immün yanıtını zayıflatmaktadır. Bu durum, COVID-19'lu hastaların akciğerlerinde virüs eredike olduğu zaman sekonder bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkışını açıklamaktadır (8). Mekanik ventilasyon, immünsüpresif kullanımı, karbapenem ve 3. kuşak sefalosporinler gibi önceden antibiyotik kullanma öyküsü, kronik akciğer hastalığı, malignensiler, invazif girişimler ve *Acinetobacter* ile

kolonizasyon bu enfeksiyona eğilimi arttırmaktadır (11, 12).

COVID-19 ile ilişkili ölümler, özellikle komorbiditesi olan yaşlılarda görülsa de yoğun bakımlarda entübasyon sonucu ortaya çıkan nozokomiyal pnömoniler önemli risk faktörüdür (13). *A. baumannii*, birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olmakla birlikte mobil genetik unsurları sayesinde birçok antibiyotik grubuna karşı hızla direnç geliştirebilmektedir (12). Sürveyans bulguları, Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *A. baumannii*'nin aminoglikozitler, florokinolonlar ve karbapenemlerden oluşan gruba karşı direncinin, %74 ile %86 arasında değiştiğini göstermiştir (14). Karbapenem dirençli *A. baumannii* (CRAB), hastane enfeksiyonlarına neden olan önemli bir halk sağlığı tehdididir (15). CRAB izolatları, polimiksinler ve tigesiklin dışında tüm antibiyotiklere dirençlidir (16). Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *A. baumannii* izolatlarına karşı en etkili antimikrobiyal ajan kolistin olarak bulunmuştur (17). Ancak son yıllarda kolistin ve tigesikline direnç gösteren panrezistans *A. baumannii* izolatları bildirilmektedir (16).

Sunulan bu çalışmada, iki yıllık sürede yoğun bakım ünitelerindeki hastaların ETA örneklerinden izole edilen *A. baumannii*'ye karşı antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi ve Mart 2020 yılında başlayan COVID-19 pandemisinin bu oran üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2019 Ocak ile 2020 Aralık ayları arasında yoğun bakım ünitelerinden laboratuvarımıza gönderilen ETA örneklerinden izole edilen toplam 74 adet *A. baumannii* suşu dahil edilmiştir. ETA örnekleri steril şartlarda bir kateter yardımı ile endotrakeal tüpün içinden serum fizyolojik verilip, aspire edilmesiyle elde edilmiştir. Aynı hastada birden fazla üreme olduysa, ilk üreme çalışmaya dahil edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde 48 saatten az kalan hastalar ve 48 saatten önce enfeksiyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

ETA örnekleri, %5 kanlı agar, eosin metilen mavisi ve çikolatamsı agara ekildikten sonra 37 °C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Mikroorganizmaların koloni

morfolojisi, gram boyanma özellikleri ve biyokimyasal testleri (oksidaz ve katalaz) değerlendirilmiştir. Kesin tür tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri için 0,5 Mcfarland bulanıklığında süspansiyonlar hazırlanarak, Vitec 2 Compact® (bioMerieux, Fransa) otomatize sistem ile Vitec 2 ID-AST® kartları kullanılmıştır. İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılık testleri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına uygun olarak çalışılmıştır. Clinical and Laboratory Standards Institutes (CLSI) ve EUCAST tarafından tigesiklin için onaylanmış minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sınır değeri bulunmamaktadır. Bu nedenle Gıda ve İlaç Dairesi-Food and Drug Administration (FDA) tarafından *Enterobacteriaceae* için önerilen MİK sınır değeri ($\leq 2 \mu\text{g/mL}$, duyarlı) dikkate alınmıştır (18). Kalite kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan antibiyotik grupları; antipsödomonal penisilin ile birlikte beta laktam inhibitörü (piperasilin/tazobaktam), sülfonamid (trimetoprim/sulfametaksazol), sefalosporin (seftazidim), antipsödomonal kinolon (siprofloksasin), aminoglikozidler (gentamisin, amikasin), karbapenemler (imipenem, meropenem), tigesiklin ve kolistindir.

İzolatlar, tüm antibiyotikler içinde, bir ile üç antibiyotik grubuna dirençli ise ÇİD, bir ya da iki antibiyotik grubu dışında tüm ilaçlara dirençli ise, “aşırı ilaç dirençli” (AİD), mevcut tüm antibiyotiklere dirençli ise “tüm ilaç dirençli” (TİD) olarak tanımlanmıştır.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.01.2021/137

tarif ve 2021/2/14 numaralı etik onay alındı ve Helsinki Bildirgesi'ne bağlı kalındı.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplara göre normal dağılan hasta yaşının karşılaştırılmasında, bağımsız iki örnek t testi kullanılmıştır. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum) şeklinde kategorik veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda, hastanemiz yoğun bakım servislerinde yatan hastaların ETA örneklerinin 2019 yılında 18, 2020 yılında ise 56 tanesinden *A. baumannii* izole edilmiştir. Örneklerin 49'u erkek, 25'i kadın hastalardan alınmıştır. *A. baumannii* en sık olarak 3. basamak yoğun bakımdaki hastaların örneklerinde saptanmıştır. Vakaların %24'ü 2019 yılında, %76'sı 2020 yılında tespit edilmiştir. Pandeminin izole edilen *A. baumannii* sayısını %311 oranında arttırdığı saptanmıştır. Hastalara ait yaş bilgileri tablo 1'de belirtilmiştir. Gruplara göre hastaların yaş ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ve COVID-19 pandemi dönemindeki hastaların daha genç olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$). Pandemi döneminde hasta ölüm oranlarında bir önceki yıla göre artış görülmemiştir ($p = 0,628$).

Tablo 1. Gruplara göre hasta yaşının karşılaştırılması

	Ort. \pm s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Test istatistiği	p
Grup				
2019 Yılı	83,0 \pm 8,3	83,0 (67,0 - 98,0)	t=4,487	<0,001
2020 Yılı	70,5 \pm 14,9	72,5 (20,0 - 92,0)		
Toplam	73,5 \pm 14,6	75,5 (20,0 - 98,0)		
Cinsiyet				
Erkek	70,5 \pm 15,3	74,0 (20,0 - 98,0)	t=-2,579	0,012
Kadın	79,4 \pm 11,1	84,0 (57,0 - 94,0)		

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği

İki yıllık dönemde *Acinetobacter* pozitif yoğun durumları ve solunum destek ihtiyacı ve cinsiyetlerin bakım hastalarının altta yatan hastalıkları, mevcut dağılımı tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	2019 Yılı	2020 Yılı	Toplam	Test istatistiği	p
Hastalıklar					
COVID 19	0 (0)	37 (66,1)	37 (50)	$\chi^2 = 49,942$	<0,001
Akut solunum yetmezliği	0 (0)	2 (3,6)	2 (2,7)		
Pnömoni	1 (5,6)	5 (8,9)	6 (8,1)		
KOAH, pnömoni	5 (27,8)	2 (3,6)	7 (9,5)		
KOAH, kalp yetmezliği	1 (5,6)	2 (3,6)	3 (4,1)		
KOAH	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,4)		
KOAH , HT	2 (11,1)	0 (0)	2 (2,7)		
Alzheimer, solunum yetmezliği	1 (5,6)	3 (5,4)	4 (5,4)		
KOAH, lösemi	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Akut solunum yetmezliği, SVH*	3 (16,7)	1 (1,8)	4 (5,4)		
Akut solunum yetmezliği, SVH, Ca ⁺	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,4)		
Solunum yetmezliği, kafa içi travma	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği	3 (16,7)	0 (0)	3 (4,1)		
Kaburga kırığı, solunum yetmezliği	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Subdural kanama, solunum yetmezliği	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Mevcut durum					
Hastanede	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)	$\chi^2 = 1,739$	0,628
Ölüm	17 (94,4)	46 (82,1)	63 (85,1)		
Sevk	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Şifa	1 (5,6)	8 (14,3)	9 (12,2)		
Solunum desteği					
Almayan	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,4)	$\chi^2 = 3,309$	0,191
Oksijen inhalasyon	1 (5,6)	5 (8,9)	6 (8,1)		
Mekanik ventilasyon	16 (88,9)	51 (91,1)	67 (90,5)		
Hastalıklar grup					
COVID 19	0 (0)	37 (66,1)	37 (50)	$\chi^2 = 23,786$	<0,001
Diğer hastalıklar	18 (100)	19 (33,9)	37 (50)		
Cinsiyet					
Erkek	8 (44,4)	41 (73,2)	49 (66,2)	$\chi^2 = 5,040$	0,025
Kadın	10 (55,6)	15 (26,8)	25 (33,8)		

*SVH: Serebro vasküler hastalık + Ca: Kanser χ^2 : Ki-kare test istatistiği, F: Fisher’s Exact testi
Bold karakterler arasında istatistiksel fark bulunmaktadır.

İki yılda da, COVID-19 dışı diğer sebeplerle görülmüştür (p=0,191). 2019 ve 2020 yıllarında A. yatan hasta sayılarında ve mekanik ventilasyon *baumannii* suşları için antibiyotik direnç oranları ihtiyaçlarında istatistiksel olarak fark olmadığı tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 2019 ve 2020 yıllarına ait antibiyotik dirençleri

	2019 Yılı	2020 Yılı	Toplam	Test istatistiği	p
Piperasilin-tazobaktam					
Dirençli	18 (100)	55 (98,2)	73 (98,6)	---	---
Duyarlı	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Trimetoprim-sulfametoksazol					
Dirençli	16 (88,9)	53 (94,6)	69 (93,2)	---	0,590 ^F
Duyarlı	2 (11,1)	3 (5,4)	5 (6,8)		
Ceftazidim					
Dirençli	18 (100)	55 (98,2)	73 (98,6)	---	---
Intermed.	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Gentamisin					
Dirençli	17 (94,4)	52 (92,9)	69 (93,2)	---	1,000 ^F
Duyarlı	1 (5,6)	4 (7,1)	5 (6,8)		
Amikasin					
Dirençli	12 (66,7)	17 (30,4)	29 (39,2)	---	0,011 ^F
Duyarlı	6 (33,3)	39 (69,6)	45 (60,8)		
Siprofloksasin					
Dirençli	18 (100)	55 (98,2)	73 (98,6)	---	---
Duyarlı	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Imipenem					
Dirençli	18 (100)	55 (98,2)	73 (98,6)	---	---
Duyarlı	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Meropenem					
Dirençli	16 (88,9)	55 (98,2)	71 (95,9)	χ ² =6,667	0,036
Duyarlı	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		
Intermed.	2 (11,1)	0 (0)	2 (2,7)		
Tigesiklin					
Dirençli	0 (0)	5 (8,9)	5 (6,8)	χ ² =21,648	<0,001
Duyarlı	16 (88,9)	15 (26,8)	31 (41,9)		
Intermed.	2 (11,1)	36 (64,3)	38 (51,4)		
Kolistin					
Dirençli	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)	---	---
Duyarlı	18 (100)	55 (98,2)	73 (98,6)		

χ²: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi

Her iki dönemde de direnç en fazla, piperasilin/ tazobaktam, seftazidim, siprofloksasin ve imipeneme karşı görülmüştür. İki döneme bakıldığında, amikasin direnci 2020 yılında daha az oranda görülmüştür. Bu çalışmada tüm izolatlarda, kolistin direnci bir hastada (%1,4) gözlenirken, tigesiklin direnci beş hastada (%6,8) saptanmıştır. 38 hasta (%51,4) ise tigesikline orta derecede duyarlı olarak bulunmuştur.

Bir izolat (%1,4), ceftazidim dışındaki tüm antibiyotiklere duyarlı olarak bulunmuştur. *A. baumannii* suşları için antibiyotik direnç paternleri tablo 4'te gösterilmiştir.

73 *A. baumannii* izolatının çoğul antibiyotik direncine bakıldığında ÇİD %22,9 (n:17), AİD %74,3 (n:55), TİD %1,4 (n:1) olarak bulunmuştur.

2020 yılında COVID-19 ve diğer hastalıklara göre ölüm durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,073). Tablo 5'te yıl ayrımı yapmaksızın hastalık gruplarına göre ölüm durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (p=0,327).

Tablo 4. *A. baumannii* suşları için antibiyotik direnç paternleri

	2019 Yılı	2020 Yılı	Toplam	Test istatistiği	p
İlaç rezistans paterni					
Duyarlı	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)	x ² =3,824	0,281
ÇİD	7 (38,9)	10 (17,9)	17 (23)		
AİD	11 (61,1)	44 (78,6)	55 (74,3)		
TİD	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,4)		

ÇİD: Çoklu ilaç direnci, AİD:Aşırı ilaç direnci, TİD:Tüm ilaçlara dirençli,
x²: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi

Tablo 5. Hastalık gruplarına göre ölüm durumunun karşılaştırılması

Grup	Ölüm durumu	Covid 19	Diğer hastalıklar	Toplam	Test istatistiği	p
2019 Yılı	Sağ	---	1 (5,6)	1 (5,6)	---	---
	Ölüm	---	17 (94,4)	17 (94,4)		
2020 Yılı	Sağ	4 (10,8)	6 (31,6)	10 (17,9)	---	0,073 ^F
	Ölüm	33 (89,2)	13 (68,4)	46 (82,1)		
Toplam	Sağ	4 (10,8)	7 (18,9)	11 (14,9)	x ² =0,961	0,327
	Ölüm	33 (89,2)	30 (81,1)	63 (85,1)		

x²: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sunulan bu çalışmada, 2019 ve 2020 yıllarında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden gelen ETA kültürlerinde üreyen *A. baumannii*'nin direnç profilleri ve bu direnç profil oranları üzerinde COVID -19 pandemisinin etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. 2019 yılında 7 (%38,9), 2020 yılında 10 (%17,8) , iki yılda ise toplam 17 (%23,0) hastada ÇİD saptanmıştır. 2019, 2020 ve toplamda AİD sırasıyla, 11 (%61,1), 44 (%78,5) ve 55 (%73,3) hastada saptanmıştır. TİD ise sadece 2020'de bir (%1,8) hastada saptanmıştır.

A. baumannii, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, insan sağlığı için en tehlikeli olan ve yeni antibiyotiklere acilen ihtiyaç duyulan patojenler içinde öncelikli 1 kategorisinde yer almaktadır (19). Yapılan çalışmalarda *A. baumannii*'nin en sık yoğun bakım ünitelerinde ve solunum yolu örneklerinden izole edildiği saptanmıştır. Direnç gelişiminde çeşitli faktörler etkili olmaktadır. Bunlardan başlıcaları, mikroorganizmanın hastane ortamında yaşamını sürdürebilme yeteneği, uygunsuz ve yoğun antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, trakeostomi, entübasyon, santral kateterizasyon ve üriner kateterizasyon gibi invazif girişimlerdir (20, 21).

Çalışmamızda, 2020 yılında COVID-19 ve diğer hastalıklarda ölüm durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,073$). Yıl ayrımı yapılmaksızın hastalık gruplarına göre ölüm durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,327$). 2020 yılında yoğun bakıma kabul edilen COVID-19 hasta sayısı fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak ölüm oranlarını arttırmamıştır. Bu sonuçlar, ölümlerin COVID-19'dan ziyade *Acinetobacter* enfeksiyonu ile ilgili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda *Acinetobacter* enfeksiyonu sayısı pandemiden sonra %311 oranında artmış olmakla birlikte ölüm oranları aynı şekilde artmamıştır. 2019 yılında 18 hastanın 17 (%94,4)'si ölümlenirken, pandemide 56 hastanın 46 (%82,1)'si ölmüştür. Bu durum üç sebeple

açıklanabilir. Birincisi hastaların ortalama yaşlarının pandemi sonrası dönemde daha genç olması, ikincisi COVID-19'dan dolayı enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı sıkıya uyulması ve iki enfeksiyon hastalıkları uzmanının primer olarak yoğun bakımlardan sorumlu olması ile açıklanabilir. Üçüncü olarak, pandemi öncesi yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar genellikle yatalak, sürekli bakıma muhtaç hastalar iken, pandemideki hastaların çoğunun polikliniklerden yoğun bakıma yatışı yapılan solunum sıkıntısı olan hastalar olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda iki yılın toplamında COVID-19 dışı 37 hastanın 30'u (%81,1) ölümlenirken, COVID-19 pozitif 37 hastanın 33 (%89,2)'ü ölmüştür. Sharifipour ve ark. solunum yollarında *Acinetobacter* enfeksiyonu olan COVID-19 hastalarının tamamının öldüğünü bildirmişlerdir (22).

Sağmak ve arkadaşları, ETA örneklerinden izole edilen bakteriler arasında en sık *A. baumannii*'yi (%49,5) saptamışlardır. Türkiye'de, *A. baumannii* oranının yüksek olması, örneklerin ağır hastaların olduğu 3. basamak dahili ve cerrahi yoğun bakımda yatan hastalardan gelmesi, enfeksiyon ve kolonizasyon ayrımının yapılamamasına bağlanmıştır (23). Ülkemizde amikasin ve gentamisin direnci için farklı direnç oranları bildirilmektedir. Gözütok ve ark. gentamisin ve amikasin için direnç oranını sırasıyla %54 ve %59 bildirirken, Şimşek ve ark. amikasin için %55,7, gentamisin için %66,9 ve tobramisin için %47,5 olarak bildirmişlerdir (20,24). Bizim çalışmamızda gentamisin direnci 2019 ve 2020 yıllarında sırasıyla %95,4 ve %92,9, amikasin direnci %66,7 ve %30,4 olarak saptanmıştır. İki yılın toplamında gentamisin ve amikasin direncinin sırasıyla %93,2 ve %39,2 olduğu görülmüştür. Bu bulgulara göre özellikle amikasinde belirgin olmak üzere gentamisin direnç oranlarında bir önceki yıla göre azalma gözlenmiştir. Benzer durum Eroğlu ve ark. tarafından da gösterilmiştir. Araştırmacılar, gentamisin direncini 2006 ve 2011 yıllarında sırasıyla %64,3 ve % 52,6 olarak saptamışlardır (25). Zamanla aminoglikozid direncindeki bu azalmanın antibiyotiklerin sınırlı kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca

amikasin direncinin daha düşük olması, aminoglikozid modifiye edici enzimlerden gentamisine göre daha az etkilenmesi ile açıklanabilir. Ancak bu durumu doğrulamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Ciddi klinik tablolara neden olan *Acinetobacter* enfeksiyonlarında monoterapi yerine kombine antibiyotik tedavileri verilmelidir. Tedavide, imipenem aminoglikozid kombinasyonu ilk tercih edilecek antibiyotikler olmalıdır (3).

Florokinolonlar kullanıma girdikten sonra bu antibiyotiklere karşı zamanla direnç artışı ortaya çıkmıştır. *A. baumannii* suşlarının florokinolonlara %19,9-100 oranında dirençli olduğu bildirilmiştir. Karşılıklı ve ark. 2004 yılında yaptıkları çalışmalarında bu patojen için norfloksasin direncini %19,9, siprofloksasin direncini %37,2 olarak saptamışlardır. Ancak yakın zamanda yapılan diğer çalışmalarda direnç oranlarının, siprofloksasin için %94,3 ve levofloksasin için %95,5 hatta %100 kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (4,20,24,26). Sunulan bu çalışmada iki yılın toplamında siprofloksasin direnci %98,6 olarak saptanmış olup, ülkemiz direnç verileri ile uyumlu görülmektedir.

Son yıllarda karbapenemlerin ampirik tedavide sık kullanılması ile birlikte giderek artan direnç ortaya çıkmıştır (24). Karbapenemlere direnç gelişimde, metallobetalaktamazlar ve/veya D beta laktamazlar ile karbapenemlerin hidrolize olması önemli bir mekanizmadır (27). Şimşek ve Demir tarafından, imipenem ve meropenem direnci sırasıyla %95,3 ve %96,1 olarak belirtilmiştir (20). Ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda, Sağmak ve ark. *Acinetobacter* izolatlarında karbapenem direncini %97,7 (23), Aydemir ve ark. ise, 2015-2016 yıllarında ETA kültürlerinde *Acinetobacter* izolatları için imipenem direncini %93,3 olarak saptamışlardır (28). Şirin ve ark. ise kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarında karbapenem direncini %90,4 olarak bulmuşlardır (29).

Sentry antimikrobiyal sürveyans çalışmasında, Asya, Pasifik ve Latin Amerika bölgelerinden toplanan *A. baumannii* izolatlarında imipenem

duyarlılıkta önemli derecede azalma tespit edilmiştir. İmipenem duyarlılık 2006 yılında %65,8 iken 2009 yılında %40,2'ye düşmüştür. Karbapenemlere ve diğer antibiyotiklere karşı artan direnç tedavi seçeneklerini de sınırlamaktadır (30). DSÖ'nün Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) 2017 raporu için ülkemizden 67 laboratuvar veri sağlamış olup, *A. baumannii*'nin karbapenemlere %93 oranında dirençli olduğu saptanmıştır (31). Bu rapor verilerine göre ülkemizdeki karbapenem direnci diğer ülkelerden farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda, 2019 yılında meropenem ve imipenem için direnç oranları sırasıyla %88,8 ve %100 iken, 2020 yılında ise her iki antibiyotik için direnç oranı %98,2 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, ülkemizde yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekte iken dünyadaki çalışmalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. *A. baumannii*'nin antibiyotik duyarlılığının bölgelere göre incelendiği bir çalışmada imipenem direnci dünyada en yüksek Ortadoğu'da (%91,4) en düşük Kuzey Amerika'da (%36,2) saptanmıştır (31). Çalışmamızda antibiyotik direncinin yüksek oranda saptanmasının nedeni, örneklerin yoğun bakım ünitelerinde nispeten ağır ve kronik hastalardan elde edilmiş olmasıdır. İlaçlara direnç gelişiminde; uzun süren hastane yatışları, yoğun bakım ünitelerinde invazif işlemler yapılmış olması, yoğun bakıma gelmeden önce geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca karbapenemlere direncin bu denli yüksek olması yoğun bakımlarda ampirik tedavide sık tercih edilmelerinden kaynaklanabilir. Hastanemizdeki yüksek direnç oranı göz önüne alındığında ampirik tedavide, karbapenemlerin tek başına tercih edilmemesi gerektiği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada imipenem direnci ile tigesiklin direnci arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmıştır. CRAB'ın, tigesiklin ve kolistine direnç geliştirme eğiliminde olduğu bildirilmektedir (20). Bazı ÇİD *A. baumannii* izolatlarında tigesikline karşı yüksek düzeyde direnç bildirilmektedir.

Bu izolatlarda tigesikline duyarlılıktaki azalma, multidrug eflux pompa sisteminin aşırı ekspresyonu ile açıklanmaktadır (32). Ülkemizde Vitec 2 otomatize sistem kullanılarak yapılan çalışmalarda, geniş spektrumlu bir ilaç olan tigesikline karşı direnç %3-%49,3 arasında bildirilmiştir (20,24,25,33). Kullanılan yöntemlere göre direnç oranları farklı olarak bulunmaktadır. Şahin ve ark. yaptıkları çalışmada Vitec 2 otomatize sistem ile tigesiklin direncini %49,3, Şirin ve ark. ise Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile %72,4 olarak saptamışlardır (29, 33). Ayrıca Şimşek ve ark. Vitec 2 otomatize sistemini kullanarak tigesiklin direncini %21,7 olarak, broth mikrodilüsyon yöntemi ile %33 olarak saptamışlardır (20). Çalışmamızda, Vitec 2 otomatize sistem kullanılarak 2019 yılında hiçbir vakada tigesiklin için direnç gözlenmezken, 2020 yılında 5 vakada (%8,9), iki yılda toplam 5 vakada (%6,8) direnç saptanmıştır. Bu bulgular, tigesiklin direncinin ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Günümüzde *A. baumannii*'ye karşı en etkili ve direnç oranı en az olan antibiyotik kolistindir. Karbapenemlere olan direnç, yan etkilerine rağmen kolistini tedavi seçeneği haline getirmektedir (24). Sentry programı kapsamında 2006-2009 yılları arasında Avrupa'daki *A. baumannii* izolatları %99,1 oranında kolistine duyarlı olarak saptanmıştır (30). 2019 yılı Ulusal Sağlık Hizmetleri İle İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı özet raporunda; CRAB %72,6 iken, kolistin dirençli *A. baumannii* %5,07 olarak bildirilmiştir (34). Yukarıdaki yayınlarda görüldüğü gibi kolistin direnç oranı zamanla artmaktadır. Yoğun bakımlarda enfeksiyon etkeni olan *A. baumannii*'nin antibiyotik duyarlılıklarının incelendiği çok merkezli bir çalışmada karbapenem direnci %99,4, antibiyotik gradient testi ile tigesiklin direnci %1,7, mikrodilüsyon ile kolistin direnci %1,2 olarak saptanmıştır (17). Kolistin duyarlılığını saptamada E test ve Vitec 2 otomatize sistemin performansı yeterli değildir. Bu nedenle kolistine dirençli izolatların broth mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanması gereklidir (20). Yapılan çalışmalarda,

broth mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen sonuçlar ile Vitec 2 arasında çok belirgin farklar olduğu gösterilmiştir (20). Çalışmamızda 2019 yılında kolistin direnci görülmezken, 2020 yılında bir vakada (%1,8), iki yıl toplamında %1,4 oranında kolistine direnç saptanmıştır. Nisbeten düşük kolistin direncinde çalışılan yöntem, hastane mikroflorası ve coğrafi bölge etkisinin olduğu düşünülmektedir.

COVID-19 hastalarında, solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakımlarda entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 pozitif 19 hastanın 17'sinde *A. baumannii* izole edilmiş olup, test edilen tüm antibiyotiklere yüksek düzeyde direnç saptanırken kolistin direnci de %52 olarak bildirilmiştir (13). COVID-19 pozitif, ÇİD vakalarının incelendiği bir çalışmada, daha önce karbapenem grubu ilaç almamış olan hastaların klinik örneklerinde CRAB üremiştir. Bu hastaların tümü aynı yoğun bakım ünitesinde bulunmuş ve ortam kültürlerinde CRAB pozitifliği saptanmıştır. Bu durum patojenin ortamlardan hastalara geçtiğini ve yayıldığını göstermektedir (35). 2019 yılında, henüz COVID-19 pandemisinin başlamadığı dönemde, *A. baumannii* suşlarında AİD %61,1 oranında saptanırken, pandemi bu oran %78,6'ya çıkmıştır. Direnç paternleri açısından bakıldığında iki yıl için istatistiksel olarak fark saptanmamış olup, COVID-19'un direnç artışına yol açmadığı görülmüştür (p=0,281).

COVID-19 pandemisinde yoğun bakım ünitelerinde hasta sayısındaki artışa paralel olarak, nitelikli hemşire ve personel ihtiyacı da artmıştır. Mevcut yardımcı personelin COVID-19 ile enfekte olmaları bu süreci daha da zorlaştırmıştır. Bu nedenle hasta başına düşen eğitilmiş ve deneyimli personel sayısında azalma, COVID-19 pozitif yoğun bakım ihtiyacı olan hastalara uygulanan endotrekeal tüp, kateterizasyon ve diğer invaziv girişimler hastaları *A. baumannii* açısından duyarlı hale getirmiştir.

A. baumannii'nin antimikrobiyal ilaçlara karşı direnci her geçen gün artmaktadır. Ulusal

Nozokomiyal Enfeksiyonlar Takip Sistemi verilerine göre *A. baumannii*'nin imipenem direncinin 1986-2003 yılları arasında %0'dan %42'ye arttığı bildirilmiştir (36). Asya ülkelerinde bu patojene karşı ÇİD %82 ve AİD %51,1 oranında oldukça yüksek olarak saptanmıştır (37).

Sunulan çalışmamızda iki yıllık sürede ÇİD %23, AİD %73,3 ve TİD ise %1,8 olarak saptanmıştır. Hastanemizdeki AİD oranının yüksek olmasının, yoğun bakımlarda kolonize olan dirençli *A. baumannii* ile hastalarımızın enfekte olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları ile mücadelede; akılcı antibiyotik kullanımı, kombinasyon terapileri, bakteriofaj tedavileri, eflüx pompa inhibitörleri, antibiyofilm ajanlar, doğal antimikrobikler ile ilgili araştırmalar tüm dünyada artmaktadır (3). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, ÇİD ve AİD'li *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin sulbaktam kombinasyonunun, kolistin-tigesiklin kombinasyonuna ve sadece tigesiklin tedavisine göre daha başarılı olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada bu mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyemilerde tigesiklinin etkili olmadığını bildirilmiştir (38). Ancak çalışmamızdaki *Acinetobacter* suşlarının piperasilin/tazobaktam karşı oldukça dirençli olduğu görülmüştür. Hastanemizde tedavi başarısını arttırmak, antimikrobiyal direnç gelişimini önlemek açısından kolistin, tigesiklin veya amikasin içeren kombinasyon tedavilerinin kullanılmasının önemli olacağı düşünülmektedir.

Amikasin ve tobramisin, ÇİD *A. baumannii* izolatlarına etkili olabilen aminoglikozitlerdir. Birçok ilaca dirençli *A. baumannii* izolatı amikasin ve tobramisine orta düzeyde duyarlı kalabilir (39).

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi, kolistin ve tigesiklinin antibiyotik duyarlılık testi için altın standarttır. Çalışmamızda kolistin ve tigesiklin direnci otomatize sistem ile tespit edilmiş olup, her iki antibiyotik için direncin sıvı mikrodilüsyon yöntemi

ile doğrulanmamış olması bu çalışmanın kısıtlılığıdır. Hastanemizde izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyogram sonuçları, hastane salgını açısından uyarıcı olmakla beraber suşlar arasındaki farklılıkları teknik olarak saptamak imkanına sahip değiliz. Moleküler yöntemlerin kullanıldığı testler ile suşlar arasındaki klonal ilişkinin ve direnç mekanizmalarının ortaya konması ile ilgili bir çalışma planlanmaktadır.

Bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda morbidite ve mortalite artmakta, kaygı verici bir şekilde global bir sorun haline gelmektedir. Bu sorun ventilatör gereksiniminin ortaya çıktığı, sekonder enfeksiyonlara eğilimin olduğu COVID-19 hastalarında daha da önemlidir. Medikal enstrümanlar üzerinde ve hastane ortamında uzun süre kalabilen ve enfeksiyöz özelliklerini kaybetmeyen *A. baumannii*'nin personellerin elleriyle kolayca yayılması mücadeleyi zorlaştırmaktadır. *A. baumannii* salgınları, izolasyon, personel eğitimi, el hijyeni, ortam kültürlerinin alınması, hastane ve ekipman dezenfeksiyonu gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve akılcı antibiyotik kullanımı ile önenebilir.

Etkili tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bu enfeksiyonda direnç verilerinin izlenmesi, kullanılan antibiyotiklerin klinik ve mortalite üzerindeki etkilerinin bilinmesi hastanelerin politika geliştirilmesine ışık tutacaktır (40). Bu bakteriye karşı çoklu ilaç direnci nedeni ile tedavide güçlükler yaşansa da enfeksiyonun başlangıcında etkili tedavinin verilmesi hayatta kalmayı artıran en önemli etkidir (27).

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerindeki çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* suşları için tedavi seçenekleri çok sınırlı olmakla birlikte günümüzde kolistin bu suşlara karşı duyarlılığını büyük oranda korumaktadır. Her hastane özelinde direnç paternlerinin belirlenip tedaviye erkenden başlamanın bu enfeksiyon ile mücadelede başarıyı arttıracığı düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:27.01.2021-137 ve Karar No: 2021/2/14).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. Acinetobacter baumannii: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev*, 2013;37(2):130-55.
2. Antimicrobial resistance global report on surveillance: 2014 Summary. Access date: 20.04.2021. Available from: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
3. Emel A, Erač B. Küresel bir tehdit: Acinetobacter baumannii enfeksiyonları, antimikrobiyal dirençte güncel durum ve alternatif tedavi yaklaşımları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2020;77(3): 367-78.
4. Bacakoğlu F, Korkmaz Ekren P, Taşbakan MS, Başarık B, Pullukçu H, Aydemir S, ve ark. Solunumsal yoğun bakım ünitesinde çoklu antibiyotik dirençli Acinetobacter baumannii enfeksiyonu. *Mikrobiyol Bul*, 2009 Oct;43(4):575-85.
5. Piperaki E-T, Tzouveleki L, Miriagou V, Daikos G. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect*, 2019;25(8):951-7.
6. Jung J, Park W. Acinetobacter species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015;99(6):2533-48.
7. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 2008;21(3):538-82.
8. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB life*, 2020;72(10):2097-111.
9. Möhlenkamp S, Thiele H. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. *Herz*, 2020;45(4):329-31.
10. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*, 2020;296(2):E15-E25.
11. Russotto V, Cortegiani A, Graziano G, Saporito L, Raineri SM, Mammina C, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. *Infect Drug Resist*, 2015;8:287-96.
12. Garnacho-Montero J, Timsit J-F. Managing Acinetobacter baumannii infections. *Curr Opin Infect Dis*, 2019;32(1):69-76.
13. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*, 2020;20(1):1-7.

14. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control 2013; Access date: 20.04.2021[Available from:<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>].
15. Carbapenem-Resistant Acinetobacter. Access date: 20.04.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/acetobacter-508.pdf>.
16. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of Acinetobacter infections: a century of challenges. *Clin Microbiol Rev*, 2017;30(1):409-47.
17. Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK. 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(1):1-9 <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0319-8>.
18. Zarkotou O, Pournaras S, Altouvas G, Pitiriga V, Tziraki M, Mamali V, et al. Comparative evaluation of tigecycline susceptibility testing methods for expanded-spectrum cephalosporin-and carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *J Clin Microbiol*, 2012;50(11):3747-50.
19. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2018;18(3):318-27.
20. Şimşek M, Demir C. Determination of Colistin and Tigecycline Resistance Profile of Acinetobacter Baumannii Strains from Different Clinical Samples in a Territory Hospital in Turkey. *J Health Sci Med Res*, 2020;38(2):81-91.
21. Çalışkan A, Kırışçı Ö. Bir devlet hastanesinde 2013-2018 döneminde Acinetobacter enfeksiyonlarında antibiyotik duyarlılığı ve çoğul antibiyotik direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2020;77(4): 487-92.
22. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*, 2020; 20: 646. Published online 2020 Sep 1.
23. Sağmak-Tartar A, Özer AB, Ulu R, Akbulut A. Endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları: Bir yıllık retrospektif analiz. *Klimik Derg*, 2018;31(1):56-60.
24. Gozutok F, Sariguzel F, Celik I, Berk E, Aydın B, Guzel D. Investigation of antimicrobial resistance rates of Acinetobacter baumannii strains from nosocomial infections. *Ankem Derg*, 2013;27(1):7-12.
25. Eroğlu C, Ünal N, Karadağ A, Yılmaz H, Acuner İÇ, Günaydın M. Acinetobacter species isolated from various clinical specimens between 2006-2011 years and their susceptibilities against antibiotics. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2016;73(1):25-32.
26. Karşlıgil T, Balci I, Zer Y. Antibacterial sensitivity of Acinetobacter strains isolated from nosocomial infections. *J Int Med Res*, 2004;32(4):436-43.
27. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*, 2006;12(9):826-36.
28. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Aydemir Y, Karabay O, Altındaş 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.
29. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Bayram A, Yılmaz Hancı S, Şamlıoğlu P, et al. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017;74(4):269-78.
30. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother*, 2011;66(9):2070-4.
31. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, Badal RE. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of Acinetobacter baumannii. *Int J Antimicrob Agents*, 2016;47(4):317-23.
32. Eliopoulos GM, Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*, 2008;46(8):1254-63.

33. Şahin AR, Doğruer D, Nazik S, Aktemur A, Öksüz H, Murat A, et al. Hastane kökenli patojenlerde artan antimikrobiyal direnç sorunu: Acinetobacter baumannii. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019;4(2):156-69.
34. Hekimoğlu C. BE, Meşe E. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu 2019. Erişim tarihi: 20.04.2021. Erişim adresi: <https://www.researchgate.net/publication/342282560>.
35. Gottesman T, Fedorowsky R, Yerushalmi R, Lellouche J, Nutman A. An outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in a COVID-19 dedicated hospital. J Infect Prev, 2021 Mar; 3(1): 100113. Published online 2021 Jan 9.
36. McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment. Clin. Infect. Dis, 2006;42(Supplement_2):S65-S71.
37. Chung DR, Song J-H, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang S-G, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. Am J Respir Crit Care Med, 2011;184(12):1409-17.
38. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisanthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis. J Antimicrob Chemother, 2018;73(1):22-32.
39. Yadav R, Landersdorfer CB, Nation RL, 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.
40. Kofteridis DP, Andrianaki AM, Maraki S, Mathioudaki A, Plataki M, Alexopoulou C, et al. Treatment pattern, prognostic factors, and outcome in patients with infection due to pan-drug-resistant gram-negative bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020 May;39(5):965-70.
41. Alhaddad MS, AlBarjas AK, Alhammar LE, Al Rashed AS, Badger-Emeka LI. Molecular characterization and antibiotic susceptibility pattern of Acinetobacter baumannii isolated in intensive care unit patients in Al-Hassa, Kingdom of Saudi Arabia. International Int J Appl Basic Med Res, Jan-Mar 2018;8(1):19-23.